



## DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n. 322 DG del 11 AGO 2020

### OGGETTO

**APPROVAZIONE DELL'ACCORDO DI TRASFERIMENTO  
DEL MATERIALE CON L'ISTITUTO EUROPEO DI  
ONCOLOGIA S.R.L. NELL'AMBITO DELLO STUDIO  
CLINICO CON FARMACO APPROVATO DAL COMITATO  
ETICO DELLA FONDAZIONE NELLA SEDUTA DEL 29  
OTTOBRE 2019 - PROT INT N. 192/19**

Attestazione di legittimità e regolarità dell'istruttoria  
Il dirigente della struttura semplice  
Trasferimento Tecnologico (TTO)  
f.to dott. Antonio Cannarozzo

In base alle attestazioni rese dal dirigente competente all'adozione del provvedimento e alle verifiche contabili svolte:

- si provvede alle registrazioni contabili.
- il provvedimento non comporta registrazioni contabili, né impegni finanziari futuri.

Il direttore della struttura complessa  
Risorse Economiche e Finanziarie e Libera Professione  
Firmato (dott.ssa Elena Teresa Tropiano)

#### CON I PARERI FAVOREVOLI DEL

Direttore Scientifico	Direttore Amministrativo	Direttore Sanitario
dott. Giovanni Apolone	dott. Andrea Frignani	dott. Oliviero Rinaldi

L'atto si compone di 13 pagine di cui 10 pagine di  
allegati parte integrante  
Atti n. 1.6.05 – 186/2020  
at

FONDAZIONE IRCCS  
Istituto Nazionale Tumori  
VERCOL



## IL DIRETTORE GENERALE

su proposta del Responsabile del procedimento della s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO) che, a seguito di istruttoria, attesta:

### **premesse che**

- con determinazione del Direttore Generale n. 165DG del 19 maggio 2020, è stato autorizzato lo svolgimento dello studio clinico con farmaco dal titolo "Dieta Mima Digiuno (DMD) ciclica, da sola o in combinazione con metformina, al fine di incrementare l'efficacia della chemioterapia nel trattamento preoperatorio del carcinoma mammario triplo negativo. Lo studio BREAKFAST", sotto la responsabilità del prof. Filippo de Braud, Direttore della s.c. Oncologia Medica 1;
- lo studio prevede l'invio di materiale biologico (campioni ematici, tessuto tumorale, urine, feci), tra l'altro, presso l'Unità di Chromatin Alterations in Tumorigenesis dell'Istituto Europeo di Oncologia S.r.l. di Milano, per le analisi genetiche e del microbiota intestinale, svolte in accordo a quanto previsto dal protocollo;

**visto** il testo di accordo di Trasferimento del Materiale nella versione concordata con la s.s. Trasferimento Tecnologico (TTO), sottoscritto dall'Istituto Europeo di Oncologia S.r.l. in data 10 luglio 2020 nonché dallo Sperimentatore Principale della Fondazione in data 22 luglio 2020 e dai co-Sperimentatori in data 23 luglio 2020;

**dato atto** che, in conformità al piano di spesa predisposto in occasione del citato provvedimento n. 165DG/2020, le spese di spedizione del materiale, sono ricomprese nel codice identificativo interno n. D/18/1CV -Fondi 5 per mille, Ministero della Salute anno 2016- e pertanto il presente provvedimento non comporta ulteriori oneri per la Fondazione;

**considerato** che la realizzazione di attività di ricerca sanitaria e l'approvazione dello studio clinico rientra nella missione e nelle finalità della Fondazione, in conformità alle disposizioni degli artt. 2 e 3 dello Statuto della Fondazione, approvato con Deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. 12F del 20 febbraio 2012;

**ritenuto** pertanto di approvare l'accordo per il trasferimento di materiale biologico nell'ambito dello studio clinico di cui trattasi;

**considerato** che nulla osta alla pubblicazione del presente provvedimento in versione integrale all'Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell'art. 32 della L. n. 69/2009 e della L.R. n. 33/2009;

**dato atto** dell'attestazione di regolarità dell'istruttoria sia sotto il profilo tecnico che di legittimità, nonché delle disposizioni finanziarie e contabili;



**richiamata** la determinazione del Direttore Generale n. 311DG del 29 settembre 2017, avente ad oggetto “Disposizioni a carattere gestionale del Direttore Generale”;

**visti** i pareri favorevoli dei Direttori Scientifico, Amministrativo e Sanitario della Fondazione resi per quanto di competenza,

