

Endoskopiskt ultraljud (EUS) - kvalitetsutveckling, inlärningskurva och komplikationsfrekvens

Diarienummer: VGFOUREG-373551

Projektmedel - Forskning Patientsäkerhet Ny ansökan


Ansökan påbörjad av: Per Hedenström, 2013-08-29

Yrkestitel vid ansökningstillfället: Specialistläkare

Arbetsplats vid ansökningstillfället: Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Senast ändrad / åtgärdad av: Birgitta Bryngelsson, 2016-04-18




Ansökan inkommen till: Regionala FoU-medel Västra Götalandsregionen

 Beslutad - beviljad, slutförd

Sökande: Per Hedenström

Läkare, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Denna ansökan är en fortsättningsansökan till följande ansökan

- I. **VGFOUREG-373551 : Endoskopiskt ultraljud (EUS) - kvalitetsutveckling, inlärningskurva och komplikationsfrekvens, Projektmedel - Forskning Patientsäkerhet Ny ansökan**
 Beslutad - beviljad, slutförd
ansökan påbörjad: 2013-08-29 , Sökande: Per Hedenström, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
- II. **VGFOUREG-564381 : Endoskopiskt ultraljud (EUS) - kvalitetsutveckling, inlärningskurva och komplikationsfrekvens, Projektmedel - Patientsäkerhet Fortsättning**
 Beslutad - beviljad, kostnadsställe redovisat
ansökan påbörjad: 2015-09-15 , Sökande: Per Hedenström, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
- III. **VGFOUREG-665681 : Endoskopiskt ultraljud (EUS) - kvalitetsutveckling, inlärningskurva och komplikationsfrekvens, Projektmedel - Patientsäkerhet Fortsättning**
 Ansökan är inte slutförd korrekt
ansökan påbörjad: 2016-09-30 , Sökande: Per Hedenström, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Projekttitel och uppgifter om den sökande

Projektets vetenskapsområde

- ☐ Alternativmedicin
- ☐ Folkhälsovetenskap
- ☒ Medicin
- ☐ Odontologi
- ☐ Organisationsforskning
- ☐ Vårdvetenskap

Klassifikation av projektet

Inlagda MeSH-termer

Endosonografi (Endosonography)

Ultraljudsundersökning av inre organ med en ultraljudstransduktor, som t ex kan vara kopplad till ett fiberoptiskt endoskop. I endosonografi omvandlar transduktorn elektroniska signaler till ljudpulser eller kontinuerliga vågor och fungerar även som mottagare för reflekterade ljudvågor inifrån organet. I ett audiovisuellt-elektroniskt gränssnitt omvandlas de inkommande ekosignalerna till en form som teknikerna kan tolka. Förfarandet får inte förväxlas med endoskopi, där ett särskilt instrument, endoskop, används. "Endo-" i endosonografi avser vävnadsundersökning inuti ihåliga organ, till skillnad från vanlig ultraljudsundersökning, som görs externt eller transkutant. (Ultrasonography of internal organs using an ultrasound transducer sometimes mounted on a fiberoptic endoscope. In endosonography the transducer converts electronic signals into acoustic pulses or continuous waves and acts also as a receiver to detect reflected pulses from within the organ. An audiovisual-electronic interface converts the detected or processed echo signals, which pass through the electronics of the instrument, into a form that the technologist can evaluate. The procedure should not be confused with ENDOSCOPY which employs a special instrument called an endoscope. The "endo-" of endosonography refers to the examination of tissue within hollow organs, with reference to the usual ultrasonography procedure which is performed externally or transcutaneously.)

Cytologi (Cytology)

Läran om cellen.

Kvalitetskontroll (Quality Control)

Åtgärdssystem för att säkra och upprätthålla en önskad kvalitetsnivå för en produkt eller process genom noggrann planering, bruk av passande utrustning, löpande tillsyn och vidtagande av nödvändiga ändringar.

(A system for verifying and maintaining a desired level of quality in a product or process by careful planning, use of proper equipment, continued inspection, and corrective action as required. (Random House Unabridged Dictionary, 2d ed))

Bilddiagnostik (Diagnostic Imaging)

Varje bildframställning av ett organs eller en vävnads struktur eller funktion som används för diagnostisk bedömning. Här ingår såväl mätning av fysiologiska och metaboliska reaktioner på fysiska och kemiska stimuli som ultramikroskopi.

