



Från grundforskning till rehabilitering
– experter vill se en



ANGELÄGET!

Sarkom är en heterogen grupp av elakartade tumörer som uppstår i kroppens stödvävnader som ben, muskel, kärl, fett och bindväv. I och med att stödvävnader förekommer i alla kroppens organsystem, kan sarkom påträffas i hela kroppen.

Sarkom kan vara svår att diagnostisera eftersom sjukdomen ofta inte ger några specifika symtom i de tidiga stadierna. Vanliga symtom är värk och svullnad. Kurativ behandling kräver i princip alltid en fullständig kontroll av primärtumören och fjärrmetastaser samt ofta en systemisk behandling för att förgöra mikrometastaser.

I den här State of the Art-artikeln skriver flera experter att en nationell satsning för sarkom som sträcker sig från grundforskning till rehabilitering är mycket angelägen.

nationell satsning

Till skillnad från carcinom ("cancer"), hjärntumörer, melanom och leukemi är sarkom en sällsynt diagnos som enbart utgör cirka en procent av alla cancerdiagnoser. Hos barn och tonåringar är sarkom relativt sett vanligare och utgör 10–15 procent av alla maligna diagnoser. Det finns över 100 beskrivna undergrupper av ben- och mjukdelssarkom och den histomorfologiska diagnostiken är svår. Alla fall bör diskuteras vid en multidisciplinär konferens för att minska risken för felaktig handläggning.

Det förekommer sarkom som är vanligare hos yngre barn (till exempel raddomyosarkom) eller vanligare hos äldre vuxna (till exempel kondrosarkom), och det finns sarkom som inte respekterar 18-årsgränsen och är vanligast hos tonåringar och unga vuxna (Adolescents and Young Adults, AYA), till exempel osteosarkom, Ewing sarkom och synovialt sarkom. Detta medför att det medicinska ansvaret för dessa patienter fördelas på både barnonkologer och vuxenonkologer – vilket splittrar en redan liten och komplex patientgrupp ännu mer.

Biologin och det kliniska förloppet är mycket varierande för olika sarkom och sträcker sig från en långsamt växande lokaliserad sjukdom till en explosionsartad systemisk sjukdom med tidig metastasering. Den enskilt viktigaste behandlingsmodaliteten för sarkom är radikal kirurgi med eller utan strålbehandling för att säkerställa lokalkontroll både gällande primärtumören och eventuella fjärrmetastaser.

I vissa fall där radikal kirurgi inte är möjlig kan strålning med höga doser, i synnerhet med protoner eller kolioner, vara ett alternativ. Högintensiv cytotostatikaterapi har en viktig roll för de flesta sarkomdiagnoser hos barn, ungdomar och unga vuxna med syftet att eradikera subkliniska mikrometastaser och krympa tumören inför definitiv lokalterapi. Än så länge har moderna behandlingsstrategier som immunterapi eller målstyrd behandling enbart en underordnad roll för en selekterad subgrupp av patienter.

Den här State of the Art-artikeln ämnar ge en överblick av modern molekylär diagnostik, medicinsk och kirurgisk behandling och rollen för moderna behandlingsformer. Bland författarna finns också en patient/anhörigföreträdare som själv miste ett barn i sarkom. Därmed belyses även brukarperspektivet och utmaningar med nuvarande och framtida sarkomvård på ett politiskt och samhällsligt plan.

BIOLOGI OCH KLASSIFIKATION

Cancer betraktas som en somatisk genetisk sjukdom där förändringar i arvsmassans sekvens, uppsättning och organisation är patologiskt förändrade. Inte sällan förmodas dessa genetiska fel uppstå i en vävnadsstamcell eller dylik prekursorcell. Även om ursprungscellen för de flesta sarkom är okänd eller omdebatterad utgår den histomorfologiska klas-

