



## Fysisk träning under preoperativ cellgiftsbehandling för bröstcancer för att öka andelen patienter som får komplett tumörrespons: den randomiserade Neo-ACT studien

**2022-02084-01**

Grundansökan  
Med biologiskt material, Grundansökan  
Avvakta avgift - inkommen ansökan

**Jana de Boniface**

### 1.2 Ansvarig huvudman för forskningen (forskningshuvudman)

Karolinska Institutet (202100-2973)

### 1.3 Behörig företrädare för forskningshuvudman

Anders Franco Cereceda

#### 1.3.1 Behörig företrädare – titel som innebär ett verksamhetsansvar

Prefekt

### 1.4 Har projektet fler forskningshuvudmän?

Nej

### 1.5 Hemvist för forskningen

Forskningen kommer att genomföras på följande deltagande sjukhus:

Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm  
Södersjukhuset, Stockholm  
Capio S:t Görans sjukhus, Stockholm  
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg  
Skånes universitetssjukhuset, Lund/Malmö  
Akademiska universitetssjukhuset, Uppsala  
Centralsjukhuset Kristianstad  
Norrlands universitetssjukhus, Umeå  
Västmanlands sjukhus, Västerås  
Örebro universitetssjukhus  
Skaraborgs sjukhus, Lidköping och Skövde  
Centrallasarettet Karlstad  
Helsingborgs lasarett  
Universitetssjukhuset i Linköping  
Sundsvalls sjukhus  
Ryhov lasarett, Jönköping  
Hallands sjukhus, Halmstad och Varberg



Södra Älvsborgs sjukhus, Borås  
Helsinki universitetssjukhus, Helsinki, Finland

## 1.6 Huvudansvarig forskare för projektet (kontaktperson)

Jana de Boniface

### 1.6.1 Institution/hemvist som huvudansvarig forskare är verksam vid

Institutionen för Molekylär Medicin och Kirurgi, Karolinska Institutet

## 1.7 Är den huvudansvariga forskaren disputerad?

Ja

## 1.8 Andra medverkande:

Yvonne Wengström

Renske Altena

## Frågor för avgiftskategori

### 1.9 Hur många forskningshuvudmän kommer att ingå i forskningsprojektet?

En

### 1.10 Avser forskningen klinisk läkemedelsprövning?

Nej

### 1.11 Ska endast befintliga personuppgifter behandlas i projektet?

Nej

## 2.1 Avser ansökan forskning som inbegriper äggdonation?

Nej

## 2.2 Avser ansökan forskning med läkemedel för genterapi eller somatisk cellterapi eller läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer?

Nej

## 2.3 Avser ansökan forskning med xenogen cellterapi?

Nej

## 2.4 Kommer joniserande strålning ingå i forskningsprojektet?

Nej



## 2.5 Kommer biologiskt material från människor att nyinsamlas för projektet?

Ja

## 2.6 Planerar projektet att använda biologiskt material från människor från en eller flera befintliga provsamlings?

Ja

## 2.7 Avser forskningen klinisk prövning av medicinteknisk produkt?

Nej

## 2.8 Gör en egen bedömning och ange på vilka punkter nedan som forskningen omfattas av 3-4 §§ etikprovningenslagen. Observera att myndigheten kan komma att göra en annan bedömning.

- ✓ 3 § 1 Forskningen kommer att samla in känsliga personuppgifter.
- ✓ 4 § 2 Forskningen utförs enligt en metod som syftar till att påverka forskningspersonen fysiskt eller psykiskt, eller så innebär forskningen en uppenbar risk att skada forskningspersonen.
- ✓ 4 § 3 Forskningen avser studier på biologiskt material som har tagits från en levande människa och kan härledas tillbaka till denna människa.

### 2.8.1 [Om 3 § 1] Gör en egen bedömning och ange vilken typ av känsliga personuppgifter som kommer att behandlas i projektet. Observera att myndigheten kan komma att göra en annan bedömning.

- ✓ hälsa

## 2.9 Önskas ett rådgivande yttrande?

Nej

## 2.10 Söker projektet förtur med motivering att projektet potential för nytta vad gäller behandling och förebyggande av COVID-19?

Nej

## 3.1 Skriv en populärvetenskaplig sammanfattning av forskningsprojektet.

Vid bröstcancer ges allt oftare kemoterapi innan istället för efter kirurgi, så kallad neoadjuvant kemoterapi. Medan man hittills inte kunnat visa överlevnadsvinster med detta koncept så har det fördelen att nya läkemedel kan prövas under monitorering av tumörrespons, att tumörer kan krympas för att möjliggöra mindre omfattande kirurgi, och att subgrupper kan identifieras som har nytta av ytterligare kemoterapi efter kirurgi då deras respons på den neoadjuvanta behandlingen inte varit tillräckligt bra. Den bästa effekt av neoadjuvant kemoterapi är om all invasiv tumör försvinner redan innan operation sker, så kallad patologiskt komplett respons (pCR).



Idag används pCR som utfallsmått inom läkemedelsprövningar och har stor betydelse för individens prognos.

Fysisk träning har visats vara säker under pågående kemoterapi och ökar individens chans att kunna fullfölja hela kemoterapin då träningen minskar biverkningar. Utöver detta har träning egna systemiska effekter på immunsystemet, tumörens blodgenomflöde och därmed känslighet för kemoterapi, som gör att tumörer har observerats krympa vid aktiv träning i djurmodell. Också i människan har man sett att träning förbättrar återfallsrisken och cancer-specifik överlevnad. Huruvida träning däremot kan förbättra tumörrespons och öka andelen patienter som får pCR i samband med neoadjuvant kemoterapi har aldrig utforskats.

Neo-ACT-studien kommer att slumpmässigt fördela bröstcancerpatienter som planeras för neoadjuvant kemoterapi till ett intensivt träningsprogram (intervention) eller till rutininformation om träning (kontroll). Studiens primära mål är att visa att träningsinterventionen, som består av högintensiv konditions- och styrketräning via en mobil träningsapplikation under handledning av fysioterapeut, kan öka andelen individer som får pCR efter neoadjuvant kemoterapi med 10 %. Träningen pågår under hela den neoadjuvanta kemoterapin, cirka 5 månader. Studiens sekundära mål är att mäta tumörrespons, krympning av tumörstorlek, livskvalitet, fysisk aktivitet, muskelstyrka, kognitiv funktion, sjukskrivning, kardiovaskulär kondition, och andelen fullföljda kemoterapier; ytterligare delprojekt går ut på att undersöka blod, avföring och vävnad och hitta förklaringsmodeller för hur träning inverkar på bröstcancer. Deltagare följs i sammanlagt två år. Neo-ACT fyller en viktig funktion igenom att undersöka om patienters delaktighet kan ytterligare stärkas. Positiva resultat skulle kunna överföras till andra cancerområden för implementering i rutinvård.

### 3.2 Vad är det vetenskapliga syftet med projektet?

Det övergripande syftet är att undersöka huruvida fysisk träning kan förbättra effektiviteten vid neoadjuvant kemoterapi. Hittills har neoadjuvant kemoterapi inte kunnat visa övertygande överlevnadsfördelar gentemot adjuvant (postoperativ) kemoterapi, så som man förväntade sig från början. Även om andelen individer med komplett respons är hög i vissa subtyper av bröstcancer är den fortfarande låg i andra. Träning har i prekliniska och kliniska studier visat sig ha effekt på tumörväxt och överlevnad, samtidigt som den ökar andelen framgångsrikt genomförda kemoterapier genom att minska biverkningar och toxicitet.

### 3.3 Vilka är de vetenskapliga frågeställningarna?

Den primära frågeställningen är om fysisk träning under neoadjuvant kemoterapi (ca 5 månader) kan öka andelen individer med pCR med 10 % gentemot gruppen som bara får allmän information om träning; pCR är huvudutfallsmåttet.

Sekundära frågeställningar är huruvida fysisk träning förbättrar objektiv tumörrespons både histopatologiskt (RCB) och radiologiskt (RECIST), patient-rapporterad livskvalitet, kognitiv funktion och fysisk aktivitet, objektivt mätt muskelstyrka och kardiorespiratorisk funktion, samt minskar perioder av sjukskrivning och ökar andelen patienter som kan erhålla full dos kemoterapi dvs hela sin förskrivna kemoterapi utan avbrott eller dosminskning pga biverkningar.

### 4.1 Redogör för metod inkl. proceduren, tekniken eller behandlingen.



Prövningen görs inom ramen för en prospektiv randomiserad studie vid ett flertal svenska sites och åtminstone ett finskt site. Flera deltagande sjukhus kan tillkomma. Randomisering sker mellan ett individualiserat träningsprogram via appen "Vitala" (intervention) och rutinmässig information om nytta av fysisk aktivitet (standard).

Samtycke inhämtas av läkare eller sjuksköterska vid den mottagning där deltagaren får sin neoadjuvant kemoterapi. I interventionsarmen bedöms deltagarens fysiska kondition vid ett personligt besök hos fysioterapeut/fysiolog. Vid detta besök instrueras deltagaren i användning av appen och en personlig profil läggs upp. Under den preoperativa kemoterapin, som brukar ta 5-6 månader, tränar deltagaren via appen 60 min två gånger i veckan med stigande intensitet, och uppmanas samtidigt att ackumulera ytterligare minst 150 minuters fysisk aktivitet per vecka. Träningen består av högintensiv konditionsträning och styrketräning (v g se protokoll för detaljer). Webb-baserade möten för frågor, återkoppling och rådgivning erbjuds i hela landet en gång per vecka. Varje deltagare får individuell personlig återkoppling kring träningen av sin lokala fysioterapeut. Den faktiska fysiska aktiviteten mäts i både interventions- och standardgruppen via aktivitetsmätare (FitBit) samt via patientenkäter.

Data som samlas in vid baseline är tumöregenskaper, stadium, ålder, BMI, komorbiditet, socioekonomiska data, rökning, medicinering och tidigare sjukdomar. Dessa data registreras i en elektronisk Case Report Form (CRF) med hjälp av ett studie-ID, dvs data är pseudonymiserade. Data lagras på server tillhörande Clinical Trials Office (CTO) på Karolinska universitetssjukhuset där varje behörig person ha en individuell inloggning och varje inloggning loggas. Kodnyckeln förvaras på inkluderande site. Patientenkäter fylls i antingen på papper eller elektroniskt vid baseline, inför operationen (efter den preoperative kemoterapin) samt efter 1 och 2 år. Alla använda enkäter bifogas och består av 1) EORTC-BR23 (livskvalitetsfrågor med ssk hänsyn tagen till bröstcancer) 2) EORTC-C30 (livskvalitetsfrågor som rör cancersjukdomar i allmänhet), 3) självrapporterad fysisk aktivitet (modified Godin Leusire Time Physical activity questionnaire), 4) fri fråga avseende punktmätning av sjukskrivning i procent inför operation och vid 1 och 2 år, och 5) enkät om känsla av sammanhang som mäter copingstrategier som påverkar upplevda biverkningar och livskvalitet. Ett onlinetest av objektiv kognitiv funktion genomförs vid baseline och efter 1 år (Amsterdam Cognition Scan). För detaljer se studieprotokoll "Study calendar" och "Outcomes, variables and measures".

## 4.2 Redogör för på vilket sätt metoden skiljer sig från klinisk rutin eller den ordinarie behandlingen.

I klinisk rutin erhåller patienter oftast bara information om nyttan av fysisk aktivitet under kemoterapi. Vissa sjukhus i Sverige erbjuder deltagande i frivilliga träningsgrupper - deltagande i sådana träningsgrupper kommer inte kunna ske för deltagare i Neo-ACT studien. Införandet av träningsprogram som rutin under neoadjuvant kemoterapi har redan skett i Danmark, varför danska sjukhus inte kan delta i studien.

## 4.3 Redogör för tidigare erfarenheter (egna och/eller andras) av den använda proceduren, tekniken eller behandlingen.

Medverkande forskaren prof Yvonne Wengström har lett den randomiserade Optitrain-studien i Sverige, där kvinnor med bröstcancer deltog i ett snarlikt träningsprogram (fast inte baserat på en app) under sin postoperativa kemoterapi. Träningen tolererades väl och inga allvarliga händelser



loggades. Ömma muskler och träningsvärk förekommer. Träningen förbättrade signifikant trötthet, styrka och biverkningar. Träning under kemoterapi har införts i rutinvården i Danmark.

### 5.1 Förväntat startdatum för projektet:

september 2022

### 5.2 Förväntat slutdatum för projektet:

december 2025 (slut inklusion)

### 5.3 Tidsplan för de olika delar som ingår i projektet:

Inklusion startar september 2022 och pågår till december 2025. Uppföljning av sista patienten är komplett två år efter sista operationen, dvs juli 2027. Interimsanalys sker under VT 2024.

Rapportering primär endpoint HT 2026.

Rapportering överlevnadsendpoints HT 2027 samt efter 5 och 10 år.

### 6.1 Redogör för datainsamling och datas karaktär.

Data som samlas in vid baseline är uppgifter som också dokumenteras i patientjournal, så som tumörstadium, tumörbiologi, diagnostiska metoder t ex röntgenfynd, resultat från biopsier, ålder, BMI, riskfaktorer, tidigare diagnoser, samsjuklighet och pågående medicinering. Därtill besvarar patienten ett antal enkäter (se protokollet och enkäter i bilagorna). Inför operation (efter ca 5-6 månader preoperativ kemoterapi) registreras tumörrespons, toxicitet, inläggningar, dosreduktioner, antal doser, typ av kemoterapi, tillägg av immunoterapi eller annan behandling. Efter operationen dokumenteras histopatologiska resultat såsom patologisk komplett respons (pCR, primärt utfallsmått), typ av operation. Enkäter besvaras så som vid baseline. Efter ett och två år dokumenteras pågående och avslutad onkologisk behandling inkl radioterapi via patientjournaler, samt eventuella återfall och överlevnad. Enkäter besvaras så som vid baseline. Efter fem år kan data komma att kopplas till nationella register (Nationellt Kvalitetsregister för Bröstcancer och Patientregister, Dödsorsaksregister) för uppföljning av recidiv och överlevnad. Enkätdata samlas in vid baseline, inför operation samt efter 1 och 2 år. Enkäter listas under punkt 3.1. Svar kan registreras direkt online av deltagare via en personlig QR-kod, eller fyllas i på papper och matas in i samma onlinesystem av studiepersonalen.

Blod-, faeces- och tumörprover (biopsi) samlas in vid baseline samt efter avslutad preoperativ kemoterapi. Blodprover kommer att tas ytterligare en gång under pågående behandling. V g se detaljerade uppgifter under relevant del i etikansökan. Data från vävnadsanalyser kommer att samlas in och registreras pseudonymiserade, och vid analys och publicering blir data anonymiserade.

Data om faktisk fysisk aktivitet samlas in via FitBit activity trackers, dvs armbandsur som regelbundet överför information om fysisk aktivitet, vila, puls och antal steg till studiedatabasen. Appen Vitala fungerar som verktyg för träningsprogrammet genom att lägga upp individuella träningsprogram, registrera genomförda träningar och erbjuda återkoppling av måluppfyllelse. Data från appen överförs till studiedatabasen och innehåller antal, intensitet och varaktighet på genomförda pass, enligt de knapptryckningar som deltagaren gjort i appen.



## 6.2 Redogör för det statistiska underlaget för studiepopulationen/ undersökningsmaterialets storlek.

Deltagare kommer att randomiseras 1:1. Vi strävar efter att öka frekvensen av den primära endpoint (pCR) i interventionsgruppen med 10 %, vilket anses vara kliniskt relevant eftersom det skulle leda till förbättrade sjukdomsrelaterade resultat. Med en styrka på 80 % och alfa på 5 % måste totalt 712 patienter inkluderas; 356 i varje arm. Med ett förväntat bortfall på 10 % siktar vi på att inkludera 790 patienter. Stratifiering vid randomisering kommer att göras baserat på sjukhus och biologisk tumörsubtyp (ER+HER2-, ER+HER2+, ER-HER2+, ER-HER2-).

## 6.3 Hur kommer undersökningsprocedurerna att dokumenteras?

Undersökningsprocedurer dokumenteras på fyra sätt: 1) i den elektroniska Case Report Form (eCRF), 2) i aktivitetsmätaren (FitBit), 3) i mobilapplikationen Vitala och 4) i en enkätdatabas.

1) eCRF dokumenterar uppgifter ur patientjournalen på server vid Clinical Trials Office på Karolinska Universitetssjukhuset. Utgångsstatus, behandling och bakgrundsdata dokumenteras. Pseudonymisering.

2) FitBit-data lagras på leverantörens servrar i enlighet med användaravtalet som deltagaren slutar med leverantören FitBit vid registrering och användning. Detta avtal är en förutsättning att kunna använda FitBit aktivitetsmätaren och är inte studiespecifik; däremot kan man inte delta i studien om man inte önskar sluta avtal med leverantören. För studien kommer data överföras från FitBit till studiedatabasen med deltagarens godkännande (separat från eCRF, på Karolinska Institutets server).

3) mobilapplikationen Vitala registrerar knapptryckningar i appen som studieledningen och fysioterapeuter kan se i appens gränssnitt. Data avseende aktivitet, antal, duration och typ av övningar dokumenteras i studiedatabasen efter överföring från appen.

4) enkäterna dokumenterar deltagarnas egen upplevelse av behandlingen och samlas in antingen elektroniskt eller, om deltagaren så önskar, på papper. Data registreras i första hand på server tillhörande samarbetspartner Lagerros IT som har skapat de relevanta enkätssystem för akademiska studier.

## 6.4 Hur kommer insamlad data att hanteras och förvaras?

All data pseudonymiseras innan hantering och lagring. Kodnyckeln skapas i randomiseringsverktyg online och dokumenteras på deltagande sjukhus. Kodnyckeln behöver överföras till studieledningen för kvalitetskontroll, dvs när histopatologiska tumörglas rekvireras från respektive sjukhus patologarkiv för inscanning och bildanalys. Även för rekvirering av registerdata kommer personnummer behöva lämnas ut från deltagande sjukhus. Registerdata kan sedan utlämnas i anonymiserad form inför analys och rapportering.

Studiedatabasen ligger på Karolinska Institutets server och är enbart tillgänglig för studiepersonalen och data manager.

Enkätdatabasen ligger på en server som tillhör samarbetspartner Lagerros IT som skapat online enkätssystem för akademiska studier för studieansvariga, som nu ska användas i aktuell studie. Inloggning delges studiepersonal på respektive sjukhus enbart för sina egna deltagare, och för all data bara för data manager och studieledningen.

eCRF ligger på server hos Clinical Trials Office vid Karolinska Universitetssjukhuset bakom inloggning som ges bara för behörig personal i studien med behörighet utefter rollen i studien.



Enbart data manager, monitorer och studieledningen har åtkomst till all data.  
Alla inloggnings i studiedatabasen och eCRF loggas.  
Alla studieservrar befinner sig inom Sverige.  
För analys kommer de olika databaser sammankopplas med hjälp av studie-ID.

## 7.1 Vilka risker kan ett deltagande medföra för de forskningspersoner som ingår i forskningsprojektet?

Riskenivån bedöms som väldigt låg. Fysisk träning har i flera tidigare studier bedömts som säker under pågående kemoterapi. Bara i en studie hos testiscancerpatienter har en ökad risk för trombos observerats, men läkemedel som ges vid andra typer av cancer, som bröstcancer, skiljer sig från de rapporterade läkemedlen i den studien. Man brukar göra uppehåll med träningen dygnet efter given kemoterapibehandling (i den aktuella studien 2 dygn). För att minska besvär som träningsvärk eller sträckningar startas träningen på den individuella intensitetsnivån i enlighet med deltagaren registrerade profil i appen Vitala.

Det finns risker med utelämnandet av känsliga uppgifter kring hälsotillståndet och livskvalitet med tanke på möjlig integritetskränkning.

För att inte späda ut effekten i interventionsgruppen (träning) kommer deltagare som lottas till kontrollgruppen inte kunna delta i frivilliga träningsgrupper som sjukhuset tillhandahåller.

## 7.2 Vilken nytta kan ett deltagande medföra för de forskningspersoner som ingår i forskningsprojektet?

Det är visad att träning under pågående kemoterapi (både pre- eller postoperativ) minskar risken för biverkningar och ökar välbefinnandet. Många sjukhus erbjuder därför frivilligt deltagande i träningsgrupper eller framför åtminstone nyttan med träning för sina patienter. I Danmark har man redan etablerat träning som en standardbehandling under neoadjuvant kemoterapi. Därmed kan deltagare som lottas till interventionsgruppen antas få mindre biverkningar och bättre mående, och kunna fullfölja full dos kemoterapi i större utsträckning. Däremot informeras deltagare som lottas till kontrollgruppen bara om nyttan med träning av ovan beskrivna skäl, men kommer inte att kunna delta i studieinterventionen och heller inte i eventuella träningsgrupper som vissa sjukhus erbjuder.

Alla deltagare får en aktivitetsmätare (FitBit klocka) att behålla även efter studien är avslutad.

## 7.3 Gör en värdering av förhållandet mellan riskerna och nyttan av projektet.

De medicinska riskerna anses vara mycket låga och innefattar främst vanliga effekter av fysisk träning. I interventionsgruppen, som förväntas få en positiv effekt åtminstone på biverkningar och välmående överväger därmed nyttan eventuella risker. Deltagare kan också få en positiv effekt på lång sikt då många deltagare i fysiska aktivitetsstudier kan förändra sitt beteende med mer fysisk aktivitet även efter att studien är avslutad. I kontrollgruppen utgör studiedeltagande inga risker jämfört med rutinomhändertagandet. Däremot kan deltagare i kontrollgruppen inte delta i eventuella träningsgrupper som vissa sjukhus erbjuder vilket kan anses vara en nackdel (men ingen risk) för somliga.





## 7.4 Beskriv hur projektet har utformats för att minimera riskerna för forskningspersonerna.

Riskerna med fysisk träning enligt 7.1 minskas genom att individualisera träningsprogrammet så att varje individ börjar på en rimlig nivå. Detta minskar risken för träningsvärk, stukningar eller dragningar avsevärt. Avseende specifika risker med träning under kemoterapi så gör deltagarna uppehåll med sin träning 48 timmar efter given behandling vilket är dubbelt så långt som internationellt rekommenderat. Deltagarna har täta uppföljningar i rutinvården pga pågående neoadjuvant kemoterapi och utöver detta regelbunden kontakt med studieansvarig fysioterapeut; därtill har deltagare möjlighet att koppla in sig på regelbundna teammöten online med studieledningen.

Data skyddas genom att tilldela deltagare ett studie-ID som används för alla personuppgifter som registreras och lagras, dvs enkätsvar, uppgifter om sjukdomen och behandlingen, aktivitetsmätning och kognitiva test. Kodnyckeln sparas på ansvarigt sjukhus och lämnas enbart ut till studieledningen i kvalitetssäkrande syfte. Vid rekvisition av biologiskt material från befintliga biobanker används kodnyckeln för identifiering av tumörglas men utelämnat material kodas återigen med studie-ID. Det biologiska materialet som samlas in till en ny, studiespecifik biobank registreras och förvaras enbart med studie-ID.

Att ingå i kontrollgruppen kan inte anses utgöra en risk, men däremot en nackdel då deltagaren inte får möjlighet att öka sin fysiska aktivitet inom sjukvårdsledda interventioner. denna nackdel kan inte vägas upp för den enstaka individen. Däremot kan studien leda till att fysisk aktivitet under neoadjuvant kemoterapi implementeras som standard i Sverige (så som i Danmark) vilket gynnar nya bröstcancerpatienter framöver.

## 7.5 Identifiera och precisera om eventuella etiska problem (nackdelar/fördelar) kan uppstå i ett vidare perspektiv genom forskningsprojektet.

Några eventuella etiska problem i ett vidare perspektiv identifieras inte.

## 8.1 Hur görs urvalet av forskningspersoner?

Manliga eller kvinnliga bröstcancerpatienter i vuxen ålder som har fått diagnosen primär invasiv bröstcancer och planeras för neoadjuvant kemoterapi och efterföljande kirurgi med kurativ intention kan tillfrågas om studien. Patienter identifieras vid multidisciplinär behandlingskonferens och tillfrågas vid närmast följande mottagningsbesök hos kirurg eller onkolog; vid intresse att delta i studien följer en detaljerad information och lämplighetsbedömning via studiepersonalen.

## 8.2 Hur många forskningspersoner kommer att inkluderas i forskningsprojektet?

Studien kommer att inkludera 790 deltagare för att efter möjliga avhopp ha 712 deltagare kvar i analysen, 356 per grupp.

## 8.3 Vilka urvalskriterier kommer att användas för inklusion?



Primär invasiv bröstcancer kliniskt T1-T3, med eller utan lymfkörtelmetastaser.  
Komplett tumörbiologi tagen innan neoadjuvant kemoterapi via grovnålsbiopsi (ER, PR, HER2, grad, Ki67).  
Muntligt och skriftligt samtycke.  
Vuxen ålder.  
Kapabel att ta sig till träningslokalerna.  
Egen uppskattning att träningsprogrammet kan fullföljas.

#### **8.4 Vilka urvalskriterier kommer att användas för exklusion?**

Graviditet och amning.  
Oförmåga att förstå innebörden av studieinformationen.  
Förekomst av muskuloskeletala, neurologiska, respiratoriska, metaboliska eller kardiovaskulära tillstånd som hindrar ett säkert deltagande i träningsinterventionen.  
Träningsnivå innan studien på 150 eller fler minuter måttlig till intensiv aerob träning och två tillfällen per vecka med minst måttlig styrketräning.

#### **8.5 Ange relationen mellan forskare och forskningspersonerna.**

Vårdgivare (läkare/fysioterapeuter/fysiolog/sjuksköterska) - patient.

#### **8.6 Vilket försäkringsskydd finns för de forskningspersoner som deltar i forskningsprojektet?**

Ingen försäkring utöver allmänna patientförsäkringen.

#### **8.7 Redogör för den beredskap som finns för att hantera oväntade bifynd eller händelser under forskningsprocessen som kan äventyra forskningspersonernas säkerhet.**

Oväntade komplikationer (adverse events, AE) rapporteras noga och leder, ifall de har ett övertygande samband med träningen, till anpassning eller avbrott i interventionen. Det är dock viktigt att påpeka att många biverkningar/komplikationer uppstår som en förväntad följd av den neoadjuvanta kemoterapin och handläggs således inom rutinsjukvården. AE som inte har åtminstone ett möjligt samband med interventionen rapporteras och följs inte. Alla deltagare befinner sig under studiens gång under noga övervakning inom rutinsjukvård (onkologi/kirurgi) med regelbundna blodprover och i förekommande fall även hjärtundersökningar. Eftersom träningen anpassas utefter den individuella förmågan och grundkonditionen bedöms oväntade komplikationer relaterade till träningen vara ytterst osannolika.

#### **8.8 Kommer ekonomisk ersättning eller andra förmåner betalas ut till forskningspersonerna?**

Nej

#### **9.1 Kommer forskningspersonerna att informeras om forskningsprojektet och tillfrågas om de vill vara med eller inte?**



Ja

### **9.1.1 [Om Ja 9.1] Hur, när (i vilket skede) och av vem informeras och tillfrågas forskningspersonerna?**

Forskningspersonerna tillfrågas i samband med mottagningsbesök hos kirurg eller onkolog innan start av neoadjuvant kemoterapi. Läkaren informerar muntligt, lämnar skriftlig information och besvarar eventuella frågor. Läkaren inhämtar samtycke antingen vid samma tillfälle eller vid ett senare mottagningsbesök och får tillfälle att få frågor besvarade via läkaren och forskningssjuksköterskan innan underskrift. Samtycke dokumenteras i patientjournalen, och patienten erhåller ett screeningnummer och listas i prövarpärmens screeninglista. Vid randomisering erhåller forskningspersonen ett studie-ID som listas i prövarpärmens deltagarlista och dokumenteras i patientjournalen.

### **9.2 Kommer barn under 18 år att ingå i forskningsprojektet?**

Nej

### **9.3 Kommer forskningspersoner, vars mening på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande inte kan inhämtas, att ingå i forskningsprojektet?**

Nej

### **10.1 Kommer projektet att begära ut uppgifter från ett befintligt register?**

Ja

#### **10.1.1 [Om Ja 10.1] Ur vilket eller vilka register kommer uppgifterna att begäras?**

Nationellt Kvalitetsregister för Bröstcancer (NKBC) vid Regionalt Onkologiskt Centrum (RCC) Patientregister, Dödsorsaksregister mm vid Socialstyrelsen

#### **10.1.2 [Om Ja 10.1] Vilka uppgifter kommer att begäras ut och varför?**

Uppgifter om recidiv och dödsfall inkl dödsorsak. Detta för att kunna få kompletta uppgifter för analys av sjukdomsfri överlevnad, total och cancerspecifik överlevnad.

### **11.1 Finns det relevanta resultat från djurförsök?**

Ja

#### **11.1.1 [Om Ja 11.1] Redogör för resultaten av djurförsöken**

Det finns ett stort antal djurförsök som har undersökt frivillig träning ("voluntary running") och dess effekter på tumörbärande djur, t ex möss. Här finns dels rapporter som inriktar sig på tänkbara verkningsmekanismer som kan observeras under träning, så som immunologiska effekter (ökad NK-cellsaktivitet, cytotoxisk profil, minskning av kroniska inflammatorisk



parametrar) och cirkulatoriska effekter (ökad genomblödning av tumörer), dels rapporter som fokuserar på tumöreffekter såsom krympning eller förlängd överlevnad.

## **12.1 Hur garanteras tillgång till data för forskningshuvudmannen och medverkande forskare?**

All data förvaltas och ägs av forskningshuvudmannen. Avtal om personuppgiftshantering upprättas med relevanta "data processors" t ex Lagerros IT som byggt enkätssystemet och Clinical Trial Office som genomför monitorering och data management. Avtal upprättas även med varje deltagande sjukhus där det regleras att all data tillhör forskningshuvudmannen, medan varje enskilt sjukhus enbart har tillgång till sina egna data, som dock inte får publiceras eller rapporteras innan studiens huvudresultat har publicerats av studieledningen.

## **12.2 Vem eller vilka ansvarar för databearbetning och skriftlig redovisning av resultaten?**

forskningsdata kommer att bearbetas dels av data manager vid Clinical Trials Office, dels av studiestatistiker vid SDS (Scandinavian Development Services, Robert Szulkin). Den senare (eller annan statistiker om personalbyte har skett tills studien ska analyseras) kommer att huvudsakligen utföra statistisk analys, även om kompetens även finns inom studieledningen för att utföra delar av denna. Full tillgång till data ges till alla ansvariga forskare i studieledningen (Jana de Boniface, Yvonne Wengström, Renske Altena) men även till deras potentiella medarbetare som knyts till studien såsom postdocs eller doktorander. Även data manager och monitorer kommer att ha full tillgång till databasen. Studieansvariga kommer att fullt ansvara för den skriftliga redovisningen.

