

Karakterisering av fokala förändringar i bukspottkörtel

Diarienummer: ALFGBG-426801

Ansökan ALF-projektmedel 2015 - 2017


Ansökan påbörjad av: Riadh Sadik, 2014-04-08

Yrkestitel vid ansökningstillfället: Överläkare

Arbetsplats vid ansökningstillfället: Sahlgrenska universitetssjukhus/Alingsås Lasarett

Senast ändrad / åtgärdad av: Monica Hjalmar, 2014-12-18

Ansökan inkommen till: ALF-medel Västra Götalandsregionen




 *Beslutad - beviljad, kostnadsställe redovisat*

[till personkort »](#) Sökande: **Riadh Sadik** [visa mer info »](#)

Läkare, Sahlgrenska universitetssjukhus/Alingsås Lasarett

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Projektansökan som beviljas tilläggsbidrag/ omställningsbidrag

- I. **ALFGBG-426801 : Karakterisering av fokala förändringar i bukspottkörtel,**
Ansökan ALF-projektmedel 2015 - 2017
 *Beslutad - beviljad, kostnadsställe redovisat*
ansökan påbörjad: 2014-04-08 , Sökande: Riadh Sadik, Sahlgrenska universitetssjukhus/Alingsås Lasarett
- II. **ALFGBG-507791 : Karakterisering av fokala förändringar i bukspottkörtel,**
Tilläggsbidrag/Omställningsbidrag till innehavare av ALF-projekt 2015-2017
 *Beslutad - beviljad*
ansökan påbörjad: 2015-02-10 , Sökande: Riadh Sadik, Sahlgrenska universitetssjukhus/Alingsås Lasarett
- III. **ALFGBG-672531 : Karakterisering av fokala förändringar i bukspottkörte,**
Tilläggsbidrag 50 000 kr för innehavare av ALF projektmedel under 2016.
 *Beslutad - beviljad*
ansökan påbörjad: 2016-10-18 , Sökande: Riadh Sadik, Sahlgrenska universitetssjukhus/Alingsås Lasarett

Övergripande projektinformation

Sökandes födelseår

1 963

Projektet tillhör verksamhetsområde

Medicinsk gastroenterologi o hepatologi

Detta projekt har tidigare fått ALF-medel

Nej

MeSH termer

[visa mer info »](#)

Inlagda MeSH-termer

Matsmältningssystemets tumörer (Digestive System Neoplasms)

Tumörer eller cancer i matspjälkningssystemet.
(Tumors or cancer of the DIGESTIVE SYSTEM.)

Bilddiagnostik (Diagnostic Imaging)

Varje bildframställning av ett organs eller en vävnads struktur eller funktion som används för diagnostisk bedömning. Häri 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.)

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.)

Projektsammanfattning (svensk och engelsk)

Fokala pankreas lesioner utgör en stor klinisk utmaning. Kunskapen om handläggning av dessa lesioner är mycket begränsad. Felaktig bedömning är fatal eftersom en malign lesion kan lämnas utan behandling och en benign kan opereras bort med omfattande riskfylld kirurgi i onödan. Kunskapsbristen om handläggning medför stora risker för patienterna och dessutom stora

kostnader för sjukvården. Projektet syftar till att ta fram konkret klinisk kunskap om diagnostik och handläggning av dessa förändringar. Hela regionen med ca 1,6 millioner invånare utgör patientunderlaget. Endast ett centrum för pankreaskirurgi finns i regionen på Sahlgrenska. Gastroenterologer, internationell proteomics expert, tumörkirurger, radiologer, patologer och tre doktorander ingår i detta forskningsnätverk som har tillgång till ett unikt patientunderlag. Endoskopiskt ultraljud (EUS) kan fingranska förändringar i pankreas och kan nå de för provtagning. Första doktorandprojekt analyserar EUS accuracy att karakterisera förändringar och accuracy för inhämtning av vävnadsprover. I nästa translationala projekt används proteomics för att bedöma den maligna potentialen i cystiska pankreaslesionerna. Publikationen från vårt nätverk i den ansedda JNCI (5-Yr impact factor: 14.794) visar att proteomics kan skarpt differentiera mellan benigna, premaligna och maligna förändringar. Det tredje projektet analyserar canceromvandlingstakten i dessa lesioner över 8-11 år hos 200 patienter och kontroller.

Sökandens / medsökandes publikationer relevanta för projektet

1. Proteomic mucin profiling for the identification of cystic precursors of pancreatic cancer. Jabbar KS, Verbeke C, Hylander AG, Sjövall H, Hansson GC, **Sadik R**. J Natl Cancer Inst. 2014 Feb;106(2):djt439. doi: 10.1093/jnci/djt439.
2. EUS-guided drainage is more successful in pancreatic pseudocysts compared with abscesses. **Sadik R**, Kalaitzakis E, Thune A, Hansen J, Jönson C. World J Gastroenterol. 2011;17(4):499-505.
3. Physical Activity Improves Symptoms in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, **Sadik R**. The American journal of gastroenterology 2011
4. Global Assessment of Gastrointestinal Endoscopic Skills (GAGES): a valid measurement tool for technical skills in flexible endoscopy. Vassiliou Melina C, Kaneva Pepa A, Poulou Benjamin K, Dunkin Brian J, Marks Jeffrey M, **Sadik Riadh**, Sroka Gideon, Anvari Mehran, Thaler Klaus, Adrales Gina L, Hazey Jeffrey W, Lightdale Jenifer R, Velanovich Vic, Swanstrom Lee L, Mellinger John D, Fried Gerald M. Surg Endosc. 2010 Aug;24(8):1834-41.
5. How should we establish the clinical case numbers required to achieve proficiency in flexible endoscopy? Vassiliou Melina C, Kaneva Pepa A, Poulou Benjamin K, Dunkin Brian J, Marks Jeffrey M, **Sadik Riadh**, Sroka Gideon, Anvari Mehran, Thaler Klaus, Adrales Gina L, Hazey Jeffrey W, Lightdale Jenifer R, Velanovich Vic, Swanstrom Lee L, Mellinger John D, Fried Gerald M. Am J Surg. 2010;199(1):121-5.
6. Defining the lymph node burden in a Northern European population without malignancy: the potential effect of geography in determining a need for FNA? Kalaitzakis E, **Sadik R**, Doig L, Meenan J. Dis Esophagus 2009;22(5):409-17.
7. Clinicians' attitudes towards endoscopic ultrasound: A survey of four European countries. Kalaitzakis Evangelos, Panos Marios, **Sadik Riadh**, Aabakken Lars, Koumi Andriani, Meenan John. Scand J Gastroenterol. 2008;1-9.
8. Gastrointestinal transit abnormalities are frequently detected in patients with unexplained GI symptoms at a tertiary centre. **Sadik R**, Stotzer P-O, Simrén M, Abrahamsson H. Neurogastroenterol Motil. 2008;20(3):197-205.
9. Gut transit in celiac disease: delay of small bowel transit and acceleration after dietary treatment. **Sadik Riadh**, Abrahamsson Hasse, Kilander Anders, Stotzer Per-Ove. Am J

Gastroenterol. 2004;99(12):2429-36.

10. [Endoscopic ultrasound valuable in unclear tumor changes. Case reports demonstrate a wide range of diagnostic and therapeutic applications]. Hedenström Per, Sjöberg Karolina, Hansen Jan, Parhizkar Samad, **Sadik Riadh**. Lakartidningen 2010;107(40):2402-4.

Medsökande (medarbetare)

Medsökande / Medarbetare

[till personkort »](#) **Gunnar C. Hansson** [visa mer info »](#)

Läkare, Sahlgrenska akademien/Inst. Biomedicin/ Avd. medicinsk kemi

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Medsökandens specifika roll/insatser i projektet:

Gunnar Hansson är en internationellt framstående forskare inom proteomics och mucinfältet. Vi har en gemensam doktorand Karolina Sjöberg Jabbar. Hans insats och kunskaper är av stor betydelse för projektet som handlar om proteomics och den kliniska värderingen av cystiska pankreasförändringar.

Nuvarande anställning:

Inst. Biomedicin och Medicin / Avd. medicinsk kemi -----

Titelatur:

Professor

Beräknad arbetsinsats % av en heltid :

5%

[till personkort »](#) **Caroline Verbeke**

Läkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; Patologi/cytologi

Medsökandens specifika roll/insatser i projektet:

Caroline Verbeke är en internationellt framstående pankreaspatolog och forskare. Hon bedömer pankreasbiopsier som tas med endoskopiskt ultraljud och bedömer pankreasresektaten som ingår i detta projekt. Hon är också involverad i planeringen och genomförandet av studierna.

Nuvarande anställning:

Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; Patologi/cytologi -----

Titelatur:

Docent

Beräknad arbetsinsats % av en heltid :

10%

[till personkort »](#) **Henrik Sjövall** [visa mer info »](#)

Läkare, Gastrosektionen, Medicinkliniken (område 6)

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Medsökandens specifika roll/insatser i projektet:

Henrik Sjövall är en mycket erfaren gastroenterolog och forskare. Han är involverad i planering och genomförandet av detta projekt.

Nuvarande anställning:

Gastrosektionen, Medicinkliniken (område 6), Viceprefekt -----

Titelatur:

Professor

Beräknad arbetsinsats % av en heltid :

5%

[till personkort »](#) **AKIF DEMIR** [visa mer info »](#)

Läkare, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Medsökandens specifika roll/insatser i projektet:

Dr Demir är en mycket skicklig och erfaren cytopatolog som bedömmar de flesta av våra cytologiprover som tas i projektet.

Nuvarande anställning:

Patologen, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET -----

Titelatur:

Överläkare, Cytopatolog

Beräknad arbetsinsats % av en heltid :

10%

[till personkort »](#) **Jan Persson** [visa mer info »](#)

Läkare, Kirugkliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Medsökandens specifika roll/insatser i projektet:

Jan Persson är en pankreaskirurg med speciellt intresse inom cystiska pankreastumörer. Han är involverad i planeringen och genomförandet av delar av projektet. Han opererar en del av patienterna som ingår i projektet.

Nuvarande anställning:

Kirugkliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset -----

Titelatur:

Överläkare

Beräknad arbetsinsats % av en heltid :

10%

[till personkort »](#) **ANDERS THUNE** [visa mer info »](#)

Läkare, SU/Sahlgrenska/ KIRURGI

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Medsökandens specifika roll/insatser i projektet:

Anders Thune är en mycket erfaren pankreaskirurg. Han är involverad i genomförandet av delar av projektet och opererar en del av patienterna som ingår i projektet.

Nuvarande anställning:

SU/Sahlgrenska/ KIRURGI

Titelatur:

Docent/Överläkare

Beräknad arbetsinsats % av en heltid :

5%

[till personkort »](#) **Henrik Thorlacius** [visa mer info »](#)

Läkare, Kirurgiska kliniken, Malmö, Skånes Universitetssjukhus, 205 02 Malmö

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Medsökandens specifika roll/insatser i projektet:

Professor Henrik Thorlacius ansvarar för EUS verksamheten i Skåne-regionen. Vi samarbetar kring forskningen på cystiska tumörer i pankreas. Prover på dessa tumörer tas av oss i vår region och av Professor Thorlacius i Skåne-regionen. Detta stärker vår proteomics-forskning på cystiska pankreastumörer. Studieupplägg diskuteras också med Henrik Thorlacius.

Nuvarande anställning:

Överläkare/Professor Kirurgiska kliniken, Malmö, Skånes Universitetssjukhus, 205 02 Malmö -----

Titelatur:

Professor

Beräknad arbetsinsats % av en heltid :

5%

[till personkort »](#) **Karolina Sjöberg Jabbar** [visa mer info »](#)

Läkare, Medicinkliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Medsökandens specifika roll/insatser i projektet:

Karolina Sjöberg är doktorand och har projektet proteomics och den kliniska bedömningen av cystiska pankreastumörer som avhandlingsprojekt. Hon utför alla proteomicsanalyser på Professor Gunnar Hanssons lab, värdera fynden och skriver manusen tillsammans med forskargruppen.

