

A - Základní údaje

Žádost o udělení účelové podpory (dále jen návrh projektu)

Registrační číslo	16-27837A	Doba řešení (v letech)	4
Datum zahájení	1.4.2016		
Název projektu česky	Radiofrekvenční ablace v terapii onemocnění žlučových cest a pankreatu		
Název projektu anglicky	Radiofrequency ablation in the treatment of bile duct and pancreatic disease		
Hlavní panel	P03 - Nádorové choroby		
Klíčová slova	radiofrekvenční ablace;cholangiocelulární karcinom;karcinom pankreatu		
Klíčová slova anglicky	radiofrequency ablation;cholangiocarcinoma;pancreatic cancer		

Navrhovatel a uchazeč

Jméno a příjmení	MUDr. Tomáš Hucl Ph.D.	Rodné číslo	750811/0489
E-mail	tomas.hucl@ikem.cz	Telefon	261362600
Organizace	Institut klinické a experimentální medicíny	IČO	00023001
Sídlo	Vídeňská 1958/9, Praha		

Část A - Abstrakt

Zařazení do číselníku CEP	FD - Onkologie a hematologie
Dílčí cíl priority Zdravá populace	1.3.1. - Nádorová biologie ve vztahu k diagnostickým a terapeutickým cílům
Abstrakt	<p>Karcinom žlučových cest (CCC) a karcinom pankreatu (PC) jsou nejčastější příčiny maligní obstrukce žlučových cest. Incidence obou onemocnění narůstá, avšak jejich prognóza zůstává mimořádně nepříznivá. Většina pacientů nesplňuje podmínky chirurgické léčby, chemo a radioterapie jsou málo účinné a mají pouze paliativní efekt. Lokální metody léčby jako brachyterapie a fotodynamická terapie jsou omezeně dostupné a nákladné. Nedílnou součástí paliativní léčby je zavedení biliárních stentů. Nedávno publikované studie naznačily, že endoskopicky aplikovaná radiofrekvenční ablace (RFA) může prodloužit přežití pacientů a prodloužit průchodnost zavedených stentů. Tyto studie však hodnotí malé množství pacientů a mají retrospektivní charakter. Výsledky experimentálních prací ukázaly, že RFA nádorové tkáně může vést ke zvýšení exprese proteinů teplotního šoku a aktivaci protinádorové imunity. Tento fenomén doposud nebyl u CCC studován. Předkládaný projekt se zabývá použitím RFA u pacientů s inoperabilním CCC a PC formou prospektivní randomizované studie.</p>
Cíle projektu	<p>Novou metodou paliativní léčby karcinomu žlučovodu a pankreatu je radiofrekvenční ablace (RFA). Naším cílem je srovnat v prospektivní randomizované studii endoskopickou RFA následovanou zavedením biliárního stentu se samotným zavedením stentu u pacientů s maligní obstrukcí žlučových cest.</p>
Abstrakt anglicky	<p>Cholangiocarcinoma (CCC) and pancreatic cancer (PC) are the most common causes of malignant bile duct obstruction. Both diseases have an increasing incidence, however their prognosis remains very unfavorable. Most patients are not candidates of surgical therapy, chemo and radiotherapy have limited efficiency and only a palliative effect. Local therapy such as brachytherapy or photodynamic therapy has limited availability and high costs. Biliary stenting is an integral part of palliative therapy. Endoscopic radiofrequency ablation (RFA) have been suggested by recently published studies to have effect on survival and stent patency. However, these studies have evaluated a few patients in a retrospective manner. Increasing evidence indicates that RFA might stimulate anti-tumor immunity through the induction of heat shock proteins. This phenomenon has not been studied in CCC so far. The project investigates the use of RFA in patients with inoperable CCC and PC in a prospective randomized manner.</p>
Cíle projektu anglicky	<p>Radiofrequency ablation (RFA) is a new method of palliative therapy of bile duct and pancreatic cancer. The goal of our study is to compare in a prospective randomized trial endoscopic radiofrequency ablation and stenting vs. stenting alone for malignant bile duct obstruction.</p>

Část B - Finanční prostředky celkem

Celkové způsobilé náklady na řešení projektu ze všech zdrojů financování

	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	Celkem
Celková dotace poskytovatele na projekt	1 486 tis	1 935 tis	1 974 tis	1 415 tis	6 810 tis
Podpora z ostatních veřejných zdrojů (tuzemských i zahraničních)	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis
Podpora z neveřejných zdrojů (vlastní prostředky, soukromé dotace)	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis
Způsobilé náklady ze všech zdrojů financování	1 486 tis	1 935 tis	1 974 tis	1 415 tis	6 810 tis
Míra podpory u poskytovatele	100 %				
Intenzita podpory dle EK 2014/C 198/01	100 %				

Poměr druhů výzkumů a vývoje na projektu

	Způsobilé náklady	Podíl na projektu
Základní výzkum	1 010 tis	14,83 %
Průmyslový výzkum	5 800 tis	85,17 %
Experimentální vývoj	0 tis	0 %
Celkem	6 810 tis	100%

Rozdělení uznaných nákladů na řešení projektu

	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	Celkem
Ostatní provozní náklady	1 015 tis	1 295 tis	1 321 tis	748 tis	4 379 tis
Osobní náklady	471 tis	640 tis	653 tis	667 tis	2 431 tis
Investiční náklady	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis
Celkem	1 486 tis	1 935 tis	1 974 tis	1 415 tis	6 810 tis

Uchazeč - část B - celkové prostředky

Jméno a příjmení MUDr. Tomáš Hucl Ph.D.
Organizace Institut klinické a experimentální medicíny

Celkové způsobilé náklady na řešení projektu ze všech zdrojů financování

	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	Celkem
Celková dotace poskytovatele na projekt	1 486 tis	1 935 tis	1 974 tis	1 415 tis	6 810 tis
Podpora z ostatních veřejných zdrojů (tuzemských i zahraničních)	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis
Podpora z neveřejných zdrojů (vlastní prostředky, soukromé dotace)	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis
Způsobilé náklady ze všech zdrojů financování	1 486 tis	1 935 tis	1 974 tis	1 415 tis	6 810 tis
Míra podpory u poskytovatele	100 %				
Intenzita podpory dle EK 2014/C 198/01	100 %				