sifikationen av sarkom fortfarande utifrån tumörens differentiering. Till exempel klassas fettbildande sarkom som liposarkom och broskbildande sarkom som kondrosarkom, men naturligtvis finns undantag till detta. En ansevärd andel klassificeras som odifferentierade pleomorfa sarkom (tidigare benämnda malignt fibröst histiocytom) som saknar histologisk differentiering. Synovialt sarkom har fått sitt namn till följd av att det ofta är lokaliserat nära större leder och har en morfologisk likhet till förstadier till synoviala celler. Synoviala sarkom härstammar dock inte heller från synovian. Förutom att avgöra typen av sarkom måste tumören ibland skiljas från benigna sarkom-liknande entiteter eller sarkomatöst växande carcinom (carcinosarkom). Immunhistokemiska färgningar har länge haft en betydande roll i differentialdiagnostiken och dessa markörer förbättras ständigt. I många fall används antikroppar som enbart har relevans för sarkomdiagnostik varför dessa vanligtvis saknas på laboratorier utanför sarkomcentrum.

Vid histomorfologisk gradering av sarkom används oftast FNCLCC-systemet (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer) för att dela in tumörerna i grad 1–3, där 1 är låggradigt sarkom och 2–3 är höggradiga sarkom. Graderingen utgår från histomorfologisk diagnos, andel tumörnekros och förekomst av mitoser. Det finns dock flera typer av sarkom där FNCLCC inte bör användas, exempelvis Ewing sarkom, synovialt sarkom eller solitära fibrösa tumörer (SFT).

Den genetiska etiologin kan ofta kopplas till subtypen, nedan följer ett urval av mekanismer som beskrivits i olika sarkomformer. Den största gruppen kännetecknas av en komplex karyotyp, det vill säga utbredda kopietalsförändringar och brottspunkter på kromosomnivå. Ofta kan dessa förändringar kopplas till en mutation eller förlust av gener kopplade till genomisk stabilitet exempelvis *TP53* eller *ATR-X*. I vissa tumörer ses sondertrasade kromosomer med hundratals till tusentals rearrangemang inom samma kromosom (kromotrypsis), exempelvis höggradiga osteosarkom. Andra sarkom har mer lokala kromosomförändringar, till exempel amplifikation av korta armen på kromosom 12 (innefattande *MDM2*) vilket ses i konventionella liposarkom eller låggradiga osteosarkom. Karakteristisk förlust av enskilda tumör-suppressorer kan ses i till exempel epiteloidea sarkom (*SMARCB1/INI1*) och vissa embryonala raddomyosarkom (*MYOD1*).

Upptäckten av aktiverande mutationer i *KIT* och *PDGFRA* i GIST-tumörer under tidigt 2000-tal ledde till behandling med tyrosinkinashämmare, initialt imatinib, vilket gav en revolutionerande överlevnad för dessa patienter. Andra behandlingsprognostiska mutationer, till exempel *NTRK*-

fusioner, har beskrivits i en mindre andel sarkom. Utvecklingen av mutationsspecifika läkemedel fortsätter, och genetisk karaktärisering av nyckelgener kommer sannolikt vara rutin både ur ett diagnostiskt och ett behandlingsprognostiskt perspektiv för många patienter i framtiden.

Genetiska rearrangemang kan ge upphov till att delar av gener sammanfogas till en ny gen (en fusionsgen). De flesta fusionsgener innefattar en del av en högt uttryckt hushålls-gen (*house keeping gene*) och en onkogen transkriptionsfaktor. Med tumör-genetisk forskning har antalet fusionsgenspositiva tumörer ökat snabbt och inkluderar bland annat alveolärt rhabdomyosarkom, Ewing sarkom, synovialt sarkom, myxoida liposarkom, lågradigt fibromyxoidt sarkom och klarcellssarkom. Nya klasser har börjat benämnas enligt fusionsgenen, till exempel *BCOR*-sarkom eller *CIC-DUX*-sarkom. Fusionspositiva sarkom kännetecknas utöver detta av få andra genetiska avvikelser. Däremot kan specifika mutationer ha betydelse för prognosen – exempelvis kopplas mutationer i *TP53* och *STAG2* till betydligt sämre prognos hos patienter med Ewing sarkom¹. Man bör känna till att vissa gener är promiskuösa och bildar fusioner med många olika gener. Även om många fusionsgener är patognomona finns det exempel som förekommer i olika tumör-entiteter, exempelvis så kan fusionsgenen *EWSR1::ATF1* förekomma i angiomatoitt fibröst histiocytom, klarcellssarkom, klarcellscancer i spottkörteln, mesoteliom och andra entiteter.

