

Återfallsförebyggande behandling med taxaner förbättrar överlevnaden vid bröstcancer, men perifer neuropati är en vanlig och dosbegränsande biverkan. Efter avslutad behandling kvarstår perifer neuropati hos en del och påverkar då patienternas livskvalitet i hög grad. Nu har forskare vid Linköpings universitet utvecklat ett verktyg som kan förutsäga både hur hög och låg risken är för patienter att få kvarstående perifer neuropati. Risken för kvarstående biverkningar kan då vägas in i behandlingsval och i hur uppföljningen ska se ut för att minska denna risk.



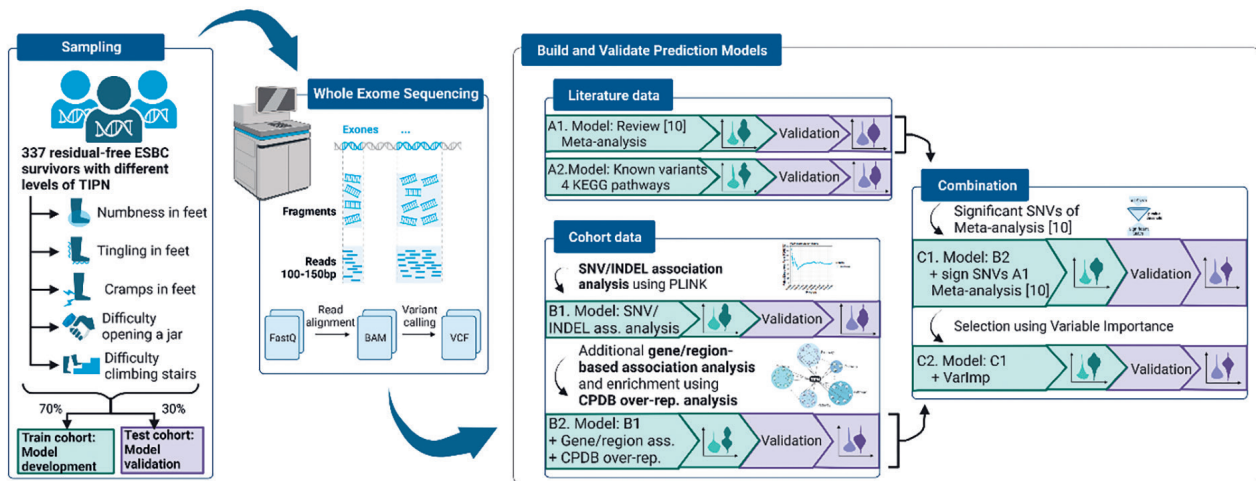
# Taxaninducerad perifer neuropati kan förutses utifrån patienters genetik



**Ö**verlevnaden efter primär bröstcancer är hög, men även om de har överlevt sjukdomen har många kvar biverkningar orsakade av den onkologiska behandlingen. I en aktuell studie från Linköpings universitet har forskare studerat biverkningar efter taxanerna docetaxel och paklitaxel, som används för att förebygga återfall vid bröstcancer. Baksidan av den behandlingen är att en del patienter får kvarstående perifer neuropati, med symtom som känselpåverkan, smärta och svaghet i händer och fötter.

– Det är väldigt vanligt med biverkningar i form av nervskador efter behandling med taxaner vid bröstcancer och problemen kan kvarstå i flera år. Det har visats att symtomen har en stor inverkan på patienternas livskvalitet och kan också vara behandlingsbegränsande hos de som får recidiv. Det är ett stort kliniskt problem, som fått mer uppmärksamhet de senaste åren, men det har inte funnits något sätt att veta vilka individer som har störst risk för biverkningar, säger Kristina Engvall, nyligen disputerad vid Linköpings universitet och läkare på onkologkliniken vid Länssjukhuset Ryhov i Jönköping.

**Studien baserades på en** tidigare enkätstudie bland kvinnor som i median 3,6 år tidigare taxanbehandlats för bröstcancer. Symtomen rapporterades med enkäten EORTC CIPN20 som rekommenderas för studier på cytostatikaorsakad perifer neuropati. Vanliga symtom av högre grad var kramp i fötterna som var fjärde patient upplevde. Andra biverkningar var svårigheter att öppna en burk, domningar i fötterna, stickningar i fötterna och svårigheter att gå i trappor pga. svaghet i benen. Hälften av deltagarna i enkätstudien lämnade därefter ett blodprov som helexomsekvenserades, en analys av de kodande delarna av DNA. Efterföljande genetiska analyserna på kohorten involverade associationsanalyser mellan genetiska markörer och biverkningarna i kohorten. Markörer med tydligt samband till biverkningen analyserades vidare genom att associera genetiska regioner