## **12.3 Hur och när planeras resultaten att offentliggöras?**

Resultat från sekundära endpoints såsom fysisk aktivitet, livskvalitet, kognition eller toxicitet kan offentliggöras innan studiens huvudresultat. Detsamma gäller för translationella resultat som kan gälla delpopulationer inom studien (insamling av vävnad/blod/faeces är i första hand planerat i Stockholm). Regelbundna rapporter om inklusionsstatus kommer offentliggöras på studiens hemsida samt i nyhetsbrev till deltagande sjukhus. Huvudresultat kommer att publiceras i peer-reviewade tidskrifter av hög vetenskaplig kvalitet när alla deltagare har genomgått operation, dvs i sommar 2025. Överlevnadsresultat kommer även dessa offentliggöras i vetenskapliga tidskrifter efter en uppföljning på 2 år, men även efter längre tid, t ex 5 och 10, ev även 15 år. Finansiären Vetenskapsrådet kräver open access vilket är standard för all publicering från denna studie.

## **12.4 På vilket sätt garanteras forskningspersonernas rätt till integritet när materialet offentliggörs?**

Data presenteras enbart på gruppnivå så att data och resultat på inget sätt kan härledas till deltagande individer.

## **13.1 Redovisa eventuella ekonomiska överenskommelser med bidragsgivare eller andra finansiärer (namn och belopp).**



Forskningspersoner erhåller ingen ekonomisk ersättning men får behålla aktivitetsmätaren FitBit även efter avslutat deltagande.

Studien finansieras just nu främst av Vetenskapsrådet som har godkänt 12,4 miljoner på 4 år (2022-2026). Medel täcker studiens genomförande enligt GCP med data management och monitorering, avtal med leverantören Lagerros IT för enkätssystemet online, ersättning till deltagande sjukhus med 3000 kr per deltagare, utveckling av mobilapplikationen Vitala i enlighet med studiens specifika önskemål, insamling och förvaring av prover och anställning av postdoc och statistiker. Ytterligare medel kommer att sökas för genomförande av translationella studier, och sekundära endpoint t ex från Cancerfonden, Bröstcancerförbundet, Nordic Cancer Union och Sjöbergsstiftelsen.

### **13.2 Redovisa forskningshuvudmannens, huvudansvarig forskares och medverkande forskares egna ekonomiska intressen.**

Inga egna ekonomiska intressen föreligger.

### **14.1 Kommer biologiskt material från människor att nyinsamlas för projektet?**

Ja

#### **14.1.1 [Om ja 14.1] Vilken eller vilka typer av biologiskt material ska samlas in?**

- ✓ Vävnad
- ✓ Blod
- ✓ Annat, ange vad

Faecesprov.

#### **14.1.2 [Om ja 14.1] Kommer det biologiska materialets ursprung gå att härleda till en enskild person, det vill säga går det att spåra eller koppla samman det biologiska materialet med den individ som materialet kommer ifrån?**

Ja

##### **14.1.2.1 [Om ja 14.1.2] Ange hur det biologiska materialet kommer att kodas.**

En separat fil med koder och personuppgifter kommer att sparas i en säkrad database, och endast huvudforskaren (JdB) och de andra deltagande forskarna (RA, KB, YW) har tillgång till filen.

##### **14.1.3 [Om ja 14.1] Hur mycket biologiskt material är planerat att samlas in?**

Vi planerar en substudie med translationell provinsamling av vävnad, blod och avföring för alla patienter som inkluderas i Stockholms region (Karolinska Universitetssjukhuset, St Görans



sjukhus, Södersjukhuset).

Patienter skriver på ett separat informerad samtycke utöver samtycket för deltagande i behandlingsstudien. Materialet förvaras på Stockholms Medicinska biobank (SMB).

1) Innan behandlingsstart (neoadjuvant kemoterapi)

1a. vävnad – 3 biopsier (14G) från primärtumören (1 RNA later, 1 formalin, 1 färsk för direktanalys)

1b. Blod 5 rör, totalt 44 ml (1 EDTA, 3 heparin, 1 PPT)

1c. Faeces 2 rör, totalt 15 ml (1 odlingsrör, 1 DNA/RNA rör)

2) innan operation dvs efter neoadjuvant kemoterapi

2a. Blod 4 rör, totalt 40 ml (3 heparin, 1 PPT)

2b. Faeces 2 rör, totalt 15 ml

3) vid operation

tre vävnadsbitar från primärtumören (1 RNA later, 1 formalin, 1 färsk för direktanalys)

#### **14.1.4 [Om ja 14.1] Hur länge ska det biologiska materialet vara tillgängligt för projektet?**

15 år

#### **14.1.5 [Om ja 14.1] Kommer det biologiska materialet analyseras och förstöras inom sex månader efter provtagningstillfället, det vill säga är undantagsregeln tillämplig?**

Nej

#### **14.1.6 [Om ja 14.1] Ange en motivering till valet av tid som projektet kommer ha tillgång till det biologiska materialet.**

Det beräknas att ta 3-4 år att inkludera alla patienter i studien, och proverna analyseras batchvis när studien är färdiginkluderad.

Vi önskar att få möjligheten att kunna begära ut materialet för framtida analyser när nya forskningsinsikter blir tillgängliga.

#### **14.1.7 [Om ja 14.1] Hur länge ska det biologiska materialet vara tillgängligt efter att projektet är avslutat?**

15 år

#### **14.1.8 [Om ja 14.1] Ange en motivering till valet av tid som projektet kommer ha tillgång till det biologiska materialet efter att projektet avslutats.**

Vi önskar att få möjligheten att kunna göra kompletterande analyser när nya forskningsinsikter blir tillgängliga.



### **14.1.9 [Om ja 14.1] Ange namnet på den biobank som ska ansvara för provsamlingen.**

Stockholms Medicinska Biobank

### **14.1.10 [Om ja 14.1] Ange huvudman för biobanken**

Region Stockholm

### **14.1.11 [Om ja 14.1] Vilka analyser kommer att utföras på det biologiska materialet?**

- Färsk tumörvävnad 2 prover 1) RNA-later – genomic, 2) karakterisering av immunceller, 3) funktionella tester på immunceller
- Paraffinfixerad vävnad 1 prov: Stroma, immuninfiltrat
- Helblod EDTA: genomiska analyser (whole genome sequencing, single nucleotide polymorphisms)
- Plasmaprover heparin: cirkulerande tumör DNA, fluorescence-activated cell sorting, immunceller
- Avföring: mikrobiomanalyser

### **14.1.12 [Om ja 14.1] Var kommer analyserna att utföras?**

- ✓ I den egna verksamheten
- ✓ Inom Sverige
- ✓ Utanför Sverige, ange land/länder

### **Ange land/länder**

Eventuellt i Finland och/eller Norge.

### **14.1.13 [Om ja 14.1] Hur kommer det biologiska material att hanteras när analyserna är genomförda?**

Materialet kommer att förstöras.

## **14.2 Planerar projektet att använda biologiskt material från människor från en eller flera befintliga provsamlingar?**

Ja

### **14.2.1 [Om ja 14.2] Vilket biologiskt material är planerat att användas?**

- ✓ Vävnad

### **14.2.2 [Om ja 14.2] Hur mycket biologiskt material är planerat att användas?**

Tumörmaterial (alla snitt som förvaras på respektive sjukhus) från operationen kommer att centralt eftergranskas av studiepatologen (professor Johan Hartman) och scannas in för



bildanalys. Allt material kommer därefter att skickas tillbaka till respektive sjukhus. Inscannade bilder blir kodade med en studiespecifik kod som gör att de inte kan härledas till en individ.

### **14.2.3 [Om ja 14.2] Ange namnet/namnen på ansvariga biobanker och huvudmän som det biologiska materialet kommer att hämtas ifrån.**

Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm – SMB 914  
Södersjukhuset, Stockholm – SMB 914  
Capio S:t Görans sjukhus, Stockholm – SMB 914  
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg – Biobank Väst nr 890  
Skånes universitetssjukhuset, Lund/Malmö – RBC Syd 772  
Akademiska universitetssjukhuset, Uppsala – Uppsala biobank 827  
Centralsjukhuset Kristianstad - RBC Syd 772  
Norrlands universitetssjukhus, Umeå – Biobank Norr 472  
Västmanlands sjukhus, Västerås – region Västmanland 554  
Örebro universitetssjukhus – Örebro biobank 454  
Skaraborgs sjukhus, Lidköping och Skövde – Biobank Väst 890  
Centrallasarettet Karlstad – Värmland biobank 924  
Helsingborgs lasarett – RBC syd 772  
Universitetssjukhuset i Linköping – Biobank Östergötland, nr 1  
Sundsvalls sjukhus – Biobanken norr 472  
Ryhov lasarett, Jönköping – Biobank Jönköping 767  
Hallands sjukhus, Halmstad och Varberg – Biobank Klinisk patologi och cytologi Halland 841  
Södra Älvsborgs sjukhus, Borås – Södra Älvsborgs sjukhus Biobank Väst nr 890

Biobank tillhörande Helsinki universitetssjukhus, Helsinki, Finland

### **14.2.4 [Om ja 14.2] Ange namnet på den biobank som kommer att ansvara för denna provsamling.**

Stockholms medicinska biobank, nr 914

### **14.2.5 [Om ja 14.2] Ange huvudman för biobanken.**

Region Stockholm

### **14.2.6 [Om ja 14.2] Ange hur materialet är kodat.**

Materialet är kodat med patientens studienummer.

En nyckelfil med studienummer och personnummer förvaras på en skyddad server som enbart forskaren (JdB, RA, YW, KB) samt ansvarig patolog (Johan Hartman) med medarbetare har tillgång till.

### **14.2.7 [Om ja 14.2] Vilka analyser kommer att utföras på det biologiska materialet?**

Operationsmaterialet kommer att eftergranskas av studiepatologen (professor Johan Hartman, Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm). Allt material begärs ut





från samtliga sjukhus, scannas in och skickas tillbaka till respektiva sjukhus.

Det inscannade materialet eftergranskas för primära ändpunkten patologisk komplett remission (pCR) med syftet som kvalitetskontroll. Kompletterande analyser inkluderar uppskattning av residual cancer burden (RCB, enligt Symmans et al, JCO 2007 25(28): 4414-22) och bildanalys med artificiell intelligens, med syftet att identifiera 1) patologiska karakteristiker som förutsäger långsiktiga bröstcancer-relaterade utfall, 2) tränings-inducerade förändringar i tumören för att förstå mekanismen hur fysiskt träning kan påverka bröstcancerutvecklingen och respons på systemisk behandling.

### **14.2.8 [Om ja 14.2] Var kommer analyserna att utföras?**

- ✓ I den egna verksamheten
- ✓ Inom Sverige

### **14.2.9 [Om ja 14.2] Hur kommer det biologiska materialet att hanteras när analyserna är genomförda?**

Materialet kommer att skickas tillbaka till biobank i Sverige.

### **14.2.10 [Om ja 14.2] Hur länge ska det biologiska materialet vara tillgängligt för projektet?**

15 år

### **14.2.11 [Om ja 14.2] Ange en motivering till valet av tid som det biologiska materialet kommer vara tillgängligt för projektet.**

Vi önskar att få möjligheten att kunna göra kompletterande analyser när nya forskningsinsikter blir tillgängliga.

### **14.2.12 [Om ja 14.2] Hur länge ska det biologiska materialet vara tillgängligt efter att projektet är avslutat?**

15 år

### **14.2.13 [Om ja 14.2] Ange en motivering till valet av tid som det biologiska materialet ska vara tillgängligt efter att projektet är avslutat.**

Vi önskar att få möjligheten att kunna göra kompletterande analyser när nya forskningsinsikter blir tillgängliga.

## **Forskningsplan**

Den sammanfattande beskrivningen av forskningsprojektet ska förstås av fackmän. Den kan lämpligen utformas enligt följande:

Vetenskaplig frågeställning: En redogörelse för det övergripande syftet med det föreslagna forskningsprojektet samt specifika mål (primära och sekundära frågeställningar).

Områdesöversikt: Ge ett sammandrag av egna och andras forskning och tidigare resultat inom



forskningsområdet. Översikten ska tydliggöra det aktuella projektets relevans. Nyckelreferenser ska anges.

**Projektbeskrivning:** Gör en sammanfattning av projektets/motsvarande uppläggning. Urval av forskningspersoner, procedurer, metoder med mera ska tydligt redovisas. Det ska framgå hur metoder, urval och procedurer kan ge svar på de specifika frågeställningarna. Om flera delprojekt avses anges sekvens för genomförande och på vilket sätt ett efterföljande delprojekts uppläggning kan bero av resultaten av ett föregående.

**Betydelse:** Ge en kortfattad redogörelse för projektets betydelse för forskningsområdet.

**Preliminära resultat:** Kan i förekommande fall anges.

SKA VARA PÅ SVENSKA ELLER ENGELSKA.

Trial\_protocol\_Neo\_ACT\_1.0.docx.pdf

426.74KB

## Annonsmaterial

Etikprövningsmyndigheten behöver alltid ta del av allt annonsmaterial som ska användas vid rekryteringen.

SKA VARA PÅ SVENSKA.

Neo-ACT\_Svensk\_Patientinformation\_broschyr\_V1.pdf

382.78KB

## Information till forskningspersoner och samtyckesformulär

Etikprövningsmyndigheten behöver alltid ta del av all information som kommer att ges till forskningspersonen i samband med tillfrågan om deltagande. Både den information som ska ges muntligt och den som ska ges skriftligt. Om vårdnadshavare ska samtycka till deltagande ska även den information som ges till vårdnadshavarna bifogas. Om anhörig ska ges möjlighet att motsätta sig deltagande ska även den information som ges till anhörig bifogas.

Etikprövningsmyndigheten rekommenderar att vår stödmail för forskningspersonsinformation används, den hittar du på [www.etikprovning.se](http://www.etikprovning.se)

SKA VARA PÅ SVENSKA.

Forskningspersonsinformation\_Neo-ACT\_final.docx.pdf

132.38KB

## Enkäter, frågeformulär, mm

Materialet ska vara utformat/skrivet på svenska.

SKA VARA PÅ SVENSKA.

QLQ-C30\_Swedish.pdf

114.92KB

BR23\_Swedish.pdf

41.91KB



Anpassat\_Godin\_Svenska.docx.pdf  
69.04KB

Tillggsfrgor\_bakgrund.doc.pdf  
17.46KB

SEE-SV\_Self\_Efficacy\_questionnaire.doc.pdf  
48.31KB

SOC-13\_svenska.pdf  
91.93KB

## Variabellista

Variabellista bör bifogas ansökan om data ska begäras ut från befintliga register.  
SKA VARA PÅ SVENSKA.

Variabellista\_fr\_upprepade\_uttag\_ur\_Nationellt\_Kvalitetsregister\_fr\_Brstcancer.xlsx.pdf  
60.56KB

Variabellista\_upprepade\_uttag\_Socialstyrelsen.xlsx.pdf  
9.49KB

## CV för ansvarig forskare

Bifoga CV för ansvarig forskare.

I undantagsfall kan icke disputerad forskare godtas om annan medverkande disputerad forskare uttalat att forskningen sker under aktivt överinseende av denne. Uttalandet intygas vid signering av disputerad forskare. CV för den disputerade ska även bifogas.

SKA VARA PÅ SVENSKA ELLER ENGELSKA.

CV\_Jana\_de\_Boniface\_dec\_2021.docx.pdf  
174.06KB

## Övriga bilagor

BILAGOR SOM SKA BEAKTAS VID PRÖVNINGEN SKA VARA PÅ SVENSKA.

screenshots\_ACS\_SE.pdf  
1.45MB

Bruksanvisning\_Vitala.pdf  
502.41KB

## Kompletterande bilageförteckning

"Enkäter/frågeformulär":

QLQ-C30: Livskvalitetsenkät med inriktning på cancer, utformad av EORTC

BR-23: Livskvalitet med inriktning på bröstcancer, utformad av EORTC



Anpassat Godin: "Modified Godin Leisure Time Physical activity questionnaire" på svenska, självrapporterad fysisk aktivitet

Tilläggsfrågor bakgrund: egna frågor avseende socioekonomisk bakgrund såsom ålder, utbildning, familj, rökning etc

SEE svenska: Self-efficacy of exercise; självskattning avseende förmågan att utföra fysisk aktivitet

SOC-13: sense of coherence eller på svensak "känsla av sammanhang"; avser strategier för hantering av svåra livssituationer och hänger ihop med rapportering av livskvalitet.

Övriga bilagor:

1) "screenshots ACS"; skärmdumpar på Amsterdam Cognition Scan som är ett online test för kognition dvs koncentrationsförmåga, minne etc.

2) "bruksanvisning Vitala": detaljerad anvisning för den i studien använda mobilapplikationen "Vitala" som instruerar deltagarna om sin träning.

I och med att ansökan undertecknas intygar du som är ansvarig forskare samt du som är behörig företrädare följande;

- Att den information som lämnas i ansökan om etikprovning och samtliga medföljande bilagor är riktig och fullständig.
- Att verksamhetsansvariga i samtliga medverkande verksamheter är informerade om forskningsprojektets innehåll och utförande och att de har samtyckt till att delta i studien.
- Att du säkerställt att det i samtliga medverkande verksamheter finns resurser som garanterar forskningspersonernas säkerhet och integritet vid genomförandet av den forskning som beskrivs i ansökan.
- Att ansvarig forskare ges rätt att företräda huvudmannen i alla framtida kontakter med Etikprövningsmyndigheten som rör detta forskningsprojekt samt ansöka om ändringar i forskningsprojektet.
- Att du tagit del av Etikprövningsmyndighetens information om hantering av personuppgifter på myndighetens webbplats.

## Behörig företrädare för forskningshuvudmannen

Anders Franco Cereceda

### Signatur behörig företrädare

Signatur-behorig-foretradare.pdf  
31.75KB

## Är behörig företrädare ordinarie eller tillförordnad?

Ordinarie företrädare

### Signatur huvudansvarig forskare

Signatur-huvudansvarig-forskare.pdf  
31.13KB



## Beslut och handlingar från Etikprövningsmyndigheten

Beslutsbrev och andra handlingar från Etikprövningsmyndigheten i relation till denna ansökan

2022-02084-01\_Avgiftsavisering.pdf  
35.37KB



**Karolinska  
Institutet**

# **Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer as a means to increase pathological complete response rates: the randomized Neo-ACT trial**

NCT05184582 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))

Full trial protocol version 1.0.0

Dated April 3, 2022

# Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

---

## SPONSOR

---

Karolinska Institutet, Dept. of Molecular Medicine and Surgery, 17176 Stockholm

---

## PRINCIPAL INVESTIGATORS

---

**Jana de Boniface (overall coordinating investigator)**, Associate Professor, Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, and Department of Surgery, Capio St. Göran's Hospital, Stockholm Sweden.

**Yvonne Wengström (coordinating investigator exercise)**, Professor, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

**Renske Altena (coordinating investigator oncology/toxicity/translational research)**, PhD, Medical Unit Breast, Endocrine Tumours and Sarcoma, Theme Cancer, Karolinska University Hospital, Department of Oncology Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

**Katherine Bolam Enarsson (co-investigator exercise)**, PhD, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

---

## ADVISOR PATHOLOGY

---

**Johan Hartman**, Professor, Karolinska Institutet, Dept. of Oncology-Pathology

---

## COLLABORATORS TRANSLATIONAL PROJECTS

---

**Johan Hartman**, Professor, Karolinska Institutet, Dept. of Oncology-Pathology

**Theodoros Foukakis**, Associate Professor, Karolinska Institutet, Dept. of Oncology-Pathology

**Dhifaf Sarhan**, Associate Professor, Karolinska Institutet, Dept of Laboratory Medicine

---

## TRIAL STATISTICIAN

---

**Robert Szulkin**, PhD, Scandinavian Development Services, Danderyd, Sweden

---

## PATIENT REPRESENTATIVE

---

**Åsa Magnusson**, Swedish Breast Cancer Association (Bröstcancerförbundet)

# Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

Etikprövingsmyndigheten

2022-02084-01-257117

2022-04-08



# Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

## TRIAL COORDINATING CENTER

---

Clinical Trial Office  
Centre for Clinical Cancer Studies  
(CKC),  
Tema Cancer,  
Hotellet plan 3,  
Karolinska University Hospital  
17176 Stockholm

E-mail: [johanna.vernersson@regionstockholm.se](mailto:johanna.vernersson@regionstockholm.se)

## DATA MANAGEMENT

---

**Mats Hellström**, data manager, Clinical Trials Office, Karolinska University Hospital,  
Stockholm, Sweden

TABLE OF CONTENTS

---

Sponsor.....	2
Principal investigators.....	2
Advisor Pathology.....	2
Collaborators translational projects.....	2
Trial statistician.....	2
Patient representative.....	2
Trial Coordinating Center.....	4
Data management.....	4
Synopsis.....	7
Background.....	11
Purpose and aims.....	13
Hypotheses.....	14
Method.....	14
Study design.....	14
Population.....	16
Intervention.....	16
Control.....	18
Outcomes, Variables and measures.....	19
Study calendar.....	21
Data management.....	22
Monitoring and follow-up.....	22
End of trial.....	23
Adverse Events.....	23
Estimated sample size and power.....	25
Statistical analysis plan.....	25
Ethical considerations.....	31
Withdrawal.....	31
Publication policy.....	31
Time plan.....	32
Translational research.....	32
Faeces microbiome.....	32
intratumoral and circulating Natural Killer (NK) cells.....	33

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

Tumour gene profiling.....	34
Tumour microenvironment.....	34
Circulating tumour cells and tumour DNA.....	35
References.....	36

SYNOPSIS

<b>Title</b>	Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer as a means to increase pathological complete response rates
<b>Short title</b>	Neo-ACT trial (NCT05184582)
<b>Trial design</b>	Prospective randomized clinical trial
<b>Trial rationale</b>	<p>Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is the current standard of care for patients with breast tumours larger than 20 mm and/or lymph node metastases, particularly Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2) and triple negative breast cancer (TNBC). The best proof of NACT efficacy is pathological complete response (pCR), i.e. the absence of residual invasive tumour in the breast and the axillary lymph nodes. Today, pCR is frequently used as surrogate endpoint in oncological pharmaceutical trials focusing on new compounds often in combination with the current standard of care. While NACT has the advantage to offer fast-track approval of new drug compounds in oncology, early expectations of improved survival rates have not been met. Additional systemic drug regimens come, however, at a cost, and associated side effects and toxicities are important to bear in mind. It is therefore utterly compelling to conceive that improved NACT efficacy – and thus de-escalated locoregional therapy – may be achieved by a non-toxic patient-driven life-style intervention such as physical exercise.</p> <p>Being physically active reduces the risk for breast cancer by 20-30%, and exercise induces reductions of tumour growth in animal models of breast cancer. Exercise may act through reduced systemic inflammation and enhanced anti-tumoural immune cell function, improve blood flow and perfusion and thus tumour susceptibility to systemic treatment, reduce systemic inflammation and enhance immune cell functions. The short-term stress of a single bout of physical exercise in healthy human subjects can induce a release of immune cells into the circulation, and primary tumour growth is reduced in mice exposed to voluntary running.</p> <p>Physical exercise during chemotherapy is feasible and safe. Observational studies show that exercise in breast cancer has a protective effect regarding recurrence and mortality. Long-term follow-up of aerobic and resistance exercise shows enhanced survival</p>

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

	<p>in patients with breast cancer. In the randomized OptiTrain trial, resistance and high-intensity interval training (HIIT) during postoperative chemotherapy had positive effects on fatigue and muscle strength, muscle mass and function. Chemotherapy completion rates are improved by exercise. Exercise may thus result in improved pCR rates through systemic anti-inflammatory effects and improved chemotherapy completion rates given at full dosage due to the favourable effects of exercise on treatment tolerability.</p>
<b>Endpoints</b>	<p>The <b>primary</b> endpoint is pathological complete response (pCR). The <b>secondary</b> endpoints are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Residual Cancer Burden (RCB)</li> <li>- Objective tumour response (RECIST)</li> <li>- All-cause, breast cancer-specific, and disease-free survival at 2, 5 and 10 years</li> <li>- Health-related quality of life assessed by the EORTC QLQ-C30 and BR23 questionnaires</li> <li>- Self-reported physical activity (Modified Godin Leisure Time Physical activity questionnaire)</li> <li>- Toxicity-related outcomes (chemotherapy completion rates, number of unplanned hospital admissions during NACT, objective cognitive dysfunction (Amsterdam Cognition Scale), cardiac toxicity and sick leave)</li> <li>- Device-measured physical activity level (Fitbit activity tracker)</li> <li>- Muscle strength (handgrip strength test and hypothetical 1-RM maximal leg muscle strength tests)</li> <li>- Cardiorespiratory fitness (Åstrand submaximal cycle test)</li> </ul>
<b>Patient selection</b>	<p>Clinically T1-3, N0-2 breast cancer patients scheduled for NACT and surgery with curative intent.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with primary invasive breast cancer cT1-T3 cN0-2</li> <li>• Full tumour biology (ER, PR, HER2, tumour grade, and Ki67) available before initiation of NACT</li> <li>• Oral and written consent</li> <li>• Age ≥ 18 years</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregnancy or breast-feeding</li> <li>• Inability to absorb or understand the meaning of the study</li> <li>• The presence of musculoskeletal, neurological, respiratory, metabolic or cardiovascular conditions that may prevent safe completion of the exercise demands of the study</li> <li>• Currently performing equal to or more than 150 mins of</li> </ul>

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

	<p>moderate to high intensity aerobic exercise and 2 sessions per week of moderate intensity resistance exercise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participation in other neoadjuvant intervention trial with conflicting endpoint</li> </ul>
<b>Intervention</b>	<p>Participants randomized to the exercise group will complete two structured 60-min exercise sessions per week from initiation of NACT to surgery (approx. five months):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Home exercise program by an individualised mobile phone application, supported by local physiotherapists and by online meetings</li> <li>• Initial exercise intensity individually tailored to each patient's fitness at baseline and rate of perceived exertion during the program and adapted if required</li> <li>• Sessions will begin with a 3-minute moderate intensity (12-13 on Borg's Rate of Perceived Exertion (RPE) scale) warm-up.</li> </ul> <p>First two weeks: continuous moderate intensity aerobic exercise (15 mins) at 14-15 RPE before starting interval training. From week 3, high-intensity interval training, i.e. 3x3-minute intervals at RPE 16-18 e.g. on a cycle ergometer and high-intensity Tabata type activities, running, or stairclimbing with 2 minutes of passive or active recovery in between bouts.</p> <p>Moderate intensity progressive resistance exercises include ~7 exercises e.g. chest and leg press, seated row, bicep curl, triceps press, leg curl, and abdominal exercises.</p> <p>In addition, patients will be encouraged to accumulate 150 minutes of physical activity each week.</p> <p>No exercise within 48 hours of chemotherapy administration.</p>
<b>Control</b>	Routine information on benefit of physical exercise as per clinical guidelines and local practice.
<b>Follow-up</b>	Each patient is followed up for two years after surgery regarding secondary endpoints.
<b>Statistical considerations</b>	<p>Patients will be randomized in a 1:1 fashion. In order to detect an increase of the pCR rate in the experimental arm by 10%, which is regarded clinically relevant, and using a power of 80% and an alpha of 5%, a total of 712 patients have to be included; 356 in each arm. Accounting for a drop-out of 10%, the trial will include 790 patients. Stratification at the moment of computerized randomization will be based on hospital and biological tumour subtype (ER+HER2-, ER+HER2+, ER-HER2+, ER-HER2-).</p>
<b>Time plan</b>	Trial initiation: September 2022

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

	Enrolment phase: September 2022 – December 2025 Reporting of primary endpoint: September 2026
--	--

---

---

## BACKGROUND

---

### ***Use of neoadjuvant (preoperative) chemotherapy in breast cancer***

Neoadjuvant chemotherapy (NACT) has a history of being reserved for non-operable, locally advanced breast cancer (BC) but is increasingly used for patients with early BC. It is strongly recommended by national<sup>1</sup> and international<sup>2</sup> guidelines especially in the triple-negative (TNBC) and HER2-positive BC subtypes, and in case of lymph node metastases. In Sweden, 14% of all newly diagnosed early BC patients suitable for surgery (1041 out of 7289 individuals according to the National Breast Cancer Register) received NACT in 2019 (22% in Stockholm), while this figure was 35% (Stockholm 45%) for TNBC and HER2-positive BC, and 50% (Stockholm 62%) for all clinically node-positive BC. Combining lymph node metastases and tumour subtype, the rate of NACT was as high as 68% (Stockholm 80%) in clinically node-positive TNBC and HER2-positive BC in 2019.

The best proof of NACT efficacy is pathological complete response (pCR), i.e. the absence of residual invasive tumour in the breast and the axillary lymph nodes. Especially in the above-mentioned tumour subtypes TNBC and HER2-positive breast cancer, published pCR rates are high (50.7% in TNBC and 63.7% in HER2-positive, oestrogen receptor (ER)-negative BC) and strongly predict improved survival<sup>3</sup>. In luminal BC (ER-positive, HER2-negative), published pCR rates are substantially lower (10.8% if HER2 negative, 29.4% if HER2 positive)<sup>3</sup> which underlines the need for novel regimens including anti-endocrine strategies. Today, pCR is frequently used as surrogate endpoint in oncological pharmaceutical trials focusing on new compounds often in combination with the current standard of care (traditionally chemotherapy and/or targeted therapies with anti-HER2 and anti-ER drugs, but now also immunotherapy, CDK4/6 inhibitors and drug-antibody conjugates).

### ***Need to improve pCR rates***

While NACT has the advantage to offer fast-track approval of new drug compounds in oncology, such as the FDA approval of pertuzumab after the Neosphere trial published first in 2012<sup>4</sup>, early expectations of improved survival rates simply by reversing the traditional order of treatments (surgery followed by adjuvant systemic therapy) have not been met<sup>5</sup>. Only recently, however, the Keynote 522 trial could show both a higher pCR rate and an improved event-free survival in TNBC patients receiving the anti-PD1 antibody pembrolizumab, which fuels hopes that specific subgroups will be identified who gain a survival benefit from NACT when compared to standard treatment<sup>6</sup>. Apart from improving outcomes in specific subgroups, NACT facilitates research into post-neoadjuvant systemic treatment strategies, which has already resulted in supplemental therapies such as



## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

adjuvant capecitabine in HER2-negative BC<sup>7</sup> and T-DM1 in HER2-positive BC<sup>8</sup>. It also allows for less extensive surgery by tumour shrinkage and conversion of node-positive BC into node-negative disease, which may be of great benefit for the individual patient in terms of postoperative morbidity and quality of life. Additional systemic drug regimens come, however, at a cost, and associated side effects and toxicities are important to bear in mind. It is therefore utterly compelling to conceive that improved NACT efficacy – and thus de-escalated locoregional therapy – may be achieved by a non-toxic patient-driven life-style intervention such as physical exercise. Such patient empowerment is especially important in the view of the common clinical observation that most patients request to know how they themselves may contribute to a favourable course of their disease and treatment.

