



Deutsche Version (siehe unten)

Version française (ci-dessous)

Lay Summary

Project title	Towards holistic tissue analyses: a PIP for 3D non-invasive histopathology of thyroid tumors for precision medicine
Main applicant	Dr. Robert Zboray, Center for X-ray Analytics, Empa - Swiss Federal Laboratories for Materials Science and Technology
Consortium	Prof. Ce Zhang, Department of Computer Science, ETH Zürich Prof. Aurel Perren, Uni Bern, Inselspital Prof. Inti Zlobec, Uni Bern, Inselspital Dr. Marija Buljan, Empa
Short Summary	Non-invasive, 3D histopathological imaging has the prospect to simplify classical clinical histopathology workflows, render whole block biopsy analysis efficient and it ensures that samples can be subjected to further molecular analyses. Careful analysis of the tissue morphology and molecular characteristics of a biopsy provide the basis for patient stratification and further clinical management. In this project, thyroid carcinomas (TCs) are examined as a showcase for the implementation of such holistic tissue analyses approach for precision medicine.
Background	Thyroid cancer affects approximately 300 million people worldwide and the major challenge is to more reliably stratify patients for initial therapy and follow-up measures and thus to minimize the potential harm from overtreatment in the majority of patients who are at low risk while appropriately treating and monitoring patients who are at higher risk.
Goal	We address this issue by finding and establishing biomarkers based on the 3D tissue architecture that will improve the clinical diagnosis and prognosis of TC subtypes and enable a more personalized treatment and follow-up. We propose X-ray phase contrast (XPC) micro CT of solid biopsy blocks and tissue micro arrays (TMAs) combined with high-throughput image and feature analysis using machine learning to find 3D biomarkers. The clinical outcome of the project will be genuinely new 3D non-invasive tumor tissue analysis tools for clinical pathology and personalized medicine of TC.
Significance	The tools developed here will enable improved diagnostic, prognosis and patient stratifications for follicular TC. It will provide potential surrogate biomarkers for RET and TERT mutations in all subtypes of TC. The clinical significance for the former lies in the influence on a targeted therapy choice (RET inhibitor). For TERT, due to its devastating prognostic effect (tumor relapse) it can lead to a more personalized follow-up of TC patients.

**Deutsch**

Projekttitle	Hin zu einer ganzheitlichen Gewebeanalyse: ein PIP für 3D nicht-invasive Histopathologie von Schilddrüsentumoren in der Präzisionsmedizin
Hauptgesuchsteller	Dr. Robert Zboray, Center for X-ray Analytics, Empa - Federal Laboratories for Materials Science and Technology
Konsortium	Prof. Ce Zhang, Department of Computer Science, ETH Zürich Prof. Aurel Perren, Uni Bern, Inselspital Prof. Inti Zlobec, Uni Bern, Inselspital Dr. Marija Buljan, Empa
Kurzzusammenfassung	Non-invasive 3D histo-pathologische Bildgebungsmethoden können das klassische Verfahren für klinische Pathologie vereinfachen und die Analyse von Biopsie-Blöcken effizient gestalten, sodass dabei die Proben für weitere molekulare Analysen erhalten bleiben. Die detaillierte Analyse der Gewebemorphologie und die molekulare Charakteristik der Biopsie-Proben bilden die Grundlage für die Stratifizierung der Patienten und die weitere klinische Behandlung. In diesem Projekt werden Schilddrüsenkarzinome (SK) als Beispiel für die Implementierung dieser ganzheitlichen Betrachtung der Gewebeanalyse für die Präzisionsmedizin untersucht.
Hintergrund	Schilddrüsenkrebs betrifft ca. 300 Millionen Menschen weltweit. Die grösste Herausforderung ist die zuverlässige Risikostratifizierung der Patienten für die initiale Behandlung. Es ist unabdingbar, die richtigen Massnahmen zu ergreifen – einerseits bei der Patienten-Nachsorge, um die potentiellen schädlichen Folgen einer Überbehandlung für Patienten mit niedrigem Risiko zu minimieren, und andererseits den Patienten mit hohem Risiko die richtige Behandlung und Nachsorge zu bieten.
Ziel	Wir gehen diese Fragestellung an, indem wir Biomarker aus 3D-Strukturen des Tumorgewebes extrahieren, welche eine genauere und personalisierte klinische Diagnostik und Prognostik für SK-Patienten ermöglichen. Wir nutzen Röntgen-Phasenkontrast Mikro CT von ganzer Biopsie-Blöcke und zusätzlich Gewebe Mikroarrays. Diese kombinieren wir mit modernen Methoden des maschinellen Lernens für die Erkennung von Mustern in 3D-Bildsätzen des Tumors, welche dann als Biomarker genutzt werden können. Als Ergebnis des Projekts werden neuartige, non-invasive 3D-Analysemethoden für die Anwendung in der klinischen Pathologie und Präzisionsmedizin für SK vorgeschlagen und implementiert.
Bedeutung	Die entwickelten Methoden und Algorithmen werden zu einer verbesserten Diagnostik, Prognostik und Patientenstratifizierung für follikuläre SK führen. Sie werden potentiell neue Biomarker für RET und TERT Mutationen für alle Untergruppen des SK liefern. Die klinische Bedeutung für das Erstere ist durch die Verwendung gezielter Therapien