#### DETERMINA

- 1- di approvare l’Accordo di Trasferimento di Materiale con l’Istituto Europeo di Oncologia S.r.l., con sede in via dei Filodrammatici 10 Milano nel testo allegato al presente provvedimento, di cui forma parte integrante e sostanziale correlato allo studio clinico approvato con determinazione n. 165DG/2020;
- 2- di dare atto che i costi del trasferimento del Materiale sono da imputare al codice identificativo interno n. D/18/1CV e che pertanto il presente provvedimento non comporta ulteriori oneri per la Fondazione;
3. di individuare lo Sperimentatore Principale quale persona autorizzata al trattamento dei dati oggetto dell’accordo in argomento;
4. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all’Albo Pretorio della Fondazione, per 15 giorni consecutivi, ai sensi dell’art. 32 della L. n. 69/2009 e della L.R. n. 33/2009.

*ph* IL DIRETTORE GENERALE  
dott. Stefano Manfredi

## Accordo di Trasferimento di Materiale e Dati

### TRA

La **Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori**, con sede in, Via Giacomo Venezian 1, 20133 Milano, rappresentato dal Direttore Generale, dott. Stefano Manfredi (di seguito nominata "TRASMITTENTE" e/o "Parte" e/o Promotore), sotto la responsabilità scientifica del Prof. Filippo de Braud, Direttore s.c. Oncologia Medica 1 (Ricercatore Responsabile dello Studio), del dott. Claudio Vernieri, s.c. Oncologia Medica 1 (Ricercatore Co-Responsabile dello Studio) e del prof. Giancarlo Pruneri, Direttore s.c. Anatomia Patologica 2 (Ricercatore Co-Responsabile dello Studio);

da una parte;

### E

**Istituto Europeo di Oncologia Srl**, con sede legale in via Filodrammatici 10, 20121 Milano, rappresentato dall'Amministratore Delegato, Ing. Mauro Melis, (di seguito nominato "RICEVENTE" e/o "Parte"), sotto la responsabilità scientifica del Prof. Saverio Minucci, Unità di Chromatin Alterations in Tumorigenesis (di seguito nominato "RICERCATORE RICEVENTE"),

dall'altra parte;

collettivamente denominate le "Parti".

### PREMESSO CHE

- ✓ il TRASMITTENTE è il Promotore dello studio finanziato con "*Finanziamento di progetti a carattere multidisciplinare afferenti alle quattro linee di ricerca oncologica - Fondi 5xmille Ministero della Salute anno 2016: Studio di specifiche vie metaboliche come possibile bersaglio terapeutico in diversi sottotipi di carcinoma mammario (linea 2)*" (PI. Dott. Claudio Vernieri), dal titolo "*Targeting triple negative BREast cancer metabolism with a combination of chemotherapy and a diet mimicking FASTing plus/minus metformin in the preoperative setting: the BREAKFAST trial*" (lo "Studio"), nell'ambito del quale è prevista la raccolta nonché l'analisi di materiale biologico e dati associati debitamente pseudonimizzati (il "MATERIALE") prelevati da pazienti arruolati presso il Promotore.
- ✓ in data 24 gennaio 2020, il Comitato Etico del Promotore ha comunicato il proprio parere favorevole all'effettuazione dello Studio, espresso nella seduta del 29 ottobre 2019 (Prot. INT 192/19), approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con nota 21 gennaio 2020 (EudraCT n. 2019-003093-13);
- ✓ il TRASMITTENTE e Promotore ha individuato il RICEVENTE quale centro partecipante alla conduzione dello Studio, sulla base delle specifiche competenze;
- ✓ in conformità al Decreto 14 luglio 2009 del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, il Promotore provvede a stipulare apposita polizza assicurativa per responsabilità civile verso terzi;
- ✓ le Parti hanno condiviso ed accettato il contenuto dello Studio, in quanto di reciproco interesse, impegnandosi a condurre nei tempi e modi stabiliti le attività ad esso correlate;

