

GBManalizerApp: Una aplicación para la segmentación tridimensional automática del glioblastoma multiforme

Alexander Mulet de los Reyes^{1,2,*}, María Elena Buemi³, Julio Jacobo Berlles³, Karina Breitburd⁴ and Cecilia Suárez^{1,2}

¹ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Física. Buenos Aires, Argentina.

² CONICET - Universidad de Buenos Aires, Instituto de Física Interdisciplinaria y Aplicada (INFINA). Buenos Aires, Argentina.

³ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Computación. Buenos Aires, Argentina.

⁴ Hospital Alemán, Servicio de Neurocirugía, Buenos Aires, Argentina.

*amuletdelosreyes@df.uba.ar

Abstract. El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario más agresivo y de peor pronóstico en adultos. Aunque raramente metastatiza, su alta capacidad invasiva es considerada una de las causas de su casi inevitable recurrencia, lo que reduce su sobrevida media a aproximadamente 15 meses. En este trabajo se propone desarrollar una aplicación (GBManalizerApp) capaz de segmentar de manera tridimensional y automática el GBM, discriminando la masa tumoral activa de su necrosis interna y del usualmente extenso y difuso edema periférico. La aplicación es Matlab-dependiente. El método de pre-procesamiento de imágenes utiliza el software SPM12. El algoritmo de segmentación implementado combina técnicas clásicas de procesamiento de imágenes con una red neuronal del tipo perceptrón multicapa alimentada por características radiómicas seleccionadas a partir de imágenes de resonancia magnética (RMN) en sus cuatro modalidades básicas. La herramienta CAD (Computer Assisted Diagnosis) desarrollada permite: 1) Cargar las imágenes de RMN en sus principales modalidades (T1, T1c, T2 y FLAIR) y formatos (DICOM o NifTI). 2) Anonimizar las imágenes. 3) Modificar su visualización ajustando el tamaño y/o contraste. 4) Pre-procesar las imágenes (corregistrar a una misma plantilla anatómica, interpolar a una misma resolución y extraer el cráneo). 5) Segmentar las imágenes. La comparación entre nuestro método de pre-procesamiento y el de los desafíos anuales de segmentación de tumores cerebrales (BraTS) arroja una correlación máxima media del 81%. El método de segmentación, por su lado, ha demostrado una exactitud del 83.9% y coeficientes de similitud Dice del 89.3, 80.7, 79.7 y 66.4% para la región de interés (ROI), tumor activo, edema y necrosis, respectivamente. La GBManalizerApp aquí propuesta y disponible online sienta las bases para el desarrollo local de una nueva herramienta CAD de utilidad clínica en el diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme.

Keywords: Glioblastoma multiforme, Segmentación automática, App, Radiómica, Redes neuronales

1 Introducción

Los gliomas, tumores derivados de células madre o precursores gliales, son, junto con los meningiomas, los tumores cerebrales primarios más frecuentes [13,29]. Dentro de este grupo, el glioblastoma multiforme (GBM) o astrocitoma de grado IV, es el más agresivo y de peor pronóstico [9,24]. Aunque raramente metastatiza, su alta capacidad de invadir tejido cerebral periférico sin que esto pueda ser visualizado por los métodos de diagnóstico convencionales es considerado una de las causas de su casi inevitable recurrencia, lo que reduce su sobrevida media a aproximadamente 15 meses. Esto plantea un importante desafío a la oncología actual, para lo cual la radiómica médica profunda, especialmente la aplicada a imágenes de resonancia magnética (RMN) multimodales, puede resultar de gran utilidad [22,7].

La radiómica médica es un campo del análisis de imágenes médicas que se enfoca en la extracción, por métodos computacionales, de numerosos rasgos o características cuantitativas relacionadas con la intensidad, textura y forma de la imagen, que pueden eventualmente traducirse en información de relevancia clínica. En los últimos años, esta especialidad ha incorporado métodos del aprendizaje automático [31,28]. Una etapa inicial y fundamental de la radiómica es la segmentación de la región de interés (ROI), lo que debe hacerse en forma automática debido a la gran cantidad de imágenes que maneja.

Se ha utilizado ampliamente la radiómica en la segmentación, diagnóstico, pronóstico, evaluación del tratamiento, detección de pseudo-progresión, y predicción de recurrencia o sobrevida del GBM [1]. Sin embargo, los modelos basados en esta técnica presentan obstáculos que muchas veces impiden que puedan llegar a ser implementados clínicamente a través de herramientas CAD (Computer Assisted Diagnosis) [27]. Algunos de estos obstáculos provienen de la falta de estandarización del proceso radiómico y/o la falta de validación de los modelos derivados [26], para lo cual se han propuesto criterios útiles a seguir [15].

