

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE

DOTTORATO DI RICERCA

IN SCIENZE BIOMORFOLOGICHE E CHIRURGICHE

(XXXV CICLO)

Coordinatore: Prof. Alberto Cuocolo



TESI DI DOTTORATO

**Metodi di segmentazione in radiomica applicata alle immagini di
risonanza magnetica per l'identificazione dei disordini di accretismo
placentare in pazienti con placenta previa**

Relatore

Prof. Simone Maurea

Candidato

Dott. Francesco Verde

Indice

1. Introduzione	1
2. Obiettivo della ricerca	5
3. Materiali e Metodi	5
3.1. Popolazione di studio	5
3.2. Standard di riferimento	6
3.3. Protocollo RM	6
3.4. Metodi di segmentazione	7
3.5. Estrazione e selezione delle features di radiomica	8
3.6. Modello di machine learning	9
4. Risultati	11
4.1. Popolazione e dati clinici	11
4.2. Radiomica e machine learning	11
5. Discussione	12
6. Bibliografia	16
7. Tabelle	28
8. Figure	30

1. Introduzione

I disordini di accretismo placentare (DAP) costituiscono uno spettro di condizioni caratterizzate da una anomala adesione dei villi corionici nello spessore miometriale secondaria a un difetto dell'interfaccia miometrio-placentare e sono stati recentemente classificati dalla Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) in tre gradi sulla base di elementi clinici ed istopatologici [1,2]. Secondo questa nuova classificazione i tre gradi di DAP vengono distinti in placenta accreta non invasiva (grado 1) e placenta accreta invasiva di tipo increta (grado 2) e percreta (grado 3) sulla base dei seguenti criteri:

- Criteri clinici (riscontrabili dopo parto vaginale o durante l'intervento chirurgico laparotomico): mancata separazione dopo somministrazione di ossitocina o trazione del cordone ombelicale (grado 1), anomalie macroscopiche del letto placentare come una distensione placentare o un'aumentata vascolarizzazione (grado 2), invasione del tessuto placentare lungo la sierosa uterina (3a) o lungo la parete vescicale (3b).
- Criteri istopatologici: ampie aree di assenza di decidua tra villi e miometrio (grado 1), villi placentari nel contesto delle fibre muscolari e nel lume dei vasi intrauterini profondi (grado 2), tessuto villosa che invade la sierosa uterina (grado 3a) o altri organi pelvici (grado 3b).

L'incidenza dei DAP è aumentata negli ultimi anni, parallelamente all'incremento dei tagli cesarei [3,4]. In tal senso, i fattori di rischio più importanti per l'insorgenza di

accretismo sono la placenta previa e pregressi tagli cesarei [5]. Il rischio di accretismo placentare nei casi di placenta previa è all'incirca del 3% al primo taglio cesareo, dell'11% al secondo, del 40% al terzo, e fra il 60 e il 70% ai parti cesarei successivi [6]. Sono stati riportati inoltre altri fattori di rischio correlati all'insorgenza dei DAP quali l'età materna > 35 anni, pregressa chirurgia uterina, storia di tabagismo ed ipertensione arteriosa [7].

I DAP rappresentano la prima causa di morbilità e mortalità materna e il principale motivo di isterectomia d'urgenza nel periodo post-partum [8] A tal riguardo, dati del Ministero della Salute hanno evidenziato che i DAP costituiscono la terza causa di emorragia post-partum dopo l'atonia e il distacco placentare [9] Per cui, al fine di minimizzare il tasso di morbilità e di mortalità materna, è necessaria una diagnosi prenatale precoce di tale condizione in modo da impostare tempestivamente un percorso clinico-assistenziale mirato ed un protocollo chirurgico adeguato al momento del parto [10–12].

La diagnosi di DAP si basa innanzitutto su un corretto inquadramento clinico-anamnestico che tenga conto dei fattori di rischio al fine di identificare e stratificare le pazienti gravide ad alto rischio [7,13]; come successivo step diagnostico rivestono un ruolo cruciale le metodiche di imaging, in particolare l'ecografia e la risonanza magnetica (RM) [14]. L'ecografia rappresenta la metodica di imaging di primo livello nella valutazione delle pazienti con sospetto clinico di invasione placentare, con valori di accuratezza diagnostica riportati in letteratura che variano in termini di sensibilità

tra il 77 ed il 93% ed in termini di specificità tra il 71 ed il 96% [15,16]. I segni ecografici comunemente associati ai DAP sono le lacune placentari alterate, l'assottigliamento o la mancata visualizzazione del miometrio (<1 mm), il bulging placentare, la scomparsa dello spazio chiaro retro-placentare, la presenza di una massa focale esofitica che attraversa la sierosa uterina e si estende oltre di essa determinante l'interruzione della parete vescicale [17].

Nonostante ciò, l'ecografia è inficiata da importanti limiti operatore-dipendenti e pazienti-dipendenti, specie in casi di inserzione placentare posteriore [14,15].