Nuvarande anställning:

Medicinkliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset -----

Titelatur:

Specialistläkare, doktorand

Beräknad arbetsinsats % av en heltid :

50%

[till personkort »](#) **Per Hedenström** [visa mer info »](#)

Läkare, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Medsökandens specifika roll/insatser i projektet:

Per Hedenström har ett doktorand projekt med inriktning på tillförlitlighet av endoskopiskt ultraljud. Han samlar alla data som ingår i detta projekt och genomför endoskopiskt ultraljud som en del av doktorandprojektet. Han analyserar data och skriver manusen tillsammans med forskargruppen.

Nuvarande anställning:

Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset -----

Titelatur:

Specialistläkare Doktorand

Beräknad arbetsinsats % av en heltid :

50%

[till personkort » Sahar Wesali visa mer info »](#)

Läkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Gastrosektionen, Medicinkliniken

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Medsökandens specifika roll/insatser i projektet:

Sahar Wesali har doktorandprojektet som handlar om naturalförloppet av fokala förändringar i bukspottkörtel. Hon samlar data, analyserar dessa och kommer att skriva manusen tillsammans med forskargruppen.

Nuvarande anställning:

Skaraborgs Sjukhus Skövde, Medicinkliniken -----
----- Medicinklinik Sahlgrenska efter okt 2014.

Titelatur:

Legitemrad läkare, Doktorand

Beräknad arbetsinsats % av en heltid :

50%

Projektets innehåll / Projektplan

Används humanmaterial eller patientpopulationer i projektet?

Ja

Utgör vårdens struktur eller resurser en förutsättning för projektet?

Ja

Projektplan

Characterizing focal pancreatic lesions

Purpose and aims:

The diagnostic value of imaging modalities for the characterization of focal pancreatic lesions is a well-recognized uncertainty in clinical practice, and it has been acknowledged as such by the 'NHS Evidence – UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments' (DUETs).

The purpose of this project is to expand our limited clinical knowledge on imaging and management of focal pancreatic lesion. This new knowledge should guide us in the diagnosis and follow-up of these lesions as well as in the therapeutic decision-making.

The specific aims are:

- 1.To analyze the accuracy of endoscopic ultrasound (EUS) in assessing focal pancreatic lesions found on CT or MRI.
- 2.To improve the EUS-guided tissue acquisition from focal pancreatic lesions for both cytology and histology.
- 3.To use proteomics as a clinical tool to assess the malignant potential of cystic pancreatic lesions found on imaging.
- 4.To develop clinical algorithms for the assessment of cystic pancreatic lesions based on the knowledge obtained from proteomics.
- 5.To study the pace at which focal pancreatic lesions found on imaging may progress into malignancy.
- 6.To prospectively randomize patients with pancreatic lesions to either EUS with proteomics or traditional imaging techniques and study the effect on morbidity and mortality.
- 7.To develop streamlined easy-to-follow clinical algorithms for the imaging and management of focal pancreatic lesions based on all knowledge obtained from aim points 1 to 6.

Survey of the field

Modern imaging techniques detect many focal lesions of the pancreas. These lesions may be symptomatic or incidental. An incidentally found lesion is sometimes referred to as a pancreatic incidentaloma (1). The clinical significance of such findings is often difficult to assess. The lesions may be solid, cystic or combined solid and cystic. The solid lesions may represent different types of pancreatic tumors such as adenocarcinoma, neuroendocrine tumors, lymphoma or metastasis or benign findings like an ectopic spleen. The cystic lesions can be inflammatory, i.e. secondary to acute or chronic pancreatitis, or can be neoplastic in nature.

Mucin-producing cystic lesions are regarded as tumors with malignant potential, i.e. precursors of pancreatic adenocarcinoma, and therefore require either resection or careful follow-up(2).

Modern imaging can detect all of these lesions, but is in many cases incapable of characterizing them sufficiently to distinguish benign from malignant or potentially malignant lesions (3).

Lesions that are difficult to characterize by CT or MRI are common (2). These lesions represent a huge clinical challenge (1), firstly because they are common, and secondly because their management varies significantly depending on their exact nature. A correctly diagnosed benign lesion may be left without any further follow-up or therapy, whereas a premalignant or malignant focal lesion requires resection to save the patient from developing adenocarcinoma of the pancreas, for which effective treatment is currently lacking (1, 2). Thus, these premalignant lesions are curable only if they are discovered early and characterized correctly. It is also extremely important to avoid pancreatic surgery in correctly diagnosed benign lesions to save the patient from the high morbidity and some mortality that is associated with this type of surgery.

Unnecessary extensive surgery is also associated with high costs for the health service. The surgery itself is cost generating and the associated high morbidity increases costs even more.

Mortality after surgery for a benign lesion undermines the trust of the public in the health service. The knowledge about the natural history of these lesions is very limited because long-term data on the time needed for these lesions to transform from a precursor lesion to a malignant tumor are not available (4). This obviously renders the decision to treat surgically even more difficult, especially in the elderly and morbid patients.

Endoscopic ultrasound (EUS) is an imaging modality that can visualize these lesions with high

precision and enables tissue sampling both for cytology and histology (5). The reason for that is that the pancreas is directly visualized and targeted through the thin GI wall. Tissue acquisition from the solid lesions is usually good, which is conducive to accurate diagnostic assessment. In contrast, the cystic lesions are generally more difficult to evaluate, as tissue acquisition is often poor and there is a large variety of cystic pancreatic lesions (6). Tumor markers have therefore been included in the evaluation of these lesions. Despite this, a substantial number of patients remain whose cystic lesions are difficult to assess even when using all available established methods (7).

Proteomics is a technique based on mass spectrometry that allows the detection and identification of different proteins (8). In recent years there have been a rapid evolution in mass spectrometry, which was selected as "Method of the Year" in Nature in 2013. This includes many discoveries based on mass spectrometry for sensitive targeted analyses. Mass spectrometry is expected to revolutionise many aspects of clinical medicine in the coming 10-15 years, a development that Sweden should be a part of both strategically and for the development of its clinical care. The recent results of our research network in the high-ranking JNCI (8) are in fact a very good example for the introduction of mass spectrometry in the clinic. We have used proteomics for mucin profiling in cystic pancreatic lesions (8). The results showed that proteomic cyst fluid mucin profiling robustly discriminates benign, premalignant, and malignant PCLs. Consequently, it should improve pancreatic cancer prevention and reduce the morbidity burden and costs of unwarranted pancreatic surgery.

Project description

The hypothesis of this project is that EUS can detect small pancreatic lesions down to a few millimeters in size. EUS can also precisely describe these lesions and access them for tissue sampling. We also hypothesize that the quality and quantity of this sampling can be optimized using different techniques. Moreover, established analysis like cytology and histology can be optimized to improve the diagnostic evaluation. This can be done by different approaches like for example the on-site presence of a cytologist and a more direct cooperation and communication with dedicated pathologists with different expertise. New cutting edge technologies like proteomics should also be incorporated in the clinic to analyze the obtained samples and acquire as much information as possible about the targeted lesion. A further hypothesis is that the unique Swedish health system with radiological images and medical records documented over a long period of time as well as the Swedish Cancer Registry and the Swedish death Registry can provide us with valuable information about the progress and natural history of various lesions in the pancreas.

To analyze these hypotheses, we have divided this project into three subprojects, each of which is a PhD project with a dedicated PhD-student. Only the part of the three subprojects that is related to the current application is described here.

Project A. How accurate is EUS-guided tissue acquisition?

This project aims at analyzing the accuracy of endoscopic ultrasound (EUS) in assessing focal pancreatic lesions detected on CT or MRI. The project also aims at improving the EUS-guided tissue acquisition from focal pancreatic lesions for both cytology and histology.

The region of West Sweden with a population of 1.6 millions has only one tertiary referral center for the management of pancreatic lesions at Sahlgrenska university Hospital. The gastroenterology department has modern instruments for endoscopic ultrasound and high

experience in performing these procedures. The radiology department at Sahlgrenska is well equipped with modern CT, MRI and PET. All lesions in the region are discussed before surgery at a multidisciplinary conference with pancreatic surgeons, radiologist, oncologists and a gastroenterologist with pancreas and endoscopic ultrasound expertise. Lesions that are discussed and deemed to be of unclear clinical significance are referred to endoscopic ultrasound for further evaluation.

The project is prospective and patient inclusion is ongoing. Six hundred patients have already been included in this project. The results of the EUS evaluation and tissue acquisition will be compared with the gold standard. The gold standard for the calculation of accuracy, sensitivity and specificity is based on the long-term clinical follow-up, all medical records, the histology from surgery and extracts from the Swedish Cancer Registry and the Swedish death Registry. This study as planned will be one of the largest studies in this field. We will perform a regression analysis to assess all the factors that may influence an accurate final diagnosis. We will calculate the odds ratio for the effect of these factors.

Factors that will be analyzed are the type of the lesion, the size of the lesion, tissue assessment by a dedicated or non-dedicated cytologist and pathologist, the type of the needle used and the number of needles, the effects of an on-site cytologist and differences between cytology and biopsy sampling. Some of these factors have been assessed in small patient series and published as separate manuscripts. These technical studies are mainly written for endoscopists.

However, clinicians, oncologists, radiologists and other referring doctors need a larger synoptic view to know what to expect from EUS and tissue acquisition depending on the type and size of a tumor or for example the availability of a dedicated pathologist. This publication is therefore planned for a broader group of readers.

Our power calculation has indicated that a group size of 700 is required to assess the various aspects. The process of evaluation of data will be time-consuming because of the large sample size. We are aiming at a publication of these data in a broad high-ranking journal.

Project B. Can we use proteomics as a clinical tool?

This project focuses on a subgroup of focal pancreatic lesions. These are the cystic pancreatic lesions that are considered as an important clinical challenge by many experts in the field (2). These lesions are difficult to assess by radiology (3). Moreover, the diagnostic yield for cytology and tumor markers by fine needle aspiration (EUS-FNA) is often below the level of certainty that is needed for a well-founded surgical decision (7). This is a translational collaboration project with Professor Gunnar Hansson at the department of medical chemistry in Gothenburg University. He is one of the leading international experts in the area of mucin and proteomics. One result of this collaboration is a recent publication in JNCI (5-Yr impact factor: 14.794). The study showed that proteomic cyst fluid mucin profiling accurately discriminates between benign, premalignant, and malignant pancreatic cystic lesions (8). This should lead to improved pancreatic cancer prevention and reduce the morbidity burden of unwarranted pancreatic surgery. The study shows clearly that mass spectrometry used for the proteomics analyses could be used as a powerful and accurate clinical tool in the management of patients with cystic pancreatic lesions. The work paves the road for mass spectrometry to be incorporated in the arsenal of clinical instruments in our hospitals.

Together with Professor Hansson we are planning to slim down the proteomics method and focus on the detection of a few key mucins. These mucins may indicate whether the fluid is collected from a mucinous cyst and whether malignancy is present (indicated by MUC 1). The development of a user-friendly, simplified version will enable us to apply the method in larger trials.

Another planned study in this project is to perform an international validation study with a similar design as the recently published study from our center (8). Professor James Farrell from Yale/USA, Professor Paul Fockens in Amsterdam and Professor Marc Giovannini in France have already expressed their interest to collaborate in an international validation study. These three colleagues are internationally renowned researchers in the area of cancer and endoscopic ultrasound. Each center will contribute with about 60 samples from a series of consecutive and well-characterized patients. Our proteomic analysis will be blinded for the follow-up of these patients. Proteomic analysis will be used to detect mucins and MUC 1. The detection of mucins will indicate a mucinous and therefore potentially malignant cyst and the detection of MUC 1 will indicate a malignant transformation. The accuracy for the method to discriminate between benign, premalignant and malignant lesions will then be calculated based on the patient follow-up from the different centers.

The development of a user-friendly, simplified version will enable us to apply the method to a future randomized large clinical trial, which will answer the ultimately important clinical question, namely whether mortality and morbidity can be reduced by performing EUS-FNA and proteomics. This translational project by our research network should place Sweden at a leading international position on the clinical use of mass spectrometry.

Project C. How dangerous is a cystic pancreatic lesion?

