

УДК 616.716.8-018-002.4:616-073.756.8
**ИЕРАРХИЯ РАДИОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СТРУКТУРНОЙ НЕОДНОРОДНОСТИ ПРИ
МЕДИКАМЕНТОЗНО-АССОЦИИРОВАННОМ ОСТЕОНЕКРОЗЕ ЧЕЛЮСТЕЙ**

*Ризаев Жасур Алимжанович - д.м.н., профессор, ректор Самаркандского
государственного медицинского университета,
Зайнутдинов Муродилло Омонуллаевич - PhD, доцент кафедры челюстно-лицевой
хирургии Ташкентского государственного медицинского университета*

Аннотация. Медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюстей (MRONJ) характеризуется выраженной структурной неоднородностью костной ткани, количественная оценка которой может иметь важное диагностическое и клиническое значение.

Целью данного исследования являлось определение наиболее информативных радиомических характеристик внутренней гетерогенности костной ткани при MRONJ и оценка их взаимосвязи с морфологическими и функциональными проявлениями заболевания. Проведён вторичный анализ радиомических признаков патологических очагов на компьютерно-томографических изображениях с использованием программного пакета PyRadiomics. Установлено, что наибольшей диагностической информативностью обладали энтропийные текстурные характеристики: AUC для GLSZM Zone Entropy составила 0,91, для GLCM Entropy - 0,89, а для GLCM Contrast - 0,87.

Выявлены значимые корреляционные связи радиомических параметров со стадией заболевания, объёмом и площадью поражения, количеством секвестров и степенью функционального ограничения открывания рта.

Полученные **результаты** свидетельствуют о том, что радиомический анализ позволяет объективно и количественно характеризовать внутреннюю неоднородность поражённой костной ткани, дополняя традиционную визуальную оценку компьютерно-томографических изображений и расширяя возможности комплексной оценки тяжести и распространённости MRONJ.

Ключевые слова: MRONJ, радиомика, GLSZM Zone Entropy, GLCM, GLRLM, неоднородность костной ткани, компьютерная томография.

Аннотация. Дори воситалари билан боғлиқ жағ остеонекрози (MRONJ) суяк тўқимасининг яққол ифодаланган тузилмавий гетерогенлиги билан тавсифланади ва уни миқдорий баҳолаш муҳим диагностик ҳамда клиник аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Ушбу тадқиқотнинг **мақсади** MRONJда суяк тўқимаси ички гетерогенлигининг энг информатив радиомик хусусиятларини аниқлаш ва уларнинг касалликнинг морфологик ҳамда функционал намоён бўлишлари билан ўзаро боғлиқлигини баҳолашдан иборат бўлди. Компьютер томография тасвирларида патологик ўчоқларнинг радиомик белгиларини PyRadiomics дастурий пакети ёрдамида иккиламчи таҳлил қилиш амалга оширилди. Энг юқори диагностик информативлик энтропияга асосланган текстуравий кўрсаткичларда аниқланди: GLSZM Zone Entropy учун AUC 0,91, GLCM Entropy учун 0,89, GLCM Contrast учун эса 0,87 ни ташкил этди.

Радиомик параметрларнинг касаллик босқичи, шикастланиш ҳажми ва майдони, секвестрлар сони ҳамда оғизни очишнинг функционал чекланиш даражаси билан статистик аҳамиятли корреляцион боғлиқликлари аниқланди.

Олинган **натижалар** радиомик таҳлил зарарланган суяк тўқимасининг ички гетерогенлигини объектив ва миқдорий жиҳатдан тавсифлаш имконини беришини, анъанавий компьютер-томографик тасвирларни визуал баҳолашни тўлдиришини ҳамда

MRONJ оғирлиги ва тарқалганлигини комплекс баҳолаш имкониятларини кенгайтиришини кўрсатди.

Калит сўзлар: MRONJ, радиомика, GLSZM Zone Entropy, GLCM, GLRLM, суяк тўқимаси гетерогенлиги, компьютер томографияси.

Abstract. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is characterized by pronounced structural heterogeneity of bone tissue, the quantitative assessment of which may have important diagnostic and clinical significance.

