

Université de Montréal

Calcul dosimétrique en curiethérapie par particules alpha
en incluant la modélisation de la diffusion

par

Patrick Chevé

Département de physique
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en physique

avril 2022

Université de Montréal

Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé

**Calcul dosimétrique en curiethérapie par particules alpha
en incluant la modélisation de la diffusion**

présenté par

Patrick Chevé

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Patrick Dufour

(président-rapporteur)

Jean-François Carrier

(directeur de recherche)

Yuji Kamio

(codirecteur)

Paul Charbonneau

(codirecteur)

Alain Vincent

(membre du jury)

Résumé

La curiethérapie est une méthode pour traiter les tumeurs cancéreuses qui consiste à placer à leur proximité des sources radioactives dont les rayonnements endommagent les cellules et mènent éventuellement à leur destruction. En curiethérapie conventionnelle, les sources utilisées sont scellées et seuls des rayonnements bêta et gamma s'en échappent. Dans une méthode de curiethérapie récemment commercialisée, la source n'est pas scellée et permet à des radionucléides, situés à quelques nanomètres sous sa surface, de s'échapper par mouvement de recul lors de leur désintégration. Ces radionucléides se diffusent par la suite dans la tumeur tout en poursuivant une chaîne de désintégration au cours de laquelle ils émettent principalement des particules alpha. L'énergie déposée par les particules alpha par unité de masse de tissu tumoral constitue la dose alpha. Les outils numériques de la curiethérapie conventionnelle ne tiennent pas compte de la diffusion des émetteurs et sont de ce fait inaptes à calculer correctement la distribution spatiale de la dose alpha. Le travail présenté ici avait pour but de développer des outils numériques incluant la modélisation de la diffusion, permettant ainsi un calcul adéquat de la distribution de dose. La méthode des volumes finis a été utilisée pour développer des modèles en une, deux et trois dimensions, en coordonnées cylindriques et cartésiennes. Ces modèles déterminent où et quand se produisent les désintégrations, une information clé dans ce travail qui pourra aussi être utilisée dans des travaux futurs comme donnée d'entrée des outils numériques de la curiethérapie conventionnelle pour calculer les doses bêta et gamma.

Mots-clés : dosimétrie, curiethérapie, alpha, diffusion, volumes finis.

Abstract

Brachytherapy is a method for treating cancerous tumors which consists of placing near them radioactive sources whose radiation damages cells which eventually leads to their destruction. In conventional brachytherapy, the sources are sealed and only beta and gamma radiations escape. In a recently commercialized method of brachytherapy, the source is not sealed and allows radionuclides, located a few nanometers below its surface, to be released by recoil during their decay. These radionuclides then diffuse into the tumor while continuing to follow a decay chain during which they mainly emit alpha particles. The energy deposited by alpha particles per unit mass of tumor tissue constitutes the alpha dose. The numerical tools of conventional brachytherapy do not take into account the diffusion of emitters and are therefore unable to correctly calculate the spatial distribution of the alpha dose. The work presented here aimed at developing numerical tools including diffusion modeling, thus allowing an adequate calculation of the dose distribution. The finite volume method was used to develop models in one, two and three dimensions, in cylindrical and Cartesian coordinates. These models determine where and when radioactive decays occur, a key information in this work having also the potential of being used in future work as an input data for conventional brachytherapy numerical tools to calculate beta and gamma doses.

Keywords: dosimetry, brachytherapy, alpha, diffusion, DaRT, finite volumes.

Table des matières

Résumé	5
Abstract	7
Liste des tableaux	11
Liste des figures	13
Liste des sigles et des abréviations	15
Remerciements	19
Chapitre 1. Introduction	21
1.1. Contexte	21
1.1.1. Le cancer	21
1.1.2. La radiothérapie	23
1.1.2.1. Les rayonnements ionisants	23
1.1.2.2. Les dommages à l'ADN	24
1.1.2.3. Les types de radiothérapie	25
1.1.3. La curiethérapie conventionnelle	26
1.1.4. La curiethérapie par particules alpha	27
1.2. Le modèle <i>Diffusion-Leakage</i>	29
1.3. Problématique et buts du projet de recherche	32
1.4. Méthodologie	33
1.5. Contributions	36
Chapitre 2. Article	39
Abstract	39
2.1. Introduction	40
2.2. A finite volume approach to solve the Diffusion-Leakage model	41
2.2.1. The Diffusion-Leakage model	41

2.2.1.1.	Assumptions.....	41
2.2.1.2.	Parameters.....	43
2.2.1.3.	Mathematical formulation.....	44
2.2.2.	The finite volume approach.....	45
2.3.	Numerical solutions for 1D simulations in cylindrical coordinates: Model validation and sensitivity study.....	50
2.3.1.	General considerations.....	50
2.3.2.	Model validation.....	50
2.3.3.	Sensitivity study.....	51
2.3.3.1.	Variation of the desorption probabilities.....	52
2.3.3.2.	Variation of the diffusion lengths.....	53
2.3.3.3.	Variation of the ^{212}Pb leakage probability.....	55
2.4.	Numerical solutions for 2D simulations in cylindrical coordinates: Impact of the source geometry.....	56
2.4.1.	General considerations.....	56
2.4.2.	The hollow cylinder.....	56
2.5.	Numerical solutions for 2D simulations in Cartesian coordinates: Induced anisotropy and superposition error.....	58
2.5.1.	General considerations.....	58
2.5.2.	Induced anisotropy.....	58
2.5.3.	Superposition error.....	60
2.6.	Numerical solutions for 3D simulations in Cartesian coordinates: A step towards the simulation of a realistic heterogeneous tumor.....	62
2.7.	Summary and conclusion.....	63
2.A.	Appendix A. Numerical schemes for 1D, 2D and 3D simulations.....	65
2.A.1.	Numerical schemes for 1D simulations in cylindrical coordinates.....	65
2.A.2.	Numerical schemes for 2D simulations.....	69
2.A.2.1.	Cylindrical coordinates.....	69
2.A.2.2.	Cartesian coordinates.....	75
2.A.3.	Numerical scheme for 3D simulations in Cartesian coordinates.....	78
Chapitre 3.	Conclusion.....	89
Références bibliographiques	93

Liste des tableaux

1.1	Paramètres des processus physiques.	31
2.A.1	Stencil coefficients for 1D simulations in cylindrical coordinates.	68
2.A.2	Stencil coefficients for 2D simulations in cylindrical coordinates.	73
2.A.3	Stencil coefficients for 2D simulations in Cartesian coordinates.	77
2.A.4	Stencil coefficients for 3D simulations in Cartesian coordinates.	87

Liste des figures

1.1	Schéma de la chaîne de désintégration du radium ^{224}Ra	27
1.2	Le modèle <i>Diffusion-Leakage</i>	30
1.3	Méthodologie : modèles de complexité croissante.	34
2.2.1	The ^{224}Ra decay chain and the Diffusion-Leakage model.....	42
2.2.2	The process of domain definition and FVs creation.	47
2.2.3	1D, 2D, and 3D stencils for the TPFA scheme.....	47
2.3.1	Validation of 1D solutions in cylindrical coordinates.	51
2.3.2	Relative position of the 1 Gy, 10 Gy, and 100 Gy alpha particle isodoses.....	52
2.3.3	Sensitivity study: $P_{des}(Rn)$ and $P_{des}^{eff}(Pb)$	53
2.3.4	Sensitivity study: L_{Rn} , L_{Pb} , and L_{Bi}	54
2.3.5	Sensitivity study: $P_{leak}(Pb)$	55
2.4.1	Effect of the DaRT source geometry (hollow cylinder or solid cylinder).....	57
2.5.1	Approximate “pixelized” representation of the circular section of the source.....	59
2.5.2	Isotropy error and relative error.	59
2.5.3	Variation of the 1 Gy, 10 Gy and 100 Gy isodose positions due to anisotropy.....	60
2.5.4	Direct simulation of two cylindrical sources in 2D Cartesian coordinates.	61
2.5.5	Superposition error and relative error.....	62
2.6.1	Orthogonal slicing of the 3D distribution of the total alpha dose.....	63
2.A.1	FV types for a 1D simulation in cylindrical coordinates.....	66
2.A.2	FV types for a 2D simulation in cylindrical coordinates.....	70
2.A.3	FV types for a 2D simulation in Cartesian coordinates; 1 source.....	75
2.A.4	FV types for a 2D simulation in Cartesian coordinates; 2 sources.	76
2.A.5	FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($z = 0$); 1 source.	79
2.A.6	FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($z = 0$); 2 sources.	79
2.A.7	FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($0 < z < L/2$); 1 source. .	80

2.A.8	FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($0 < z < L/2$); 2 sources.	80
2.A.9	FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($z = L/2$); 1 source.....	81
2.A.10	FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($z = L/2$); 2 sources.....	81
2.A.11	FV types for a 3D simulation in Cartesian coord. ($L/2 < z < z_{max}$); 1 source. . .	82
2.A.12	FV types for a 3D simulation in Cartesian coord. ($L/2 < z < z_{max}$); 2 sources. .	82
2.A.13	FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($z = z_{max}$); 1 source.	83
2.A.14	FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($z = z_{max}$); 2 sources. . . .	83

Liste des sigles et des abréviations

0D	0 dimension, en considérant l'espace globalement
0D+	0 dimension, en considérant l'espace comme plusieurs régions
1D	1 dimension
2D	2 dimensions
3D	3 dimensions
AAPM	Association américaine des physiciens en médecine, de l'anglais <i>American Association of Physicists in Medicine</i>
ABG	Groupe australasien de curiethérapie, de l'anglais <i>Australasian Brachytherapy Group</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
B	Arrière, de l'anglais <i>Back</i>
BC	Condition limite, de l'anglais <i>Boundary Condition</i>
Bi	Bismuth
Bq	Becquerel (unité, $\text{Bq} = \text{s}^{-1}$)
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Ci	Curie (unité, $\text{Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$)
CRCHUM	Centre de recherche du CHUM
D	Bas, de l'anglais <i>Down</i>
DaRT	Curiethérapie par particules alpha, de l'anglais <i>Diffusing alpha-emitters Radiation Therapy</i>
des, désorp	Désorption
diff	Diffusion
DL	Diffusion-fuites, de l'anglais <i>Diffusion-Leakage</i>

eff	Effectif
eqv	Équivalent
err	Erreur
ext	Externe ou extérieur
F	Avant, de l'anglais <i>Front</i>
FD	Différence finie, de l'anglais <i>Finite Difference</i>
FE	Élément fini, de l'anglais <i>Finite Element</i>
FLUKA	Cascade fluctuante, de l'allemand <i>FLUktuierende KAskade</i>
FV	Volume fini, de l'anglais <i>Finite Volume</i>
GEANT	Geométrie et localisation, de l'anglais <i>GEometry ANd Tracking</i>
Gy	Gray (unité, Gy = J kg ⁻¹)
HDR	Haut débit de dose, de l'anglais <i>High Dose Rate</i>
int	Interne
LDR	Bas débit de dose, de l'anglais <i>Low Dose Rate</i>
leak	Fuites, de l'anglais <i>Leakage</i>
L	Gauche, de l'anglais <i>Left</i>
LET	Transfert d'énergie linéique, de l'anglais <i>Linear Energy Transfer</i>
LINAC	Accélérateur linéaire de particules, de l'anglais <i>Linear Accelerator</i>
max	Maximum
MC	Monte Carlo
MCNP	Monte Carlo N particules, de l'anglais <i>Monte Carlo N-Particle</i>
MDR	Moyen débit de dose, de l'anglais <i>Medium Dose Rate</i>
min	Minimum
nuc	Radionucléide
OER	Ratio de renforcement de l'effet biologique du rayonnement dû à la présence d'oxygène, de l'anglais <i>Oxygen Enhancement Ratio</i>

out	Extérieur, de l'anglais <i>outside</i>
Pb	Plomb
PHITS	Code de simulation de transport de particules et d'ions lourds, de l'anglais <i>Particle and Heavy Ion Transport code System</i>
Po	Polonium
R	Droit, de l'anglais <i>Right</i>
Ra	Radium
RBC	Globule rouge, de l'anglais <i>Red Blood Cell</i>
RBE	Efficacité biologique relative, de l'anglais <i>Relative Biological Effectiveness</i>
ref	Référence
rel	Relatif
Rn	Radon
src	Source
s.u.	Sans unité
Sv	Sievert (unité, $Sv = J\ kg^{-1}$)
Tl	Thallium
TNM	Tumeur, ganglion lymphatique, métastase, de l'anglais <i>Tumor, Node, Metastasis</i>
TPFA	Approximation du flux en utilisant deux points, de l'anglais <i>Two-Point Flux Approximation</i>
TPS	Logiciel de planification de traitement, de l'anglais <i>Treatment Planning Software</i>
tot	Total
tum	Tumeur
U	Haut, de l'anglais <i>Up</i>
VC	Centrés sur les sommets, de l'anglais <i>Vertex Centered</i>

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon équipe de direction composée de mon directeur Jean-François Carrier et de mes codirecteurs Yuji Kamio et Paul Charbonneau. Merci à Jean-François et Yuji de m'avoir donné la chance de travailler sur ce projet de recherche qui a suscité mon intérêt dès la première fois où il m'a été présenté, et merci à Paul d'avoir accepté de se joindre à l'équipe. Je trouve que vous faites un beau trio, équilibré et complémentaire. Je vous remercie tous les trois pour le temps que vous avez consacré à nos rencontres, à répondre à mes questions, et à me formuler vos commentaires et suggestions. Merci de m'avoir guidé, et de m'avoir fait bénéficier de vos connaissances. Merci pour votre enthousiasme contagieux vis-à-vis du projet et merci pour votre soutien et vos encouragements dans les moments plus difficiles de la rédaction.

J'aimerais ensuite remercier mes parents, Serge et Monique, qui m'ont toujours encouragé et soutenu dans la poursuite de mes rêves et l'accomplissement de mes projets. Merci d'avoir toujours eu à coeur mon succès. Merci aussi à mes soeurs Josée-Pascale et Nathalie, je vous trouve inspirantes avec toute l'énergie que vous mettez dans vos projets, autant personnels que professionnels. Vous êtes de vrais modèles.

Finalement, j'aimerais remercier Sylvie, ma compagne et chercheuse scientifique préférée. Merci pour ta patience et ta compréhension, merci pour ton écoute et tes bons conseils, merci pour ta présence et ta bienveillance.

Chapitre 1. Introduction

1.1. Contexte

1.1.1. Le cancer

Le corps humain compte environ 37 000 milliards de cellules (Bianconi et al. 2013). Ce sont les gènes, présents dans l'ADN de chacune d'entre elles, qui contrôlent leur développement, leur travail, leur division, et leur mort. Suite à une mutation génétique, une cellule peut se développer anormalement, ne pas atteindre la maturité nécessaire à l'accomplissement de son travail ou se diviser de façon incontrôlée et désordonnée. La prolifération d'une telle cellule, qualifiée de « cancéreuse », peut mener à la formation d'une tumeur maligne (c.-à-d. un cancer) dont la croissance aurait pour conséquence d'envahir et d'endommager les tissus et les organes d'un individu.