This third PhD project aims at assessing the pace at which cystic pancreatic lesions may develop to manifest malignant lesions. This is possible because of our unique access to the radiological images and medical records documented over a long period of time as well as the Swedish Cancer Registry and the Swedish death Registry. A series of 200 consecutive patients with cystic pancreatic lesions detected on Imaging have been identified from the records of the Radiology Department for the years 2003-2006. These cases were identified after the analysis of 11000 consecutive radiology images. The series includes another 200 age- and gender-matched patients, who underwent abdominal CT or MRI during the same time period but were not found to have a cystic pancreatic lesion. Data from the Swedish Cancer Registry and the Swedish death Registry will be used to study if the risk of cancer or mortality is higher in patients with cystic pancreatic lesions compared with matched patients in a similar clinical setting. Kaplan-Meier-curves will be used to compare survival in three age- and gender-matched populations. These three groups are (1) patients with cystic lesions, (2) patients in a similar clinical situation but without a lesion and (3) the general population.

The survivors among these patients with cystic lesions will be randomized for either continued routine medical care or additional investigation by a one-of EUS-FNA with proteomics. This study will provide important clinical information as to whether EUS-FNA with proteomics is useful in the diagnostic work-up of pancreatic cystic lesions, and whether additional information gleaned from this procedure may influence management decisions, morbidity and mortality in the long term. The sample size was determined based on a power calculation that enables the detection of small differences in mortality and risk of malignancy between the compared groups. All knowledge obtained from these three PhD projects will be utilized to develop streamlined easy-to-follow clinical algorithms for the imaging and management of focal pancreatic lesions.

Significance

The clinical design of these studies aims at answering the questions that both the patients and the clinicians have regarding the common clinical problem of focal pancreatic lesions detected on

imaging. The clinical problem usually starts by the detection on CT or MRI of an incidental or symptomatic pancreatic lesion. Project A uses EUS as a high-resolution imaging technique to obtain a definite diagnosis of the lesion. EUS imaging is also guiding tissue sampling from suspicious regions of a lesion. This project is providing a broad and well-needed knowledge to clinicians to enable them to have full advantage of EUS as an important diagnostic tool that can be recruited when traditional imaging is not sufficient for a clear characterization of a lesion. In project B the tool kit of analytic methods is expanded and focuses on proteomics to distinguish malignant from non-malignant cystic lesions, which is a pivotal piece of information in the management process. The early and accurate detection of premalignant and malignant lesions by proteomics (8) allows for early treatment and this should ultimately reduce the high mortality rates seen in pancreatic adenocarcinoma. The recent publication from this project introduces proteomics as a part of the clinical work-up for cystic lesions (8). This translational collaboration project has thus the potential to give Sweden a suitable international front position on the clinical use of proteomics and mass spectrometry. Project C addresses a further clinical question of critical importance, namely the time needed for focal pancreatic lesions to become malignant. This piece of knowledge is currently lacking and it is especially important for the decision to treat by surgery in the elderly and morbid patient. It would be of great importance in the circumspect considerations that are needed to weigh the expected prognosis of a lesion against the risks linked to pancreatic surgery. This project will provide us with well-needed data about the malignant transformation of these lesions after a period of 8 to 11 years. It will also provide us with information about mortality compared with a matched population. Clinical algorithms for the imaging and management of focal pancreatic lesions developed from these projects will simplify the difficult decisions about diagnostic, follow-up and therapy in this patient group.

Preliminary results

A manuscript from project B has been published very recently (8). It shows that proteomics can well be used as an accurate clinical instrument for a sharp discrimination between various cystic lesions with a different malignant potential.

New preliminary results from this project have been presented at the American Gastroenterology Association meeting in May 2014 (10). This proteomic study has tentatively identified molecular pathways/events that have not previously been described in the context of mucinous cystic neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN). Moreover, several new biomarker candidates have been selected for further study. Targeted quantitative proteomic studies to define cut-offs and validate these markers are underway.

The initial results from project A have been presented at the Digestive Disease Week/USA in May 2013 and at EURO-EUS/Paris in April 2013 as a poster and oral presentation, respectively. Further results were presented at UEGW in Berlin October 2013. Preliminary analysis of the first part of the data showed that the targeted lesions had a mean lesion size of 35 mm (range 10-150). The combination of cytology (FNA) and biopsy (FNB) had a higher overall diagnostic accuracy of (95.6%) compared with cytology alone (68.9%, $P=0.001$). Overall accuracy for EUS-FNB alone was 86.7% and showed no significant difference compared with the combination FNA/FNB. No complications were observed. We concluded that the combination of EUS-FNA/FNB should be used in difficult lesions or in lesions without yield on previous sampling (11). We have included 600 patients in this project.

In project C, ethical approval has been obtained, and 200 patients with focal pancreatic lesions as well as 200 age and gender matched patients without focal lesions have been identified from 11000 consecutive radiological records in the region of West Sweden. Data analysis is ongoing and we are planning to send an abstract from this project to the next American Gastroenterology Association meeting.

Equipment and other research resources

The region of West Sweden has a population of 1.6 million inhabitants and only one tertiary center for pancreatic surgery at the Sahlgrenska University Hospital. The region is building a new state of the art radiology department with new MRIs and CT-scans, PET-camera and a cyclotron at the Sahlgrenska University Hospital. All radiological examinations in the region are accessible from the Sahlgrenska University Hospital. Medical records are accessible for the region for research after ethical approval.

All pancreatic lesions in the region are discussed before surgery at a multidisciplinary conference with pancreatic surgeons, radiologist, oncologists and a gastroenterologist with pancreatic and endoscopic ultrasound expertise. Lesions that are discussed and deemed to be of unclear clinical significance are referred to endoscopic ultrasound for further evaluation.

The Sahlgrenska endoscopy unit is the tertiary referral center for endoscopic ultrasound for the region of West Sweden. We also have patient referrals from all over Sweden. Our unit is continuously working to improve the quality of our procedures and the majority of patients referred to us are asked to be involved in various types of studies. Our unit is performing about 350 EUS per year. Three PhD students have their projects attached to our endoscopic ultrasound unit. The unit has the most modern endoscopic ultrasound equipment and has recently purchased new thin EUS endoscopes. The latter make the procedure easier for the patient and reduce discomfort. Our unit is one of the leading EUS-centers in Scandinavia and we are organizing an annual international hands-on EUS courses for gastroenterologist and surgeons. The unit for endoscopic ultrasound has been evolving to a vital clinical platform for research and is an important complement to the new state of the art radiology department at the Sahlgrenska University Hospital. In the last five years the unit has been including about 300 to 400 patients per year in different studies.

A long-standing collaboration with Professor Gunnar Hansson in the area of proteomics is ongoing and evolving. He is an international leading expert in the area of proteomics and has a very well equipped lab with modern mass spectrometers.

Sweden has the Swedish Cancer Registry and the Swedish death Registry providing detailed information about malignancies and the cause of death of patients in all regions of Sweden.

International and national collaboration and the role of the research group members

Professor James Farrell from Yale/USA, Professor Paul Fockens in Amsterdam and Professor Marc Giovannini in France have already expressed their interest to collaborate in an international validation study. These three colleagues are internationally renowned researchers in the area of cancer and endoscopic ultrasound. We are planning to use the same international network to conduct further validation studies and plan screening and mortality studies. Professor Peter Layer is a renowned international researcher in the area of pancreas. We discuss some research projects

with Professor Layer.

Professor Lars Aabakken is a renowned international researcher in the field of endoscopy. We also discuss some of our projects with him.

Research group members

*Our collaboration with Professor Gunnar Hansson in the area of proteomics is ongoing.

Professor Hansson is one of the leading international researchers in the field of mucins and proteomics. The assessment of mucins is of key importance especially for mucinous cystic lesions of the pancreas. He is directly involved in the application of proteomics as a clinical tool.

*We are collaborating with Dr. Caroline Verbeke on the design and planning of this project. Dr Verbeke works at Karolinska University Hospital in Stockholm and is an internationally respected expert in pancreatic pathology (9). Dr Verbeke has reviewed our histology samples that were part of the proteomic project B (8). She reviewed also our EUS guided pancreatic biopsies from project A.

*Professor Peter Nardi is an internationally renowned surgeon and researcher in the area of cancer. He is involved in the planning and the conduct of these studies.

*Professor Henrik Sjövall is involved both in the planning and the conduct of this project. He is a very experienced in experimental and clinical gastroenterology.

Other involved researchers and clinicians are: Professor Ola Nilsson, an expert pathologist especially in the area of neuroendocrine tumors, is also participating in the project. He is assessing all our EUS-guided biopsies. The experienced and dedicated cyto-pathologist Dr. Akif Demir is examining all our EUS guided cytology samples (EUS-FNA). The pancreatic surgeons Jan Persson and Anders Thune are involved in the planning and the conduct of the project. Radiologists at Sahlgrenska University Hospital Dr. Mats Andersson and Dr. Christian Weirgang as well as other radiologists in the region of West Sweden are involved in these studies. The three dedicated PhD students on the different projects are Dr. Per Hedenström (Project A), Dr. Karolina Sjöberg Jabbar (Project B) and Dr. Sahar Wesali (Project C).

Ethical considerations

For the projects A and B approval by the regional ethics committee has already been obtained. The procedures performed in project A and B are an integral part of the standard clinical work-up for patients with focal pancreatic lesions detected on MRI or CT. In project A, two punctures with different needles are performed on the same lesion. This is only performed when the puncture is considered safe. No complications have been observed during the project. The combination of two punctures has been shown to result in very high accuracy (11). In project B, only a small amount of the fluid sample intended for clinical examination (cytology, tumor markers) is used for proteomics. This does not alter the procedure for the patient. For project C approval by the regional ethics committee has been obtained for the first part of the study investigating the natural history. The late part of project C with an additional EUS-examination is currently being planned. The ethics committee may question that we intended to randomize the survivors of 200 patients with lesions found on CT or MRI to either a group with continued clinical follow-up or a group with EUS. However, there are no clinical studies supporting the routine use of EUS for these patients and many centers in Scandinavia have no EUS facilities. Furthermore, it is not possible to investigate the value of EUS if all patients are offered EUS and none of these patients will be offered EUS in clinical practice outside this study.

Independent and a new line of research in Sweden

The research presented in this project is a new line of research in Sweden that was initiated by Riadh Sadik about 6 years ago. This research focuses on malignancy and the use of EUS as an imaging modality to clarify suspicious lesion found on MRI and CT. This line is not connected to Dr Sadik's previous research under supervision of Prof. Hasse Abrahamsson and his previous thesis in the field of gastrointestinal motility.

References

1. Lahat G, Ben Haim M, Nachmany I, et al. Pancreatic incidentalomas: high rate of potentially malignant tumors. *J Am Coll Surg*. 2009 Sep;209(3):313-9.
2. Matthaei H, Schulick RD, Hruban RH, Maitra A. Cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 Mar;8(3):141-150.
3. Visser JC, Yeh BM, Qayyum A, Way LW, McCulloch CE, Coakley FV. Characterization of cystic pancreatic masses: relative accuracy of CT and MRI. *Am J Roentgenol* 2007 Sep;189(3):648-656.
4. Ahn DW, Lee SH, Kim J, Yoon WJ, Hwang JH, Jang JY, Ryu JK, Kim YT, Kim SW, Yoon YB. Long-term outcome of cystic lesions in the pancreas: a retrospective cohort study. *Gut Liver*. 2012 Oct;6(4):493-500.
5. Joseph AJ, Kapoor N, Simon EG, Chacko A, Thomas EM, Eapen A, Abraham DT, Jacob PM, Paul T, Rajaratnam S, Thomas N. Endoscopic Ultrasonography - A Sensitive Tool in the Preoperative Localization of Insulinoma. *Endocr Pract*. 2013 Feb 20:1-16.
6. Frossard JL, Amouyal PL, Amouyal G, et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol* 2003 Jul;98(7):1516-1524.
7. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A Report of the Cooperative Pancreatic Cyst Study. *Gastroenterology* 2004 May;126(5):1330-1336.
8. Proteomic mucin profiling for the identification of cystic precursors of pancreatic cancer. Jabbar KS, Verbeke C, Hylander AG, Sjövall H, Hansson GC, Sadik R. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Feb 1;106(2):djt439. doi: 10.1093/jnci/djt439.
9. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, Klöppel G, Werner J, McKay C, Friess H, Manfredi R, Van Cutsem E, Löhr M, Segersvärd R; the European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013 Feb 13.
10. K. S. Jabbar, C. Verbeke, G. Hansson, R. Sadik. Proteomic studies on aspirates from cystic tumors of the pancreas provide new clues to their molecular background and reveal novel biomarker candidates Abstract. DDW May, 2014, Chicago/USA. Accepted.
11. P. Hedenström, A. Demir, O. Nilsson, B. Lindkvist and R. Sadik. The combination EUS-FNA and EUS-FNB improves accuracy in difficult lesions. Abstract. DDW May, 2013, Orlando/USA. Accepted.

