.

‘Prediction of GenotypePositivity in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Using Machine Learning’ Çalışma Değerlendirmesi

Dr. Seda Altuntaş

‘Prediction of GenotypePositivity in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Using Machine Learning’ Çalışma Değerlendirmesi

Hazırlayan: Dr. Seda Altuntaş
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

1) Çalışmanın adı: Prediction of Genotype Positivity in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Using Machine Learning

2) Çalışmanın yayınlandığı dergi: Circulation: Genomic and Precision Medicine

3) Çalışmanın yayınlandığı tarih: 23 Nisan 2021

4) Çalışmanın sponsoru: Dr. Shimada, kısmen American Heart Association National Clinical and Population Research Awards, American Heart Association Career Development Award, Korea Institute of Oriental Medicine, Honjo International Scholarship Foundation ve National Institutes of Health (NIH) tarafından desteklenmektedir. M.P. Reilly, NIH tarafından desteklenmektedir. Dr. Maurer, NIH tarafından desteklenmektedir.

5) Çalışmanın amacı: Hipertrofik kardiyomiyopatide (HCM) genetik testler; aile tarama stratejilerini belirleyebilir, prognostik ve teşhis değerine sahiptir. Ancak bu da önemli bir psiko-sosyal yük oluşturabilir. Geleneksel puanlama sistemleri genotip pozitifliğini tahmin etme yeteneğine sahiptir. Toronto HCM Genotype Score (Toronto puanı) ve Mayo HCM Genotip Predictor (Mayo puan) hastalığın teşhis edildiği yaş, maksimum sol ventriküler (LV) duvar kalınlığı ve HCM'nin aile geçmişi gibi klinik özelliklere dayalı olarak olumlu genetik test olasılığı yüksek olan hastaları tanımlamak için tasarlanmıştır. 2014 yılında Mayo puanının yayınlanmasından bu yana, HCM'de genotip pozitifliğini tahmin etmenin doğruluğunu artırmak için daha fazla model geliştirilmedi. Çalışmanın amacı, HCM hastalarında klinik ve kalp görüntüleme değişkenlerine makine öğrenme (ML) algoritmaları uygulayarak günlük pratikte kolayca kullanılabilir, yeni ve daha doğru bir genotip pozitifliği tahmin modeli geliştirmekti.

6) Çalışmanın dizaynı: 1998 ile 2016 yılları arasında Columbia Üniversitesi Irving Tıp Merkezi’nde (CUIMC; New York, NY, USA) genetik ve en az bir ekokardiyografik değerlendirmeye alınan 102 HCM’li hastanın; klinik ve kalp görüntüleme verileri kullanılarak üç ML modeli (Random Forest, Adaptive Boosting, Gradient Boosting) elde edildi (Eğitim seti). Massachusetts Genel Hastanesi'nden (MGH; Boston, MA) HCM'li 76 hastanın model performansını doğrulandı (Test seti). ML modelleri için öngörüleri seçmek için toplam 22 tahminci seçildi. Bunlar; tanı yaşı, reverse curvature septal morfolojisi, maksimum duvar kalınlığı, maksimum LV duvar kalınlığının posterior duvar kalınlığına oranı, HT varlığı, HCM aile öyküsü, BMI, SCD risk puanı, VT veya VF öyküsü, kardiyak monitorizasyonda non-sustained VT, persistan AF öyküsü, SCD aile öyküsü, interventriküler septal (IVS) duvar kalınlığı, LVEF, MCF(myocardial contraction fraction), stres testi tepe kalp hızı, stres testi tepe sistolik ve diastolik kan basıncı (KB), dinlenme sistolik ile diastolik KB, stres testte sistolik KB değişikliği ve CMR (kardiyak MR)'da geç gadolinium tutulumu varlığı idi.
Test setinde, ML modelleri için ROC (Receiver-operating-characteristic) eğrisinin altında kalan alan, Toronto HCM Genotype Score(Toronto puan) ve Mayo HCM Genotipe Predictor (Mayo puan) tarafından üretilen ROC eğrisinin altında kalan alanlar ile karşılaştırıldı.

7) Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri: Toplamda, 63 (35%) hastanın genotip pozitif olduğu, bu da literatürde daha önce bildirilen genotip pozitiflik oranlarına benzer. Kurumlar içinde CUIMC'de test edilen 46 (45%) hastanın genotip pozitif olduğu, MGH'ye test edilen hastaların ise 17 (22%) genotipe pozitif oldukları görüldü. Genotip pozitif hastaların yaş ortalaması 42, genotip negatif hastaların yaş ortalaması 58 idi (p= <0,0001). Genotip pozitif hastaların 39’u; genotip negatif hastaların 71’i erkekti (p>0,99). 5 yıllık SCD riski genotip pozitif olan hastalarda (%2,6) daha yüksekti (p=0,002). Ekokardiografide, genotip pozitifliğine sahip olan hastalarda daha kalın bir IVS (1,9 cm, p=0,009) ve maksimum LV duvar kalınlığı (1,9 cm, p=0,001) görülürken, Reverse septal contour (39, p<0,0001) morfolojisine sahip olma olasılığı daha yüksektir. Teşhis yaşı genotip pozitif hastalarda 31 iken genotip negaif hastalarda 54’tü (p<0,0001). Ortalama olarak, genotip pozitifliğine sahip hastalar aynı zamanda stres testi sırasında daha yüksek bir zirve kalp atış hızına ulaştılar (153/dk, p=0,001) ve benzer metabolik eşdeğerlere rağmen pik sistolik KB (154 mm Hg, p=0,004) daha düşüktü.