(Any visual display of structural or functional patterns of organs or tissues for diagnostic evaluation. It includes measuring physiologic and metabolic responses to physical and chemical stimuli, as well as ultramicroscopy.)

Tumörer (Neoplasms)

New abnormal growth of tissue. Malignant neoplasms show a greater degree of anaplasia and have the properties of invasion and metastasis, compared to benign neoplasms.

Histologi (Histology)

Vävnadslära.

Din anställningsform

Tillsvidareanställning i Västra Götalandsregionen

Disputerad

Handledare disputerad

Medarbetare / Handledare

Medsökande / Medarbetare

Björn Lindkvist

Läkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Medicinkliniken, Sektionen för gastroenterologi

Samverkanskod:

Medansvarig

Medarbetarens roll/uppgifter:

☒ Planering och design av studien

☐ Insamlande av data

☒ Bearbetning av data

☒ Författare av publikation

☐ Annan roll/uppgift, beskriv nedan

Handledare

Riadh Sadik

Läkare, Sahlgrenska universitetssjukhus/Alingsås Lasarett

Projektets innehåll

Beräknad projektstart

2011-01-01

Beräknat projektslut

2015-12-31

Sammanfattning

BAKGRUND Endoskopiskt ultraljud (EUS) är en avancerad och värdefull teknik vid utredning av tumörmisstänkta förändringar i thorax eller buk. Ett EUS påminner om en gastroskopi, men är mer omfattande. Tekniken, som inte är strålningsbelastande, medger högupplösande ultraljudsbilder av den undersökta förändringen. Med stöd av ultraljud utförs vävnadspunktion för mikroskopisk diagnostik. Diagnostiska träffsäkerheten vid EUS styrs av flera faktorer som ex förändringens natur och läge samt undersökarens (s k **endosonografist**) erfarenhet. SU/SS utför, som ett av få svenska centra, EUS sedan 1997. Volymen är cirka 300 undersökningar/år. SYFTE Att optimera rutinerna kring EUS på SU/SS och därigenom förbättra diagnostik och minimera komplikationsfrekvens. FRÅGESTÄLLNING Vilka variabler har påverkat diagnostisk träffsäkerhet och komplikationsfrekvens vid EUS på SU/SS? Hur ser inlärningskurvan ut för endosonografister under upplärning? METOD Projektet baseras på två single-centre studier - en pågående observationsstudie (S1) och en interventionsstudie (S2) i uppstartsfas. S1 undersöker EUS-teknikens diagnostiska träffsäkerhet och komplikationsfrekvens på SU/SS över en 10-årsperiod. S2 kartlägger inlärningskurvan för EUS-assisterad punktion hos två endosonografister under upplärning. Data hämtas från journalsystem och nationella register. Analys kommer att ske med icke-parametriska test (ex. McNemars test) och logistisk regression. FÖRVÄNTAT RESULTAT Vi hoppas kunna utläsa - vilka variabler som har betydelse för korrekt diagnostik och låg komplikationsfrekvens - antalet undersökningar som krävs för att utföra EUS självständigt FÖRVÄNTAD BETYDELSE Vi hoppas med stöd av projektet kunna etablera arbetsmetoder och rutiner vid EUS som a) maximerar korrekt diagnostik med bibehållen patientsäkerhet, b) minimerar komplikationsfrekvens, c) minskar behovet av upprepade EUS och d) kvalitetssäkrar upplärningen av nya endosonografister.

