

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

**Mots clés :** Imagerie gamma, instrumentation nucléaire, simulation Monte-Carlo, reconstruction d'image, radiothérapie interne vectorisée, dosimétrie

**Résumé :** 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 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 avant et au cours du traitement. En pratique, ce protocole n'est pas toujours possible avec les dispositifs conventionnels, à la fois pour des raisons de performances (fortes activités, gammas de haute énergie), d'ergonomie et de disponibilité (afin de pouvoir accéder à un échantillonnage temporel précis de la cinétique du radiotracer). Ces lacunes, combinées à une grande disparité de méthodologie à travers les différents centres cliniques, entraînent de trop fortes incertitudes sur la dose absorbée, ce qui limite l'intérêt clinique de la dosimétrie personnalisée. Cette thèse s'inscrit dans le cadre du projet THIDOS 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. Le premier axe de cette thèse concernait le développement d'une gamma-caméra ambulatoire à haute résolution spatiale dédiée à l'imagerie quantitative lors de

la phase de planification et au cours du traitement pour le contrôle de la dose délivrée. La gamma-caméra portable développée possède un champ de vue de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  et est basée sur un collimateur haute-énergie à trous parallèles en tungstène (impression 3D laser), associé à un système de détection composé d'un scintillateur inorganique monolithique couplé à une matrice de photomultiplicateurs siliciums. L'ensemble a été protégé par un blindage conçu par simulation Monte-Carlo pour optimiser le rapport signal-sur-bruit de détection tout en minimisant les dimensions de la caméra. La géométrie du collimateur a aussi été optimisée par simulation Monte-Carlo, deux géométries complémentaires interchangeables ont été retenues. Les propriétés intrinsèques du détecteur (résolution spatiale et en énergie, capacité de comptage) ont été optimisées et caractérisées précisément. La caméra a été intégrée afin d'obtenir un prototype clinique complètement opérationnel. Ce prototype a été étalonné à l'aide de sources géométriques d'iode-131. Une résolution spatiale et une sensibilité globales de 5.2 mm FWHM et 15 cps/MBq ont été mesurées à une distance de 5 cm avec le collimateur haute-résolution, et 10 mm FWHM et 70 cps/MBq avec le collimateur haute-sensibilité. Le deuxième axe de cette thèse portait sur l'optimisation des protocoles d'analyse quantitative des images avec une évaluation précise des incertitudes. L'évaluation des performances de quantification a été menée sur des fantômes réalistes de thyroïde imprimés en 3D et remplis d'iode-131. Des algorithmes de filtrage et de segmentation automatique des images associées à une méthode d'étalonnage précise et un protocole de quantification optimisé ont permis d'atteindre des résultats très prometteurs, avec une erreur de quantification et une incertitude moyennes respectivement de 3.6% et  $\pm 10\%$ .

**Title :** Development and assessment of a portable gamma camera for absorbed dose control in internal radionuclide therapy

**Keywords :** Gamma imaging, nuclear instrumentation, Monte-Carlo simulation, image reconstruction, radionuclide therapy, dosimetry

**Abstract :** Internal radionuclide therapy is currently in great expansion, with the joint development of new tracers and innovative radionuclides opening the door to more targeted cancer treatment. In this context, the great heterogeneity of absorbed doses and the observed effects, both in terms of toxicity and response, demonstrate that personalized dosimetry is essential to optimize the administered activity and better define tolerance doses. This must be based on precise quantification of the biodistribution and biokinetics of the radiopharmaceutical at target level and in organs at risk. In theory, the best way to assess absorbed dose is by performing quantitative imaging to estimate the biodistribution and biokinetics of the radionuclide before and after treatment administration. In practice, however, this is not always possible with conventional imaging devices, because of performance (high activity, high-energy gammas), ergonomics and availability (in order to access precise time sampling of radiotracer kinetics) limitations. These shortcomings, combined with a wide disparity in methodology across different clinical centers, lead to excessive uncertainties in absorbed dose, limiting the clinical value of personalized dosimetry. This thesis is part of the THIDOS project, the aim of which is to propose new instrumental and methodological approaches to improve the control of the delivered dose during radioiodine treatment for thyroid disease, by reducing uncertainties in dose estimation. The first aspect of this thesis concerned the development of a high spatial resolution portable gamma camera dedicated to quantitative imaging during the planning

phase and during treatment to control the delivered dose. The portable gamma camera developed has a field of view of  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  and is based on a high-energy parallel-holes tungsten collimator (3D laser printing), combined with a detection system consisting of a monolithic inorganic scintillator coupled to a matrix of silicon photomultipliers. The camera was protected by a shielding designed by Monte-Carlo simulation to optimize the signal-to-noise ratio while minimizing camera dimensions. The collimator geometry was also optimized by Monte-Carlo simulation, which led to the choice of using two complementary interchangeable collimator geometries. The detector's intrinsic properties (spatial and energy resolution, counting capacity) were optimized and precisely characterized. The camera was integrated to produce a fully operational clinical prototype. This prototype was calibrated using geometric iodine-131 sources. Overall spatial resolution and sensitivity of 5.2 mm FWHM and 15 cps/MBq were measured at a distance of 5 cm with the high-resolution collimator, and 10 mm FWHM and 70 cps/MBq with the high-sensitivity collimator. The second focus of this thesis was the optimization of quantitative image analysis protocols, with precise evaluation of uncertainties. Quantification performance was assessed on realistic 3D-printed thyroid phantoms filled with iodine-131. Image filtering and automatic segmentation algorithms combined with a precise calibration method and an optimized quantification protocol enabled very promising results to be achieved, with a mean quantification error and uncertainty of 3.6% and  $\pm 10\%$  respectively.

