



DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n. 401 DG del 2 OTT 2019

OGGETTO

APPROVAZIONE DELL'ACCORDO DI TRASFERIMENTO DI MATERIALE CON L'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS, PER L'INVIO DA PARTE DELLA FONDAZIONE DI MATERIALE BIOLOGICO A SCOPO DI STUDIO

Attestazione di legittimità e regolarità dell'istruttoria
Il dirigente della struttura semplice
Trasferimento Tecnologico (TTO)
(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 dirigente della struttura complessa
Risorse Economiche e Finanziarie e Libera Professione
(dott. Giacomo Boscagli)



CON I PARERI FAVOREVOLI DEL

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

Dr. Ugo Pastorino

L'atto si compone di 11 pagine di cui 8 pagine di allegati parte integrante
Atti n. 1.6.05.02 - 470/2019
E.G.

FONDAZIONE IRCCS
Istituto Nazionale Tumori
VERCOL

S.C. Affari Generali e Legali
IL DIRETTORE



IL DIRETTORE GENERALE

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

preso atto che, con nota 6 agosto 2019, la dott.ssa Nadia Zaffaroni, Dirigente Biologo, Responsabile della s.c. Farmacologia Molecolare della Fondazione, ha richiesto la stipulazione di un Accordo di Trasferimento di Materiale con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Via Mario Negri n. 2 – 20156 Milano (di seguito "Istituto M. Negri"), per la fornitura, da parte della Fondazione, di 2 (due) xenotrapianti (PDX) derivanti da pazienti con liposarcoma dedifferenziato;

vista la nota 16 settembre 2019, depositata in atti, con la quale il Responsabile Scientifico ha richiesto al Direttore Scientifico e al Direttore del Dipartimento di Ricerca Applicata e Sviluppo Tecnologico parere favorevole, dagli stessi contestualmente rilasciato;

considerato

- che le attività del progetto ed i correlati obblighi delle Parti sono descritti in dettaglio nell'accordo;
- che, come riportato nell'art. 15 dell'Accordo, gli oneri per l'invio del materiale da parte della Fondazione spettano all'Istituto M. Negri, in qualità di Ricevente e pertanto il presente provvedimento non comporta oneri a carico della Fondazione;

considerato altresì:

- che l'Accordo di cui trattasi consente alla Fondazione di cooperare con l'Istituto M. Negri per la realizzazione di studi mirati allo sviluppo preclinico di nuove strategie terapeutiche per i sarcomi dei tessuti molli;
- che la realizzazione di attività di ricerca sanitaria e la stipulazione dei correlati atti contrattuali rientrano 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 di Trasferimento di Materiale, nel testo allegato al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale, pervenuto sottoscritto dall'Istituto M. Negri in data 17 settembre 2019 e sottoscritto dal Responsabile Scientifico in data 23 settembre 2019;

considerato infine 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, nel testo vigente;

dato atto dell'attestazione di regolarità dell'istruttoria sotto il profilo delle disposizioni finanziarie e contabili;

S.C. Affari Generali e Legali
Il Direttore



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, allegato al presente provvedimento di cui forma parte integrante e sostanziale, da stipularsi con l’Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Via Mario Negri n. 2 – 20156 Milano, per l’invio da parte della Fondazione del materiale biologico descritto in premessa, sotto la responsabilità scientifica della dott.ssa Nadia Zaffaroni, Dirigente Biologo, Responsabile della s.c. Farmacologia Molecolare della Fondazione;
- 2- di individuare il Responsabile Scientifico quale Direttore dell’Esecuzione del Contratto presso la Fondazione, con particolare riferimento al monitoraggio delle attività da effettuare presso la Fondazione, nonché di individuare lo stesso quale persona autorizzata al trattamento dei dati oggetto del progetto in argomento;
- 3- 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, nel testo vigente.

IL DIRETTORE GENERALE
dott. Stefano Manfredi

Accordo di Trasferimento di Materiale

TRA

La **Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori**, con sede in Via Venezian n. 1 – 20133 Milano, Codice Fiscale n. 80018230153 e Partita I.V.A. n. 04376350155, rappresentata dal Direttore Generale dott. Stefano Manfredi, (di seguito nominata il **“TRASMITTENTE”**);

da una parte;

E

l'**Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS**, con sede in Via Mario Negri n. 2 – 20156 Milano, Codice Fiscale e Partita I.V.A. n. 03254210150, rappresentato dal Coordinatore delle Ricerche la Dr.ssa Raffaella Giavazzi in forza di procura del 20 dicembre 2018 a rogito notaio Guasti rep. 42511 progr. 15080, (di seguito nominato il **“RICEVENTE”**), sotto la responsabilità scientifica del dott. Maurizio D'Incalci, in qualità di Principal Investigator (di seguito nominato il **“RICERCATORE RICEVENTE”**)

dall'altra parte;

di seguito denominati anche singolarmente come la **“Parte”** e congiuntamente come le **“Parti”**.