La segmentación automática del GBM es particularmente compleja no solo debido a la alta heterogeneidad intra e intertumoral de este tipo de tumor [20], sino también a que es necesario incluir dentro de la ROI la usualmente extensa y difusa zona de edema peritumoral, que en gran parte se encuentra infiltrada por células tumorales [6]. Esto plantea un problema abierto que la Universidad de Pennsylvania aborda a través de competencias anuales de segmentación automática (Brain Tumor Segmentation o BraTS challenges, <https://www.med.upenn.edu/cbica/brats/>) [21,5]. Recientemente, se están utilizando Transformers para lograr este objetivo [19]. En cuanto a servicios de segmentación automática de gliomas de alto grado, la Universidad Politécnica de Valencia ofrece online ONCOhabitats, patentado en España y Estados Unidos; actualmente bajo validación clínica (<https://www.oncohabitats.upv.es/>).

En este trabajo presentamos la GBManalizerApp: una aplicación que logra segmentar tridimensional y automáticamente al glioblastoma multiforme, subsegmentando a su vez no sólo la masa tumoral activa y su necrosis interna, sino también el amplio y difuso edema peritumoral. El método de segmentación utilizado ya ha sido presentado previamente en [23].

2. Descripción del software

2.1 Requerimientos

Para la instalación del software se requieren al menos 4GB de memoria RAM. La aplicación está diseñada para correr bajo cualquier sistema operativo siempre y cuando tenga instalado el software Matlab en su versión 9.10 o superior (<https://www.mathworks.com/products/matlab.html>). Los archivos necesarios para la instalación de la aplicación GBManalizerApp.exe pueden descargarse del repositorio Github: <https://github.com/amulet1989/GBManalizerApp>.

2.2 Principales pantallas de la aplicación

La aplicación GBManalizerApp está diseñada en primer lugar para cargar, anonimizar y visualizar series de imágenes de RMN de pacientes con GBM en sus cuatro modalidades básicas estructurales, a saber: T1, T1c (T1 con contraste de gadolinio), T2 y FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery). Las mismas pueden cargarse en los formatos más comunes de imágenes médicas: DICOM (.dcm) o NIFTI (.nii), a través del menú "File" de la pantalla de carga (Fig. 1, panel superior). Si las imágenes se cargan en DICOM, la aplicación convertirá todos los ficheros DICOM en un único fichero NIFTI, formato que usa internamente.

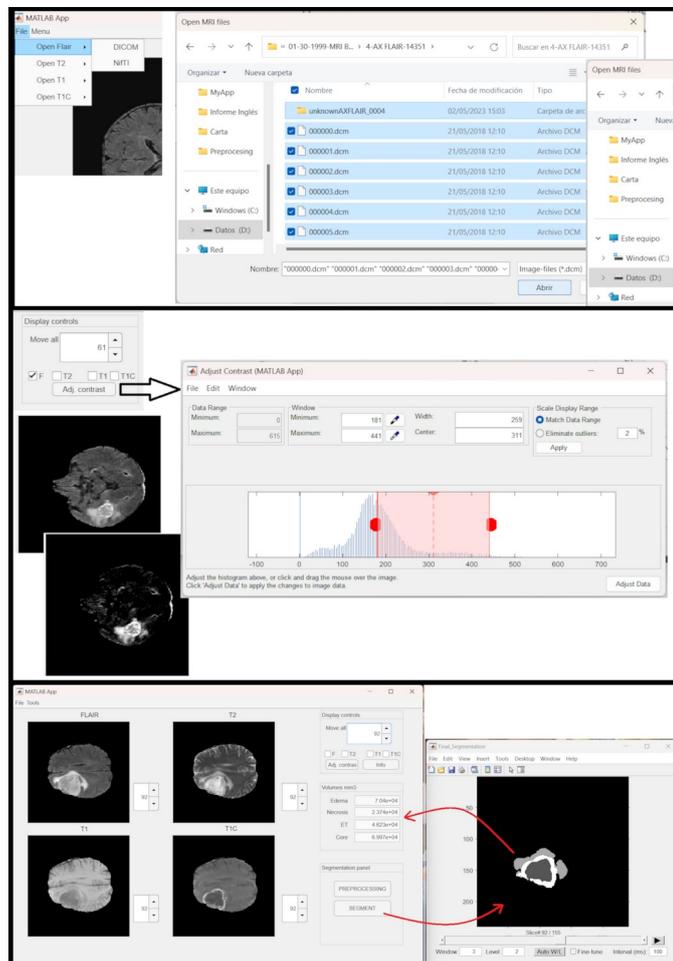


Fig. 1. Principales pantallas de la aplicación. Panel superior: Pantalla de carga de imágenes de RMN. Panel central: Pantalla de manipulación del contraste en los diferentes cortes cerebrales. Panel inferior: Pantalla de pre-procesamiento y segmentación.