### ***Evidence on physical exercise and cancer***

Epidemiological research shows that being physically active reduces the risk for breast cancer by 20-30%<sup>9</sup> and has a similarly protective effect in women carrying high-risk BC mutations such as BRCA1 and BRCA2<sup>10</sup>. Since the 1960s, numerous intervention studies report exercise-induced reductions of tumour growth in animal models of breast cancer<sup>11</sup>. Mechanistically oriented preclinical trials suggest that exercise act through reduced systemic inflammation and enhanced anti-tumoural immune cell function<sup>12,13</sup>. Other studies show an altered phenotype of tumour vasculature with exercise, improving blood flow and perfusion, making the tumour more susceptible to systemic treatment<sup>12,13</sup>. Further suggested mechanisms for the anti-tumoural effects of exercise include weight control, endocrine effects, less systemic inflammation (reflected by lower CRP and pro-inflammatory cytokine levels in serum), improved immune cell functions such as increased recruitment and cytotoxic activity of CD8+ T-cells and NK cells, and a shift towards an anti-tumorigenic (Th1/M1) profile<sup>12-14</sup>. In the tumour microenvironment, the level of inflammatory cell infiltration increases markedly in response to physical exercise<sup>15</sup>. Here, immune cells can provide anti-tumour immune responses and thus improve survival outcomes, or instead facilitate tumour growth and metastasis. Infiltrating cytotoxic CD8+ T-cells and NK cells predict a favourable clinical outcome in several solid human cancers, including breast cancer; in contrast, high levels of infiltrating T-regulatory cells and myeloid cells are linked to tumour progression and poor prognosis<sup>15</sup>. The short-term stress of a single bout of physical exercise in healthy human subjects can induce a release of immune cells such as granulocytes, monocytes and NK cells, as well as CD4- and CD8-positive T-cells<sup>16</sup> into the circulation. In a recent study, primary tumour growth was reduced in multiple murine tumour models exposed to voluntary running<sup>17</sup>. This was attributed to enhanced tumour infiltration of NK cells, activated by an increase in systemic levels of epinephrine during exercise<sup>18</sup>. Very recently, a non-randomised prospective trial evaluated physical exercise during neoadjuvant treatment in patients with oesophageal cancer; participants in the exercise group had significantly more tumour regression at surgery than those in the control group<sup>19</sup>.

### ***Physical exercise and chemotherapy***

Physical exercise during chemotherapy is deemed feasible and safe<sup>20</sup>, even when performed via tailored home-based exercise during neoadjuvant chemotherapy<sup>21</sup>. We have evidence from observational studies showing that exercise following a BC diagnosis has a protective effect regarding recurrence, all-cause and cancer-specific mortality<sup>22</sup>. Furthermore, long-term follow-up of a randomized exercise intervention consisting of aerobic and resistance exercise showed enhanced disease-free and overall survival in patients with breast cancer<sup>23,24</sup>. In the randomized OptiTrain trial, resistance and high-intensity interval training (HIIT) during postoperative chemotherapy had positive effects on fatigue and muscle strength<sup>25</sup>, muscle mass and function<sup>26</sup>.

Chemotherapy completion at full dosage is strongly associated with an improved prognosis<sup>27</sup>, but dose reductions occur in at least a third of BC patients. Importantly, chemotherapy completion rates can be improved by an exercise program of combined resistance and aerobic training<sup>28</sup>. Physical exercise may thus result in improved pCR rates after NACT not only through proposed systemic anti-inflammatory effects, but also through improved chemotherapy completion rates given at full dosage due to the favourable effects of exercise on fatigue, muscle strength and cardiorespiratory fitness which drive improvements in treatment tolerability. Thus, there is great potential for physical exercise to be put forward as a feasible and effective strategy to support patients to tolerate treatments, which needs to be corroborated in prospective trials.

Physical exercise during NACT and its effects on treatment response and on pCR rates has never been tested. According to clinicaltrials.gov (searched March 22, 2022), there are only two open randomized physical exercise trials in neoadjuvant treatment of BC with oncological outcomes, namely the BENEFIT trial (Germany, N=120) and the Neo-Train trial (Denmark, N=100). Both small trials have the reduction of tumour size through NACT as their primary endpoint. Another trial is registered but not yet recruiting, the NEOLIFE trial (no oncological endpoint, NCT04135586). The Neo-ACT trial goes one step further and explores physical exercise as a means to improve oncological outcomes on a clinically relevant scale.

---

## PURPOSE AND AIMS

---

The Neo-ACT trial is a prospective randomized controlled multicentre trial testing the effect of a physical exercise intervention during neoadjuvant chemotherapy (NACT) on the primary endpoint pathological complete response (pCR). Secondary aims are patient-related outcomes (health-related quality of life, self-reported physical activity), physiological outcomes (muscle strength, cardiorespiratory fitness, device-measured

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

physical activity), and toxicity-related outcomes (cognitive dysfunction, chemotherapy completion rates, unplanned hospital admissions, cardiac toxicity, sick leave). Furthermore, the trial will explore how physical exercise affects anti-tumoral mechanisms inherent to therapy or host by hypothesis-generating translational analyses in a patient subset.

---

### HYPOTHESES

---

1. A physical exercise intervention improves pCR rates by 10% in the intervention group as compared with the control group.
2. A physical exercise intervention improves secondary outcomes such as patient-related outcomes (health-related quality of life, self-reported physical activity), physiological outcomes (muscle strength, cardiorespiratory fitness, device-measured physical activity), and toxicity-related outcomes (cognitive dysfunction, chemotherapy completion rates, unplanned hospital admissions, cardiac toxicity, sick leave).

Translational hypotheses will be tested in a subpopulation and will address which biological factors and mechanisms, assessed by contemporary translational studies from blood, faeces and tissue samples, are involved in anti-tumoral effects induced by physical exercise.

---

### METHOD

---

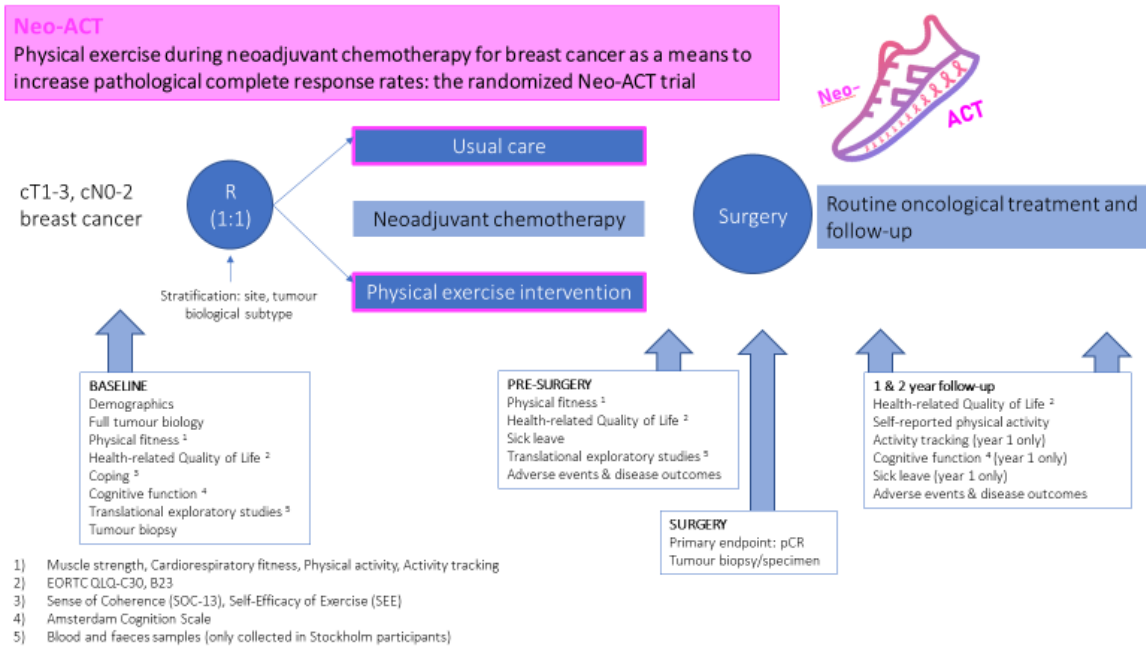
---

#### STUDY DESIGN

---

The Neo-ACT trial is a prospective randomized trial with the primary endpoint pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) for breast cancer (BC).

# Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT



## POPULATION

Clinically T1-3, N0-2 BC patients scheduled for NACT and surgery with curative intent and fulfilling all inclusion criteria and no exclusion criteria as listed below. Baseline stratification is performed based on treating hospital and biological tumour subtype (ER+HER2-, ER+HER2+, ER-HER2+, ER-HER2-) prior to randomization.

Eligible patients are identified at pre-NACT multidisciplinary team conferences and then receive information about the trial by their oncologist or surgeon, avoiding undue delays. Informed consent is mandatory before randomization and can be obtained by physician or nurse with the appropriate delegation. All participants will undergo standardised tests of physical condition and strength before start of NACT and after NACT but before surgery.

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"><li>• Patients with primary invasive breast cancer cT1-T3 cN0-2</li><li>• Full tumour biology available before initiation of NACT (ER, PR, HER2, tumour grade, and Ki67)</li><li>• Written informed consent</li><li>• Age <math>\geq</math> 18 years</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pregnancy or breast-feeding</li><li>• Inability to absorb or understand the meaning of the study</li><li>• The presence of musculoskeletal, neurological, respiratory, metabolic or cardiovascular conditions that may prevent safe completion of the exercise demands of the study</li><li>• Currently performing equal to or more than 150 mins of moderate to high intensity aerobic exercise and 2 sessions per week of moderate intensity resistance exercise (WHO criteria)</li><li>• Participation in other neoadjuvant intervention trial with conflicting endpoint</li></ul>

In case of pre-term abortion of NACT, participants may remain on the trial. Participants who have not received at least four treatment cycles (three weekly treatments of e.g. paclitaxel correspond to one treatment cycle) as NACT are excluded from per-protocol analyses (see statistical analysis plan).

## INTERVENTION

Participants randomized to the exercise group will complete two structured 60-min exercise sessions per week from initiation of NACT to surgery (approx. five months) via a mobile application. To digitalise exercise interventions:

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

- Patients will receive instructions by an exercise physiologist or physiotherapist and perform training via the individualised training mobile application Vitala, supported by contact with a local physiotherapist/physiologist and remotely via zoom.
- The Vitala mobile phone application provides exercise instructions and support and measures program adherence and symptom reporting. Videos of variations of the resistance training and high-intensity interval training (HIIT) exercises are included in the app and are individually adapted to each participant.
- Initial exercise intensity will be individually tailored to each patient's fitness at baseline and rate of perceived exertion during the program and adapted if required
- Sessions will begin with a 3-minute moderate intensity (12-13 on Borg's Rate of Perceived Exertion (RPE) scale) warm-up.

### AEROBIC EXERCISE COMPONENT

---

The first two weeks will include continuous moderate intensity aerobic exercise (15 mins) at 14-15 RPE to familiarise the patients with the exercise program before starting the interval training. From week 3 onwards, the patients will progress to high-intensity interval training which will be 3 x 3-minute intervals at RPE 16-18, e.g. completed on a cycle ergometer or by high-intensity Tabata type activities, running, or stairclimbing with 2 minutes of passive or active recovery in between bouts.

### RESISTANCE EXERCISE COMPONENT

---

Moderate intensity progressive resistance exercises will include ~7 exercises e.g. chest and leg press, seated row, bicep curl, triceps press, leg curl, and abdominal exercises performed as home-based exercises. In addition, patients will be encouraged to accumulate 150 minutes of physical activity each week (inclusive of the exercise in the structured exercise sessions).

### COMPLIANCE: SUPERVISED VERSUS HOME-BASED EXERCISE

---

In analogy to drug compliance, it is important for patients to adhere to the exercise prescription. Consequently, research has focused on strategies to enhance both attendance and adherence to exercise interventions. Technological support in the form of mobile apps is a potential sustainable strategy to improve attendance and adherence to exercise and rehabilitation programs<sup>29</sup>. On the other hand, the effects of exercise on health are increased if the exercise program at least initially includes supervision<sup>30</sup>. Health care systems unfortunately rarely have the resources to invite every patient undergoing NACT to supervised weekly exercises. To increase feasibility and reach out to as many patients as possible, distance-based approaches must therefore be included. Another advantage of home-based exercise is that it significantly reduces time and travel burden for patients who often have frequent appointments. Thus, it is vital that the proposed trial investigates

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

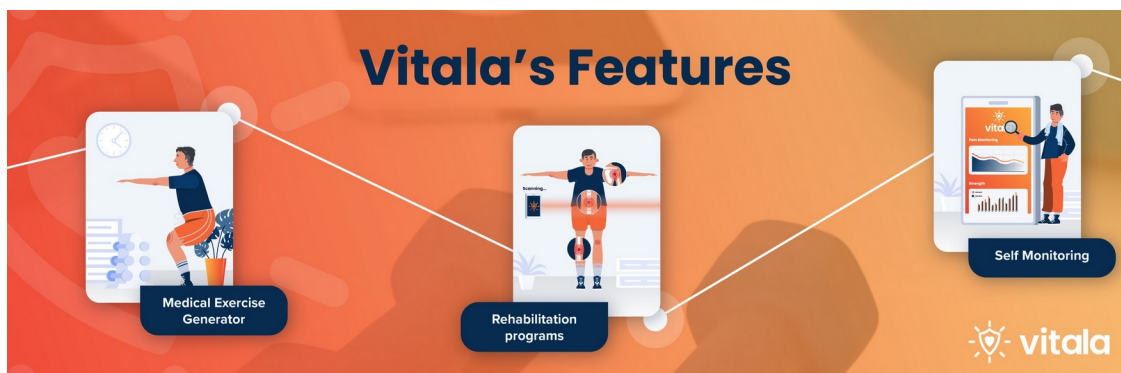
innovative and potentially sustainable strategies to implement exercise programs for patients with cancer.

### THE MOBILE APPLICATION

Participants randomised to the intervention group will receive instructions to download and use the training Vitala mobile application. Vitala has been developed to support patients with various physical limitations and diseases in need of medical exercise programs, in both rural and urban areas, and help them to independently create and maintain exercise routines.

The main features of the Vitala app include a Medical Exercise Generator specifically adapted to this trial and in-app self-monitoring services. Before using the app, participants receive instructions and guidance on how to set up and use the app, and fill out an in-app health questionnaire to ensure that all of Vitala's functionalities and features are custom-tailored for each user.

The Vitala app has been developed in co-creation with patients and a cross-disciplinary research team consisting of researchers in physiotherapy, medicine, informatics and computer science, including experts in e-health. The app provides a large repository of evidence-based exercises in video formats and allows the user (in this case the trial team) to independently create an individualized medical exercise program based on preferences, disease, perceived energy levels and functional limitations. To help the patient to adhere to the program, the app offers feedback on exercise pattern, access to self-monitoring and possibility to submit questions regarding the program.



### CONTROL

The aim of the trial is to compare the effects of an exercise program with routine care rather than to test a specific type of exercise. Thus, the control group is a routine care control group, which commonly implies brief verbal, general information about the benefits of physical activity from the treating physicians or breast cancer nurses. Participation in voluntary training groups organised by the treating hospital are not

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

encouraged for participants in this trial, even though this may be regarded as routine care, in order to not create cross-over effects between the groups. It is important to acknowledge that individuals consenting to an exercise trial may be more predisposed to exercising and may thus continue performing physical exercise if they are allocated to the control group. To measure this potential effect, all physical activity of both groups will be digitally collected so any “contamination” in the control group can be accounted for in the analysis. Importantly, the trial pursues an active recruitment strategy in order to meet potential participants at their respective fitness level however little they may be used to exercise. The control group will not have access to trial-specific exercises via the mobile application.

### OUTCOMES, VARIABLES AND MEASURES

---

The **primary endpoint** pCR is measured by histopathological assessment according to the TNM classification of the American Joint Committee on Cancer (ypT0/is ypN0) after breast and axillary surgery (approx. 5 months after initiation of NACT, according to standard of care).

In order to ensure congruence in assessment of pCR between study sites, a central review of histopathological tumour slides will be performed for all included cases. Routine slides will be collected from participating sites and digitally scanned for central pathology review at Karolinska University Hospital in Stockholm. Slides will thereafter be returned to the study sites.

The **secondary** endpoints are:

1. Residual Cancer Burden (RCB), calculated using primary tumour bed area (mm x mm), overall cancer cellularity (%), percentage of cancer that is in situ disease (%), number of positive lymph nodes and diameter of largest nodal metastasis (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>). Categories are RCB-0 (pCR), RCB-I, RCB-II and RC-III.
2. Objective tumour response according to RECIST criteria<sup>31</sup>, measured as % change from largest radiological diameter of target lesion at baseline to pre-surgery (mammography or magnetic resonance tomography). Categories are: complete response (CR, disappearance of all target lesions), partial response (PR, at least a 30% decrease in the sum of the largest diameter (LD) of target lesions, taking as reference the baseline sum LD), progressive disease (PD, at least a 20% increase in the sum of the LD of target lesions, taking as reference the smallest sum LD recorded since the treatment started or the appearance of one or more new lesions) and stable disease (SD, neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor



## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

sufficient increase to qualify for PD, taking as reference the smallest sum LD since the treatment started).

3. All-cause, breast cancer-specific and disease-free survival at 2, 5 and 10 years. For overall survival, censoring is at death or at date for latest follow-up. For breast cancer-specific survival, censoring is at breast cancer-specific death or at date of last follow-up. For disease-free survival, censoring is at first local, regional or distant recurrence or at death or date of last follow-up. Contralateral breast cancer is not counted as an event.
4. Health-related quality of life including fatigue, assessed by the EORTC QLQ-C30 and BR23 questionnaires (baseline, pre-surgery, 1- and 2-year follow-up)
5. Self-reported physical activity (Modified Godin Leisure Time Physical activity questionnaire) at baseline, pre-surgery, and 1- and 2-year follow-up, facilitating subsequent adjustment for any cross-contamination in the control group
6. Toxicity-related outcomes:
  - a. Chemotherapy completion rates, i.e. the proportion of participants receiving the planned number of treatments at full dosage regarding neoadjuvant chemotherapy (measured pre-surgery).
  - b. Number of unplanned hospital admissions during neoadjuvant chemotherapy.
  - c. Objective cognitive dysfunction measured by an online neuropsychological test (Amsterdam Cognition Scan)<sup>32</sup> (baseline and 1-year follow-up).
  - d. Cardiac toxicity (defined as either left ventricular ejection fraction (LVEF) decline >15% or LVEF decline below an absolute value of 50% or clinical heart failure), to be measured by echocardiogram at baseline and after 3 months of NACT in the HER2-positive subgroup
  - e. Sick leave (patient-reported percentage of sick leave as a single measurement pre-surgery and at 1- and 2-year follow-up)
7. Device-measured physical activity level and resting heart rate assessed through the Fitbit activity tracker (baseline to 1-year follow-up).
8. Muscle strength assessed through the handgrip strength test and hypothetical 1-RM maximal leg muscle strength tests (baseline and pre-surgery).
9. Cardiorespiratory fitness assessed by the Åstrand submaximal cycle test (baseline and pre-surgery).

### ADDITIONAL MEASURES

---

Attendance to the exercise sessions and adherence to the exercise prescription will be continually monitored and recorded. Sense of coherence measured by the SOC-13 scale and the Swedish version of the original Self-Efficacy for Exercise (SEE) scale will be used to better understand who adheres to and attends the exercise intervention.

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

Participant demographics, disease and medical history, body mass index, age, sex, education level, and smoking status will be recorded. Since this trial is not powered to assess survival and recurrence rates follow-up will end two years after baseline. Register data will however be used in order to investigate overall and BC-specific survival rates after 2, 5 and 10 years.

### STUDY CALENDAR

**Table: Detailed schedule of activities for a patient in this trial**

<b>Time point</b>		
Before initiation of NACT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verify eligibility</li> <li>• Informed consent</li> <li>• Three 14G tumour biopsies in addition to diagnostic biopsy*</li> <li>• Blood and plasma samples (up to 4 x 10 ml) *</li> <li>• Faeces samples *</li> <li>• Full tumour biology (ER, PR, HER2, tumour grade, and Ki67)</li> </ul> Baseline questionnaires and testing <ol style="list-style-type: none"> <li>1. EORTC QLQ-C30 (quality of life)</li> <li>2. EORTC QLQ-B23 (quality of life, breast cancer)</li> <li>3. Sense of coherence (SOC-13)</li> <li>4. Godin Leisure Time Self-Reported Physical Activity questionnaire</li> <li>5. Self-Efficacy of Exercise (SEE) questionnaire</li> <li>6. Hand grip muscle strength test</li> <li>7. 1-RM upper and lower body muscle strength tests</li> <li>8. Submaximal cardiorespiratory cycle test</li> <li>9. Amsterdam Cognition Scale</li> </ol>	
<b>Randomization</b>	<b>Standard:</b>	<b>Usual care</b>
	<b>Intervention:</b>	<b>Physical exercise intervention</b>
Pre-surgery	Repeat baseline questionnaires and testing (1.-2., 4.-8.) Device-measured physical activity (Fitbit activity tracker) Blood (up to 4 x 10 ml) and faeces samples *. Record toxicity-related outcomes and treatment details (CRF)	
Surgery	Breast and axillary surgery: endpoint pCR assessed and recorded. Tumour tissue collected and stored at trial biobank*	
Postoperative treatment	Adjuvant treatment as per clinical routine	
<b>Follow-up (years after surgery)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
EORTC QLQ-C30*	x	x
EORTC QLQ-B23*	x	x
Record recurrence and survival	x	x
Godin (physical activity)*	x	x
SEE scale	x	

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

Amsterdam Cognition Scale	x	
Faeces sample *	x	
Device-measured physical activity (Fitbit activity tracker)	x	
Self-reported sick leave	x	x

\* Stockholm sites only

### DATA MANAGEMENT

All data are registered using an electronic Case Report Form (eCRF). Monitoring is performed according to Good Clinical Practice (GCP) guidelines. The eCRF provides data on age, initial tumour and lymph node characteristics deriving from clinical, radiological and histopathological assessment, details concerning type, dose and duration of neoadjuvant and adjuvant systemic therapy, as well as histopathological results at surgery and data on follow-up. Data are managed by the Clinical Trial Office at Centre for Clinical Cancer Studies, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. Security is comparable to bank security with encrypted data.

Recorded information is pseudonymised and the key kept at each responsible site. Information is confidential and the database is privacy-protected; i.e., no data can be traced back to the patient in research reports and no unauthorized individuals may have access to the data about individuals in the database. The database will be maintained until further notice (at least 20 years after inclusion of the last patient) and be reported in accordance with General Data Protection Regulation (GDPR). The authority responsible for the database is Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

The Neo-ACT trial is registered at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT05184582).

### MONITORING AND FOLLOW-UP

This prospective trial is conducted according to GCP guidelines and monitored by the Clinical Trial Office at Centre for Clinical Cancer Studies, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, which will be monitoring inclusion and exclusion criteria as well as completeness and accuracy of data recorded in the eCRF by regular on-site visits. To this end, participating units will grant access to patient medical files in due time on request. Patients are informed about monitoring procedures and medical file access in the patient information leaflet and grant their consent to these by signing the consent form.

Each patient is followed up for two years regarding secondary endpoints. Follow-up can be conducted as telephone call or by post, and also includes access to the participant's medical file in order to check for survival and recurrence. Follow-up must be performed within +/-

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

two months from the surgery date, and data are to be completed in the eCRF within one month from the follow-up date.

Participating sites that do not adhere to GCP guidelines or to the agreements stated in the contract signed between the medical responsible at the individual site and the Clinical Trial Office may be excluded from this trial.

---

### END OF TRIAL

---

The trial will end for each participant followed for two years after the date of surgery, but also for participants who die, withdraw consent or are lost to follow-up.

---

### ADVERSE EVENTS

---

An Adverse Event (AE) is any untoward medical occurrence in a patient or a clinical investigation subject which does not necessarily have a causal relationship with the trial intervention. An AE can therefore be any unfavourable or unintended finding, symptom, or disease temporally associated with a trial intervention, whether or not related to it.

Patients will be instructed to report the occurrence of all AEs. The local investigator will only document AEs of specific interest in relation to the intervention, which are exercise-related AEs

- requiring treatment or talking to a doctor or other health professional
- causing any persistent worsening of participants' health or well-being, new occurrence of substantial pain or swelling e.g. muscle tear
- occurring during or after the exercise session and requiring restrictions/alterations or early termination of the exercise, or any treatment or clarification by a physician

As some examples, patient-experienced severe pain after exercise is reported as an AE if it requires contact with a treating physician; muscle tears occurring during the exercise session is reported as AE; dizziness or nausea during the exercise session resulting in early termination of the exercise session is reported as an AE. Changes in the exercise program due to recent oncological treatment or due to presence of metastases are *not* reported as AE. The local investigator assesses and records the AEs observed during the AE reporting period: from the date of patient consent signature up to 24 months after randomization. **No AEs related to NACT should be reported.**

A Serious Adverse Event (SAE) (ClinO, Art. 63) is any untoward medical occurrence that results in death or is life-threatening, requires in-patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

causes a congenital anomaly or birth defect. Local investigators make a causality assessment of the event to the trial intervention (see table below). Any event assessed as possibly, probably or definitely related is classified as related to the trial intervention. **No AEs related to NACT or adjuvant therapy should be documented as an SAE.**

Causality of AEs to trial intervention is assessed according to the following scale:

Not related	The AE is clearly not related to the trial intervention. It is independent of trial intervention, or evidence prevails that it is related to other aetiology.
Unlikely	The AE is doubtfully related to the trial intervention. Temporal association between the AE and the trial intervention and the nature of the AE is such that the trial intervention is not likely to have had any reasonable association with the observed AE (cause and effect relationship improbable but not impossible).
Possibly	The AE may be related to the trial intervention. Less clear temporal association; other aetiologies also possible.
Probably	The AE is likely related to the trial intervention. Clear-cut temporal association; a potential alternative aetiology is not apparent.
Definitely	The ae is clearly related to the trial intervention. Clear-cut temporal association, and no other possible cause.

Severity assessment: Local investigators make a severity assessment of the event according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5 published November 27, 2017<sup>33</sup>.

Grade 1	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
Grade 2	Moderate; minimal, local or non-invasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL.
Grade 3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self-care ADL.
Grade 4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
Grade 5	Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade. ADL: activities of daily living

AEs have to be reported as SAE only when they are related (possibly, probably, definitely) to trial intervention. AEs related to NACT or adjuvant therapy are not considered as a SAE

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

and are therefore exempted from expedited reporting. Trial intervention-related SAEs are documented and reported immediately (within a maximum of 24 hours) to the Principal Investigators.

All AEs will be followed until they have abated, or until a stable situation has been reached. Depending on the event, follow-up may require additional tests or medical procedures as indicated, and/or referral to a general physician or a medical specialist.

---

### ESTIMATED SAMPLE SIZE AND POWER

---

Patients will be randomized in a 1:1 fashion. It is anticipated that the rate of the primary endpoint pCR will be approximately 30% in the control arm. We aim to increase the rate of pCR in the experimental arm to 40%, i.e. a 10 percentage points increase, which is regarded clinically relevant since it would translate into improved disease-related outcomes. With a power of 80% and an alpha of 5%, a total of 712 patients have to be included; 356 in each arm. Accounting for a drop-out of 10%, we aim to include 790 patients. Stratification at the moment of computerized randomization will be done based on site of treatment (hospital) and biological tumour subtype (ER+HER2-, ER+HER2+, ER-HER2+, ER-HER2-).

---

### STATISTICAL ANALYSIS PLAN

---

All outcomes will primarily be analysed using an intention-to-treat approach, i.e. all study subjects will belong to the treatment group (exercise intervention or control) they were assigned to, disregarding compliance. As sensitivity analysis, all outcomes will also be analysed using a per-protocol approach, meaning that participants in the intervention group who comply with less than 65% of the prescribed physical exercise program or complete less than 40% of the planned neo-adjuvant systemic therapy (around two 3-weekly courses) will be excluded from analysis.

#### *Covariate adjustment in statistical models*

Guidelines from the European Medicines Agency (EMA) regarding statistics and covariate adjustments recommend that factors that are used to stratify the randomization, i.e. site of treatment and biological tumour type in this trial, should be accounted for in the statistical analysis<sup>34,35</sup>. However, it is also recognized that “limited numbers of subjects per centre will make it impracticable to include the centre effects in the statistical model”. In this trial it is very likely that some of the centres will contribute few patients, which may cause problems in some of the statistical models, in particular for the categorical outcomes (such as the primary endpoint, pCR) where the variability in the outcome may be too small within each site. Hence, the statistical models, described below, will primarily be adjusted for biological tumour type and not for study site. If appropriate and if the data allows (i.e. no

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

convergence problems and not too small subgroups), the site effect will also be incorporated in the models as a random effect in the mixed models and as a fixed factor in the remaining logistic regression models.

### PRIMARY ENDPOINT (pCR)

The primary outcome in this trial (pCR) is dichotomous, and will be assessed through histopathological examination of the surgical specimen after completed NACT. Hence, a multivariable logistic regression model, adjusting for biological tumour type (stratification factor in the randomization) will be used. The treatment effect will be assessed in terms of the resulting odds ratio between the two treatment arms together with a 95% confidence interval and a complementary Wald test. A two-sided statistical test with 5% significance level will be used. Furthermore, differences in pCR rates between the two treatment arms will be explored for each biological tumour type subgroup (ER+HER2-, ER+HER2+, ER-HER2+, ER-HER2-), using an interaction between treatment and biological tumour type.

### SECONDARY ENDPOINTS

#### 1. *Residual Cancer Burden (RCB)*

Residual Cancer Burden (RCB) is measured as four ordered categories (RCB-0 which corresponds to pCR, RCB-I, RCB-II, and RC-III) at histopathological assessment of the surgical specimen. An ordinal regression model, adjusting for biological tumour type (stratification factor in the randomization), will be used to analyse differences between the treatment arms. If the proportional odds assumption of the model is violated, a nominal regression model or a generalized logistic model will be used instead if appropriate.