Bakgrund

Endoskopiskt ultraljud (EUS) används vid utredning av tumörförändringar. Instrumentet liknar ett gastroskop men innehåller också en ultraljudsgivare. EUS medger visuell granskning av högupplösande bilder [1] och vävnadspunktion för mikroskopisk diagnostik [2]. Alternativa utredningsmodaliteter är ofta betydligt mer invasiva (ex. medistinoskopi och laparoskopi) eller kostnadskrävande (ex. PET-CT). I flera fall kan CT eller MR inte ställa korrekt diagnos [3]. EUS har visats vara kostnadseffektivt [4,5]. EUS har en komplikationsfrekvens om 1-2 % [6], men ex. punktion av cystiska förändringar eller av pankreashuvudet kan medföra högre risk. Diagnostisk träffsäkerhet vid EUS påverkas av olika faktorer. Lesionens storlek, karaktär och läge är liksom typen av punktionsnål av stor betydelse [7]. Sökande har redovisat data som visar på vinsterna med att använda en ny typ av punktionsnål vid EUS av svårpunkterade förändringar [8]. Liknande och mer omfattande studier gällande nålval och nåltyp har efterlysts [7]. Studier talar för att EUS-diagnostiken förbättras om en cytopatolog preliminärgranskar utbytet på plats (on-site) vid EUS[9]. En cytopatolog on-site är dock mycket kostnadskrävande. Som alternativ och billigare metod har föreslagits att använda sig av en assistent (s k cytotekniker) on-site. I vilken grad ett sådant arbetssätt förbättrar diagnostiken är dock dåligt studerat. Det finns rekommendationer om det antal EUS en endosonografist bör genomgå under handledning för att uppnå en god nivå. Dessa rekommendationer är dock svagt underbyggda och fler studier avseende inlärningskurvan har efterlysts [6]. Det finns vad gäller viss verksamhet inom endoskopi och gastroenterologi nationella register för att utvärdera kvalitet och följsamhet, ex.

Gallriks och *IBD Care*. Motsvarande register saknas för EUS. En kartläggning av kvaliteten på EUS-verksamhet under svenska förhållanden vore därför av stort värde.

Syfte

I stort syftar detta projekt (de två beskrivna studierna) till att undersöka hur tillförlitligt (*diagnostic accuracy*) och säkert EUS är vid utredning av intratorakala och intraabdominella tumörmisstänka förändringar. Närmare i detalj vill vi studera: - hur ofta EUS ger korrekt diagnos vid tumörutredning och hur har detta varierat över tid under de 10 senaste åren på SU/Sahlgrenska sjukhuset - hur mycket oftare ger EUS korrekt diagnos då samarbetet med cytologiavdelningen optimeras i form av cytotekniker on-site och individuell selektion av punktionsnålar - vilka variabler som påverkar komplikationsfrekvens vid EUS-baserad tumördiagnostik - vilka variabler som påverkar andelen icke-diagnostiska EUS-undersökningar - inlärningskurvan för juniora endosonografister under upplärning i EUS-assisterad punktionsteknik Vi tänker oss detta projekt som ett första steg mot ett svenskt EUS-kvalitetsregister.

Studiedesign

Kvantitativ experimentell (=interventionsstudie)

Frågeställning / Hypotes

Vi arbetar mot följande hypoteser: Diagnostisk träffsäkerhet (*diagnostic accuracy*) vid EUS har förbättrats över tid på SU/Sahlgrenska sjukhuset och är hög i jämförelse med internationella resultat. De variabler som påverkar komplikationsfrekvensen vid EUS går att definiera närmare än vad som är känt idag. Cytotekniker on-site och individuell selektion av punktionsnål ökar antalet diagnostiska EUS och minimerar behovet av upprepat EUS. Inlärningskurvan för juniora endosonografister som lär sig EUS-assisterad punktionsteknik går att beskriva via en interventionell, randomiserad studie. Inlärningskurvan ger information om antalet EUS-undersökningar som krävs för att uppnå acceptabel diagnostisk träffsäkerhet och låg komplikationsfrekvens.

Material: Urval, Representativitet och Gruppindelning

Samtliga patienter som på klinisk indikation kallas till GEA, SU/SS, för EUS kommer att tillfrågas om deltagande i studie 1 och/eller studie 2. Ingen patient kommer att diskvalificeras på grund av ålder, kön eller etnicitet. Ingen annonsering kommer att ske.

Metod: Intervention

Studie 1 (S1) är en observationsstudie.

Alla EUS-undersökningar med vävnadspunktion genomförda på SU/Sahlgrenska under åren

2005-2014 registreras och kartläggs med avseende på variabler och utfall närmare beskrivna nedan. Undersökningarna grupperas utifrån under vilken period de utförts - tidig grupp (2005-2007), medeltidig grupp (2008-2010) och sen grupp (2011-2014). Vilka variabler som påverkar EUS-teknikens diagnostiska träffsäkerhet studeras såväl i hela materialet som i respektive kronologiska grupp.

Studie 2 (S2) är en interventionsstudie.