La aplicación permite la anonimización de las imágenes a través del paquete “dicomanon” de Matlab, así como la modificación de su visualización a través de la pantalla de visualización (Display controls, Fig. 1, panel central). Marcando el checkbox de la modalidad de RMN deseada y oprimiendo el botón “Adj. Contrast”, se abrirá una nueva ventana que permite modificar el contraste de las imágenes. Además se cuenta con las utilidades de ampliación o reducción “Zoom in” y “Zoom out”, así como con la posibilidad de guardar las imágenes en diferentes formatos.

En el caso de que las imágenes no se carguen ya pre-procesadas, se debe presionar en la pantalla de pre-procesamiento y segmentación el botón “PREPROCESSING” para realizar su pre-procesamiento (Fig. 1, panel inferior). Finalmente, al oprimir el botón “SEGMENT” la aplicación ejecutará el algoritmo de segmentación y abrirá una nueva ventana mostrando, para todos los cortes cerebrales, las segmentaciones del tumor activo, la necrosis y el edema. Asimismo, el panel de volúmenes indicará los volúmenes correspondientes a cada una de estas zonas (el núcleo tumoral o “core” incluye al tumor activo y la necrosis).

2.3 Método de pre-procesamiento

El algoritmo de segmentación que utiliza la aplicación necesita del procesamiento previo de las imágenes (corregistro en la misma plantilla anatómica, interpolación a una resolución común de 1 mm^3 y extracción del cráneo) de las imágenes. Para definir este proceso se utilizaron 20 casos en formato DICOM sin preprocesar de la colección TCGA-GBM (The Cancer Genome Atlas – Glioblastoma, <https://doi.org/10.7937/K9/TCIA.2016.RNYFYUE9>) perteneciente al repositorio de datos TCIA (The Cancer Imaging Archive) [11].

Luego de pasar las imágenes al formato NifTI, se utiliza el paquete “matlabbatch” de Matlab en cada uno de los pasos de pre-procesamiento. Este paquete, desarrollado por el laboratorio Freiburg Brain Imaging, Alemania (<https://www.uniklinik-freiburg.de/fbi.html>), presenta un entorno para ejecutar programas Matlab y está configurado para ejecutar funciones del SPM12 (Statistical Parametric Mapping 12, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). El SPM12, desarrollado por el Wellcome Centre for Human Neuroimaging del University College of London (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk>), es ampliamente utilizado en la comunidad de neurociencias para analizar diferentes tipos de neuroimágenes y contiene un conjunto de funciones, scripts y archivos de datos que, junto a algunas rutinas en C compiladas externamente, implementan un mapeo paramétrico estadístico. El SPM12 es además un software libre y de código abierto que ha permitido durante la última década visualizar, analizar y modelar neuroimágenes de manera precisa y eficiente [12,14].

Un esquema general del pre-procesamiento efectuado se observa en la Fig. 2. En primer lugar se reescala la modalidad T1 respecto de una plantilla T1 normalizada con

un volumen isotrópico de 1mm^3 , utilizando cuadrados mínimos y una transformación lineal espacial de 6 parámetros (cuerpo rígido) [14]. Luego, las imágenes se corregistran de modo de lograr una correspondencia espacial máxima con la plantilla normalizada y se guardan bajo el prefijo “r_”. A continuación, las tres modalidades restantes se reescalan y corregistran respecto del volumen T1 ya procesado a través de una interpolación no lineal B-spline de grado 4 [111, 112, 113], y las imágenes resultantes se guardan bajo el prefijo “cr_”.