För att identifiera dessa mutationer eller genetiska mönster används ett flertal olika metoder i rutindiagnostik, till exempel mutationsspecifika antikroppar, PCR, FISH, bredare panelsekvensering med NGS och snart även metyleringsprofilering och helgenomsanalys. Även om genetiska undersökningar är en mycket viktig del av sarkomdiagnostiken saknas idag underlag för en ren genetiskt baserad tumörklassifikation.

Sarkom, i synnerhet höggradiga och högproliferativa sådana, har en hög benägenhet att metastasera. Sarkom betraktas därför som en systemsjukdom. Det kanske mest slående exemplet för detta är osteosarkom. När man redan på 1980-talet jämförde utfallet för patienter med lokaliserad sjukdom (det vill säga utan kliniska och radiologiska tecken till spridning vid diagnos) som antingen behandlades med enbart kirurgi eller kirurgi med tillägg av kemoterapi, överlevde bara 20 procent av patienter med enbart kirurgi, och de flesta av patienterna dog på grund av lungmetastaser. Tillägg av kemoterapi kunde bota 70 procent av patienterna². Det är därför numera allmänt accepterat att cirkulerande cancerceller och mikrometastaser förekommer redan vid diagnos.

LOKAL KONTROLL – FUNKTIONELLT UTFALL

Att avlägsna primärtumören i sin helhet med fria resektions-

ränder är en förutsättning för bot. Det innebär att tumören måste avlägsnas med en viss mängd frisk vävnad runt tumören. Hur tjock denna kapp med frisk vävnad runt tumören är, beror på vad vävnaden består av. Fascia eller ben utgör till exempel en bättre barriär mot tumören än vad muskel och fett gör. Följaktligen, behövs en större kirurgisk marginal i fett- och muskelvävnad än vad som krävs om tumören begränsas av fascia eller kortikalt ben. Resektion av ett sarkom med en viss mängd frisk vävnad innebär som oftast ett visst funktionsbortfall om sarkomet inte är subkutant beläget. Om tumören sitter i en muskel, behöver i regel hela muskeln avlägsnas, vilket leder till att muskelns funktion förloras helt. Kroppen har dock en redundans, och kan således kompensera väl för en eller flera musklers bortfall. Avlägsnande av större nerver är svårare att kompensera för.

När det gäller skelettsarkomen, uppstår de ofta i närheten av leden (särskilt osteosarkom). Det innebär att leden ofta måste offras för att säkerställa en adekvat kirurgisk marginal. Det i sin tur ger utmaningar vad gäller att återställa ledens funktion. Ofta kan benet och leden rekonstrueras med särskilda tumörproteser. Om ett barn inte är färdigväxt ligger det en särskild utmaning i att kompensera för den benlängdskillnaden som uppstår när övriga skelettet växer. Ofta används så kallade växande proteser, som innehåller en motor, vilket möjliggör en icke-invasiv förlängning av benet över tid. En annan utmaning vid proteskirurgi hos barn, är att barnet har en lång förväntad livstid med höga funktionskrav. Det innebär en hög risk för sena komplikationer, så som proteslöslning, plastslitage, protesinfektion och protesnära frakturer. Sannolikheten för att ett barn som överlever sin sarkomsjukdom kommer att behöva genomgå ytterligare operationer senare i livet är således stor.