Randomisering sker med kuvert före EUS-undersökningens påbörjande. Forskningspersonerna randomiseras till att få sin undersökning påbörjad av antingen a) junior endosonografist (grupp JE) eller b) senior endosonografist (grupp SE). Den andre endosonografisten fortsätter sedan undersökningen och punktionsförfarandet. EUS-undersökningen utförs i övrigt på vanligt sätt och ingen annan skillnad görs mellan grupperna.

Punktionsutbytet från JE respektive SE samlas på separata, kodade mikroskopiglas för vidare analys av cytopatolog. Denne är alltså blindad för vem av JE och SE som inhämtat material till de olika glasen. Ett för studien specifikt rankingsystem används sedan av cytopatologen för att poängsätta kvalitet på cellhalt och möjligheterna att ställa en mikroskopisk diagnos i det aktuella fallet. Resultaten från JE och SE jämförs sedan inbördes för varje patient och på gruppnivå. Cytopatologen kommer slutligen att göra en separat samlad bedömning för kliniskt bruk baserat på samtligt insamlat material från såväl JE som SE.

Metod: Datainsamling

Insamling av data sker i princip uteslutande av sökande.

Data insamlas via flera tillgängliga datajournalssystem på SU/SS. Rörande komplikationer sekundärt till EUS eftersöks dessa data ur journalssystem men också via aktiv återkoppling från behandlande kliniker. Följande data insamlas:

- variabler rörande patientens aktuella sjukdom, sjukhistorik och tidigare utförda diagnostiska undersökningar
- variabler rörande EUS-undersökningen i sig ex. ultrasonografiska fynd, typ av punktionsnål, tidsåtgång, närvaro av cytotekniker on-site och komplikationsfrekvens.
- variabler rörande cytopatologisk mikroskopisk undersökning såsom cellhalt, cellkvalitet, immunohistokemi och diagnostisk bedömning.
- variabler rörande fortsatt diagnostik och behandling ex. kompletterande diagnostik, utförda operationer, obduktioner och slutgiltig diagnos.

En del data kan behöva eftersökas via vissa patienters hemsjukhus per post. Sökningar mot Cancerregistret och Dödsorsaksregistret sker i uvalda fall då tillgängliga data bedöms osäkra. Etiskt tillstånd finns för sådan datasökning. Inga patientenkäter används.

Data avidentifieras före det att den lagras digitalt och lösenordsskyddat på lokal server.

Inga laboratorieanalyser tillkommer. De analyser som görs utförs på klinisk indikation på laboratoriet för patologi och cytologi på SU/Sahlgrenska.

Metod: Databearbetning

Insamlade data bearbetas primärt av sökande med stöd av handledare och statistiker.

Datainsamling och dataregistrering sker löpande enligt ovan; initialt i Excelformat för vidare statistisk analys i SPSS. I studie 1 jämförs variabler och resultat från tre olika tidsperioder under vilka EUS utförts på SU/SS. I studie 2 jämförs resultat från två olika grupper - EUS utfört av junior endosonografist (JE) jämfört EUS utfört av junior endosonografist (SE). Vi använder oss i dessa studier i huvudsak av kategoriska variabler. Statistisk analys kommer att utföras m h a parade och oparade icke-parametriska test (ex. McNemars test) och logistisk regression. Primära end-points är: **Korrekt ställd diagnos vid EUS**. Cytopatologens utlåtande skall tala starkt för den aktuella diagnosen. Som gold standard för slutdiagnos i det enskilda fallet används patoanatomisk diagnos vid operation eller obduktion, andra invasiva diagnostiska procedurer, samlad klinisk bedömning och/eller resultat från Cancerregistret och Dödsorsaksregistret.

Komplikation relaterad till EUS. Som komplikations menas främst pankreatit, infektion och/eller blödning. **Icke-diagnostiskt EUS**. Förnyat EUS eller annan diagnostisk modalitet krävs för att kunna ställa diagnos.

Förväntat resultat / Betydelse

Vi har förhoppningar om att resultaten från våra studier kommer att leda till arbetssätt och kliniska rutiner, vilka framöver:

- minimerar antalet komplikationer relaterat till EUS-undersökning
- maximerar antalet korrekt ställda diagnoser baserade på EUS-diagnostik
- minimerar antalet EUS-undersökningar som måste upprepas på grund av otillräcklig mängd insamlat material för mikroskopisk diagnostik
- optimerar samarbetet mellan endoskopiavdelningen och cytopatologiska laboratoriet
- tillförsäkrar endosonografister under upplärning en adekvat upplärningsperiod med bevarad patientsäkerhet

Vi planerar med detta projekt kan lägga en första grund till ett kommande svenskt EUS-kvalitetsregister.