Il existe différents types de cancers qu'on distingue généralement en faisant référence à la partie du corps, l'organe ou le type de cellule où le cancer a pris naissance. Ainsi on peut parler par exemple de cancers des voies aérodigestives supérieures (partie du corps), de cancer de la prostate (organe), de carcinome, de sarcome, ou encore de mélanome (types de cellules).

La façon dont les cellules cancéreuses s'agrègent entre elles peut aussi servir à qualifier les types de cancer. Ainsi, une tumeur est dite « solide » lorsque les cellules cancéreuses qui la composent s'agglutinent pour former une masse. C'est notamment le cas pour le carcinome, le sarcome et le mélanome. D'un autre côté, pour les cancers du sang tels la leucémie, le lymphome et le myélome multiple, les cellules cancéreuses peuvent augmenter en nombre sans nécessairement former de masse.

Afin de décrire de manière standardisée la sévérité des cancers, différents systèmes de stadification ont été développés. Le système le plus employé pour attribuer un stade aux tumeurs cancéreuses solides est le « TNM ». Dans cet acronyme anglais, le « T » signifie « tumor » (tumeur), le « N » signifie « lymph node » (ganglion lymphatique) et le « M » signifie « metastasis » (métastase). À chaque lettre est associé un nombre. Pour le « T », un nombre

de 1 à 4 réfère à la taille de la tumeur, à son étendue dans le tissu où elle a pris naissance et à sa propagation dans les tissus voisins. Un nombre élevé correspond à une tumeur plus grosse et plus étendue. Pour le « N », un nombre de 0 à 3 réfère à la propagation des cellules cancéreuses aux ganglions lymphatiques. Zéro signifie que des cellules cancéreuses n'ont été détectées dans aucun ganglion et 3 qu'elles ont été détectées dans un grand nombre de ganglions. Finalement, pour le « M », le nombre 0 ou 1 réfère à la propagation de la tumeur à d'autres parties du corps, c.-à-d. à la formation de métastases. Zéro correspond à une absence de métastase et 1 correspond à la présence d'une ou plusieurs métastases. Ainsi, à une tumeur de petite taille s'étant propagée aux ganglions lymphatiques mais pas à d'autres parties du corps, on pourrait attribuer le stade « T2, N1, M0 ». Souvent, un stade global tenant compte des valeurs des nombres T, N, et M est aussi attribué et donné par un chiffre romain de I à IV. À noter, le stade TNM et le stade global ont une signification particulière pour chaque type de cancer. Ainsi « T2 » pour un cancer du sein pourrait signifier que la tumeur mesure entre 2 et 5 cm alors que « T2 » pour un cancer de la prostate pourrait signifier que la tumeur est palpable par le médecin lors d'un toucher rectal et observable à l'imagerie. Le stade du cancer, combiné à d'autres facteurs tels que l'âge et l'état de santé général, est une information essentielle pour définir le plan de traitement d'un patient.

Il existe différentes méthodes de traitement du cancer. Elles ont toutes comme objectif d'éliminer les cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules saines. Certaines méthodes sont qualifiées de « systémiques » car elles agissent dans l'ensemble du corps tandis que d'autres sont qualifiées de « locales » car elles agissent à un endroit précis. Les méthodes de traitement les plus communes sont la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie.

La chirurgie est une méthode locale qui consiste à retirer la tumeur cancéreuse du corps du patient. C'est la méthode principale pour traiter les tumeurs solides, spécialement lorsqu'elles sont découvertes à un stade précoce et qu'elles ne se sont pas encore propagées (p. ex. pour un carcinome in situ pour lequel les cellules malignes n'ont pas encore traversé la membrane basale).

La chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie sont des méthodes systémiques qui reposent sur la prise de médicaments. En chimiothérapie, les médicaments agissent directement sur les cellules cancéreuses en les détruisant ou en freinant leur multiplication. En hormonothérapie, les médicaments agissent de façon indirecte en bloquant la production d'hormones qui favorisent la multiplication des cellules cancéreuses, et en immunothérapie les médicaments agissent aussi de façon indirecte mais cette fois en stimulant le système immunitaire afin qu'il se défende plus efficacement contre le cancer.

La radiothérapie est la méthode de traitement d'intérêt dans le cadre de ce mémoire. Elle est discutée en détail dans la prochaine section.

1.1.2. La radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement dont le principe consiste à détruire une tumeur en l'exposant à des rayonnements ionisants. Cette exposition a pour but d'endommager l'ADN des cellules cancéreuses à un point tel qu'elles n'arrivent plus à croître et à se diviser.

1.1.2.1. Les rayonnements ionisants

Deux modes d'ionisation sont possibles pour les rayonnements ionisants: l'ionisation directe et l'ionisation indirecte. L'ionisation directe est réalisée par des particules chargées (p. ex. électrons, protons, particules alpha) qui déposent leur énergie lors d'interactions coulombiennes avec les électrons orbitaux des atomes du milieu absorbeur. L'ionisation indirecte, de son côté, est réalisée par des particules neutres (p. ex. neutrons, photons) qui déposent leur énergie en deux étapes. Dans un premier temps une interaction avec le milieu absorbeur mène à l'émission d'une particule chargée, puis, dans un second temps, la particule chargée dépose son énergie de la façon décrite précédemment pour une ionisation directe.

En plus d'être classés selon leur mode d'ionisation, les rayonnements ionisants sont aussi classés selon leur densité d'ionisation. Celle-ci est caractérisée par le « LET », acronyme anglais signifiant « linear energy transfer » (transfert d'énergie linéique), dont les valeurs sont généralement données en $keV/\mu m$. Le LET est un concept simplifié représentant la valeur moyenne de l'énergie par unité de longueur déposée lors de l'ionisation d'un milieu par une particule ionisante d'une énergie initiale donnée. À noter, pour un type de rayonnement donné, plus l'énergie initiale d'une particule ionisante est élevée, plus son LET sera faible et plus sa pénétration du milieu sera élevée. Pour différents types de rayonnement avec des particules ionisantes possédant la même énergie initiale, plus le LET est élevé, plus la pénétration du milieu sera faible (et vice-versa). La valeur de LET est à la fois une moyenne d'ensemble (pour plusieurs particules d'une même énergie initiale) et une moyenne spatiale (pour l'énergie variable, décroissante, de chaque particule au fur et à mesure qu'elle dépose de l'énergie le long de son parcours).

Une valeur d'environ $10 keV/\mu m$ est utilisée pour séparer les rayonnements ionisants en deux catégories: celle des bas LET (faible densité d'ionisation), et celle des hauts LET (forte densité d'ionisation) (Podgorsak 2005). De manière générale, pour les énergies considérées en radiothérapie, la catégorie des bas LET regroupe les rayonnements d'électrons, de protons et de photons (rayons X et gamma). La catégorie des hauts LET regroupe quant à elle les rayonnements de neutrons, de particules alpha, d'ions de carbone et d'autres ions lourds.

1.1.2.2. Les dommages à l'ADN

En radiothérapie, la nature et la sévérité des dommages à l'ADN des cellules cancéreuses sont directement liées au LET des rayonnements ionisants utilisés. Les rayonnements de bas LET endommagent l'ADN principalement de façon indirecte en initiant la formation de radicaux libres qui par la suite s'attaquent à l'ADN. Les lésions ainsi créées aux brins d'ADN sont généralement peu sévères sur une base individuelle mais leur grand nombre et leur rythme élevé peuvent faire en sorte que la cellule s'endommage plus rapidement qu'elle ne puisse se réparer, la menant à son incapacité à se diviser et éventuellement à sa mort. Les rayonnements de haut LET, de leur côté, endommagent plutôt l'ADN de façon directe lorsque le parcours à forte densité d'ionisation d'une particule croise une double hélice d'ADN. Il en résulte généralement des lésions sévères et complexes sur les deux brins d'ADN, difficilement réparables par la cellule. Par exemple, le passage dans le noyau cellulaire d'une seule particule alpha issue d'une désintégration radioactive peut avoir entre 20 et 40% de chance de mener à sa perte (Prise et al., 2005).

Les dommages aux cellules cancéreuses résultant d'un traitement de radiothérapie sont évalués à l'aide de la « dose absorbée » dont l'unité est le gray (symbole Gy, $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J} / \text{kg}$). La dose absorbée correspond à l'énergie déposée localement par unité de masse du tissu traité.

Lorsqu'un traitement combine plusieurs types de rayonnement et qu'on désire évaluer leur action combinée, les concepts de « RBE » et de « OER », respectivement de l'anglais « relative biological effectiveness » et « oxygen enhancement ratio », deviennent essentiels. La valeur de RBE, comme son nom l'indique en anglais, permet de relativiser l'efficacité biologique de différents types de rayonnement ionisant en tenant compte entre autres de la nature de la particule impliquée, de son énergie, de son LET, de la nature du tissu traité et de l'effet biologique examiné (p. ex. la mort cellulaire). Comme le mentionne Hall et Giaccia (2012), le *National Bureau of Standards* a défini en 1954 le RBE par:

$$RBE = \frac{D_{250}}{D_R}$$

où D_{250} est un faisceau de rayons-X de 250 MeV qui sert habituellement de référence. Par exemple, si pour le traitement d'un cancer du foie on s'intéressait à la mort cellulaire résultant d'un traitement de radiothérapie combinant des photons gamma et des particules alpha, qu'une valeur de RBE de 1 était attribuée aux photons gamma de bas LET (Chermat et al. 2022) et qu'une valeur de 5 était attribuée aux particules alpha de haut LET (Chermat et al. 2022), ceci signifierait qu'une dose absorbée de 10 Gy de rayonnement alpha a le même effet biologique qu'une dose absorbée de 50 Gy de rayonnement gamma.

Lorsque les doses de différents types de rayonnement sont combinées, c'est la « dose équivalente » qui est utilisée au lieu de la dose absorbée. Son unité est le sievert (symbole Sv, $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J} / \text{kg}$). Dans l'exemple précédent la dose équivalente aurait donc été de 60 Sv.

Le OER pourrait être traduit en français par « ratio de renforcement de l'effet biologique du rayonnement dû à la présence d'oxygène ». Sa définition mathématique est le rapport entre la dose absorbée par des cellules hypoxiques (sans oxygène) et la dose absorbée par des cellules bien oxygénées, pour un même effet biologique (Podgorsak 2005):

$$OER = \frac{D_{R, \text{ sans } O_2}}{D_{R, \text{ avec } O_2}}.$$

La valeur du OER est d'environ 3 pour les rayonnements de bas LET et de 1.5 pour les rayonnements de haut LET (Podgorsak 2005). Ainsi, une dose de 1 Gy de rayonnement gamma (bas LET) sur un tissu bien oxygéné serait nécessaire pour obtenir le même effet biologique qu'une dose de 3 Gy du même rayonnement sur un tissu hypoxique.

1.1.2.3. Les types de radiothérapie

Il existe plusieurs types de radiothérapie regroupés en deux catégories, interne et externe, selon la position de la source de rayonnement par rapport au corps du patient traité.

En radiothérapie externe, le rayonnement provient généralement d'un appareil appelé accélérateur linéaire de particules (LINAC) situé à proximité du patient et dont le rayonnement doit éventuellement traverser une partie du corps pour atteindre la tumeur à traiter lorsque celle-ci n'est pas située en surface. Il s'agit d'une méthode de traitement locale. Dans ce type de radiothérapie, la dose totale prescrite est souvent subdivisée en plus petites doses appelées « fractions » qui peuvent être données selon diverses modalités. Par exemple, pour un cancer du sein, une prescription typique serait une dose totale de 50 Gy administrée en 25 fractions de 2 Gy (El-Sherif et al. 2016), à raison de 1 fois par jour, 5 jours consécutifs par semaine suivis de 2 jours de repos, pendant 5 semaines.

En radiothérapie interne, le rayonnement provient plutôt d'une source radioactive située à l'intérieur du patient. Cette méthode de traitement peut être systémique ou locale selon qu'il s'agisse respectivement de radiothérapie vectorisée ou de curiethérapie.

En radiothérapie vectorisée, la source radioactive est un médicament radiopharmaceutique. Il est administré par voie orale ou par injection intraveineuse, circule dans l'organisme, puis se fixe sur les cellules cancéreuses ciblées. Ces cellules sont irradiées lors de la désintégration de l'élément radioactif du radiopharmaceutique. Ce type de radiothérapie est typiquement utilisé pour traiter des microtumeurs. Les radiopharmaceutiques employés sont le plus souvent à base d'iode 131 pour traiter la glande thyroïde (rayonnement bêta), à base d'yttrium 90 pour traiter le foie (rayonnement bêta) ou à base de radium 223 pour traiter

les métastases osseuses du cancer de la prostate (rayonnement alpha). Les prescriptions sont généralement données en termes d'activité (Bq) plutôt qu'en termes de dose (Gy).

En curiethérapie, la source radioactive est implantée directement, ou à proximité, de la tumeur solide traitée. Ceci présente deux avantages intéressants par rapport à la radiothérapie externe. Premièrement, la dose déposée par le rayonnement est très localisée autour de la source, ce qui permet d'épargner davantage les tissus sains environnant la tumeur. Deuxièmement, l'implantation de la source fait en sorte que sa position par rapport à la tumeur est moins sensible aux mouvements du patient (ou de la tumeur elle-même) au cours du traitement. On distingue la curiethérapie « conventionnelle », basée sur l'utilisation de rayonnements bêta ou gamma, de la plus récente curiethérapie par particules alpha. Les deux sections suivantes discuteront plus en détail de ces méthodes.

1.1.3. La curiethérapie conventionnelle

En curiethérapie conventionnelle, la source radioactive implantée est enfermée dans une capsule scellée. Le radioisotope qui la compose ainsi que les radionucléides liés à sa chaîne de désintégration ne peuvent s'en échapper. Seuls les rayonnements produits (bêta, gamma) arrivent à traverser la capsule pour atteindre les cellules cancéreuses de la tumeur.

Étant donné le bas LET des rayonnements de la source, les dommages à l'ADN des cellules cancéreuses sont surtout produits de façon indirecte (par la formation puis l'action de radicaux libres) et l'efficacité biologique du traitement est affectée par le niveau d'oxygénation de la tumeur.