Klinisk relevans

The clinical design of these studies aims at answering the questions for both the patient and the clinician on the common problem of pancreatic focal lesions found on imaging. The clinical problem starts usually by an incidentally or symptomatic lesion in the pancreas found on CT or MRI. *Project A* is using EUS as a high resolution imaging technique to obtain a definite diagnosis of the lesion. EUS imaging is used to guide tissue sampling from suspicious regions of a lesion. In *project B* the tool kit of analytic methods is expanded and focuses on proteomics as a mean to distinguish malignant from non-malignant cystic lesions, which is a pivotal piece of information in the management process.

Project C addresses a further clinical question of critical importance, namely the time needed for focal pancreatic lesions to become malignant. This is currently lacking piece of knowledge and is especially important for the decision to treat by surgery in the elderly and morbid patient. It would be of great importance in the circumspect considerations that are needed to weigh the expected prognosis of a lesion against the risks linked to pancreatic surgery. This project will provide us with data about the malignant transformation of these lesions after a period of 8 to 11 years. It will also provide us with information about mortality compared with a matched population.

Clinical algorithms for the imaging and management of focal pancreatic lesions developed in this project will simplify the difficult decisions about diagnostic, follow-up and therapy in this patient group.

Reflektion över genusperspektiv

Projektet berör främst maligna tillstånd. Olika tumörer kan ha en varierande förekomst hos kvinnor och män. Vi planerar att undersöka om remissflödet skiljer sig mellan könen och om detta enbart kan förklaras av skillnader i incidens. Vi kommer att undersöka om kön och ålder påverkar utredningsvägar och på vilket sätt.

Finansiering utöver denna ansökan

Andra bidragsgivare

Bidragsgivare: ALF-medel Västra Götalandsregionen (Diarienummer: ALFGBG-138841)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Henrik Sjövall

Ansökt 2010-08-16 om ett bidrag om 1 990 000 SEK som avser Pre-epithelial and epithelial anti-bacterial mechanisms in the small intestine and colon – role of motility, secretion and mucus barrier in ulcerative colitis and the irritable bowel syndrome.

Beslutad 2010-12-15 med ett bidrag om 575 000 SEK och avser perioden 2011-2013

Bidragsgivare: Svenska Läkaresällskapet (Diarienummer: Diarienummer: SLS-175231)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: P-O Stotzer

Ansökt 2011-01-27 om ett bidrag om 250 000 SEK som avser Svår diarré: Aspekter patofysiologi, utredning och behandling

Beslutad 2011-06-17 med ett bidrag om 50 000 SEK och avser perioden 2011-2012

Bidragsgivare: FoU-rådet i Södra Älvsborg ((Diarienummer: VGFOUSA-181101)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2011-02-15 om ett bidrag om 110 000 SEK som avser Långtidseffekter av fysisk aktivitet vid IBS

Beslutad 2011-04-15 med ett bidrag om 69 000 SEK och avser perioden 131231

Bidragsgivare: Regionala FoU-medel Västra Götalandsregionen (Diarienummer: VGFOUREG-226761)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2011-09-20 om ett bidrag om 485 000 SEK som avser Långtidseffekter av fysisk aktivitet vid IBS

Beslutad 2011-12-16 med ett bidrag om 189 000 SEK och avser perioden 2013-12-31

Bidragsgivare: FoU-rådet i Södra Älvsborg ((Diarienummer: VGFOUSA-236701)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Elisabet Johannesson

Ansökt 2011-10-01 om ett bidrag om 110 000 SEK som avser Akuta gastrointestinala symtom vid fysisk ansträngning

Beslutad 2011-11-11 med ett bidrag om 41 000 SEK och avser perioden 2013-11-11

Bidragsgivare: Svenska Läkaresällskapet (Diarienummer: SLS-246731)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh sadik

Ansökt 2012-01-13 om ett bidrag om 500 000 SEK som avser Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud

Beslutad 2012-06-27 med ett bidrag om 121 500 SEK och avser perioden 2014-12-03

Bidragsgivare: Regionala FoU-medel Västra Götalandsregionen (Diarienummer: VGFOUREG-293471)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2012-08-17 om ett bidrag om 310 000 SEK som avser Långtidseffekter av fysisk aktivitet vid IBS

Beslutad 2012-12-14 med ett bidrag om 153 000 SEK och avser perioden 2014-12-31

Bidragsgivare: FoU-rådet i Södra Älvsborg (Diarienummer: VGFOUSA-299111)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2012-09-04 om ett bidrag om 110 000 SEK som avser Optimerad handläggning av pseudocystor i pankreas

Beslutad 2012-11-21 med ett bidrag om 61 000 SEK och avser perioden 2014-11-21

Bidragsgivare: Svenska Läkaresällskapet (Diarienummer: SLS-325061)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2013-01-09 om ett bidrag om 500 000 SEK som avser Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud

Beslutad 2013-06-25 med ett bidrag om 186 100 SEK och avser perioden 2014-12-18

Bidragsgivare: Svenska Läkaresällskapet (Diarienummer: SLS-325251)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2013-06-24 om ett bidrag om 200 000 SEK som avser Den kliniska betydelsen av

endoskopiskt ultraljud

Beslutad 2013-06-24 med ett bidrag om 100 000 SEK och avser perioden 2014-12-03

Bidragsgivare: FoU-beredningsgruppen vid Skaraborgs Sjukhus (Diarienummer: VGSKAS-387021)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Sahar Wesali

Ansökt 2013-09-24 om ett bidrag om 398 600 SEK som avser Den maligna omvandlingen av pankreaslesioner

Beslutad 2013-10-31 med ett bidrag om 150 000 SEK och avser perioden Dec 2015

Bidragsgivare: Regionala FoU (Diarienummer: VGFOUREG-386221)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2013-09-24 om ett bidrag om 335 000 SEK som avser Långtidseffekter av fysisk aktivitet vid IBS

Beslutad 2013-12-19 med ett bidrag om 17 300 SEK och avser perioden Dec 2015

Bidragsgivare: Regionala FoU-medel Västra Götalandsregionen (Diarienummer: VGFOUREG-386221)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2013-09-24 om ett bidrag om 335 000 SEK som avser Långtidseffekter av fysisk aktivitet vid IBS

Beslutad 2013-12-19 med ett bidrag om 173 000 SEK och avser perioden 2015-12-31

Bidragsgivare: Regionala FoU-medel Västra Götalandsregionen (Diarienummer: VGFOUREG-373551)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Per Hedenström

Ansökt 2013-09-30 om ett bidrag om 467 000 SEK som avser Endoskopiskt ultraljud (EUS) - kvalitetsutveckling, inlärningskurva och komplikationsfrekvens

Beslutad 2014-03-18 med ett bidrag om 230 000 SEK och avser perioden Dec 2015

Bidragsgivare: Svenska Läkaresällskapet (Diarienummer: SLS-404071)

Ansökan ej beslutad

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2014-01-08 om ett bidrag om 500 000 SEK som avser Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud

Bidragsgivare: Svenska Läkaresällskapet (Diarienummer: SLS-404261)

Ansökan ej beslutad

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2014-01-14 om ett bidrag om 200 000 SEK som avser Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud

Bidragsgivare: FoU-rådet i Södra Älvsborg (Diarienummer: VGFOUSA-423261)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Elisabet Johannesson

Ansökt 2014-03-24 om ett bidrag om 110 000 SEK som avser Upplevelsen av fysisk aktivitet hos personer som lider av IBS (Irritable Bowel Syndrome)

Beslutad 2014-04-11 med ett bidrag om 92 000 SEK och avser perioden 2016-04-11

Bidragsgivare: Swedish Foundation for Strategic Research (Diarienummer: RB13-0054)

Ansökan ej beslutad

Bidragsmottagare: Hansson, Gunnar C.

Ansökt 2014-03-24 om ett bidrag om 31 524 000 SEK som avser Cyst fluid biomarkers for pancreatic and ovarian cancer

Bidragsgivare: Vetenskapsrådet (Diarienummer: 2014-44131-111629-99)

Ansökan ej beslutad

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2014-04-02 om ett bidrag om 2 340 000 SEK som avser Characterizing focal pancreatic lesions

Bidragsgivare: Vetenskapsrådet (Diarienummer: 2014-44131-111626-73)

Ansökan ej beslutad

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2014-04-02 om ett bidrag om 1 850 000 SEK som avser Characterizing focal pancreatic lesions Grant for Half-time Position in Clinical Research Environment.

Summa äskade medel: 42 624 600 SEK | **Summa beviljade medel:** 2 207 900 SEK

ALF-medel som söks nu

Beskrivning	Kort beskrivning av kostnad	Summa
Lönemedel - Läkare	Riadh Sadik 40% 380000 Per Hedenström 50 % 420000kr Karolina Sjöberg Jabbar 50% 420000kr Sahar Wesali 50% 420000kr Caroline Verbeke 5% 50000kr Akif Demir 5% 50000kr	1 740 000
Lönemedel - Övrig personal	Biomedicinsk analytiker/proteomics-analys 30%	150 000
Övriga kostnader	Proteomics-analys	400 000
Summa		2 290 000

Vetenskaplig aktivitet 2010 - 2014

Publikationer

1. [Endoscopic ultrasound valuable in unclear tumor changes. Case reports demonstrate a wide range of diagnostic and therapeutic applications].
[Endoskopiskt ultraljud bra vid oklara tumörförändringar. Fallbeskrivningar visar på teknikens diagnostiska och terapeutiska bredd.]

Hedenström P, Sjöberg K, Hansen J, Parhizkar S, Sadik R.

Lakartidningen 2010;107(40):2402-4.

[Länkar: [PMID: 21140572](#)]

2. Proteomic mucin profiling for the identification of cystic precursors of pancreatic cancer.

Jabbar KS, Verbeke C, Hyltander AG, Sjövall H, Hansson GC, Sadik R.

J Natl Cancer Inst. 2014;106(2):djt439.

[Länkar: [PMID: 24523528](#) | [DOI länk](#)]

3. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial.

Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R.

Am J Gastroenterol. 2011;106(5):915-22.

[Länkar: [PMID: 21206488](#) | [DOI länk](#)]

4. Effects on gastrointestinal transit and antroduodenal manometry after gut-directed hypnotherapy in irritable bowel syndrome (IBS).

Lindfors P, Törnblom H, Sadik R, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M.

Scand J Gastroenterol. 2012;47(12):1480-7.

[Länkar: [PMID: 23094932](#) | [DOI länk](#)]

5. EUS-guided drainage is more successful in pancreatic pseudocysts compared with abscesses.

Sadik R, Kalaitzakis E, Thune A, Hansen J, Jönson C.

World J Gastroenterol. 2011;17(4):499-505.

[Länkar: [PMID: 21274380](#) | [DOI länk](#)]

6. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency in patients with irritable bowel syndrome.

Sadik R, Björnsson E, Simrén M.

Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22(1):102-8.

[Länkar: [PMID: 19701093](#) | [DOI länk](#)]

7. Effect of heavy exercise on gastrointestinal transit in endurance athletes.

Strid H, Simr N M, St Rsrud S, Stotzer PO, Sadik R.

Scand J Gastroenterol. 2011;46(6):673-7.

[Länkar: [PMID: 21366388](#) | [DOI länk](#)]

8. Colonic transit time and IBS symptoms: what's the link?

Törnblom H, Van Oudenhove L, Sadik R, Abrahamsson H, Tack J, Simrén M.

Am J Gastroenterol. 2012;107(5):754-60.

[Länkar: [PMID: 22334251](#) | [DOI länk](#)]

9. How should we establish the clinical case numbers required to achieve proficiency in flexible endoscopy?

Vassiliou MC, Kaneva PA, Poulouse BK, Dunkin BJ, Marks JM, Sadik R, Sroka G, Anvari M, Thaler K, Adrales GL, Hazey JW, Lightdale JR, Velanovich V, Swanstrom LL, Mellinger JD, Fried GM.