MF

### SI CONVIENE QUANTO SEGUE

1. Le premesse sono parte integrante e sostanziale del presente Accordo di Trasferimento di Materiale e Dati (qui di seguito Accordo).
2. L'Accordo decorre dalla data dell'ultima sottoscrizione ("Data di Efficacia") e resterà in vigore per l'intera durata dello Studio, prevista in 36 mesi.
3. Successivamente alla Data di Efficacia, il TRASMITTENTE provvederà, all'invio al RICEVENTE del MATERIALE per l'esecuzione delle attività dello Studio in conformità a quanto indica nell'allegata "Scheda Tecnica del Materiale".
4. Il TRASMITTENTE dichiara di aver raccolto il MATERIALE in conformità alla normativa vigente in tema di consenso informato e in materia di protezione dei dati personali, in particolare del Regolamento (UE) n. 2016/679 del 27 aprile 2016 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=celex%3A32016R0679>), del D.Lgs. 10 agosto 2018 n. 101 ([https://www.garanteprivacy.it/web/guest/home\\_en/italian-legislation](https://www.garanteprivacy.it/web/guest/home_en/italian-legislation)) e del Regolamento (UE) n. 2018/1725 del 23 ottobre 2018 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32018R1725>).
5. Il TRASMITTENTE invierà il MATERIALE al RICEVENTE garantendo qualità, integrità, tracciabilità, tutela dei dati relativi alla salute, genetici, di espressione genica e biometrici, e il rispetto delle misure di sicurezza.
6. Il MATERIALE non deve essere usato su soggetti umani.
7. Il MATERIALE sarà usato a scopo di ricerca senza fini di lucro.
8. Il RICEVENTE riconosce che il MATERIALE è di sola ed esclusiva proprietà del TRASMITTENTE ed accetta di utilizzarlo esclusivamente per lo scopo dello Studio in conformità a (i) la SCHEDA TECNICA DEL MATERIALE, (ii) eventuali prescrizioni ivi contenute (inclusi possibili limiti all'utilizzo del MATERIALE e dei relativi dati indicati) nonché (iii) la normativa applicabile. Nessuna clausola del presente Accordo garantisce al RICEVENTE alcun diritto sul MATERIALE del TRASMITTENTE.
9. Ai fini del presente Accordo è considerata riservata qualsiasi informazione nonché tutti i dati ("Informazioni Riservate") trasmessi verbalmente, per iscritto, o con qualsiasi altro mezzo, senza limiti di spazio e tempo, da una Parte all'altra Parte.
10. La Parte ricevente le Informazioni Riservate si obbliga a non divulgare le Informazioni Riservate della Parte divulgatrice, sottoponendole alle misure di sicurezza con le quali è solito trattare le proprie informazioni aventi un livello di riservatezza equiparabile a quello delle Informazioni Riservate ricevute. Ciascuna Parte sarà e rimarrà proprietaria di tutti i dati, documenti, know-how, informazioni, Informazioni Riservate trasmessi all'altra Parte, protocolli, sostanze e qualsiasi altra proprietà intellettuale, forniti all'altra Parte durante l'esecuzione del presente Accordo e / o che sono sviluppati prima o durante il presente Accordo, ma indipendentemente dallo svolgimento delle attività ad esso connesse come da SCHEDA TECNICA DEL MATERIALE.
11. IL TRASMITTENTE rimarrà titolare in via esclusiva di tutte le proprie Informazioni Riservate e del MATERIALE forniti al RICEVENTE e di qualsiasi

risultato e dato generato esclusivamente nello svolgimento dello Studio utilizzando il MATERIALE dello Studio o comprendente e/o derivante dal MATERIALE dello Studio.