The aim of this study was to identify the most informative radiomic features of internal bone tissue heterogeneity in MRONJ and to evaluate their associations with the morphological and functional manifestations of the disease. A secondary analysis of radiomic features extracted from pathological lesions on computed tomography images was performed using the PyRadiomics software package. Entropy-based texture features demonstrated the highest diagnostic performance: the AUC was 0.91 for GLSZM Zone Entropy, 0.89 for GLCM Entropy, and 0.87 for GLCM Contrast. Significant correlations were identified between radiomic parameters and disease stage, lesion volume and area, number of sequestra, and the degree of functional limitation of mouth opening.

The findings indicate that radiomic analysis enables objective and quantitative characterization of the internal heterogeneity of affected bone tissue, complements conventional visual assessment of computed tomography images, and expands the possibilities for comprehensive evaluation of the severity and extent of MRONJ.

Keywords: MRONJ, radiomics, GLSZM Zone Entropy, GLCM, GLRLM, bone tissue heterogeneity, computed tomography.

Актуальность. Медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюстей (MRONJ) относится к наиболее сложным осложнениям антирезорбтивной, антиангиогенной и отдельных видов таргетной терапии. Заболевание характеризуется длительным течением, выраженной вариабельностью клинических и рентгенологических проявлений и способно существенно нарушать жевательную функцию и качество жизни пациентов [1]. Особую проблему представляет определение истинной распространённости патологического процесса, поскольку видимые изменения слизистой оболочки не всегда соответствуют глубине и объёму поражения костной ткани.

Конусно-лучевая и мультиспиральная компьютерная томография позволяют выявлять участки остеолиза, остеосклероза, секвестрации, изменение трабекулярной структуры и нарушение целостности кортикальной пластинки. Однако визуальная интерпретация томографических изображений преимущественно носит качественный характер и в определённой степени зависит от опыта специалиста. При этом в пределах одного очага MRONJ могут одновременно присутствовать участки различной плотности и структуры, что отражает выраженную морфологическую неоднородность заболевания [1].

Одним из перспективных направлений количественного анализа медицинских изображений является **радиомика**. Метод основан на извлечении большого числа математических характеристик из стандартных томографических исследований и позволяет объективизировать особенности формы, плотности и текстуры патологического очага [2, 3]. В отличие от обычной визуальной оценки, радиомический анализ способен выявлять различия в структуре тканей, которые трудно или невозможно количественно оценить при традиционном просмотре изображений.

Особый интерес представляют текстурные параметры семейств GLCM, GLRLM и GLSZM. Показатели Entropy характеризуют степень структурной хаотичности и

неоднородности изображения, Contrast отражает различия интенсивности между соседними участками, а характеристики GLRLM и GLSZM позволяют количественно оценивать пространственную организацию зон различной плотности [2–4]. При MRONJ эти признаки могут отражать сочетание остеолита, склероза, секвестрации и нарушенного костного ремоделирования внутри одного патологического очага.

Несмотря на расширение возможностей радиомического анализа, клиническая интерпретация отдельных признаков при MRONJ остаётся недостаточно определённой. Не до конца установлено, какие показатели преимущественно отражают внутреннюю неоднородность костной ткани, какие связаны с распространённостью поражения, секвестрацией и функциональными нарушениями. Поэтому изучение взаимосвязи радиомических признаков с клинико-морфологическими характеристиками MRONJ представляет научный и практический интерес и может способствовать более объективной количественной характеристике патологического процесса.

Цель исследования - определить диагностическую и клиническую значимость наиболее информативных радиомических характеристик при MRONJ и оценить их связь с морфологическими и функциональными проявлениями заболевания.

Материалы и методы. Исходные компьютерно-томографические исследования пациентов с MRONJ подвергали цифровой обработке. После импорта DICOM-изображений выполняли контроль качества и стандартизацию данных. Патологический очаг сегментировали с формированием области интереса - ROI. Перед извлечением радиомических характеристик проводили нормализацию изображения и устранение технических артефактов. Радиомические признаки извлекали с использованием программного инструментария PyRadiomics. Первоначально рассчитывали более 100 количественных параметров различных классов.