8) Çalışmaya dahil edilme kriterleri: HCM teşhisi konulan (ekokardiografi ya da CMR görüntülemelerinde, sistemik yük koşullarına göre orantısız olan maksimum LV duvar kalınlığının ≥15 mm) 18 yaş ve üstü hastalar.

9) Çalışmadan dışlama kriterleri: Fabry hastalığı ve kardiyak amiloidozu gibi HCM fenokopisi olan hastalar.

10) Çalışmanın sonuçları:
ROC eğri analizi, ROC eğri altındaki alanın (AUC) 0.77 (95% CI 0.65-0.90) olduğu Toronto puanı aşan tüm üç ML yönteminin performansını ortaya koymuştur. Random Forest modelinin genotip pozitifliği tahmininde en iyi performansı 0.92 (95% CI, 0.85-0.99; p=0.004 Toronto puanına kıyasla) AUC ile gerçekleşmiştir. Hem Random Forest hem de Gradient Boosting modelinin Toronto puanına kıyasla önemli net yeniden sınıflandırma iyileştirmesi (NRI) elde edilmişti, bu da ML modelleri ile düzgün yeniden sınıflandıran hastaların sayısının yanlış tekrar sınıflandırılanların sayısından daha fazla olduğunu göstermektedir. Toronto puanına kıyasla, tüm ML modellerinin daha yüksek spesifikliği (0.91-0.97), pozitif prediktif değeri (0.74-0.88) ve negatif prediktif değerleri vardı (0.93).

Mayo puanına (%0.79 AUC, %95 CI 0.67-0.92) kıyasla, Random Forest modeli, %0.92 AUC (%95 CI 0.85-0.99; p=0.01; Şekil 2) ve önemli bir NRI (p=0.001) ile daha iyi performans gösterdi. Gradient boosting modeli de Mayo puanına göre önemli bir NRI'yi gösterdi (p=0,03). Buna ek olarak, tüm üç ML modeli Mayo puanından daha yüksek sensitivite, spesifiklik, pozitif ve negatif prediktif değere sahipti.

11) Çalışma hakkındaki yorumlar: Bu çalışma, HCM hastalarında genotip pozitifliğini tahmin etmek için klinik ve kalp görüntüleme verilerine ML algoritmalarını uygulayan ilk çalışmadır. Daha önce yapılan Toronto puanları ve Mayo puanları, genotip pozitifliğinin daha yüksek olasılıkları olan hastalara yönelik genetik testler yapmak amacıyla geliştirilmişti1,2 ve her ikisi de literatürde 0.75 civarında bildirilen AUC ile sadece orta derecede tahmin yeteneği sunmaktadır3. Ancak Toronto ve Mayo puanları her ikisi de ML modellerine göre nispeten az tahminciye dayanmaktadır. Tüm HCM hastalarının CMR görüntüleme veya stres testi geçirmedikleri göz önüne alındığında, ML modellerinin geleneksel tahmin modellerinden daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur.
Çalışma büyüklüğü nispeten küçüktü. Bu çalışma hastaları üçüncü sınıf HCM yönlendirme merkezleri aracılığıyla kayıt altına alınmıştı ve bu nedenle HCM hastaları genel nüfustan daha fazla hasta nüfusunu oluşturabilirler. Bu, çalışmanın bulgularının genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Ayrıca araştırma genetik testlere tabi olan hastalara sınırlı olduğu için, bu araştırma seçme önyargılarına tabi olabilir. Çalışmada yalnızca şu anda ticari olarak test edilen HCM ile ilişkili genlerde patojen veya olası patojen mutasyonlara odaklandı. Bu genler ve varyantların sınıflandırılması zamanla değişebilir.

Bu ML modelleri, klinikçilerin ve hastaların genetik test yapma konusunda karar vermede yardımcı olmak için kullanılabilir. HCM'de ML modellerinin kullanımı konusunda ek araştırma çabaları, HCM'deki genotip pozitifliğini öngörme yeteneğimizin daha da iyileştirilmesine yardımcı olabilir ve HCM'li hastaların farklı popülasyonlarında ML tabanlı yaklaşımın doğrulanmasına olanak sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Gruner C, Ivanov J, Care M, Williams L, Moravsky G, Yang H, Laczay B, Siminovitch K, Woo A, Rakowski H. Toronto Hypertrophic Cardiomyopathy Genotype Score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2013;6:19–26. [PubMed: 23239831]
2. Bos JM, Will ML, Gersh BJ, Kruisselbrink TM, Ommen SR, Ackerman MJ. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. Mayo Clin Proc. 2014;89:727–737. [PubMed: 24793961]
3. Murphy SL, Anderson JH, Kapplinger JD, Kruisselbrink TM, Gersh BJ, Ommen SR, Ackerman MJ, Bos JM. Evaluation of the Mayo Clinic Phenotype-Based Genotype Predictor Score in patients with clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Transl Res. 2016;9:153–161. [PubMed: 26914223]