Pertanto, in casi ecografici equivoci e non conclusivi si ricorre alla RM che ha mostrato valori di accuratezza diagnostica nell'identificazione dei DAP comparabili all'ecografia [18,19]. La RM grazie alla sua elevata risoluzione di contrasto ed alla multiplanarietà, si è affermata negli ultimi anni come una delle metodiche per immagini più importanti nella valutazione diagnostica prenatale dei DAP per la scelta del planning chirurgico più appropriato [20,21]. Una recente metanalisi ha mostrato valori di sensibilità e di specificità della RM per la diagnosi di DAP rispettivamente di 94,4% e 98,8% nei casi di placenta accreta, 100% e 97,3% nei casi di placenta increta, e di 86,5% e 96,8% nei casi di placenta percreta [22]. Un recente documento di consenso tra la Società Europea di Radiologia Addominale (SAR) e la Società Europea di Radiologia Urogenitale (ESUR) ha proposto delle linee guida con lo scopo di uniformare i protocolli di acquisizione di RM e l'interpretazione semeiologica dei DAP in pazienti ad alto rischio [23]. In tale documento i seguenti elementi

semeiologici di RM utero-placentare vengono riportati come “raccomandati” per la diagnosi di accretismo: bande nere intra-placentari, interruzione focale del miometrio retro-placentare, anomale lacune vascolari intra-placentari, bulging placentare, interruzione della cupola vescicale, anomala vascolarizzazione del letto placentare [23]. Il tentativo di standardizzazione di protocolli e di interpretazione semeiologica nasce dall’esigenza di superare il limite principale della RM legato all’elevata esperienza del radiologo coinvolto nel management diagnostico in pazienti ad alto rischio di DAP [24]. A tal proposito, le più recenti evidenze, dimostrano come la valutazione qualitativa dei DAP mediante RM necessiti di una settoriale esperienza e di metodologie specifiche nel riconoscere i segni morfologici suggestivi di accretismo placentare [25,26]. Diverse strategie sono state proposte per aumentare l'accuratezza diagnostica della RM nell’identificazione dei DAP, come lo sviluppo di modelli di dati aggregati (clinici, ecografici e RM) e l’utilizzo di metodi predittivi avanzati come il nomogramma anche se i risultati preliminari riportati in letteratura necessitano di validazione su popolazioni più numerose [27–29]. Ulteriori proposte si sono concentrate sull'analisi quantitativa delle immagini di RM con approcci di radiomica in grado di valutare le anomalie di adesione placentare mediante lo sviluppo di modelli combinati ad algoritmi di intelligenza artificiale, in particolare con l’uso del machine learning [30,31]. Il substrato concettuale dell’applicazione della radiomica ai DAP consiste nel correlare le caratteristiche di eterogeneità morfologica del tessuto placentare in RM a dei parametri quantitativi (*features*) ad

elevata dimensionalità che rappresentano i descrittori delle relazioni tra i pixel o voxel che compongono l'immagine e che sono estratti attraverso un insieme di processi computazionali [32,33]. Sebbene gli studi radiomica sull'accrescimento placentare siano sempre più numerosi e mostrino risultati incoraggianti, la problematica più importante nella traslazione clinica di tali approcci riguarda la riproducibilità dei diversi processi che compongono lo sviluppo di un modello radiomico [34,35]. In questo contesto, una delle criticità metodologiche relative alle applicazioni di radiomica per lo studio dell'accrescimento riguarda la mancanza di un modello di segmentazione standardizzato delle immagini di RM che influenza negativamente la riproducibilità dei risultati.

2. Obiettivo della ricerca

Lo scopo di questo studio retrospettivo è di definire il metodo di segmentazione di radiomica RM che realizzi la migliore accuratezza diagnostica per l'identificazione dei disordini di accrescimento placentare in pazienti con placenta previa.

3. Materiali e metodi

3.1 Popolazione di studio

Con disegno di studio di tipo retrospettivo, sono state arruolate pazienti gravide con placenta previa per sospetto di DAP presso l'U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia e

l'U.O.C. di Diagnostica per Immagini e Radioterapia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II, dal mese di Gennaio del 2018 al mese di Gennaio del 2020.

I seguenti dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche di ogni paziente: l'età materna, l'età gestazionale e i numeri di tagli cesarei. I requisiti di inclusione comprendevano: pazienti di età > 18 anni con placenta previa; pazienti con conferma clinica e/o istologica secondo criteri FIGO 2018. Sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: pazienti da cui le immagini RM erano incomplete per la valutazione retrospettiva; le pazienti da cui gli esami RM erano significativamente inficiati da artefatti di movimento materno/fetale; le pazienti con dati clinici e/o istologici incompleti.

3.2 Standard di riferimento

La diagnosi di DAP è stata stabilita sulla scorta dei dati istologici dei campioni utero-placentari e dei report chirurgici peri-operatori in accordo alla recente classificazione FIGO del 2018 [2].

3.3 Protocollo RM

Le immagini RM sono state acquisite su uno scanner 1.5 Tesla (Sigma Explorer, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) con bobina body phased array. Le sequenze utilizzate nel protocollo standard di RM placentare ed i relativi parametrici tecnici sono di seguito riportati: Single-shot Fast-Spin-Echo T2 (FOV 400 × 320 mm,

matrix: 320x216, slice thickness 5–6 mm, numero di slice 35–40, Flip angle: 120°, GAP 1, TR/ TE = 800/85 ms) sui piani assiale, sagittale e coronale; è stata richiesta l'apnea (15 secondi) per minimizzare gli artefatti da movimenti respiratori; T1 Fat-Sat Sottratta GRE (FOV: 400x320mm, matrix: 256x192, slice thickness 3 mm, numero di slice 70, Flip angle: 10°, GAP 2, TR/TE = 4.3/1.6 ms). La durata complessiva degli esami RM è stata di circa 20 minuti.