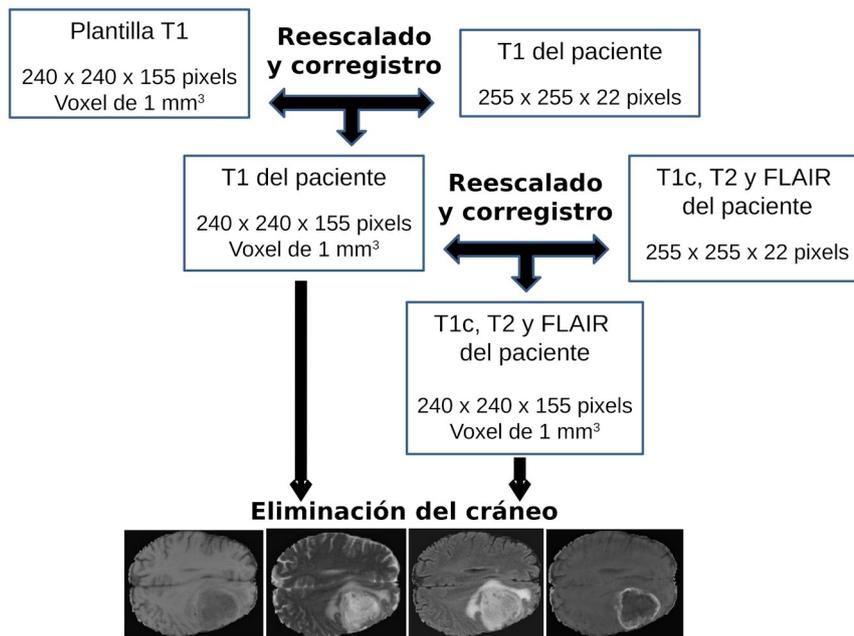


Fig. 2. Esquema del pre-procesamiento de las imágenes de RMN de GBM.

Finalmente, se elimina el cráneo y tejidos blandos (como los ojos) de las imágenes utilizando el método propuesto en *Ashburner et al.* [2], que presenta la opción de segmentar, corregir el sesgo y normalizar espacialmente. Este tipo de segmentación discrimina 5 tipos de tejido (materia gris, materia blanca, hueso, tejidos blandos y líquido cefalorraquídeo) de acuerdo a mapas que definen la probabilidad de encontrar un tejido determinado en una coordenada cerebral específica. En una reciente versión del SPM12 se ha añadido una optimización consistente en normalizar espacialmente las imágenes en un espacio estándar, comparando la materia gris de la imagen con una referencia de materia gris [3]. Para obtener la máscara del cerebro sin cráneo, se realiza la unión de las máscaras de materias gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo devueltas por el algoritmo de segmentación.

2.4 Método de segmentación

El algoritmo de segmentación que ejecuta la aplicación ya se ha descrito en profundidad en Mulet de los Reyes et al. [23]. Sintéticamente, el mismo está basado en una combinación de métodos clásicos de procesamiento de imágenes y una red neuronal supervisada.

En una primera etapa se definen pre-segmentaciones utilizando el método de Otsu multiumbral [30], los contornos activos de Chan-Vese [8] y la erosión con elementos estructurales. En una segunda etapa, las pre-segmentaciones se corrigen a través de una red neuronal del tipo perceptrón multicapa [25] con una capa oculta de 80 neuronas que se alimenta de 30 características radiómicas extraídas y seleccionadas a partir de las cuatro modalidades básicas de RMN. Esta red, entrenada utilizando principalmente la base de datos del desafío BraTS 2020 (<http://braintumorsegmentation.org/>), clasifica cada voxel de la imagen en una de cuatro clases posibles: tumor activo, necrosis, edema o tejido sano. De esta manera se define una arquitectura de red 80:30:4. El tiempo de procesamiento promedio es de 6 minutos, pudiendo variar de acuerdo a las características del hardware utilizado.

3. Performance de la aplicación

3.1 Pre-procesamiento GBManalizerApp vs. BraTS

Los algoritmos utilizados por el BraTS para el pre-procesamiento en Python son diferentes a los implementados en Matlab por el SPM12. Sin embargo, se intentó dentro de lo posible reproducir al máximo el pre-procesamiento del BraTS, así como ejecutar el procedimiento con mínimos requerimientos de hardware. La bases de datos de GBM del BraTS contienen imágenes de RMN de las cuatro modalidades básicas pre-procesadas por medio de las herramientas avanzadas de neuroimágenes ANT (Advanced Neuroimaging Tools) [4]. Esto implica que las imágenes son: 1) convertidas del formato DICOM al NIfTI por medio del software de conversión dcm2niix [18], 2) interpoladas a una resolución constante de 1 mm³, 3) corregistradas a una misma plantilla anatómica y 4) sometidas a la extracción de cráneo y tejidos blandos mediante el método HD-BET, basado en un aprendizaje automático profundo [16].