SI CONVIENE QUANTO SEGUE

1. Il RICEVENTE ha richiesto al TRASMITTENTE e, in particolare, alla dott.ssa Nadia Zaffaroni, (di seguito nominato il **“RICERCATORE TRASMITTENTE”**) Dirigente Biologo, Direttore della s.c. Farmacologia Molecolare, l'invio di 2 (due) xenotrapianti (PDX) derivanti da pazienti con liposarcoma dedifferenziato che sono stati generati nella s.c. Farmacologia Molecolare della Parte TRASMITTENTE (di seguito denominato il **“MATERIALE”**), come indicato nell'allegata **“Scheda tecnica del materiale (Allegato n. 2)”**
2. Il TRASMITTENTE dichiara di aver raccolto il MATERIALE in conformità alla normativa vigente in tema di consenso informato e invierà il MATERIALE al RICEVENTE garantendo qualità, integrità, tracciabilità e il rispetto delle misure di sicurezza.
3. Il MATERIALE non deve essere usato su soggetti umani.
4. Il MATERIALE sarà usato a scopo di ricerca senza fini di lucro.
5. 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, (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.

6. 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.
7. In caso di nuove invenzioni/scoperte, brevettabili o meno, che possano direttamente o indirettamente derivare dall'utilizzo del MATERIALE da parte del RICEVENTE, la proprietà delle invenzioni/scoperte, nonché dei dati da esse generati ed il loro relativo utilizzo, sarà negoziata dalle Parti in buona fede.
8. Il MATERIALE non verrà distribuito a terzi non previsti dal progetto senza il consenso scritto del TRASMITTENTE. Il RICEVENTE comunicherà qualunque richiesta di MATERIALE da parte di terzi al TRASMITTENTE.
9. Il RICEVENTE prende atto che il MATERIALE è anonimizzato e fornito di un codice di riferimento univoco, che consente la tracciabilità dello stesso.
10. Il RICEVENTE si impegna a rendere sempre disponibile il MATERIALE per il TRASMITTENTE, qualora quest'ultimo richiedesse la restituzione di eventuale MATERIALE residuo. 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. Il RICEVENTE dichiara di rispettare le istruzioni e le procedure operative adottate dal TRASMITTENTE connesse alla restituzione del MATERIALE non utilizzato, e/o degli eventuali materiali derivati.
11. Qualunque pubblicazione o diffusione dei risultati derivanti dallo svolgimento della ricerca avverrà in forma congiunta e solo previo ottenimento del consenso del TRASMITTENTE. In conformità alla prassi scientifica, le pubblicazioni dovranno riportare il seguente nominativo: Nadia Zaffaroni.
Entrambe le Parti potranno comunicare di volta in volta gli autori sopracitati da inserire nelle singole pubblicazioni o eventuali nuovi autori coinvolti nell'attività di ricerca.
Il RICEVENTE accetta di menzionare il TRASMITTENTE in qualunque pubblicazione ove si citi il MATERIALE.
12. 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 SIA IMPLICITA, IN MERITO ALLA NATURA

E ALLA QUALITÀ DEL MATERIALE STESSO, 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, IL TRASMITTENTE NON PRESTA ALCUNA GARANZIA, NÉ IMPLICITA NÉ ESPLICITA, IN MERITO ALLA COMMERCIALIZZABILITÀ DEL MATERIALE NÉ GARANTISCE CHE IL MATERIALE ABBAIA 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, risarcire 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 per danni causati da grave negligenza o da cattiva condotta volontaria del TRASMITTENTE.

13. Il RICEVENTE si impegna a trattare i dati personali eventualmente ricevuti dal TRASMITTENTE ai soli fini della conduzione dell'attività di ricerca, 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 alla banca dati ai soli soggetti debitamente incaricati.
14. Il RICEVENTE si impegna a trattare i dati personali, nonché quelli appartenenti a particolari categorie, eventualmente ricevuti dal TRASMITTENTE ai soli fini della conduzione dell'attività di ricerca, in piena ed integrale conformità con le disposizioni vigenti in materia di protezione dei dati personali, in particolare del Regolamento (UE) 2016/679 del 27 aprile 2016, in vigore dal 25 maggio 2018, e del D. Lgs. 101/2018 e, in quanto compatibili, delle eventuali misure di garanzia nazionali a tutela dei dati relativi alla salute, genetici e biometrici, adottando i massimi standard di sicurezza e consentendo l'accesso alla banca dati ai soli soggetti debitamente autorizzati.
15. Le spese di spedizione del MATERIALE sono a carico del RICEVENTE.
16. Il presente Accordo è sottoposto alla vigente legge italiana.