3.4 Metodi di segmentazione

Per la segmentazione delle immagini, un radiologo con elevata esperienza in RM urogenitale femminile ha identificato sulle immagini acquisite nella sequenza T2 pesata sul piano sagittale le diverse componenti miometrio-placento-cervicali di ciascuna paziente per il campionamento della regione di studio (ROI - segmentazione 2D) o su ciascuna delle immagini ai fini di rappresentare l'intero volume di interesse (VOI - segmentazione 3D). Per cui sono state effettuate dieci tipologie di segmentazione posizionando le ROI e VOI su ciascuna delle seguenti strutture tissutali:

- Tessuto placentare
- Miometrio retro-placentare
- Cervice
- Tessuto placentare e miometrio retro-placentare
- Tessuto placentare, miometrio retro-placentare e cervice

Il processo di segmentazione è stato realizzato utilizzando un software gratuito (ITK-SNAP, v3.8.0). Inoltre, al fine di verificare la robustezza delle features di radiomica estratte alle possibili variazioni dovute al processo di segmentazione stesso, altri due radiologi hanno annotato indipendentemente un sottogruppo casuale di 30 pazienti, utilizzato per l'analisi di riproducibilità inter-osservatore. La Figura 1 mostra il posizionamento delle ROI sulle differenti componenti miometrio-placento-cervicali. Un esempio di delineazione del solo miometrio retro-placentare con approccio bi- e tri-dimensionale è presentato in Figura 2.

3.5 Estrazione e selezione delle features di radiomica

I passaggi di pre-processing ed estrazione delle features di radiomica sono stati realizzati in conformità con le raccomandazioni dell'Imaging Biomarker Standardization Initiative impiegando il software gratuito PyRadiomics [36]. In particolare, per quanto concerne il pre-processing, su tutte le immagini e le corrispondenti maschere è stato applicato il resampling a valori di 3x3x3 mm per le VOI e di 3x3mm per le ROI, la normalizzazione dei valori di intensità (sottraendo da ciascuno il valore medio, dividendo per la deviazione standard e ridimensionando i valori a 100) e la discretizzazione dei valori con metodo a larghezza fissa del bin (pari a 7). Inoltre, per incrementare le differenze in termini di eterogeneità delle regioni e volumi di interesse, sono stati applicati filtri alle immagini mediante la

trasformata Wavelet con coefficienti passa-basso e passa-alto. Le features di radiomica estratte sia dalle immagini originali che da quelle filtrate sono state successivamente selezionate con il fine di identificare il set finale delle features robuste su cui costruire il modello di machine learning. Nel meccanismo di selezione, le features di radiomica non stabili a segmentazioni ripetute sono state eliminate utilizzando l'analisi dell'Intraclass Correlation Coefficient (ICC) con valore inferiore a 0.75 dell'intervallo di confidenza al 95%. Poi, quelli a bassa varianza (< 0.01) e quelle altamente correlate tra loro (> 0.80) al test di Pearson sono stati rimossi.

3.6 Modello di machine learning

Un modello di machine learning è stato sviluppato mediante strategia multicomponente che includeva la selezione delle features, l'ottimizzazione degli iper-parametri e la valutazione della performance di tale modello in ciascuno dei 10 dataset di segmentazione con una convalida crociata a 5-fold. Nella prima fase della costruzione del modello, le features di radiomica sono state normalizzate a valori compresi tra 0 ed 1 mediante la tecnica MinMax scaler e poi bilanciati mediante tecnica del Synthetic Minority Oversampling. Nelle fasi finali, una nested recursive feature elimination ed una successiva convalida crociata a 5-fold accoppiata al meccanismo di ottimizzazione degli iper-parametri ha consentito di configurare il

modello classificativo (Extra Trees - ET) con le migliori prestazioni utilizzando i seguenti parametri decisionali:

- Number of trees = 100–1000
- Criterion = entropy/Gini
- Tree's maximum depth = 1–10
- Tree's maximum features = 1–5
- Bootstrap = True/False
- Class weight' = None/balanced
- Tree's maximum samples = 0–100%.

Tale processo è stato ripetuto in ciascun dataset di segmentazione mediante 100 iterazioni di cross-validazione e i risultati sono stati riportati come media dei punteggi delle performances delle varie iterazioni (punteggio medio di validazione) con la relativa deviazione standard.

Tutti questi passaggi sono stati svolti con i pacchetti “scikit-learn” e “pandas” di Python [37].

4. Risultati

4.1 Popolazione e dati clinici

La popolazione finale è risultata di 64 pazienti con placenta previa, di cui 41 positive per DAP e 23 negative. L'età media era di 34.4 ± 4.9 anni e l'età gestazionale media di 34.6 ± 2.3 settimane.

4.2 Radiomica e machine learning

In tutto, 737 e 1106 features di radiomica sono state estratte rispettivamente dai dataset di segmentazione 2D e 3D per ogni paziente, di cui quelle stabili all'analisi dell'ICC per ciascuna metodologia sono riportate nella Tabella 1.

I punteggi medi di validazione ottenuti dal miglior modello di machine learning ET in ciascun metodo di segmentazione sono riportati nella Tabella 2. Tra i dieci approcci di segmentazione testati, la segmentazione 3D di radiomica in RM che campiona il solo miometrio retro-placentare ha mostrato la migliore accuratezza diagnostica nell'identificazione dei DAP in pazienti con placenta previa ottenendo un punteggio medio di validazione = 0.76 (deviazione standard = 0.116).

5. Discussione

Nel nostro studio abbiamo testato dieci differenti approcci di segmentazione manuale di radiomica RM combinati a tecnica di machine learning e l'approccio tridimensionale che campiona il solo miometrio retro-placentare ha mostrato la migliore accuratezza diagnostica nell'identificazione dei DAP in pazienti ad alto rischio. Una delle sfide della radiomica riguarda la mancanza di procedure standardizzate di segmentazione e ciò comporta una scarsa riproducibilità dei modelli predittivi basati su parametri quantitativi non consentendone una effettiva trasferibilità in ambito clinico [34,38,39]. In tal riguardo, preliminari lavori scientifici metodologici in ambito oncologico hanno dimostrato quanto la robustezza dei parametri di radiomica estratti sia influenzata dal processo di segmentazione in termini di variazione della delineazione dei margini [40], del sito tumorale da campionare [41], e della scelta di utilizzare un approccio bi- o tridimensionale [42]. In tale prospettiva nella revisione sistematica di Kocak et al mirata ad analizzare la qualità metodologica dei lavori di radiomica relativi alla caratterizzazione dei tumori renali è emerso che solo in meno della metà dei lavori (18/41) venivano implementate strategie di riproducibilità delle features di radiomica in termini di variabilità della segmentazione [43].