Como el método de segmentación utilizado por la aplicación se desarrolló utilizando un pre-procesamiento BraTS, era necesario evaluar de qué manera y en qué medida un método de pre-procesamiento diferente podía afectar tanto al pre-procesamiento como a la segmentación de las imágenes. La Fig. 3 muestra, para tres casos de GBM, la diferencia entre el pre-procesamiento obtenido por ambos métodos. En general se observa una buena correspondencia cualitativa entre ambos (primer fila). Sin embargo, en algunos casos se presentan diferencias en cuanto a la cantidad de cráneo extraído, que suele ser mayor con el pre-procesamiento SPM12 (segunda fila).

Finalmente, en una minoría de los casos se produce un corrimiento entre los cortes cerebrales resultantes de ambos métodos, en los que observan traslaciones en el eje z

(tercer fila). En el caso presentado, el slice 68 de ambos métodos no coincide con el mismo corte cerebral. Esto puede deberse a que nuestro método utiliza el algoritmo de interpolación B-spline de grado 4 para reescalar la serie de imágenes, mientras que el método BraTS aplica una interpolación lineal. Utilizar la interpolación lineal con el SPM12 no resultó conveniente en nuestro caso debido a que se producía cierta degradación en la resolución de las imágenes.

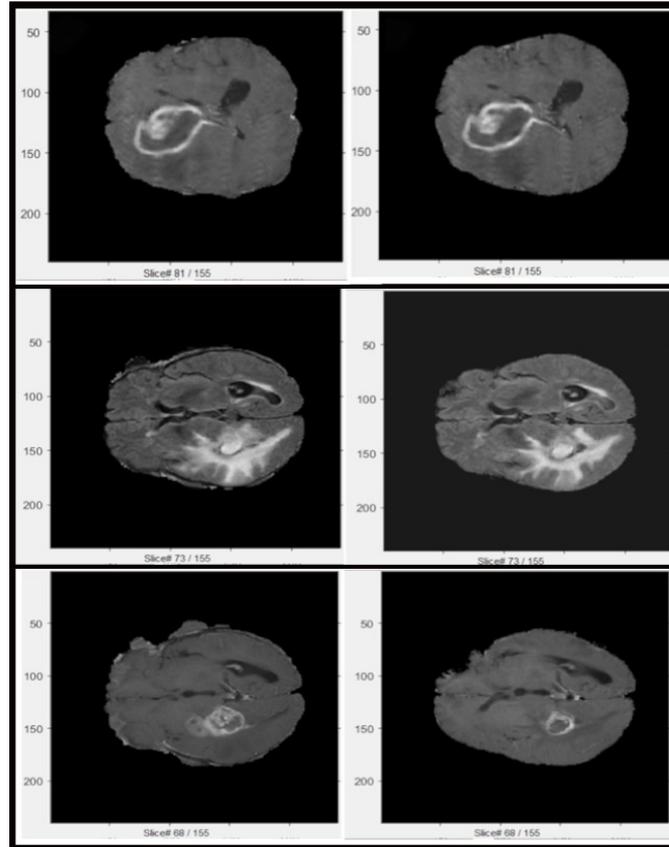


Fig. 3. Imágenes de RMN pre-procesadas con el pre-procesamiento BraTS (izquierda) o SPM12 (derecha) para tres casos de GBM.

3.2 Segmentación GBManalizerApp vs. BraTS

La aplicación puede segmentar tanto imágenes que se incorporan ya pre-procesadas en formato NIfTI como imágenes originales salidas del resonador en formato DICOM. La Fig. 4 ejemplifica 3 casos de GBM segmentados por la aplicación a partir de imágenes ya pre-procesadas, por lo que las diferencias con los *ground truth* o segmentaciones de referencia definidas por expertos y aportadas por la base de datos

sólo provienen del método de segmentación utilizado. En este caso, se observa una buena correlación cualitativa con los *ground truth*. Cuantitativamente, el algoritmo de segmentación ha demostrado una exactitud del 83.9% [23].