Referenser (max 20 stycken)

1 Hellman P et al.

Endoscopic ultrasonography
for evaluation of pancreatic
tumours in multiple endocrine
neoplasia type 1. Br J Surg.
2005;92(12):1508-12.

2 Dumonceau JM et al.

Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in

gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guidelines Endoscopy. 2011 Oct;43(10):897-912

3 Khashab MA et al.

EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors.

Gastrointest Endosc. 2011 Apr;73(4):691-6

4 Bansal R et al.

Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. Gastrointest Endosc.

1999;49(1):19-25.

5 Harewood GC et al.

Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer.

Lung Cancer. 2010;67(3):366-71.

6 Sammy Ho.

Risks of Endoscopic Ultrasound and Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Techniques in Gastrointestinal Endoscopy Volume 10, Issue 1 , Pages 22-24, January 2008.

7 Polkowski M et al.

Learning, techniques, and complications of EUS-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline Endoscopy 2012; 44: 190–205

8 Hedenström, P et al.

The combination of EUS-FNA and EUS-FNB improves the diagnostic accuracy compared with EUS-FNA alone in difficult lesions - a randomised comparative study.

Gastrointestinal Endoscopy Vol. 77, Issue 5, Supplement, Page AB405

9 Julio Iglesias-Garcia et al.

Influence of On-Site Cytopathology Evaluation on the Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) of Solid Pancreatic Masses.

Am J Gastroenterol 2011; 106:1705–1710.

Nödvändiga Bilagor

Etisk prövning

Ansökan till etikprövningsnämnden är gjord eller planeras

Diarienummer på beslut från etikprövningsnämnden

Studie 1: "Kvalitetskontroll av endoskopiskt ultraljud", godkänd av regionala EPN i Göteborg 2009-10-26, Dnr 573-09'.

Studie 2: "EUS-ledd punktion - teknik och inläring", godkänd av regionala EPN i Göteborg 2013-10-10, dnr 721-13.

Godkännande från etikprövningsnämnd krävs efter beslut för utbetalning av medel

RESEARCH GRANT - APPLICATION

DIARINUMMER:	FB 17-
ANKOMST:	

1. APPLICANT

a) CONTACT INFORMATION AND PERSONAL DETAILS

NAME:	Per Hedenström
TITLE SINCE DATE IN YYMMDD/GENDER/AGE	MD since 020610/M/42 YEAR OLD
ADDRESS, EMPLOYMENT:	Division of Gastroenterology, Dept of Medicine, Sahlgrenska
TELEPHONE:	+46 31 3428065
MOBIL:	+46 703288291
E-MAIL:	per.hedenstrom@vgregion.se
POSITION/EMPLOYMENT	MD/PhD-student
DATE OF PhD REGISTRATION	20 May 2012
DATE OF PhD. EXAM	
MAIN SUPERVISOR (IF AVAILABLE)	Associate Professor Riadh Sadik
APPROVED HALF-TIME CONTROL (DATE)	22 March 2017
ASSOCIATE PROFESSOR (DATE)	

b) STAFF, CONTACT INFORMATION

NAME:		
ADDRESS, EMPLOYMENT:		
TELEPHONE:		
MOBIL:		
E-MAIL:		

2. PROJECT TITLE (MAX 2 LINES)

Pretreatment endosonography and gene sequencing for the personalized management of gastrointestinal stromal tumors and pancreatic neuroendocrine tumors

3. TYPE OF PROJECT

a) CONTINUED PROJECT: <input type="checkbox"/>	b) REFERENCE NR OF THE EARLIER PROJECT: FBxx- EARLIER APPROVED AMOUNT: SEK	c) NEW PROJECT: <input checked="" type="checkbox"/>
--	--	---

4. BUDGET (SUMMARISED)

	a) STAFF EXPENSES INCL. LPK	b) OPERATING EXPENSES	c) TOTAL
FOR APPLIED PERIOD	300000	50000	350000
FOR NEXT PERIOD	225000	40000	265000

HEREBY THE INSTITUTION/ THE WORKPLACE ATTESTS THAT FACILITY AND OTHER REQUIRED RESOURCES NECESSARY TO THE REALISATION OF THE ABOVE PROJECT WILL BE PROVIDED.