Prohlášení uchazeče o skutečnostech ovlivňujících max. intenzitu podpory

Typ organizace	výzkumná organizace
Prohlašuji, že	nejde o přeshraniční spolupráci
Výsledky výzkumu	budou volně šířeny (open/free access)

Maximální intenzita podpory

	Způsobilé náklady	Podíl na projektu	Maximální podpořená částka	Maximální intenzita podpory
Základní výzkum	1 010 tis	14,83 %	1 010 tis	100 %
Průmyslový výzkum	5 800 tis	85,17 %	5 800 tis	100 %
Experimentální vývoj	0 tis	0 %	0 tis	100 %
Celkem	6 810 tis	100%	6 810 tis	100 %

Rozdělení uznaných nákladů na řešení projektu

	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	Celkem
Ostatní provozní náklady	1 015 tis	1 295 tis	1 321 tis	748 tis	4 379 tis
Osobní náklady	471 tis	640 tis	653 tis	667 tis	2 431 tis
Investiční náklady	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis
Celkem	1 486 tis	1 935 tis	1 974 tis	1 415 tis	6 810 tis

Uchazeč - část B - rozpis finančních položek

V této části návrhu se vyplňují celkové předpokládané způsobilé náklady projektu (tj. dotace + spolufinancování) !!!!

Ostatní provozní náklady

	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	Celkem
Materiální náklady	668 tis	828 tis	848 tis	388 tis	2 732 tis
Cestovní náklady	0 tis	30 tis	30 tis	40 tis	100 tis
Náklady na ostatní služby a nemateriální náklady	93 tis	113 tis	113 tis	133 tis	452 tis
Doplňkové (režijní) náklady	254 tis	324 tis	330 tis	187 tis	1 095 tis
Celkem	1 015 tis	1 295 tis	1 321 tis	748 tis	4 379 tis

Osobní náklady (souhrn)

	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	Celkem
Mzdy navrhovatele a spolupracovníků	308 tis	419 tis	427 tis	436 tis	1 590 tis
Mzdy technických a administrativních pracovníků	41 tis	55 tis	57 tis	58 tis	211 tis
Ostatní osobní náklady (celkem)	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis	0 tis
Sociální a zdravotní pojištění a SF (FKSP)	122 tis	166 tis	169 tis	173 tis	630 tis
Celkem	471 tis	640 tis	653 tis	667 tis	2 431 tis

Investiční náklady projektu

		1.rok		2.rok		3.rok		4.rok	
Investice	Poř. cena	Odpisy	Využití	Odpisy	Využití	Odpisy	Využití	Odpisy	Využití
Způsobilé investiční náklady celkem		0 tis		0 tis		0 tis		0 tis	

Rozpis osobních nákladů pro všechny roky řešení

Student	Jméno	Příjmení	Úvazek	Mzda	Úvazek	Mzda	Úvazek	Mzda	Úvazek	Mzda
	Náplň práce / popis činnosti		Za 1.rok		Za 2.rok		Za 3.rok		Za 4.rok	
	Tomáš	Hucl	0,20	123 tis	0,20	167 tis	0,20	171 tis	0,20	174 tis
	koordinace projektu, indikace a zařazení pacientů, provádění endoskopických výkonů, sledování pacientů, sběr dat, analýza dat, prezentace výsledků, příprava publikace.									
	Peter	Mačina	0,10	28 tis	0,10	38 tis	0,10	39 tis	0,10	40 tis
	koordinace projektu, indikace a zařazení pacientů, sledování pacientů, sběr dat, analýza dat, prezentace výsledků, příprava publikace.									
	Julius	Špičák	0,10	86 tis	0,10	117 tis	0,10	119 tis	0,10	122 tis
	Indikace a zařazení pacientů, provádění endoskopických výkonů, sledování pacientů, prezentace výsledků, příprava publikace.									
	Martin	Oliverius	0,10	71 tis	0,10	97 tis	0,10	98 tis	0,10	100 tis
	Indikace a zařazení pacientů, sledování pacientů, prezentace výsledků, příprava publikace.									
	Technici a administrace		0,10	29 tis	0,10	39 tis	0,10	40 tis	0,10	41 tis
	Koordinace projektu, administrativní úkony spojené se zařazením a sledování pacientů, vedení protokolů, sběr dat.									
	Technici a administrace		0,05	12 tis	0,05	16 tis	0,05	17 tis	0,05	17 tis
	Laboratorní práce, stanovení subpopulací lymfocytů									

Uchazeč - část B - zdůvodnění finančních položek

Specifikace a zdůvodnění nákladů pro 1. rok řešení**Materiální náklady**

V prvním roce řešení 668 tis. Kč (v dalších letech 828-848-388 tisíc Kč)

Materiál endoskopický (např. RFA katetry, ostatní endoskopická akcesoria nutná k provedení ablace a drenáže). Laboratorní materiál (ELISA kity k detekci proteinů tepelného šoku a panelu cytokinů, monoklonální protilátky a další reagenty k detekci subpopulací lymfocytů, atd.) Další kancelářský materiál, materiál pro zaznamenávání dat a jejich analýzu, materiál pro prezentaci výsledků, zdravotnický materiál, spotřební materiál, všeobecný materiál, odborná literatura. Další materiál, drobný hmotný majetek či potřeby aktuálně nutné pro řešení projektu.

Cestovní náklady

V prvním roce řešení 0 tis. Kč (v dalších letech 30-30-40 tisíc Kč)

Aktivní účast a prezentace výsledků projektu členy řešitelského týmu na mezinárodních, případně tuzemských konferencích (např. United European Gastroenterology Week, Digestive Disease Week). Další případné pracovní cesty členů řešitelského týmu bezprostředně související s řešením projektu.

Náklady na ostatní služby a nemateriální náklady

V prvním roce řešení 93 tis. Kč (v dalších letech 113-113-133 tisíc Kč)

Kontrola a údržba např. endoskopických přístrojů, jednotky radiofrekvenční ablace a endoskopických akcesorií. Náklady v souvislosti s provedením některých laboratorních experimentů externím pracovištěm. Členské a registrační poplatky, publikační a ediční náklady (např. Gut, Digestion), poplatky za přístup k elektronické formě odborné literatury, grafické služby, tisk posterů, překlady a jazykové korektury, bankovní poplatky, služby spojů, poštovné, telefonní poplatky, přepravné, notářské a kopírovací služby a další služby aktuálně potřebné pro řešení projektu.