	<p>(RET Inhibitoren) gegeben. Für das Letztere liegt die klinische Signifikanz in der gezielten und personalisierten Patienten-Nachsorge, um ein potentielles Rezidiv besser unter Kontrolle zu halten.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Français**

Titre du projet	Vers une analyse holistique des tissus: un PIP pour l'histopathologie 3-D non-invasive des tumeurs thyroïdiennes pour la médecine de précision
Requérant principal	Dr. Robert Zboray, Center for X-ray Analytics, Empa - Swiss Federal Laboratories for Materials Science and Technology
Consortium	Prof. Ce Zhang, Department of Computer Science, ETH Zürich Prof. Aurel Perren, Uni Bern, Inselspital Prof. Inti Zlobec, Uni Bern, Inselspital Dr. Marija Buljan, Empa
Résumé	L'imagerie histopathologique en 3D non-invasive a pour but de simplifier l'histopathologie clinique classique, de rendre efficace toute l'analyse du bloc de biopsie et de permettre que les échantillons soient ré-analysables. L'analyse fine de la morphologie tissulaire et les caractéristiques moléculaires des biopsies offrent une base pour la stratification des patients et leur prise en charge clinique. Dans ce projet, les carcinomes thyroïdiens (CT) sont analysés comme exemple d'application d'une telle approche d'analyse tissulaire holistique pour la médecine de précision.
Contexte	Le cancer de la thyroïde affecte environ 300 millions de personnes dans le monde et le challenge majeur est de stratifier ces patients de manière fiable pour le traitement initial et d'ainsi de minimiser les nuisances potentielles dues à un sur-traitement pour une majorité de patients à bas-risque tout en traitant et surveillant les patients à haut risque.
But	Nous abordons ce problème en identifiant des biomarqueurs basés sur l'architecture 3D qui amélioreront le diagnostic clinique et le pronostic des sous-types de CT et permettront un meilleur traitement personnalisé ainsi que le monitoring. Nous proposons des analyses par micro CT par rayons X à contraste de phase sur des biopsies solides et des micro-arrays tissulaires combinés avec des images à haut débit et des analyses morphologiques utilisant le machine learning. Le résultat Clinique du projet sera des outils d'analyse tissulaire tumorale non-invasive en 3D pour la pathologie clinique de précision.
Importance	Les outils développés ici permettront un diagnostic et un pronostic améliorés et la stratification des CT folliculaires. Cela fournira des biomarqueurs pour les mutations RET et TERT dans tous les sous-types de CT. La signification clinique pour le premier réside dans la thérapie de choix (inhibiteur RET). Pour le type TERT, dû à son pronostic défavorable (relapse tumorale), cela peut mener à une meilleure surveillance des patients.