BJÖRN LINDKVIST (sektionchef)

HEAD OF DEPARTMENT/SUPERINTENDENT
(WITH NAME IN CAPITAL LETTERS)

RESEARCH GRANT - APPLICATION

5. SUMMARY OF THE PROJECT (THE TEXT SHALL NOT EXCEED THE PLACE GIVEN IN ADVANCE IN THE FORM, APPROX. A ½ A4 PAGE)

The overall objective of this research project is to establish a solid method for the individualized, pretreatment management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) and pancreatic neuroendocrine tumors (PNET). We use preoperative endoscopic ultrasound (EUS) as an advanced technique for tumor tissue acquisition and then further analyze these biopsy samples with gene sequencing and Ki-67-immunostaining for early tumor profiling. Background:

Modern cancer treatment is gradually moving into an era of personalized medicine and genotype driven, targeted therapy, symbolized by tumor entities such as gastrointestinal stromal tumor (GIST) and pancreatic neuroendocrine tumor (PNET). The prognosis in advanced GIST is extremely poor without the potent drug imatinib. However, the response to imatinib depends highly upon the individual tumor mutation profile (KIT and PDGFRA genes). In PNETs, the tumor grading based on the Ki-67 index (G1-G3) is a strong indicator of prognosis and the utility of surgery. Unfortunately, both GISTs and PNETs are difficult to diagnose and characterize at the preoperative stage. Endoscopic ultrasound (EUS) is a technique that may overcome some of the diagnostic limitations. The use of EUS-guided tumor tissue acquisition can potentially provide samples for immunostaining and for gene sequencing.

Specific aims:

Aim 1: Test the hypothesis that sequencing of KIT and PDGFRA in pretreatment EUS-FNB biopsy tissue can personalize neoadjuvant imatinib therapy and improve posttreatment outcome in GIST. Aim 2: Test the hypothesis that Ki-67-indexing in pretreatment EUS-FNB biopsy tissue is adequate for the early risk assessment of tumors and improves posttreatment outcome in patients with PNET

Methods:

All patients referred for EUS to Sahlgrenska and with a suspicion of a GIST or a PNET are consecutively included as study subjects since 2012 (NCT02360839, REPN: Dnr 1092-11). Pretreatment tumor tissue is acquired by EUS-guided biopsy sampling. Detailed Ki-67-indexing is performed and, in GISTs, gene sequencing of KIT and PDGFRA. The therapy of patients is monitored. Study outcomes are recurrence (RFS) and progression (PFS) free survival, use of imatinib in non-resistant tumors, and agreement of tumor grading comparing FNB-specimens and resected specimens.

Previous and preliminary results (2016 – 2017):

Preliminary results of this project have resulted in two publications and one manuscript submitted for publication (detailed plan). We have shown that the use of a new biopsy needle has significantly improved the diagnostic accuracy of EUS-guided sampling of GISTs and PNETs. Furthermore, we have shown that gene sequencing of GISTs is feasible and reliable already at the pretreatment stage.

Ongoing and future work (2017 – 2019):

We continue to include patients in the study project (current numbers as by Sep 2017: GIST n=101, PNET n=80) and plan to do so until 2019. Gene sequencing of GIST-samples is performed continuously. Results from surgery and clinical follow-up are recorded and patient survival is monitored. Detailed Ki-67-indexing of PNETs has been performed to some extent and will continue over the next 18 months in already included and in new patients. After the analyses have been completed, a comparison with surgical and clinical outcome will be performed. Statistical calculations will be performed after the completion of data followed by publication.

Clinical implications:

By the present project we hope to elaborate a solid work-up tool for the pretreatment stratification of GIST-patients and PNET-patients upon prognostic risk. We also believe that the approach used in the study can provide the necessary information to enable a personalized management of patients including neoadjuvant imatinib and surgical resection only for the patients who benefits from such therapy.