12. Il RICEVENTE prende atto che il MATERIALE è o può essere oggetto di una domanda di brevetto; il TRASMITTENTE non garantisce al RICEVENTE né espresse né implicite licenze o altri diritti su qualsivoglia brevetto, domanda di brevetto, segreti commerciali o altri diritti di proprietà del TRASMITTENTE, né su qualunque forma modificata del MATERIALE prodotta dal TRASMITTENTE. Resta inteso che know-how, dati, informazioni, invenzioni/scoperte, brevettate o meno, generate dal RICEVENTE prima della Data di Efficacia del presente Accordo o al di fuori delle attività oggetto dello Studio, resteranno di proprietà del RICEVENTE. La Parte RICEVENTE fornirà relativa documentata evidenza scritta se richiesta dal TRASMITTENTE.
13. In caso di nuove invenzioni/scoperte, brevettabili o meno, che possano direttamente o indirettamente derivare dall'utilizzo del MATERIALE da parte del RICEVENTE e che non ricadano in altra privativa di titolarità di una delle Parti, come da documentata evidenza scritta fornita dalla Parte titolare, la proprietà delle invenzioni/scoperte, nonché dei dati da esse generati ed il loro relativo utilizzo, sarà negoziata dalle Parti in buona fede con successivo separato accordo scritto, e determinata secondo l'apporto inventivo effettivamente reso da ciascuna Parte.
14. Il MATERIALE non verrà distribuito a terzi senza il consenso scritto del TRASMITTENTE. Il RICEVENTE comunicherà qualunque richiesta di MATERIALE da parte di terzi al TRASMITTENTE.
15. Il RICEVENTE prende atto che il MATERIALE è pseudonimizzato e fornito di un codice di riferimento univoco, che consente la tracciabilità dello stesso. Il RICEVENTE, pertanto, si impegna a rispettare le istruzioni e le procedure operative adottate dal TRASMITTENTE connesse alla tracciabilità, nonché alla sicurezza e allo smaltimento del MATERIALE.
16. Il RICEVENTE si impegna a rendere sempre disponibile il MATERIALE non utilizzato, per il TRASMITTENTE, qualora quest'ultimo ne richiedesse la restituzione. Il RICEVENTE, inoltre, accetta di informare prontamente il TRASMITTENTE dell'eventuale esaurimento del quantitativo di MATERIALE consegnato e di fornire a quest'ultimo, dietro sua richiesta, idonea documentazione comprovante l'utilizzo dell'intero quantitativo di MATERIALE consegnato.
17. Fatti salvi gli obblighi di riservatezza di cui all'art. 10 del presente Accordo, qualunque pubblicazione o diffusione dei risultati e dei dati aggregati e anonimi derivanti dallo svolgimento della ricerca avverrà in forma congiunta e solo previo accordo scritto tra le Parti. Le pubblicazioni dovranno riportare la seguente dicitura *"lo Studio ha ricevuto il "Finanziamento di progettualità a carattere multidisciplinare afferenti alle quattro linee di ricerca istituzionale del Promotore - Fondi 5x mille Ministero della Salute anno 2016: Studio di specifiche vie metaboliche come possibile bersaglio terapeutico in diversi sottotipi di carcinoma mammario (linea 2)" (PI: Dott. Claudio Vernieri), nonché i seguenti nomi: prof.*

Filippo de Braud, prof. Giancarlo Pruneri, dott. Claudio Vernieri; per il RICEVENTE: prof. Saverio Minucci, oltre ad eventuali altri autori in conformità alla prassi scientifica e agli standard accademici.

Il RICEVENTE accetta di menzionare il TRASMITTENTE in qualunque pubblicazione ove si citi il MATERIALE.

18. Tutto il MATERIALE consegnato in esecuzione del presente Accordo si intende di natura sperimentale e può essere pericoloso. IL TRASMITTENTE NON RILASCIA NESSUNA DICHIARAZIONE E NON PRESTA GARANZIA DI ALCUN TIPO, SIA ESPRESSA CHE IMPLICITA, IN MERITO ALLA NATURA E ALLA QUALITÀ DEL MATERIALE, CHE VIENE FORNITO DAL TRASMITTENTE NELLO STATO IN CUI SI TROVA. LE PARTI SI DANNO RECIPROCAMENTE ATTO ED ACCETTANO CHE, INDIPENDENTEMENTE DA QUALUNQUE DICHIARAZIONE O SPECIFICA RELATIVA AL MATERIALE CONTENUTA NELLA SCHEDA TECNICA DEL MATERIALE, IL TRASMITTENTE NON PRESTA ALCUNA GARANZIA, NÉ IMPLICITA NÉ ESPLICITA, IN MERITO ALLA COMMERCIALIZZABILITÀ DEL MATERIALE NÉ GARANTISCE CHE IL MATERIALE ABBA CARATTERISTICHE PARTICOLARI O SIA SUSCETTIBILE DI DETERMINATE APPLICAZIONI O IDONEO AD UN PARTICOLARE SCOPO, NÉ CHE L'USO DEL MATERIALE NON VIOLI BREVETTI, DIRITTI D'AUTORE, MARCHI DI FABBRICA, O ALTRI DIRITTI DI TERZI.

Salvo quanto espressamente vietato dalla legge, il RICEVENTE dichiara che l'utilizzo, lo stoccaggio nonché lo smaltimento del MATERIALE avverranno sotto la sua esclusiva responsabilità. Pertanto, il RICEVENTE si impegna fin d'ora a manlevare e tenere indenne il TRASMITTENTE, nonché i suoi rappresentanti, amministratori e dipendenti, da ogni e qualsiasi responsabilità, azione e/o richiesta di indennizzo da parte di terzi che possano derivare direttamente o indirettamente dall'utilizzo, dallo stoccaggio e/o dallo smaltimento del MATERIALE.

