

Proposition de thèse

Poste : Contrat doctoral de 3 ans

Titre de la thèse : Développement et évaluation d'un imageur gamma ambulatoire pour le contrôle de la dose délivrée en radiothérapie interne

Mots Clés : Dosimétrie, imagerie gamma, instrumentation nucléaire, simulation Monte Carlo, thérapie par radionucléide.

Institution : Laboratoire de Physique des 2 Infinis Irène Joliot Curie (IJCLab, UMR 9012), bâtiment 440, Campus d'Orsay, 91406 Orsay Cedex

Disponibilité : à partir de Décembre 2020-Janvier 2021

Résumé du projet

La thérapie interne par radionucléides est actuellement en pleine évolution grâce au développement conjoint de nouveaux traceurs et de radionucléides innovants, qui ouvrent notamment la porte à un traitement plus ciblé des cancers. Dans ce contexte, la grande hétérogénéité des doses absorbées et des effets observés, à la fois en termes de toxicité et de réponse, démontrent qu'une dosimétrie personnalisée est essentielle pour optimiser l'activité administrée et mieux définir les doses de tolérance. Celle-ci doit reposer sur une quantification précise de la biodistribution et de la cinétique du radiopharmaceutique au niveau de la cible et des organes à risque. En pratique clinique, ces informations sont obtenues au cours de la phase de planification à partir de l'image d'un traceur pré-thérapeutique ou, pendant le traitement, à l'aide d'une sonde de comptage. En théorie, le meilleur moyen d'accéder à une vraie quantification de la dose absorbée serait de pouvoir réaliser une image de la distribution et de la biocinétique du radionucléide au cours du traitement, ce qui n'est pas possible avec les dispositifs conventionnels, à la fois pour des raisons de performances (fortes activités, gamma de haute énergie), d'ergonomie et de disponibilité (afin de pouvoir accéder à un échantillonnage temporel précis de la cinétique du radiotracteur).

Cette proposition de thèse s'inscrit dans le cadre du projet THIDOS (Optimization of the individualized patient dosimetry in radioiodine therapy of thyroid diseases) dont l'objectif est de proposer de nouvelles approches instrumentales et méthodologiques visant à renforcer le contrôle de la dose délivrée lors du traitement à l'iode radioactif des maladies thyroïdiennes en réduisant les incertitudes sur l'estimation de cette dose. Ce projet repose principalement sur la mise au point d'une gamma-caméra ambulatoire à haute résolution spatiale spécifiquement conçue pour la mesure quantitative au lit du patient de la biocinétique de l' ^{131}I dans la thyroïde et les organes à risque (glandes salivaires) avant et après l'administration du traitement. Le deuxième axe porte sur l'analyse de la fiabilité et de la qualité des calculs de dose basés sur l'intégration de différentes données (fonctionnelle et anatomique, pharmacocinétique), dont celles fournies par la nouvelle caméra haute-résolution, dans des modèles dosimétriques. Une étude de faisabilité clinique, menée dans le cadre du traitement des cancers différenciés de la thyroïde et des maladies bénignes de la thyroïde, visera ensuite à démontrer la contribution de nos développements pour mieux corréler la dose réellement délivrée à la dose planifiée, ainsi qu'aux effets cliniques observés (destruction des résidus tumoraux, fonction thyroïdienne, toxicité pour les glandes salivaires). Ce projet est mené en collaboration entre l'IJCLab, l'IRSN (Laboratoire d'évaluation de la dose interne) et l'institut Claudius Régaud (IUCTO, Toulouse). Il est financé par un appel d'offre du Plan Cancer.

Un premier prototype de faisabilité de la gamma caméra ambulatoire (champ de vue de 5x5 cm²) a été développé sur la base de solutions instrumentales déjà développées dans notre laboratoire (scintillateurs inorganiques et matrices de photomultiplicateurs silicium). Son évaluation sur des sources fantômes a mis en évidence des résultats très prometteurs et conformes aux estimations théoriques. Dans la continuité de cette première étude de faisabilité, le projet THIDOS est articulée autour de quatre objectifs principaux qui constituent le cœur de la proposition de thèse :

- 1) Développer un nouveau prototype clinique de la caméra ambulatoire optimisé en termes de champs de vue (10x10 cm²) et de performances (taux de comptage, sensibilité) pour répondre aux contraintes du contrôle de la dose délivrée à la thyroïde et aux organes à risque avant et au cours du traitement à l'¹³¹I. Caractériser le module de photodétection et valider les collimateurs optimisés par simulation Monte Carlo.
- 2) Caractériser et étalonner la réponse de la caméra (résolution spatiale/énergétique et sensibilité) pour la quantification. Implémenter et valider des méthodes de correction (effet de volume partiel pour des petites structures ou des fixations hétérogènes, diffusion, temps mort) en utilisant des fantômes physiques ou numériques 3D (fantômes thyroïdiens avec inserts et fantôme spécifique de glandes salivaires).
- 3) Évaluer la précision et la robustesse du protocole de quantification de l'activité dans la thyroïde et les organes à risque (méthodes de correction, temps d'acquisition, nombre de vues angulaires, ...) en utilisant des fantômes 3D mimant le traitement des maladies thyroïdiennes bénignes ou des cancers thyroïdiens différenciés. Comparer les performances de la caméra mobile à celles atteintes avec les systèmes conventionnels (gamma caméra planaire, SPECT, sonde de comptage gamma).
- 4) Évaluer cliniquement l'intérêt dosimétrique de la caméra dans le cadre du traitement des cancers et des maladies bénignes de la thyroïde.