Osobní náklady

Mzdy odborných pracovníků:

doc. MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D.: výše úvazku 20%, v prvním roce 123 tis. Kč (167-171-174 tis. Kč) - Autor projektu, koordinace projektu, indikace a zařazení pacientů, provádění endoskopických výkonů, sledování pacientů, sběr dat, analýza dat, prezentace výsledků, příprava publikace.

MUDr. Peter Mačinga: výše úvazku 10%, v prvním roce 28 tis. Kč (38-39-40 tis. Kč) - Ph.D student, koordinace projektu, indikace a zařazení pacientů, sledování pacientů, sběr dat, analýza dat, prezentace výsledků, příprava publikace.

prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.: výše úvazku 10%, v prvním roce 86 tis. Kč (117-119-122 tis. Kč) - Indikace a zařazení pacientů, provádění endoskopických výkonů, sledování pacientů, prezentace výsledků, příprava publikace.

doc. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D. FEBS: výše úvazku 10%, v prvním roce 71 tis. Kč (97-98-100 tis. Kč) - Indikace a zařazení pacientů, sledování pacientů, prezentace výsledků, příprava publikace.

Mzdy technických a administrativních pracovníků:

VŠ: výše úvazku 10%, v prvním roce 29 tis. Kč (39-40-41 tis. Kč) - Koordinace projektu, administrativní úkony spojené se zařazením a sledování pacientů, vedení protokolů, sběr dat.

Laborant: výše úvazku 5%, v prvním roce 12 tis. Kč (16-17-17 tis. Kč) - Laboratorní práce, stanovení subpopulací lymfocytů.

Velikost celkových požadovaných osobních nákladů též zahrnuje zákonné odvody zdravotního a sociálního pojištění (ve výši 35 % celkových mzdových nákladů).

Účast všech uvedených osob řešitelského týmu v rozsahu stanovených úvazků a anotovaných dílčích pracovních činností je nezbytná pro dosažení plánovaných výstupů a výsledků projektu.

Požadované osobní náklady pro členy řešitelského týmu jsou stanoveny dle mzdových předpisů IKEM s přihlédnutím na hospodárnost a efektivitu. Je zohledněn předpokládaný meziroční růst mzdových prostředků v rozsahu cca 2 %. Velikost celkových požadovaných osobních nákladů též zahrnuje zákonné odvody zdravotního a sociálního pojištění (ve výši 35 % celkových mzdových nákladů). V 1. roce řešení jsou osobní náklady vyjádřeny pro období 9 měsíců, v dalších letech pro období 12 měsíců (každý rok).

Investiční náklady

K tomuto projektu nebudou požadovány investiční náklady. .

Uchazeč - část D2 - bibliografie

Úplné bibliografické údaje o nejvýznamnějších výsledcích vědecké a výzkumné činnosti definovaných v aktuálně platné Metodice hodnocení výsledků výzkumu a vývoje

Výsledek	Kód výsledku	Databaze	Citací	Impaktní faktor	ERIH
Popis metodiky					
1 CALHOUN, E., HUCL, T., GALLMEIER, E. et al. Identifying allelic loss and homozygous deletions in pancreatic cancer without matched normals using high-density single-nucleotide polymorphism arrays. Cancer Research. 2006, 66(16), 7920-7928. ISSN 0008-5472.	Jimp	WOS	47	9,284	
2 CUNNINGHAM, S.C., GALLMEIER, E., HUCL, T. et al. Targeted deletion of MKK4 in cancer cells: A detrimental phenotype manifests as decreased experimental metastasis and suggests a counterweight to the evolution of tumor-suppressor loss. Cancer Research. 2006, 66(11), 5560-5564. ISSN 0008-5472.	Jimp	WOS	27	9,284	
3 GALLMEIER, E., CALHOUN, E.S., RAGO, C. et al. Targeted disruption of FANCC and FANCG in human cancer provides a preclinical model for specific therapeutic options. Gastroenterology. 2006, 130(7), 2145-2154. ISSN 0016-5058.	Jimp	WOS	26	13,926	
4 SHOWALTER, S. L.; SHOWALTER, T.N., WITKIEWICZ, A. et al. Evaluating the drug-target relationship between thymidylate synthase expression and tumor response to 5-fluorouracil. Cancer Biology & Therapy. 2008, 7(7), 986-994. ISSN 1538-4047.	Jimp	WOS	26	3,630	
5 HUCL, T., BRODY, J.R., GALLMEIER, E. et al. High cancer-specific expression of mesothelin (MSLN) is attributable to an upstream enhancer containing a transcription enhancer factor-dependent MCAT motif. Cancer Research. 2007, 67(19), 9055-9065. ISSN 0008-5472.	Jimp	WOS	23	9,284	
6 BRODY, J.R., HUCL, T., GALLMEIER, E. et al. Genomic copy number changes affecting the thymidylate synthase (TYMS) gene in cancer: A model for patient classification to aid fluoropyrimidine therapy. Cancer Research. 2006, 66(19), 9369-9373. ISSN 0008-5472.	Jimp	WOS	21	9,284	
7 HUCL, T., RAGO, C., GALLMEIER, E. et al. A syngeneic variance library for functional annotation of human variation: Application to BRCA2. Cancer Research. 2006, 66(13), 5023-5030. ISSN 0008-5472.	Jimp	WOS	21	9,284	
8 BRODY, J.R., HUCL, T., COSTANTINO, C.L. et al. Limits to Thymidylate Synthase and TP53 Genes as Predictive Determinants for Fluoropyrimidine Sensitivity and Further Evidence for RNA-Based Toxicity as a Major Influence. Cancer Research. 2009, 69(3), 984-991. ISSN 0008-5472.	Jimp	WOS	17	9,284	

Celkové počty výsledků definovaných v aktuálně platné Metodice hodnocení výsledků výzkumu a vývoje za posledních 5 let (podle RIV)