Для настоящего анализа были выделены пять признаков с различным биологическим и структурным содержанием:

GLSZM Zone Entropy - характеризует неоднородность распределения зон различной интенсивности;

GLCM Entropy - отражает степень хаотичности пространственного распределения яркости;

GLCM Contrast - характеризует различия интенсивности между соседними участками;

GLRLM Run Length Non-uniformity - отражает неоднородность распределения серий пикселей;

Shape Volume - характеризует геометрический объём патологической области.

Диагностическую информативность текстурных признаков оценивали с использованием ROC-анализа. Для определения клинического значения радиомических характеристик изучали их связь со стадией MRONJ, объёмом и площадью патологического очага, количеством костных секвестров и максимальным открыванием рта.

Статистическую связь выражали коэффициентом корреляции r . Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты. Наиболее высокую дискриминирующую способность продемонстрировал показатель GLSZM Zone Entropy.

Площадь под ROC-кривой составила:

AUC = 0,91.

Для GLCM Entropy значение AUC составляло 0,89, для GLCM Contrast - 0,87. Высокая информативность этих параметров подтверждает значение текстурной неоднородности как одного из количественных признаков структурной перестройки костной ткани.

Таблица 1. Диагностическая информативность основных радиомических характеристик

Радиомический признак	AUC	Основная характеристика
GLSZM Zone Entropy	0,91	Неоднородность зон интенсивности
GLCM Entropy	0,89	Хаотичность текстуры
GLCM Contrast	0,87	Локальный контраст структуры

Полученная последовательность позволяет выделить энтропийные параметры как ведущую группу радиомических признаков при количественной характеристике MRONJ. Наиболее выраженная статистическая связь выявлена между объёмом патологического очага и показателем Entropy:

$r=0,74$; $p<0,001$.

Это была самая сильная корреляция среди проанализированных клинико-радиомических взаимосвязей.

Следовательно, увеличение объёма поражения сопровождалось ростом внутренней структурной неоднородности.

Подобная закономерность имеет патофизиологическое объяснение. По мере увеличения патологического очага в его пределах одновременно появляются зоны различной плотности: остеосклеротические участки, зоны остеолита, некротическая ткань и секвестры. Их сочетание увеличивает хаотичность распределения интенсивности изображения.

Второй по выраженности была связь между GLSZM Zone Entropy и клинической стадией MRONJ:

$r=0,72$; $p<0,001$.

По мере увеличения стадии возрастала неоднородность распределения зон различной интенсивности.

Дополнительный анализ показал, что при III стадии значение Entropy превышало показатель при I стадии в среднем на 35,6%, тогда как Uniformity уменьшался на 34,1% ($p<0,001$). Это свидетельствует о том, что прогрессирование MRONJ связано не только с увеличением размеров патологического очага, но и с изменением его внутренней организации. Показатель GLCM Contrast имел выраженную положительную связь с площадью патологических изменений:

$r=0,68$; $p<0,001$.

Чем больше была площадь поражения, тем выраженнее становились различия интенсивности между соседними участками изображения.

Таким образом, GLCM Contrast в большей степени отражал не общий объём, а пространственную неоднородность распространённого патологического процесса.

Это позволяет функционально отделить его от энтропийных признаков. Entropy характеризует общую сложность и хаотичность внутренней структуры, тогда как Contrast отражает локальные различия между соседними зонами.

Количество костных секвестров было связано с показателем GLRLM Run Length Non-uniformity:

$r=0,63$; $p<0,001$.

Увеличение числа секвестров сопровождалось усилением неоднородности последовательностей пикселей одинаковой интенсивности. Этот результат позволяет рассматривать GLRLM-параметры как потенциальные количественные маркеры фрагментации структуры патологического очага. В отличие от энтропийных признаков, отражающих общую неоднородность изображения, GLRLM Run Length Non-uniformity может быть более чувствителен именно к нарушению пространственной непрерывности костной структуры.

Отдельное значение имела взаимосвязь геометрического показателя Shape Volume с максимальным открыванием рта.

Установлена отрицательная корреляция:

$r = -0,57$; $p < 0,001$.