Différents types de traitement peuvent être distingués selon le débit de dose (en Gy/h) avec lequel le rayonnement est délivré. Le « LDR », de l'anglais « low dose rate » (bas débit de dose), est caractérisé par des valeurs pouvant aller jusqu'à 2 Gy/h, le « MDR », de l'anglais « medium dose rate » (moyen débit de dose), est caractérisé par des valeurs allant de 2 à 12 Gy/h et le « HDR », de l'anglais « high dose rate » (haut débit de dose), est quant à lui caractérisé par des valeurs dépassant 12 Gy/h. Les traitements les plus fréquents utilisent le LDR et le HDR. Pour le LDR, les implants sont généralement permanents et la source est constituée de radionucléides tels que le palladium 103 (rayonnement gamma), le ruthénium 106 (rayonnement bêta) et l'iode 125 (rayonnement gamma). Pour le HDR, les implants sont plutôt temporaires et la source est généralement constituée d'iridium 192 (rayonnement gamma). Dans le cas du HDR, la dose totale est habituellement livrée en plusieurs fractions (de 2 à 5), de 5 à 20 Gy chacune.

Sans égard au débit de la dose, sa distribution spatiale, autant pour les rayonnements bêta que gamma, est gouvernée par la loi du carré inverse ainsi que par l'atténuation et la diffusion (des photons ou des électrons) dans le tissu traité.

1.1.4. La curiethérapie par particules alpha

La curiethérapie par particules alpha est connue en anglais sous l’acronyme « DaRT » pour « Diffusing alpha-emitters Radiation Therapy » (radiothérapie par émetteurs de particules alpha se diffusant). Cette méthode a été présentée pour la première fois dans la publication de Arazi et al. (2007). La physique de la méthode a par la suite été discutée en détail dans la publication de Arazi (2020). Dans ce type de curiethérapie, la source est constituée d’un court et fin cylindre en acier inoxydable à l’intérieur duquel, jusqu’à quelques nanomètres sous sa surface, ont été logés des atomes du radioisotope radium 224. Ceux-ci suivent une chaîne de désintégration au cours de laquelle sont formés six radionucléides (radon 220, polonium 216, plomb 212, bismuth 212, polonium 212, thallium 208) et finalement un atome stable, le plomb 208. Cette chaîne de désintégration est présentée à la figure 1.1.

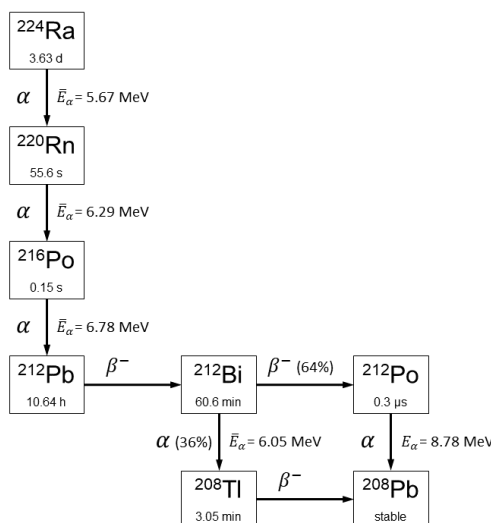


Figure 1.1. Schéma de la chaîne de désintégration du radium 224. Cette figure est une reproduction adaptée et corrigée de celle présentée par Arazi et al. (2007).

Parmi les six radionucléides formés, quatre sont issus d’une désintégration alpha (radon 220, polonium 216, plomb 212, thallium 208) et deux d’une désintégration bêta (bismuth 212, polonium 212). Ceux issus d’une désintégration alpha ont un mouvement de recul beaucoup plus important (suite à la désintégration) que ceux issus d’une désintégration bêta. Contrairement à la curiethérapie conventionnelle, en curiethérapie par particules alpha la source radioactive n’est pas scellée. Ainsi, au cours du processus de désintégration du radium 224, les radionucléides issus d’une désintégration alpha, lorsqu’ils ne se situent pas trop profondément sous la surface de la source et que leur mouvement de recul est orienté favorablement, ont la possibilité de s’échapper dans le milieu traité (c.-à-d. la tumeur). C’est ce que l’on appelle la « désorption » de la source.

Les radionucléides libérés dans la tumeur y sont transportés principalement par des processus de diffusion, de convection interstitielle et de convection vasculaire (Arazi 2020). Ce transport est influencé par les propriétés chimiques des radionucléides et sa durée est caractérisé par leur demi-vie. Par exemple, le polonium 216 et le polonium 212 ont des demi-vies beaucoup plus courtes que celles des autres radionucléides (< 1 s). Ainsi, ils sont relativement peu transportés entre le moment de leur formation et le moment de leur désintégration. Le radon 220, quant à lui, avec une demi-vie de l'ordre de la minute, a davantage le temps d'être transporté. Étant donné sa nature chimiquement inerte, il le fait sans trop interagir avec les différentes molécules présentes dans le milieu. À l'opposé, le plomb 212 se lie rapidement à différentes protéines présentes. De plus, il est facilement capturé par les globules rouges et évacué de la tumeur lorsqu'il atteint des vaisseaux sanguins.

Les radionucléides qui ont été libérés dans la tumeur peuvent éventuellement arriver à s'en échapper. Cela peut survenir s'ils entrent dans la circulation sanguine (c'est ce qu'on qualifie de « fuite vasculaire ») ou simplement s'ils atteignent les tissus sains au-delà de la tumeur.

Dans un contexte de calcul dosimétrique en curiethérapie par particules alpha, il convient de distinguer trois régions de l'espace: la source, la tumeur, et l'extérieur de la tumeur. Il convient aussi de distinguer les trois types de rayonnement présents: alpha, bêta et gamma. En effet, bien que les deux modes de désintégration dans la chaîne du radium 224 soient alpha et bêta, des photons gamma accompagnent généralement les désintégrations suite à la désexcitation des radionucléides nouvellement formés. La région d'intérêt principale est bien entendu la tumeur mais il est primordial de bien quantifier ce qui y entre (à partir de la source) et ce qui en sort (vers le reste du corps).

Afin de calculer les distributions des doses absorbées des rayonnements alpha, bêta et gamma, il est nécessaire de connaître l'évolution temporelle de la distribution des émetteurs (c.-à-d. des différents radionucléides). Les émetteurs dont la distribution est nécessaire pour le calcul de la dose alpha dans la tumeur sont: le radon 220, le polonium 216, le plomb 212, le bismuth 212 et le polonium 212. Bien que le plomb 212 ne soit pas un émetteur de particules alpha, la connaissance de sa distribution est nécessaire au calcul des distributions des autres émetteurs de particules alpha situés plus loin dans la chaîne de désintégration. Les émetteurs dont la distribution est nécessaire pour le calcul des doses bêta et gamma dans la tumeur sont les mêmes que ceux pour la dose alpha, auxquels on ajoute le thallium 208. Une fois que les distributions des doses absorbées sont connues pour les trois types de rayonnement, ces doses peuvent être pondérées en tenant compte du RBE de chaque rayonnement. Elles peuvent finalement être combinées sous la forme d'une dose équivalente donnant une meilleure estimation des dommages qui seront faits aux cellules cancéreuses.

Une prescription typique pour un traitement de curiethérapie par particules alpha est une dose alpha de 10 Gy. Les sources peuvent être implantées de façon permanente ou temporaire (retirées après quelques jours), selon le type de cancer traité. Leur diamètre varie typiquement de 0.3 à 0.7 mm et leur longueur est habituellement de 1 ou 2 cm. Leur géométrie peut être celle d'un cylindre solide ou d'un cylindre creux. L'activité initiale en radium 224 à leur surface est typiquement de l'ordre de $3 \mu\text{Ci}/\text{cm}$.

Jusqu'à présent, la curiethérapie par particules alpha a surtout été employée pour traiter des carcinomes épidermoïdes (Popovtzer et al. 2020) mais elle est envisagée pour tous les types de tumeurs solides et dans le cadre du traitement de différents cancers (p. ex. sein, prostate, pancréas). La taille des tumeurs traitées varie généralement de quelques mm à 4 cm (Popovtzer et al. 2020). La taille minimale de la tumeur est liée à la taille de la zone qui peut être traitée par une source unique. Pour une tumeur trop petite, davantage de tissus sains que de tissus tumoraux risqueraient d'être endommagés. La taille maximale traitée est quant à elle liée à la difficulté qui surviendrait lors de la mise en place du traitement s'il fallait par exemple mettre en place des grandes quantités (p. ex. des centaines) d'implants.

L'avantage de la curiethérapie par particules alpha par rapport à la curiethérapie conventionnelle est d'utiliser des particules qui possèdent un haut LET, et donc un RBE élevé et un OER qui s'approche de l'unité (Podgorsak 2005). Par conséquent, les dommages causés aux cellules cancéreuses, en plus d'être sévères et complexes (et donc difficilement réparables), sont aussi peu sensible au niveau d'oxygénation du tissu, ce qui permet au traitement d'être efficace même dans le centre hypoxique de la tumeur.

Ce qui rend possible l'utilisation des particules alpha (de haut LET) en curiethérapie c'est avant tout le fait que la source ne soit pas scellée. Ceci permet aux radionucléides émetteurs de particules alpha d'être transportés à plusieurs mm de la source. Sans ce transport, principalement diffusif, la portée des particules alpha à partir de la source ne serait que de quelques dizaines de μm , rendant tout traitement impossible pour des tumeurs de plusieurs mm ou quelques cm de diamètre.

1.2. Le modèle *Diffusion-Leakage*

Le modèle *Diffusion-Leakage* (DL) représente de manière simplifiée la physique de la curiethérapie par particules alpha. Il a été introduit dans la publication de Arazi (2020). Arazi a solutionné ce modèle analytiquement afin de pouvoir calculer la distribution de la dose alpha pour une source ponctuelle. En superposant la solution de plusieurs sources ponctuelles il a aussi obtenu la distribution de la dose alpha pour des « sources ligne » de rayon infinitésimal. Le modèle est schématisé à la figure 1.2. Quatre processus physiques y sont considérés: la désintégration radioactive, la désorption à partir de la source, la diffusion dans la tumeur et les fuites vasculaires vers l'extérieur de la tumeur.

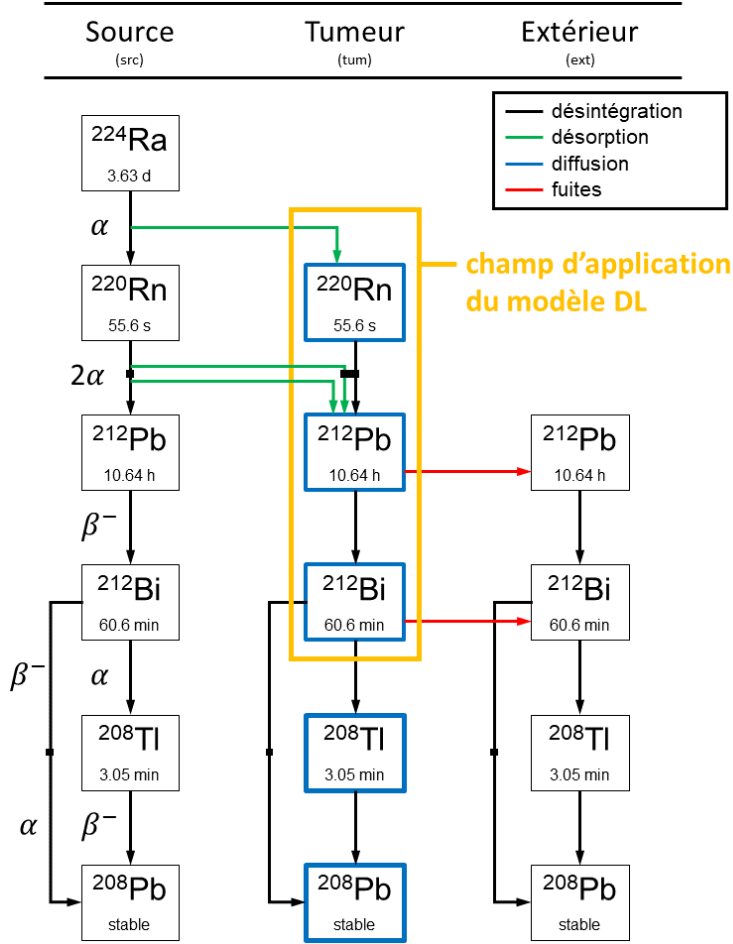


Figure 1.2. Modèle *Diffusion-Leakage* (DL). Les radionucléides ^{216}Po et ^{212}Po présents dans la chaîne de désintégration du ^{224}Ra à la figure 1.1 ont été réduits à des petits carrés noirs pour illustrer qu'ils ne font pas partie du modèle étant donnée leur très courte demi-vie. Des flèches vertes représentent la désorption à partir de la source et des flèches rouges représentent les fuites vasculaires vers l'extérieur de la tumeur. Les cadres bleus signifient que tous les atomes issus de la désintégration du ^{224}Ra qui se trouvent dans la tumeur se diffusent mais seulement le ^{220}Rn , le ^{212}Pb , et le ^{212}Bi font partie du champ d'application du modèle DL (encadré jaune).

Les paramètres caractérisant les quatre processus physiques du modèle sont présentés au tableau 1.1. La colonne *nuc* identifie à quels radionucléides s'applique chaque paramètre. Pour la désintégration, les « paramètres » sont en fait des constantes connues précisément. Pour la désorption, les probabilités de désorption directe et équivalente ont été calculées à partir des probabilités de désorption effectives qui elles ont été déterminées expérimentalement (Arazi 2020). Pour la diffusion, les coefficients de diffusion effective ont été calculées à partir des longueurs de diffusion effective qui elles ont été déterminées expérimentalement (Arazi 2020). Pour les fuites, les taux de fuite ont été calculés à partir des probabilités de fuite qui elles ont été déterminées expérimentalement (Arazi 2020). La liste des hypothèses simplificatrices

Processus phys.	Paramètres	Unités	Noms	<i>nuc</i>
Désintégration	$t_{1/2,nuc}$	[s]	demi-vie	<i>Ra, Rn, Pb, Bi</i>
	λ_{nuc}	[s ⁻¹]	constante de désintégration	<i>Ra, Rn, Pb, Bi</i>
Désorption	$P_{des}(nuc \leftarrow nuc-1)$	s.u.	prob. de désorp. directe	<i>Rn</i>
	$P_{des}^{eqv}(nuc \leftarrow \dots)$	s.u.	prob. de désorp. équivalente	<i>Pb</i>
	$P_{des}^{eff}(nuc)$	s.u.	prob. de désorp. effective	<i>Rn, Pb</i>
Diffusion	D_{nuc}	[m ² s ⁻¹]	coefficient de diff. effective	<i>Rn, Pb, Bi</i>
	L_{nuc}	[m]	longueur de diff. effective	<i>Rn, Pb, Bi</i>
Fuites	α_{nuc}	[s ⁻¹]	taux de fuite	<i>Pb, Bi</i>
	$P_{leak}(nuc)$	s.u.	probabilité de fuite	<i>Pb, Bi</i>

Tableau 1.1. Paramètres des processus physiques.

sous-jacentes au modèle DL, discutées en détail par Arazi (2020), est la suivante:

- Il n'est pas nécessaire d'inclure dans le modèle les radionucléides ²¹⁶Po et ²¹²Po. À cause de leur demi-vie très courte, ils sont en équilibre séculaire avec leur radionucléide parent et se désintègrent au même emplacement.
- Il n'est pas nécessaire d'inclure dans le modèle le radionucléide ²⁰⁸Tl. Malgré une demi-vie d'approximativement 3 min, Arazi (2020) explique que « l'effet de sa redistribution relativement au ²¹²Bi est de peu d'importance dans un contexte de calcul dosimétrique ».
- Seuls les radionucléides issus de désintégrations alpha, ont suffisamment d'énergie cinétique de recul pour être émis par la source.
- Le transport des radionucléides issus de la désintégration du ²²⁴Ra dans la tumeur résulte des processus de diffusion, de convection vasculaire, et de convection interstitielle. Cependant, le processus prédominant est la diffusion. Les effets de la convection vasculaire sont intégrés dans un coefficient de diffusion effective tandis que la convection interstitielle est négligée.
- Le ²¹²Pb se lie rapidement à diverses protéines du milieu environnant. Son coefficient de diffusion effective représente une moyenne sur toutes les espèces moléculaires.
- Les atomes de ²¹²Pb sont capturés par les globules rouges et évacués de la tumeur dès qu'ils atteignent des vaisseaux sanguins d'importance. Un terme volumétrique de fuite vasculaire est utilisé pour tenir compte de ce processus.
- Des fuites vasculaires sont possibles pour les atomes de ²¹²Bi mais les données expérimentales suggèrent que cet effet est de second ordre. Pour cette raison, le terme de fuite vasculaire correspondant est posé comme nul sauf indication contraire.