Vissa sarkom (till exempel Ewing sarkom) uppstår ofta i bäckenet. Bäckensarkom är svåra att avlägsna med adekvat kirurgisk marginal på grund av närheten till vitala organ, kärl- och nervstrukturer. Lägg där till att bäckenskelettet med dess leder är synnerligen svåra att rekonstruera med proteser. Sarkom i anslutning till kotpelaren utgör också en särskild utmaning, på grund av närheten till ryggmärgen och svårigheterna i att rekonstruera kotpelaren efter att en eller flera kotkroppar har avlägsnats. De flesta sarkom är dock lokaliserade till extremiteterna vilket innebär att sarkomet kan avlägsnas med god kirurgisk marginal och väl bibehållen funktion. I några fall, i synnerhet när flera nerver och kärl är involverade, kan amputation vara den enda kirurgiska lösningen för att säkerställa ett gott onkologiskt resultat. Att ett extremitetssarkom behandlas med amputation sker dock i mindre än tio procent av fallen.

För vissa sarkom som osteosarkom, Ewing sarkom och rbdomyosarkom kan dessutom radikal kirurgi av fjärrmetastaser leda till bot (om än prognosen är sämre jämfört med icke-metastaserad sjukdom).

Sarkom är generellt strålresistenta tumörer, men strålning har en roll i konsolidering av den kirurgiska behandlingen. Konventionell fotonradioterapi används för att minska risken för lokalt återfall även vid till synes radikal kirurgi för till exempel synovialt sarkom eller om mikroskopisk sjukdom finns kvar efter patologisk granskning (till exempel osteosarkom). Proton- eller kolionstrålterapi kan vara alternativ för icke-operabla sarkom³.

SYSTEMISK TERAPI

Alla sarkom behöver en staging-utredning som bör innefatta helkroppss-PET-DT, datortomografi av lungorna samt MR av lokaltumören och dess angränsande anatomiska strukturer (till exempel hela benet och leden vid bensarkom) och kan behöva utvidgas med benmärgsundersökning (till exempel Ewing sarkom) och ibland MR hjärna.

Högdifferentierade och långsamt växande sarkom är allmänt okänsliga för cytostatika. Kemokänsligheten av lågdifferentierade sarkom är dock inte heller given. Kondrosarkom eller kondroblastiskt osteosarkom tillhör en grupp sarkom som svarar dåligt på cellgifter. Ewing sarkom och rbdomyosarkom däremot kan i vissa fall svara med komplett remission.

I vilket fall hör den empiriska kemoterapi till de mest intensiva behandlingarna inom medicinsk onkologi, och alkylerare som ifosfamid samt antracykliner som doxorubicin tillhör de mest använda läkemedlen mot sarkom. Osteosarkombehandlingen ger till exempel maximalt tolererade kumulativa doser av doxorubicin och cisplatin samt kurer av högdosmetotrexat som doserar mer än dubbelt så mycket jämfört med andra diagnoser (till exempel leukemi). Osteosarkom, Ewing sarkom och rbdomyosarkom är diagnoser som kräver denna intensiva behandling för en rimlig chans till bot.

För andra sarkom är rollen av systemisk behandling inte lika klar. Exempelvis behandlas synovialt sarkom i den pediatrika populationen med intensiv kemoterapi (analogt rbdomyosarkom) medan den vuxna populationen i vanliga fall inte erhåller systemisk behandling⁴. I avsaknad av randomiserade studier får dock ifrågasättas om skillnaden i behandlingen av synovialt sarkom hos barn och hos vuxna har tillräckligt med evidens. I och med att akuta och sena biverkningar av systemisk sarkomterapi kan vara förödande (hjärtsvikt, dövhet, njursvikt, sekundära maligniteter) vore det önskvärt att kunna skilja patienter som har nytta av behandlingen från patienter som skulle botas med enbart lokalterapi.