Am J Surg. 2010;199(1):121-5.

[Länkar: [PMID: 20103077](#) | [DOI länk](#)]

10. Global Assessment of Gastrointestinal Endoscopic Skills (GAGES): a valid measurement tool for technical skills in flexible endoscopy.

Vassiliou MC, Kaneva PA, Poulouse BK, Dunkin BJ, Marks JM, Sadik R, Sroka G, Anvari M, Thaler K, Adrales GL, Hazey JW, Lightdale JR, Velanovich V, Swanstrom LL, Mellinger JD, Fried GM.

Surg Endosc 2010;24(8):1834-41.

[Länkar: [PMID: 20112113](#) | [DOI länk](#)]

Huvudresultat den senaste fyraårsperioden

*Vi har nyligen publicerat en studie i den ansedda tidskriften JNCI Journal of the National Cancer Institute (5-Yr impact factor: 14.794). Studien visade att vår kombinerade EUS och proteomics metod kan karakterisera benigna, premaligna och maligna cystiska tumörer i pankreas med stor tillförlitlighet. Studien väckte stor internationell och nationell uppmärksamhet. Nyhetsprogrammet Rapport och TV 4 presenterade intervjuer om vår studie. Dessutom har nyhetsagentur som AFP och tidningar över hela världen som Der Stern, Die Welt, El Pais bland

annat rapporterat om studien.

*Vi har presenterat data från projekt A om EUS-punktioner. Data har presenterats båda på Digestive Disease Week/USA Maj 2013 och på EURO-EUS/Paris in April in 2013, (Ref 11 under projektplan). Vi visade att kombinationen av cytologi och biopsiprover via EUS hade en överlägsen accuracy på 95,6% jämfört med enbart cytologi 68,9%, $p=0,001$. Accuracy för enbart biopsi var 86,7% och var inte signifikant sämre än kombination med cytologi. Accuracy på 95,6% är hög med tanke på de tumörer som utreddes via EUS var svårbedömda tumörer med radiologisk teknik och visar att EUS är ett viktigt och bra komplement till radiologisk teknik. Undertecknad har fortsatt att verka i viss utsträckning inom motorikforskning och fram för allt inom projektet fysisk aktivitet vid IBS som sjuksattes av undertecknad.

*Tillsammans med min doktorand Elisabet Johannesson publicerade vi en internationellt mycket uppmärksam studie (Ref. 3 under relevanta publikationer) som för första gången visade att fysisk aktivitet har symptomlindrande effekt på IBS-patienter (Am j Gastroenterol, Impact factor 7.55). Studien väckte stort intresse inom medicinska kretsar och båda Gastroenterology och GUT rapporterade om studien som selected summary. Studien fick också internationella uppmärksamhet då nyhetsagenturen Reuters och flera internationella och nationella tidningar som Los Angeles Times, Womens Health, Göteborgs Tidning, Aftonbladet hade intervjuar om studien. Nästa manus (An intervention to increase physical activity in IBS patients has long-term positive effects. E. Johannesson, G. Ringström, H. Abrahamsson, R. Sadik) har skickats till World Journal of Gastroenterology och där kan vi se att första reviewer föreslå accept men de väntar på nästa reviewers svar innan beslut tas. Vi har nu visat på en lång rad positiva effekter av interventionen att öka den fysiska aktiviteten hos IBS patienter. IBS symtom förbättras liksom trötthet, ångest och depression.

*Min forsknings tyngdpunkt har dock successivt förflyttats till endoskopi och endoskopiskt ultraljud. Inom endoskopiskt ultraljud är vi på Sahlgrenska universitetssjukhuset ledande i Skandinavien inom klinik och forskning (Ref 1,2,4,5,6,7,10 under relevanta publikationer). Vi har i en tidigare publikation kartlagt tillgången och intresset för EUS i Sverige och i andra europeiska länder. Vi visade att bristen på utbildade EUS-läkare var det största hindret för att etablera EUS-verksamheter på olika universitetssjukhus. En artikel i läkartidningen har skrivits för att informera om endoskopiskt ultraljud och för att uppmuntra kollegor i beslutsfattande position att bygga upp EUS-verksamhet och uppmuntra kollegor som vill lära sig metoden att komma till Sahlgrenska sjukhuset. Det största prospektiva nordeuropeiska materialet på dränage av pseudocystor och abscesser kommer från vår grupp på Sahlgrenska sjukhuset (Ref. 2 under relevanta publikationer). Vi visade att EUS-lett dränage är effektivt för behandling av båda pseudocystor och abscesser och kan därmed ersätta kirurgi. Två amerikansk-europeiska multicenter studier publicerades om inläring av endoskopi (Ref. 4,5 under relevanta publikationer). Sahlgrenska sjukhuset var det enda europeiska centret som kunde delta. Vi utvecklade robusta instrument för värdering av endoskopisk färdighet hos endoskopister.

Beslut

Beslutsdatum: 2014-11-17

Beslut	
Äskade medel	2 290 000

Beviljade medel 525 000

Ekonomisk sammanställning

Ekonomisk sammanställning	
Beviljade medel	525 000
Rekvirerade medel	0
Återstående medel	525 000

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** [visa mer info »](#)

Läkare, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Basuppgifter

namn:

Per Hedenström

arbetsplats:

Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

yrkestitel:

Specialistläkare

tjänstetitel:

Läkare


Utbildning

högskole- eller universitetsexamen:



Läkarexamen

akademisk grad:

Doktorand


 uppdaterad 2016-10-03 av Per Hedenström

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, slutförd*

ansökan påbörjad: 2015-09-15 , Sökande: Per Hedenström, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

III. **VGFOUREG-665681 : Endoskopiskt ultraljud (EUS) - kvalitetsutveckling, inlärningskurva och komplikationsfrekvens, Projektmedel - Patientsäkerhet**
Fortsättning

 *Beslutad - beviljad, kostnadsställe redovisat*

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

[visa mer info »](#)

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

[till personkort »](#) **Björn Lindkvist** [visa mer info »](#)

Läkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Medicinkliniken, Sektionen för gastroenterologi

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

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

[till personkort » Riadh Sadik](#) [visa mer info »](#)

Läkare, Sahlgrenska universitetssjukhus/Alingsås Lasarett

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

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

Sammanfattande kostnadsbeskrivning för hela projektet

Total budget

	Period 1	Period 2	Period 3
Kalenderår som avses	2012-2013	2014	2015
Personal-Sökande	408	408	408
Personal-Medarbetare	34	34	34
Personal-Assisterande personal			
Konsulter			
Resor&Konferenser		15	15
Medicinsk service			
Utrustning			
Övrigt		10	10
Summa	442	467	467

Total summa

1 376

Övrigt

Kostnader för hårdvara och mjukvara till datalagring och statistisk analys.

Andra bidragsgivare

Andra bidragsgivare

Bidragsgivare: Svenska läkaresällskapet (Diarienummer: SLS-246731)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2012-01-13 om ett bidrag om 500 000 SEK som avser Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud

Beslutad 2012-06-27 med ett bidrag om 121 500 SEK och avser perioden 2014-12-03

Bidragsgivare: Svenska läkaresällskapet (Diarienummer: SLS-325061)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2013-01-09 om ett bidrag om 500 000 SEK som avser Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud

Beslutad 2013-06-25 med ett bidrag om 186 100 SEK och avser perioden 2014-12-18

Bidragsgivare: Svenska läkaresällskapet (Diarienummer: SLS-325251)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2013-01-10 om ett bidrag om 200 000 SEK som avser Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud

Beslutad 2013-06-24 med ett bidrag om 100 000 SEK och avser perioden 2014-12-03

Summa äskade medel: 1 200 000 SEK | **Summa beviljade medel:** 407 600 SEK

Äskade medel för nästa kalenderår/period

Beskrivning	Kort beskrivning av kostnad	Summa
Personal - Projektledare	Lönekostnader för sökande baserat på en månadslön på 51000 kr (exkl. sociala avgifter och semesterersättning). Tjänstgöringsgraden som avser projektet kommer att vara 50 % av heltid (6 månader/år 100 %-ig tjänstgöringsgrad. $51000 \times 6 \times 1,33 = 408\,000$.	408 000
Personal - Medsökande	Lönekostnader för medsökande baserat på en månadslön på 51000 kr (exkl. sociala avgifter och semesterersättning). Tjänstgöringsgraden som avser projektet kommer att vara 1/24 av heltid (0,5 månad/år 100 %-ig tjänstgöringsgrad. $51000 \times 0,5 \times 1,33 = 34\,000$	34 000
Resor och konferenser	1 internationellt och 1 nationellt vetenskapligt möte varje år där studieresultat kommer att presenteras.	15 000
Övrigt	Kostnader för hårdvara och mjukvara till datalagring och statistisk analys.	10 000
Summa		467 000

Vetenskaplig uppföljning

Projektredovisning

Dokumentnummer

144 591

Beslut

Beslutsdatum: 2014-03-18

Beslut	
Äskade medel	467 000
Beviljade medel	230 000

Beslut om etisk prövning

Etisk prövning krävs för utbetalning av medel

Kommentar till beslut

.

Ekonomisk sammanställning

- [Översikt](#)
- [Verifikat](#)

Kontonummer/Kostnadsställe:

79191

Ekonomisk sammanställning	
Beviljade medel	230 000
Rekvirerade medel	230 000
Återförda medel	0

Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud

Diarienummer: SLS-325061

Svenska Läkaresällskapets fonder, Projektansökan


Ansökan påbörjad av: Riadh Sadik, 2013-01-09

Yrkestitel vid ansökningstillfället: Överläkare

Arbetsplats vid ansökningstillfället: Sahlgrenska universitetssjukhus/Alingsås Lasarett

Senast ändrad / åtgärdad av: Riadh Sadik, 2015-05-05

Ansökan inkommen till: Svenska Läkaresällskapet

 **Beslutad - beviljad, slutförd**

[till personkort »](#) Sökanden: **Riadh Sadik** [visa mer info »](#)

Läkare, Sahlgrenska universitetssjukhus/Alingsås Lasarett

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Medlemsnummer (M-00 xxx xxx)

117 924

Prefekt/motsvarande är informerad

Ja

Tidigare tilldelad projektmedel från SLS

Ja, färre än 5 gånger

Om ja, lämna en kort redogörelse över vad dessa medel gått till.

Samma projekt, (Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud).