Profil du candidat : Le/la candidat.e idéal.e aura une formation en physique subatomique ou en physique médicale. Il/elle devrait avoir un goût prononcé pour l'instrumentation, impliquant la conception, le développement et la caractérisation de dispositifs d'imagerie basés sur la simulation. Des compétences en dosimétrie seraient considérées comme un atout. Plus généralement, une bonne maîtrise de la programmation informatique est requise. Enfin, la nature multidisciplinaire du sujet proposé exigera de la rigueur et un sens des relations pour interagir avec les différents partenaires (ingénieur, radiophysicien, médecin nucléaire) et pour coordonner les actions des différentes parties du projet.

Bourse de thèse : Les trois années de thèse sont financées conjointement par le CNRS et le laboratoire IJCLab.

Contact : Envoyez vos CVs et vos lettres de candidature à Laurent Ménard (menard@imnc.in2p3.fr)

PhD proposal

Position : 3-years doctoral contract

Title of the thesis : Development and evaluation of a mobile gamma imaging system for absorbed radiation dose control in radionuclide therapy.

Keywords : Dosimetry, gamma ray imaging, nuclear instrumentation, Monte Carlo simulation, radionuclide therapy.

Institution : Laboratoire de Physique des 2 Infinis Irène Joliot Curie (IJCLab, UMR 9012), bâtiment 440, Campus d'Orsay, 91406 Orsay Cedex

Availability : à partir de Décembre 2020-Janvier 2021

Summary of the project

Molecular radiotherapy is currently evolving thanks to the joint development of new tracers and innovative radionuclides, which open the field to a more targeted treatment of cancers. In that context, the large heterogeneity of absorbed doses and the range of effects observed, both in terms of toxicity and response, demonstrate that personalized dosimetry is essential to optimize the administered activity and better define tolerance doses. This relies on the quantification of the biodistribution and kinetics of the radiopharmaceutical at the level of the target and organs-at-risk. In clinical practice, such information is obtained during the planning process from the image of a pre-therapeutic radiotracer or, during treatment, using a counting probe. However, the best way to obtain a true quantification of the absorbed dose would be to make an image of the distribution and biokinetics of the radionuclide during treatment, which is not possible with conventional devices, due both to their performance (high activity, high energy gamma rays), ergonomics and availability (in order to access an accurate temporal sampling of the radiotracer kinetics).

This thesis proposal is part of the THIDOS project (Optimization of the individualized patient dosimetry in radioiodine therapy of thyroid diseases) whose objective is to propose new instrumental and methodological approaches aiming to strengthen the control of the dose delivered during radioiodine therapy of thyroid diseases by reducing the uncertainties associated to dose calculation. This project is mainly based on the development of a high spatial resolution mobile gamma camera specifically designed to quantitatively measure at the patient's bedside the biokinetics of ^{131}I in the thyroid and organs at risk (salivary glands) before and after treatment administration. The second axis focuses on the analysis of the reliability and quality of dose calculations based on the integration of various input data (functional and anatomical, pharmacokinetic), including those provided by the novel high-resolution camera, into computational dosimetry models. A clinical feasibility study, conducted as part of the treatment of differentiated thyroid cancers and benign thyroid diseases, will then aim to demonstrate the contribution of our developments to better correlate the actual dose delivered to the expected one, as well as to the observed clinical effects (destruction of tumor remnants, thyroid function, toxicity on salivary glands). This project is carried out in collaboration between the IJCLab, IRSN (Internal dose assessment laboratory of the Internal Dosimetry Department) and the Claudius Régaud Institute (IUCTO, Toulouse). It is funded by the Cancer Plan (INSERM).

A first feasibility prototype of the ambulatory gamma camera (5x5 cm² field of view) has been developed on the basis of instrumental solutions already developed at our laboratory (inorganic scintillators and silicon photomultiplier arrays). Its evaluation on phantom sources showed very promising results in line with theoretical estimates. In the continuity of this first feasibility study, the THIDOS project is articulated around four main objectives which constitute the core of the thesis proposal:

- 1) To develop a new clinical prototype of the mobile camera optimized in terms of field of view ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) and performance (counting rate, sensitivity) to meet the constraints of controlling the dose delivered to the thyroid and organs at risk before and during ^{131}I treatment. Characterize the photodetection module and validate the collimators designed by Monte Carlo simulation.
- 2) Characterize and calibrate the camera response (spatial/energy resolution and sensitivity) for quantification. Implement and validate correction methods (partial volume effect for small targets or heterogeneous uptakes, diffusion, dead time) using physical and digital 3D phantoms (thyroid phantoms with inserts and specific phantom of salivary glands).
- 3) Evaluate the accuracy and robustness of the protocol for quantifying the activity in the thyroid and organs-at-risk (correction methods, acquisition time, number of angular views, ...) using 3D phantoms mimicking the treatment of benign thyroid diseases or differentiated thyroid cancers. Compare the performance of the mobile camera to those achieved with conventional systems (planar gamma camera, SPECT, gamma counting probe).
- 4) To clinically evaluate the dosimetric interest of the camera in the treatment of cancers and benign thyroid diseases.

Applicant profile : The ideal candidate will have a background in subatomic or medical physics. He/she should have a strong interest for instrumentation, involving simulation-based design, development and characterization of imaging devices. Skills in dosimetry would be considered positively. More generally, a good background in computed sciences is required. Finally, the multidisciplinary nature of the proposed topic will require rigour and a sense of relationship to interact with the different partners (engineer, radiophysicist, nuclear physician) and to coordinate the actions of the different parts of the project.

Thesis scholarship : The 3 years of thesis are jointly funded by the CNRS and the IJCLab laboratory.

Contact : Send CV and application letter to Laurent Ménard (menard@imnc.in2p3.fr).