- Il n'y a pas de fuite vasculaire pour les atomes de ^{220}Rn à cause de leur courte demi-vie et de l'absence d'interactions chimiques entre eux et les vaisseaux sanguins ou les globules rouges.
- Le tissu tumoral est homogène, isotrope, et ses propriétés sont indépendantes du temps. Pour cette raison, tous les paramètres qui y sont liés sont considérés constants dans l'espace et le temps.

Mathématiquement, le modèle DL sous sa forme différentielle est donné par l'équation:

$$\frac{\partial n_{nuc}}{\partial t} = D_{nuc} \nabla^2 n_{nuc} + g_{nuc} \quad (1.1)$$

avec: $g_{nuc} = s_{nuc} - l_{nuc} = \underbrace{\lambda_{nuc-1} n_{nuc-1} + s_{nuc,des}}_{s_{nuc}} - \underbrace{(\lambda_{nuc} n_{nuc} + \alpha_{nuc} n_{nuc})}_{l_{nuc}}$

où n_{nuc} est la densité d'un radionucléide et est fonction de l'espace et du temps (\vec{r}, t) . Sur la première ligne de l'équation (1.1), le premier terme du côté droit de l'équation correspond au processus de diffusion. Le second terme, g_{nuc} , représente le gain net (sources moins pertes) pour les processus locaux (désintégration, désorption, fuites). À la deuxième ligne de l'équation (1.1), s_{nuc} est le terme source et l_{nuc} est le terme de pertes (avec « l » de l'anglais *losses*). L'indice « $nuc - 1$ » réfère au radionucléide précédent dans la chaîne de désintégration. Ainsi, pour le ^{220}Rn dans la tumeur il n'y a pas de radionucléide précédent et le terme avec l'indice « $nuc - 1$ » n'est pas applicable. Le terme lié au processus de désorption est $s_{nuc,des}$, et il s'applique uniquement à la paroi extérieure de la source ($r = R_{ext}$).

1.3. Problématique et buts du projet de recherche

Comme il a été mentionné à la section 1.1.4, l'objectif principal dans un contexte de calcul dosimétrique en curiethérapie par particules alpha est le calcul des distributions des doses alpha, bêta et gamma dans la tumeur. Ces distributions ont deux contributions. Premièrement, celle provenant des émetteurs étant restés à l'intérieur de la source, et deuxièmement celle des émetteurs s'étant échappés de la source et ayant été transportés (par diffusion et convection) dans la tumeur.

Les distributions des doses alpha, bêta et gamma provenant de la première contribution peuvent déjà être calculées à l'aide de codes Monte Carlo (MC) à usage général simulant les interactions rayonnement-matière avec une grande précision. Parmi ces codes on retrouve entre autres Geant4, MCNP6, FLUKA et PHITS (Agostinelli et al. 2003, Werner et al. 2018, Ahdida et al. 2022, Sato et al. 2018).

Pour ce qui est des distributions des doses alpha, bêta et gamma provenant de la seconde contribution, les codes MC mentionnés précédemment sont inaptes à les calculer adéquatement car ils ne simulent pas les processus de diffusion et de convection nécessaires à l’obtention de l’évolution temporelle de la distribution des émetteurs.

Arazi (2020) a montré que le modèle DL, malgré ses diverses hypothèses simplificatrices, pouvait être utilisé pour estimer la position des émetteurs de particules alpha. Cependant, il s’est limité à solutionner le cas d’une source ponctuelle et à construire des « sources ligne » en superposant des sources ponctuelles.

Ce projet de recherche a donc pour but principal de développer un modèle numérique, basé sur le modèle DL, qui simule des sources réalistes (possédant un rayon fini et une longueur finie), et qui fourni en sortie l’évolution temporelle de la distribution des émetteurs.

Ce projet a aussi pour but d’utiliser la distribution des émetteurs obtenue pour calculer la distribution de la dose alpha dans la tumeur en faisant l’hypothèse que l’énergie des particules alpha est déposée localement (à l’endroit même où survient la désintégration d’un émetteur alpha). Cette hypothèse est justifiée par le fait que les particules alpha ont une courte portée ($\sim 50\text{--}100\ \mu\text{m}$ dans la plupart des tissus) alors qu’une distribution de dose clinique est typiquement moyennée sur des voxels de l’ordre du mm. Par conséquent, toute la dose est déposée dans le même voxel que le point d’émission (si on ignore les particules secondaires qui pourraient avoir une portée plus grande et déposer une partie de l’énergie plus loin).

Le calcul des distributions des doses bêta et gamma dans la tumeur est hors du cadre de ce projet mais les résultats obtenus ici sont tout de même destinés à constituer les données d’entrée pour le calcul de ces distributions à l’aide de codes MC.

1.4. Méthodologie

Le projet de recherche a pour point de départ le modèle DL présenté par Arazi (2020) qui inclut les quatre processus physiques clés de la curiethérapie par particules alpha soit la désintégration radioactive, la désorption à partir du grain, la diffusion dans la tumeur, et les fuites vasculaires.

Afin d’atteindre l’objectif de calculer adéquatement la distribution de la dose alpha dans la tumeur pour des sources réalistes possédant un rayon fini et une longueur finie, il est nécessaire, au minimum, d’effectuer des simulations du modèle en deux dimensions (2D) en coordonnées cylindriques (r,z). Afin d’y arriver, la stratégie consiste à mettre en place une succession de modèles numériques de complexité croissante.

D’abord, des simulations en « 0D » sont effectuées. Dans ces simulations globales, on s’intéresse seulement à l’évolution temporelle des nombres de radionucléides, sans égard à

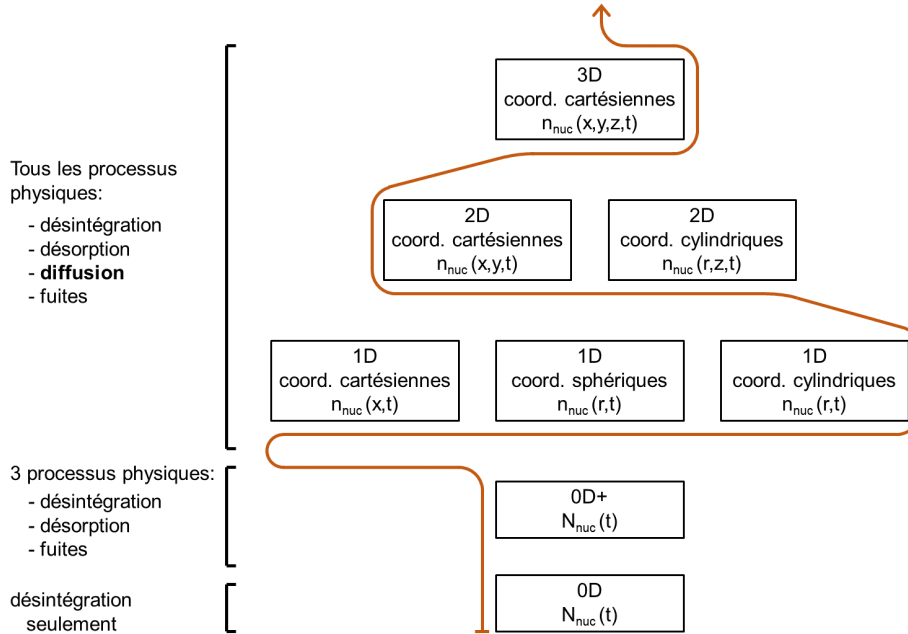


Figure 1.3. Méthodologie : modèles de complexité croissante.

leur position dans l'espace. Dans ce contexte, seul le processus de désintégration est tenu en compte car les autres processus (désorption, diffusion et fuites) ont plutôt pour effet de distribuer les radionucléides dans l'espace. Le résultat de telles simulations peut être comparé à des solutions analytiques, ce qui permet de valider l'implémentation numérique du processus de désintégration.

Ensuite, des simulations 0D « augmentées » (0D+), pour lesquelles on ajoute les processus de désorption et de fuites, sont effectuées. Dans ces simulations « régionales », on s'intéresse à l'évolution temporelle des nombres de radionucléides dans trois régions de l'espace (la source, la tumeur et l'extérieur de la tumeur). Encore une fois, le résultat de telles simulations peut être comparé à des solutions analytiques, ce qui permet de valider simultanément l'implémentation numérique des deux processus ajoutés. À noter qu'il est possible d'ajouter et de valider les processus un à un plutôt que simultanément. Dans ce cas la façon de procéder est d'ajouter le processus de désorption en considérant un espace séparé en deux régions (la source et l'extérieur de la source) puis d'ajouter à tout cela le processus de fuites en considérant un espace séparé en trois régions (la source, la tumeur et l'extérieur de la tumeur).

Une fois que l'implémentation numérique des trois premiers processus est validée, l'étape suivante consiste à ajouter le processus de diffusion. Ce processus est d'abord implémenté numériquement seul, dans des simulations 1D en coordonnées cartésiennes, et validé en le

comparant à des solutions analytiques. Une fois cette validation faite, les quatre processus sont combinés dans des simulations 1D en coordonnées cartésiennes.

Le modèle en coordonnées cartésiennes est modifié pour passer aux coordonnées sphériques. Ce modèle est validé de deux façons. Premièrement, en comparant ses résultats à la solution analytique obtenue par Arazi (2020) pour une source ponctuelle. Ensuite, en posant une valeur du rayon extérieur de la source beaucoup plus grande que l'étendue du domaine de calcul ($R_{ext} \gg (r_{max} - R_{ext})$), les résultats obtenus en coordonnées sphériques peuvent être comparés à ceux obtenus en coordonnées cartésiennes pour un domaine de calcul similaire (allant de $x_{min} = R_{ext}$ à $x_{max} = r_{max}$).

Le modèle en coordonnées sphériques est modifié pour passer aux coordonnées cylindriques. Ce modèle constitue la première étape vers la simulation d'une source réaliste, c-à-d. que la source est cylindrique et de rayon fini, comme dans la réalité, mais que sa longueur est pour l'instant considérée comme étant infinie. Ceci implique aussi que si dans la réalité la source était un cylindre creux, cela ne pourrait toujours pas être pris en compte. Une solution analytique pour une source cylindrique de rayon fini et de longueur infinie a été donnée récemment par Heger et Arazi (2021), ce qui permet de valider ce modèle numérique.

Le modèle 1D en coordonnées cylindriques est modifié pour passer à un modèle 2D toujours en coordonnées cylindriques (r,z). Ce modèle constitue l'atteinte de l'objectif de la simulation d'une source réaliste, c-à-d. de rayon fini et de longueur finie. Aucune solution analytique n'est disponible pour effectuer une validation. Celle-ci est donc faite en comparant les résultats 2D dans le plan $z = 0$ avec les résultats 1D en coordonnées cylindriques. À noter, le modèle 2D en coordonnées cylindriques permet de simuler à la fois des sources qui seraient des cylindres pleins que des cylindres creux. La comparaison des résultats pour ces deux cas permet d'apprécier l'erreur qui serait faite en approximant une source creuse par une source pleine.

Le modèle 2D en coordonnées cartésiennes (x,y) n'ajoute rien au réalisme de la source. En fait il le réduit en revenant à une source de rayon fini et de longueur infinie (comme en 1D en coordonnées cylindriques). L'intérêt de ce modèle est double: il permet de simuler plusieurs sources directement (sans avoir recours à la superposition de résultats de sources uniques), et il prépare le terrain pour le modèle 3D en coordonnées cartésiennes. Le modèle 2D en coordonnées cartésiennes peut être validé en comparant ses résultats à ceux du modèle 1D en coordonnées cylindriques. Cette comparaison permet d'apprécier l'erreur d'isotropie qui apparaît en partie à cause de la grille cartésienne et en partie à cause de la géométrie approximée de la section de la source lorsqu'elle est « pixelisée » au lieu d'être parfaitement circulaire.

Finalement, le modèle 3D en coordonnées cartésiennes (x,y,z) revient au même niveau de réalisme pour la source que le modèle 2D en coordonnées cylindriques. Sa raison d'être est

de permettre des projets de recherche futurs dans lesquels c'est la tumeur cette fois qui serait modélisée de façon plus réaliste, avec des propriétés variables dans l'espace et un contour irrégulier au lieu du milieu homogène et des symétries utilisées présentement.

Pour le développement des modèles 1D, 2D et 3D, une approche par volumes finis (FV) est utilisée. D'autres approches sont possibles (p.ex. différences finies (FD) et éléments finis (FE)) et mèneraient probablement à des résultats comparables pour le traitement d'une source unique placée dans un milieu homogène. L'approche par volumes finis a été retenue pour son aspect localement conservatif des flux, pour sa nature physiquement intuitive (volume de contrôle, variation locale, somme des flux), et pour sa relative facilité d'implémentation.