#### 2. *Objective tumour response*

Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) will be applied in order to assess change in radiological tumour size (%) from baseline to pre-surgery imaging. RECIST criteria classify response into four ordinal outcome categories: complete response, partial response, stable disease and progressive disease (see page 18)<sup>31</sup>. An ordinal regression model, adjusting for biological tumour type (stratification factor in the randomization), will be used to analyse differences between the treatment arms. If the proportional odds assumption of the model is violated, a nominal regression model or a generalized logistic model will be used instead if appropriate. Tumour size at histopathological assessment of the surgical specimen may be included in comparative analyses. Mean difference in reduction of tumour size between treatment arms will be analysed with an ANOVA, including biological subtype as a factor in the model.

#### 3. *Survival outcomes*

All-cause, breast cancer-specific and disease-free survival will be analysed at 2, 5 and 10 years. Contralateral breast cancer is not regarded an event. Difference in time-to-event

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

outcomes between treatment arms will be compared. The mortality outcomes are defined as time from date of randomisation to death (from any cause or breast cancer as underlying cause, respectively) or censoring at end of follow-up. For disease-free survival, the outcome is measured as time from date of randomisation to breast cancer relapse or censoring at end of follow-up. Survival estimates after 2, 5 and 10 years of follow-up will be compared using Kaplan-Meier estimates. Furthermore, a Cox regression model, adjusting for biological subtype will also be used.

### 4. *Health-related quality of life*

All health-related quality of life outcomes are measured as scores that range from 0 to 100, hence the outcomes are continuous. Both the global QoL score as well as the 17 subscales (8 scales reflecting symptoms and 9 reflecting function) will be assessed at four time points: baseline, pre-surgery, 1 and 2 years after surgery. To evaluate QoL scores at each time point both within and between the treatment groups, a mixed model for repeated measures (MMRM) will be used. Treatment, visit, treatment visit interaction and stratification factor biological tumour type will be included in the model as fixed effects, and patient as a random effect. An unstructured covariance matrix will be used to model the within-subject error. If the fit of the chosen structure fails to converge, the following covariance structures will be evaluated, in order, until convergence is reached: toeplitz with heterogeneity, autoregressive with heterogeneity, toeplitz, autoregressive and compound symmetry. Furthermore, differences in change from baseline between the treatment arms will be assessed at each time point by constructing relevant contrasts of the estimated regression coefficients.

### 5. *Self-reported physical activity*

Physical activity is reported using the Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (GSLTPAQ) as total minutes per week of training in three intensity levels (light, moderate and intensive) and for weight training. Hence, the outcome is continuous. A mixed model for repeated measures (MMRM) will be used to assess physical activity at four different time points: baseline, pre-surgery, 1 and 2 years after surgery). The model will include treatment, visit, treatment-visit interaction and the stratification factor biological tumour type as fixed effects, and patient as a random effect. An unstructured covariance matrix will be used to model the within-subject error. If the fit of the chosen structure fails to converge, the following covariance structures will be evaluated, in order, until convergence is reached: toeplitz with heterogeneity, autoregressive with heterogeneity, toeplitz, autoregressive and compound symmetry. Physical exercise will be assessed both within and between the treatment groups. Furthermore, differences in change from baseline between the treatment arms will be evaluated at each time point by constructing relevant contrasts of the estimated regression coefficients.



## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

An additional analysis, using a dichotomous outcome that classifies patients as *active* and *insufficiently active* based on a score generated from GSLTPAQ, will be performed. Here, a generalized linear mixed model (GLMM) for repeated measures with a logit link function will be implemented. Activity will be assessed at baseline, pre-surgery and at 1- and 2-year follow-up, both within and between treatment arms. An unstructured covariance matrix will be used to model the within-subject error. If the fit of the chosen structure fails to converge, the following covariance structures will be evaluated, in order, until convergence is reached: toeplitz with heterogeneity, autoregressive with heterogeneity, toeplitz, autoregressive and compound symmetry.

### 6. Toxicity-related outcomes

The following toxicity-related outcomes will be assessed: a, chemotherapy completion rates, b, number of unplanned hospital admissions, c, cognitive function (measured at baseline and one year after surgery), d, cardiotoxicity and e, sick leave.

- a. Chemotherapy completion rates, i.e. the proportion of participants receiving the planned number of treatments including potential adjuvant chemotherapy, is a dichotomous outcome (yes/no). Both neoadjuvant and adjuvant treatment will be assessed separately (regarded as two independent measurements) in multivariable logistic regression models, adjusting for biological tumour type (stratification factor in the randomization). The treatment effect will be assessed in terms of a resulting odds ratio and a complementary Wald test.
- b. For the count outcome number of unplanned hospital admissions, we will use a Poisson regression model, adjusting biological tumour type. If overdispersion is present, a negative binomial regression will be considered instead. Results from the final model (Poisson or negative binomial, whichever fits the data best) will be presented as incidence ratios (IR) together with confidence intervals and a Wald test of the treatment effect.
- c. Objective cognitive dysfunction is measured by an online neuropsychological test (Amsterdam Cognition Scan) at baseline and 1-year follow-up. The total Amsterdam Cognition Scan (ACS) score, calculated as the mean of the (reversed) z-scores of all main online neuropsychological outcome measures, will be of primary interest. Furthermore, separate z-scores of the cognitive tests will also be assessed. Hence, the measured cognitive dysfunction outcomes, measured at baseline and at 1-year follow-up, are continuous variables. A mixed model for repeated measures (MMRM) will be used to assess change from baseline of ACS scores, which is the primary interest. The model will include treatment, visit and the stratification factor biological tumour type as fixed effects, and patient as a random effect. An unstructured covariance matrix will be used to model the within-subject error. If the fit of the chosen structure fails to converge, the following covariance structures will be evaluated, in order, until convergence is reached:

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

toeplitz with heterogeneity, autoregressive with heterogeneity, toeplitz, autoregressive and compound symmetry. ACS scores will be assessed both within and between the treatment groups.

- d. Cardiovascular toxicity is a dichotomous outcome (yes/no) that will be evaluated only in the subgroup of patients with HER2-positive tumours who are treated with anti-HER2 therapies (approximately 30% of the study population). A multivariable logistic regression model, adjusting for biological tumour type will be used to assess differences between the treatment arms.
- e. Sick leave is a patient-reported singular measurement at pre-surgery and at 1- and 2-year follow-up (% sick leave). Mean sick leave proportions will be compared between the treatment arms at each time point using a mixed model for repeated measures (MMRM). Treatment, visit, treatment visit interaction and the stratification factor biological tumour type will be included in the model as fixed effects, and patient as a random effect. An unstructured covariance matrix will be used to model the within-subject error. If the fit of the chosen structure fails to converge, the following covariance structures will be evaluated, in order, until convergence is reached: toeplitz with heterogeneity, autoregressive with heterogeneity, toeplitz, autoregressive and compound symmetry. Additionally, since the outcome is most likely not normally distributed, a non-parametric Kruskal-Wallis test will be performed at each time as a sensitivity analysis.

### 7. Device-measured physical activity level

Several continuous outcome measures from the Fitbit activity tracker will be assessed: 1) METs (metabolic equivalents) in low, medium and high intensity activities, respectively, 2) step counts per day and 3) daily active minutes. The main interest is to see if there is a difference between the treatment arms regarding change of physical activity from baseline to pre-surgery (i.e. after intervention and chemotherapy), but also at 1-year follow-up. A mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, visit and the stratification factor biological subtype as fixed effects, and patient as a random effect. An unstructured covariance matrix will be used to model the within-subject error. If the fit of the chosen structure fails to converge, the following covariance structures will be tried, in order, until convergence is reached: toeplitz with heterogeneity, autoregressive with heterogeneity, toeplitz, autoregressive and compound symmetry. Additionally, heart rates at equivalent exertion levels (assessed on the Borg scale) during physical activity will be explored.

### 8. Muscle strength

The muscle strength is measured on a continuous score on each arm and leg. The main interest is to see if there is a change in strength after intervention, i.e. change from baseline to pre-surgery. A mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, visit and the stratification factor biological tumour type as fixed effects, and patient as a random

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

effect. An unstructured covariance matrix will be used to model the within-subject error. If the fit of the chosen structure fails to converge, the following covariance structures will be tried, in order, until convergence is reached: toeplitz with heterogeneity, autoregressive with heterogeneity, toeplitz, autoregressive and compound symmetry.

### 9. *Cardiorespiratory fitness*

The Åstrand submaximal cycle test renders a continuous outcome. The main interest is to see if there is a change in cardiorespiratory fitness after intervention, i.e. change from baseline to pre-surgery. A mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, visit and the stratification factor biological tumour type as fixed effects, and patient as a random effect. An unstructured covariance matrix will be used to model the within-subject error. If the fit of the chosen structure fails to converge, the following covariance structures will be tried, in order, until convergence is reached: toeplitz with heterogeneity, autoregressive with heterogeneity, toeplitz, autoregressive and compound symmetry.

## REPORTING

For the secondary outcomes, the differences between the treatment arms will be reported as an effect measure (e.g. odds ratio or mean difference) together with a complementary confidence interval and a two-sided statistical test of the effect parameter. A Bonferroni corrected significance level will be used.

## HANDLING MISSING VALUES AND DEATHS

Experience from previous studies have shown that this group of patients are in general highly motivated to fully participate in trials, including answering questionnaires, undergo physical exams and other assessments. Hence, it is anticipated that the dropout rate and the number of missing values will be low in both treatment arms and that this will be a minor problem in this study. Furthermore, the number of deaths during this relatively short follow-up period is also expected to be low. Nevertheless, sensitivity analysis will be performed where missing values will be assumed to be missing at random, MAR. This assumption will be already accommodated in the mixed models where repeated measurement outcomes will be analysed. For the remaining outcomes multiple imputations, assuming MAR will be performed.

A data monitoring committee consisting of three independent experts will perform a safety analysis with the purpose to assess the recruitment to the trial and the rate of adverse events, and to make sure that patients in the intervention group do not appear to fare significantly worse than patients in the standard of care group. The committee may recommend terminating the study if a significant benefit in favour of one group is shown, such that the HR for intervention versus standard of care significantly ( $p=0.001$ ) exceeds 1, if the recruitment is so low that that the necessary number of events is unlikely to be

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

reached or if there are serious concerns about unexpected AEs in the intervention group. If the committee determines that it is safe to proceed with the study, the results of the analysis will remain unknown to everyone except the committee members.

---

### ETHICAL CONSIDERATIONS

---

The original version of this trial protocol has been approved by the Ethics Committee of the Karolinska Institutet, Stockholm.

Physical exercise during chemotherapy is deemed feasible and safe<sup>19</sup>. Potential adverse events, such as cardiovascular and musculoskeletal symptoms, will be recorded throughout the NACT period and participants who experience serious adverse events will discontinue trial participation. Adverse events that are ascribed NACT but not the trial intervention will be handled in accordance to clinical routine by the responsible oncologists. There is no evidence that the intervention may lead to inferior results concerning the primary or secondary endpoints. Instead, there are data from studies in the adjuvant setting showing a preserved health-related quality of life, lower rate of self-reported symptoms related to treatment, and higher chemotherapy completion rates. In addition, this trial offers patient empowerment that is generally experienced as a positive aspect of treatment. Therefore, participation in this trial is judged ethically highly feasible.

---

### WITHDRAWAL

---

Patients who wish to withdraw from the trial may do so at any time, without providing a reason. Data already included in previous eCRFs will be included in the analysis if the participant does not explicitly wish to have his/her data excluded from analysis. Ceasing participation will be recorded in the eCRF.

---

### PUBLICATION POLICY

---

Before the collaborative publication of the main outcome from the entire cohort, no other publication regarding the primary outcome on parts of the cohort can be attempted. Publications of secondary endpoints or the trial protocol may be undertaken prior to the main publication. Each principal investigator is a co-author in any publication reporting on pre-planned analyses from the Neo-ACT trial, that is, any report on primary or secondary outcomes, protocol, safety reports or translational substudies. Any further analysis using data from the Neo-ACT trial must first get the permission from the principal investigators. The principal investigators must in such case be permitted to take a more active part and thus fulfil the ICMJE criteria for authorship. Any investigators not fulfilling ICMJE criteria for authorship must be individually named in Acknowledgements.

## TIME PLAN

---

Based on our experience in the OptiTrain trial, the rate of informed consent in patients up to the age of 70 years is about 50%. Participation rates may potentially rise in this trial since awareness of the benefits of physical exercise in the context of cancer has increased and since Neo-ACT for the first time offers a real-time measurement of the anti-tumoral effects of physical exercise which may offer the participants prognostic gains. However, competing oncological trials investigating pCR rates may negatively affect participation rates: Currently, in spring of 2022, the Swedish PREDIX Luminal B trial is closed, while the ongoing Nordic Trip trial includes patients with T2-3 or node-positive triple-negative breast cancer. Further potential Swedish trials, such as the ARIADNE trial in HER2+ patients, may be initiated in the near future.

In 2020, the proposed trial sites (at the time of writing 18 Swedish and one Finnish site) registered over 900 newly diagnosed BC patients receiving NACT. The proportion of NACT has been increasing over the last years, and a decline is not anticipated. With an estimated participation rate of one third, more than 300 patients may be enrolled per year. Accrual rates will be monitored each month and further sites may be opened if accrual drops below estimated rates. The Neo-ACT trial is planned to open for recruitment in September 2022, and it is estimated that inclusion may be completed in December 2025. An independent interim safety analysis is performed after recruitment of 200 patients or after two years, whatever occurs first. The primary endpoint is analysed once all participants have had surgery. Follow-up will be two years per individual.

## TRANSLATIONAL RESEARCH

---

The following translational projects are proposed. This list does not claim to be complete, and further translational projects may be added to the trial at any time point.

### FAECES MICROBIOME

---

A growing research interest has arisen in the association between the composition of the intestinal microbiome and development and treatment-related outcomes of cancer. Especially the association between response to immune checkpoint inhibitors (ICI) and the intestinal microbiome is of great relevance, where pre-clinical and clinical studies have shown that presence of certain forms of microbiome components as well as recent and

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

current use of antibiotics are associated with a lack of ICI treatment effect<sup>36,37</sup>. Intervention studies using faeces modification with the aim to change the intestinal microbiome and thereby potentially improve the response to ICI treatment are ongoing. First results are promising<sup>38</sup>.

Physical exercise increases the number of beneficial microbial species, leads to an enrichment of the microflora diversity, and an improved development of commensal bacteria<sup>39</sup>. Proposed mechanisms include the release of neuroendocrine and immune-modulatory factors, which in turn may lower inflammatory and oxidative stress, and thereby beneficially affect metabolic disorders<sup>40</sup>.

The interplay between physical exercise, cancer and the intestinal microbiome is insufficiently explored. In a study in 15 patients who underwent resection for early-stage lung cancer, the gut-lung axis was investigated through paired faeces samples pre- and post-surgery. Changes in microbial community functional profiles were observed between both time points, as well as an association between functional capacity (VO<sub>2</sub>) and an increase in certain microbiotic species<sup>41</sup>. A randomised controlled trial was recently initiated exploring the impact of a three-month exercise programme for men with high-risk prostate cancer on androgen deprivation therapy on the intestinal microbiome and gut health. Gut health and gut function assessed via faecal samples is the primary endpoint whereas secondary endpoints include self-reported quality of life<sup>42</sup>.

In Neo-ACT, clinical data on antibiotic and proton-pump inhibitor (self-reported) use up to six months pre-baseline will be registered. Faeces will be collected at baseline, before surgery and at one-year follow-up. Changes in microbiome will be compared between the randomization groups and over time.

### INTRATUMORAL AND CIRCULATING NATURAL KILLER (NK) CELLS

---

Transplantation studies show that NK cells are involved in tumor rejection and protection from relapse, supporting the therapeutic potential of NK cells in tumor eradication<sup>43,44</sup>. Despite these encouraging findings, NK cell therapies are limited by the lack of antigen specificity. Also, similar to T cells, resistance to NK cell-mediated killing may develop due to the recruitment and differentiation of immune suppressive cells, including regulatory T cells (Treg) and myeloid derived suppressor cells (MDSC), and overexpression of immune inhibitory checkpoint proteins in the tumor microenvironment (TME). The adaptive NK (aNK) cell subset, defined by the expression of the maturation marker CD57, the activation receptor NKG2C, and the downregulation of several signaling molecules including PLZF, Syk, and FCεR1γ, is able to resist the TME suppression in hematological malignancies. Mechanisms that spare aNK cells from immune suppression by MDSC and Treg involves

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

low expression of the checkpoint molecules T cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT), programmed death receptor (PD-1), NKG2A, and the IL-1R8 (**Fig 1**)<sup>45,46</sup>.

Samples from tumor and blood will be collected at two time points; at baseline prior to start of chemotherapy as well as at surgery. For this purpose, one fresh core biopsy and two tubes of heparin blood are utilized.

The aim is to identify biomarkers/predictive markers associated with aNK cells in patients with breast cancer undergoing NACT with and without physical exercise. Examinations will enable identification of new biomarkers that determine the endpoint of NACT and long-term clinical responses. The specific aims are to characterize aNK cells in breast cancer and exploit whether NACT and physical exercise harness aNK cell memory and to investigate aNK cell interaction with other cells in the TME comparing the two trial groups.

---

### TUMOUR GENE PROFILING

---

RNA and DNA will be extracted from RNAlater and/or FFPE-preserved biopsies from the primary tumour (preoperative core biopsies as well as surgically resected tumours after NACT), axillary metastases and distant/local recurrences for further analysis. Gene expression profiling will be performed to identify intrinsic subtypes, molecular signalling pathways and additional programs or genes associated with pathological response and with additional biomarkers and physical activity. DNA sequencing (exome, whole genome or targeted panels) will investigate any genomic variants.

---

### TUMOUR MICROENVIRONMENT

---

Baseline presence and composition of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) are prognostic in triple-negative and HER2-positive breast cancers treated with neoadjuvant systemic therapy, and predictive for pCR<sup>47,48</sup>. TILs will be assessed by pathologists in the untreated primary tumour biopsy and the surgical specimen according to international guidelines (<https://www.tilsinbreastcancer.org/>). Even beyond TILs, the tumor microenvironment plays a crucial role in the response to neoadjuvant chemotherapy. Our hypothesis is that the study intervention (physical exercise) can improve pCR rates in tumors that are immunologically cold at baseline.

A study-specific tumor biopsy will be obtained from all study participants before start of neoadjuvant therapy (baseline biopsy) and will be formalin-fixed and paraffin embedded (FFPE). Similarly, tumor material will be obtained from the surgical specimen. Whole sections will be used for H&E staining and subsequently scanning for digital pathology and deep-learning image analyses. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) will be correlated with clinical characteristics and outcomes. Tissue microarrays (TMAs) will be fabricated

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

and will be used for multiplex immunofluorescence assays for characterization of tumor cells, immune and other cell types in the tumor stroma both at baseline and at surgery. For this purpose, the 7-color IHC method (Opal 7 Solid Tumor Immunology Kit, PerkinElmer) using a panel of lymphocytic and macrophage markers and an additional panel of fibroblast, blood vessel and mesenchymal cell markers will be utilized. Multispectral fluorescent scanning (Vectra 3 Quantitative Pathology Systems) and image analysis with compatible software will be used for the visualization and quantitation of the multiple markers in a spatial tissue context.

---

### CIRCULATING TUMOUR CELLS AND TUMOUR DNA

---

DNA analysis will be performed in blood plasma specimens from the patients (liquid biopsy). Genomic variants will be compared in different localisations and sample types to investigate clonality and tumour evolution.



### REFERENCES

---

1. RCC. *Nationellt vårdprogram [Swedish National Guidelines]*. Regionala cancercentrum i samverkan;2020.
2. Burstein HJ, Curigliano G, Thurlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216-1235.
3. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172.
4. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27-39.
6. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-821.
7. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-2159.
8. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628.
9. Pan SY, DesMeules M. Energy intake, physical activity, energy balance, and cancer: epidemiologic evidence. *Methods Mol Biol*. 2009;472:191-215.
10. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study G. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-646.
11. Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective. *Brain Behav Immun*. 2013;30 Suppl:S75-87.
12. Schadler KL, Thomas NJ, Galie PA, et al. Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy. *Oncotarget*. 2016;7(40):65429-65440.
13. McCullough DJ, Stabley JN, Siemann DW, Behnke BJ. Modulation of blood flow, hypoxia, and vascular function in orthotopic prostate tumors during exercise. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(4):dju036.
14. Rogers CJ, Zaharoff DA, Hance KW, et al. Exercise enhances vaccine-induced antigen-specific T cell responses. *Vaccine*. 2008;26(42):5407-5415.
15. Savas P, Salgado R, Denkert C, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(4):228-241.
16. Gustafson MP, DiCostanzo AC, Wheatley CM, et al. A systems biology approach to investigating the influence of exercise and fitness on the composition of leukocytes in peripheral blood. *J Immunother Cancer*. 2017;5:30.
17. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab*. 2018;27(1):10-21.
18. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, et al. Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metab*. 2016;23(3):554-562.

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

19. Zylstra J, Whyte GP, Beckmann K, et al. Exercise prehabilitation during neoadjuvant chemotherapy may enhance tumour regression in oesophageal cancer: results from a prospective non-randomised trial. *Br J Sports Med.* 2022;56(7):402-409.
20. Loughney L, West MA, Kemp GJ, Grocott MP, Jack S. Exercise intervention in people with cancer undergoing neoadjuvant cancer treatment and surgery: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(1):28-38.
21. Sturgeon KM, Smith AM, Federici EH, et al. Feasibility of a tailored home-based exercise intervention during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2022;14(1):31.
22. Cormie P, Zopf EM, Zhang X, Schmitz KH. The Impact of Exercise on Cancer Mortality, Recurrence, and Treatment-Related Adverse Effects. *Epidemiol Rev.* 2017;39(1):71-92.
23. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(9):1744-1751.
24. Hayes SC, Steele ML, Spence RR, et al. Exercise following breast cancer: exploratory survival analyses of two randomised, controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(2):505-514.
25. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, et al. Highly favorable physiological responses to concurrent resistance and high-intensity interval training during chemotherapy: the OptiTrain breast cancer trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(1):93-103.
26. Mijwel S, Cardinale DA, Norrbom J, et al. Exercise training during chemotherapy preserves skeletal muscle fiber area, capillarization, and mitochondrial content in patients with breast cancer. *FASEB J.* 2018;32(10):5495-5505.
27. Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Med.* 2015;13:195.
28. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1918-1927.
29. Xu L, Li F, Zhou C, Li J, Hong C, Tong Q. The effect of mobile applications for improving adherence in cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):166.
30. Groen WG, van Harten WH, Vallance JK. Systematic review and meta-analysis of distance-based physical activity interventions for cancer survivors (2013-2018): We still haven't found what we're looking for. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:188-203.
31. Schwartz LH, Seymour L, Litiere S, et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer.* 2016;62:138-145.
32. Feenstra HEM, Murre JMJ, Vermeulen IE, Kieffer JM, Schagen SB. Reliability and validity of a self-administered tool for online neuropsychological testing: The Amsterdam Cognition Scan. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2018;40(3):253-273.
33. SERVICES UDOHAH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. In:2017.
34. EMA. Statistical Principles for Clinical Trials. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials#current-version-section>. Published 1998. Accessed.
35. EMA. Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjustment-baseline-covariates-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjustment-baseline-covariates-clinical-trials_en.pdf). Published 2015. Accessed.
36. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):97-103.
37. Zitvogel L, Ayyoub M, Routy B, Kroemer G. Microbiome and Anticancer Immunosurveillance. *Cell.* 2016;165(2):276-287.

## Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Neo-ACT

38. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359(6371):91-97.
39. Monda V, Villano I, Messina A, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3831972.
40. Sohail MU, Yassine HM, Sohail A, Thani AAA. Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders. *Rev Diabet Stud*. 2019;15:35-48.
41. Marfil-Sanchez A, Seelbinder B, Ni Y, et al. Gut microbiome functionality might be associated with exercise tolerance and recurrence of resected early-stage lung cancer patients. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259898.
42. Newton RU, Christophersen CT, Fairman CM, et al. Does exercise impact gut microbiota composition in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer? A single-blinded, two-armed, randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(4):e024872.
43. Miller JS, Cooley S, Parham P, et al. Missing KIR ligands are associated with less relapse and increased graft-versus-host disease (GVHD) following unrelated donor allogeneic HCT. *Blood*. 2007;109(11):5058-5061.
44. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 2002;295(5562):2097-2100.
45. Luu TT, Ganesan S, Wagner AK, et al. Independent control of natural killer cell responsiveness and homeostasis at steady-state by CD11c+dendritic cells. *Scientific Reports*. 2016;6.
46. Sarhan D, Hippen KL, Lemire A, et al. Adaptive NK Cells Resist Regulatory T-cell Suppression Driven by IL37. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(7):766-775.
47. Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e115103.
48. Hong J, Rui W, Fei X, Chen X, Shen K. Association of tumor-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant chemotherapy with pathological complete response and prognosis in patients with breast cancer. *Cancer Med*. 2021;10(22):7921-7933.

## VAD HANDLAR

## FORSKNINGSPROJEKTET OM?

Syftet med Neo-ACT - studien är att testa effekten av fysisk träning under pågående neoadjuvant cellgiftbehandling för bröstcancer med hjälp av en app i hemmet.

Studien undersöker om man genom motion under pågående kemoterapibehandling kan förbättra behandlingseffektiviteten, öka välbefinnande samt lindra symptom.

## VARFÖR UNDERSÖKER VI DET?

Utvecklingen av den medicinska behandlingen inom cancervård innebär att flera människor med en cancerdiagnos botas eller överlever längre, men många patienter mår inte så bra som de borde kunna göra under behandlingen.

Studien fokuserar på personcentrerad vård och egenvård genom att stödja deltagare till aktivt deltagande genom att lägga till fysisk aktivitet för att påverka hur behandlingsperioden upplevs.



# NEO-ACT STUDIEN

EN APP-BASERAD  
TRÄNINGSTUDIE UNDER  
PÅGÅENDE NEOADJUVANT  
CELLGIFTSBEHANDLING FÖR  
BRÖSTCANCER

Om du vill ha ytterligare information eller har frågor om forskningsprojektet kontakta oss.

### KONTAKTINFORMATION STUDIETEAM

Vi kan nås mellan 9.00-16.00 (eller lämna ett meddelande så ringer vi upp dig)

T: 08- 517 782 59

E: [rorelsegladje.karolinska@regionstockholm.se](mailto:rorelsegladje.karolinska@regionstockholm.se)



Karolinska  
Institutet

KAROLINSKA  
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Karolinska Comprehensive Cancer Center

# VAD INNEBÄR DELTAGANDE I NEO-ACT STUDIEN?

Om du är intresserad av att delta i forskningsstudien så kommer du att lottas till en träningsintervention eller en kontrollgrupp under studietiden.

## TRÄNINGSGRUPPEN

Under 20 veckor träning via en app 2 gånger i veckan

Träningspassen tar ca 60 minuter och inleds med av stöd av utbildade personliga tränare online digitalt

- Träningspassen innefattar både styrke- och konditionsträning
- Målet är att du skall vara fysisk aktiv ca 150 minuter i veckan
- Träningsprogrammet är kostnadsfritt

## KONTROLLGRUPPEN

- Efter avslutad studieperiod kommer det att erbjudas tillgång till ett anpassat träningsprogram i appen
- Träningsprogrammet är kostnadsfritt



## TESTER I SAMBAND MED STUDIEN

Vid start av studien samt inför din operation vid 5 månader kommer du till studiecentret vid ditt sjukhus för mätningar.

Besöket innefattar tester av din fysiska kondition, inklusive kondition och styrka, samt ifyllande av frågeformulär om ditt välbefinnande, fysisk aktivitet, och eventuella symptom du upplever.

## VILKA SÖKER VI?

- Personer som genomgår neoadjuvant cellgiftsbehandling för bröstcancer och som idag tränar mindre än 150 minuter måttligt fysisk aktivitet och två styrketräningsspass i veckan.
- Du behöver ha tillgång till internet och en dator eller surfplatta samt kunna läsa och skriva på svenska.

**Kontakta oss om du är intresserad av att delta i forskningsprojektet.**

Se baksidan för kontaktinformation.



**Karolinska  
Institutet**

## Forskningspersonsinformation och Samtyckesformulär

**Fysisk träning under preoperativ cellgiftsbehandling för bröstcancer för att öka andelen patienter som får komplett tumörrespons: den randomiserade Neo-ACT studien.**

### FÖRFRÅGAN OM DELTAGANDE I EN FORSKNINGSTUDIE

Du får denna information eftersom man planerar att behandla din bröstcancer med cellgifter (kemoterapi) innan du opereras, så kallad neoadjuvant kemoterapi. I detta sammanhang tillfrågas du om att delta i ett forskningsprojekt, Neo-ACT studien. Neo-ACT syftar till att undersöka huruvida fysisk träning under pågående neoadjuvant kemoterapi kan förbättra behandlingens effektivitet och minska upplevda biverkningar. Läs gärna igenom följande information noggrant, och diskutera den med din läkare och/sjuksköterska och andra om du så önskar.

Ditt deltagande är helt frivilligt och kommer inte att påverka din behandling. Studien har granskats och godkänts av den svenska Etikprövningsmyndigheten.

### BAKGRUND OCH SYFTE

Bröstcancer opereras ofta direkt efter diagnosen, men i vissa situationer och för vissa typer av tumörer rekommenderas neoadjuvant kemoterapi. Effekten av den neoadjuvanta behandlingen utvärderas genom att göra en mikroskopisk undersökning av tumören och lymfkörtlar efter att dessa opererats bort: man bedömer huruvida tumören har svarat på behandlingen eller till och med behandlats bort helt. Eftersom det finns tydlig evidens för att prognosen är mer gynnsam om tumören har behandlats bort helt finns starka incitament att försöka öka andelen patienter där detta inträffar.

Det finns flera studier som har visat att det går utmärkt att vara fysiskt aktiv under kemoterapi för bröstcancer. Kvinnor som deltar i ett fysiskt träningsprogram är mindre trötta, bibehåller sin livskvalitet bättre, och upplever mindre behandlingsrelaterade biverkningar som till exempel trötthet ("fatigue") och illamående. Därför kan den planerade behandlingen också oftare ges i tilltänkt längd och dos. Det finns djurstudier som visar att träning kan krympa tumörer, och studier hos människor rapporterar en positiv effekt på överlevnad och en minskad risk för återfall i cancer. Nyligen rapporterades för första gången ett förbättrat behandlingsvar genom träning under neoadjuvant



**Karolinska  
Institutet**

kemoterapi hos patienter med matstrupscancer men dessa tidiga fynd behöver undersökas i större skala.

Studiens främsta syfte är att undersöka om fysisk träning kan öka effektiviteten av neoadjuvant kemoterapi och därmed öka andelen patienter vars tumör blir helt bortbehandlad. Studien tittar

också på om träning kan leda till ett bättre mående och mindre biverkningar under och efter behandlingen.