Più recentemente, in una recente revisione sistematica pubblicata dal nostro gruppo di ricerca relativa alle applicazioni della radiomica per lo studio dell'accrescimento placentare è emerso che la qualità metodologica degli studi di radiomica è eterogenea

e non ottimale [44]. Le criticità metodologiche più frequentemente riscontrate riguardavano la calibrazione e la validazione dei modelli, la condivisione dei dati e la stabilità della variabilità delle segmentazioni. In tal riguardo è opportuno rimarcare che nessuno dei dieci lavori di radiomica RM sull'accrescimento placentare inclusi nell'analisi sistematica adottava strategie di verifica della robustezza delle features in termini di variabilità della tecnica di segmentazione [44]. Questa criticità rafforza l'impianto metodologico del nostro studio che ci ha permesso di identificare tra dieci differenti modelli di radiomica RM combinato ad analisi di machine learning quello più robusto ed efficiente in termini di variabilità di segmentazione dei tessuti campionati e di metodologia di annotazione.

Il nostro studio si inserisce quindi all'interno del processo di ottimizzazione della tecnica di radiomica stabilendo che il campionamento tridimensionale del solo tessuto retroplacentare possa rappresentare l'approccio di segmentazione più efficiente e riproducibile.

I nostri risultati preliminari sono in linea inoltre con le recenti evidenze di anatomia patologica che suggeriscono modifiche permanenti del tessuto miometriale retroplacentare come elementi morfo-funzionali coinvolti nell'anomala placentazione [45,46]. Tali evidenze propongono un nuovo paradigma eziopatogenetico alla base dell'accrescimento placentare non più basato su un'anomala invasione dei villi placentari ma sul disarrangiamento spaziale delle miofibrille del miometrio uterino indotto da un danno della parete uterina come avviene nel caso dei tagli cesarei [47,48]. La perdita

della regolare struttura miometriale nel sito del taglio cesareo promuoverebbe inoltre la distorsione delle strutture vascolari all'interfaccia miometrio-placentare ed un alterato rilascio di fattori che controllano la migrazione dei trofoblasti al sito di adesione con una secondaria anomala architettura cito-strutturale dei cotilodoni placentari [49]. Il campionamento del miometrio retro-placentare sulle immagini di RM potrebbe riflettere questo substrato fisiopatologico alla base dei DAP consentendo l'estrazione di features di radiomica potenzialmente correlabili all'insieme delle alterazioni istologiche presenti lungo il piano di adesione retro-placentare.

Il nostro studio presenta comunque diverse limitazioni che vanno riconosciute. Prima di tutto, la natura retrospettiva dello studio implica la possibilità che sussista un bias di selezione, rendendo indispensabile la replicazione dei risultati con un disegno prospettico. Inoltre per la diagnosi di DAP abbiamo utilizzato come standard di riferimento oltre ai criteri istologici anche quelli clinici proposti dalla classificazione FIGO 2018 con una possibile sovrastima dei casi positivi; l'adozione di tali criteri è legata ai fenomeni di rimaneggiamento del campione utero-placentare durante l'intervento chirurgico e quindi alla possibilità di frammentazione dei tessuti che giungono all'osservazione dell'anatomo-patologo [50]. Infine, si è trattato di uno studio monocentrico su un singolo scanner, pertanto è indispensabile una validazione del nostro modello in popolazioni esterne verificando la riproducibilità delle features di radiomica anche in relazione ai diversi scanner di acquisizione.

In conclusione, tramite l'applicazione di un robusto processo di radiomica il nostro lavoro ha consentito di identificare il campionamento tridimensionale del tessuto retro-placentare come modello di segmentazione in radiomica RM combinato a tecnica di machine learning con la migliore accuratezza diagnostica nell'identificazione dei DAP in pazienti con placenta previa. La validità dei nostri risultati preliminari è rafforzata dalle recenti evidenze di anatomia patologica che suggeriscono alterazioni tissutali nel miometrio retro-placentare come fattori istopatologici alla base dei DAP. Questi risultati necessitano tuttavia di conferme con studi di validazione su popolazione esterna nel contesto di ricerche di tipo prospettiche multicentriche.

6. Bibliografia

- [1] J.L. Hecht, R. Baergen, L.M. Ernst, P.J. Katzman, S.M. Jacques, E. Jauniaux, T.Y. Khong, L.A. Metlay, L. Poder, F. Qureshi, J.T. Rabban, D.J. Roberts, S. Shinker, D.S. Heller, Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: recommendations from an expert panel, *Mod. Pathol.* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0569-1>.
- [2] E. Jauniaux, D. Ayres-de-Campos, J. Langhoff-Roos, K.A. Fox, S. Collins, G. Duncombe, P. Klaritsch, F. Chantraine, J. Kingdom, L. Grønbeck, K. Rull, M. Tikkanen, L. Sentilhes, T. Asatiani, W. Leung, T. Alhaidari, D. Brennan, M. Seoud, A.M. Hussein, R. Jegasothy, K.N. Shah, D. Bomba-Opon, C. Hubinont, P. Soma-Pillay, N.T. Mandić, P. Lindqvist, B. Arnadottir, I. Hoesli, R. Cortez, <scp>FIGO</scp> classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 146 (2019) 20–24. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12761>.
- [3] R.M. Silver, K.D. Barbour, Placenta Accreta Spectrum, *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 42 (2015) 381–402. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.01.014>.
- [4] D.A. Carusi, The placenta accreta spectrum: Epidemiology and risk factors, *Clin. Obstet. Gynecol.* 61 (2018) 733–742. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000391>.