6. BUDGET (DETAILED BUDGET PLAN FOR THE APPLIED PERIOD)	a) EXPENSES, TOTAL	b) CONTRIBUTION FROM AG FOUNDATION FOR THE PRECEDENT YEAR
c) STAFF RESOURCES	300000	-
TOTAL AMOUNT C)	300000	-
d) OPERATING	5000	
EQUIPMENT	30000	
TRAVELS	10000	
MISCELLANEOUS EXPENSES	5000	
TOTAL AMOUNT D)	50000	-
GRAND TOTAL	350000	-

RESEARCH GRANT - APPLICATION

7. BUDGET PLAN

THE APPLICATION SHALL BE ACCOMPANIED BY INFORMATION ON ALL THE GRANTS THAT THE MAIN APPLICANT HAS RECEIVED OR INTENDS TO SEEK (AS PRINCIPAL APPLICANT OR CO-APPLICANT). THIS ALSO APPLIES TO SIMILAR APPLICATIONS TO OTHER FOUNDATIONS AND RESEARCH COUNCILS, AS WELL AS GRANTS FROM INDUSTRY, FOREIGN ORGANISATIONS, THE SWEDISH STATE (EX-LUA-MEDIUM), ETC.

IF IT IS REVEALED THAT INFORMATION WAS NOT COMPLETELY REPORTED, THE ASSAR GABRIELSSON'S FOUNDATION RESERVED ITS RIGHT TO ONCE AGAIN GO THROUGH THE APPLICATION AND COMPLETELY OR PARTIALLY WITHDRAW THE GRANT.

GRANT GIVEN BY	PROJECT (APPLICANT, CO-APPLICANT AND PROJECT TITLE)	BUDGET PRESENT BUDGET YEAR (KKR.)		BUDGET NEXT BUDGET YEAR (KKR.)		BUDGET NEXT BUDGET YEAR (KKR.) (IF AVAILABLE)	
		OBTAINED	APPLIED BUT NOT YET APPROVED	OBTAINED	APPLIED BUT NOT YET APPROVED	OBTAINED	APPLIED BUT NOT YET APPROVED
Regionala FoU (VGFOURE G-665681)	Per Hedenström: Endoskopiskt ultraljud - kvalitetsutveckling och komplikationsfrekvens	120000		60000		0	
ALF-medel VGR (ALFGBG-426801/507 791/672541)	Riadh Sadik (co-applicant PH): Avancerad karakterisering av GI-tumörer med EUS och gensekvensering	125000		20000	75000		75000
TOTAL ANNUAL BUDGET		245000		80000	75000		75000

RESEARCH GRANT - APPLICATION

8. ATTACHMENTS (✓ = MANDATORY, ONLY VIA E-MAIL TOGETHER WITH THE APPLICATION **IN ONE PDF-FILE**)

NO MANUSCRIPT OR PUBLICATIONS WILL BE ATTACHED

✓ BUDGET PLAN	✓ CURRICULUM VITAE
✓ SCIENTIFIC REPORT (ALWAYS WHEN A RE-APPLYING; MAX 1 PAGE INCLUDING PROGRESS REPORT AND PUBLICATIONS LIST)	✓ DETAILED PROJECT DESCRIPTION (<u>MAX.</u> 5 PAGES, REFERENCE LIST INCLUDED)

9. INFORMATION PRIOR TO THE PAYMENT OF POSSIBLE GRANTED FUNDS

INSTITUTION OR EQUIVALENT:	Institute of Medicine	POST GIRO OR BANK GIRO:
COST CENTRE NUMBER:	A79191	
DEPARTMENT:	Internal Medicine	

TO BE SENT ONLY TO SECRETARIAT@AGFOND.SE, IN ONLY ONE PDF-FILE.

CONTACT WITH AG-FOND'S OFFICE:

TELEPHONE: 031-308 67 00

MONDAY TO THURSDAY, 08.00-12.00

PAYMENT INSTRUCTIONS FOR GRANT FUNDS

THE ABOVE APPLICATION MUST BE FULLY COMPLETED IN ORDER TO BE PROCESSED. **AN ORIGINAL COPY IS SUFFICIENT.**

APPLICATION AND ATTACHMENTS WILL BE SENT IN PDF-FORMAT VIA E-MAIL TO SECRETARIAT@AGFOND.SE **NO LATER THAN OCTOBER 1.**

THE RESEARCH GRANT IF GRANTED WILL BE PAID TO THE UNIVERSITY OF GOTHENBURG- AT THE GIVEN DEPARTMENT AND COST CENTRE NR.

OBS! APPLICATIONS THAT ARE NOT COMPLETE WILL NOT BE DISREGARDED.

APPLICATIONS RECEIVED AFTER THE DEADLINE WILL BE RETURNED.