Tous les modèles en 1D, 2D et 3D ont été développés avec un schéma numérique complètement-explicite c.-à-d. dans lequel les valeurs à l'itération « $p + 1$ » peuvent être calculées explicitement à partir des valeurs connues à l'itération « p ». Ce schéma, conditionnellement stable, est donc soumis à un critère de stabilité qui a pour effet de limiter la valeur du pas de temps possible (Δt) en fonction de la résolution de la grille spatiale utilisée et d'autres paramètres comme les coefficients de diffusion des radionucléides et leur demi-vie. Ce choix de schéma assure la précision des résultats lorsque le critère de stabilité est satisfait.

Pour les modèles 1D, d'autres schémas numériques, avec différents niveaux « d'impliciteté » pour le terme diffusif, ont été testés. Les schémas testés, inconditionnellement stables face à la diffusion, ont permis d'augmenter le pas de temps possible (Δt) de plusieurs ordres de grandeur sans perte excessive de précision lorsque comparés au schéma explicite.

1.5. Contributions

L'article présenté au chapitre 2 de ce mémoire est destiné à être soumis à la revue *Physics in Medicine & Biology* à l'automne 2022.

À partir du modèle *Diffusion-Leakage* présenté dans la publication de Arazi (2020), j'ai développé, sans utiliser d'autres codes existants préalablement, une série de modèles numériques de complexité croissante. Ces modèles comprennent: un modèle 0D global de l'évolution temporelle des nombres de radionucléides, deux modèles 0D+ de l'évolution temporelle « par région » des nombres de radionucléides, trois modèles de l'évolution spatio-temporelle des nombres de radionucléides en 1D, respectivement en coordonnées cartésiennes, sphériques et cylindriques, deux modèles de l'évolution spatio-temporelle des nombres de radionucléides en 2D, respectivement en coordonnées cylindriques et cartésiennes, et finalement un modèle de l'évolution spatio-temporelle des nombres de radionucléides en 3D en coordonnées cartésiennes. Pour les modèles en 1D, 2D et 3D, j'ai calculé les distributions de la dose alpha déposée dans le milieu (la tumeur) en faisant l'hypothèse du dépôt local de l'énergie des particules alpha.

Le modèle 1D en coordonnées cylindriques a été utilisé dans l'article pour effectuer une étude de sensibilité sur les paramètres caractérisant trois des quatre processus physiques de la curiethérapie par particules alpha (désorption, diffusion, fuites). Ce modèle a été validé à l'aide de la solution analytique présentée par Heger et Arazi (2021). Quoique Heger et Arazi aient aussi présenté des modèles numériques 1D et 2D en coordonnées cylindriques, je n'ai aucunement utilisé ces modèles car au moment de leur parution (en novembre 2021) mes propres codes 1D et 2D en coordonnées cylindriques étaient déjà complétés.

Le modèle 2D en coordonnées cylindriques a été utilisé dans l'article pour évaluer l'erreur de représentation géométrique entre une source cylindrique pleine et une source creuse. Le modèle 2D en coordonnées cartésiennes a été utilisé dans l'article pour évaluer l'erreur de superposition lors de la simulation directe de deux sources et l'erreur d'isotropie due à l'approximation de la forme de la section de la source. L'aide de Paul Charbonneau a été particulièrement utile dans ce dernier cas pour traiter de façon simple la modélisation d'une source circulaire sur une grille rectangulaire.

Le modèle 3D en coordonnées cartésiennes a été utilisé dans l'article comme « preuve de concept » pour montrer que ce genre de simulation est possible et aussi pour introduire les développements qui sont envisagés pour de prochains travaux.

Pour chaque modèle en 1D, 2D et 3D j'ai dû développer des schémas numériques et calculer des coefficients multiplicatifs reliés à chaque type de volume fini présent dans le domaine de calcul, c.-à-d. 18 coefficients en 1D (2 coefficients \times 3 types de FV \times 3 systèmes de coordonnées), 96 coefficients en 2D (4 coefficients \times 12 types de FV \times 2 systèmes de coordonnées), et 576 coefficients en 3D (6 coefficients \times 96 types de FV \times 1 système de coordonnées). Les méthodes numériques utilisées pour développer les modèles se basent sur des ouvrages de référence tels que celui de Tannehill et al. (1997) et sur les notes de cours de modélisation numérique de Paul Charbonneau (2021).

J'ai entièrement rédigé la première version de l'article mais son amélioration a été faite grâce aux commentaires et suggestions de Jean-François Carrier et Yuji Kamio pour les aspects touchant la physique médicale et de Paul Charbonneau pour les aspects numériques.

J'ai produit l'ensemble des figures de l'article et du mémoire à l'exception de celle de la chaîne de désintégration du radium 224 (figure 1.1 et partie gauche de la figure 2.2.1) qui est une reproduction adaptée et corrigée basée sur celle présentée par Arazi et al. (2007).

Une partie du projet de recherche présenté dans ce mémoire a déjà fait l'objet d'une présentation orale courte à la conférence *Australasian Brachytherapy Group annual scientific meeting 2021* (ABG 2021), en février 2021. Le projet de recherche a aussi fait l'objet d'une présentation par affiche dans le cadre de la journée « 100 ans de physique » du département de physique de l'Université de Montréal en octobre 2021 (présentation récompensée par une 3^e place ex-aequo au niveau maîtrise).

Chapitre 2. Article

A finite volume approach to dosimetric calculations in Diffusing alpha-emitters Radiation Therapy

P. Chevé,¹ P. Charbonneau,¹ J.-F. Carrier,^{1,2,3} Y. Kamio^{2,3}

¹ Département de physique, Université de Montréal, Canada

² Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Canada

³ Département de radio-oncologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Canada

Abstract

The physical model developed for dosimetric calculations in Diffusing alpha-emitters Radiation Therapy (DaRT) is known as the Diffusion-Leakage (DL) model. This work presents a finite volume (FV) approach to solve this model in one, two, and three spatial dimensions (1D, 2D, 3D). A sensitivity study of the model's main physical parameters is provided based on 1D simulations. A comparison of two source geometries (hollow or solid cylinder) is performed based on 2D simulations in cylindrical coordinates. Anisotropy resulting from the use of an approximate representation of the circular section of the source as well as superposition errors resulting from the summation of dose maps of individual sources are evaluated based on 2D simulations in Cartesian coordinates. Finally, the usefulness of 3D simulations to calculate alpha dose distributions in heterogeneous media is discussed. Throughout this work, emphasis is put on how variations in simulation parameters and modeling approximations affect the position of the clinically significant alpha particle 10 Gy isodose.

Keywords: dosimetry, brachytherapy, alpha, diffusion, DaRT, finite volumes.

2.1. Introduction

Diffusing alpha-emitters Radiation Therapy (DaRT) is a form of brachytherapy that differs from conventional ones (ex. HDR and LDR brachytherapy) in two ways: first, it allows the treatment of solid tumors using alpha particles and secondly, the alpha-emitters are continuously released from unsealed sources and free to migrate away from it, in the tumor tissues. This method was initially presented by Arazi et al. (2007).

The DaRT source is made from a stainless-steel cylinder (solid or hollow) with ^{224}Ra embedded a few nanometers beneath its surface. The decay chain of ^{224}Ra produces a series of 6 radionuclides (^{220}Rn , ^{216}Po , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{212}Po , ^{208}Tl) and ends with the production of stable ^{208}Pb . Alpha particles are emitted from the decay of ^{224}Ra , ^{220}Rn , ^{216}Po , ^{212}Bi and ^{212}Po . Part of those radionuclides experience desorption from the source when they are released by recoil and another part continue their decay inside the source. Those leaving the source are transported in the tumor by different processes such as diffusion and convection and are subject to leakage through the tumor's vascular network. The physics of DaRT was discussed in detail by Arazi (2020), along with an introduction to the Diffusion-Leakage (DL) model. This simple model was used by Arazi (2020) to calculate the alpha particle dose of a point source. The alpha particle dose of line sources was also obtained by superposing multiple point source solutions. More detailed modeling was recently provided by Heger and Arazi (2021) when they applied the DL model to more realistic sources of finite diameter. They provided a closed-form asymptotic solution and a closed-form approximate time-dependent solution for infinite cylindrical sources, along with detailed numerical schemes to solve the DL model in cylindrical coordinates in one dimension (1D) and two dimensions (2D).

DaRT brachytherapy has recently been introduced in the clinic to treat squamous cell carcinomas of the skin and head & neck (Popovtzer et al. 2020). Currently, clinical treatment planning for DaRT is based on implant systems (like the traditional Quimby, Manchester or Paris system in LDR brachytherapy) where $3 \mu\text{Ci } ^{224}\text{Ra}$ seeds are implanted every 5 mm in a hexagonal pattern (Arazi et al. 2010, Arazi 2020). Alpha and Beta/Gamma tables compatible with AAPM Task Group No. 43 dosimetric formalism (Rivard et al. 2004) are being developed. General purpose Monte Carlo (MC) codes simulate the interaction of radiation particles with high precision and are essential tools used to both support experimental dosimetric measurements and validate algorithms used in treatment planning softwares (TPS). Several MC toolkits are suitable for alpha particle dose calculations including Geant4, MCNP6, FLUKA and PHITS (Agostinelli et al. 2003, Werner et al. 2018, Ahdida et al. 2022, Sato et al. 2018). A current limitation preventing the use of these codes for DaRT applications is the lack of numerical tools available to simulate the position of alpha- and beta-emitters as described by the DL model.

The goal of this work is to present an original finite volume (FV) approach that was developed and used to solve the DL model in 1D, 2D and 3D. The approach, different from the one provided by Heger and Arazi (2021), served at developing numerical schemes in both cylindrical and Cartesian coordinates, complementing the DaRT numerical toolbox. A summary of the approach is provided in section 2.2 with additional details in appendix 2.A. In section 2.3, results from 1D simulations in cylindrical coordinates are compared against the approximate time-dependent solution provided by Heger and Arazi (2021) for validation purposes, followed by a sensitivity study of the model’s main physical parameters. In section 2.4, the impact of the DaRT source geometry (solid or hollow cylinder) is assessed based on 2D simulations in cylindrical coordinates. In section 2.5, the anisotropy resulting from the use of an approximate “pixelized” section for the DaRT source and the superposition error resulting from the summation of dose maps of individual sources are evaluated using 2D simulations in Cartesian coordinates. Finally, in section 2.6, results from a 3D simulation in Cartesian coordinates are presented and discussed. Although a 2D simulation in cylindrical coordinates is sufficient to calculate the spatial distribution of the alpha particle dose of a cylindrical source placed in a homogeneous medium, 3D simulations become necessary if the medium is considered heterogeneous.

2.2. A finite volume approach to solve the Diffusion-Leakage model

2.2.1. The Diffusion-Leakage model

The DL model is a simplified representation of the 4 important physical processes taking place in DaRT: radioactive decay, desorption from the source, transport inside the tumor, and outward leakage. It aims at estimating where and when the alpha-emitting radionuclides decay inside the tumor, to calculate the corresponding alpha dose distribution. It is schematized on the right side of figure 1.1. The assumptions and parameters of the DL model are briefly reviewed below, followed by its mathematical formulation.

2.2.1.1. Assumptions

The DL model assumptions, discussed in detail by Arazi (2020) are the following:

- It is not necessary to model ^{216}Po and ^{212}Po . Due to their very short half-lives, they are in local secular equilibrium with their parent radionuclides and decay at the same location.

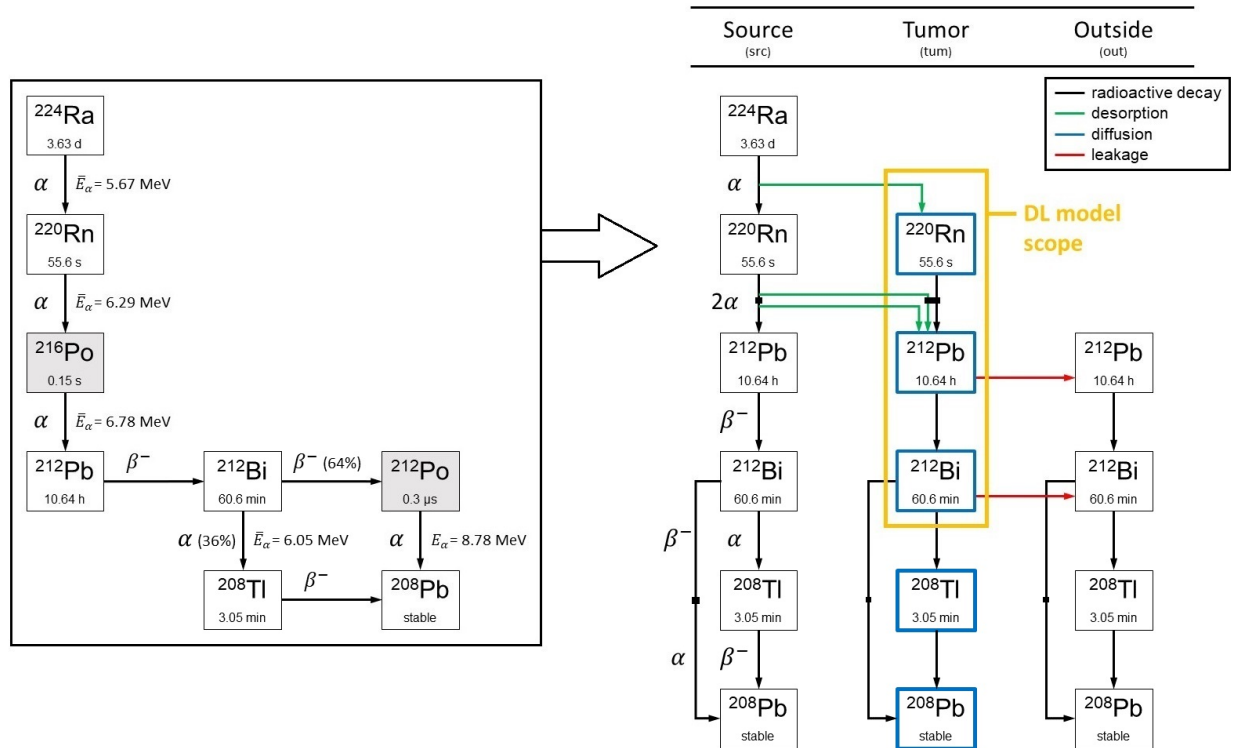


Figure 2.2.1. The ^{224}Ra decay chain (left) is the base of the Diffusion-Leakage model (right). On the right side, ^{216}Po and ^{212}Po have been reduced to small black rectangles to illustrate that they are not modeled due to their very short half-lives. Green arrows represent desorption from the source through direct recoil and red arrows represent outward leakage. Blue boxes signify that all the ^{224}Ra daughter atoms in the tumor are diffusing but only ^{220}Rn , ^{212}Pb , and ^{212}Bi are part of the DL model scope (yellow box). The ^{224}Ra decay chain has been redrawn from Arazi et al. (2007).