- [5] K. Hessami, B. Salmanian, B.D. Einerson, D.A. Carusi, A.A. Shamshirsaz, S.A. Shainker, A. Subramaniam, V.K. Shrivastava, A.J. Nieto-Calvache, J.B. Gilner, M. Khandelwal, S. Backer-Meurke, A. Cimic, S. Aalipour, M.R. Grace, K.A. Fox, D.J. Lyell, M.A. Belfort, R.M. Silver, A.A. Shamshirsaz, Clinical Correlates of Placenta Accreta Spectrum Disorder Depending on the Presence or Absence of Placenta Previa, *Obstet. Gynecol.* 140 (2022) 599–606. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004923>.
- [6] R.M. Silver, M.B. Landon, D.J. Rouse, K.J. Leveno, C.Y. Spong, E.A. Thom, A.H. Moawad, S.N. Caritis, M. Harper, R.J. Wapner, Y. Sorokin, M. Miodovnik, M. Carpenter, A.M. Peaceman, M.J. O’Sullivan, B. Sibai, O. Langer, J.M. Thorp, S.M. Ramin, B.M. Mercer, Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries, *Obstet. Gynecol.* (2006). <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000219750.79480.84>.
- [7] H. Imafuku, K. Tanimura, Y. Shi, A. Uchida, M. Deguchi, Y. Terai, Clinical factors associated with a placenta accreta spectrum, *Placenta.* (2021). <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.08.001>.
- [8] A. Mehrabadi, J.A. Hutcheon, S. Liu, S. Bartholomew, M.S. Kramer, R.M. Liston, K.S. Joseph, Contribution of Placenta Accreta to the Incidence of Postpartum Hemorrhage and Severe Postpartum Hemorrhage, *Obstet. Gynecol.* 125 (2015) 814–821. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000722>.

- [9] Ministero della Salute DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA UFFICIO III RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DELLA MORTE MATERNA O MALATTIA GRAVE CORRELATA AL, (n.d.).
- [10] L. Allen, E. Jauniaux, S. Hobson, J. Papillon-Smith, M.A. Belfort, FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical management, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 140 (2018) 281–290.
<https://doi.org/10.1002/ijgo.12409>.
- [11] A.G. Eller, M.A. Bennett, M. Sharshiner, C. Masheter, A.P. Soisson, M. Dodson, R.M. Silver, Maternal Morbidity in Cases of Placenta Accreta Managed by a Multidisciplinary Care Team Compared With Standard Obstetric Care, *Obstet. Gynecol.* 117 (2011) 331–337.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182051db2>.
- [12] B.D. Einerson, C.F. Weiniger, Placenta accreta spectrum disorder: updates on anesthetic and surgical management strategies, *Int. J. Obstet. Anesth.* 46 (2021) 102975. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2021.102975>.
- [13] E. Jauniaux, F. Chantraine, R.M. Silver, J. Langhoff-Roos, FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 140 (2018) 265–273. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12407>.

- [14] E. Jauniaux, A. Bhide, A. Kennedy, P. Woodward, C. Hubinont, S. Collins, FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 140 (2018) 274–280. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12408>.
- [15] A. Garofalo, E. Pilloni, M.G. Alemanno, G. Garofalo, A. Sciarrone, T. Todros, E. Viora, Ultrasound accuracy in prenatal diagnosis of abnormal placentation of posterior placenta previa, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 242 (2019) 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.09.021>.
- [16] E. Jauniaux, S. Collins, G.J. Burton, Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 218 (2018) 75–87. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.067>.
- [17] V. Romeo, L. Sarno, A. Volpe, M.I. Ginocchio, R. Esposito, P.P. Mainenti, M. Petretta, R. Liuzzi, M. D'Armiento, P. Martinelli, A. Brunetti, S. Maurea, US and MR imaging findings to detect placental adhesion spectrum (PAS) in patients with placenta previa: a comparative systematic study, *Abdom. Radiol.* 44 (2019) 3398–3407. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02185-y>.
- [18] M. De Oliveira Carniello, L.G. Oliveira Brito, L.O. Sarian, J.R. Bennini, Diagnosis of placenta accreta spectrum in high-risk women using ultrasonography or magnetic resonance imaging: systematic review and meta-

analysis, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 59 (2022) 428–436.

<https://doi.org/10.1002/uog.24861>.

- [19] S. Hong, Y. Le, K.U. Lio, T. Zhang, Y. Zhang, N. Zhang, Performance comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging in their diagnostic accuracy of placenta accreta spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis, *Insights Imaging.* 13 (2022) 50.

<https://doi.org/10.1186/s13244-022-01192-w>.

- [20] S. Maurea, V. Romeo, P.P. Mainenti, M.I. Ginocchio, G. Frauenfelder, F. Verde, R. Liuzzi, M. D'Armiento, L. Sarno, M. Morlando, M. Petretta, P. Martinelli, A. Brunetti, Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in assessing placental adhesion disorder in patients with placenta previa: Correlation with histological findings, *Eur. J. Radiol.* 106 (2018) 77–84.

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.07.014>.

- [21] H. Kapoor, M. Hanaoka, A. Dawkins, A. Khurana, Review of MRI imaging for placenta accreta spectrum: Pathophysiologic insights, imaging signs, and recent developments, *Placenta.* 104 (2021) 31–39.

<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.11.004>.