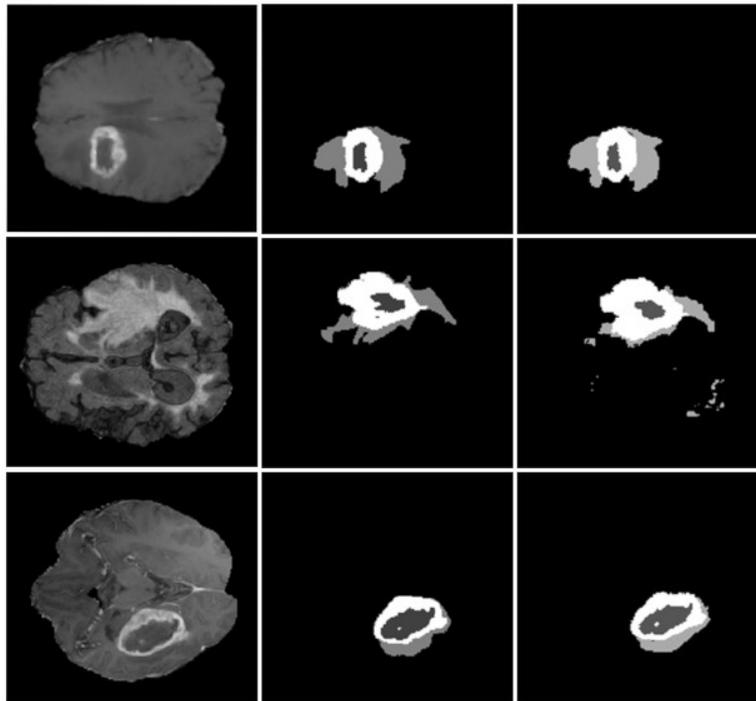


Fig. 4. Imágenes de RMN segmentadas según el *ground truth* (segunda columna) o por nuestra aplicación (tercer columna), para tres casos de GBM. Blanco: tumor activo. Negro interno: necrosis. Gris: edema.

La Tabla 1 detalla algunas métricas estándar definidas para este tipo de segmentaciones y derivadas del algoritmo de segmentación utilizado: el coeficiente de similitud Dice, la distancia de Hausdorff 95 (HD95), el valor límite F1 (BF score), la sensibilidad y la precisión [23].

Tabla 1. Principales métricas utilizadas para testear el algoritmo de segmentación utilizado por la aplicación, consideradas para cada uno de los volúmenes segmentados.

	ROI	Tumor activo	Edema	Necrosis
Dice (%)	89.33	80.69	79.67	66.41
HD95 (mm)	5.39	7.79	7.17	8.98
BF score	87.27	79.04	86.49	75.66
Sensibilidad	87.04	82.74	76.11	71.67
Precisión	92.62	80.56	85.24	65.79

La Fig. 5 grafica, para 20 casos de GBM y cada zona de interés, las diferencias entre los volúmenes de segmentación obtenidos por nuestra aplicación vs. los derivados del *ground truth* del BraTS, pero en este caso se ha añadido el paso previo de pre-procesamiento de las imágenes utilizadas. Se observa, a nivel cualitativo, que las diferencias no parecen ser significativas. A modo de cuantificación, se presenta a la izquierda de la Tabla 2, para cada zona de interés, el error medio absoluto y porcentual [10] de nuestra metodología.

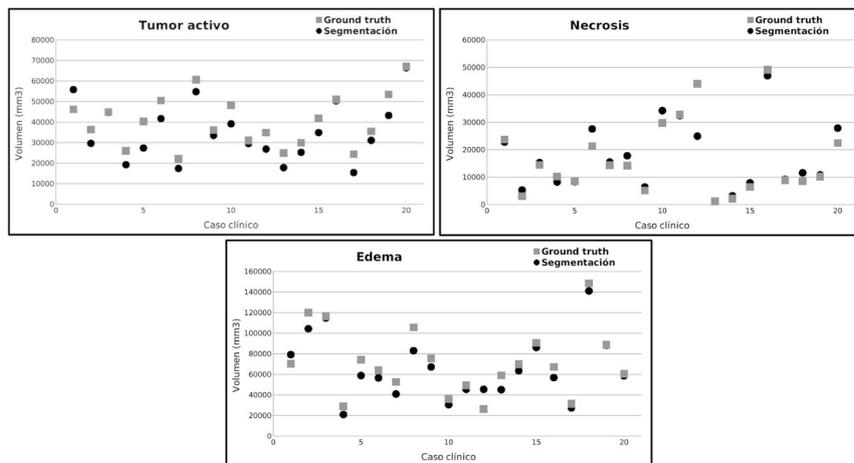


Fig. 5. Volumen (mm^3), para 20 casos de GBM, de cada una de las áreas segmentadas (tumor activo, necrosis o edema), calculado por nuestra aplicación (esferas negras) vs. el derivado del *ground truth* del BraTS (cuadrados grises).