- It is not necessary to model ^{208}Tl . Despite an approximate 3 min half-life, Arazi (2020) explains that “the effect of its redistribution relative to ^{212}Bi is of little dosimetric importance”.
- Only radionuclides resulting from alpha decays have sufficient recoil kinetic energies to be emitted from the source.
- The transport of ^{224}Ra daughter atoms inside the tumor is the result of diffusion, vascular convection, and interstitial convection. The predominant process is diffusion. The effect of vascular convection is integrated in an effective diffusion coefficient while interstitial convection is neglected.
- ^{212}Pb rapidly binds to various surrounding proteins. Its effective diffusion coefficient represents an average over all molecular species.
- ^{212}Pb atoms are captured by the red blood cells (RBCs) and evacuated from the tumor as soon as they reach major blood vessels. A uniform volumetric leakage term takes this process into account.

- Leakage is possible for ^{212}Bi atoms, but experimental data suggest that this is a second-order effect. Therefore, the corresponding leakage term is set to zero unless specified otherwise.
- There is no leakage of ^{220}Rn atoms due to their short half-lives and the absence of chemical interactions between them and blood vessels or RBCs.
- The tumor tissue is homogeneous, isotropic, and time-independent. Therefore, all its parameters are considered constant in space and time.

2.2.1.2. Parameters

2.2.1.2.1. Radioactive decay

The radionuclide's half-lives ($t_{1/2}$) and decay modes, the ^{212}Bi branching ratios, and the mean alpha particle energies (\bar{E}_α) are given on figure 1.1 (left). The decay constants are obtained from the half-lives: $\lambda = \ln(2)/t_{1/2}$. The parameter describing the initial ^{224}Ra activity on the source is $\Gamma_{Ra}^{src}(0)$.

2.2.1.2.2. Desorption from the source

The DL model parameters associated to the desorption are: the direct desorption probability through recoil (P_{des}) and the effective desorption probability (P_{des}^{eff}). As explained by Arazi (2020), the effective desorption probability is “the total probability that an atom enters the tumor following a ^{224}Ra decay event on the source”.

The following equations link the 2 parameters:

$$P_{des}^{eff}(Rn) = P_{des}(Rn \leftarrow Ra) \quad (2.2.1)$$

$$P_{des}^{eff}(Po) = P_{des}^{eff}(Rn) + P_{des}(Po \leftarrow Rn) [1 - P_{des}(Rn \leftarrow Ra)] \quad (2.2.2)$$

$$P_{des}^{eff}(Pb) = P_{des}^{eff}(Po) + P_{des}(Pb \leftarrow Po) [1 - P_{des}(Po \leftarrow Rn)][1 - P_{des}(Rn \leftarrow Ra)]. \quad (2.2.3)$$

Equations (2.2.2) and (2.2.3) are combined to produce a form corresponding better to the DL model (without ^{216}Po):

$$P_{des}^{eff}(Pb) = P_{des}^{eff}(Rn) + P_{des}^{qv}(Pb \leftarrow Po \leftarrow Rn) [1 - P_{des}(Rn \leftarrow Ra)] \quad (2.2.4)$$

with: $P_{des}^{qv}(Pb \leftarrow Po \leftarrow Rn) = 1 - [1 - P_{des}(Pb \leftarrow Po)] [1 - P_{des}(Po \leftarrow Rn)]$.

$P_{des}^{eqv}(Pb \leftarrow Po \leftarrow Rn)$, the *equivalent* desorption probability, is in this case the total probability that a ^{212}Pb atom enters the tumor following a ^{220}Rn decay event on the source. It corresponds, on figure 1.1, to the contributions of the 2 green arrows pointing toward ^{212}Pb in the tumor. The *effective* desorption probability of ^{212}Pb corresponds, on figure 1.1, to the contributions of the 3 arrows pointing toward ^{212}Pb in the tumor.

2.2.1.2.3. Outward leakage

In the DL model, outward leakage can be represented by one of two different parameters. The leakage rate coefficient (α_{nuc}), or the leakage probability ($P_{leak}(nuc)$). As explained by Heger and Arazi (2021), the leakage probability is “the probability that an atom released from the source is cleared from the tumor by the blood before its decay”. Here “nuc” stands for radionuclide and is a generic subscript to be replaced by Rn, Pb, or Bi. In accordance with the DL model assumptions, $\alpha_{Rn} = 0$. The following equation links the 2 parameters:

$$P_{leak}(nuc) = \frac{\alpha_{nuc}}{(\lambda_{nuc} + \alpha_{nuc})}. \quad (2.2.5)$$

2.2.1.2.4. Diffusion inside the tumor

In the DL model, 2 parameters are associated to the diffusion inside the tumor. The effective diffusion coefficient (D_{nuc}) and the effective diffusion length (L_{nuc}). As explained by Heger and Arazi (2021), “the diffusion length is a gross measure of the average displacement of an atom from its creation site to the point of its decay or clearance by the blood”. The following equation links the 2 parameters:

$$L_{nuc} = \sqrt{\frac{D_{nuc}}{(\lambda_{nuc} + \alpha_{nuc}) - \lambda_{Ra}}}. \quad (2.2.6)$$

2.2.1.3. Mathematical formulation

The differential form of the DL model is given by the following equation:

$$\frac{\partial n_{nuc}}{\partial t} = D_{nuc} \nabla^2 n_{nuc} + g_{nuc} \quad (2.2.7)$$

$$\text{with: } g_{nuc} = s_{nuc} - l_{nuc} = \underbrace{\lambda_{nuc-1}n_{nuc-1} + s_{nuc,des}}_{s_{nuc}} - \underbrace{(\lambda_{nuc}n_{nuc} + \alpha_{nuc}n_{nuc})}_{l_{nuc}}.$$

Here n_{nuc} is the number density of a given radionuclide and is function of space and time (\vec{r}, t). The first term on the right side of equation (2.2.7) corresponds to the diffusion process while the second term, g_{nuc} , represents the net gain (sources minus losses) for local processes (decay, desorption, leakage). The “nuc - 1” subscript refers to the preceding radionuclide in the decay chain. Thus, for the Rn in the tumor there is no preceding radionuclide and the term with “nuc - 1” subscript is not applicable. The term related to the desorption process is $s_{nuc,des}$, and it only applies at the source external wall.

Solving equation (2.2.7) provides $n_{nuc}(\vec{r}, t)$, from which the alpha dose distribution can be calculated under the assumption of a local deposition of the alpha particles' energy. The distribution has 2 components. The first is related to the 2 alpha particles emitted during the $Rn \rightarrow Po \rightarrow Pb$ decay. The second is related to the alpha particle emitted either during the $Bi \rightarrow Tl$ decay (36% of the time) or the $Po \rightarrow Pb$ decay (64% of the time). The alpha dose distribution inside the tumor is calculated in the following way:

$$\text{Dose}_\alpha(RnPo; \vec{r}, t) = \frac{E_\alpha(Rn \rightarrow Po) + E_\alpha(^{216}Po \rightarrow ^{212}Pb)}{\rho_{tum}} \int_0^t \lambda_{Rn} n_{Rn}(\vec{r}, t') dt' \quad (2.2.8)$$

$$\text{Dose}_\alpha(BiPo; \vec{r}, t) = \frac{0.36 E_\alpha(Bi \rightarrow Tl) + 0.64 E_\alpha(^{212}Po \rightarrow ^{208}Pb)}{\rho_{tum}} \int_0^t \lambda_{Bi} n_{Bi}(\vec{r}, t') dt' \quad (2.2.9)$$

$$\text{Dose}_{\alpha,tot}(\vec{r}, t) = \text{Dose}_\alpha(RnPo; \vec{r}, t) + \text{Dose}_\alpha(BiPo; \vec{r}, t) \quad (2.2.10)$$

where ρ_{tum} is the density of the tumor tissue and the values of the different E_α are given in the left part of figure 2.2.1.

2.2.2. The finite volume approach

The FV approach is a method for developing the numerical schemes of partial differential equations (Tannehill et al. 1997). In this method, the partial differential equation is put in an averaged integral form and the continuous calculation domain is discretized in a multitude of small volumes of finite size (finite volumes). The variation of the studied variable inside a finite volume is calculated by evaluating the fluxes through each of its surfaces, along with the local volumetric changes.

This section presents an overview in 7 steps of how the method is applied to the DL model. Appendix 2.A provides more details on the numerical schemes obtained for 1D simulations in cylindrical coordinates, 2D simulations in cylindrical and Cartesian coordinates, and 3D simulations in Cartesian coordinates.

Step 1. Put the DL model in an averaged integral form.

First, equation (2.2.7) is integrated on the FV. Then, the Laplacian is replaced by the divergence of the gradient and the volume integral is transformed in a surface integral using the divergence theorem. Finally, average values are extracted to obtain the averaged integral form.

Integral form:

$$\int_V \frac{\partial n_{nuc}}{\partial t} dV = \left(- \oint_S \vec{q}_{diff} \cdot \hat{n} dS \right) + \int_V g_{nuc} dV; \quad \vec{q}_{diff} = -D_{nuc} \vec{\nabla} n_{nuc} \quad (2.2.11)$$

Averaged integral form:

$$\overline{\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial t}\right)} \int_V dV = - \sum_k \overline{(\vec{q}_{diff,k} \cdot \hat{n}_k)} \int_{S_k} dS + \overline{(g_{nuc})} \int_V dV \quad (2.2.12)$$

Here, the index k refers to the different surfaces of the FV, $\vec{q}_{diff,k}$ is the diffusive flux at surface S_k , and \hat{n}_k is the outward pointing unit normal vector of the surface S_k .

Step 2. Define the simulation domain and divide it in FVs.

The simulation domain is chosen by considering the symmetries of the cylindrical source (azimuthal z-axis symmetry, xy-plane symmetry), and its extent is determined so that edge effects have negligible impact on the position of the 0.1 Gy isocontour of the total alpha dose. A mesh is created by covering the domain with a regular grid, and then placing nodes on the vertices of the cells formed by the grid (vertex-centered (VC) approach). FVs are defined around each node, their surfaces being set at mid distance with adjacent nodes. Finally, the boundary conditions are selected. Zero-flux is imposed at the source walls to ensure that atoms do not enter the source, zero-flux is imposed on symmetry axis and plane because identical opposite fluxes cancel, and zero-flux is imposed on domain limits for “quality control” considerations (to avoid the loss of atoms other than through the leakage process and be able to measure the numerical error). FVs of different types are defined based on the boundary conditions to which they are subject. Figure 2.2.2 illustrates the process of domain definition and FVs creation for a 2D simulation in cylindrical coordinates.

Step 3. Develop the expressions for the volume integrals, surface integrals, surface normals and gradient, for the selected coordinate system.

In equation (2.2.12), the expressions to develop are: $\int_V dV$, $\int_{S_k} dS$, \hat{n}_k , $\vec{\nabla} n_{nuc}$.

See appendix 2.A for details.

Step 4. For each FV type, approximate the average fluxes through the surfaces.

Average outward diffusive fluxes across each surface of the FVs are approximated using a “Two-Point Flux Approximation” (TPFA) scheme (Eymard et al. 2000). This implies using the value at the node at the center of the finite-volume and that at the node at the same distance on the other side of the surface considered. This results in a 3 points stencil in 1D, 5 points stencil in 2D, and 7 points stencil in 3D (see figure 2.2.3).

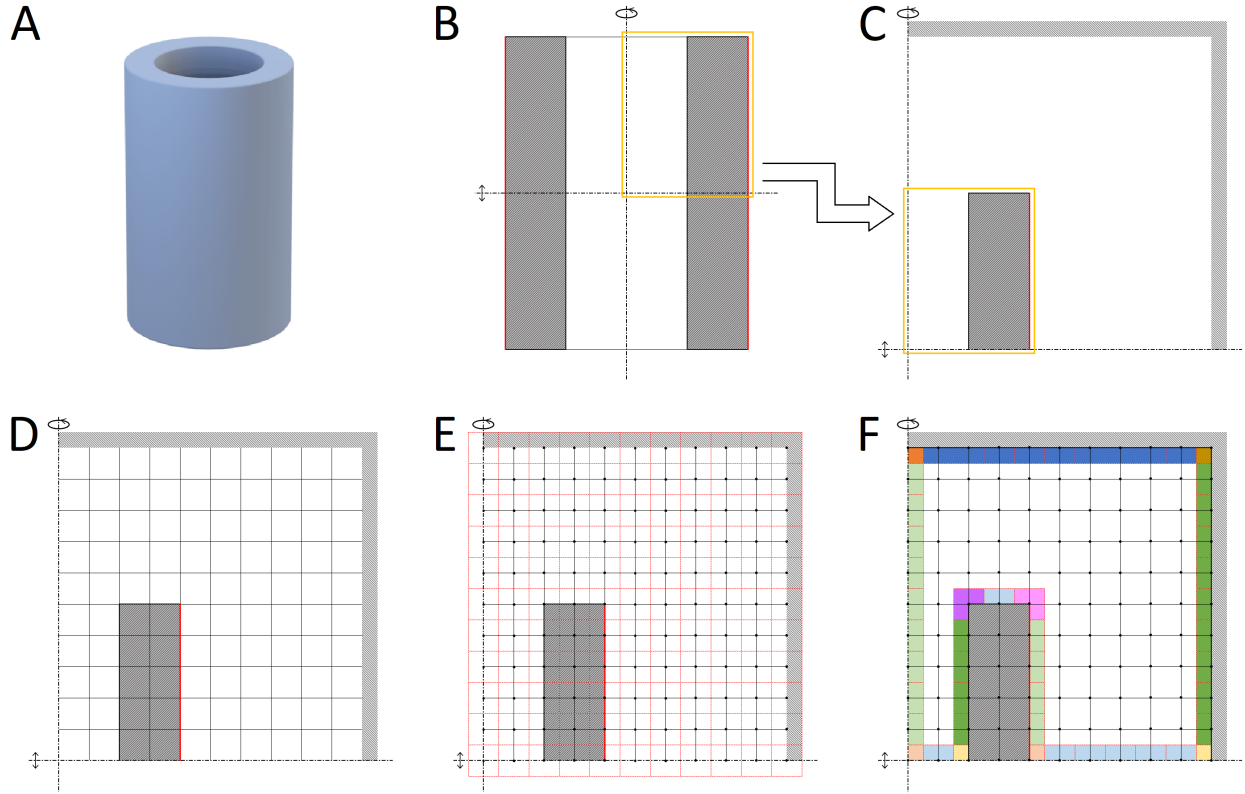


Figure 2.2.2. Illustration of the process of domain definition and FVs creation for a 2D simulation of the DL model in cylindrical coordinates. Geometry of the source (A). Symmetries of the source (B). Simulation domain (C). Addition of a regular grid (D). Addition of VC nodes (black dots) and FVs surfaces (thin red lines) at mid distance between nodes (E). Definition of different FV types (illustrated with different colors) based on the boundary conditions to which they are subject (F). Note that the thick vertical red line on images B to F illustrates the radioactive surface of the source (where desorption happens).