E' fatto salvo il caso in cui, nei limiti consentiti dalla legge, sarà responsabile il TRASMITTENTE nei confronti del RICEVENTE o di eventuali terzi per danni causati da grave negligenza o da cattiva condotta volontaria del TRASMITTENTE.

19. Il RICEVENTE si impegna a trattare i dati personali eventualmente ricevuti dal TRASMITTENTE ai soli fini della conduzione dello Studio, in assoluta segretezza ed in piena ed integrale conformità con le disposizioni normative vigenti in merito ai trattamenti effettuati per scopi di ricerca scientifica, ai dati idonei a rilevare lo stato di salute e ai dati genetici, adottando i massimi standard di sicurezza e consentendo l'accesso ai dati ricevuti dal TRASMITTENTE ai soli soggetti debitamente incaricati.
20. Il presente Accordo entra in vigore alla Data di Efficacia e resterà in vigore per l'intera durata dello Studio, indicata all'art. 2, fatto salvo il diritto di ciascuna Parte di recedere con preavviso scritto, trasmesso con raccomandata e ricevuta di ritorno, che ne attesti il recapito almeno trenta (30) giorni prima.
21. Le spese di spedizione del MATERIALE sono a carico del TRASMITTENTE.

MF

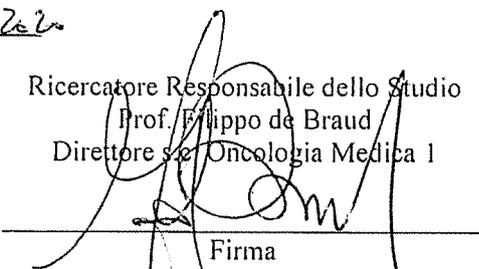
22. Per qualunque conflitto tra le Parti è eletto quale foro competente, il Tribunale di Milano.

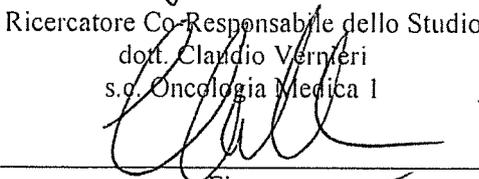
Il presente Accordo è redatto in due esemplari, entrambi sottoscritti dal RICEVENTE e dal RICERCATORE RICEVENTE, dal TRASMITTENTE e dai Ricercatori del TRASMITTENTE ed è soggetto a registrazione solo in caso d'uso, con oneri a carico del richiedente.

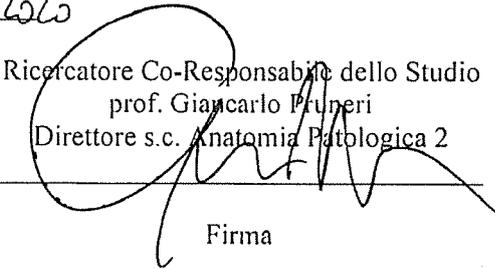
**Per il TRASMITTENTE**  
**Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori**

Milano, \_\_\_\_\_  
IL DIRETTORE GENERALE  
(dott. Stefano Manfredi)

PER PRESA VISIONE ED ACCETTAZIONE

Milano, 22/07/2020  
Ricercatore Responsabile dello Studio  
Prof. Filippo de Braud  
Direttore s.c. Oncologia Medica 1  
  
Firma

Milano, 23/07/2020  
Ricercatore Co-Responsabile dello Studio  
dott. Claudio Vernieri  
s.c. Oncologia Medica 1  
  
Firma

Milano, 23/07/2020  
Ricercatore Co-Responsabile dello Studio  
prof. Giancarlo Pruneri  
Direttore s.c. Anatomia Patologica 2  
  
Firma

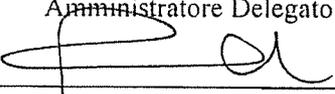
MF

R

Per il RICEVENTE  
Istituto Europeo di Oncologia Srl

Milano, 10/9/2020

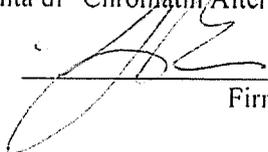
Ing. Mauro Melis  
Amministratore Delegato

  
Firma

Dichiarazione del RICERCATORE RICEVENTE: in qualità di RICERCATORE RICEVENTE, il sottoscritto dichiara di aver letto ed accettato le condizioni del presente Accordo ed accettare di attenersi ad esse nel ricevimento del MATERIALE.