Flödesschema över metodupplägget av studien. Figur från Engvall, K., Uvdal, H., Björn, N., Åvall-Lundqvist, E., & Gréen, H. (2024). "Prediction models of persistent taxane-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors using whole-exome sequencing". *NPJ Precision Oncology*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00594-x>. CC-BY-NC.

till biverkningarna och identifiera överrepresentation i biologiska nätverk och cellsignaleringsvägar. Baserat på tidigare kända gener förknippade med perifer neuropati och dessa genetiska analyser på kohortens data för att filtrera fram de genetiska varianterna som kopplas till kvarstående perifer neuropati kunde genetiska varianter med starkare koppling extraheras.

– Med hjälp av maskininlärning genom logistisk regression har vi byggt själva modellerna där även variabelanalyser gjorts för att identifiera vilka faktorer som väger tyngst i modelleringen. På så sätt kan man finjustera modellerna och minimera antalet faktorer i modellen för bästa möjliga resultat, säger Hanna Uvdal, doktorand vid Linköpings universitet som ansvarat för bioinformatiken av genetiskt data samt modellutvecklingen.

Polygenetiska prediktionsmodeller utvecklades på 2/3 av kohorten. Kliniska riskfaktorer så som BMI, ålder, diabetes och paklitaxelbehandling, förstärkte modellerna något. Två av fem symtom kunde valideras där domningar i fötterna kunde prediceras korrekt för 73 procent för hög baserat på 35 enbasvarianter (single nucleotide variants, SNV) och för stickningar i fötterna 70 procent, baserat på 55 SNV.

– Det är första gången som man gjort en prediktionsmodell som kan förutsäga risken för nervskador av taxanbehandling. Det visade sig också att tre av de fem symtom som vi fokuserade på sannolikt är så biologiskt komplexa att vi inte kunde skapa modeller för dem. Det rör sig till exempel om svårigheter att öppna burkar. Att öppna en burk involverar både motoriska och sensoriska nerver, vilket gör det väldigt svårt att förutsäga vilka individer som löper störst risk att få det symtomet, säger Henrik Gréen, professor vid Linköpings universitet, som har lett studien som publicerats i tidskriften *npj precision oncology*.

**Polygenetiska prediktionsmodeller** inkluderande kliniska riskfaktorer uppskattade risken för kvarstående domningar och stickningar i fötterna och kan bli kliniskt användbara i framtiden.

– Det här kan bli ett verktyg för att individualisera

behandlingen och inte bara titta på vinsterna utan också titta på riskerna för den enskilda patienten. I dag är vi så pass bra på att behandla bröstcancer att vi inom vården behöver ta större hänsyn till risken för komplikationer och biverkningar som påverkar patienten långt efter behandlingen, säger Kristina Engvall.

I studien har den tredjedelen av kohorten som inte använts till modellutvecklingen använts för validering av modellerna. Att validera modellerna ytterligare är dock nödvändigt innan de kan användas inom vården.

– Det här är ett stort steg framåt för att ge ett bra behandlingsstöd för läkare baserat på patientens genetiska varianter. Det är dock väldigt viktigt att genomföra ytterligare valideringar inom andra populationsgrupper än den svenska populationen för att kunna införa prediktionsmodellerna som rutin i vården, säger Hanna Uvdal.

Studien har finansierats med stöd av bland annat Cancerfonden, ALF-medel, Forskningsrådet i Sydöstra Sverige (FORSS) och Futurum i Region Jönköping.

Artikeln: Prediction models of persistent taxane-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors using whole-exome sequencing, av Kristina Engvall, Hanna Uvdal, Niclas Björn, Elisabeth Åvall-Lundqvist och Henrik Gréen, *npj precision oncology*, publicerad online 16 maj 2024, doi: <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00594-x>



**Text HANNA UVDAL**

Doktorand vid Linköpings universitet och som ansvarat för bioinformatiken av genetiskt data samt modellutvecklingen.  
[hanna.uvdal@liu.se](mailto:hanna.uvdal@liu.se)



**Text KRISTINA ENGVALL**

Disputerad vid Linköpings universitet och läkare på onkologkliniken vid Länssjukhuset Ryhov i Jönköping.  
[kristina.engvall@liu.se](mailto:kristina.engvall@liu.se)



**Text HENRIK GRÉEN**

Professor.  
[henrik.green@liu.se](mailto:henrik.green@liu.se)