- [22] A. Familiari, M. Liberati, P. Lim, G. Pagani, G. Cali, D. Buca, L. Manzoli, M.E. Flacco, G. Scambia, F. D'antonio, Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting the severity of abnormal invasive placenta: a

systematic review and meta-analysis, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 97 (2018) 507–520. <https://doi.org/10.1111/aogs.13258>.

- [23] P. Jha, L. Pöder, C. Bourgioti, N. Bharwani, S. Lewis, A. Kamath, S. Nougaret, P. Soyer, M. Weston, R.P. Castillo, A. Kido, R. Forstner, G. Masselli, Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders, *Eur. Radiol.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06617-7>.
- [24] Y. Ueno, T. Maeda, U. Tanaka, K. Tanimura, K. Kitajima, Y. Suenaga, S. Takahashi, H. Yamada, K. Sugimura, Evaluation of interobserver variability and diagnostic performance of developed MRI-based radiological scoring system for invasive placenta previa, *J. Magn. Reson. Imaging.* 44 (2016) 573–583. <https://doi.org/10.1002/jmri.25184>.
- [25] K. Tanimura, M. Morizane, M. Deguchi, Y. Ebina, U. Tanaka, Y. Ueno, K. Kitajima, T. Maeda, K. Sugimura, H. Yamada, A novel scoring system for predicting adherent placenta in women with placenta previa, *Placenta.* 64 (2018) 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.02.005>.
- [26] C.L.A. Ghezzi, C.K. Silva, A.S. Casagrande, S.S. Westphalen, C.C. Salazar, J. Vettorazzi, Diagnostic performance of radiologists with different levels of experience in the interpretation of MRI of the placenta accreta spectrum disorder., *Br. J. Radiol.* (2021) 20210827. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210827>.

- [27] V. Romeo, F. Verde, L. Sarno, S. Migliorini, M. Petretta, P.P. Mainenti, M. D'Armiento, M. Guida, A. Brunetti, S. Maurea, Prediction of placenta accreta spectrum in patients with placenta previa using clinical risk factors, ultrasound and magnetic resonance imaging findings, *Radiol. Medica*. (2021).
<https://doi.org/10.1007/s11547-021-01348-6>.
- [28] J. Wang, X. Liu, B. Hu, Y. Gao, J. Chen, J. Li, Development and validation of an MRI-based radiomic nomogram to distinguish between good and poor responders in patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy, *Abdom. Radiol*. (2020).
<https://doi.org/10.1007/s00261-020-02846-3>.
- [29] S. Maurea, F. Verde, P.P. Mainenti, L. Barbuto, F. Iacobellis, V. Romeo, R. Liuzzi, G. Raia, G. De Dominicis, C. Santangelo, L. Romano, A. Brunetti, Qualitative evaluation of MR images for assessing placenta accreta spectrum disorders in patients with placenta previa: A pilot validation study, *Eur. J. Radiol*. 146 (2022) 110078. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.110078>.
- [30] V. Romeo, S. Maurea, The new era of advanced placental tissue characterization using MRI texture analysis: Clinical implications, *EBioMedicine*. 51 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.049>.
- [31] V. Romeo, C. Ricciardi, R. Cuocolo, A. Stanzione, F. Verde, L. Sarno, G. Improta, P.P. Mainenti, M. D'Armiento, A. Brunetti, S. Maurea, Machine

learning analysis of MRI-derived texture features to predict placenta accreta spectrum in patients with placenta previa, *Magn. Reson. Imaging*. 64 (2019) 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.05.017>.

- [32] P. Lambin, R.T.H. Leijenaar, T.M. Deist, J. Peerlings, E.E.C. de Jong, J. van Timmeren, S. Sanduleanu, R.T.H.M. Larue, A.J.G. Even, A. Jochems, Y. van Wijk, H. Woodruff, J. van Soest, T. Lustberg, E. Roelofs, W. van Elmpt, A. Dekker, F.M. Mottaghy, J.E. Wildberger, S. Walsh, Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 14 (2017) 749–762. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>.
- [33] J. Guiot, A. Vaidyanathan, L. Deprez, F. Zerka, D. Danthine, A. Frix, P. Lambin, F. Bottari, N. Tsoutzidis, B. Miraglio, S. Walsh, W. Vos, R. Hustinx, M. Ferreira, P. Lovinfosse, R.T.H. Leijenaar, A review in radiomics: Making personalized medicine a reality via routine imaging, *Med. Res. Rev.* 42 (2022) 426–440. <https://doi.org/10.1002/med.21846>.
- [34] A. Stanzione, R. Cuocolo, L. Ugga, F. Verde, V. Romeo, A. Brunetti, S. Maurea, Oncologic Imaging and Radiomics: A Walkthrough Review of Methodological Challenges, *Cancers (Basel)*. 14 (2022) 4871. <https://doi.org/10.3390/cancers14194871>.
- [35] C. Ricciardi, R. Cuocolo, F. Verde, G. Improta, A. Stanzione, V. Romeo, S. Maurea, M. D’Armiento, L. Sarno, M. Guida, M. Cesarelli, Resolution

Resampling of Ultrasound Images in Placenta Previa Patients: Influence on Radiomics Data Reliability and Usefulness for Machine Learning, in: 2021: pp. 1011–1018. https://doi.org/10.1007/978-3-030-64610-3_113.