Milano, 10/9/2020

RICERCATORE RICEVENTE  
prof. Saverio Minucci  
Unità di "Chromatin Alterations in Tumorigenesis"

  
Firma

All: "Scheda Tecnica del Materiale"

MF

H

## SCHEMA TECNICA DEL MATERIALE

### **RICHIEDENTE:**

prof. Saverio Minucci, Unità di Chromatin Alterations in Tumorigenesis  
Istituto Europeo di Oncologia Srl  
Via Adamello 16, 20139, Milano  
Tel.: 02 57489-808  
Mail: saverio.minucci@ieo.it

### **Materiale richiesto**

Campioni di sangue periferico e campioni di biopsie tumorali o di tumori asportati chirurgicamente, fissati in formalina e inclusi in paraffina, conservati, trasportati e stoccati a temperatura ambiente, oppure campioni tumorali congelati a fresco, conservati, trasportati e stoccati in azoto liquido a una temperatura di circa -190°C.

### **Consegna**

CONSEGNA A CARICO DEL TRASMITTENTE

### **SCOPO DELLO STUDIO**

#### **Razionale**

Lo scopo dello studio BREAKFAST consiste nel valutare l'efficacia di due interventi sperimentali, consistenti nella combinazione di dieta mima-digiuno, con o senza metformina, con il trattamento chemioterapico standard a base di antracicline e taxani, nell'incrementare il tasso di risposte patologiche complete in pazienti affette da carcinoma mammario triplo-negativo in stadio iniziale. L'obiettivo delle analisi biologiche effettuate nei campioni tumorali consiste nel valutare l'impatto dei profili mutazionali e di espressione genica sull'efficacia dei trattamenti sperimentali, e nello studio dell'impatto dei trattamenti sui profili biologici nel sottogruppo di tumori che non andranno incontro a risposta patologica completa. In particolare, le analisi trascrittomiche saranno focalizzate sul ruolo di PP2A e di geni collegati alla risposta cellulare al danno al DNA nella risposta tumorale ai trattamenti proposti.

#### **Metodologia**

Biopsie di tumore prima dell'inizio del trattamento, e campioni tumorali alla chirurgia, verranno congelati a fresco per l'effettuazione di analisi di trascrittomica ("single-cell" e/o bulk RNA sequencing).

#### **Bibliografia**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103:356-387.

MF

7

2020-02-20, MODELLO MTA STUDIO BREAKFAST - IEO (INT 192-19)



17. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1497-1508.
18. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497-509.
19. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(1):13-21.
20. McAndrew N, DeMichele A. Neoadjuvant Chemotherapy Considerations in Triple-Negative Breast Cancer. *J Target Ther Cancer*. 2018;7(1):52-69.
21. Houvenaeghel G, Goncalves A, Classe JM, et al. Characteristics and clinical outcome of T1 breast cancer: a multicenter retrospective cohort study. *Ann Oncol*. 2014;25(3):623-628.
22. Vernieri C, Casola S, Foiani M, Pietrantonio F, de Braud F, Longo V. Targeting Cancer Metabolism: Dietary and Pharmacologic Interventions. *Cancer Discov*. 2016;6(12):1315-1333.
23. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med*. 2012;4(124):124ra127.
24. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(12):988-1007.
25. de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer*. 2015;15:652.
26. Dorff TB, Groshen S, Garcia A, et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer*. 2016;16:360.
27. Braghiroli MI, de Celis Ferrari AC, Pfiffer TE, et al. Phase II trial of metformin and paclitaxel for patients with gemcitabine-refractory advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:563.
28. Martín-Castillo B, Pernas S, Dorca J, et al. A phase 2 trial of neoadjuvant metformin in combination with trastuzumab and chemotherapy in women with early HER2-positive breast cancer: the METTEN study. *Oncotarget*. 2018;9(86):35687-35704.
29. Tsakiridis T, Hu C, Skinner HD, et al. Initial reporting of NRG-LU001 (NCT02186847), randomized phase II trial of concurrent chemoradiotherapy (CRT) +/- metformin in locally advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15\_suppl):8502-8502.
30. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3297-3302.
31. 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.

MF

32. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(7):e48-72.
33. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(11):1364-1382.
34. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1296-1316.
35. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology.* 2007;244(2):356-378.
36. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247.
37. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1994-2001.
38. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract.* 2010;6(4):195-197.
39. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2105-2122.
40. Carey LA, Metzger R, Dees EC, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(15):1137-1142.
41. Ivanova A, Qaqish BF, Schell MJ. Continuous toxicity monitoring in phase II trials in oncology. *Biometrics.* 2005;61(2):540-545.

MF