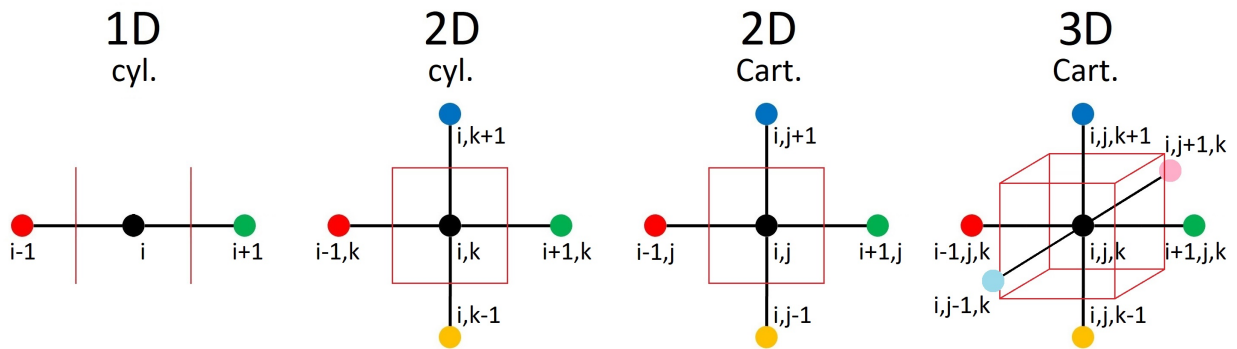


Figure 2.2.3. 1D, 2D, and 3D stencils for the TPGA scheme.

Step 5. For each FV type, obtain the explicit equation of the number densities at the next time step (n_{nuc}^{p+1}).

The expressions obtained in steps 3 and 4 are substituted in the averaged integral form of the DL model, i.e. equation (2.2.12), and the time derivative is approximated as:

$$\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial t}\right)_{i,j,k}^p = \frac{n_{nuc,i,j,k}^{p+1} - n_{nuc,i,j,k}^p}{\Delta t} \quad (2.2.13)$$

where p is the time step index (p is the current step, $p+1$ is the next), $\{i, j, k\}$ are the node position indices, and Δt is the time step between iterations. $n_{nuc,i,j,k}^{p+1}$ is isolated on the left side of the equation as a function of $n_{nuc,i,j,k}^p$ and the values at the other nodes of the stencil. For example, for a 3D simulation in Cartesian coordinates the following form is obtained:

$$\begin{aligned} n_{nuc,i,j,k}^{p+1} = & n_{nuc,i,j,k}^p + K_x \left[L n_{nuc,i-1,j,k}^p - C_x n_{nuc,i,j,k}^p + R n_{nuc,i+1,j,k}^p \right] \\ & + K_y \left[B n_{nuc,i,j-1,k}^p - C_y n_{nuc,i,j,k}^p + F n_{nuc,i,j+1,k}^p \right] \\ & + K_z \left[D n_{nuc,i,j,k-1}^p - C_z n_{nuc,i,j,k}^p + U n_{nuc,i,j,k+1}^p \right] \\ & + g_{nuc,i,j,k}^p \Delta t \end{aligned} \quad (2.2.14)$$

where $\{L, R, B, F, D, U\}$, signifying respectively $\{\text{Left, Right, Back, Front, Down, Up}\}$, are coefficients multiplying the values at the stencil nodes, $\{C_x, C_y, C_z\}$ are respectively equal to $\{L+R, B+F, D+U\}$, and $\{K_x, K_y, K_z\}$ are coefficients multiplying the terms related to the $\{x, y, z\}$ coordinates.

Step 6. Assemble the equations of all individual FVs in a matrix form, in accordance with the desired level of explicitness-implicitness of the numerical scheme.

Equation (2.2.14), developed for each FV type, is applied to every individual FV. The resulting equations (one for each node) are assembled in a matrix form. For example, for a 3D simulation in Cartesian coordinates the following form is obtained:

$$\{\mathbf{n}_{nuc}^{p+1}\} = \underbrace{(\mathbf{I} + K_x[\Delta \mathbf{n}_x] + K_y[\Delta \mathbf{n}_y] + K_z[\Delta \mathbf{n}_z])}_{[\mathbf{A}_{xyz}]} \{\mathbf{n}_{nuc}^p\} + \{\mathbf{g}_{nuc}^p\} \Delta t \quad (2.2.15)$$

where \mathbf{I} is the identity matrix and $\{[\Delta \mathbf{n}_x], [\Delta \mathbf{n}_y], [\Delta \mathbf{n}_z]\}$ are matrices possessing 3 non-zero diagonals. Note that while one of these is the main diagonal, the other two have different offsets for $[\Delta \mathbf{n}_x]$, $[\Delta \mathbf{n}_y]$, and $[\Delta \mathbf{n}_z]$. It results that $[\mathbf{A}_{xyz}]$ is a matrix with 7 non-zero diagonals.

Equation (2.2.15) is written in a more compact and general way by:

$$\{\mathbf{n}_{nuc}^{p+1}\} = \left(\mathbf{I} + \sum_i K_i [\Delta\mathbf{n}_i] \right) \{\mathbf{n}_{nuc}^p\} + \{\mathbf{g}_{nuc}^p\} \Delta t \quad (2.2.16)$$

where the index i represents the appropriate coordinates (r in 1D, (r, z) or (x, y) in 2D, (x, y, z) in 3D).

Numerical schemes of different levels of explicitness-implicitness can be developed using the $[\Delta\mathbf{n}_i]$ matrices as building blocks. Implicitness can be applied to the diffusion process, the net gain term (g_{nuc}), or both. When the net gain term is made implicit, it is convenient to split it back in its 2 components (s_{nuc} and l_{nuc}) since it is possible for \mathbf{s}_{nuc}^{p+1} to be a known quantity if the equations for the different radionuclides are solved in a serial way. Equation (2.2.15) corresponds to a “fully explicit” scheme (both diffusion and net gain are explicit) and it can be solved for the different radionuclides in a parallel way. Some other possible schemes are presented below:

“implicit diffusion”:

$$\left(\mathbf{I} - \sum_i K_i [\Delta\mathbf{n}_i] \right) \{\mathbf{n}_{nuc}^{p+1}\} = \{\mathbf{n}_{nuc}^p\} + \{\mathbf{g}_{nuc}^p\} \Delta t \quad (2.2.17)$$

“fully implicit”:

$$\begin{aligned} & \left(\mathbf{I} - \sum_i K_i [\Delta\mathbf{n}_i] \right) \{\mathbf{n}_{nuc}^{p+1}\} = \{\mathbf{n}_{nuc}^p\} + \{\mathbf{g}_{nuc}^{p+1}\} \Delta t \\ \Rightarrow & \left((1 + (\lambda_{nuc} + \alpha_{nuc}) \Delta t) \mathbf{I} - \sum_i K_i [\Delta\mathbf{n}_i] \right) \{\mathbf{n}_{nuc}^{p+1}\} = \{\mathbf{n}_{nuc}^p\} + \{\mathbf{s}_{nuc}^{p+1}\} \Delta t \end{aligned} \quad (2.2.18)$$

“semi-implicit diffusion”:

$$\left(\mathbf{I} - \frac{1}{2} \left(\sum_i K_i [\Delta\mathbf{n}_i] \right) \right) \{\mathbf{n}_{nuc}^{p+1}\} = \left(\mathbf{I} + \frac{1}{2} \left(\sum_i K_i [\Delta\mathbf{n}_i] \right) \right) \{\mathbf{n}_{nuc}^p\} + \{\mathbf{g}_{nuc}^p\} \Delta t \quad (2.2.19)$$

Step 7. Solve the numerical scheme.

The fully explicit scheme necessitates the calculation of a matrix product (i.e. to solve a form $\mathbf{x} = [\mathbf{A}]\mathbf{b}$). In 1D the matrix is tridiagonal, in 2D it is pentadiagonal, and in 3D it is heptadiagonal. The scheme is conditionally stable, so the time step is subject to a limiting stability criterion (see appendix 2.A).

As soon as some implicitness is applied to the scheme, it also becomes necessary to “invert” tridiagonal, pentadiagonal, or heptadiagonal matrices (i.e. to solve a form $[\mathbf{A}]\mathbf{x} = \mathbf{b}$). This additional computation time can be compensated by using larger time steps (constant or adaptative) since implicitness usually adds to the numerical stability and can even make some schemes unconditionally stable. For example, the scheme in equations (2.2.18) is unconditionally stable. It is important to note that unconditional stability does not ensure the obtention of a numerically accurate solution, it only ensures that a solution will not diverge through numerical instability (even if it is inaccurate). So, one must be careful when using such schemes with large time steps.

2.3. Numerical solutions for 1D simulations in cylindrical coordinates: Model validation and sensitivity study

2.3.1. General considerations

Throughout this work, the reference geometry for the source is a hollow cylinder. In 1D simulations in cylindrical coordinates, the finite radii of the source (R_{int} , R_{ext}) can be represented but not its finite length (L). It is considered infinite. Consequently, the diffusing alpha-emitters, released at the external surface, can never enter the cylinder. For this reason, on figures presenting results from 1D simulations, the source is depicted as hollow but the alpha dose inside the cylinder is always null.

The numerical schemes presented in equations (2.2.16), (2.2.17), and (2.2.19) have been employed for 1D simulations in cylindrical coordinates. In the three schemes, the net gain term is treated explicitly. The difference between them lies in the treatment of the diffusion term (explicit, implicit, or semi-implicit). The three schemes are conditionally stable and provide nearly identical results as long as the constraint on their time step (ensuring numerical stability) is respected.

2.3.2. Model validation

The schemes were validated using the approximate 0D time-dependent solution provided by Heger and Arazi (2021). To facilitate the comparison with this 0D approximation and with the results from the DART1D code they presented, the exact same parameters as in the figure 3 of their article were used. These parameters are: $P_{des}(Rn) = 0.45$, $P_{des}^{eff}(Pb) = 0.55$, $L_{Rn} = 0.3$ mm, $L_{Pb} = 0.6$ mm, $L_{Bi} = 0.1 L_{Pb}$, $P_{leak}(Pb) = 0.5$, $P_{leak}(Bi) = 0$, $\Gamma_{Ra}^{src}(0) = 3$ $\mu Ci/cm$, $R_{ext} = 0.35$ mm, $\Delta r = 0.01$ mm, $r_{max} = 7$ mm, and $t = 30$ d. A constant time step of $\Delta t = 120$ s has been used for the implicit diffusion and semi-implicit

diffusion schemes. For the fully explicit scheme, the time step to ensure numerical stability was $\Delta t = 0.032$ s. Results are presented in figure 2.3.1. Comparison between these results and those in figure 3 of Heger and Arazi (2021) shows that they are nearly identical up to the radius where the effects of the domain’s boundary condition (BC) are observed. Heger and Arazi used a zero-value BC while in this work a zero-flux BC was used (resulting in a zero-slope). This explains the differences seen in the last 1 to 1.5 mm.

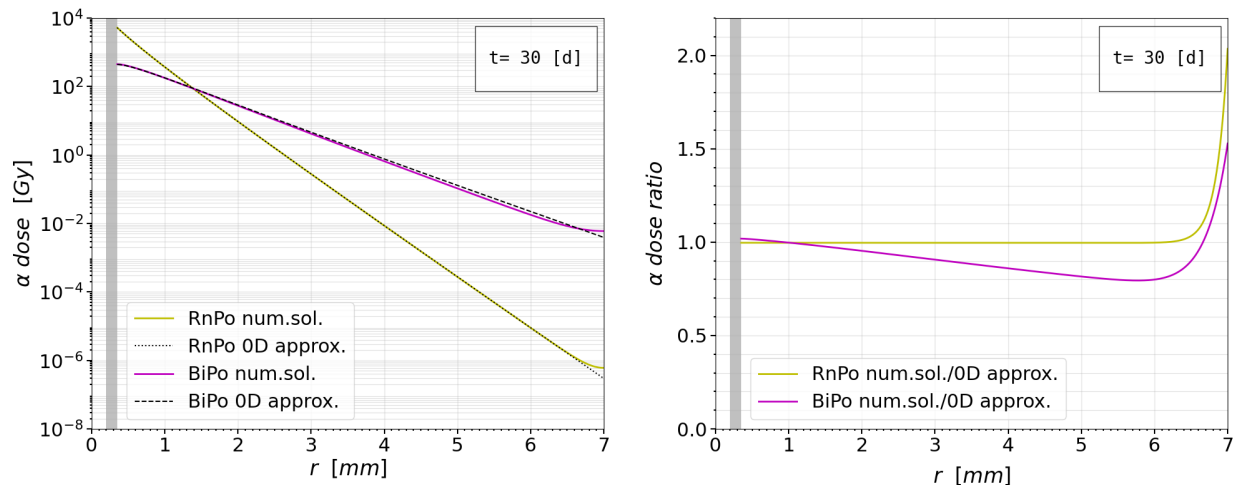


Figure 2.3.1. Comparison between the numerical solution of the FV semi-implicit diffusion scheme and the approximate 0D time-dependent solution provided by Heger and Arazi (2021) for a cylindrical source of finite diameter and infinite length. Alpha dose by components (left). Alpha dose ratio by components (right).

2.3.3. Sensitivity study

This section presents quantitatively how the variation of the parameters representing the different physical processes of the DL model affects the position of the clinically significant alpha particle isodoses, with a focus on the 10 Gy isodose. The reference set of physical parameters (for radioactive decay, desorption, diffusion, and leakage) consists of those used in section 2.3.2. Some simulation parameters such as the simulation duration (t), the grid resolution (Δr), and the time step (Δt) were modified. In fact, to obtain accurate isodose positions, a simulation duration of $t = 21$ d (instead of 30 d), a grid resolution of $\Delta r = 0.05$ mm (instead of 0.01 mm), and a time step ensuring numerical stability proved to be sufficient.

Figure 2.3.2, presenting the relative position of the 1 Gy, 10 Gy, and 100 Gy isodoses as a function of time, shows that after 21 days the three isodoses already reached 99.5 % of their final position (the reference being the position after 42 days).