J _{imp} - článek v odborném periodiku impaktovaném	9
J _{sc} - článek v odborném periodiku obsaženém v databázi Scopus	10
J _{neimp} - článek v odborném periodiku neimpaktovaném	0
J _{rec} - článek v českém odborném recenzovaném časopise	2
B - odborná kniha	0
C - kapitola v odborné knize	0
D - článek ve sborníku	0
P - patent	0
F - užitečný nebo průmyslový vzor	0
Z - poloprovoz, ověřená technologie, odrůda, plemeno	0
G - prototyp, funkční vzorek	0
H - poskytovatelem realizovaný výsledek	0
L - specializovaná mapa	0
N - certifikovaná metodika a postup	0
R - software	0
V - výzkumná zpráva obsahující utajované informace podle zvláštního právního předpisu	0

Celkový počet citací včetně autocitací a H-index WOK

Počet citací včetně autocitací na všechny práce podle Metodika použita pro počet citací dle "jiné metodiky"	WOS 380
H-index podle Web of Knowledge	11,00

Běžící projekty

Poskytovatel	Grantová agentura České Republiky	Kategorie CEP	EB - Genetika a molekulární biologie
Název programu	Standartní projekty	Registrační číslo	P304-15-08239S
Role v projektu	Člen týmu	Panel (pouze GAČR a AZV)	P304
Celý název projektu	Diagnostická, prediktivní a prognostická role mikroRNA u rektálního karcinomu		
Dotace pro příjemce	1 345 tis	Pracovní úvazek	0,10
Počátek řešení	[Language: en]1.1.2015	Ukončení řešení	[Language: en]31.12.2017
Příjemce - název instituce	Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i.		
Vztah k podávanému návrhu	Nemá vztah k navrhovanému projektu		

Navrhované projekty

Poskytovatel	Ministerstvo zdravotnictví (AZV)	Kategorie CEP	FD - Onkologie a hematologie
Název programu	Program na podporu zdravotnického aplikovaného výzkumu a vývoje na léta 2015 - 2022	Registrační číslo	16-27844A
Role v projektu	Řešitel	Panel (pouze GAČR a AZV)	P03
Celý název projektu	Molekulární charakteristika kolorektálních adenomů ve vztahu ke změnám v nucleotide a mismatch repair drahách		
Dotace pro příjemce	2 121 tis	Pracovní úvazek	0,20
Počátek řešení	[Language: en]1.4.2016	Ukončení řešení	[Language: en]31.12.2019
Příjemce - název instituce	Institut klinické a experimentální medicíny		
Vztah k podávanému návrhu	Nemá vztah k navrhovanému projektu		
Poskytovatel	Ministerstvo zdravotnictví (AZV)	Kategorie CEP	FE - Ostatní obory vnitřního lékařství
Název programu	Program na podporu zdravotnického aplikovaného výzkumu a vývoje na léta 2015 - 2022	Registrační číslo	16-27648A
Role v projektu	Člen týmu	Panel (pouze GAČR a AZV)	P09
Celý název projektu	Probe-based konfokální laserová endomikroskopie v histopatologické diagnostice neoplastických lézí trávicího traktu		
Dotace pro příjemce	9 132 tis	Pracovní úvazek	0,10
Počátek řešení	[Language: en]1.4.2016	Ukončení řešení	[Language: en]31.12.2019
Příjemce - název instituce	Institut klinické a experimentální medicíny		
Vztah k podávanému návrhu	Nemá vztah k navrhovanému projektu		

Ukončené projekty

Poskytovatel	Ministerstvo zdravotnictví (IGA MZ)	Kategorie CEP	FE - Ostatní obory vnitřního lékařství
Název programu	RPV III	Registrační číslo	NT11524-5/2010
Role v projektu	Člen týmu	Panel (pouze GAČR a AZV)	
Celý název projektu	Porovnání účinnosti kolonické kapslové endoskopie a kolonoskopie v detekci polypů a karcinomů tlustého střeva a konečníku: multicentrická, prospektivní, cross over studie		
Dotace pro příjemce	1 767 tis	Pracovní úvazek	0,10
Počátek řešení	[Language: en]1.9.2010	Ukončení řešení	[Language: en]31.12.2014
Příjemce - název instituce	Ústřední vojenská nemocnice Praha		
Vztah k podávanému návrhu	Nemá vztah k navrhovanému projektu		
Hodnocení	dosud nehodnoceno		
Poskytovatel	Ministerstvo zdravotnictví (IGA MZ)	Kategorie CEP	FP - Ostatní lékařské obory
Název programu	RPV III	Registrační číslo	NT11236-3/2010
Role v projektu	Řešitel	Panel (pouze GAČR a AZV)	
Celý název projektu	Transluminální terapeutická endoskopie - vstup, uzávěr, cholecystektomie		
Dotace pro příjemce	5 398 tis	Pracovní úvazek	0,10
Počátek řešení	[Language: en]1.9.2010	Ukončení řešení	[Language: en]31.12.2012
Příjemce - název instituce	Institut klinické a experimentální medicíny		
Vztah k podávanému návrhu	Nemá vztah k navrhovanému projektu		
Hodnocení	vynikající (V/E/A)		

Část C2 - odhad předpokládaných výsledků

Odhad předpokládaných výsledků projektu

Část C2 – s ohledem na požadavky IS VaVal - CEP se uvádí odhad počtu a druhu předpokládaných výsledků respektující zvyklosti daného oboru, kterých bude dosaženo v rámci řešení projektu, v členění podle druhů výsledků definovaných v aktuálně platné Metodice hodnocení výsledků výzkumných organizací a hodnocení výsledků ukončených programů; údaje jsou požadovány na základě požadavků evidence IS VaVal - CEP a jsou tam předávány.

J _{imp} - článek v odborném periodiku impaktovaném	2
J _{sc} - článek v odborném periodiku obsaženém v databázi Scopus	0
J _{neimp} - článek v odborném periodiku neimpaktovaném	2
J _{rec} - článek v českém odborném recenzovaném časopise	2
B- odborná kniha	0
C- kapitola v odborné knize	1
D- článek ve sborníku	0
P- patent	0
F- užitný vzor, průmyslový vzor	0
Z- poloprovoz, ověřená technologie	0
G- prototyp, funkční vzorek	0
N- certifikovaná metodika, léčebný postup, specializované mapy	1
R- software	0

Přílohy

Návrh projektu má připojeny všechny povinné přílohy.