Med tanke på att målriktade behandlingar mot fusions-

proteiner har lett till stora behandlingsförbättringar för till exempel kronisk myeloisk leukemi och Philadelphia-positiv akut lymfoblastisk leukemi ligger det nära till hands att behandla även fusionspositiva sarkom med en liknande strategi. Dessvärre saknar de flesta sarkomfusionsproteiner en enzymatisk aktivitet vilket ligger till grund för sedvanliga målriktade hämmare (till exempel tyrosinkinashämmaren imatinib), och försök att utveckla en målriktad behandling mot sarkomfusionsproteiner har hittills misslyckats.

Dock har imatinib en viktig roll för behandling av vissa former av gastrointestinal stromal tumör (GIST) som bär på mutationer i antingen *KIT* eller *PDGFRA* (som kodar för receptortyrosinkinaser) – se ovan. Mutationer i dessa gener förekommer dock mycket sällsynt i GIST hos barn varför denna behandlingsmöjlighet sällan blir aktuell för pediatrik GIST. I sällsynta fall (cirka en procent) hittar man fusionsgener med en fusionspartner tillhörande neuronal tropomyosinkinaser (NTRK)-familjen i sarkom⁵. För dessa NTRK-fusionspositiva sarkom finns två godkända läkemedel, larotrektrinib och entrektrinib, som har revolutionerat behandlingsmöjligheterna även för spridda sarkom. Även andra fusionsgener som är åtkomliga för behandling med målriktade behandlingar förekommer vid sarkom, till exempel *ALK*, *MET*, *RET* och *ROS1*⁶. Dessvärre förekommer även dessa fusioner enbart i en minoritet av alla sarkom.

Immunterapi med så kallade immuncheckpointhämmare har revolutionerat behandlingen av bland annat melanom, lungcancer och njurcancer – men har hittills inte visat sig vara framgångsrik mot sarkom⁷. Möjligen kan det finnas en subgrupp av patienter, till exempel kondrosarkom, angiosarkom, liposarkom eller odifferentierat pleomorft sarkom med högt uttryck av PD-1 eller PD-L1⁸ som skulle kunna ha nytta av immunterapi. Att immunsystemet ändå spelar en roll för prognosen vid sarkom har bland annat visats för osteosarkom där en hög infiltration med T-celler och vissa makrofager är associerad med bättre svar på kemoterapi och överlevnad⁹. Detta inger hopp att nya former av immunterapi skulle kunna bli effektiva mot sarkom^{10,11}.

Nationella multidisciplinära konferenser, med experter från flera relevanta specialiteter från landets sarkomcentra har blivit ett viktigt forum för diskussion avseende diagnos och behandling av sarkompatienter. Inte sällan förekommer svårigheter att ställa en säker histopatologisk diagnos, eller att välja en lämplig behandling vid en ovanlig sarkomtyp eller en svårbehandlad lokalisation. I sådana fall har dessa nationella multidisciplinära konferenser blivit ett viktigt forum för att kvalitetssäkra och ge en jämställd bedömning – och i slutändan vård, i hela landet. Konferenserna har dessutom lett till ett ökat lärande då patienters olika kliniska förlopp och be-

handlingsresultat har kunnat delas utanför den enskilda institutionen på ett effektivt sätt. Detta är sannolikt av särskild vikt för just sarkompatienter vars sjukdom tillhör de mest heterogena och ovanliga av alla cancersjukdomar.

KOMMER SENT TILL SPECIALIST

Ur den drabbades perspektiv, oavsett om han eller hon är anhörig eller själv sjuk, är såväl sarkoms sällsynthet som dess malignitet en extra stress. Diffusa symtom och bristande kunskap gör att man ofta kommer sent till specialist. Ofta för sent.

Inte sällan förebrår den drabbade sig själv för att man inte tidigare sökt vård för sin egen eller sin anhörigas knöl eller djupa skelettsmärter. Man känner sannolikt inte någon annan med erfarenhet av sarkom att tala med. Sjukdomen är svår att förklara i sin omgivning. Den drabbade känner sig därför mycket ensam. En ständigt malande fråga är ”varför?”