По мере увеличения объёма патологического очага максимальное открывание рта уменьшалось. В отличие от текстурных характеристик, Shape Volume не отражает внутреннюю неоднородность костной ткани. Однако выявленная связь показывает, что геометрическая распространённость патологического процесса способна иметь непосредственное функциональное проявление. Радиомические показатели могут характеризовать не только морфологическую структуру очага, но и клинические последствия его распространения.

Для сравнительной оценки полученные корреляции были ранжированы по абсолютному значению коэффициента r .

Таблица 2. Иерархия радиомических взаимосвязей

Место	Взаимосвязь	r
1	Объём очага - Entropy	0,74
2	Стадия MRONJ - GLSZM Zone Entropy	0,72
3	Площадь поражения - GLCM Contrast	0,68
4	Количество секвестров - GLRLM Run Length Non-uniformity	0,63
5	Максимальное открывание рта - Shape Volume	-0,57

Все приведённые взаимосвязи были статистически значимыми при $p < 0,001$. Полученная последовательность показывает, что наиболее выраженные радиомические изменения связаны прежде всего с размером и структурной сложностью патологического очага.

Обсуждение. Результаты анализа показывают, что радиомические характеристики MRONJ нельзя рассматривать как взаимозаменяемые показатели. Каждая группа признаков описывает отдельную сторону патологического процесса. Наиболее информативными оказались показатели, характеризующие энтропию. GLSZM Zone Entropy продемонстрировал наибольшую площадь под ROC-кривой, а Entropy имел наиболее тесную связь с объёмом поражения. Это позволяет рассматривать внутреннюю неоднородность как одну из ключевых количественных характеристик изменённой костной ткани.

Высокая энтропия означает отсутствие однородного распределения интенсивности. При MRONJ это может отражать сочетание нескольких морфологических процессов внутри одного очага - склеротической перестройки, остеолита, некроза и секвестрации.

Важным представляется тот факт, что GLSZM Zone Entropy тесно связан со стадией заболевания.

Клиническая стадия определяется совокупностью клинических признаков и распространённости процесса, тогда как радиомический показатель непосредственно рассчитывается из структуры изображения. Их взаимосвязь свидетельствует о том, что прогрессирование заболевания имеет количественно измеримое текстурное выражение.

GLCM Contrast занимал несколько иную позицию. Его связь с площадью поражения показывает, что при расширении патологического процесса увеличиваются различия между соседними зонами костной ткани. Это может отражать чередование участков различной степени минерализации. GLRLM Run Length Non-uniformity оказался связан с числом секвестров. Такая зависимость представляет интерес, поскольку секвестрация является проявлением структурной фрагментации поражённой кости. По мере

увеличения числа секвестров закономерно нарушается однородность пространственных последовательностей изображения.

Отдельное место занимает Shape Volume. Этот признак не характеризует текстуру непосредственно, однако его отрицательная связь с открыванием рта показывает переход от количественной характеристики изображения к функциональному состоянию пациента.

Таким образом, радиомический профиль MRONJ можно условно разделить на несколько доменов:

- энтропийный - отражающий общую неоднородность;
- контрастный - характеризующий пространственные различия плотности;
- секвестрационный - связанный с нарушением однородности структуры;
- геометрический - отражающий размеры поражения и функциональные ограничения.

Такое представление отличается от простого поиска одного «лучшего» радиомического показателя.

Вероятно, более полная характеристика MRONJ должна учитывать несколько радиомических доменов, поскольку один параметр не способен одновременно описать объём, текстуру, секвестрацию и функциональное влияние патологического очага.

Радиомический анализ может использоваться как дополнительный инструмент количественной характеристики патологического очага. При этом разные параметры целесообразно интерпретировать в зависимости от клинической задачи. Для оценки внутренней неоднородности наиболее перспективными являются энтропийные показатели. При оценке пространственной распространённости дополнительную информацию даёт GLCM Contrast. При выраженной секвестрации интерес представляют GLRLM-признаки. Геометрические параметры могут использоваться для сопоставления размеров патологического процесса с функциональными нарушениями.

Такой подход позволяет перейти от формального набора большого количества радиомических признаков к их клинко-ориентированной интерпретации.