Läkarexamen

Ja

Om ja, ange år

1 990

Legitimerad Läkare

Ja

Om ja, ange år

1 994

Disputerad

Ja, ej för mer än 10 år sedan

Om ja, ange år

2 003

Docent

Ja

Om ja, ange år

2 011

Huvudsakligt ämnesområde

Cancer

Specificera ämnesområde/n

- ☒ Cancer
- ☐ Cellbiologi, kemi
- ☐ Endokrinologi
- ☐ Folkhälsovetenskap
- ☐ Fysiologi, farmakologi
- ☒ Gastroenterologi
- ☐ Hjärta, Kärl
- ☐ Kirurgi

- ☐ Medicin
- ☐ Medicinsk etik
- ☐ Mikrobiologi, immunologi
- ☐ Obstetrik, gynekologi
- ☐ Pediatrik, utvecklingsbiologi
- ☐ Psykiatri, neurologi
- ☐ Röntgenologi
- ☐ Övrigt

Precisera ämnesområdet med tre nyckelord

Cancer; Endoskopiskt ultraljud; cystiska pankreastumörer

Ange medsökande

[till personkort »](#) **Per Hedenström** [visa mer info »](#)

Läkare, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

[till personkort »](#) **Karolina Sjöberg Jabbar** [visa mer info »](#)

Läkare, Medicinkliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

[till personkort »](#) **Henrik Sjövall** [visa mer info »](#)

Läkare, Gastrosektionen, Medicinkliniken (område 6)

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

[till personkort »](#) **AKIF DEMIR** [visa mer info »](#)

Läkare, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Är du huvudman för annan ansökan

Nej

Är du medsökande för annan ansökan

Nej

Typ av ansökan

Projektbeskrivning

Bakgrund: Endoskopiskt ultraljud(EUS)möjliggör noggrann visualisering av oklara förändringar i och kring mag-tarmkanalen. Små endokrina pankreastumörer kan t ex visualiseras när annan bildteknik inte kan visualisera dessa inför kirurgi. EUS är kostnadseffektiv vid utredning av endokrina tumörer(1). PET och EUS har jämförts vid utredning av lungtumörer och man har visat en mera korrekt staging med EUS(2). Accuracy för EUS bedömning har i olika artiklar beskrivits för selekterade tillstånd som t ex endokrina tumörer. Det finns dock inga stora studier som analyserar metodens accuracy för bedömning av ett brett och icke-selekterat kliniskt material. Frågan om EUS accuracy i klinisk vardag är mycket viktig men inte vetenskapligt välundersökt. De patienter som remitteras för EUS har genomgått en eller oftast flera avancerade radiologiska undersökningar utan att få klarhet i naturen av en viss förändring. Klinikerna har som nästa utredningssteg att välja mellan en invasiv metod (Laparaskopi, mediastinoskopi, öppen kirurgi) eller EUS. EUS genomförs polikliniskt under sedering och är mindre kostsam och icke-invasiv jämfört med andra möjliga utredningsvägar. Laparaskopi, mediastinoskopi och öppen kirurgi kräver sjukhusvård, narkos och en operationssal. Metoden tillåter ultraljudsledd punktion även av mycket små tumörer(5mm). Inhämtningen av material från olika förändringar tillhör kärnan i all EUS-verksamhet och dess accuracy är avgörande för det korrekta kliniska beslutet om behandlingen av olika tumörer. Tidigare tog man främst cytologiskt material för analys. Cytologi har hög accuracy för värdering av mediastinala tumörer(2) och pankreascancer(3). Cytologi har dock begränsningar när det gäller lymfom och gastrointestinala stroma tumörer. Cytologi möjliggör mindre ofta immunofärgning av preparatet. Nya punktionsnålar tillåter inhämtning av biopsier och mera rikligt cytologiskt material. Betydelsen av detta är ej helt klart. Endast en studie(4)har undersökt den nya biopsinålen och visat hög accuracy vid provtagning med den nya nålen. I denna studie hade man dock en kort uppföljningstid och man jämförde ej biopsi med cytologi. Den nya tekniken jämfördes inte heller med ett material som är inhämtat enligt tidigare metod.

Cystiska förändringar i pankreas förekommer hos ca 3 % procent av befolkningen(5,6). 10 % av dessa har potential att förvandlas till pankreascancer. Dagens metoder har låg accuracy för att värdera dessa cystor(5,6). Detta försvårar behandlingsbeslutet för dessa patienter eftersom potentiellt maligna cystor ska tas bort med omfattande pankreaskirurgi och benigna ska lämnas utan behandling.

[Syfte och hypotes] Vår hypotes är att en prospektiv och kritisk granskning av EUS i ett stort material kan leda till ökad kunskap om metoden och visa de områden där metoden presterar bäst eller där den har svagheter. Denna kunskap kan öka användningen av metoden där den lämpar sig bäst. Hypotesen är också att optimerat samarbete med patologen och cytologen kring EUS-ledda punktioner ledar till optimal inhämtning och bedömning av vävnadsprover. Vår hypotes är också att ett samarbete med prekliniska forskare för att genomföra proteomic och genanalyser på inhämtad material kommer att förbättra vår diagnostiska arsenal och fördjupa vår förståelse för tidig tumöromvandling. Det övergripande målet för detta projekt som involverar två doktorander är att utvärdera betydelsen av EUS i kliniken. De specifika syftena är:

[1] Att undersöka metodens sensitivitet, specifitet och accuracy för bedömning av lesioner om dessa är godartade eller elakartade. Frågeställningen gäller alla lesioner som remitteras för EUS för vidare karakterisering istället för en invasiv metod som laparaskopi, mediastinoskopi eller

öppen kirurgi.

[2]Att optimera sensitivitet, specifitet och accuracy för båda inhämtning och bedömning av material från olika lesioner som kräver provtagning.

[3]Att utveckla metoder för korrekt malignitetsbedömning av pankreascystor.

[Metod] Alla patienter som genomgår EUS tillfrågas att delta.

[1]Den vanligaste EUS-frågeställningen är om en oklar förändring är malign eller benign. Patienterna som remitteras för EUS har i regel genomgått en eller ofta flera radiologiska undersökningar där man inte kan avgöra naturen av en viss förändring. Frågan kan ibland besvaras endast med hjälp av noggrann EUS- visualisering av förändringen via esofagus, magsäcken, doudenum eller rektum. I vissa fall behövs det komplettering med en punktion. Resultat av EUS- bedömningen kommer att jämföras med Gold standard som är den kliniska uppföljningen i form av all klinisk information om operation, PAD, röntgen, förlopp etc. Median uppföljningstiden planeras till ca 2 år. Vi kommer att beräkna sensitivitet, specifitet och accuracy för EUS- bedömningen i relation till Gold standard i ett stort oselektat material. Vi planerar att inkludera 500 patienter. Materialet kommer därför att tillhöra de största materialen inom EUS-området med dessutom en lång uppföljningstid. Detta arbete kommer att prospektivt belysa de områden där EUS är mest effektiv och de områden där EUS har svagheter. Metoden kan därmed användas för de mest lämpliga områden. Denna studie kan leda till ökad användning av en kostnadseffektiv metod och en mindre invasiv utredningsväg.

[2]I samarbete med patologen Professor Ola Nilsson och cytologen Dr Akif Demir kommer vi att ta fram en optimal provtagningsteknik som tillåter båda inhämtning av biopsi och cytologiskt material. En och ibland två nya punktionsnålar kommer att användas. I klinisk rutin använder vi i regel endast en nål. Patologens svar och cytologens svar kommer att jämföras med s.k. Gold standard dvs. den kliniska uppföljningen som ovan. Sensitivitet, specifitet och accuracy kommer att beräknas för den nya metoden och jämföras med tidigare teknik där enbart cytologiskt material inhämtades. Detta arbete berör kärnan i EUS som är att ta vävnadsprov från svåra och otillgängliga områden. Våra preliminära resultat visar accuracy på 95,6% vid kombination av EUS ledd punktion för cytologi och biopsi jämfört med enbart cytologi 68,9% ; $p=0.001$ (Ref under Del 5).

[3]Patienter med oklara cystiska pankreasförändringar remitteras ofta till EUS för värdering. Med hjälp av EUS-ledd punktion kommer en liten mängd pankreascystvätska att tas ut. Vi tar prover för cytologi, tumörmarkörer (CEA, CA19-9, CA125), analys av antikroppar mot mucin, genanalys och amylas. Vätskan kommer också att analyseras i masspektrometer för att kartlägga proteinerna och typ av slem som förekommer i vätskan. Detta genomförs i samarbete med Professor Gunnar Hansson på Avd för medicinsk biokemi. Resultaten jämförs med Gold standard dvs. klinisk uppföljning, PAD etc. I våra preliminära resultat har vi sett att accuracy för proteomic att identifiera en slembildande och därmed potentiellt malign cysta är 98 % jämför med cytologi 67 %, $p=0.00006$. Hos patienter med operationspreparat har vi också undersökt kopplingen mellan mucinet MUC 1 och utvecklad malignitet. Förekomst av MUC 1 i EUS- punktionen indikerade malignitetsutveckling med en accuracy på 88 %, cytologi påvisade en accuracy på 38 %, $p=0.009$ (7). Dessa data har väckt stort intresse på europeiska och amerikanska möten och lett till diskussioner om samarbete med Professor James Farrell på Los Angeles Universitet UCLA. Våra resultat kommer att utnyttjas för att utveckla en enkel klinisk metod för malignitesvärdering av pankreascystor. Denna utveckling kommer att ske i samarbete med cytologen och patologen och bygger på användning av antikroppar mot muciner och genanalyser. En enkel metod som kan överföras till klinisk vardag är avgörande för det viktiga kirurgiska beslutet att ta ut stora delar av pankreas eller att lämna den orörd. Cystiska pankreasförändringar representerar ett stort kliniskt

problem och är ett hett internationellt forskningsområde. Det finns ett starkt behov av en metod som identifiera maligna cystor som ska genomgå omfattande kirurgi. Majoriteten av dessa cystiska förändringar(ca 90 %) är benigna och kan lämnas utan behandling. Man kan därmed bespara patienterna onödigt lidande och sjukvården stora resurser. Våra preliminära data visar att projektet kan förbättra differentieringen mellan maligna och benigna cystor.

References

1. Bansal et al. Gastrointest Endosc.1999 Jan;49(1):19-25. 2. Sawhney et al. Clin Gastroenterol Hepatol.2006 Jul;4(7):846-51. 3. Fisher et al. J Gastroenterol Hepatol. 2009 Jan;24(1):90-6. 4. Iglesias-Garcia et al. Gastrointest Endosc.2011 Jun;73(6):1189-96. 5. Al-Haddad et al. Clin Gastroenterol Hepatol.2011 Aug;9(8):635-48. 6. Werner et al. Scand J Gastroenterol. 2011 Jul;46(7-8):773-88. 7.Sjöberg, Karolina; Johansson, Malin; Hyltander, Anders, Hansson, Gunnar, Sadik, Riadh. Proteomics is More Sensitive and Accurate than Current Standard Cyst Fluid Analyses in the Clinical Assessment of Pancreatic Cystic Lesions. Gastroenterology 2010; Suppl. Abstract

Projektsammanfattning

[Endoskopiskt ultraljud (EUS)] kan noggrant visualisera oklara förändringar i och kring mag-tarm-kanalen. Metoden tillåter ultraljudsledd punktion av olika förändringar. Cystiska förändringar i pankreas förekommer hos ca 3% av befolkningen. Ca 10% av dessa cystor kan utvecklas till pankreascancer. Dagens metoder har låg accuracy för att värdera dessa cystor.

SYFTET är att:

- 1.värdera accuracy för EUS-bedömning av oklara lesioner.
- 2.undersöka om kombination av båda cytologi och biopsier förbättrar accuracy.
- 3.använda proteomic av pankreascystvätska för malignitetsbedömning.

METOD Alla patienter som genomgår EUS tillfrågas att delta. 1.Resultat av EUS-bedömningen jämförs sedan med Gold standard dvs. klinisk uppföljning (all tillgänglig information; radiologi, PAD, journal etc.). Samma Gold standard gäller för de andra två arbeten. Accuracy för EUS-bedömningen kommer sedan att beräknas. 2. I samarbete med cytologen och patologen väljer vi en optimerad teknik för inhämtning av vävnadsprov. Accuracy för den nya metoden jämförs med tidigare teknik. 3.Med hjälp av punktion kommer en liten mängd pankreascystvätska att tas ut och analyseras i masspektrometer för att kartlägga typ av slem i vätskan. I våra preliminära data har metoden visat god accuracy för identifiering av maligna cystor. Resultaten av projekten är överförbara till praxis eftersom arbeten värderar, förbättrar och vidareutvecklar användningen av EUS i klinik.

Anser du att forskningen i denna ansökan är av translationell karaktär?

Ja

Om ja, förklara kort varför

Vi samarbetar med Professor Gunnar Hansson på avd för medicinsk biokemi. Våra proteomicanalyser genomförs på hans masspektrometer och i samarbete med honom. Han är en framstående mucinforskare.

Ange dina fem mest relevanta publikationer

	Författare	Årtal	Titel	Publicerad i
1.	Johannesson Elisabet, Simrén Magnus, Strid Hans, Bajor Antal, Sadik Riadh.	2011	Physical Activity Improves Symptoms in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial.	The American journal of gastroenterology
2.	Sadik Riadh, Kalaitzakis Evangelos, Thune Anders, Hansen Jan, Jönson Claes.	2011	EUS-guided drainage is more successful in pancreatic pseudocysts compared with abscesses.	World J Gastroenterol
3.	Vassiliou Melina C, Kaneva Pepa A, Poulouse Benjamin K, Dunkin Brian J, Marks Jeffrey M, Sadik Riadh, Sroka Gideon, Anvari Mehran, Thaler Klaus, Adrales Gina L, Hazey Jeffrey W, Lightdale Jenifer R, Velanovich Vic, Swannstrom Lee L, Mellinger John D, Fried Gerald M.	2010	How should we establish the clinical case numbers required to achieve proficiency in flexible endoscopy?	Am J Surg.
4.	Kalaitzakis E, Sadik R, Doig L, Meenan J.	2009	Defining the lymph node burden in a Northern European population without malignancy: the potential effect of geography in determining a need for FNA?	Dis Esophagus
5.	Kalaitzakis Evangelos, Panos Marios, Sadik Riadh, Aabakken Lars, Koumi Andriani, Meenan John.	2008	Clinicians' attitudes towards endoscopic ultrasound: A survey of four European countries.	Scand J Gastroenterol.