En ytterligare svårighet är att erfarenheten av sarkom i primärvården generellt är bristfällig, helt enkelt på grund av att en allmänspecialist kan vara verksam ett helt yrkesliv utan att stöta på en enda sarkomdrabbad. Det finns många exempel på när patienter cirkulerat länge i primärvården innan remiss till rätt specialist kommer på plats. Om tiden från symtom till remiss kunde förkortas skulle mycket vara vunnet.

Det finns ingen svensk statistik för processerna när det gäller misstänkt sarkom i primärvården. I Storbritannien har Bone Cancer Research Trust däremot undersökt detta när det gäller skelettsarkom. Hela 76 procent av patienterna hade fått fel diagnos vid sitt första besök i vården. Det krävdes i genomsnitt åtta besök innan patienten fick remiss till rätt vårdinstans.

ATT BÖRJA LÄRA SIG LEVA IGEN

Utmaningarna med rehabilitering är särskilt stora då det inte enbart gäller psykosocial rehabilitering utan samtidigt ofta komplicerad fysisk rehabilitering på grund av omfattande kirurgiska och ortopediska ingrepp. Inte sällan ska man lära sig gå med protes. Eller lära sig leva resten av sitt liv i rullstol.

Såväl fysioterapeuten som kuratorn har en mycket viktig roll för den sarkomdrabbade. Det är nödvändigt att sätta in rehabilitering redan från början, till exempel med att kuratorn hjälper till att samla tankarna i väntan på diagnos eller för att lugna när diagnosen just fastställts.

Till skillnad från många andra typer av cancer finns det inte någon standardrehabilitering vid sarkom. Fysio- och arbetsterapeuter känner ofta att de saknar kompetens på detta område.

Enligt Sarkomföreningens rapport ”Jag visste inte hur jag skulle börja leva igen”¹² upplever många patienter att rehabilitering inte fungerar. Detta gäller särskilt den psykosociala

delen. Det är inte patientens ansvar att ta reda på vilka insatser som finns eller behövs enligt det nationella vårdprogrammet för cancervård, utan det är vården som ska informera om och erbjuda detta med fortlöpande bedömningar för att följa upp behovet.

Ytterligare en svårighet är att det är en relativt stor grupp unga vuxna som drabbas av sjukdomen. Denna grupp passar varken in bland barn eller bland äldre patienter. Ensamheten känns ännu mer påtaglig under behandlingen. Och behovet av särskilt psykosocial rehabilitering efter behandlingen är enorm då de ofta är traumatiserade och mycket märkta av behandlingen som ofta kan ha pågått i ett år.

HÖG TID FÖR NATIONELL SATSNING

Sarkom och andra sällsynta former av cancer blir ofta bortglömda i den allmänna debatten. Det blev särskilt tydligt i den senaste regeringsförklaringen där endast de två vanligaste cancerformerna nämndes. Forskningen kring sarkom lider av ständig brist på ekonomiska resurser. Detta är särskilt allvarligt mot bakgrund av den vanliga debatten om jämlik vård. Detta borde också omfatta jämlika möjligheter för den som drabbas av sällsynt cancer.

Såvitt vi kan avgöra finns det inga tecken på att den relativa femårsöverlevnaden för patienter med sarkom i bålvägg och extemiteter avsevärt har förbättrats de senaste 30 åren. Detta stöds av statistik som det Nationella sarkomregistret tagit fram för Sarkomföreningens rapport ”VI HADE TUR”¹³.

Det är hög tid för en nationell satsning för sarkom och andra typer av sällsynt cancer, genom en plan med glasklara mål och tydlig finansiering.

Några punkter som bör beaktas i en sådan satsning är:

- Skapande av en hållbar digital infrastruktur för bland annat ökad interoperabilitet
- Särskilda statliga satsningar på forskning, samt implementering av redan befintliga verktyg för diagnostik som räddar liv
- Reformerad godkännandeprocess för läkemedel
- Centralisering till färre centrum för att säkerställa jämlik vård av högsta kvalitet
- Etablering av gemensam vård för tonåringar och unga vuxna med sällsynt cancer

••• state of the art – sarkom

SAMMANFATTNING

Sarkom är en heterogen grupp av elakartade tumörer med hög mortalitet. Molekylär patologi är avgörande för korrekt diagnos, bättre prognostisering samt identifiering av möjliga molekylära angreppsmål.