Životopisy (část D1)

Uchazeč	Jméno souboru	Velikost
Uchazeč	CURRICULUM__VITAE__TOMAS__HUCL_2015.pdf	9kB

Ostatní přiložené přílohy

Typ přílohy	Jméno souboru	Velikost
dokument upravující vztah projektu k pravidlům SÚKL	cestne_prohlaseni_SUKL-IKEM.pdf	714kB
nabídka identifikace dodavatele, předmětu dodávky a předběžné ceny	nabidka_identifikace_dodavatele_jedinecne_sluzby_Hucl_RFA.pdf	321kB
kopie speciálních oprávnění podle zvláštního právního předpisu	Informovany_souhlas-Hucl_RFA.pdf	284kB
kopie speciálních oprávnění podle zvláštního právního předpisu	EK-Hucl-Radiofrekvencni.pdf	778kB
část C	Hucl_RFA_C1.pdf	271kB

Prohlášení

Podáním návrhu projektu uchazeč stvrzuje, že se seznámil se zadávací dokumentací a zavazuje se dodržovat její ustanovení, zejména že:

1. navrhovatel je v pracovněprávním poměru k uchazeči nebo tento vztah vznikne nejpozději ke dni zahájení řešení projektu;
2. zavazuje se, že po uzavření smlouvy o podpoře projektu bude plnit všechny povinnosti příjemce vyplývající ze zákona č. 130/2002 Sb., zadávací dokumentace a uzavřené smlouvy nebo vydaného rozhodnutí o poskytnutí podpory;
3. zajistí, aby řešitel po uzavření smlouvy o podpoře projektu plnil všechny své povinnosti, zejména odpovídal za odbornou úroveň řešení projektu; nastane-li situace, že podmínky na straně řešitele či příjemce znemožní řešiteli pokračovat v řešení projektu v navrhovaném termínu a nedojde-li k ukončení projektu, příjemce zajistí se souhlasem poskytovatele jiného řešitele, pokračování řešení projektu a jeho dokončení v souladu s uzavřenou smlouvou;
4. všechny údaje uvedené v návrhu projektu jsou pravdivé, úplné a nezkreslené a jsou totožné s údaji vloženými do návrhu projektu pomocí aplikace, a že návrh projektu byl vypracován v souladu se zadávací dokumentací;
5. všichni spoluuchazeči, navrhovatel, spolunavrhovatelé i další spolupracovníci uvedení v návrhu projektu byli seznámeni s věcným obsahem návrhu projektu i s finančními požadavky v něm uvedenými a se zadávací dokumentací;
6. před podáním návrhu projektu zajistil souhlas výše uvedených osob s účastí na řešení projektu uvedeného v návrhu projektu;
7. na jiný projekt s totožnou nebo obdobnou problematikou nepřijal, nepřijímá a nepřijme podporu z jiného zdroje;
8. obsah návrhu projektu, jehož se v jiných grantových nebo programových projektech účastní stejný navrhovatel nebo spolunavrhovatel, je rozdílný od tohoto návrhu projektu a navržené rozsahy prací umožní navrhovateli nebo spolunavrhovateli řešit všechny jejich projekty;
9. souhlasí, aby údaje uvedené v návrhu projektu byly použity pro vnitřní potřebu poskytovatele a uveřejněny v rozsahu stanoveném zákonem č. 130/2002 Sb. a zadávací dokumentací;
10. v případě uzavření smlouvy nebo vydání rozhodnutí o poskytnutí podpory na řešení projektu se bude při jeho řešení řídit podmínkami pro řešení projektů uvedenými v zadávací dokumentaci;
11. v případě, že příjemce nebo další účastník v projektu vystupuje jako výzkumná organizace, využije účelovou podporu pouze pro nehmotné činnosti specifikované v bodu 19 Rámce pro státní podporu výzkumu, vývoje a inovací;
12. v případě, že to povaha projektu vyžaduje, jsou přiložena příslušná oprávnění podle zvláštního právního předpisu.

Uchazeč zároveň potvrzuje, že byly dodrženy podmínky uvedené výše a že byla zkontrolována úplnost a správnost údajů v návrhu projektu.

Poskytovatel pro snazší vyplnění žádosti poskytuje [checklist](http://www.mzcr.cz/Odbornik/obsah/verejna-soutez-2016-2019_3255_3.html) (http://www.mzcr.cz/Odbornik/obsah/verejna-soutez-2016-2019_3255_3.html). Pokud žádost nebude splňovat náležitosti uvedené v [checklistu](http://www.mzcr.cz/Odbornik/obsah/verejna-soutez-2016-2019_3255_3.html) (http://www.mzcr.cz/Odbornik/obsah/verejna-soutez-2016-2019_3255_3.html), žádost buď nebude přijata do soutěže anebo bude ze soutěže vyřazena z důvodu formálního pochybení. Pro vyhodnocení návrhu bude do soutěže přijata pouze poslední verze návrhu projektu, která bude doručena do datové schránky GAČR vyhrazené pro systém GRIS (ID datové schránky:ntq92qs) v řádném termínu soutěže.

CURRICULUM VITAE TOMAS HUCL

Name: Tomas Hucl, MUDr., Ph.D.

Date and place of birth: August 11, 1975, Prague, Czech Republic

Email address: tomas.hucl@ikem.cz

Marital status: married to Radka Huclova

Children: Adam (2005), Veronika (2007), Michaela (2010), Kristyna (2012)

Education and clinical training:

1994-2000 1st Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

2000-2003 Residency in Internal Medicine

2003 Board exam in Internal Medicine

2003-2008 Fellowship in Gastroenterology and Hepatology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

2008 Board exam in Gastroenterology and Hepatology

2008 PhD thesis, Fanconi anemia and pancreatic cancer

Educational and research stays:

7/1995, 7/1997 Shands Hospital, University of Florida, Gainesville, USA

2/1998-5/1998 University of Nottingham Medical School, Nottingham, Great Britain

8/1999 Department of Medicine, Federal University of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

8/2003-8/2004 Research fellow, Department of Medicine II, University of Heidelberg, Germany, Prof. Dr. Malfred Singer

3/2005-8/2007 Research fellow, Department of Oncology, Johns Hopkins University, USA, Prof. Scott E. Kern, MD