## **STUDIENS UPPLÄGG**

Studien kommer att inkludera ca. 790 bröstcancerpatienter i Sverige och andra länder inom EU. Om du önskar delta i studien så lottas du till att antingen ingå i ett fysiskt träningsprogram under din neoadjuvanta kemoterapi eller att bara erhålla rutininformation om fysisk träning. Alla deltagare träffar en fysioterapeut i början som mäter muskelstyrka och kondition. Detta fysiska besök uppskattas ta ca. en timme. Samma tester upprepas mellan sista behandlingen och operationen, ca 5-6 månader efter studiestart. Alla deltagare får en Fitbit-klocka från början, dvs ett armbandsur som mäter din fysiska aktivitet under hela behandlingen och upp till ett år efter operationen, oavsett vilken grupp du lottats till. Det är viktigt att du bär denna klocka så att din fysiska aktivitet mäts korrekt. Du får behålla och fortsätta använda klockan för egna ändamål efter att studien avslutats. Alla deltagare ombeds också svara på ett antal enkäter som handlar om livskvalitet, den egna fysiska vardagsaktiviteten, bakgrundsfaktorer så som utbildning och samsjuklighet, och förmågan att bemästra utmanande situationer vid olika tillfällen innan och efter behandlingen. Innan behandlingen och ett år efter operationen ber vi dig också genomföra ett online test för att bedöma hjärnans kognitiva förmåga eftersom den kan påverkas både av kemoterapi och av träning.

De deltagare som lottas till träningsprogrammet får tillgång till en träningsapp i mobilen där individualiserade övningar läggs upp. Målet är att genomföra två träningspass på 60 minuter per vecka, och att utöver det vara fysiskt aktiv under minst 150 minuter per vecka. Fysioterapeuten på ditt sjukhus hjälper dig att komma igång med appen vid början och har tillgång till data som loggar din aktivitet i appen. På så sätt kan hen ta kontakt med dig ifall du inte loggat någon aktivitet på en vecka. Du kan också själv kontakta din fysioterapeut, och delta i digitala möten där studieledningen ger råd om träningen och kan besvara frågor. Din fysioterapeut eller sjuksköterska ger dig mer information om dessa möten. Din faktiska fysiska aktivitet mäts med Fitbit-klockan, och du kommer också få skatta din fysiska aktivitet själv.



**Karolinska  
Institutet**

Din behandling och uppföljning följer svenska nationella och regionala riktlinjer och påverkas inte av ditt studiedeltagande; förutom fysiska tester av kondition och styrka både innan och efter din neoadjuvanta behandling behövs inga extrabesök inom ramen för studien. I studien följs du i sammanlagt 2 år efter din operation.

### **EVENTUELLA FÖR- OCH NACKDELAR MED ETT DELTAGANDE**

Ditt deltagande i Neo-ACT kan ge dig fördelar avseende biverkningar, trötthet och mående om du lottas till träning. Träning under kemoterapi har bedömts som säker. En möjlig biverkan relaterad till träningen kan vara muskelvärk; stukningar, vrickningar eller andra olyckshändelser kan uppstå i sällsynta fall om du tränar i olämplig miljö eller på fel sätt. För att stötta dig i din träning och undvika sådana problem har du kontakt med din fysioterapeut och studieledningen under träningsperioden. Om du inte lottas till träning så förlöper din behandlingsperiod som den hade gjort utan deltagande i studien, med skillnaden att du ombeds rapportera om ditt mående i enkäter och att bära Fitbit-klockan för att mäta din fysiska aktivitet. Detta kan av vissa upplevas som besvärligt.

Några sjukhus erbjuder frivilliga träningsgrupper för patienter under eller efter kemoterapi. Tyvärr kommer du inte kunna delta i sådana träningsgrupper ifall du lottas till kontrollgruppen, det vill säga om du inte deltar i studiens träningsprogram. Deltagande i sjukhusets träningsgrupper skulle göra att även kontrollgruppen ökar sin fysiska träningsaktivitet avsevärt, vilket skulle göra det svårt att tolka studiens resultat.

Om du deltar i Neo-ACT studien kan detta begränsa din möjlighet att delta i andra forskningsstudier, t ex sådana som studerar nya läkemedel för neoadjuvant kemoterapi.

Deltagande i studien generar ingen ekonomisk eller annan typ av ersättning till dig annat än att du får behålla Fitbit-klockan du erhåller i studiens början. Den allmänna patientförsäkringen gäller.

### **VAD HÄNDER MED MINA PERSONUPPGIFTER?**

Inom ramen för studien kommer vi att samla in och registrera uppgifter om dig: dina utredningsresultat, din behandling och uppföljning från din patientjournal, resultat från analyser på insamlad vävnad, blod och i förekommande fall avföring, samt dina enkätsvar och data från Fitbit-klockan och träningsappen. Vid all hantering och lagring av dina personuppgifter ("data") kommer ditt personnummer ersättas av en kod ("pseudonymiseras"). Kodnyckeln som kopplar den särskilda koden till dig personligen förvaras på ditt behandlande sjukhus där endast behörig personal inom studien har tillgång till denna; vid hantering av biologiska prover skapas en kodnyckel på respektive biobank/patologarkiv för säker identifiering av dina prover. Data avseende din fysiska aktivitet synkroniseras mellan studiens server och Fitbit-klockan. Innan du registrerar dig som användare av





**Karolinska  
Institutet**

aktivitetsmätaren (Fitbit) får du läsa igenom leverantörens information om dataanvändning och integritet, som du godkänner innan du använder klockan för första gången. Genom att använda aktivitetsmätaren (Fitbit) med servrar i USA godkänner du Fitbits sekretesspolicy, som har godkänts av Europeiska kommissionen. I och med ditt samtycke till Neo-ACT studien godkänner du att data som Fitbit samlar delas med studieansvariga. Inga studiedata lämnas dock till länder utanför EU. Ett år efter din operation avslutas synkroniseringen mellan Fitbit-klockan och studiens databas. Pseudonymiserade enkätsvar lagras på en server i Sverige som regelbundet kopplas till den elektroniska studiedatabasen som förvaltas av Clinical Trials Office (Kliniska Prövningsenheten) vid Karolinska Universitetssjukhuset. Åtkomsten till databasen är under strikt kontroll och endast möjlig för behörig personal med personlig inloggning.

Personuppgiftsansvarig för behandling är Karolinska Institutet i Stockholm med studieansvarig docent Jana de Boniface. Alla insamlade uppgifter behandlas i enlighet med den europeiska dataskyddsförordningen, vilket innebär att ingen obehörig kan ta del av dem. Enligt EU:s dataskyddsförordning har du rätt att kostnadsfritt få ta del av de uppgifter om dig som hanteras i studien en gång per år, och vid behov få eventuella fel rättade. Du kan också begära att behandlingen av dina personuppgifter begränsas. Om du vill göra detta ska du kontakta dataskyddsombudet på Karolinska Institutet per E-mail till [dataskyddsombud@ki.se](mailto:dataskyddsombud@ki.se). En begäran måste göras skriftligt och måste undertecknas av dig. Om du är missnöjd med hur dina personuppgifter behandlas, har du rätt att lämna in ett klagomål till Datainspektionen. Du kan också begära att redan insamlade data raderas; detta är dock inte möjligt om data redan har anonymiserats. Rätten till radering och till begränsning av behandling av personuppgifter gäller inte när redan insamlade uppgifterna är nödvändiga för den aktuella forskningen.

Koppling av dina studieuppgifter till nationella register kan ske för att säkerställa datakvalitet, komplettera uppgifterna om ditt sjukdomstillstånd och inhämta uppgifter om sjukskrivning samt eventuella återfall efter uppföljningen inom studien är avslutad, men högst upp till 20 år efter din operation. Kodnyckeln lämnas då ut från site till studieledningen för att kunna rekvirera data från t ex Socialstyrelsen, Försäkringskassan och Regionala Cancercentrum i Samverkan (RCC). Inför dataleverans och analys avidentifieras dock dina data och resultat redovisas enbart på så sätt att dina individuella uppgifter inte längre kan kopplas till din identitet. När resultat från studien presenteras i vetenskapliga tidskrifter och liknande kommer detta att rapporteras på gruppnivå och informationen kan inte härledas till dig personligen.

För att kunna kontrollera studiens utförande och för att säkerställa att datainsamling sker på ett korrekt sätt kommer oberoende personer (monitorer) att kvalitetsgranska din patientjournal och



**Karolinska  
Institutet**

jämföra dina studiespecifika uppgifter i databasen med dina journaluppgifter. Dessa personer lyder under sekretess.

För att granska och kvalitetssäkra den mikroskopiska bedömningen av den vävnad som tas bort vid operation, och därmed dubbelkolla förekomsten eller avsaknad av kvarvarande tumör i bröstet eller armhålan efter neoadjuvant kemoterapi, kommer vävnadsprover från patologavdelningen där du opereras och där dina prover lagras begäras ut och skickas till Stockholm. Rekvirering av prover sker med hjälp av ditt personnummer som tillhandahålls av ditt behandlande sjukhus och det unika numret som dina prover erhåller vid rutinhantering, och som registreras i studiens databas. Digitala bilder på vävnaden kommer att analyseras utan att din identitet röjs, och sparas tills vidare.

#### **BIOBANK**

Åtminstone på de deltagande sjukhusen i Stockholm ingår insamling av vävnads-, avförings- och blodprover utöver rutin som en del i studien. Det tas blod innan din behandling (maximalt 5 rör, sammanlagt 44 ml) samt tre stycken tumörbiopsier (vävnadsprov) tagna vid samma tillfälle, och du ombeds att lämna in ett avföringsprov. Efter din behandling och innan operationen tas återigen blodprover (maximalt 4 rör, sammanlagt 40 ml) och du ombedes skicka in ett avföringsprov. Alla dessa prover försöker personalen samordna med provtagning som ändå behöver ske inom ramen för din behandling, men själva materialet tas utöver det som vanligtvis ingår i rutinprovtagningar. Slutligen tas vävnadsbitar från tumörområdet ur den vävnad som opereras ut av din kirurg (vilket inte innebär att mer vävnad opereras ut för studiens skull). Proverna används för analyser av tumörens arvs massa och andra faktorer i tumören och omgivande vävnad samt blod som kan ha betydelse för hur bra din behandling fungerar. Om ytterligare frågeställningar uppkommer senare under undersökningen som är av betydelse för tolkningen av resultat kan dina prover undersökas ytterligare. I och med underskrivet samtycke får undersökningar utföras av forskare både i Sverige och i andra länder inom och utanför EU/EES. Under inga omständigheter kommer din identitet att röjas under lagring, bearbetning och analys av proverna. Med din underskrift här nedan samtycker du till att vävnadsprover från din tumör, avföring och blodprover lagras på Stockholms medicinska biobank, nr 914. Det går alltid att spåra dina vävnadsprover när du begär information om detta.

Som tidigare nämnts kan du skriftligen begära att få reda på vilka uppgifter som finns registrerade om dig, varifrån uppgifterna har hämtats och till vem/vilka uppgifter har lämnats ut. Ett sådant utdrag har du rätt att få en gång per år utan kostnad.

Resultaten från vävnadsanalyser inom studien sker på så sätt att de inte kan härledas till din person, och inga individuella resultat kommer att lämnas ut till dig som studiedeltagare.



**Karolinska  
Institutet**

Du har full rätt enligt biobankslagen (SFS 2002:297) att utan närmare förklaring begära att dina prover skall förstöras. Kontakta då din läkare.

### **FRIVILLIGT DELTAGANDE**

Ett deltagande i studien är helt frivilligt och du kan när som helst avbryta deltagande utan att behöva motivera varför. Huruvida du väljer att delta eller inte kommer inte att påverka ditt omhändertagande i övrigt. Om du vill avbryta deltagandet, kontakta din läkare. Ingen ytterligare personlig information kommer då att samlas in.

### **KONTAKTINFORMATION**

Om Du har några frågor angående studien kan Du i första hand vända Dig till Din behandlande läkare eller kontaktsjuksköterska på ditt sjukhus, i andra hand till studieansvarig enligt nedan:

Docent Jana de Boniface, Karolinska Institutet och Bröstcentrum, Capio S:t Görans sjukhus AB, 11219 Stockholm; telefon 08-5870 1360 (Bröstcentrum), [jana.de-boniface@ki.se](mailto:jana.de-boniface@ki.se)



**Karolinska  
Institutet**

### SAMTYCKE TILL ATT DELTA I FORSKNINGSTUDIEN Neo-ACT

Jag har informerats om och tagit del av information om Neo-ACT studien såväl muntligt som skriftligt och har haft möjlighet att ställa frågor och tid att fundera. Jag samtycker till att delta och vet att mitt deltagande i studien är helt frivilligt och att jag när som helst och utan förklaring kan avbryta mitt deltagande. I så fall är jag medveten om att mina redan registrerade data sparas om inte jag begär att dessa raderas. Jag samtycker till att mina personuppgifter behandlas så som beskrivits i patientinformationen, och att studiepersonalen kontaktar mig per telefon, brev eller E-mail. Jag samtycker också till att oberoende granskare får tillgång till de delar av mina medicinska journaler som är relaterade till studien för att verifiera data och säkerställa kvaliteten.

Jag önskar **avstå** från insamling av biologiska prover som inte är nödvändiga för kvalitetssäkring och bedömningen av min behandling (bara om aktuellt vid ditt sjukhus).

.....

Namnförtydligande

Datum

Personnummer

.....

Patientens underskrift

.....

Mejladress

Jag har informerat forskningspersonen om studien och dess upplägg och gett honom eller henne tid och möjlighet att ställa frågor och få svar på dem. Patienten har gett sitt samtycke till att delta i studien.

.....

.....



**Karolinska  
Institutet**

Läkarens eller sjuksköterskans underskrift

Datum

.....

Namnförtydligande



## EORTC QLQ-C30 (version 3)

Vi är intresserade av några saker som har med dig och din hälsa att göra. Besvara alla frågor genom att sätta en ring runt den siffra som stämmer bäst in på dig. Det finns inga svar som är "rätt" eller "fel". Den information du lämnar kommer att hållas strikt konfidentiell.

Fyll i dina initialer:

--	--	--	--	--

När är du född (Dag, Månad, År):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Dagens datum (Dag, Månad, År):

31 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		<b>Inte alls</b>	<b>Lite</b>	<b>En hel del</b>	<b>Mycket</b>
1.	Har du svårt att göra ansträngande saker, som att bära en tung kasse eller väska?	1	2	3	4
2.	Har du svårt att ta en <u>lång</u> promenad?	1	2	3	4
3.	Har du svårt att ta en <u>kort</u> promenad utomhus?	1	2	3	4
4.	Måste du sitta eller ligga på dagarna?	1	2	3	4
5.	Behöver du hjälp med att äta, klä dig, tvätta dig eller gå på toaletten?	1	2	3	4
<b>Under veckan som gått:</b>					
6.	Har du varit begränsad i dina möjligheter att utföra antingen ditt förvärvsarbete eller andra dagliga aktiviteter?	1	2	3	4
7.	Har du varit begränsad i dina möjligheter att utöva dina hobbyer eller andra fritidssysselsättningar?	1	2	3	4
8.	Har du blivit andfådd?	1	2	3	4
9.	Har du haft ont?	1	2	3	4
10.	Har du behövt vila?	1	2	3	4
11.	Har du haft svårt att sova?	1	2	3	4
12.	Har du känt dig svag?	1	2	3	4
13.	Har du haft dålig aptit?	1	2	3	4
14.	Har du känt dig illamående?	1	2	3	4
15.	Har du kräkts?	1	2	3	4
16.	Har du varit förstoppad?	1	2	3	4

Fortsätt på nästa sida

**Under veckan som gått:**

		<b>Inte alls</b>	<b>Lite</b>	<b>En hel del</b>	<b>Mycket</b>
17.	Har du haft diarré?	1	2	3	4
18.	Har du varit trött?	1	2	3	4
19.	Har dina dagliga aktiviteter påverkats av smärta?	1	2	3	4
20.	Har du haft svårt att koncentrera dig på saker som att läsa en tidning eller titta på TV?	1	2	3	4
21.	Har du känt dig spänd?	1	2	3	4
22.	Har du oroat dig?	1	2	3	4
23.	Har du känt dig irriterad?	1	2	3	4
24.	Har du känt dig nedstämd?	1	2	3	4
25.	Har du haft svårt att komma ihåg saker?	1	2	3	4
26.	Har ditt fysiska tillstånd eller den medicinska behandlingen stört ditt <u>familjeliv</u> ?	1	2	3	4
27.	Har ditt fysiska tillstånd eller den medicinska behandlingen stört dina <u>sociala</u> aktiviteter?	1	2	3	4
28.	Har ditt fysiska tillstånd eller den medicinska behandlingen gjort att du fått ekonomiska svårigheter?	1	2	3	4

**Sätt en ring runt den siffran mellan 1 och 7 som stämmer bäst in på dig för följande frågor:**

29. Hur skulle du vilja beskriva din hälsa totalt sett under den vecka som gått?

1            2            3            4            5            6            7

Mycket dålig

Utmärkt

30. Hur skulle du vilja beskriva din totala livskvalitet under den vecka som gått?

1            2            3            4            5            6            7

Mycket dålig

Utmärkt



## EORTC QLO - BR23

Patienter berättar ibland att de har följande symptom eller problem. Markera i vilken utsträckning som du har haft dessa symptom eller problem under den senaste veckan. Svara genom att ringa in den siffra som bäst passar in på dig.

<b>Under veckan som gått:</b>	<b>Inte alls</b>	<b>Lite</b>	<b>En hel del</b>	<b>Mycket</b>
31. Har du varit torr i munnen?	1	2	3	4
32. Har mat och dryck smakat annorlunda än vanligt?	1	2	3	4
33. Har ögonen varit irriterade, runnit eller gjort ont?	1	2	3	4
34. Har du tappat hår?	1	2	3	4
35. Besvara denna fråga endast om du tappat hår: Blev du illa berörd över hårförlusten?	1	2	3	4
36. Har du känt dig sjuk eller dålig?	1	2	3	4
37. Har du haft svettningar och blodvallningar?	1	2	3	4
38. Har du haft huvudvärk?	1	2	3	4
39. Har du känt dig mindre attraktiv på grund av sjukdomen eller behandlingen?	1	2	3	4
40. Har du känt dig mindre kvinnlig på grund av sjukdomen eller behandlingen?	1	2	3	4
41. Har du känt det svårt att se dig själv naken?	1	2	3	4
42. Har du känt dig missnöjd med din kropp?	1	2	3	4
43. Har du oroat dig för din hälsa i framtiden?	1	2	3	4
<b>Under de senaste <u>fyra</u> veckorna:</b>	<b>Inte alls</b>	<b>Lite</b>	<b>En hel del</b>	<b>Mycket</b>
44. I vilken utsträckning har du varit intresserad av sex?	1	2	3	4
45. I vilken utsträckning har du varit sexuellt aktiv? (med eller utan samlag)	1	2	3	4
46. Besvara denna fråga endast om du varit sexuellt aktiv: I vilken utsträckning har sex varit till glädje för dig?	1	2	3	4

Fortsätt på nästa sida



**Under veckan som gått:**

	<b>Inte alls</b>	<b>Lite</b>	<b>En hel del</b>	<b>Mycket</b>
47. Har du haft ont i armen eller axeln?	1	2	3	4
48. Har din arm eller hand varit svullen?	1	2	3	4
49. Har det varit svårt att lyfta armen eller röra den i sidled?	1	2	3	4
50. Har du haft ont i eller omkring det sjuka bröstet?	1	2	3	4
51. Har du varit svullen i eller omkring det sjuka bröstet?	1	2	3	4
52. Har området kring det sjuka bröstet varit extra känsligt?	1	2	3	4
53. Har du haft hudbesvär i eller omkring det sjuka bröstet (t.ex. om det har kliat, varit torrt eller fjällat)?	1	2	3	4

## Anpassat Godin frågeformulär

För nedanstående frågor vill vi att du uppskattar din genomsnittliga fysiska aktivitet per vecka under den **SENASTE MÅNADEN**

Vi ställer separata frågor för **konditions-** (dvs träning som anstränger hjärta och lungor såsom promenader och simning) och **muskelstärkande träning** (dvs träning som stärker dina muskler såsom styrketräning i gym, sit-ups eller armhävningar)

När du svarar på dessa frågor, vänligen;

- Ange bara de pass som varade 10 minuter eller längre
- Ange även den träning som ingår i studien
- Ange bara träning som utfördes på fritiden (dvs inte i jobbet eller hushållsarbete)
- Notera att skillnaderna mellan de olika kategorierna a, b och c är **intensiteten** på konditionsträningen och kategori d är för muskelstärkande träning.
- Om du inte utförde träning i någon av kategorierna, skriv 0 på den raden

1. Under en vanlig vecka (7-dagar) under de **SENASTE MÅNADEN**, hur många gånger i genomsnitt ägnade du dig åt följande typer av konditions- eller muskelstärkande aktivitet och hur länge varar varje aktivitet?

	Antal dagar per vecka	Antal minuter per dag
<b>a. Intensiv uthållighetsträning</b> (hjärtfrekvensen ökar och du svettas)	_____ dagar/vecka	_____ min
<b>b. Måttlig uthållighetsträning</b> (ej uttröttande, du svettas något)	_____ dagar/vecka	_____ min
<b>c. Lätt uthållighetsträning</b> (mycket lätt ansträngning)	_____ dagar/vecka	_____ min
<b>d. Muskelstärkande- (styrke)träning</b> (måttlig till intensiv ansträngning)	_____ dagar/vecka	_____ min

---

Studie-ID: \_\_\_\_\_

**Nedan följer ett antal frågor om din bakgrund.**

Din ålder: \_\_\_\_\_

Kön: Man  Kvinna  Annat

Civilstånd: Ensamstående  Änka  Gift/Sambo

Har du barn? Ja  Nej

Om ja, hur många barn har du? \_\_\_\_\_

Om ja, hur många av dessa barn är under 18 år gamla? \_\_\_\_\_

Arbetar du? Ja  Nej

Hur ser din nuvarande arbetssituation ut?

Pensionär

Arbetslös

Student

Annat

Är du sjukskriven? Nej  Om ja hur mycket 25%  50%  75%  100%

Vad är din högsta utbildningsnivå? Ej gått i skola  Grundskola  Realskola/yrkesskola   
Gymnasium  Högskola/Universitet  Annat

Har du några andra sjukdomar? Nej  Om ja vilka

---

---

Äter du några mediciner? Nej  Om ja vilka och sedan hur länge

---

---

Röker du? Har aldrig rökt  Har tidigare rökt  Jag röker

## Self-Efficacy frågeformulär om din självförmåga att träna

### Svensk version av Self-Efficacy for Exercise Scale (SEE-SV) = Tilltro till sin förmåga att bedriva fysisk träning

Nedan följer nio frågor som undersöker din upplevelse av hur säker du känner dig på att kunna bedriva fysisk träning trots olika omständigheter. Med fysisk träning avses aktiviteter som upplevs något ansträngande och får dig att andas något kraftigare än normalt.

Du skattar på en skala mellan noll till tio hur väl påståendet stämmer överens med din upplevelse. Markera siffran genom att ringa in den.

Hur säker känner du dig just nu på att du skulle kunna träna  
3 ggr/vecka i 20 minuter om...

	Inte säker alls										Helt säker												
1. vädret besvärade dig?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												
2. du var uttråkad av träningsprogrammet eller aktiviteten?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												
3. du kände smärta när du tränade?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												
4. du var tvungen att träna ensam?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												
5. du inte tyckte det var roligt?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												
6. du var alltför upptagen med andra aktiviteter?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												
7. du kände dig trött?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												
8. du kände dig stressad?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												
9. du kände dig nedstämd?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												

**KASAM-formulär**

Det här frågeformuläret berör hur du upplever vanliga situationer som är *viktiga* för dig. För varje fråga finns det siffror. Din uppgift är ta ställning till vilken siffra som bäst motsvarar vad du känner. Rita en ring omkring den siffran.

Det är viktigt att du svarar som du *vanligtvis känner* och inte hur det är just nu.

Arbeta snabbt och fundera *inte länge* på någon fråga.

1. Har du en känsla av att du faktiskt inte bryr dig om vad som pågår runt omkring dig?

mycket sällan eller aldrig	1	2	3	4	5	6	7	mycket ofta
-------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	----------------

2. Har det hänt att du förvånats över beteendet hos personer som du trodde du kände?

har aldrig hänt	1	2	3	4	5	6	7	har hänt mycket ofta
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	-------------------------

3. Har det hänt att människor som du litade på har gjort dig besviken?

har aldrig hänt	1	2	3	4	5	6	7	har hänt mycket ofta
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	-------------------------

4. Tycker du att ditt liv fram till nu

helt har saknat mål och mening	1	2	3	4	5	6	7	haft klara mål och stor mening
-----------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	--------------------------------------

5. Har du en känsla av att du blir orättvist behandlad?

mycket ofta	1	2	3	4	5	6	7	mycket sällan eller aldrig
-------------	---	---	---	---	---	---	---	-------------------------------

6. Har du känslan av att vara i en obekant situation utan att veta vad du skall göra?

mycket ofta	1	2	3	4	5	6	7	mycket sällan eller aldrig
-------------	---	---	---	---	---	---	---	-------------------------------

## 7. Är dina dagliga sysslor

en källa till djup glädje och tillfredsställelse	1	2	3	4	5	6	7	en plåga och en leda
--	---	---	---	---	---	---	---	-------------------------

## 8. Har du mycket växlande och röriga känslor, tankar och idéer som hoppar från det ena till det andra?

mycket ofta	1	2	3	4	5	6	7	mycket sällan eller aldrig
-------------	---	---	---	---	---	---	---	-------------------------------

## 9. Händer det att du har känslor som du helst inte vill kännas vid?

mycket ofta	1	2	3	4	5	6	7	mycket sällan eller aldrig
-------------	---	---	---	---	---	---	---	-------------------------------

## 10. Många människor, även sådana med stark karaktär, känner sig ibland som sorgsna förlorare i speciella situationer. Hur ofta har du känt så?

aldrig	1	2	3	4	5	6	7	mycket ofta
--------	---	---	---	---	---	---	---	-------------

## 11. När någonting har hänt har du ofta funnit att du

över- eller undervärderar dess betydelse	1	2	3	4	5	6	7	att Du sett saker och ting i deras rätta proportioner
--	---	---	---	---	---	---	---	---

## 12. Hur ofta har du en känsla av att det är liten eller ingen mening med vad du gör i ditt dagliga liv?

mycket ofta	1	2	3	4	5	6	7	mycket sällan eller aldrig
-------------	---	---	---	---	---	---	---	-------------------------------

## 13. Hur ofta känner du att du inte är säker på att du klarar av att behärska dig?

mycket ofta	1	2	3	4	5	6	7	mycket sällan eller aldrig
-------------	---	---	---	---	---	---	---	-------------------------------

# Nationellt kvalitet:

NKBC Variabellista (Excel) - E  
Variabelbeskrivning hämtad från

## Förklaring av innehåll

### Blad

---

Gemensamma  
Anmälan  
Operation  
Direktrekonstruktion  
Preop onkologisk beh  
Postop onkologisk beh  
Förändrad beh  
Recidiv

### Kolumn

---

Önskad variabel  
Kortnamn  
Label

# sregister för bröstcancer (NKBC)

Bilaga till NKBC Variabelbeskrivning

ån INCA 2021-06-09

## Beskrivning

---

Gemensamma variabler för alla register

Variabler för formulär NKBC Anmälan

Variabler för formulär NKBC Operation

Variabler för formulär NKBC Direktrekonstruktion/Onkoplastikkirurgi

Variabler för formulär NKBC Given preoperativ onkologisk behandling

Variabler för formulär NKBC Given postoperativ onkologisk behandling

Variabler för formulär NKBC Förändrad behandling

Variabler för formulär NKBC Uppföljning, fjärrmetastaser/postoperativa loko-regionala recidiv

## Förklaring

---

Kolumn för att markera önskade variabler för datauttag från NKBC

Variabelnamn

Längre beskrivning av variabeln (oftast det som visas i formuläret)



Önskad variabel	Kortnamn
Nej	REGION_NAMN
Ja	AVLIDDAT
Nej	ENAMN
Nej	FIKTIV
Nej	FNAMN
Nej	KON_VALUE
Intern	PAT_ID
Nej	PERSNR
Ja	VITALSTATUS
Ja	VITALSTATUSDATUM
Ja	VITALSTATUSDATUM_ESTIMAT
Intern	UserGrandParentUnitCode
Intern	UserGrandParentUnitName
Intern	UserParentUnitCode
Intern	UserParentUnitName
Intern	UserPosCode
Intern	UserPosId
Intern	UserPosName
Intern	UserPosNameWithCode
Intern	UserRegionName
Intern	UserRoleName
Intern	UserRoleShortName
Intern	UserUnitCode
Intern	UserUnitName
Intern	PatientOversikt
Intern	Tumör_R2507T31271_ID
Intern	Tumör_kvalitetsregister

## Label

Den sjukvårdsregion patienten var folkbokförd i vid anmälan till cancerregistret

Patientens dödsdatum, om sådant finns. Lagras som en sträng då det inte alltid är ett giltigt datum - såväl år, månad som o

Patientens efternamn

Flagga som anger om patienten är en fiktiv patient. 0 = nej, 1 = ja

Patientens förnamn

Siffra som anger patientens kön. 1 = man, 2 = kvinna

INCA-internt patient-ID

Patientens personnummer. Kan vara ett ordinarie personnummer, samordningsnummer eller reservnummer. Personnumm  
är, ingen separat flagga finns

Siffra som sätts enligt följande turordning: 1 om AVLIDDAT är satt 2 om AVREGIST- RERINGSDATUM är satt 0 om NAVETAV  
enligt ovan saknas

Datum som sätts enligt följande turordning: AVLIDDAT om sådant är satt AVREGISTRERINGS- DATUM om sådant är satt NA  
NULL om datum enligt ovan saknas

Sätts till VITALSTATUSDATUM om det är ett giltigt datum. Om det inte är ett giltigt datum skapas ett estimerat datum utifr  
avrundningar: Årtal okänt (0000) ger värde NULL Månad och dag okänt (00-00) ger värdena 07-01 för månad och dag Enda  
Endast dag okänd (00) ger värdet 15 för dag

Koden på organisationsenheten 2 nivåer ovan den organisationsenhet som användaren som kör vyn loggat in på

Namnet på organisationsenheten 2 nivåer ovan den organisationsenhet som användaren som kör vyn loggat in på

Koden för organisationsenheten 1 nivå ovan den organisationsenhet som användaren som kör vyn loggat in på

Namnet på organisationsenheten 1 nivå ovan den organisationsenhet som användaren som kör vyn loggat in på

Den hierarkiska koden för den organisationsenhet som användaren som kör vyn loggat in på