Le Parti si impegnano a risolvere amichevolmente qualsiasi controversia dovesse insorgere tra di esse relativamente all'interpretazione o esecuzione del presente Accordo.

Per tutte le controversie derivanti dall'interpretazione ed esecuzione del presente Accordo, non risolvibili mediante bonario componimento, sarà competente in via esclusiva il Foro di Milano, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

Il presente Accordo è redatto in un unico esemplare ed è sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2 bis della Legge 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18.10.2012, n. 179, convertito in Legge 17.12.2012, n. 22.

Sono a carico del RICEVENTE le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Accordo, ivi comprese l'imposta di bollo e l'imposta di registro.

Il presente Accordo è soggetto a registrazione solo in caso d'uso e a tassa fissa ai sensi degli artt. 5 e 40 del D.P.R. n.131 del 26.4.1986.

Il RICERCATORE TRASMITTENTE ed il RICERCATORE RICEVENTE firmano separatamente in cartaceo in 2 (due) originali la pagina delle firme dei ricercatori (**Allegato n. 1** in pdf).

Il presente Accordo è soggetto a registrazione solo in caso d'uso, con oneri a carico del RICHIEDENTE.

Per il TRASMITTENTE
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
IL DIRETTORE GENERALE
(dott. Stefano Manfredi)
(firma digitale)

Per il RICEVENTE
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS
IL COORDINATORE DELLE RICERCHE, SEDE DI MILANO
(Dr.ssa Raffaella Giavazzi)
(firma digitale)

Allegati: c.s.

Allegato n. 1
Firme dei Ricercatori

Per il TRASMITTENTE
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Milano, _____

RICERCATORE TRASMITTENTE
(dott.ssa Nadia Zaffaroni
s.c. Farmacologia Molecolare)
Firma

Per il RICEVENTE
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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, _____

RICERCATORE RICEVENTE
(dott. Maurizio D'Incalci
Dipartimento di Oncologia)
Firma



Allegato n. 2
SCHEDA TECNICA DEL MATERIALE

RICHIEDENTE:

dott. Maurizio D'Incalci
struttura Dipartimento di Oncologia
Indirizzo Via Mario Negri 2, 20156 Milano
Mail: maurizio.dincalci@marionegri.it

Materiale richiesto

2 (due) xenotrapianti (PDX) derivanti da pazienti con liposarcoma dedifferenziato, che sono stati generati nella s.c. Farmacologia Molecolare della Parte TRASMITTENTE

Consegna

CONSEGNA A CARICO DEL RICEVENTE.

ATTIVITA' DI RICERCA

La trabectedina è un alcaloide marino originariamente estratto da un tunicato e ora ottenuto sinteticamente. Ha un meccanismo d'azione complesso:

- 1) Lega il solco minore del DNA causando una distorsione della doppia elica che si ripiega verso il solco maggiore;
- 2) Una porzione della molecola sporge dal DNA e va ad interagire con le proteine che legano il doppio filamento, influenzando la trascrizione e le vie di riparazione del DNA;
- 3) Modula la produzione di citochine e chemochine da parte delle cellule tumorali e dei macrofagi associati al tumore.

Grazie a questi meccanismi di azione, la trabectedina agisce sia sulle cellule tumorali che sul microambiente tumorale (1–3). Nel 2007 il farmaco è stato approvato dall'EMA per il trattamento di pazienti adulti con sarcomi dei tessuti molli avanzati dopo il fallimento di antracicline e ifosfamide o di pazienti a cui non è possibile somministrare questi medicinali (4). Nel 2015 la trabectedina ha ricevuto anche l'approvazione della FDA per il trattamento di pazienti con liposarcoma e leiomiomasarcoma non resecabili o metastatici che hanno ricevuto un precedente regime terapeutico contenente antracicline (5).

In particolare, in pazienti affetti da liposarcoma mixoide (MLS) pretrattati trabectedina ha mostrato un'ottima attività con un tasso di risposta del 51% e una sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi dell'88%. Nella maggior parte dei pazienti che rispondono alla terapia, durante le valutazioni radiologiche, sono state osservate variazioni della densità del tessuto tumorale che precedono la risposta dimensionale. L'analisi istologica condotta dopo il trattamento con trabectedina sui tumori asportati chirurgicamente ha mostrato risposte patologiche caratterizzate da deplezione cellulare, scomparsa della rete vascolare, deposizione di stroma mixoide e comparsa di adipoblasti monovacuolati (6). Studi successivi hanno confermato la sensibilità del MLS alla trabectedina anche in pazienti trattati con terapia neoadiuvante (7–9). Trabectedina ha un buon profilo di tossicità e non causa tossicità cumulativa, consentendo un trattamento prolungato che dura fino alla progressione del tumore (10). Non sono ad oggi disponibili opzioni terapeutiche efficaci per i pazienti con MLS