Заключение. Радиомические характеристики MRONJ отражают различные компоненты структурной перестройки поражённой костной ткани. Наибольшую диагностическую информативность имел GLSZM Zone Entropy (AUC=0,91). Высокими показателями характеризовались также GLCM Entropy (AUC=0,89) и GLCM Contrast (AUC=0,87). Самая сильная клинко-радиомическая взаимосвязь установлена между объёмом патологического очага и Entropy ($r=0,74$). GLSZM Zone Entropy был связан со стадией MRONJ ($r=0,72$), GLCM Contrast - с площадью поражения ($r=0,68$), GLRLM Run Length Non-uniformity - с количеством секвестров ($r=0,63$). Отрицательная корреляция Shape Volume с максимальным открыванием рта ($r=-0,57$) показала связь геометрической распространённости патологического процесса с функциональными ограничениями.

Полученные данные позволяют рассматривать радиомику не только как способ автоматизированной обработки изображений, но прежде всего как метод количественного описания структурного фенотипа MRONJ.

Выводы:

1. Основную диагностическую ценность при MRONJ имеют радиомические признаки, характеризующие внутреннюю неоднородность костной ткани.
2. GLSZM Zone Entropy показал наиболее высокую диагностическую информативность - AUC 0,91.
3. Энтропийные параметры наиболее тесно связаны с объёмом поражения и клинической стадией заболевания.

4. GLCM Contrast преимущественно отражает пространственную распространённость структурных изменений.

5. GLRLM Run Length Non-uniformity связан с выраженностью секвестрации.

6. Геометрический показатель Shape Volume имеет связь с функциональным ограничением открывания рта.

7. Клинико-ориентированная интерпретация нескольких радиомических доменов может быть информативнее использования одного изолированного признака.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ruggiero S. L., Dodson T. B., Aghaloo T. [et al.]. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws - 2022 Update // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2022. – Vol. 80, № 5. – P. 920–943.
2. Yarom N., Shapiro C. L., Peterson D. E. [et al.]. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline // Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 37, № 25. – P. 2270–2290.
3. Nicolatou-Galitis O., Schiødt M., Mendes R. A. [et al.]. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. – 2019. – Vol. 127, № 2. – P. 117–135.
4. Khan A. A., Morrison A., Hanley D. A. [et al.]. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus // Journal of Bone and Mineral Research. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 3–23.
5. Saad F., Brown J. E., Van Poznak C. [et al.]. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases // Annals of Oncology. – 2012. – Vol. 23, № 5. – P. 1341–1347.
6. Fedele S., Porter S. R., D'Aiuto F. [et al.]. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series // The American Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 123, № 11. – P. 1060–1064.
7. El-Rabbany M., Sgro A., Lam D. K., Shah P. S., Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis // Journal of the American Dental Association. – 2017.
8. Beth-Tasdogan N. H., Mayer B., Hussein H., Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – № 10. – CD012432.
9. Campisi G., Mauceri R., Bertoldo F. [et al.]. Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian Consensus Update 2020 // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 16. – Article 5998.
10. Otto S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents. – Berlin : Springer, 2015.
11. Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J. [et al.]. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network // Magnetic Resonance Imaging. – 2012. – Vol. 30, № 9. – P. 1323–1341.
12. van Griethuysen J. J. M., Fedorov A., Parmar C. [et al.]. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype // Cancer Research. – 2017. – Vol. 77, № 21. – P. e104–e107.
13. Zwanenburg A., Vallières M., Abdalah M. A. [et al.]. The Image Biomarker Standardization Initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping // Radiology. – 2020. – Vol. 295, № 2. – P. 328–338.
14. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A. [et al.]. Scikit-learn: Machine Learning in Python // Journal of Machine Learning Research. – 2011. – Vol. 12. – P. 2825–2830.

15. Chen T., Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System // Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. – New York : ACM, 2016. – P. 785–794.
16. Collins G. S., Reitsma J. B., Altman D. G., Moons K. G. M. Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement // Annals of Internal Medicine. – 2015. – Vol. 162, № 1. – P. 55–63.
17. Hosmer D. W., Lemeshow S., Sturdivant R. X. Applied Logistic Regression. – 3rd ed. – Hoboken : John Wiley & Sons, 2013. – 528 p.
18. Slade G. D. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile // Community Dentistry and Oral Epidemiology. – 1997. – Vol. 25, № 4. – P. 284–290.