- [36] A. Zwanenburg, M. Vallières, M.A. Abdalah, H.J.W.L. Aerts, V. Andrearczyk, A. Apte, S. Ashrafinia, S. Bakas, R.J. Beukinga, R. Boellaard, M. Bogowicz, L. Boldrini, I. Buvat, G.J.R. Cook, C. Davatzikos, A. Depeursinge, M.-C. Desseroit, N. Dinapoli, C.V. Dinh, S. Echegaray, I. El Naqa, A.Y. Fedorov, R. Gatta, R.J. Gillies, V. Goh, M. Götz, M. Guckenberger, S.M. Ha, M. Hatt, F. Isensee, P. Lambin, S. Leger, R.T.H. Leijenaar, J. Lenkiewicz, F. Lippert, A. Losnegård, K.H. Maier-Hein, O. Morin, H. Müller, S. Napel, C. Nioche, F. Orhac, S. Pati, E.A.G. Pfaehler, A. Rahmim, A.U.K. Rao, J. Scherer, M.M. Siddique, N.M. Sijtsema, J. Socarras Fernandez, E. Spezi, R.J.H.M. Steenbakkens, S. Tanadini-Lang, D. Thorwarth, E.G.C. Troost, T. Upadhaya, V. Valentini, L. V. van Dijk, J. van Griethuysen, F.H.P. van Velden, P. Whybra, C. Richter, S. Löck, The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping, *Radiology*. 295 (2020) 328–338. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>.
- [37] F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort, V. Michel, B. Thirion, O. Grisel, M. Blondel, A. Müller, J. Nothman, G. Louppe, P. Prettenhofer, R. Weiss, V. Dubourg, J. Vanderplas, A. Passos, D. Cournapeau, M. Brucher, M. Perrot, É. Duchesnay, *Scikit-learn: Machine Learning in Python*, (2012).

- [38] B. Baeßler, K. Weiss, D. Pinto dos Santos, Robustness and Reproducibility of Radiomics in Magnetic Resonance Imaging, *Invest. Radiol.* 54 (2019) 221–228. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000530>.
- [39] A. Stanzione, R. Galatola, R. Cuocolo, V. Romeo, F. Verde, P.P. Mainenti, A. Brunetti, S. Maurea, Radiomics in Cross-Sectional Adrenal Imaging: A Systematic Review and Quality Assessment Study, *Diagnostics.* 12 (2022) 578. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030578>.
- [40] B. Kocak, E. Ates, E.S. Durmaz, M.B. Ulsan, O. Kilickesmez, Influence of segmentation margin on machine learning–based high-dimensional quantitative CT texture analysis: a reproducibility study on renal clear cell carcinomas, *Eur. Radiol.* 29 (2019) 4765–4775. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-6003-8>.
- [41] M. Pavic, M. Bogowicz, X. Würms, S. Glatz, T. Finazzi, O. Riesterer, J. Roesch, L. Rudofsky, M. Friess, P. Veit-Haibach, M. Huellner, I. Opitz, W. Weder, T. Frauenfelder, M. Guckenberger, S. Tanadini-Lang, Influence of inter-observer delineation variability on radiomics stability in different tumor sites, *Acta Oncol. (Madr).* 57 (2018) 1070–1074. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1445283>.
- [42] S. Gitto, R. Cuocolo, I. Emili, L. Tofanelli, V. Chianca, D. Albano, C. Messina, M. Imbriaco, L.M. Sconfienza, Effects of Interobserver Variability on 2D and 3D CT- and MRI-Based Texture Feature Reproducibility of Cartilaginous Bone

Tumors, *J. Digit. Imaging.* 34 (2021) 820–832. <https://doi.org/10.1007/s10278-021-00498-3>.

- [43] B. Kocak, E.S. Durmaz, C. Erdim, E. Ates, O.K. Kaya, O. Kilickesmez, Radiomics of Renal Masses: Systematic Review of Reproducibility and Validation Strategies, *Am. J. Roentgenol.* 214 (2020) 129–136. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21709>.
- [44] A. Stanzione, F. Verde, R. Cuocolo, V. Romeo, P. Paolo Mainenti, A. Brunetti, S. Maurea, Placenta Accreta Spectrum Disorders and Radiomics: Systematic review and quality appraisal, *Eur. J. Radiol.* 155 (2022) 110497. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110497>.
- [45] E. Jauniaux, A.M. Hussein, B.D. Einerson, R.M. Silver, Debunking 20 th century myths and legends about the diagnosis of placenta accreta spectrum, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 59 (2022) 417–423. <https://doi.org/10.1002/uog.24890>.
- [46] E. Jauniaux, D. Jurkovic, A.M. Hussein, G.J. Burton, New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum, *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2022). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.02.038>.
- [47] A.M. Hussein, R.A. Elbarmelgy, R.M. Elbarmelgy, M.M. Thabet, E. Jauniaux, Prospective evaluation of impact of <scp>post-Cesarean</scp> section uterine scarring in perinatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorder,

Ultrasound Obstet. Gynecol. 59 (2022) 474–482.

<https://doi.org/10.1002/uog.23732>.

- [48] E. Jauniaux, A.M. Hussein, N. Zosmer, R.M. Elbarmelgy, R.A. Elbarmelgy, H. Shaikh, G.J. Burton, A new methodologic approach for clinico-pathologic correlations in invasive placenta previa accreta, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 222 (2020) 379.e1-379.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1246>.
- [49] E. Jauniaux, A.M. Hussein, R.M. Elbarmelgy, R.A. Elbarmelgy, G.J. Burton, Failure of placental detachment in accreta placentation is associated with excessive fibrinoid deposition at the utero-placental interface, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 226 (2022) 243.e1-243.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.026>.
- [50] E. Jauniaux, J.C. Kingdom, R.M. Silver, A comparison of recent guidelines in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 72 (2021) 102–116. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.007>.

7. Tabelle

Tabella 1. Numero di features di radiomica stabili a segmentazioni ripetute.