Etisk prövning

Ansökan till etikprövningsnämnden är gjord eller planeras

Diarienummer på beslut från etikprövningsnämnden

EPN Gbg Dnr 573-09

EPN Gbg dnr 555-07

Godkännande från etikprövningsnämnd krävs efter beslut för utbetalning av medel

Väntar på beslut från etikkommitté

Nej

Tidigare erhållna bidrag från SLS eller andra bidragsgivare till detta eller närliggande projekt

Bidragsgivare: 1012 1964 års donationsfond Bidrar med 6000 SEK Lindgrens Stiftelse Bidrar med 12000 SEK Stiftelsen Syskonen Perssons donationsfond Bidrar med 103500 SEK
(Diarienummer: SLS-246731)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2012-01-13 om ett bidrag om 500 000 SEK som avser Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud

Beslutad 2012-06-27 med ett bidrag om 121 500 SEK och avser perioden 2013-12-20

Summa äskade medel: 500 000 SEK | **Summa beviljade medel:** 121 500 SEK

Redovisning av tidigare erhållna anslag från SLS (i första hand publikationer)

The combination of EUS-FNA and EUS-FNB improves the diagnostic accuracy compared with EUS-FNA alone in difficult lesions - a randomised comparative study
Authors: Hedenström, Per1; Demir, Akif2; Lindkvist, Björn1; Sadik, Riadh1. 2012, Abstract.

Budget

	Total budget	Kommentar	Söker nu från SLS
Personal	800000	Tid för journalgenomgång, inmatning av data, analys av data, rapportskrivning, cytologibedömning och utförande av proteomicanalys för doktorand Per Hedenström, doktorand Karolina Sjöberg och dr Akif Demir.	300000
Apparatur/Material	250000	Punktionsnålar vid användning av två nålar. I klinisk rutin används en nål.	100000
Övrigt	300000	Proteomicanalys, genanalys, inköp av antikroppar. Hyra och intrångsvgift på mag-tarm-lab och på GEA.	100000
Summa	1350000		500000

Beskrivning	Summa
Söker nu totalt från SLS	500 000
Summa	500 000

Konto- / Ansvarsnummer

Kontonummer / kostnadsställe är satt

Projektets resultat

En publikation har hittills producerats i denna projekt i den ansedda tidskriften JNCI, Proteomic mucin profiling for the identification of cystic precursors of pancreatic cancer. Jabbar KS, Verbeke C, Hyltander AG, Sjövall H, Hansson GC, Sadik R. J Natl Cancer Inst. 2014 Feb;106(2):djt439. doi: 10.1093/jnci/djt439. Ytterligare en publikation är planerad under detta år. Dessa data har presenterats i på det amerikanska och europeiska möten. Titel (EUS FNB is highly accurate in diagnosing submucosal lesions; a prospective randomized study), Hedenström P, Demir A, Nilsson O. Lindkvist B, Sadik R.

Ekonomisk redovisning (personal, material/apparatur, övriga kostnader)

Personal Tid för journalgenomgång, inmatning av data, analys av data, rapportskrivning, cytologibedömning och utförande av proteomicanalys för doktorand Per Hedenström, doktorand Karolina Sjöberg och dr Akif Demir.
400000kr

Härmed försäkrar jag på heder och samvete att ovanstående uppgifter är korrekta

vald

Beslut

Beslutsdatum: 2013-06-25

Beslut	
Äskade medel	500 000
Beviljade medel	186 100

Bidragsgivare till ansökan

Stiftelsen makarna Backlunds fond för cancerforskning
Fördelningsgrupp: Cancer

Bidrar med 186100 SEK

Ekonomisk sammanställning

Ekonomisk sammanställning	
Beviljade medel	186 100
Rekvirerade medel	186 100
Återförda medel	0

Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud

Diarienummer: SLS-404261

Ihres fond, Projektansökan


Ansökan påbörjad av: Riadh Sadik, 2014-01-08

Yrkestitel vid ansökningstillfället: Överläkare

Arbetsplats vid ansökningstillfället: Sahlgrenska universitetssjukhus/Alingsås Lasarett

Senast ändrad / åtgärdad av: Riadh Sadik, 2016-11-06

Ansökan inkommen till: Svenska Läkaresällskapet

 *Beslutad - beviljad, slutförd*

[till personkort »](#) Sökanden: **Riadh Sadik** [visa mer info »](#)

Läkare, Sahlgrenska universitetssjukhus/Alingsås Lasarett

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Prefekt/motsvarande är informerad

Ja

Medlemsnummer (M-00 xxx xxx)

117 924

Tidigare erhållit medel från Bengt Ihres fond för detta eller annat projekt?

Ja

Om ja, lämna en kort redogörelse över vad dessa medel gått till

Ett manus i studien om cystiska pankreastumörer har blivit accepterad för publikation i The Journal of the National Cancer Institute (JNCI) (Ref 7). Vi har också inkluderat 200 patienter i punktionsstudien och 500 patienter i EUS-accuracy studien. Doktoranden Per Hedenström har matat in alla data på punktionsstudien och analys och manusskrivning planeras.

Läkarexamen

Ja

Om ja, ange år

1 990

Legitimerad Läkare

Ja

Om ja, ange år

1 994

Disputerad

Nej

Om ja, ange år

2 003

Docent

Ja

Om ja, ange år

2 011

Doktorand

Nej

Huvudsakligt ämnesområde

Ikke- Gastroenterologi och gastroenterologisk kirurgi

Precisera ämnesområdet med tre nyckelord

Cancer; Endoskopiskt ultraljud; pankreastumörer

Ange medsökande

[till personkort »](#) **Per Hedenström** [visa mer info »](#)

Läkare, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

[till personkort »](#) **Karolina Sjöberg Jabbar** [visa mer info »](#)

Läkare, Medicinkliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

[till personkort »](#) **AKIF DEMIR** [visa mer info »](#)

Läkare, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

[till personkort »](#) **Henrik Sjövall** [visa mer info »](#)

Läkare, Gastrosektionen, Medicinkliniken (område 6)

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

[till personkort »](#) **Sahar Wesali** [visa mer info »](#)

Läkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Gastrosektionen, Medicinkliniken

- Din webbläsare kan inte hämta CV automatiskt. [Klicka här](#) för att gå direkt till CV i personkortet -

Är du huvudman för annan ansökan

Ja

Om ja, ange projekttitel, medsökande och var ansökan är skickad

Gastroenterologisk forskningsfond, Projektansökan, samma projekt.

Är du medsökande för annan ansökan

Nej

Typ av ansökan

Fortsättningsansökan

Projektbeskrivning

Bakgrund: *Endoskopiskt ultraljud(EUS)* möjliggör noggrann visualisering av oklara förändringar i och kring mag-tarmkanalen. Små endokrina pankreastumörer kan t ex visualiseras när annan bildteknik inte kan visualisera dessa inför kirurgi. EUS är kostnadseffektiv vid utredning av endokrina tumörer(1). PET och EUS har jämförts vid utredning av lungtumörer och man har visat en mera korrekt staging med EUS(2). Accuracy för EUS bedömning har undersökts för selekterade tillstånd som t ex endokrina tumörer. Det finns dock inga stora studier som analyserar metodens accuracy för bedömning av ett brett och icke-selektat kliniskt material. Frågan om EUS accuracy i klinisk vardag är mycket viktig men inte vetenskapligt välundersökt. De patienter som remitteras för EUS har genomgått en eller oftast flera avancerade radiologiska undersökningar utan att få klarhet i naturen av en viss förändring. Klinikerna har som nästa utredningssteg att välja mellan en invasiv metod (Laparaskopi, mediastinoskopi, öppen kirurgi) eller EUS. EUS genomförs polikliniskt under sedering och är mindre kostsam och icke-invasiv jämfört med andra möjliga utredningsvägar. Laparaskopi, mediastinoskopi och öppen kirurgi kräver sjukhusvård, narkos och en operationssal. Metoden tillåter ultraljudsledd punktion även av små tumörer(5mm). Inhämtningen av material från olika förändringar tillhör kärnan i all EUS-verksamhet och dess accuracy är avgörande för det korrekta kliniska beslutet om behandlingen av olika tumörer. Tidigare tog man främst cytologiskt material för analys. Cytologi har hög accuracy för värdering av mediastinala tumörer(2) och pankreascancer(3). Cytologi har begränsningar när det gäller lymfom och gastrointestinala stroma tumörer. Cytologi möjliggör mindre ofta immunofärgning av preparatet. Nya punktionsnålar tillåter inhämtning av biopsier och mera rikligt cytologiskt material. Betydelsen av detta är ej helt klart. En studie(4) har undersökt den nya biopsinålen och visat hög accuracy vid provtagning med den nya nålen. I denna studie hade man dock en kort uppföljningstid och man jämförde ej biopsi med cytologi. Den nya tekniken jämfördes inte heller med ett material som är inhämtat enligt tidigare metod. Cystiska förändringar i pankreas förekommer hos ca 3 % procent av befolkningen(5,6). 10 % av dessa har potential att förvandlas till pankreascancer. Dagens metoder har låg accuracy för att värdera dessa cystor(5,6). Detta försvårar behandlingsbeslutet för dessa patienter eftersom potentiellt maligna cystor ska tas bort med omfattande pankreaskirurgi och benigna ska lämnas utan behandling.

Syfte och hypotes: Vår hypotes är att en prospektiv och kritisk granskning av EUS i ett stort material kan leda till ökad kunskap om metoden och visa de områden där metoden presterar bäst eller där den har svagheter. Denna kunskap kan öka användningen av metoden där den lämpar sig bäst. Hypotesen är också att optimerat samarbete med patologen och cytologen kring EUS-ledda punktioner ledar till optimal inhämtning och bedömning av vävnadsprover. Vår hypotes är också att ett samarbete med prekliniska forskare för att genomföra proteomic och genanalyser på inhämtad material kommer att förbättra vår diagnostiska arsenal och fördjupa vår förståelse för tidig tumöromvandling. Det övergripande målet för detta projekt som involverar två doktorander är att utvärdera betydelsen av EUS i kliniken. De specifika syftena är:

[1] Att undersöka metodens sensitivitet, specifitet och accuracy för bedömning av lesioner om

dessas är godartade eller elakartade. Frågeställningen gäller alla lesioner som remitteras för EUS för vidare karakterisering istället för en invasiv metod som laparaskopi, mediastinoskopi eller öppen kirurgi.

[2] Att optimera sensitivitet, specificitet och accuracy för båda inhämtning och bedömning av material från olika lesioner som kräver provtagning.

[3] Att utveckla metoder för korrekt malignitetsbedömning av pankreascystor.

Metod: Alla patienter som genomgår EUS tillfrågas att delta.

[1] EUS accuracy: Den vanligaste EUS-frågeställningen är om en oklar förändring är malign eller benign. Patienterna som remitteras för EUS har i regel genomgått en eller ofta flera radiologiska undersökningar utan att kunna avgöra naturen av en viss förändring. Frågan kan ibland besvaras endast med hjälp av noggrann EUS-visualisering av förändringen via esofagus, magsäcken, duodenum eller rektum. I vissa fall behövs det komplettering med en punktion. Resultat av EUS-bedömningen kommer att jämföras med Gold standard som är den kliniska uppföljningen i form av all klinisk information om operation, PAD, röntgen, förlopp etc. Median uppföljningstiden planeras till ca 2 år. Vi kommer att beräkna sensitivitet, specificitet och accuracy för EUS-bedömningen i relation till Gold standard i ett stort oselektat material. Vi har redan inkluderat 500 patienter. Materialet kommer därför att tillhöra de största materialen inom EUS-området med dessutom en lång uppföljningstid. Detta arbete kommer att prospektivt belysa de områden där EUS är mest effektiv och de områden där EUS har svagheter. Metoden kan därmed användas för de mest lämpliga områden. Denna studie kan leda till ökad användning av en kostnadseffektiv metod och en mindre invasiv utredningsväg.