Scholarships, grants and award:

8/1999 Tempus-Phare Scholarship

8/2003-8/2004 Scholarship of German Academic Exchange Service

1/2009-12/2011 Basic research grant of Grant Agency of Academy of Sciences of Czech Republic

8/2009-12/2012 Basic research grant and Translational Research grant of Internal Grant Agency of Czech Ministry of Health

2010 and 2012 Dr. Bares award, 2nd place

Teaching experience:

09/08-dato Teaching appointment, 1st Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

Present position:

Vice-chairman, Department of Gastroenterology and Hepatology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Videnska 9, Prague 4, 14021, Czech Republic, tel. +420 2 61364016, fax. +420 2 61362615

Governing board member, European Society of Gastrointestinal Endoscopy

Scientific interest in the past 5 years:

The scientific interest over the past 5 years covers various fields of gastroenterology including basic and clinical pancreatology with the main focus on pancreatic cancer, basic and clinical colorectal cancer research, natural orifice transluminal endoscopic surgery and experimental endoscopy. In the field of pancreatology, the main focus is on the role of DNA repair gene mutations in carcinogenesis. In the field of colorectal cancer, the interest lies in colorectal cancer screening, polyp detection and therapy and in experimental projects on molecular biology of colorectal polyps/cancer.

Radiofrequency ablation in the treatment of bile duct and pancreatic disease

MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D.
Department of Gastroenterology and Hepatology
Institute of Clinical and Experimental Medicine

Introduction:

Cholangiocarcinoma and pancreatic cancer

Cholangiocarcinoma and pancreatic cancer are by far the two most common causes of malignant bile duct obstruction. Cholangiocarcinoma is an adenocarcinoma originating in the bile duct whereas pancreatic cancer is an adenocarcinoma derived from pancreatic ductal cells. Cholangiocarcinoma is rather a rare disease with an incidence rate of 2/100 000, pancreatic cancer is a more common disease with an incidence rate approaching 20/100 000 in the Western world. The rates of both diseases have been rising over the past decades. Both diseases still have a very unfavorable prognosis with 5 year survival rates as low as 5-10%. Surgery represents the only therapeutic modality with a curative potential, however most patients are non-eligible for surgical treatment at the time of diagnosis. Patients present with either distant metastases, have a locally advanced disease or are unfit for surgery because of advanced age and/or co-morbidities. The prognosis of patients with unresectable bile duct or pancreatic cancer is poor with a median survival time of about 6 months. Chemotherapy provides only a slight survival benefit and thus has only palliative intent.

Bile duct obstruction

Most patients with cholangiocarcinoma and pancreatic cancer present with bile duct obstruction in the course of their disease. Bile duct obstruction relief is an important part of palliation therapy. Endoscopic retrograde cholangiography with bile duct stenting is the method of choice with a high rate of technical success and a lower complication rate compared to surgery. However, endoscopic stenting is often difficult, especially in hilar strictures and endoscopically placed stents have limited patency. Biliary stents are either plastic or metal. Plastic stents are cheaper and easier to exchange but have a shorter patency of about 3 to 6 months. Self-expandable metal stents (SEMS) may be covered or uncovered, are expensive, their exchange may be technically more difficult, however they have a longer patency. Some studies have shown that self-expandable metal stents significantly reduce the risk of recurrent biliary obstruction. Nevertheless, plastic and metal stents become occluded in a majority of patients, especially in those with a longer life expectancy. The choice of stent should thus be individualized. Stent occlusion is often an acute event leading to sepsis and a prompt intervention is required. Failure of achieving adequate drainage may result in severe cholangitis and death.

Photodynamic therapy

Photodynamic therapy has been used for bile duct tumor ablation in the past decade. It has been shown in small studies to prolong survival compared to stenting alone. However, some more recent larger trials have not fully confirmed these results. Furthermore, significant side effects of photodynamic therapy such as phototoxicity, high costs and limited availability must be considered.

Radiofrequency ablation

Radiofrequency ablation (RFA), by means of alternating high-frequency current, generates heat that results in coagulation necrosis of tissue. It has been used in treating liver tumors for decades. It is also used in local treatment of esophageal diseases such as Barrett's esophagus and high grade dysplasia. A catheter based biliary RFA has now become available (Habib Endo HPB, EMCision Ltd, London, UK) and represents a new modality of intraductal ablation of tumors. The probe can be

introduced over a 0.035-inch wire through a standard endoscope, thus allowing endoscopic ablation of malignant bile duct obstruction. The bipolar catheter is 2.6mm wide and 180cm long and has two circumferential 8 mm wide electrodes distal to a 5mm leading tip. The coagulative effect is delivered in the approximately 2.5cm long area between the two electrodes.

Animal studies

Animal studies have evaluated the effects of RFA in ex-vivo and in-vivo pig models. Even though the pig model cannot be used to fully extrapolate the use and effects of RFA to humans, important data were gained in terms of the power settings, duration and effects of RFA on the bile duct and the surrounding tissue. The depth of ablation is determined by the power settings and the duration of treatment which must be carefully selected especially in the free extrapancreatic and extrahepatic area where close-by structures such as the hepatic artery are present.

In an in-vivo porcine study, the depth of the thermal injury to the common bile duct and adjacent structures was investigated. Power between 1 and 10W was used. Animals were treated and sacrificed 24 hours later; the extent of injury was assessed by macroscopy and microscopy. Full-thickness coagulation of the bile duct wall was seen at the settings of 6-7W for 60s. When 8-10W were used, thermal injury to the duodenum and pancreas was seen.

Human studies

Recently, several human non-randomized case series investigating the safety and efficiency of RFA in humans have been reported. Steel et al reported their results in 22 patients with malignant bile duct obstruction (16 patients with pancreatic cancer and 6 patients with cholangiocarcinoma). Immediate, 30 day complication rates and 90 day stent patency were evaluated as primary parameters. Intraductal RFA was followed by a SEMS placement. One patient developed asymptomatic elevation of amylase, one patient developed rigors and two patients developed cholecystitis requiring cholecystectomy. All except 3 patients achieved 90 day stent patency.