Den organisationsenhet som användaren som kör vyn loggat in på

Det hierarkiska namnet på den organisationsenhet som användaren som kör vyn loggat in på

Det hierarkiska namnet och koden för den organisationsenhet som användaren som kör vyn loggat in på

Den sjukvårdsregion som användaren som kör vyn loggat in i

Namnet på den roll som användaren som kör vyn loggat in på

Kortnamnet på den roll som användaren som kör vyn loggat in på

Koden för den organisationsenhet som användaren som kör vyn loggat in på

Namnet på den organisationsenhet som användaren som kör vyn loggat in på

Navigeringslänk till patientöversikt

Primärnyckelvärde i tabell Tumör

Information gällande en post som skulle kunna inkluderas i ett kvalitetsregister

Önskad variabel	Kortnamn
Nej	a_pat_lkfdia
Intern	a_inr_initav
Nej	a_inr_enh
Nej	a_inr_sjhkod
Nej	a_inr_klkkod
Intern	a_inr_inrapportor
Nej	a_inr_analak
Nej	a_inr_dat
Intern	a_inr_monkom
Intern	a_inr_allkom
Nej	a_pat_sida
Nej	a_kir_sjhklk
Nej	a_kir_sjhkod
Nej	a_kir_klkkod
Nej	a_onk_sjhklk
Nej	a_onk_sjhkod
Nej	a_onk_klkkod
Nej	a_diag_misscadat
Nej	a_diag_kontdat
Nej	a_diag_dat
Nej	a_pat_alder
Nej	a_diag_besdat
Ja	a_diag_screening
Nej	a_diag_preopmorf
Nej	a_diag_grund
Ja	a_pad_diagpattxt
Ja	a_pad_diagpatkod
Ja	a_pad_diagprepnr
Ja	a_pad_diagprepar
Ja	a_pat_mensstat
Nej	a_pat_langd
Nej	a_pat_vikt
Ja	a_pat_bmi
Ja	a_pat_rokstatus
Nej	a_tnm_tklass
Nej	a_tnm_nklass
Nej	a_tnm_mklass
Nej	a_planbeh_infopatdat
Nej	a_omv_kssk
Nej	a_omv_indivplan
Nej	a_mdk
Nej	a_beh_studie
Nej	a_planbeh_typ
Nej	a_planbeh_ejopors
Nej	a_planbeh_cyt
Nej	a_planbeh_rt
Nej	a_planbeh_endo
Nej	a_planbeh_antikropp
Nej	a_pad_invstl

Nej	a_pad_invstlsakn
Nej	a_pad_multifokal
Nej	a_planbeh_ann
Nej	a_planbeh_annonk
Nej	a_planbeh_anntxt
Nej	a_pad_invasiv
Nej	a_pad_ej
Ja	a_pad_pattxt
Ja	a_pad_patkod
Ja	a_pad_prepnr
Ja	a_pad_prepar
Nej	a_pad_invasivsnomed
Nej	a_pad_invasivsnomedann
Nej	a_pad_invasivsnomedkod
Nej	a_pad_insitusnomed
Nej	a_pad_insitusnomedann
Nej	a_pad_insitusnomedkod
Nej	a_pad_erproc
Nej	a_pad_ersakn
Nej	a_pad_er
Nej	a_pad_prproc
Nej	a_pad_prsakn
Nej	a_pad_pr
Nej	a_pad_her2
Nej	a_pad_her2ish
Nej	a_pad_ki67proc
Nej	a_pad_ki67
Nej	a_pad_genprofil
Nej	a_pad_snmet
Nej	a_kir_rappingen
Intern	a_kir_rappingenors
Nej	a_onk_rappsjhhkod
Nej	a_onk_rappklkkod
Nej	a_onk_rappingen
Intern	a_onk_rappingenors
Nej	a_uppf_sjhklk
Nej	a_uppf_sjhkod
Nej	a_uppf_klkkod
Nej	a_uppf_sjhann
Nej	a_uppf_sjhanntext
Nej	a_uppf_ingen
Intern	a_uppf_ingenors
Nej	a_pad_nhg

Label  
LKF vid diagnos  
Initierat av  
Inrapporterande enhet  
Sjukhuskod kopplad till (a\_inr\_enh)  
Klinikkod kopplat till (a\_inr\_enh)  
Anmälade inrapportör  
Ansvarig läkare  
Datum för inrapportering  
Kommentar registeradministratör  
Allmän kommentar  
Sida  
Opererande sjukhus/enhet  
Sjukhuskod kopplat till (a\_kir\_sjhklk)  
Klinikkod kopplat till (a\_kir\_sjhklk)  
Ansvarigt sjukhus/enhet för onkologisk behandling  
Sjukhuskod kopplad till (a\_onk\_sjhklk)  
Klinikkod kopplat till (a\_onk\_sjhklk)  
Beslutsdatum för välgrundad misstanke om cancer  
Datum 1:a kontakt  
Provtagningsdatum (diagnosdatum)  
Ålder vid diagnos  
Datum 1:a besök i specialiserad vård  
Screeningupptäckt  
Preoperativt fastställd malignitet  
Diagnosgrund  
Diagnostiserande patologi/cytologiavdelning  
Kod (diagnostiserande patologi/cytologiavdelning)  
Preparatnummer från patologi/cytologi som angetts som diagnosgrund.  
Preparatår från patologi/cytologi som angetts som diagnosgrund.  
Menstruationsstatus vid diagnos  
Längd,cm  
Vikt,kg  
BMI  
Rökning  
T-Klassifikation - Primärtumör  
N-Klassifikation - Regionala lymfkörtlar  
M-Klassifikation - Fjärrmetastaser  
Datum för första behandlingsdiskussion  
Erbjuden kontaktsjuksköterska  
Har en skriftlig individuell vårdplan (Min Vårdplan XV019) upprättats i samråd med patienten?  
Preoperativ MDK  
Patienten ingår i studie  
Planerad åtgärd  
Ange orsak ej operation  
Cytostatikabehandling  
Strålbehandling  
Endokrin behandling  
Antikroppsbehandling  
Tumörstorlek (mm)

Storlek ej bedömbär/uppgift saknas  
Multifokalitet  
Annan eller målstyrd terapi  
Annan onkologisk behandling  
Om annan behandling, ange vilken  
Invasivitet  
Endast cytologi eller prov ej utfört  
Patologiavdelning  
Kod (Patologiavdelning)  
Preparatnummer från biopsi.  
Preparatår  
Typ av invasiv cancer  
Vilken annan invasiv cancer  
Invasiv Snomedkod  
Typ av cancer in situ  
Vilken annan cancer in situ  
Cancer in situ Snomedkod  
ER anges i procent  
ER ej utfört  
ER-status immunhistokemi  
Progesteronreceptorvärde, anges i procent  
PgR ej utfört  
PgR-status immunhistokemi  
HER2 immunhistokemi  
HER2 ISH-analys  
Ki67  
Ki67-status (enligt lokala fastställda cut-offs)  
Genprofil  
Finns verifierad lymfkörtelmetastas  
Inga operationsuppgifter ska efterforskas  
Orsak till att operationsuppgifter inte ska efterforskas  
Sjukhuskod kopplat till (a\_onk\_rappsjhklk)  
Klinikkod kopplat till (a\_onk\_rappsjhklk)  
Ingen efterforskning av onkologisk behandling  
Orsak till varför ingen onkologisk behandling ska efterforskas  
Rapporteringsansvarigt sjukhus/enhet för uppföljning  
Sjukhuskod kopplat till (a\_uppf\_sjhklk)  
Klinikkod kopplad till (a\_uppf\_sjhklk)  
Annan uppföljande vårdgivare  
Vilken annan uppföljande vårdgivare  
Ingen fortsatt uppföljning  
Orsak till ingen fortsatt uppföljning  
Histologisk grad (invasiv)

Önskad variabel	Kortnamn
Intern	op_inr_initav
Nej	op_inr_enh
Nej	op_inr_sjhkod
Nej	op_inr_klkkod
Intern	op_inr_inrapportor
Nej	op_inr_anslak
Nej	op_inr_dat
Intern	op_inr_monkom
Intern	op_inr_allkom
Nej	op_pat_sida
Nej	op_kir
Nej	op_kir_dat
Ja	op_kir_brost
Ja	op_kir_onkopplastik
Ja	op_kir_dirrek
Nej	op_kir_axill
Ja	op_kir_axilltyp
Ja	op_kir_sekbrost
Ja	op_kir_sekaxill
Nej	op_kir_sekant
Ja	op_pad_pattxt
Ja	op_pad_patkod
Ja	op_pad_preprnr
Ja	op_pad_prepar
Nej	op_pad_invasiv
Nej	op_pad_invasivsnomed
Nej	op_pad_invasivsnomedann
Nej	op_pad_invasivsnomedkod
Nej	op_pad_insitusnomed
Nej	op_pad_insitusnomedann
Nej	op_pad_insitusnomedkod
Nej	op_pad_invant
Nej	op_pad_invstl
Nej	op_pad_invstlsakn
Nej	op_pad_extentx
Nej	op_pad_extenty
Nej	op_pad_extentsakn
Nej	op_pad_nhg
Nej	op_pad_erproc
Nej	op_pad_ersakn
Nej	op_pad_er
Nej	op_pad_prproc
Nej	op_pad_prsakn
Nej	op_pad_pr
Nej	op_pad_her2
Nej	op_pad_her2ish
Nej	op_pad_ki67proc
Nej	op_pad_ki67
Nej	op_pad_genprofil

Nej op\_pad\_snant  
Nej op\_pad\_snmet  
Nej op\_pad\_snmakrometant  
Nej op\_pad\_snmikrometant  
Nej op\_pad\_snsubmikrometant  
Nej op\_pad\_lglusant

Nej op\_pad\_lglmetant  
Nej op\_mdk  
Nej op\_planbeh\_besdat  
Nej op\_pad\_infopatdat  
Nej op\_planbeh\_onk  
Nej op\_planbeh\_cyt  
Nej op\_planbeh\_rt  
Nej op\_planbeh\_endo  
Nej op\_planbeh\_antikropp  
Nej op\_planbeh\_annonk  
Nej op\_planbeh\_bisfos  
Nej op\_onk\_sjhklk  
Nej op\_onk\_sjhkod  
Nej op\_onk\_klkkod  
Nej op\_onk\_ingen  
Nej op\_onk\_ingenors  
Nej op\_uppf\_sjhklk  
Nej op\_uppf\_sjhkod  
Nej op\_uppf\_klkkod  
Nej op\_uppf\_sjhann  
Nej op\_uppf\_sjhanntext  
Nej op\_uppf\_ingen  
Intern op\_uppf\_ingenors



Label  
Initierat av  
Inrapporterande enhet  
Sjukhuskod kopplat till (op\_inr\_sjhklk)  
Klinikkod kopplat till (op\_inr\_sjhklk)  
Inrapportör  
Ansvarig läkare  
Datum för inrapportering  
Kommentar registeradministratör  
Allmän kommentar  
Sida  
Operation avser  
Operationsdatum 1:a ingreppet  
Slutresultat bröstingrepp (det mest omfattande ingreppet)  
Onkoplastikkirurgi (omformning, reduktionsplastik, direktrekonstruktion) i samband med canceroperationen på det opererade bröstet  
Direktrekonstruktion  
Axillingrepp  
Slutresultat axillingrepp  
Kompletterande bröstingrepp utfört i en andra seans - pga. tumördata (PAD-resultat)  
Kompletterande axillingrepp utfört i en andra seans - pga. tumördata (PAD-resultat)  
Antal kompletterande ingrepp i bröst och/eller axill som är utförda pga. tumördata (exkl. 1:a operationstillfället)  
Patologiavdelning  
Kod (Patologi/cytologi)  
Preparatnummer  
Preparatår från operation på PAD  
Invasivitet  
Typ av Invasiv cancer  
Vilken annan typ av invasiv cancer  
Invasiv snomedkod  
Typ av cancer in situ  
Vilken annan typ av cancer in situ  
Cancer in situ snomed kod  
Antal invasiva tumörer i bröstet  
Storlek (mm) för den största invasiva tumören  
Ej bedömbart/uppg saknas  
Extent 1 (utbredning)  
Extent 2 (utbredning)  
Extent ej bedömbart/uppgift saknas  
Histologisk grad (invasiv)  
ER (%)  
ER ej utfört  
ER-status immunhistokemi  
PgR (%)  
PgR ej utfört  
PgR- status immunhistokemi  
HER2 immunhistokemi  
HER2 ISH-analys  
Ki67 (%)  
Ki67-status (enligt lokala fastställda cut-off)  
Genprofil

Antal SN enligt PAD (totalt antal)

Metastas i SN

Antal SN med makrometastaser (>2mm)

Antal SN med mikrometastaser (>0,2 mm och = 2 mm / >200 celler)

Antal SN med ITC (submikrometastaser) (= 0,2 mm /= 200 celler)

Totalt antal undersökta lymfkörtlar från samtliga axillingrepp (alla SN -ingrepp och/eller axillutrymning och eventuella intr

Totalt antal lymfkörtlar med metastas (>0,2 mm) från samtliga axillingrepp (Alla SN-ingrepp och/eller axillutrymning och

Postoperativ MDK

Datum för onkologisk behandlingsrekommendation

Datum för 1:a postoperativa PAD-information till patient

Planerad postoperativ onkologisk behandling

Cytostatikabehandling

Strålbehandling

Endokrin behandling

Antikroppsbehandling

Annan onkologisk behandling

Behandling med bisfosfonater

Rapporteringsansvarigt sjukhus/enhet för onkologisk behandling

Sjukhuskod (op\_onk\_sjhklk)

Klinikkod kopplad till (op\_onk\_sjhklk)

Ingen efterforskning av onkologisk behandling

Orsak till varför ingen onkologisk behandling ska efterforskas

Rapporteringsansvarigt sjukhus/enhet för uppföljning

Sjukhuskod (op\_uppf\_sjhklk)

Klinikkod (op\_uppf\_sjhklk)

Annan uppföljande vårdgivare

Vilken annan uppföljande vårdgivare

Ingen fortsatt uppföljning

Orsak till ingen fortsatt uppföljning

Önskad variabel	Kortnamn
Intern	dir_inr_initav
Nej	dir_inr_enh
Nej	dir_inr_sjhkod
Nej	dir_inr_klkkod
Intern	dir_inr_inrapportor
Nej	dir_inr_anslak
Nej	dir_inr_dat
Intern	dir_inr_monkom
Intern	dir_inr_allkom
Nej	dir_pat_sida
Nej	dir_kir_dat
Nej	dir_kir_brost
Nej	dir_kir_onkoplasttyp
Nej	dir_kir_rek
Nej	dir_kir_lambatyp
Nej	dir_kir_impltyp
Nej	dir_impl_tackn
Nej	dir_impl_natadmtyp
Nej	dir_kir_antibio
Nej	dir_impl_tillverkare
Nej	dir_impl_volym
Nej	dir_impl_yta
Nej	dir_impl_form
Nej	dir_impl_fyll
Nej	dir_kir_kontrabrost
Nej	dir_kir_kontrabrostsyfte
Nej	dir_kir_kontrabrosttyp

Label  
Initierat av  
Inrapporterande enhet  
Sjukhuskod  
Klinikkod  
Inrapportör  
Ansvarig läkare  
Datum för inrapportering  
Kommentar registeradministratör  
Allmän kommentar  
Bröstcancer/ingrepp sida  
Datum för rekonstruktivt onkoplastikkirurgiskt ingrepp  
Typ av ingrepp  
Specificera typ av onkoplastikkirurgiskt ingrepp (OPB)  
Typ av rekonstruktion  
Typ av lambå  
Typ av implantat  
Typ av täckning av implantat  
Typ av nät/ADM  
Profylaktisk antibiotikabehandling  
Tillverkare  
Volym (expanderprotes stämplad volym)  
Yta  
Form  
Fyllnad  
Kontralateralt ingrepp  
Syfte  
Vilket ingrepp

Önskad variabel	Kortnamn
Intern	pre_inr_initav
Nej	pre_inr_enh
Nej	pre_inr_sjhkod
Nej	pre_inr_klkkod
Intern	pre_inr_inrapportor
Nej	pre_inr_anslak
Nej	pre_inr_dat
Intern	pre_inr_monkom
Intern	pre_inr_allkom
Nej	pre_pat_sida
Nej	pre_diag_met
Nej	pre_beh_studie
Nej	pre_omv_kssk
Nej	pre_kemo
Nej	pre_kemo_dat
Nej	pre_kemo_antra
Nej	pre_kemo_docetax
Nej	pre_kemo_pak
Nej	pre_kemo_cap
Nej	pre_kemo_ann
Ja	pre_kemo_enplan
Ja	pre_kemo_avbors
Nej	pre_kemo_cytokin
Ja	pre_kemo_kompl
Nej	pre_rt
Nej	pre_rt_dat
Nej	pre_rt_targetbrost
Nej	pre_rt_targetaxill
Nej	pre_rt_targetfscf
Nej	pre_rt_targetpara
Nej	pre_rt_targetpbi
Nej	pre_rt_totdos
Nej	pre_rt_boost
Nej	pre_rt_boosttyp
Nej	pre_rt_boostdos
Nej	pre_rt_boosttotdos
Nej	pre_endo
Nej	pre_endo_dat
Nej	pre_endo_tam
Nej	pre_endo_gnrh
Nej	pre_endo_hammare
Nej	pre_endo_ann
Nej	pre_endo_anntxt
Nej	pre_antikropp
Nej	pre_antikropp_dat
Nej	pre_antikropp_trast
Nej	pre_antikropp_pert
Nej	pre_antikropp_tdm1
Nej	pre_antikropp_ann

Nej	pre_antikropp_anntxt
Nej	pre_annonk
Nej	pre_annonk_dat

Label  
Initierat av  
Inrapporterande enhet  
Sjukhuskod (a\_inr\_sjhklk)  
Klinikkod (pre\_inr\_sjhklk)  
Inrapportör  
Ansvarig läkare  
Datum för inrapportering  
Kommentar registeradministratör  
Allmän kommentar  
Sida  
Fjärrmetastas upptäckt inom tre månader från provtagningsdatum (diagnosdatum)  
Patienten ingår i studie  
Har patienten erbjudits i journalen dokumenterad kontaktsjuksköterska?  
Cytostatikabehandling  
Startdatum första kur cytostatikabehandling  
Antracyclin  
Docetaxel  
Paklitaxel  
Capecitabine  
Annan  
Behandlingen fullföljd enligt plan  
Orsak till avbrott/ändring av cytostatika behandling  
Cytokiner primär profylax (t.ex. G-CSF)  
Slutenvård pga. behandlingskomplikationer  
Strålbehandling  
Startdatum första dos strålning  
Target bröst/bröstkorgsvägg  
Target axill  
Target fossa supraclav  
Target parasternalt  
PBI (Partiell bröstbestrålning)  
Totaldos exkl. boost (anges i Gy med två decimaler)  
Boost  
Typ av boost  
Boostdos  
Totaldos target + boost  
Endokrin behandling  
Startdatum för endokrin behandling  
Tamoxifen  
GNRH-agonist  
Aromatashämmare  
Annan endokrin behandling  
Specificera vilken annan endokrin behandling  
Anti-HER2-behandling  
Startdatum första antikroppsbehandling  
Trastuzumab  
Pertuzumab  
T-DM1 (Kadcyla)  
Annan antikroppsbehandling

Specificera vilken annan antikroppsbehandling  
Annan onkologisk behandling  
Startdatum



Önskad variabel	Kortnamn
Intern	post_inr_initav
Nej	post_inr_enh
Nej	post_inr_sjhkod
Nej	post_inr_klkkod
Intern	post_inr_inrapportor
Nej	post_inr_anslak
Nej	post_inr_dat
Intern	post_inr_monkom
Intern	post_inr_allkom
Nej	post_pat_sida
Nej	post_diag_met
Nej	post_omv_kssk
Nej	post_beh_studie
Nej	post_ingen
Nej	post_kemo
Nej	post_kemo_dat
Nej	post_kemo_antra
Nej	post_kemo_docetax
Nej	post_kemo_pak
Nej	post_kemo_cap
Nej	post_kemo_ann
Nej	post_kemo_enlplan
Nej	post_kemo_avbors
Nej	post_kemo_cytokin
Nej	post_kemo_kompl
Nej	post_rt
Nej	post_rt_dat
Nej	post_rt_targetbrost
Nej	post_rt_targetaxill
Nej	post_rt_targetfscf
Nej	post_rt_targetpara
Nej	post_rt_targetpbi
Nej	post_rt_totdos
Nej	post_rt_boost
Nej	post_rt_boosttyp
Nej	post_rt_boostdos
Nej	post_rt_boosttotdos
Nej	post_endo
Nej	post_endo_dat
Nej	post_endo_tam
Nej	post_endo_gnrh
Nej	post_endo_hammare
Nej	post_endo_ann
Nej	post_endo_anntxt
Nej	post_antikropp
Nej	post_antikropp_dat
Nej	post_antikropp_trast
Nej	post_antikropp_pert
Nej	post_antikropp_tdm1

Nej	post_antikropp_ann
Nej	post_antikropp_anntxt
Nej	post_annonk
Nej	post_annonk_dat
Nej	post_bis

Label  
Initierat av  
Inrapporterande enhet  
Sjukhuskod (post\_inr\_sjhklk)  
Klinikkod (post\_inr\_sjhklk)  
Inrapportör  
Ansvarig läkare  
Datum för inrapportering  
Kommentar registeradministratör  
Allmän kommentar  
Sida  
Fjärrmetastas upptäckt inom tre månader från provtagningsdatum  
Har patienten erbjudits, i journalen dokumenterad, kontaktsjuksköterska?  
Patienten ingår i studie  
Ingen postoperativ onkologisk behandling  
Cytostatikabehandling  
Startdatum första kur cytostatikabehandling  
Antracyclin  
Docetaxel  
Paklitaxel  
Capecitabine  
Annan cytostatikabehandling  
Behandlingen fullföljd enligt plan  
Orsak till avbrott/ändring  
Cytokiner primär profylax (t.ex. G-CSF)  
Slutenvård pga. behandlingskomplikationer  
Strålbehandling  
Startdatum första dos strålning  
Target bröst/bröstkorgsvägg  
Target axill  
Target fossa supraclav  
Target parasternalt  
PBI (Partiell bröstbestrålning)  
Totaldos exkl. boost (Gy anges med två decimaler)  
Boost  
Typ av boost  
Boostdos  
Totaldos target + boost (Gy, anges med två decimaler)  
Endokrin behandling  
Startdatum för endokrin behandling  
Tamoxifen  
GnRH-agonist  
Aromatashämmare  
Annan endokrin behandling  
Specificera vilken endokrin behandling  
Anti-HER2-behandling  
Startdatum första antikroppsbehandling  
Trastuzumab  
Pertuzumab  
T-DM1 (Kadcyla)

Annan antikroppsbehandling  
Specificera vilken annan antikroppsbehandling  
Annan onkologisk behandling  
Startdatum  
Bisfosfonater

Önskad variabel	Kortnamn
Intern	f_inr_initav
Intern	f_inr_inrapportor
Nej	f_inr_enh
Nej	f_inr_sjhkod
Nej	f_inr_klkkod
Intern	f_inr_monkom
Nej	f_inr_dat
Nej	f_cov_verif
Nej	f_kir_avs
Nej	f_kir_primkir
Nej	f_kir_primendo
Nej	f_kir_endoforl
Nej	f_kir_upps
Nej	f_kir_andr
Nej	f_kir_reopups
Nej	f_kir_ann
Nej	f_pre_avs
Nej	f_pre_kemoregandr
Nej	f_pre_kemosdosred
Nej	f_pre_kemocykred
Nej	f_pre_antikroppred
Nej	f_pre_ann
Nej	f_post_avs
Nej	f_post_kemoregandr
Nej	f_post_kemosdosred
Nej	f_post_kemocykred
Nej	f_post_antikroppred
Nej	f_post_kemoavb
Nej	f_post_bisavs
Nej	f_post_ann
Nej	f_postrt_avs
Nej	f_postrt_ingen
Nej	f_postrt_startups
Nej	f_postrt_boostingen
Nej	f_postrt_frakandr
Nej	f_postrt_targetaxilligen
Nej	f_postrt_ann

Label

Initierat av

Inrapportör

Inrapporterande enh

Sjukhuskod

Klinikkod

Kommentar registeradministratör

Datum för inrapportering

Patienten har haft verifierad Covid19-infektion inom 6 månader från diagnos

Avsteg från behandlingsrekommendation i NVP har skett till följd av Covid19 gällande kirurgisk behandling

Primär kirurgi i stället för preoperativ cytostatikabehandling

Primär endokrin behandling istället för primär operation

Förlängd preoperativ endokrin behandling i stället för operation (framflyttning av operation)

Uppskjutet ingrepp utan annan behandling (ex DCIS)

Förändrat ingrepp, ex mastektomi istället för bröstbevarande ingrepp/ ej primär rekonstruktion/ej kontralateralt profylakt

Uppskjuten/inställd medicinskt motiverad reoperation

Annat

Avsteg från behandlingsrekommendation i NVP har skett till följd av Covid19 gällande preoperativ onkologisk behandling

Förändrad behandlingsregim för cytostatika (ex treveckors istället för veckovis behandling)

Reducerad dos i gängse cytostatikaregimer

Reducerat antal cykler för cytostatikabehandling

Reducerat antal anti-Her2-behandlingar

Annat

Avsteg från behandlingsrekommendation i NVP har skett till följd av Covid19 gällande postoperativ onkologisk behandling

Förändrad behandlingsregim för cytostatika (ex treveckors istället för veckovis behandling)

Reducerad dos i gängse cytostatikaregimer

Reducerat antal cykler för cytostatikabehandling

Reducerat antal anti-Her2-behandlingar

Ingen ytterligare cytostatikabehandling trots icke-PCR efter cytostatikabehandling

Avsteg från rekommenderad bisfosfonatbehandling

Annat

Avsteg från behandlingsrekommendation i NVP har skett till följd av Covid19 gällande postoperativ strålbehandling

Ingen strålbehandling

Uppskjuten start av strålbehandling

Ingen boost

Förändrad fraktionering

Ingen strålbehandling av axillen (vid nodpositiv sjukdom)

Annat

Önskad variabel	Kortnamn
Intern	r_inr_initav
Ja	r_inr_enh
Ja	r_inr_sjhkod
Nej	r_inr_klkkod
Intern	r_inr_inrapportor
Nej	r_inr_anslak
Ja	r_inr_dat
Intern	r_inr_monkom
Intern	r_inr_allkom
Ja	r_pat_sida
Ja	r_dat
Ja	r_recmet_rapp
Ja	r_recmet
Ja	r_rec
Ja	r_rec_sida
Ja	r_rec_brost
Ja	r_rec_brostdat
Ja	r_rec_axill
Ja	r_rec_axilldat
Ja	r_rec_fscl
Ja	r_rec_fscldat
Ja	r_met
Ja	r_met_dat
Ja	r_met_hjarna
Ja	r_met_lunga
Ja	r_met_buk
Ja	r_met_lever
Ja	r_met_skelett
Ja	r_met_ann

Label  
Initierat av  
Inrapporterande enhet  
Sjukhuskod (r\_inr\_sjhklk)  
Klinikkod (r\_inr\_sjhklk)  
Inrapportör  
Ansvarig läkare  
Rapporteringsdatum för recidiv/fjärrmetaster  
Kommentar registeradministratör  
Allmän kommentar  
Sida  
Datum för senaste kontakt  
Finns det tidigare kända och redan rapporterade loko-regionala recidiv/fjärrmetastaser  
Finns det fjärrmetastaser / postoperativa loko-regionala recidiv (nya eller tidigare upptäckta men ej registrerade)  
Loko-regionala recidiv att rapportera  
Sida som recidivet avser  
Bröst/bröstkorgsvägg på den opererade sidan  
Datum för 1:a upptäckt (Bröst/bröstkorgsvägg)  
Lgll axill på den opererade sidan  
Datum för 1:a upptäckt (Lgll axill)  
Lgll parasternalt/supraclavikulärt/infraclavikulärt på den opererade sidan  
Datum för 1:a upptäckt (Lgll parasternalt/ supraclavikulärt/ infraclavikulärt)  
Fjärrmetastas att rapportera  
Datum för upptäckt av 1:a fjärrmetastas  
Hjärna  
Lunga/lungsäck  
Buk/bukvägg  
Lever  
Skelett  
Annan lokalisation för fjärrmetastas



Ålder vid dödsfall  
Antal bidragande dödsorsaker  
År  
Datum för dödsfall  
Födelsedatum (Endast år-mån)  
ICD-version  
Underliggande dödsorsak

## Curriculum vitae

De Boniface, Jana Marit  
ORCID: 0000-0001-9518-0902  
Date of birth: August 21st, 1971  
Nationality: German and Swedish



## DIPLOMA OF HIGHER EDUCATION

2001 Medical degree, Humboldt University, Berlin, Germany (full certification as a doctor)

## DOCTORAL DEGREES

2005 Doctoral thesis "Depressivität bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vor und während der Behandlung mit alpha-Interferon und Ribavirin" vid Medicinische Fakultät der Charité, Universitätsmedizin Berlin  
2007 PhD awarded June 1<sup>st</sup>: "Sentinel node biopsy in breast cancer patients – clinical and immunological aspects", Department of Surgical Sciences, Uppsala University, Sweden.  
Supervisor: Prof. Leif Bergkvist

## CURRENT POSITION(S)

2014 – Associate Professor of Surgery  
Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden  
2016 – Senior Consultant Surgeon  
Breast Unit, Capio St. Göran's Hospital, Stockholm, Sweden

## PREVIOUS POSITIONS

1999 – 2006 Department of Surgery, Västmanland Hospital, Västerås, Sweden.  
2007 – 2008 Department of Surgery, Southern General Hospital Stockholm, Sweden  
2008 – 2016 Senior Consultant, Dept. of Breast and Endocrine Surgery, Karolinska University Hospital

## SUPERVISION OF DOCTORAL STUDENTS AND POSTDOCTORAL FELLOWS

2007 – 2012 Co-supervisor Yvette Andersson, Uppsala University  
2011 – 2016 Co-supervisor Linda Zetterlund, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.  
2014 – 2017 Postdoctoral fellow pathologist Jan Schmidt-Mende, Karolinska Institutet, Stockholm  
2016 – 2020 Main supervisor Hannah Coudé Adam, Karolinska Institutet, Stockholm.  
2017 – 2020 Main supervisor Carl Axel Frisell, Karolinska Institutet, Stockholm  
2017 – 2022 Main supervisor Anna Ljung Konstantinidou, Karolinska Institutet, Stockholm.  
2017 – 2020 Co-supervisor Stephanie Robertson, Karolinska Institutet, Stockholm.  
2020 – Main supervisor Matilda Appelgren, Karolinska Institutet, Stockholm. Planned completion 2024.  
2022 – Planned main supervisor Yihang Liu, Karolinska Institutet, Stockholm.  
2021 – 2023 Postdoctoral fellow surgeon Helena Sackey, Karolinska Institutet, Stockholm

## PREVIOUSLY RECEIVED RESEARCH GRANTS (MAIN APPLICANT, PAST FIVE YEARS)

2016-2018	SSMF (Swedish Society for Medical Research), 24% of salary +200 000 kr/year
2016-2018	Cancerfonden (The Swedish Cancer Society), SENOMAC trial, 1 916 930 kr
2016-2018	Region Stockholm/Karolinska Institutet "Clinical Researcher"
2016-2018	Region Stockholm ("ALF"), 400 000 kr /year
2016-2020	Vetenskapsrådet (Swedish Scientific Council), SENOMAC trial, 9 700 000 kr
2016	Percy Falk Foundation, DIEP reconstruction, 200 000 kr
2016	Bröstcancerförbundet (Swedish Breast Cancer Association), SENOMAC trial, 590 000 kr
2016	Bröstcancerförbundet (Swedish Breast Cancer Association), breast reconstruction, 620 000 kr
2017	Bröstcancerförbundet (Swedish Breast Cancer Association), digital image analysis, 200 000 kr
2018-2021	Region Stockholm ("ALF"), 700 000 kr/year
2018-2024	Cancerfonden (The Swedish Cancer Society), Junior Clinical Investigator, 6 799 800 kr
2018	Nordic Cancer Union, SENOMAC trial, 30 000 Euro
2018	Bröstcancerförbundet (Swedish Breast Cancer Association), SENOMAC trial, 800 000 kr
2019	Nordic Cancer Union, SENOMAC trial, 65 000 Euro
2019-2021	Cancerfonden (The Swedish Cancer Society), SENOMAC trial, 3 000 000 kr
2020	Nordic Cancer Union, SENOMAC trial, 76 000 Euro
2020	Percy Falk Foundation, primary reconstruction, 200 000 kr
2020	Bröstcancerförbundet (Swedish Breast Cancer Association), breast conservation versus mastectomy, 300 000 kr
2020	Bröstcancerförbundet (Swedish Breast Cancer Ass.), SENOMAC trial, 1 200 000 kr
2021	Vetenskapsrådet (Swedish Scientific Council), SENOMAC trial, 5 200 000 kr
2021	Vetenskapsrådet (Swedish Scientific Council), Neo-ACT trial, 12 160 400 kr
2021	Region Stockholm Innovation Fund, 450 000 kr
2022-2024	Region Stockholm ("ALF"), 700 000 kr/year

## SCIENTIFIC PUBLICATIONS

### Bibliometric parameters

Citation report från Web of Science: total number of citations 991, h-index 19, total number of publications including published conference abstracts 72.