Tabla 2. Izquierda: Error medio absoluto (EMA) y porcentual (EMP) del volumen de segmentación calculado por nuestra aplicación para cada zona de interés, tomando como referencia al del BraTS. Derecha: Correlación máxima entre las segmentaciones obtenidas por nuestra aplicación y las del *ground truth* del BraTS, para la ROI completa.

	Tumor activo	Edema	Necrosis	Correlación máxima ROI	
EMA (cm^3)	6.02	8.90	2.83	Media	0,81
EMP (%)	14.94	12.40	17.14	Desv. est.	0,06

Por otro lado, a la derecha de la Tabla 2 se informa la correlación máxima entre las segmentaciones de la ROI completa obtenidas por nuestra aplicación y las correspondientes a los *ground truth* del BraTS. La correlación máxima se define como el mayor coeficiente de la matriz de correlación cruzada normalizada obtenida a través de un proceso de coincidencia de patrones o *pattern matching* [17] entre ambos tipos de segmentaciones.

Puede inferirse que, en general, los errores medios se encuentran dentro de un rango aceptable y que una correlación máxima del 81% es relativamente alta. Hay que

tener en cuenta, asimismo, que estas diferencias observadas implican tanto las derivadas del método de pre-procesamiento como las provenientes del método de segmentación.

4. Conclusiones

En este trabajo se presenta la aplicación GBManalizerApp, para la segmentación automática y tridimensional del GBM. La misma, desarrollada en Matlab, permite: 1) La carga de imágenes de RMN en sus cuatro modalidades básicas y en diferentes formatos. 2) La anonimización y visualización de las mismas, con opciones de manejo del contraste y tamaño. 3) El pre-procesamiento por el método SPM12, que incluye el reescalado, corrección y extracción del cráneo. 4) La segmentación de las tres zonas de relevancia en este tipo de tumor: el tumor activo captante de contraste, la necrosis interna y el edema periférico, que suele estar invadido por células tumorales.

El método de pre-procesamiento presenta una buena correspondencia, tanto cualitativa como cuantitativa, con el método usualmente utilizado por las competencias BraTS. El método de segmentación, con una exactitud del 83.9%, está basado en técnicas tradicionales de procesamiento de imágenes combinadas con una red neuronal alimentada por características radiómicas. Aunque aún es necesario probar la eficacia de la aplicación en la segmentación de un mayor número de casos, así como testearla en un ambiente clínico, la misma sienta las bases para el desarrollo local de una nueva herramienta CAD de utilidad tanto en el diagnóstico como en el pronóstico y seguimiento del glioblastoma multiforme.

Agradecimientos. Este trabajo fue realizado en la Universidad de Buenos Aires con la participación de un becario de doctorado CONICET, y el aporte de los subsidios PICT 2017 3802 y UBACyT

Conflictos de intereses. Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar en relación a los contenidos de este artículo.

Bibliografía

1. Aftab K, Binte-Aamir F, Mallick S, Mubarak F, Pope W, et al. Radiomics for precision medicine in glioblastoma. *Journal of Neurooncology* 156 (2): 217–231 (2022)
2. Ashburner J & Friston K; Unified segmentation. *NeuroImage* 26: 839–851 (2005)
3. Ashburner J, Barnes G, Chen C, Daunizeau J, Flandin G, et al. SPM12 Manual. Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK 2464 (4) (2014)
4. Avants B, Tustison N, Song G, Cook P, Klein A, Gee J. A reproducible evaluation of ants similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage* 54: 2033–2044 (2011)
5. Bakas S, Reyes M, Jakab A, Bauer S, Rempfler M, et al. Identifying the best machine learning algorithms for brain tumor segmentation, progression assessment and overall survival prediction in the BraTS challenge. *ArXiv* 1811.02629 (2018)