In a very recent study of Sharaiha et al, 26 patients with pancreatic or bile duct cancer underwent RFA followed by plastic or metal stent placement. They were compared to 40 matched controls who underwent only stenting. Technical success rate was 100%. Multivariable Cox proportional regression analysis showed RFA to be an independent predictor of survival [HR 0.29 (0.11–0.76), $p = 0.012$] together with age and receipt of chemotherapy [HR 1.04 (1.01–1.07), $p = 0.011$; HR 0.26 (0.10–0.70), $p = 0.007$]. Surprisingly, SEMS patency rates were the same across all groups.

Based on the available evidence, RFA seems to be a technically feasible technique of malignant bile duct stricture ablation with a favorable safety profile. Case series have reported improved survival in cholangiocarcinoma and pancreatic cancer patients following RFA. The current evidence on the safety and efficacy of endoscopic RFA in the treatment of patients with bile duct obstruction caused by cholangiocarcinoma or pancreatic cancer is, however inadequate for its routine clinical use. The technique should only be used in a research setting. Such research will then provide necessary evidence in favor or against RFA. It will be only prospective randomized controlled studies that can validate the early promising results and provide final support for the use of the technique. Furthermore, it is likely that such studies will show differences in the effect of RFA based on the extent and location of the disease and thus help to better select patients for the treatment. It is suggestive that cholangiocarcinoma limited to the bile duct with absence of a visible mass on cross-sectional imaging studies is more likely to benefit from RFA compared to a locally advanced pancreatic cancer.

Radiofrequency ablation and anti-tumor immunity

Increasing evidence indicates that RFA might stimulate anti-tumor immunity. Active anti-cancer immune responses depend on efficient presentation of tumor antigens and cytokine-mediated stimulatory signaling. Tumor cells are generally regarded as poor stimulators of T-cells. In contrast, antigen-presenting cells (APCs) are highly specialized in this function and are therefore important in the process of stimulation of T-cell responses to tumors. RFA has been shown to stimulate anti-tumor immunity through the induction of heat shock proteins, especially HSP 70. HSPs have the capacity to

affect the immunogenicity of tumor cells, to chaperone antigenic peptides and deliver them into APCs, thus activate and regulate innate and adaptive immunity.

Aims:

The aim of the study is to compare endoscopic radiofrequency ablation and stenting vs. stenting alone for malignant bile duct obstruction not eligible for surgical resection in a randomized controlled trial.

Main hypothesis:

RFA plus stenting is not inferior to stenting alone in the palliation treatment of malignant bile duct obstruction.

Patients and procedure:

All patients fulfilling the inclusion criteria will be invited to participate. Based on the previously published data, a priori statistical sample size analysis indicated that 98 patients will be needed to be included in the study (49 patients in each cancer group; $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$). Randomization to the treatment groups will be done using computer generated random numbers. Cholangiocarcinoma and pancreatic cancer patients will be handled separately. Only patients who have signed an informed consent form will be enrolled in the study.

Endoscopic retrograde cholangiography will be performed in a standard fashion. During the procedure, the bile duct will be opacified to delineate the stricture. The length and diameter of the stricture will be recorded. The RFA catheter will be advanced over a wire into the stricture and a 90-120s 7-10W burst will be applied (under temperature control). Further, a minimally overlapping RFA burst will be applied to the remaining stricture with at least 60s pause between applications. The stricture will be ablated from the upstream to the downstream margin. If allowed by anatomy and location, a metal stent will be placed.

In the group of patients with cholangiocarcinoma (50 patients), we will study the effect of RFA on anti-tumor immune response induction. In specific time points (before, 1st, 14th and 30th day after procedure), serum levels of selected heat shock proteins (HSP 70) and cytokines (IFN-gama, IL-1alfa, IL-1beta, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, MCP-1 and TNF alfa) will be determined by ELISA. The representation of T lymphocytes subpopulations in peripheral blood will be investigated by flow cytometry. A comparison to historical controls (subpopulation of T lymphocytes in healthy individuals) will also be made.

Inclusion criteria:

- Age over 18
- Histologically confirmed malignant bile duct obstruction
- Laboratory signs of biliary obstruction
- Non-resectable disease (distant metastasis, locally advanced disease, patient related factors) based on a multidisciplinary team decision
- Capability of giving informed consent
- Life expectancy greater than 3 months

Exclusion criteria:

- Unstable for ERC
- Inability to give informed consent
- Pregnancy
- Uncorrected coagulopathy

Main outcome parameters:

Stent patency at 3, 6, 9 and 12 months

Secondary outcome parameters:

Clinical success (number of days of survival post intervention)

Immediate and late (30 day) complications
Augmentation of anti-tumor immunity in the RFA group

Study type and design:

Single center, interventional, randomized controlled trial, open label, parallel assignment