Metodo di segmentazione	Numero di features stabili (ICC - 95% CI \geq 0.75)
Tessuto placentare in 2D	314
Miometrio retroplacentare in 2D	54
Cervice in 2D	737
Tessuto placentare e miometrio retroplacentare in 2D	388
Tessuto placentare, miometrio retroplacentare e cervice in 2D	416
Tessuto placentare in 3D	686
Miometrio retroplacentare in 3D	360
Cervice in 3D	506
Tessuto placentare e miometrio retroplacentare in 3D	772
Tessuto placentare, miometrio retroplacentare e cervice in 3D	782

ICC = Intraclass Correlation Coefficient; CI = Confidence Interval.

Tabella 2. Metriche di accuratezza diagnostica del modello di machine learning nei diversi approcci di segmentazione.

Metodo di segmentazione	Punteggio medio di validazione	Deviazione standard
Tessuto placentare in 2D	0.682	0.100
Miometrio retroplacentare in 2D	0.713	0.123
Cervice in 2D	0.516	0.109
Tessuto placentare e miometrio retroplacentare in 2D	0.730	0.109
Tessuto placentare, miometrio retroplacentare e cervice in 2D	0.651	0.065
Tessuto placentare in 3D	0.678	0.142
Miometrio retroplacentare in 3D	0.761	0.116
Cervice in 3D	0.642	0.167
Tessuto placentare e miometrio retroplacentare in 3D	0.671	0.149
Tessuto placentare, miometrio retroplacentare e cervice in 3D	0.696	0.121

8. Figure

Figura 1. Delineazione delle regioni di interesse (2D) sulle immagini RM pesate in T2 sul piano sagittale. Tessuto placentare (A). Miometrio retro-placentare (B). Cervice (C). Tessuto placentare e miometrio retro-placentare (D). Tessuto placentare, miometrio retro-placentare e cervice (E).

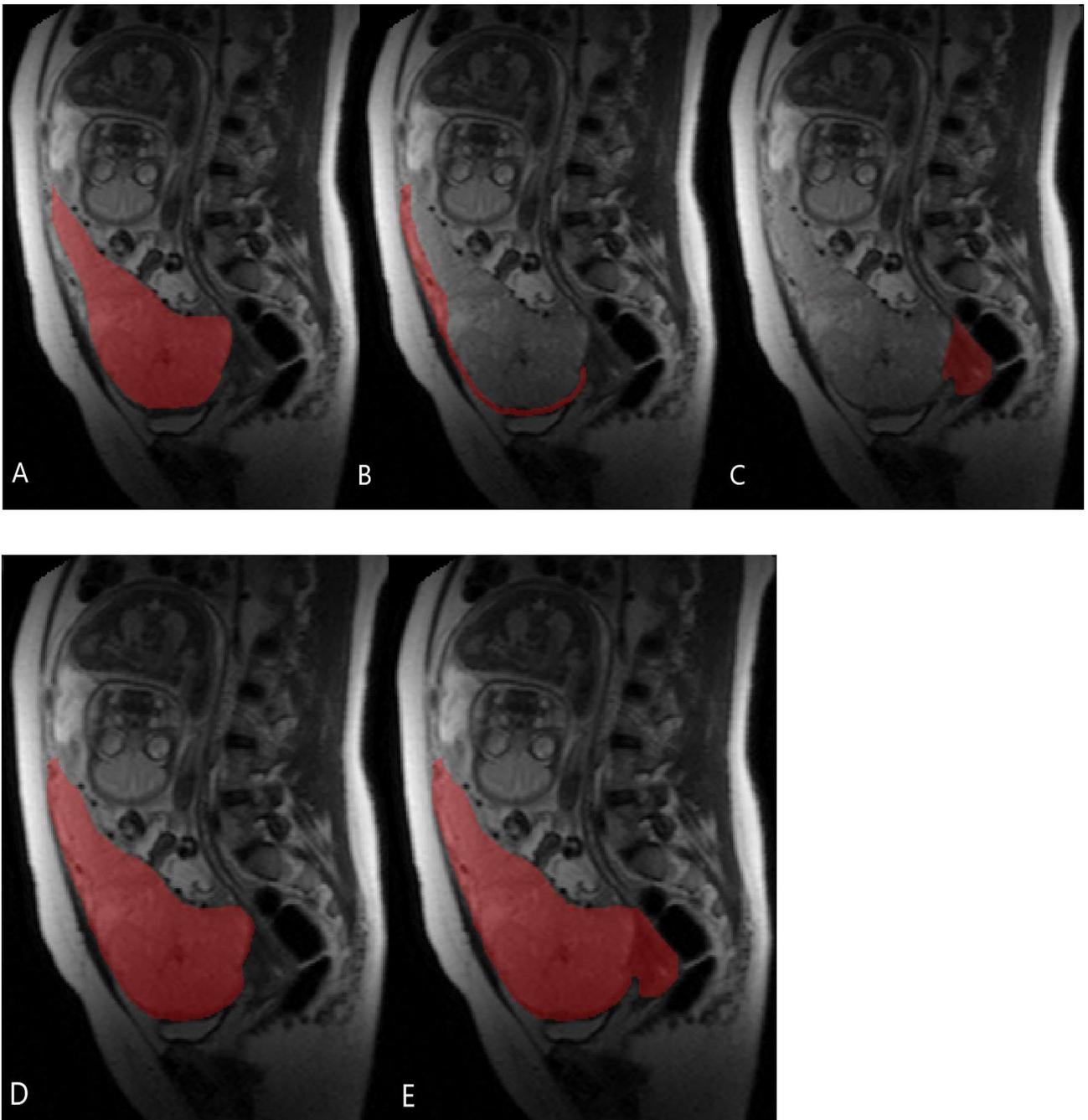


Figura 2. Esempio di segmentazione 2D del miometrio retro-placentare su una immagine RM pesata in T2 sul piano sagittale (A) e rappresentazione volumetrica ottenuta dalla delineazione di tutte le immagini in cui il miometrio retro-placentare è identificabile (B).