6. Blystad I, Warntjes J, Smedby O, Lundberg P, Larsson E, et al. Quantitative MRI for analysis of peritumoral edema in malignant gliomas. *Plos One* 12 (5): 0177135 (2017)
7. Breen W, Aryal M, Cao A, Kim M. Integrating multi-modal imaging in radiation treatments for glioblastoma. *Neuro-Oncology* 26 (S1): S17-S25 (2024)
8. Chan T & Vese L. Active contours without edges. *IEEE Transactions on Image Processing* 10 (2): 266–277 (2000)
9. Chiariello M, Inzalaco G, Barone V, Gherardini L. Overcoming challenges in glioblastoma treatment: Targeting infiltrating cancer cells and harnessing the tumor microenvironment. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 17: 1327621 (2023)
10. Chicco D, Warrens M, Jurman G. The coefficient of determination R-squared is more informative than SMAPE, MAE, MAPE, MSE and RMSE in regression analysis evaluation. *Peer Journal of Computer Science* 7: e623 (2021)
11. Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and operating a public information repository. *Journal of Digital Imaging* 26: 1045–1057 (2013)
12. De Bondt T, Pullens P, Van Hecke W, Jacquemyn Y, Parizel P. Reproducibility of hormone-driven regional gray matter volume changes in women using SPM8 and SPM12. *Brain Structure and Function* 221: 4631-4641 (2016)
13. De Vita V, Lawrence T, Rosenberg S. *Cancer: Principles & Practice in Oncology*. 11th ed. Wolters Kluwer (2019)
14. Henson R, Abdulrahman H, Flandin G, Litvak V. Multimodal integration of M/EEG and f/MRI data in SPM12. *Frontiers in Neuroscience* 13: 300 (2019)
15. Huang E, O'Connor J, McShane L, Giger M, Lambin P, et al. Criteria for the translation of radiomics into clinically useful tests. *Nature Reviews in Clinical Oncology* 20: 69-82 (2023)
16. Isensee F, Schell M, Tursunova I, Brugnara G, Bonekamp D, et al. Automated brain extraction of multisequence MRI using artificial neural networks. *Human Brain Mapping* 40: 4952–4964 (2019)
17. Lewis J. Fast normalized cross-correlation. *Industrial Light & Magic* (2021)
18. Li X, Morgan P, Ashburner J, Smith J, Rorden C. The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIFTI conversion. *Journal of Neuroscientific Methods* 264: 47–56 (2016)
19. Liu X, Yao C, Chen H, Xiang R, Wu H, et al. BTSC-TNAS: A neural architecture search-based transformer for brain tumor segmentation and classification. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 110: 102307 (2023)
20. Martin P, Holloway L, Metcalfe P, Koh E, Brighi C. Challenges in glioblastoma radiomics and the path to clinical implementation. *Cancers* 14: 3897 (2022)
21. Menze B, Jakab A, Bauer S, Kalpathy-Cramer J, Farahani K, et al. The multimodal Brain Tumor Image Segmentation benchmark (BraTS). *IEEE Transactions on Medical Imaging* 34 (10): 1993–2024 (2015)
22. Mu W, Schabath M, Gillies R. Images are data: Challenges and opportunities in the clinical translation of radiomics. *Cancer Research* 82: 2066-2068 (2022)
23. Mulet de los Reyes A, Hyde-Lord V, Buemi M, Gandía D, Gómez-Déniz L, Noriega-Alemán M, Suárez C. Combined use of radiomics and neural networks for the three-dimensional automatic segmentation of glioblastoma multiforme. *Expert Systems* e13598 (2024)
24. Obrador E, Moreno-Murciano P, Oriol-Caballo M, López-Blanch R, Pineda B, et al. Glioblastoma therapy: Past, present and future. *International Journal of Molecular Sciences* 25: 2529 (2024)

25. Ramchoun H, Janati-Idrissi M, Ghanou Y, Ettaouil M. Multilayer perceptron: Architecture optimization and training. *International Journal of Interactive Multimedia and Artificial Intelligence* 4 (1): 26–30 (2016)
26. Saltybaeva N, Tanadini-Lang S, Vuong D, Burgermeister S, Mayinger M, et al. Robustness of radiomic features in magnetic resonance imaging for patients with glioblastoma: Multi-center study. *Physics and Imaging in Radiation Oncology* 22: 131–136 (2022)
27. Samala R, Drukker K, Shukla-Dave A, Chan H, Sahiner B, et al. AI and machine learning in medical imaging: Key points from development to translation. *BJR Artificial Intelligence* 1 (1): ubae006 (2024)
28. Varlamova E, Butakova M, Semyonova V, Soldato S, Poltavskiy A, et al. Machine learning meets cancer. *Cancers* 16: 1100 (2024)
29. Weller M, Wen P, Chang S, Dirven L, Lim M, et al. Glioma. *Nature Reviews Disease Primers* 10 (1): 33 (2024)
30. Xu X, Xu S, Jin L, Song E. Characteristic analysis of Otsu threshold and its applications. *Pattern Recognition Letters* 32 (7): 956-961 (2011)
31. Zhu M, Li S, Kuang Y, Hill V, Heimberger A, et al. Artificial intelligence in the radiomic analysis of glioblastomas: A review, taxonomy and perspective. *Frontiers in Oncology* 12: 924245 (2022)