Field Normalized Citation Score Average: 1.24. Total Field Normalized Citation Score: 37.17. Sum of Latest Known Journal Impact Factor: 357.3. Average Journal Impact Factor: 7.4.

### List of all publications

(note that Schüle was the last name prior to 2007)

1. **Schüle** J, Bergkvist L, Håkansson L, Gustafsson B, Håkansson A: *Down-regulation of the CD3-zeta chain in sentinel node biopsies from breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat 2002; 74:33-40\*
2. **Schüle** J, Bergkvist L, Håkansson L, Gustafsson B, Håkansson A: *CD28 expression in sentinel node biopsies from breast cancer patients in comparison with CD3-zeta chain expression*. J Transl Med 2005; 2(1): 45\*
3. **Schüle** J, Frisell J, Ingvar I, Bergkvist L: *Sentinel node biopsy for breast cancer larger than 3 cm*. Br J Surg 2007; 94: 948-951\*
4. Bergkvist L, **de Boniface** J, Jönsson PE, Ingvar I, Liljegren G, Frisell J on behalf of the Swedish Breast Cancer Group and the Swedish Society of Breast Surgeons: *Axillary recurrence rate after*

*negative sentinel node biopsy in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study.* Annals of Surgery 2008; 247(1): 150-156\*

5. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, **de Boniface J**, Bergkvist L: *Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes.* J Clin Oncol 2010; 28(17): 2868-73
6. **De Boniface J**, Poschke I, Mao Y, Kiessling R: *Tumor-dependent down-regulation of the zeta chain in T-cells is detectable in early breast cancer and correlates with immune function.* Int J Cancer 2012; 131(1).
7. Andersson Y, Frisell J, **de Boniface J**, Bergkvist L: *Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases – validation of the Tenon score.* Breast Cancer (Auckl) 2012; 6:31-8
8. Andersson Y, **de Boniface J**, Jönsson PE, Ingvar C, Liljegren G, Bergkvist L, Frisell J on behalf of the Swedish Breast Cancer group and the Swedish Society of Breast Surgeons: *Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer.* Br J Surg 2012; 99(2).
9. Poschke I, **de Boniface J**, Mao Y, Kiessling R: *Tumor-induced changes in the phenotype of blood-derived and tumor-associated T cells of early-stage breast cancer patients.* Int J Cancer 2012; 131(7).
10. **de Boniface J**, Mao Y, Schmidt-Mende J, Kiessling R, Poschke I: *Expression patterns of the immunomodulatory enzyme arginase 1 in blood, lymph nodes and tumor tissue of early-stage breast cancer patients.* OncoImmunology 2012; 1(8).
11. Andersson Y, **de Boniface J**, Sylvan M, Frisell J, Bergkvist L: *Causes of false negative sentinel node biopsy in patients with breast cancer.* Br J Surg 2013; 100(6).
12. Taher C, **de Boniface J**, Mohammad A, Religa P, Hartman J, Yaiw K, Frisell J, Rahbar A, Soderberg Naucler C: *High prevalence of human cytomegalovirus proteins and nucleic acids in primary breast cancer and metastatic sentinel lymph nodes.* PlosOne 2013; 8(2).
13. Zetterlund L, Arnrup H, Stemme S, **de Boniface J**: *Incidence of and risk factors for sentinel lymph node metastases in patients with a postoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ.* Br J Surg 2013, 101(5):488-94.
14. Poschke I, Mao Y, Kiessling R, **de Boniface J**: *Tumor-dependent Increase of Serum Amino Acid Levels in Breast Cancer Patients Has Diagnostic Potential and Correlates with Molecular Tumor Subtypes.* J Transl Med 2013, 11:290.
15. Eriksson M, Anveden L, Celebioglu F, Dahlberg K, Meldahl I, Lagergren J, Eriksen C, **de Boniface J**: *Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: risk factors, surgical outcomes and patient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort.* Breast Ca Res Treat 2013, 142(3):591-601.
16. Rosin G, **de Boniface J**, Govindasamy MK, Frisell J, Gustafsson JA, Bergh J, Hartman J: *Estrogen receptor  $\beta$  and  $\beta$ cx have divergent roles in breast cancer survival and lymph node metastasis.* Br J Cancer 2014, 111(5):918-26.
17. Adam H, Bygdesson M, **de Boniface J**: *Oncological safety of nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction in breast cancer – a Swedish matched cohort study.* EJSO 2014, 40(10):1209-15.
18. Zetterlund L, **de Boniface J**, Frisell J, Celebioglu F, Axelsson R: *Impact of previous surgery on sentinel lymph node mapping: Hybrid SPECT/CT before and after a unilateral diagnostic breast excision.* The Breast 2016, 30:32-38.
19. Miyam M, Schmidt-Mende J, Kiessling R, Poschke I, **de Boniface J**: *Differential T-cell expression in tumor and sentinel node from early-stage breast cancer patients and their association to molecular subtypes.* J Translat Med 2016, 14(1):227.

20. Frisell A, Lagergren J, **de Boniface J**: *National study of the impact of patient information and involvement in decision-making on immediate breast reconstruction rates*. Br J Surg 2016, 103(12):1640-1648
21. **De Boniface J**, Frisell J, Bergkvist L, Andersson Y: *Ten-year report on axillary recurrence after negative sentinel node biopsy for breast cancer from the Swedish Multicentre Cohort Study*. Br J Surg 2017, 104(3):238-247.
22. **De Boniface J**, Frisell J, Bergkvist L, Andersson Y, Ahlgren J, Rydén L, Olofsson Bagge R, Sund M, Johansson H: *Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial*. BMC Cancer 2017, 17(1):379.
23. Zetterlund L, Celebioglu F, Axelsson R, **de Boniface J**, Frisell J: *Swedish prospective multicenter trial on the accuracy and clinical relevance of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant systemic therapy in breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 2017, 163(1):93-101.
24. Zetterlund L, Frisell J, Zousos A, Axelsson R, Hatschek T, **de Boniface J**, Celebioglu F: *Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat 2017, 163(1):103-110.
25. **De Boniface J**, Frisell J, Bergkvist L and Andersson Y. *Breast-conserving surgery followed by whole-breast irradiation may offer survival benefits over mastectomy without irradiation through a decreased rate of axillary recurrences in early breast cancer*. Br J Surg 2018, 105(12):1607-1614.
26. Adam H, Docherty Skogh AC, Edsander Nord Å, Schultz I, Gahm J, Hall P, Frisell J, Halle M, **de Boniface J**. *Risk of recurrence and death in breast cancer patients after delayed deep inferior epigastric perforator flap reconstruction*. Br J Surg 2018, 105(11):1435-1445.
27. Andersson Y, Bergkvist L, Frisell J, **de Boniface J**. *Long-term breast cancer survival in relation to the metastatic tumour burden in axillary lymph nodes*. Breast Cancer Res Treat 2018, 171(2):359-369.
28. Weber W, Haug M, Kurzeder C, ....**de Boniface J**,....Saccini V, Gnant M. *Oncoplastic Breast Consortium consensus conference on nipple-sparing mastectomy*. Breast Cancer Res Treat 2018, 172(3):523-537.
29. **de Boniface J**, Schmidt M, Engel J, Smidt ML, Offersen BV, Reimer T. *What Is the Best Management of cN0pN1(sn) Breast Cancer Patients*. Review. Breast Care (Basel) 2018, 13(5):331-336.
30. Kühn T, Classe JM, Gentilini O, Tinterri C, Peintinger F, **de Boniface J**. *Current Status and Future Perspectives of Axillary Management in the Neoadjuvant Setting*. Review. Breast Care (Basel) 2018, 13(5):337-341
31. Robertson S, Rönnlund C, **de Boniface J**, Hartman J. *Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant*. Breast Cancer Res Treat 2019, 174(3):795-805.
32. Gentilini OD, **de Boniface J**, Classe JM, Peintinger F, Reimer T, Reitsamer R, Rubio I, Smidt M, Kuehn T. *A gap analysis of opportunities and priorities for breast surgical research (Letter)*. Lancet Oncol 2019, 20(1):e1.
33. Andersson Y, Bergkvist L, Frisell J, **de Boniface J**. *Do clinical trials truly mirror their target population? A comparative analysis of national register versus trial data from the Swedish prospective SENOMIC trial on sentinel node micrometastases in breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 2019, 177(2):469-475.
34. Frisell A, Lagergren J, Halle M, **de Boniface J**. *Socioeconomic status influences immediate breast reconstruction rates, patient information and involvement in surgical decision-making*. BJS Open 2020, Jan 31. doi: 10.1002/bjs5.50260. [Epub ahead of print].

35. **de Boniface J**, Ahlgren J, Andersson Y, Bergkvist L, Frisell J, Lundstedt D, Olofsson Bagge R, Rydén L, Sund M on behalf of the SENOMAC Trialists' Group. *The generalisability of randomised clinical trials: an interim external validity analysis of the ongoing SENOMAC trial in sentinel lymph node-positive breast cancer*. *Breast Cancer Res Treat* 2020, 180(1): 167-176. doi: 10.1007/s10549-020-05537-1
36. Neo SY, Yang Y, Record J, Ma R, Chen X, Chen Z, Wagner A, Thomas R, Blake E, Seitz C, Andersson J, Tobin N, **de Boniface J**, Bergh J, Murray S, Alici E, Westerberg L, Haglund F, Hartman J, Lundqvist A. *CD73 Immune Checkpoint Defines Inducible Regulatory NK cells in the Tumor Microenvironment*. *J Clin Invest* 2019, Nov 26. doi: 10.1172/JCI128895. [Epub ahead of print].
37. Frisell A, Lagergren J, Halle M, **de Boniface J**. *Socioeconomic status differs between breast cancer patients treated with mastectomy and breast conservation, and affects patient-reported preoperative information*. *Breast Cancer Res Treat* 2019, 79(3):721-729. doi: 10.1007/s10549-019-05496-2.
38. Ditsch N, Rubio IT, Gasparri ML, **de Boniface J**, Kuehn T. *Breast and axillary surgery in malignant breast disease: a review focused on literature of 2018 and 2019*. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019, 32(1):91-99. doi: 10.1097/GCO.0000000000000593.
39. Kappos E, Weber W, **De Boniface J**, Harder Y, Heil J, Fitzal F, Matrai Z: Expert Discussion on Immediate Breast Reconstruction. January 2020; *Breast Care*, DOI: 10.1159/000505176.
40. Weber WP, Morrow, M, **de Boniface J**, Pusic A, Montagna G, Kappos EA, Ritter M, Saccilotto R, Schulz A, Benson J, Fitzal F, Matrai Z, Shaw J, Vrancken-Peeters MJ, Potter S, Heil J, on behalf of the Oncoplastic Breast Consortium. *Knowledge Gaps in Oncoplastic Breast Surgery*. *Lancet Oncology*. 2020, 21: e375–85.
41. Unukovych D, Gümüşcü R, Wärnberg F, **de Boniface J**, Eriksen C, Sund M, Näsell P, Åhsberg K, Olofsson P, Lewin R, Lambe M, Brandberg Y, Folkvaljon F, Mani M. *Breast reconstruction patterns from a Swedish nation-wide survey*. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020, E-pub ahead of print. doi:10.1016/j.ejso.2020.04.030.
42. André C, Holsti C, Svenner A, Sackey H, Oikonomou I, Appelgren M, Johansson ALV, **de Boniface J**. *Oncoplastic breast-conserving surgery offers low local recurrence rates and excellent survival rates despite worse tumour characteristics*. *BJS Open*. 2021, 5(1) DOI: 10.1093/bjsopen/zraa013.
43. Zetterlund L, Celebioglu F, Hatschek T, Frisell J, **de Boniface J**. *Long-term prognosis correlates with residual disease in breast and axillary nodes after neoadjuvant systemic therapy but not with initial nodal status*. *Br J Surg*. 2020, doi: 10.1002/bjs.11963.
44. Frisell A, Lagergren J, Halle M, **de Boniface J**. *Risk factors for implant failure following revision surgery in breast cancer patients with a previous immediate implant-based breast reconstruction*. *Breast Cancer Res Treat*. 2020, 184(3):977-984.
45. Hartmann S, Kühn T, **de Boniface J**, Stachs A, Winckelmann A, Frisell J, Wiklander Bråkenhielm I, Stubert J, Gerber B, Reimer T. *Carbon tattooing for targeted lymph node biopsy after primary systemic therapy in breast cancer: prospective multicentre TATTOO trial*. *Br J Surg*. 2021, znaa083. doi: 10.1093/bjs/znaa083.
46. **de Boniface J**, Szulkin R, Johansson ALV. *Survival after breast conservation versus mastectomy adjusted for comorbidity and socioeconomic status: national 6-year follow-up on 48986 women*. *JAMA Surg*. 2021, 5:e211438.
47. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, Beets-Tan RGH, Classe JM, Smidt ML, and the **EUBREAST Group**. *Axillary pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy by breast cancer subtype in patients with initially clinically node-positive disease. A systematic review and meta-analysis*. *JAMA Surgery*. Published online April 21, 2021, doi:10.1001/jamasurg.2021.0891.

48. Banys-Paluchowski M, Gasparri ML, **de Boniface J**, Gentilini O, Stickeler E, Hartmann S, Thill M, Rubio I, di Micco R, Bonci EA, Niinikoski L, Kontos M, Karadeniz Cakmak G, Hauptmann M, Peintinger F, Pinto D, Matrai Z, Murawa D, Kadayaprath G, Dostalek L, Helidon N, Krivorotko P, Classe JM, Schlichting E, Appelgren M, Paluchowski P, Solbach C, Blohmer JU, Kühn T and the AXSANA study group. *Surgical management of the axilla in clinically node-positive breast cancer patients converting to clinical node negativity through neoadjuvant chemotherapy: current status, knowledge gaps and rationale for the EUBREAST-03 AXSANA study*. *Cancers*. 2021, 13, 1565. <https://doi.org/10.3390/cancers13071565>.
49. Hartmann S, Stachs A, Kuehn T, **de Boniface J**, Banys-Paluchowski M, Reimer T. *Targeted Removal of Axillary Lymph Nodes After Carbon Marking In Patients with Breast Cancer Treated with Primary Chemotherapy*. *Geburtsh Frauenheilk*, 2021. 81:1121-1127.
50. Andersson Y, Bergkvist L, Frisell J, **de Boniface J**. *Omitting completion axillary lymph node dissection after sentinel node micrometastases in breast cancer - first results from the Swedish prospective SENOMIC trial*. *British Journal of Surgery*, 19 May 2021. znab141, <https://doi.org/10.1093/bjs/znab141>.
51. Coudé Adam H, Docherty Skogh AC, Edsander Nord Å, Schultz I, Gahm J, Hall P, Frisell J, Halle M, de Boniface J. *Survival in breast cancer patients with a delayed DIEP flap breast reconstruction after adjustment for socioeconomic status and comorbidity*. *The Breast*, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.001>.
52. Kappos E, Schulz A, Regan M, Moffa G, Harder Y, Ribi K, Potter S, Pusic A, Fehr MK, Hemkens LG, Farhadi J, Simonson C, Holzbach T, Knauer M, Verstappen R, Bucher H, Zwahlen D, Zimmermann F, Schwenkglenks M, Mucklow R, Shaw J, Bjelic-Radisic V, Chiorescu A, Chun Y, Farah S, Chen X, Nigard L, Kümmel S, Reitsamer R, Hauschild M, Fulco I, Tausch C, Fischer T, Sarlos D, Constantinescu MA, Lupatsch J, Fitzal F, Heil J, Mátrai Z, de Boniface J, Kurzeder C, Haug MD, Weber WP. *Pre- versus sub-pectoral implant-based breast reconstruction after skin-sparing mastectomy or nipple-sparing mastectomy (OPBC-02/ PREPEC): A pragmatic, multicenter, randomized, superiority trial*. *BMJ Open*, 2021. 11(9):e045239.
53. Coudé Adam H, Frisell A, Liu Y, Ikonomidis Sackey H, Oikonomou I, Docherty Skogh AC, Frisell J, de Boniface J. *Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: long-term surgical outcomes and patient-reported outcome measures in a Swedish multicenter cohort*. *British Journal of Surgery* 2021. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab333>
54. Fitzal F, Bolliger M, Dunkler D, Gambone L, Heil J, Riedel F, de Boniface J, et al. *Retrospective multicenter analysis comparing conventional with oncoplastic breast conserving surgery: oncological and surgical outcomes in women with high-risk breast cancer from the OPBC-01/iTOP2 study*. *Annals of Surgical Oncology*, 2022. 29(2): 1061-1070. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10809-1>.
55. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. *Eradication of Potential In-Transit Metastasis in Breast-Conserving Surgery-Reply*. *JAMA Surg*, 2021. Oct 27. doi: 10.1001/jamasurg.2021.5352 (Reply to letter)
56. Appelgren M, Sackey H, Wengström Y, Johansson K, Ahlgren J, Andersson Y, Bergkvist L, Frisell J, Lundstedt D, Rydén L, Sund M, Alkner S, Offersen BV, Filtenborg Tvedskov T, Christiansen P, de Boniface J and on behalf of the SENOMAC Trialists' Group. *Patient-reported outcomes one year after positive sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in the randomized SENOMAC trial*. *The Breast*, 2022. 63:16-23. doi: 10.1016/j.breast.2022.02.013

57. de Boniface J, Frisell J, Kühn T, Wiklander-Bråkenhielm I, Dembrower K, Nyman P, Zouzos A, Gerber B, Reimer T, Hartmann S. False-negative rate in the extended prospective TATTOO trial evaluating targeted axillary dissection by carbon tattooing in clinically node-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant systemic therapy. Accepted manuscript 2022, Breast Cancer Research and Treatment.
58. Weber WP, Shaw J, Pusic A, Wyld L, Morrow M, King T, Mátrai Z, Heil J, Fitzal F, Potter S, Rubio I, Cardoso MJ, Gentilini OD, Galimberti V, Sacchini V, Rutgers E, Benson J, Allweis TM, Haug M, Paulinelli RR, Kovacs T, Harder Y, Gulluoglu B, Gonzalez E, Faridi A, Elder E, Dubsy P, Blohmer JU, Bjelic-Radisic V, Barry M, Dieroff Hay S, Bowles K, French J, Reitsamer R, Koller R, Schrenk P, Kauer-Dorner D, Biazus J, Brenelli F, Letzkus J, Saccilotto R, Joukainen S, Kauhanen S, Karhunen-Enckell U, Hoffmann J, Kneser U, Kühn T, Kontos M, Tampaki EC, Carmon M, Hadar T, Catanuto G, Garcia-Etienne CA, Koppert L, Gouveia PF, Lagergren J, Svensjö T, Maggi N, Kappos EA, Schwab FD, Castrezana L, Steffens D, Krol J, Tausch C, Günthert A, Knauer M, Katapodi MC, Bucher S, Hauser N, Kurzeder C, Mucklow R, Tsoutsou PG, Sezer A, Karadeniz Çakmak G, Karanlik H, Fairbrother P, Romics L, Montagna G, Urban C, Walker M, Agnese C, Formenti S, Gruber G, Zimmermann F, Zwahlen DR, Kuemmel S, El-Tamer M, Vrancken Peeters MJ, Kaidar-Person O, Gnant M, Poortmans P, de Boniface J. Oncoplastic breast consortium recommendations for mastectomy and whole breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiation therapy. In print. The Breast, 2022.

## CAREER BREAKS

2008, May – 2009, September: Maternal leave, daughter Maja de Boniface  
 2011, March – 2012, September: Maternal leave, daughter Malena de Boniface

## MEMBERSHIPS OF SCIENTIFIC SOCIETIES

2001 – Member, Swedish Society of Breast Surgery (Scientific Secretary 2016-2018)  
 2016 – Founding member of EUBREAST, European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists (registered society from 2018)  
 2017 – Swedish coordinator, member of the OPBC Study Group and scientific secretary (2020) for the International Oncoplastic Breast Consortium (OPBC)  
 2018 – Invited member of the European Surgical Association (ESA)  
 2021 – Membership BJS Open editorial board (invited 2020, term of serve 2021-2025)

## REVIEWER ACTIVITY

Regular reviewing activity for the British Journal of Surgery, European Journal of Surgical Oncology, The Breast, Breast Cancer Research and Treatment, Annals of Surgery.  
 Reviewer of grant applications for the Swedish Cancer Society (Cancerfonden), Nordic Cancer Union and the Norwegian Cancer Society.

## INVITED SPEAKER (international only)



- 2018 Deutsche Gesellschaft für Senologie International Congress, June 2018 in Stuttgart
- 2019 London Breast Meeting, several talks, Royal College of Physicians, London, September
- 2019 Deutsche Gesellschaft für Senologie International Congress, June 2019 in Berlin
- 2020 Deutsche Gesellschaft für Senologie International Congress, June 2018 in Munich  
(cancelled r/t covid-19)
- 2020 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Biannual  
international meeting, Munich, October 2020
- 2020 Webinar on locoregional therapy EUBREAST, June 17, 2020
- 2021 1st International Congress and Scientific Workshop of the Central-Eastern European  
Breast Cancer Surgical Consortium, Budapest, Hungary, October 2021
- 2021 Webinar on research gaps and opportunities OPBC, June 10, 2021
- 2021 Vienna Breast Surgery Day, March 16, 2021
- 2021 Oncoplastic Breast Consortium, Co-Chair and invited speaker, International Consensus  
Meeting, Basel, September 2021
- 2021 Deutsche Gesellschaft für Senologie International Congress, June 2021 in Stuttgart
- 2021 Swiss National Senology Meeting (Schweizer Senologietagung), September 10.
- 2021 Oxford debate, Global Breastics 24 h online conference, June 26.
- 2021 Norwegian Breast Cancer Group, November 18
- 2022 Oxford debate, EUBREAST, January 22
- 2022 Aarhus Breast Cancer Workshop, May 18

**PRINCIPAL INVESTIGATOR (prospective international trials only)**

- SENOMAC trial (2015, overall PI)
- OPBC-PREPEC trial (2020, co-PI, national coordinator)
- EUBREAST-01 trial (2020, Swedish PI)
- TATTOO trial (2019-2021, Swedish PI)
- EUBREAST-03 AXSANA (2021-2025, co-PI, national coordinator)
- Neo-ACT trial (upcoming, PI).
- T-REX trial (upcoming, co-PI)

# Amsterdam Cognition Scan – översikt skärmdump



A M S T E R D A M  
COGNITION SCAN

# Amsterdam Cognition Scan – start skärm

Välkommen till detta test, utvecklad av: :



UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM

fortsätt

## Video med allmän instruktion om testet

### Video instruktioner



# Skrivfärdigheter

## Skrivtest

Skriv den fätryckta meningen i fälten. Tryck på 'KLART' när du har skrivit hela meningen.

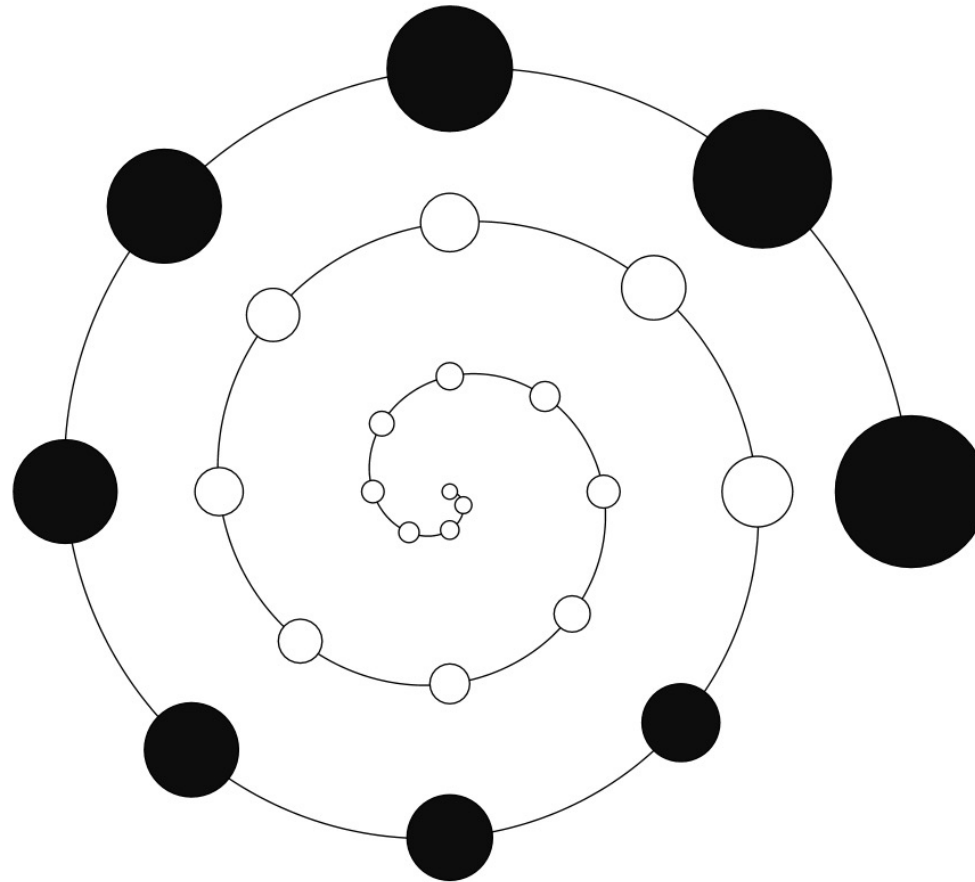
**Man kan leda en häst till vattenhon, men tjugo man kan inte tvinga den att drycka.**

| Man kan ...