[2] EUS-ledd provtagning: I samarbete med patologen Professor Ola Nilsson och cytologen Dr Akif Demir har vi tagit fram en optimal teknik för inhämtning av biopsi och cytologiskt material. Två punktionsnålar kommer att användas på samma lesion, en för biopsi och en för cytologi. I klinisk rutin använder vi i regel endast en nål. Patologens svar och cytologens svar kommer att jämföras med s.k. Gold standard dvs. den kliniska uppföljningen som ovan. Sensitivitet, specificitet och accuracy kommer att beräknas för den nya metoden och jämföras med tidigare teknik där enbart cytologiskt material inhämtades. Detta arbete berör kärnan i EUS som är att ta vävnadsprov från svåra och otillgängliga områden. Vi har inkluderat 200 patienter. Våra preliminära resultat visar accuracy på 95,6% vid kombination av EUS ledd punktion för cytologi och biopsi jämfört med enbart cytologi 68,9% ; $p=0.001$ (Ref under Del 5).

[3] Cystiska pankreastumörer: Patienter med oklara cystiska pankreasförändringar remitteras till EUS för värdering. Med hjälp av EUS-ledd punktion kommer en liten mängd pankreascystvätska att tas ut. Vi tar prover för cytologi, tumörmarkörer (CEA, CA19-9, CA125) och amylas. Vätskan kommer också att analyseras i masspektrometer för att kartlägga proteinerna och typ av slem som förekommer i vätskan. Detta genomförs i samarbete med Professor Gunnar Hansson på Avd för medicinsk biokemi. Resultaten jämförs med Gold standard dvs. klinisk uppföljning, PAD etc. Våra resultat har visat att accuracy för proteomic att identifiera en slembildande och därmed potentiellt malign cysta är 97 % jämför med cytologi 71 %, $p=0.00006$. Hos patienter med operationspreparat har vi också undersökt kopplingen mellan mucinet MUC 1 och utvecklad malignitet. Förekomst av MUC 1 i EUS-punktionen indikerade malignitetsutveckling med en accuracy på 90 %, cytologi påvisade en accuracy på 52 %, $p=0.009$ (7). Studien som har fått medel från SLS fonder och Ihre fond har nyligen blivit accepterad för publikation i JNCI. Vi planerar nu för en stor internationell valideringsstudie med amerikanska och europeiska centra med bland annat Professor James Farrell. Våra resultat kommer att utnyttjas för att utveckla en enkel klinisk metod för malignitetsvärdering av pankreascystor. Denna utveckling kommer att ske i samarbete med cytologen och Professor Gunnar Hansson. En

enkel metod som kan överföras till klinisk vardag är avgörande för det viktiga kirurgiska beslutet att ta ut stora delar av pankreas eller att lämna den orörd. Cystiska pankreasförändringar representerar ett stort kliniskt problem och är ett hett internationellt forskningsområde. Det finns ett starkt behov av en korrekt metod som identifiera maligna cystor som ska genomgå omfattande kirurgi. Benigna cystor kan däremot lämnas utan behandling. Man kan därmed bespara patienterna onödigt lidande och sjukvården stora resurser. Våra data visar att projektet kan förbättra differentieringen mellan maligna och benigna cystor.

References

1. Bansal et al. Gastrointest Endosc.1999 Jan;49(1):19-25. 2. Sawhney et al. Clin Gastroenterol Hepatol.2006 Jul;4(7):846-51. 3. Fisher et al. J Gastroenterol Hepatol. 2009 Jan;24(1):90-6. 4. Iglesias-Garcia et al. Gastrointest Endosc.2011 Jun;73(6):1189-96. 5. Al-Haddad et al. Clin Gastroenterol Hepatol.2011 Aug;9(8):635-48. 6. Werner et al. Scand J Gastroenterol. 2011 Jul;46(7-8):773-88. 7. Proteomic mucin profiling for the identification of cystic precursors of pancreatic cancer. K. Sjöberg, C. Verbeke, A. Hylander, H. Sjövall, G. Hansson och R. Sadik. Accepted in The Journal of the National Cancer Institute (JNCI), planed publication in Feb 2014.

Projektsammanfattning

Endoskopiskt ultraljud (EUS) kan noggrant visualisera oklara förändringar i och kring mag-tarmkanalen. Metoden tillåter ultraljudsledd punktion av olika förändringar. Cystiska förändringar i pankreas förekommer hos ca 3% av befolkningen. Ca 10% av dessa cystor kan utvecklas till pankreascancer. Dagens metoder har låg accuracy för att värdera dessa cystor.

SYFTETär att:

- 1.värdera accuracy för EUS-bedömning av oklara lesioner.
- 2.Optimera diagnostisk accuracy för EUS-ledd provtagning.
- 3.använda proteomics av pankreascystvätska för malignitetsbedömning.

METOD: Alla patienter som genomgår EUS tillfrågas att delta. 1.Resultat av EUS-bedömningen jämförs sedan med Gold standard dvs. klinisk uppföljning (all tillgänglig information; radiologi, PAD, journal etc.). Samma Gold standard gäller för de andra två arbeten. Accuracy för EUS-bedömningen kommer sedan att beräknas. 2. I samarbete med cytologen och patologen väljer vi en optimerad teknik för inhämtning av vävnadsprov. Accuracy för den nya metoden jämförs med tidigare teknik. 3.Med hjälp av punktion kommer en liten mängd pankreascystvätska att tas ut och analyseras i masspektrometer för att kartlägga typ av slem i vätskan. I våra publikation i den ansedda cancer-tidskriften JNCI har metoden visat god accuracy för identifiering av maligna cystor. En internationell studien på proteomics vid cystiska pankreas tumörer är nu under planering och en förenklad proteomics metod är under utveckling.

Ange dina fem mest relevanta publikationer

Författare	Årtal	Titel	Publicerad i
1. K. Sjöberg, C. Verbeke, A. Hylander, H. Sjövall, G. Hansson och R. Sadik	2014	Proteomic mucin profiling for the identification of cystic precursors of pancreatic cancer	Accepted in The Journal of the National Cancer Institute (JNCI), planed publication in Feb 2014

- | | | | | |
|----|---|------|---|--|
| 2. | Johannesson Elisabet, Simrén Magnus, Strid Hans, Bajor Antal, Sadik Riadh. | 2011 | Physical Activity Improves Symptoms in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. | The American journal of gastroenterology |
| 3. | Sadik Riadh, Kalaitzakis Evangelos, Thune Anders, Hansen Jan, Jönson Claes. | 2011 | EUS-guided drainage is more successful in pancreatic pseudocysts compared with abscesses. | World J Gastroenterol |
| 4. | Vassiliou Melina C, Kaneva Pepa A, Poulouse Benjamin K, Dunkin Brian J, Marks Jeffrey M, Sadik Riadh, Sroka Gideon, Anvari Mehran, Thaler Klaus, Adrales Gina L, Hazey Jeffrey W, Lightdale Jenifer R, Velanovich Vic, Swanstrom Lee L, Mellinger John D, Fried Gerald M. | 2010 | How should we establish the clinical case numbers required to achieve proficiency in flexible endoscopy? | Am J Surg. |
| 5. | Kalaitzakis E, Sadik R, Doig L, Meenan J. | 2009 | Defining the lymph node burden in a Northern European population without malignancy: the potential effect of geography in determining a need for FNA? | Dis Esophagus |

Etisk prövning

Ansökan till etikprövningsnämnden är gjord eller planeras

Diarienummer på beslut från etikprövningsnämnden

EPN Gbg Dnr 573-09

EPN Gbg dnr 555-07

Godkännande från etikprövningsnämnd krävs efter beslut för utbetalning av medel

Väntar på beslut från etikkommitté

Nej

Ange eventuellt tidigare erhållna bidrag från Ihres fond/andra bidragsgivare till detta eller närliggande projekt

Bidragsgivare: Regionala FOU-medel Västra Götalandsregionen (Diarienummer: VGFOUREG-22711)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2008-08-22 om ett bidrag om 241 100 SEK som avser Avancerad diagnostik vid

cystiska pankreasförändringar

Beslutad 2008-12-15 med ett bidrag om 176 000 SEK och avser perioden Dec 2010

Bidragsgivare: Svenska Läkaresällskapets fonder (Diarienummer: SLS-246731)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2012-01-13 om ett bidrag om 500 000 SEK som avser Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud

Beslutad 2012-06-27 med ett bidrag om 121 500 SEK och avser perioden dec 2013

Bidragsgivare: SLS (Diarienummer: SLS-325061)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2013-01-09 om ett bidrag om 500 000 SEK som avser Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud

Beslutad 2013-06-25 med ett bidrag om 186 100 SEK och avser perioden 2014-12-18

Bidragsgivare: Ihres fond (Diarienummer: SLS-325251)

Beslutad och antagen

Bidragsmottagare: Riadh Sadik

Ansökt 2013-01-10 om ett bidrag om 200 000 SEK som avser Bidragsgivare:

(Diarienummer:) Beslutad och antagen Bidragsmottagare: Riadh Sadik Ansökt om ett bidrag om 200 000 SEK som avser Den kliniska betydelsen av endoskopiskt ultraljud
Beslutad med ett bidrag om SEK och avser perioden

Beslutad 2013-06-24 med ett bidrag om 100 000 SEK och avser perioden 2014-12-03

Summa äskade medel: 1 441 100 SEK | **Summa beviljade medel:** 583 600 SEK

Redovisning av tidigare erhållna anslag från Ihres fond (i första hand publikationer)

Proteomic mucin profiling for the identification of cystic precursors of pancreatic cancer. K. Sjöberg, C. Verbeke, A. Hylander, H. Sjövall, G. Hansson och R. Sadik. Accepted in The Journal of the National Cancer Institute (JNCI), planed publication in Feb 2014.

Budget

	Total budget	Kommentar	Söker nu hos Ihres fond
Personal	800000	Tid för journalgenomgång, inmatning av data, analys av data, rapportskrivning, cytologibedömning och utförande av proteomicanalys för doktorand Per Hedenström, doktorand Karolina Sjöberg, doktorand Sahar Wesali och dr Akif Demir.	100000
Apparatur/Material	250000	Punktionsnålar vid användning av två nålar. I klinisk rutin används en nål.	
Övrigt	300000	Proteomicanalys, genanalys, inköp av antikroppar. Hyra och intrångsvgift på mag-tarm-lab och på endoskopi.	100000

Summa 1350000

200000

Beskrivning	Summa
Nu sökt belopp från Ihres fond	200 000
Summa	200 000

Konto- / Ansvarsnummer

Kontonummer / kostnadsställe är satt

Meddelande/kommentar från sökande:

Vår grupp har under flera år arbetat med studien på proteomics och cystiska tumörer. Publikationen i JNCI kommer att öka intresset internationellt att samarbeta med vår grupp. Studien leder också till uppföljningsstudier med bl a förenklad metodik.

Projektets resultat

Två manus har skrivits:

1. Personalized treatment of gastrointestinal stromal tumors is achievable by analyzing endoscopic ultrasound-guided biopsies: A prospective, ten-year cohort study.
2. EUS-guided biopsy is accurate and may detect 27 entities behind submucosal lesions; a long-term, consecutive study

Bägge manus är under submitteringsprocessen nu.

Ekonomisk redovisning (personal, material/apparatur, övriga kostnader)

Medlen har använts för att finansiera tid för doktorand/handledare.

Härmed försäkrar jag på heder och samvete att ovanstående uppgifter är korrekta

vald

Beslut

Beslutsdatum: 2014-06-19

Beslut	
Äskade medel	200 000
Beviljade medel	100 000

Bidragsgivare till ansökan

Bengt Ihres fond, projekt & resor

Fördelningsgrupp: Ihre- Gastroenterologi och gastroenterologisk kirurgi

Bidrar med 100000 SEK

Ekonomisk sammanställning

Ekonomisk sammanställning	
Beviljade medel	100 000
Rekvirerade medel	100 000
Återförda medel	0