resistenti alla trabectedina. Nel nostro laboratorio abbiamo sviluppato modelli di xenograft derivati da pazienti (PDX) affetti da liposarcoma mixoide che riproducono bene le caratteristiche istologiche e molecolari della patologia umana (11). Grazie a questi modelli abbiamo identificato una nuova strategia terapeutica basata sulla combinazione di trabectedina con l'agonista di PPAR γ pioglitazone, in grado di potenziare l'efficacia della terapia anche nei modelli resistenti alla trabectedina, grazie ad una aumentata capacità di indurre adipogenesi (submitted).

Recentemente abbiamo ottenuto dati preliminari che suggeriscono la possibilità che pioglitazone sia in grado di migliorare l'efficacia di trabectedina anche in un modello PDX di liposarcoma dedifferenziato. Analisi di spettroscopia in vivo effettuate con la risonanza magnetica nucleare (RMN) evidenziano, in questo modello, un aumento del picco dei lipidi dopo il trattamento, confermando la capacità della combinazione di attivare l'adipogenesi anche in questo istotipo tumorale.

Poche opzioni terapeutiche sono ad oggi disponibili per il trattamento del liposarcoma dedifferenziato metastatico quindi è importante dimostrare la validità del nostro approccio in un numero maggiore di modelli preclinici e studiarne i meccanismi molecolari al fine di valutarne la traslabilità in clinica.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- Verificare l'efficacia antitumorale della combinazione di trabectedina e pioglitazone in modelli PDX di liposarcoma dedifferenziato.
- Studiare i meccanismi molecolari alla base dell'interazione tra i due composti.
- Identificare marcatori di risposta precoci tramite studi di risonanza magnetica in vivo.

DISEGNO DELLO STUDIO

Prevediamo di effettuare questo studio in 2 nuovi PDX di liposarcoma dedifferenziato (generati presso la SC Farmacologia Molecolare della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori) che ci verranno forniti dalla Dott.ssa Nadia Zaffaroni. Questi modelli sono già stati caratterizzati in termini di crescita tumorale nel topo nudo e alterazioni molecolari. Presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, i frammenti tumorali ottenuti dai PDX (forniti come congelati vitali) verranno inoculati sottocute in topi CD1 nudi preventivamente anestetizzati con una miscela di isofluorano e ossigeno al 3%.

Per gli studi di attività antitumorale gli animali verranno randomizzati nei seguenti gruppi di trattamento: controlli, trabectedin, pioglitazone e trabectedin più pioglitazone. Dopo la somministrazione della terza dose di trabectedin, 4 animali per gruppo verranno sottoposti a RMN e sacrificati. I tumori verranno prelevati per gli studi istologici e molecolari. I restanti animali verranno monitorati per la crescita tumorale e sottoposti a RMN ogni due/tre settimane per valutare la risposta tissutale al trattamento. Lo studio verrà condotto in due anni.

PH

BIBLIOGRAFIA

1. D'Incalci M, Galmarini CM. A Review of Trabectedin (ET-743): A Unique Mechanism of Action. *Mol Cancer Ther.* 2010;9:2157–63.
2. D'Incalci M, Badri N, Galmarini CM, Allavena P. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. *Br J Cancer.* 2014;111:646–50.
3. Larsen AK, Galmarini CM, D'Incalci M. Unique features of trabectedin mechanism of action. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77:663–71.
4. Yondelis | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2018 Oct 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yondelis>
5. Barone A, Chi D-C, Theoret MR, Chen H, He K, Kufirin D, et al. FDA Approval Summary: Trabectedin for Unresectable or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma Following an Anthracycline-Containing Regimen. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2017;23:7448–53.
6. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay J-Y, Le Cesne A, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2007;8:595–602.
7. Grosso F, Sanfilippo R, Viridis E, Piovesan C, Collini P, Dileo P, et al. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol.* 2009;20:1439–44.
8. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, Broto JM, Pousa AL, Grignani G, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:812–22.
9. Gronchi A, Bui BN, Bonvalot S, Pilotti S, Ferrari S, Hohenberger P, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with advanced localized myxoid liposarcoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012;23:771–6.
10. Saponara M, Stacchiotti S, Gronchi A. Pharmacological therapies for Liposarcoma. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10:361–77.
11. Frapolli R, Tamborini E, Viridis E, Bello E, Tarantino E, Marchini S, et al. Novel Models of Myxoid Liposarcoma Xenografts Mimicking the Biological and Pharmacologic Features of Human Tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16:4958–67.