KLART



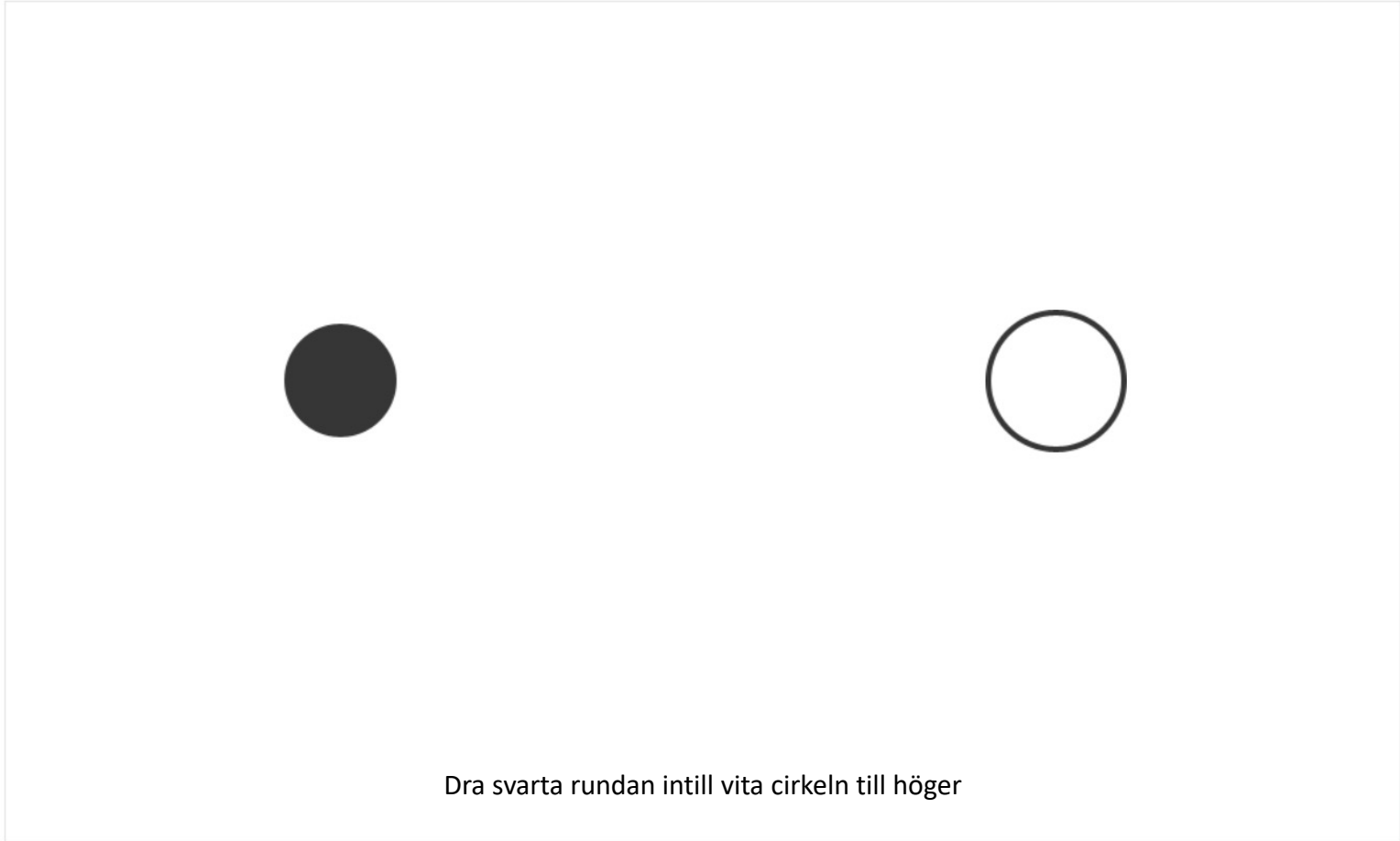
# Tryckfärdigheter



Följ spiralen och tryck på circklerna så snabbt som möjligt

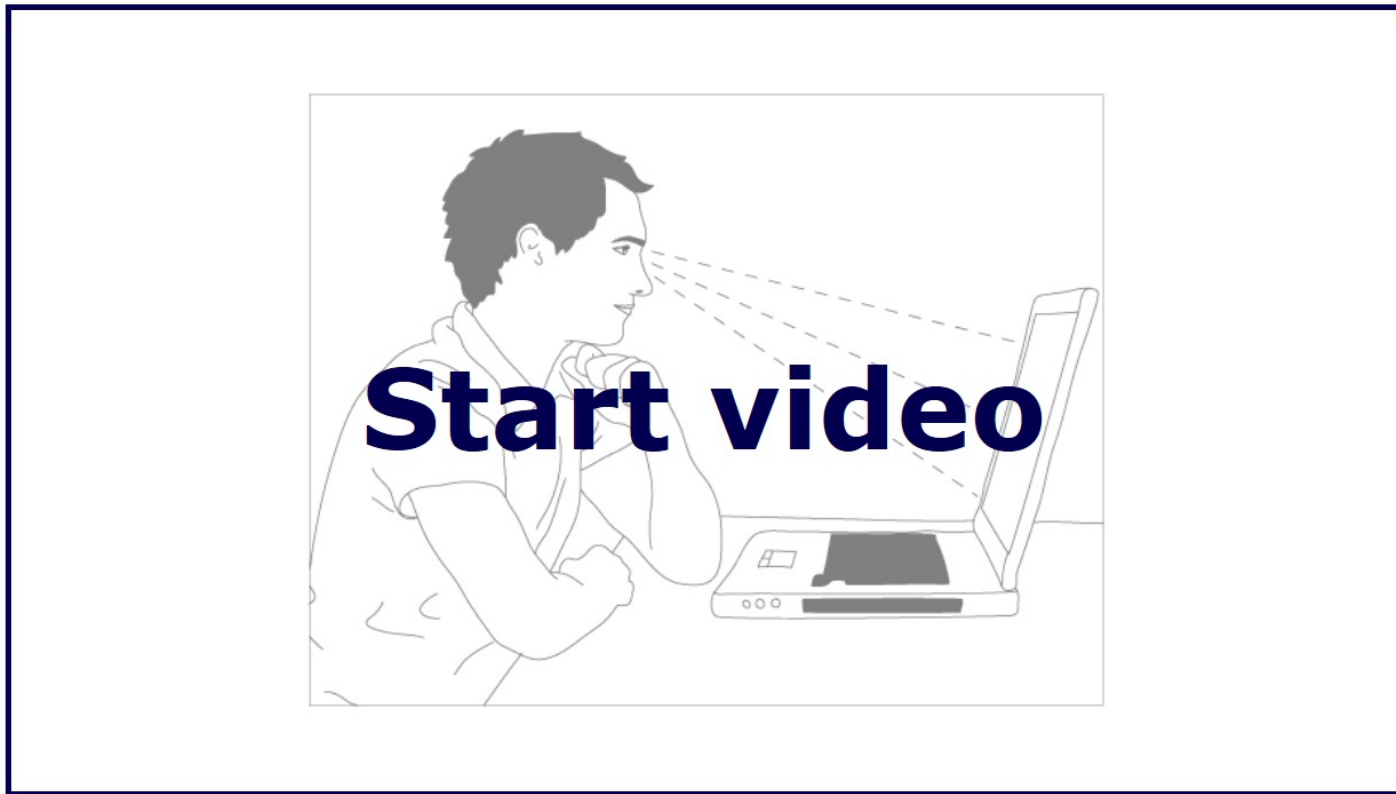


# Dra färdigheter



# Video instruktioner – för neuropsykologiska tester

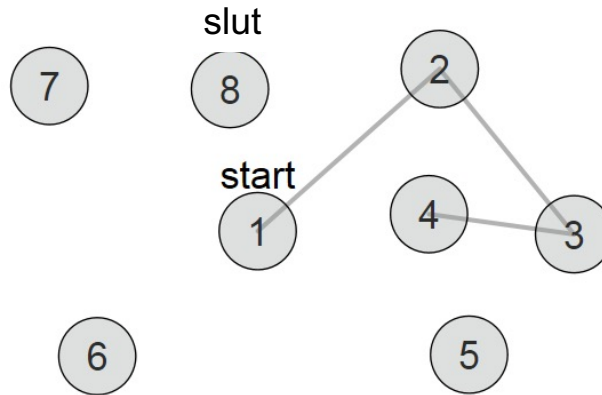
## Video instruktioner





# 1) Koppla ihop prickorna (övning)

övning



## 2) Ordlist lärande – stimulus presentation

---

SKOG

-



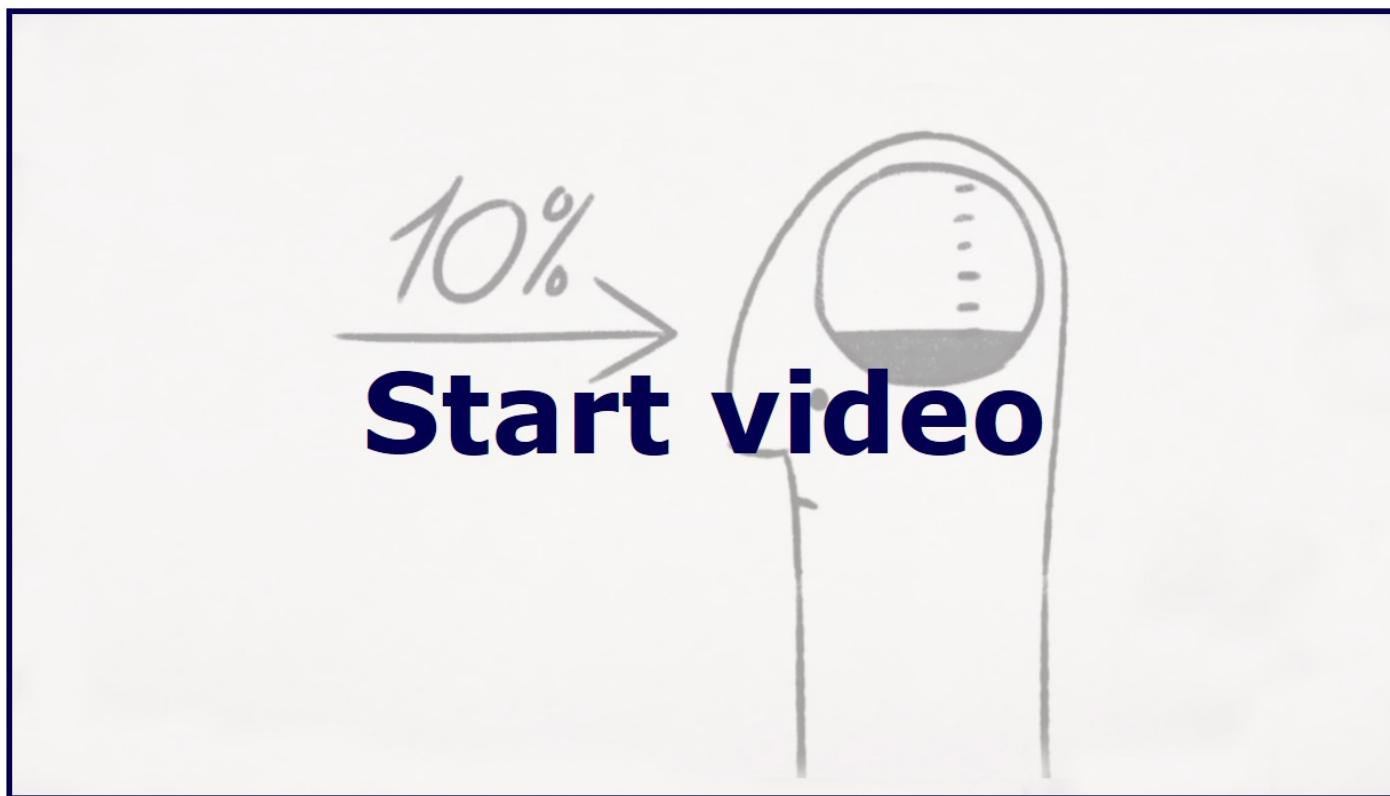
## 2) Ordlist lärande – svar

Skriv så många ord som du kommer ihåg

NÄSTA



Dags för en kort paus nu



## 4) Reaktionshastighet – stimulus presentation

---



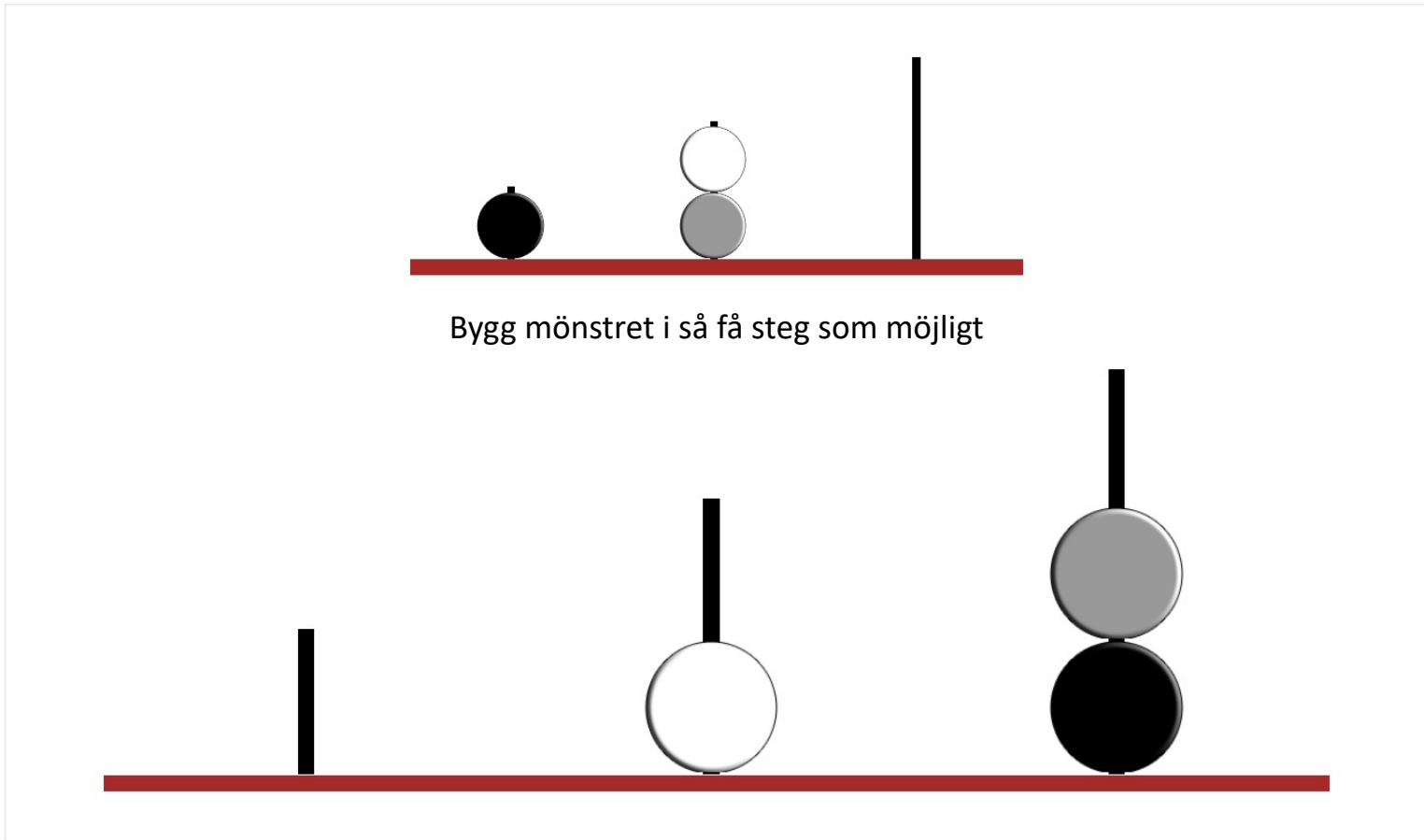
## 4) Reaktionshastighet

---

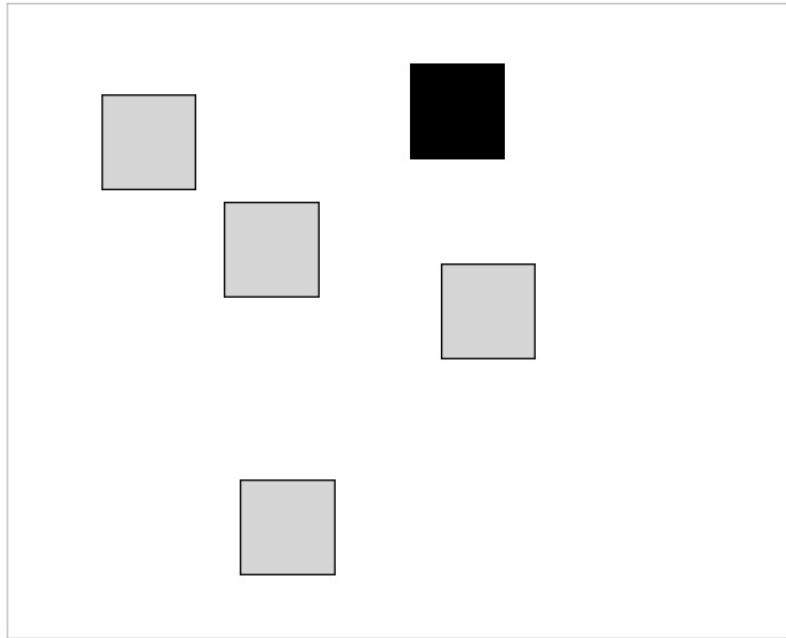
Håll musknappen intryckt tills du ser en vit ruta



## 5) Placera pärlorna



## 6) Tryck på rutan





## 7) Fyll rutorna

A 3x5 grid is shown. The top-left corner is shaded dark blue, covering the top row and the first two cells of the second row. The rest of the grid is white. A red square is located below the grid.




## 2.b) Ordlist förnyad återkallelse

Tidigare under testet fick du se en lista med ord upprepade gånger  
Vilka ord kommer du ihåg från den här listan?

NÄSTA



## 2.c) Ordlist erkännande

MUS

Fanns detta ord i listan?

JA

NEJ



## 7) Nummerrad– stimulus presentation

---

5



## 7) Nummerrad - svar

				<b>6</b>	<b>7</b>	<b>-</b>	<b>-</b>		
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	
<b>RADERA</b>				<b>KLAR</b>					



# VITALA



---

## Innehåll

1. Om produkten.....	3
1.1 Avsedd användning.....	3
1.2 Avsedd användare.....	3
1.2 Konformitet.....	4
1.3 Kontaktuppgifter till tillverkaren.....	4
1.4 Produktöversikt - Komma igång.....	4
1.5 Symboler .....	5
2. Säkerhet .....	6
2.1 Definitioner .....	6
2.2 Varningar.....	6
2.3 Försiktighet .....	6
4. Teknisk beskrivning.....	8
5. Försäkran om överensstämmelse.....	9

---

# 1. Om produkten

## 1.1 Avsedd användning

Vitala är en CE-märkt medicinsk träningsapp som ger stöd för att genomföra medicinsk träning på egen hand och därmed träna på ett tryggt, säkert och effektivt sätt för att långsiktigt kunna skapa god hälsa. Med hänsyn till funktionsförmågan, medicinska diagnoser, dagsform och personlig målsättning erbjuder Vitala långsiktig individanpassad träning med specifikt utvalda övningar för att förbättra styrka, uthållighet, kondition och balans. Vitala innehåller en bank av övningar så att personer kan skapa ett individuellt träningsupplägg baserat på sjukdom, funktionsförmåga, smärtbesvär och motivation. Detta gör den genom att användarna besvarar ett initialt frågeformulär och följer sedan inspelade anvisningar. Utifrån angiven dagsform kan också övningarnas intensitet, duration och frekvens ändras från dag till dag. Därmed hjälper Vitala personer att öka sin dagliga fysiska aktivitet oavsett om de har för potentiella sjukdomsrelaterade eller funktionella begränsningar.

## 1.2 Avsedda användare

Den avsedda användaren för Vitala är personer som har svårt att vara fysiskt aktiv då de har sjukdomsrelaterade eller funktionella begränsningar. Detta betyder att den avsedda användaren inte identifieras på kön, ålder, eller etnisk bakgrund.

Att vara sjuk är förknippat med svårigheter att förbli fysiskt aktiv, även om det då är extra viktigt för att optimera medicinsk behandling och förebygga uppkomst av följsjukdomar. Tyvärr är det få personer som ges adekvat stöd för att självständigt genomföra lämplig träning. Avsedda användare är personer som har svårt att komma igång/bibehålla träningsvanor på grund av sjukdomsrelaterade eller funktionella begränsningar.



---

## 1.2 Konformitet

Produkten möter EU-förordningen (2017/745) gällande medicintekniska produkter.

## 1.3 Kontaktuppgifter till tillverkaren

Aasa Health AB (Org.nr: 559116-7936).

Kontaktperson Petter Aasa, [petter@vitala.health](mailto:petter@vitala.health), 070-4547885.

Adress: Aasa Health AB, Pilgatan 10, 90331 Umeå.

## 1.4 Produktöversikt - Komma igång

Produktöversikt: Vitala är en digital applikation för smartphones. Tillgänglig för nedladdning via App Store och Google Play Store. Syftet med appen är att ge personer med olika sjukdomsrelaterade och funktionella begränsningar ett gott stöd när de har ett behov att öka sin fysiska aktivitetsnivå. Med en bank av övningar skapar Vitala individanpassade träningsupplägg anpassade efter användarens medicinska diagnoser, funktionsförmåga, smärtbesvär och egen målsättning.

Komma igång med träningsprogram: Först laddas appen ner på telefon. Träningsupplägget tas sedan fram genom att användarna, via ett frågeformulär, registrerar information om sin egen sjukdomshistoria, funktionsförmåga (ex. går utan eller med gånghjälpmedel, kan ta sig ner på golvet och upp igen) och mål (ex. vill bli starkare, kunna gå längre, vill bli rörligare). Vid varje enskilt träningspass anger sedan patienten sin dagsform, hur länge man vill träna och önskan om att träna med eller utan redskap. På så sätt anpassar applikationen övningar, intensitet och duration till dagsaktuell ork och träningsmöjligheter.

Komma igång med träning om man också har smärtproblematik som försvårar träningen: Förutom att Vitala tar fram personanpassade övningar utifrån sjukdom och funktionsnivå har den en Rehabiliteringsdel. Skälet till detta var att utveckla bakom Vitala i sin kliniska vardag uppmärksammat att många patienter, utöver sina sjukdomar, funktionsinskränkningar och aktivitetsnedsättningar, även hade muskuloskeletala besvär och att dessa





---

besvär gjorde det svårt för dem att vara aktiva. Besvär i nacke/skuldra och/eller ländrygg/höft/knä som alltså många gånger hindrade patienten att genomföra de övningar/den träning som var så viktigt med tanke på sjukdom, nedsatt styrka eller kondition. Om patienten fyller i att hen har ont i nacke/skuldra eller ländrygg/nedre extremitet, slussas hen över till rehabiliteringsdelen där ytterligare frågor besvaras och där man får följa ett digitaliserat undersökningsprotokoll. Frågorna handlar främst om besvärens karaktär och det digitaliserade undersökningsprotokollet innehåller sedan tester som visas och beskrivs i korta filmer och där efterföljande frågor sedan besvaras av patienten. Svaren på frågorna och testresultaten utgör basen i den analys som Vitala gör för att ta fram specifika övningar som patienten ska göra under tre veckor i syfte att optimera rörelseutförande och minska rörelserelaterade besvär. Efter dessa tre veckor påbörjas även den mer generella träningen baserad på sjukdom, träningsmål och funktionsnedsättningar.

Skriv in denna länk i din webbläsare för att se en instruktionsfilm om hur du kommer igång med Vitala: <https://vimeo.com/595906513/e52fc096ea>.

## 1.5 Symboler

Nedan finns de symboler som är associerade med Vitala och som används vid beskrivning. Samt vad dessa symboler betyder.

Symbol	Beskrivning
	Versionsnummer
	CE- Märkning
	Tillverkare och tillverkningsdatum
	Mer information finns i bruksanvisningen

---

## 2. Säkerhet

### 2.1 Definitioner

Följande symboler finns i Vitala-appen.



Varning! Risk för personskada om anvisningarna inte följs.



Information om hur en övning skall utföras.

### 2.2 Varningar

Ifall man anger i appen att man upplever en smärta på 7 eller mer på en visuell analog skala (VAS-skala) mellan 1-10 innan man har genererat ett rehabiliteringsprogram så rekommenderar vi att användaren uppsöker sin läkare ifall detta inte är tidigare utrett. Texten lyder såhär: "Du har angivit en relativt hög smärta. Om ej tidigare utrett rekommenderar vi att kontakta din läkare."

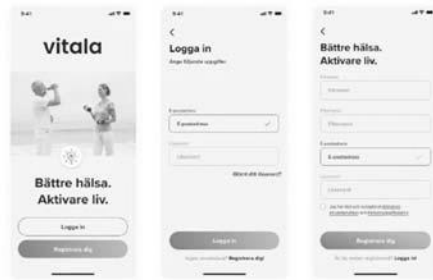
Om man är osäker på ifall fysisk aktivitet är lämpligt utifrån ett sjukdomsperspektiv rekommenderar Vitala att användaren ska konsultera sin läkare innan användning.

### 2.3 Försiktighet

Det finns alltid en risk att man gör sig illa när man rör sig. Om man upplever mer besvär av sitt träningsprogram bör man vara försiktig eller sluta träna om det blir alltför utmanande. Man bör då vända sig till sin hälso-/vårdcentral.

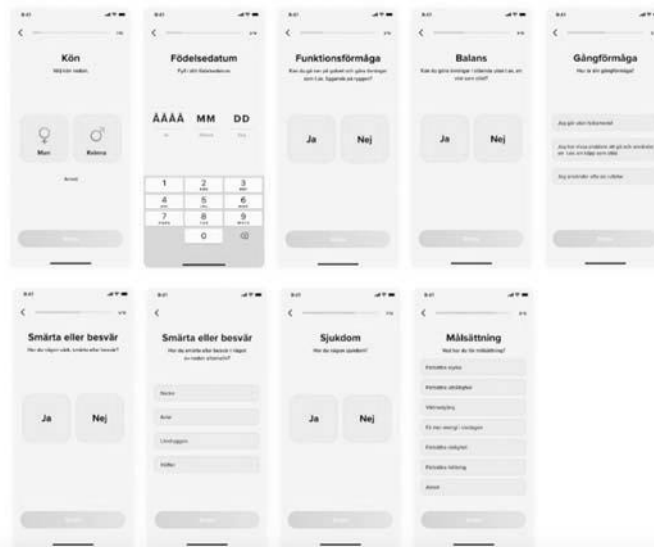
### 3. Användning

#### ○ Logga in och Registrera dig



#### ○ Uppstart

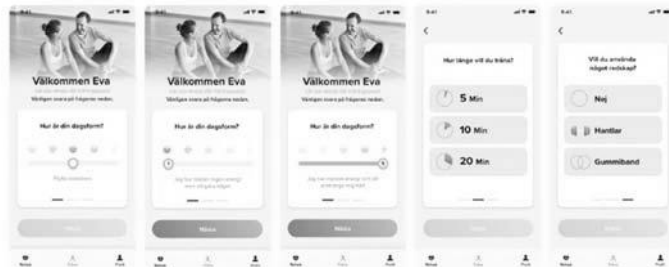
När användaren registrerar sig fyller de först i ett "Hälsöformulär". Där besvarar de frågor om funktionsstatus, aktuella medicinska diagnoser, ev smärta och sin egen målsättning. Utifrån svaren rekommenderas övningar för en effektiv, personanpassad och trygg träning.



## Anpassning till dagsform

Inför varje träningspass får användaren fylla i sin aktuella dagsform. Skälet till detta är att denna kan variera för alla människor, men speciellt hos de som har vissa sjukdomar och/eller genomgår medicinsk behandling.

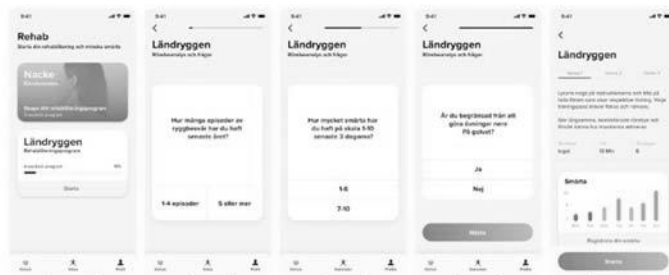
Genom att övningarna även kan anpassas till aktuell dagsform säkerställs en kontinuitet i träningen. Ytterligare anpassningar som kan göras är val av träningspassets längd och om man önskar använda redskap i träningen.



## Rehabilitering

Många patienter besväras av muskuloskeletala smärttillstånd. Vi har i vårt program utvecklat digitala rörelseanalyser där vi har möjlighet att fånga upp provokativa rörelsemönster och kan därmed erbjuda specifikt riktade rehabiliteringsövningar.

Således kan vi undvika generaliserade träningsprogram av typen "one-size-fits all".



## 4. Teknisk beskrivning

Vitala finns tillgänglig för nedladdning på App Store och Google Play.

---

## 5. Försäkran om överensstämmelse

Kopia av Declaration of Conformity.

### EC Declaration of Conformity

Manufacturer: Aasa Health AB  
Pilgatan 10  
903 31 Umeå  
Product name: Vitala  
Product version: V1.01  
Product class: Class 1 (rule 11)

This declaration of conformity is issued under the sole responsibility of Aasa Health AB. We hereby declare that the Class 1 medical devices specified above meet the provision of the Medical Device Regulation (EU) MDR 2017/745. All supporting documentation is retained at the premises of the manufacturer. Details of the products are laid down in the Technical documentation.

Signature:



Name KARL JESPER AASA

Function in company

CEO

Place and date of issue:

STOCKHOLM

21.08.21



# Signering av etikprövningsansökan

## Grundansökan

Forskningshuvudman: Karolinska Institutet

Projekttitel: Fysisk träning under preoperativ cellgiftsbehandling för bröstcancer för att öka andelen patienter som får komplett tumörrespons: den randomiserade Neo-ACT studien

I och med att ansökan undertecknas intygar du som är behörig företrädare följande:

- Att den information som lämnas i ansökan om etikprövning och samtliga medföljande bilagor är riktig och fullständig.
- Att verksamhetsansvariga i samtliga medverkande verksamheter är informerade om forskningsprojektets innehåll och utförande och att de har samtyckt till att delta i studien.
- Att du säkerställt att det i samtliga medverkande verksamheter finns resurser som garanterar forskningspersonernas säkerhet och integritet vid genomförandet av den forskning som beskrivs i ansökan.
- Att ansvarig forskare ges rätt att företräda huvudmannen i alla framtida kontakter med Etikprövningsmyndigheten som rör detta forskningsprojekt samt ansöka om ändringar i forskningsprojektet.
- Att du tagit del av Etikprövningsmyndighetens information om hantering av personuppgifter på myndighetens webbplats.



**Behörig företrädare har signerat.**

Signerat av ANDERS FRANCO CERECEDA (195902080232)

2022-04-08 09:28:38



# Signering av etikprövningsansökan

## Grundansökan

Forskningshuvudman: Karolinska Institutet

Projekttitel: Fysisk träning under preoperativ cellgiftsbehandling för bröstcancer för att öka andelen patienter som får komplett tumörrespons: den randomiserade Neo-ACT studien

I och med att ansökan undertecknas intygar du som är ansvarig forskare följande:

- Att den information som lämnas i ansökan om etikprövning och samtliga medföljande bilagor är riktig och fullständig.
- Att verksamhetsansvariga i samtliga medverkande verksamheter är informerade om forskningsprojektets innehåll och utförande och att de har samtyckt till att delta i studien.
- Att du säkerställt att det i samtliga medverkande verksamheter finns resurser som garanterar forskningspersonernas säkerhet och integritet vid genomförandet av den forskning som beskrivs i ansökan.
- Att du tagit del av Etikprövningsmyndighetens information om hantering av personuppgifter på myndighetens webbplats.



**Ansvarig forskare** har signerat.

Signerat av JANA DE BONIFACE (197108216883) 2022-04-08

08:51:06



# Avgiftsavisering

Etikprövningsmyndigheten har tagit emot din ansökan med titel Fysisk träning under preoperativ cellgiftsbehandling för bröstcancer för att öka andelen patienter som får komplett tumörrespons: den randomiserade Neo-ACT studien om etikprovning. Ansökan har diarienummer 2022-02084-01 vilket alltid ska anges i framtida kontakter i ärendet.

Avgiften för ansökan, som är 5000 kronor, ska omgående betalas in enligt nedan:

- Inbetalning sker till bankgironummer 406-1107
- Vid inbetalning ska OCR-nummer 2022020840130 anges som referens.
- Inga andra bokstäver eller siffror får anges i raden för referens.

Först när ärendet kompletterats enligt ovan kommer vi att påbörja handläggningen.

Etikprövningsmyndigheten  
Telefon: 010 - 475 08 00  
Webbplats: [www.etikprovning.se](http://www.etikprovning.se)

Etikprövningsmyndigheten  
2022-02084-01-257158  
2022-04-08