Kurativ behandling kräver i princip alltid en fullständig kontroll av primärtumören och fjärrmetastaser samt ofta en systemisk behandling för att förgöra mikrometastaser. Sarkom ska alltid behandlas vid högspecialiserade centra som kan säkerställa adekvat diagnostik och behandling och har tillräckligt stora patientvolymen för att upprätthålla och utveckla en expertkunskap.

Det tål att fundera på om en centralisering till ett till två centra skulle kunna säkerställa jämlik vård av högsta kvalitet. I samma anda vore en etablering av gemensam vård för tonåringar och unga vuxna med sarkom önskvärt. En nationell satsning för sarkom som sträcker sig från grundforskning till rehabilitering är mycket angelägen.

REFERENSER

1. Tirode F, Surdez D, Ma X, et al. Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations. *Cancer Discov.* 2014;4(11):1342-1353.
2. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med.* 1986;314(25):1600-1606.
3. Sugahara S, Kamada T, Imai R, et al. Carbon ion radiotherapy for localized primary sarcoma of the extremities: results of a phase I/II trial. *Radiother Oncol.* 2012;105(2):226-231.
4. Gazendam AM, Popovic S, Munir S, Parasu N, Wilson D, Ghert M. Synovial Sarcoma: A Clinical Review. *Curr Oncol.* 2021;28(3):1909-1920.
5. Demetri GD, Antonescu CR, Bjerkehagen B, et al. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1506-1517.
6. Davis JL, Al-Ibraheemi A, Rudzinski ER, Surrey LF. Mesenchymal neoplasms with NTRK and other kinase gene alterations. *Histopathology.* 2022;80(1):4-18.
7. Lynch MM, Alexiev BA, Schroeder BA, Pollack SM. Combinations of Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(12):1861-1876.
8. Keung EZ, Burgess M, Salazar R, et al. Correlative Analyses of the SARC028 Trial Reveal an Association Between Sarcoma-Associated Immune Infiltrate and Response to Pembrolizumab. *Clin Cancer Res.* 2020;26(6):1258-1266.
9. Gomez-Brouchet A, Illac C, Gilhodes J, et al. CD163-positive tumor-associated macrophages and CD8-positive cytotoxic lymphocytes are powerful diagnostic markers for the therapeutic stratification of osteosarcoma patients: An immunohistochemical analysis of the biopsies from the French OS2006 phase 3 trial. *Oncoimmunology.* 2017;6(9):e1331193.
10. Lilienthal I, Herold N. Targeting Molecular Mechanisms Underlying Treatment Efficacy and Resistance in Osteosarcoma: A Review of Current and Future Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18).
11. Sorteberg AL, Ek L, Lilienthal I, Herold N. Immunotherapy of Osteosarcoma. In: Rezaei N, ed. *Handbook of Cancer and Immunology.* Cham: Springer International Publishing; 2022:1-39.
12. Sarkomföreningen. "jag visste inte hur jag skulle börja leva igen". 2021.
13. Sarkomföreningen. "VI HADE TUR". 2020.

FELIX HAGLUND DE FLON, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH KLINISK PATOLOGI OCH CANCERDIAGNOSTIK, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, FELIX.HAGLUND@KI.SE



ASLE HESLA, MOLEKYLÄR MEDICIN OCH KIRURGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH TUMÖRORTOPEDI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ASLE.HESLA@KI.SE



MAGNUS CARLSSON, SARKOMFÖRENINGEN, MAGNUS.CARLSSON@SARKOM.SE



NIKOLAS HEROLD, BARNCANCERFORSKNINGSENHETEN, INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET OCH SEKTION BARNONKOLOGI, ASTRID LINDGRENS BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, NIKOLAS.HEROLD@KI.SE