10. SIGNATURE AND NAME IN CAPITAL LETTERS

26 Sep 2017, Gothenburg	THE ASSAR GABRIELSSONS FOUNDATION ASSUMES THAT THE POSSIBLE GRANTED AMOUNT WILL BE EXCLUSIVELY USED TO A PROJECT ETHICALLY APPROVED.
PLACE AND DATE	
	SIGNATURE OF THE APPLICANT

Pretreatment endosonography and gene sequencing for the personalized management of gastrointestinal stromal tumors and pancreatic neuroendocrine tumors

The overall objective of this research project is to establish a solid method for the individualized, pretreatment management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) and pancreatic neuroendocrine tumors (PNET). We use preoperative endoscopic ultrasound (EUS) as an advanced technique for preoperative tumor tissue acquisition. Then these biopsy samples are further analyzed with gene sequencing and Ki-67-immunostaining for early tumor profiling.

Background

Modern cancer treatment is gradually moving into an era of personalized medicine and genotype driven, targeted therapy, which can be symbolized by tumor entities such as gastrointestinal stromal tumor (GIST) and pancreatic neuroendocrine tumor (PNET). The prognosis in advanced GIST was extremely poor before the introduction of the potent drug imatinib. However, the response to imatinib depends highly upon the individual tumor mutation profile (*KIT* and *PDGFRA* genes) and ranges from excellent to none. In PNETs, the tumor grading based on the Ki-67 index (G1-G3) is a strong indicator of both the prognosis and the utility of surgical resection.

Therefore, the pretreatment characterization of these tumor entities is most important to enable a correct management of patients. Unfortunately, both GISTs and PNETs are difficult to diagnose and stratify upon risk at the preoperative stage. Endoscopic ultrasound (EUS) is a technique that may overcome some of these diagnostic limitations. The use of EUS-guided tumor tissue acquisition can potentially provide samples for immunostaining and for gene sequencing.

Specific aims

Specific Aim 1: We want to test the hypothesis that sequencing of *KIT* and *PDGFRA* in pretreatment EUS-FNB biopsy tissue can personalize neoadjuvant imatinib therapy and improve posttreatment outcome in patients with GIST

Specific Aim 2: We want to test the hypothesis that Ki-67-indexing in pretreatment EUS-FNB biopsy tissue is adequate for the early risk assessment of tumors and improves posttreatment outcome in patients with PNET

Methods

All patients referred for EUS to Sahlgrenska and with a suspicion of a GIST or a PNET are consecutively included as study subjects since 2012 (NCT02360839, REPN: Dnr 1092-11). Pretreatment tumor tissue is acquired by EUS-guided biopsy sampling. Routine histology processing is performed together with detailed Ki-67-indexing. In GISTs, gene sequencing of *KIT* and *PDGFRA* is performed. Medical and surgical therapy of patients is monitored. Study outcomes are recurrence free survival (RFS), progression free survival (PFS), use of imatinib in non-resistant tumors, and agreement of tumor grading comparing FNB-specimens and resected specimens.

Previous and preliminary results (2015 – 2017)

So far this project have resulted in three publications (#1-3 in Publication list). A forth paper is under preparation. We have shown that the use of a new biopsy needle has significantly improved the diagnostic accuracy of EUS-guided sampling of GISTs and PNETs. Furthermore, we have shown that gene sequencing of GISTs is feasible and reliable already at the pretreatment stage.

Ongoing and future work (2018 – 2019)

We continue to include patients in the study project (current numbers as by Jan 2017: GIST n=105, PNET n=82) and plan to do so until end 2019. Gene sequencing of GIST-samples is performed continuously. Results from surgery and clinical follow-up are recorded and patient survival is monitored. Detailed Ki-67-indexing of PNETs has been performed to some extent and will continue over the next 18 months in all patients. The close collaboration with the department of pathology and genetics facilitates the systematic processing of samples. After sequencing and Ki-67-indexing, a comparison with the surgical and clinical outcome will be performed. Finally, statistical calculations will be performed and the results will be submitted for publication.

Clinical relevance and implications

By the present project we hope to elaborate a solid work-up tool for the pretreatment stratification of GIST- and PNET-patients upon prognostic risk. We believe that the approach used in the study can provide the necessary information to enable a personalized management of patients including neoadjuvant imatinib and surgical resection only for the patients who benefits for such therapy.