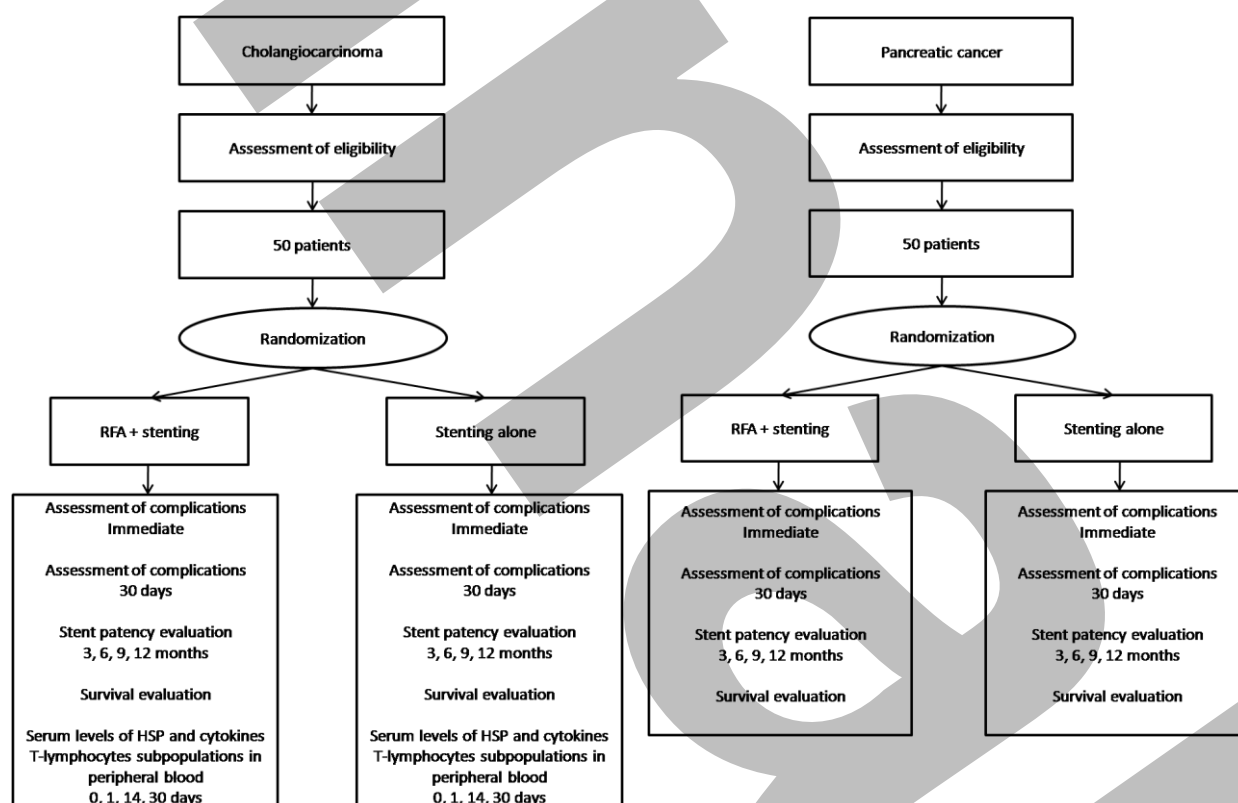
Ethical aspects of the project:

All studies will be performed according to Declaration of Helsinki including the changes accepted in Seoul, South Korea, during the 59th WMA General Assembly. The studies will be discussed and approved by the Ethical Committee in IKEM and FTN. All patients will sign an informed consent form.

Statistical analysis:

Categorical variables will be evaluated using the χ -squared and Fisher exact tests, while continuous variables will be evaluated using the Mann-Whitney test/Student's t-test. Bonferroni correction will be used when appropriate. Statistical significance will be considered as $P < 0.05$. The exact amount of subjects in each group may be adjusted according to a priori power analysis.

Study flowchart:



Expected results and significance of the project:

We expect to be able to give a final answer to the question whether endoscopic RFA is safe and effective in palliative treatment of cholangiocarcinoma and pancreatic cancer. This result will be crucial for accepting this novel technique as a standard of care for palliative treatment of malignant bile duct strictures. The result of the study may have a major impact on survival and quality of life of these patients. The results may also have impact on the use of the technique in other new and promising indications such as palliative ablation of small neuroendocrine pancreatic tumors or cystic

lesions of the pancreas. Furthermore, we expect to describe the molecular mechanisms of RFA induced changes in antitumor immunity in cholangiocarcinoma.

Presentation of results:

The data will be presented as abstracts/oral presentations at meetings and finally as a manuscript. Two to three papers are expected to be generated from the project, mainly in journals with IF.

Time plan:

The project is a 4 year project (April 2016 – December 2019). In the first three years of the project, patients will be enrolled into the study, treated and evaluated for outcome parameters. In the last year of the project, the 3rd year subjects will be followed and evaluated for outcome parameters and a final data analysis will be done.

Readiness of investigators:

Department of Gastroenterology and Hepatology and Department of Surgery at the Institute of Clinical and Experimental Medicine are tertiary referral centers for bile duct disease including malignant bile duct strictures. The centers provide a very high quality comprehensive care to patients with malignant bile duct disease and belong to centers treating the largest number of patients with the disease in the country. Experts in the field of gastroenterology, endoscopy, surgery, oncology, radiology and tumor biology will participate in the study. Thus, we expect to be able to recruit enough patients into the. A PhD student, a laboratory technician and a clinical study coordinator are available for assistance with the study.

The applying institution has already purchased an RFA power generator that will be available for use in the study.

References:

1. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, et al. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist*. 2004;9:43–57.
2. Kahaleh M, Tokar J, Conaway MR, et al. Efficacy and complications of covered Wallstents in malignant distal biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:528–533.
3. Moss AC, Morris E, Leyden J, et al. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev*. 2007;33:213–221.
4. Schmassmann A, von Gunten E, Knuchel J, et al. Wallstents versus plastic stents in malignant biliary obstruction: effects of stent patency of the first and second stent on patient compliance and survival. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:654–659.
5. Moss AC, Morris E, Leyden J, et al. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:1119–1124.
6. Yoon WJ, Ryu JK, Yang KY, et al. A comparison of metal and plastic stents for the relief of jaundice in unresectable malignant biliary obstruction in Korea: an emphasis on cost-effectiveness in a country with a low ERCP cost. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:284–289.
7. Loew BJ, Howell DA, Sanders MK, et al. Comparative performance of uncoated, self-expanding metal biliary stents of different designs in 2 diameters: final results of an international multicenter, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:445–453.
8. Yoon WJ, Lee JK, Lee KH, et al. A comparison of covered and uncovered Wallstents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:996–1000.
9. Curley SA, Izzo F. Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies. *Int J Clin Oncol*. 2002;7:72–81.
10. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology*. 2011;141:460–468.

11. Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S, et al. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2011;73:149–153.
12. Figueroa-Barojas P, Bakhru MR, Habib NA, et al. Safety and efficacy of radiofrequency ablation in the management of unresectable bile duct and pancreatic cancer: a novel palliation technique. *J Oncol.* 2013;2013:1–5.
13. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2426–2430.
14. Kallis Y, Phillips N, Steel A, et al. Analysis of long-term outcomes after endoscopic radiofrequency ablation for bile duct strictures in pancreatic malignancy suggests potential survival benefit AB165. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:763.
15. Sharaiha RZ, Natov N, Glockenberg KS, et al. Comparison of metal stenting with radiofrequency ablation versus stenting alone for treating malignant biliary strictures: is there an added benefit? *Dig Dis Sci* 2014; July 18
16. Zacharoulis D, Lazoura O, Sioka E, et al. Habib EndoHPB: a novel endobiliary radiofrequency ablation device. An experimental study. *J Invest Surg* 2013;26:6-10.