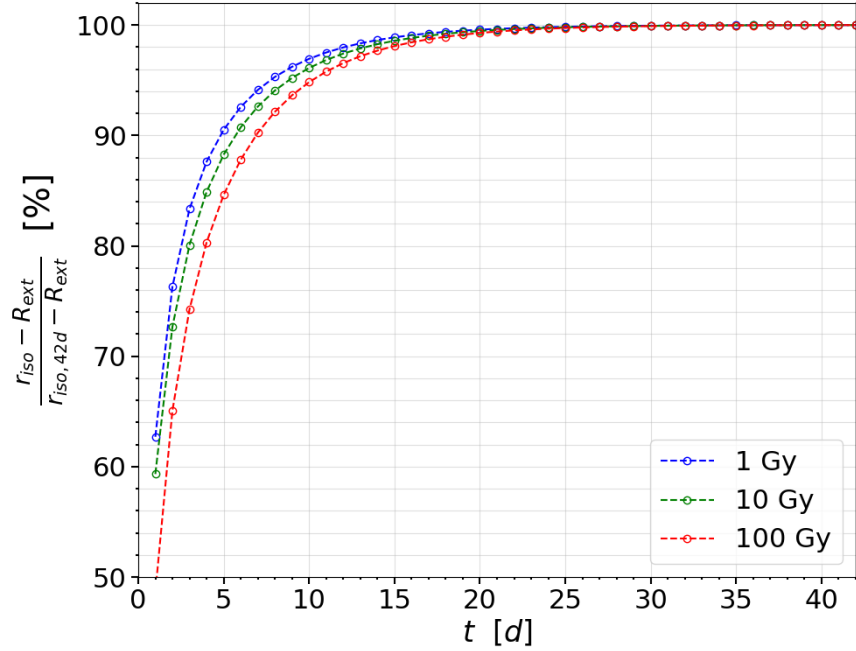


Figure 2.3.2. Relative position of the 1 Gy, 10 Gy, and 100 Gy alpha particle isodoses as a function of time. The calculated ratio is the distance to the source external surface at a given time divided by the distance after 42 days.

2.3.3.1. Variation of the desorption probabilities

According to Arazi (2020), typical values for the ^{220}Rn desorption probability and ^{212}Pb effective desorption probability are respectively $P_{des}(\text{Rn}) \simeq 0.40 \pm 0.04$ and $P_{des}^{eff}(\text{Pb}) \simeq 0.55 \pm 0.05$. However, the ^{220}Rn desorption probability used by Heger and Arazi (2021) is $P_{des}(\text{Rn}) = 0.45$, outside the typical range. Taking this into account and given that the maximum value for a direct desorption probability from a flat surface would be $P_{des} = 0.50$ (the recoil direction would be 50 % of the time inward, 50 % of the time outward), it was decided to study the variation of $P_{des}(\text{Rn})$ from 0.40 to 0.50.

As shown by equation (2.2.4), the parameter $P_{des}^{eff}(\text{Pb})$ is not independent from $P_{des}(\text{Rn})$. Thus, when varying $P_{des}(\text{Rn})$, this is $P_{des}^{eqv}(\text{Pb} \leftarrow \text{Po} \leftarrow \text{Rn})$ instead of $P_{des}^{eff}(\text{Pb})$ that was kept constant. $P_{des}^{eqv}(\text{Pb} \leftarrow \text{Po} \leftarrow \text{Rn})$ was calculated for $\{P_{des}(\text{Rn}) = 0.45, P_{des}^{eff}(\text{Pb}) = 0.55\}$ as a reference value. On the other hand, when varying $P_{des}^{eff}(\text{Pb})$, $P_{des}(\text{Rn})$ was kept constant. This is equivalent at varying $P_{des}^{eqv}(\text{Pb} \leftarrow \text{Po} \leftarrow \text{Rn})$ while respecting the range imposed on $P_{des}^{eff}(\text{Pb})$.

It can be seen on figure 2.3.3 that the position of the 10 Gy isodose is approximately equally sensitive to the variation of $P_{des}(\text{Rn})$ and to the variation of $P_{des}^{eff}(\text{Pb})$. The combined variations of the desorption probabilities over a realistic range only result in a difference of approximately 0.1 mm in the position of the 10 Gy isodose.

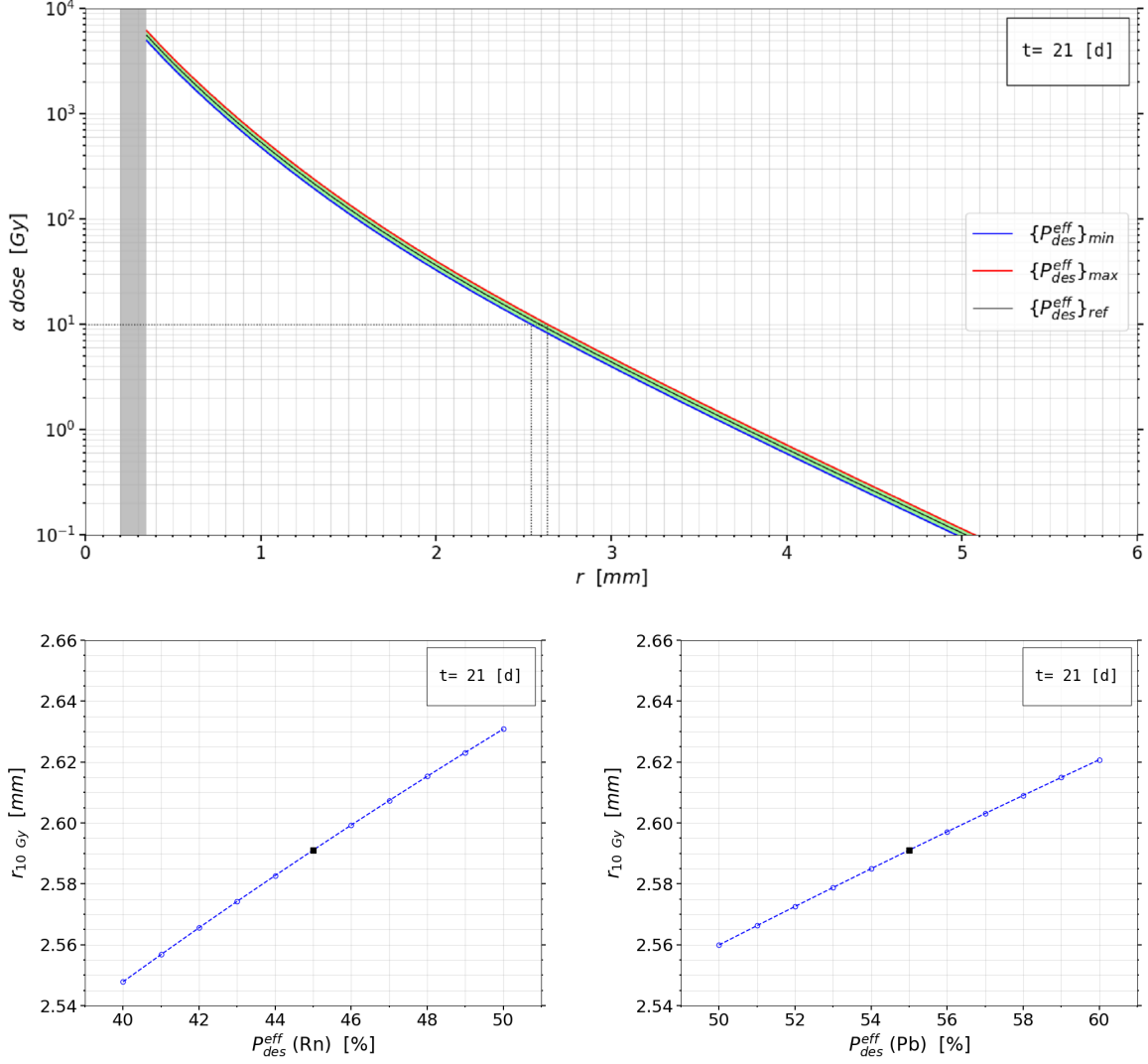


Figure 2.3.3. Sensitivity of the total alpha dose distribution (top) and of the position of the 10 Gy isodose (bottom) to the variations of $P_{des}(Rn)$ and $P_{des}^{eff}(Pb)$. In the legend (top), $\{P_{des}^{eff}\}_{min}$ represents the set of the minimum values for the desorption probabilities i.e., $\{P_{des}(Rn) = 0.40, P_{des}^{eff}(Pb) = 0.50\}$. In the same way, $\{P_{des}^{eff}\}_{max} = \{P_{des}(Rn) = 0.50, P_{des}^{eff}(Pb) = 0.60\}$ and $\{P_{des}^{eff}\}_{ref} = \{P_{des}(Rn) = 0.45, P_{des}^{eff}(Pb) = 0.55\}$.

2.3.3.2. Variation of the diffusion lengths

According to Arazi (2020) and Heger and Arazi (2021), typical values for the diffusion lengths are $L_{Rn} \simeq 0.2 - 0.4$ mm, $L_{Pb} \simeq 0.3 - 0.7$ mm and $L_{Bi}/L_{Pb} \simeq 0.1 - 0.2$. These ranges are the ones used in this section to evaluate the sensitivity of the total alpha dose to the combined variations of the diffusion lengths. For the sensitivity to individual variations, only the effects of the two parameters with the highest values, L_{Rn} and L_{Pb} are studied. The

three parameters are considered independent and when L_{Rn} or L_{Pb} is varied, the two others are kept constant with their reference value.

It can be seen on figure 2.3.4 that the position of the 10 Gy isodose is about 50 % more sensitive to the variation of L_{Pb} than it is to the variation of L_{Rn} . This is evaluated in regard of their respective $\Delta r_{10 \text{ Gy}}$ over their variation range. The combined variations of the diffusion lengths over their typical ranges result in a difference of approximately 1.1 mm in the position of the 10 Gy isodose. This is about 10 times the impact of the variation of the desorption probabilities.

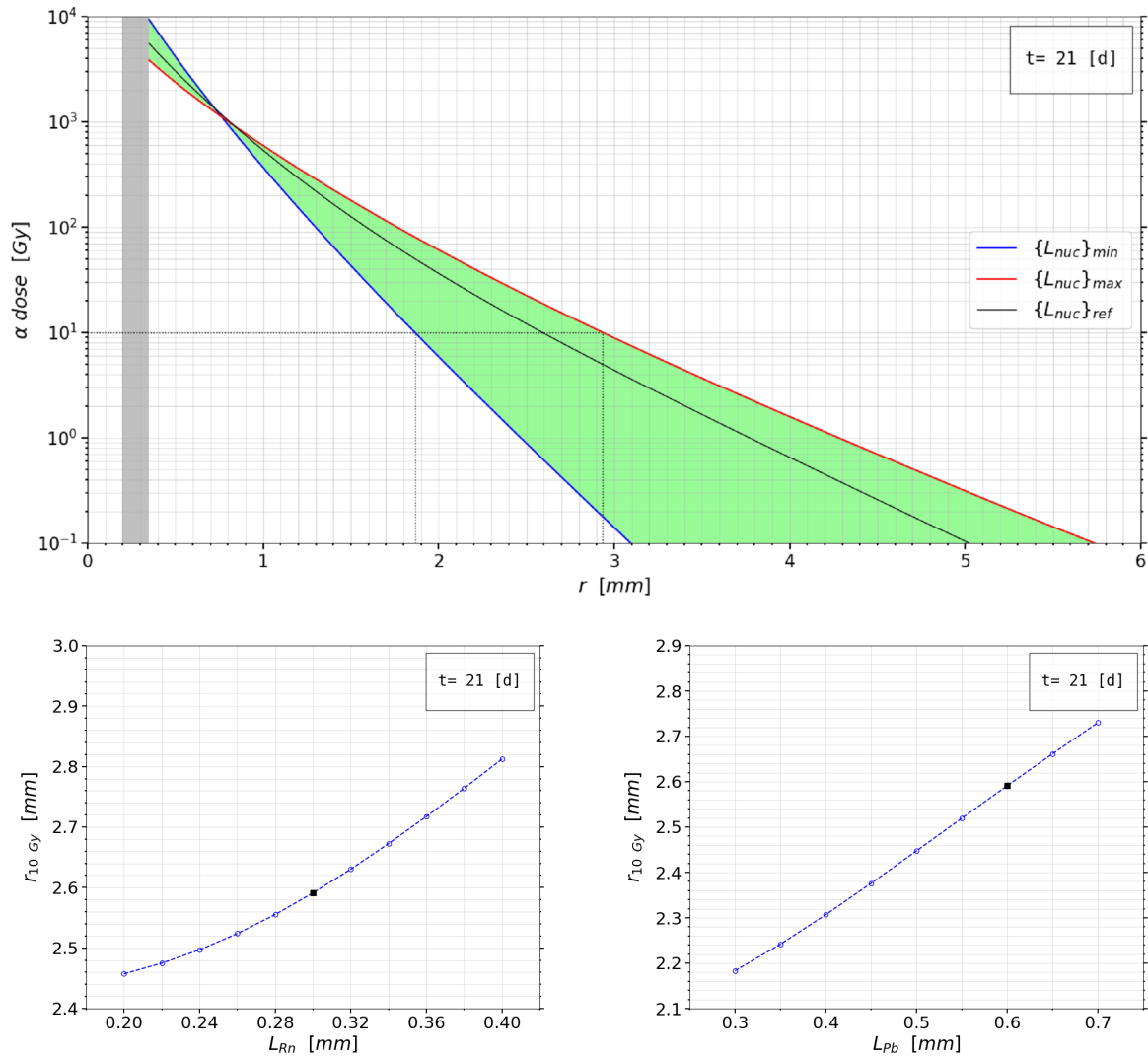


Figure 2.3.4. Sensitivity of the total alpha dose distribution (top) and of the position of the 10 Gy isodose (bottom) to the variations of L_{Rn} , L_{Pb} , and L_{Bi} . In the legend (top), $\{L_{nuc}\}_{min}$ represents the set of the minimum values for the diffusion lengths i.e., $\{L_{Rn} = 0.20 \text{ mm}, L_{Pb} = 0.30 \text{ mm}, L_{Bi}/L_{Pb} = 0.1\}$. In the same way, $\{L_{nuc}\}_{max} = \{L_{Rn} = 0.40 \text{ mm}, L_{Pb} = 0.70 \text{ mm}, L_{Bi}/L_{Pb} = 0.2\}$ and $\{L_{nuc}\}_{ref} = \{L_{Rn} = 0.30 \text{ mm}, L_{Pb} = 0.60 \text{ mm}, L_{Bi}/L_{Pb} = 0.1\}$

2.3.3.3. Variation of the ^{212}Pb leakage probability

According to Arazi (2020), typical values for the ^{212}Pb leakage probability are $P_{leak}(Pb) \simeq 0.3 - 0.7$ while $P_{leak}(Bi)$ is in general small enough to be estimated as null. Thus, this section only evaluates the sensitivity of the total alpha dose to the variation of $P_{leak}(Pb)$.

It can be seen on figure 2.3.5 that the variation of the ^{212}Pb leakage probability over its typical range results in a difference of approximately 0.33 mm in the position of the 10 Gy isodose. This is about 3 times more than the impact of the variation of the desorption probabilities and 3 times less than the impact of the variation of the diffusion lengths.

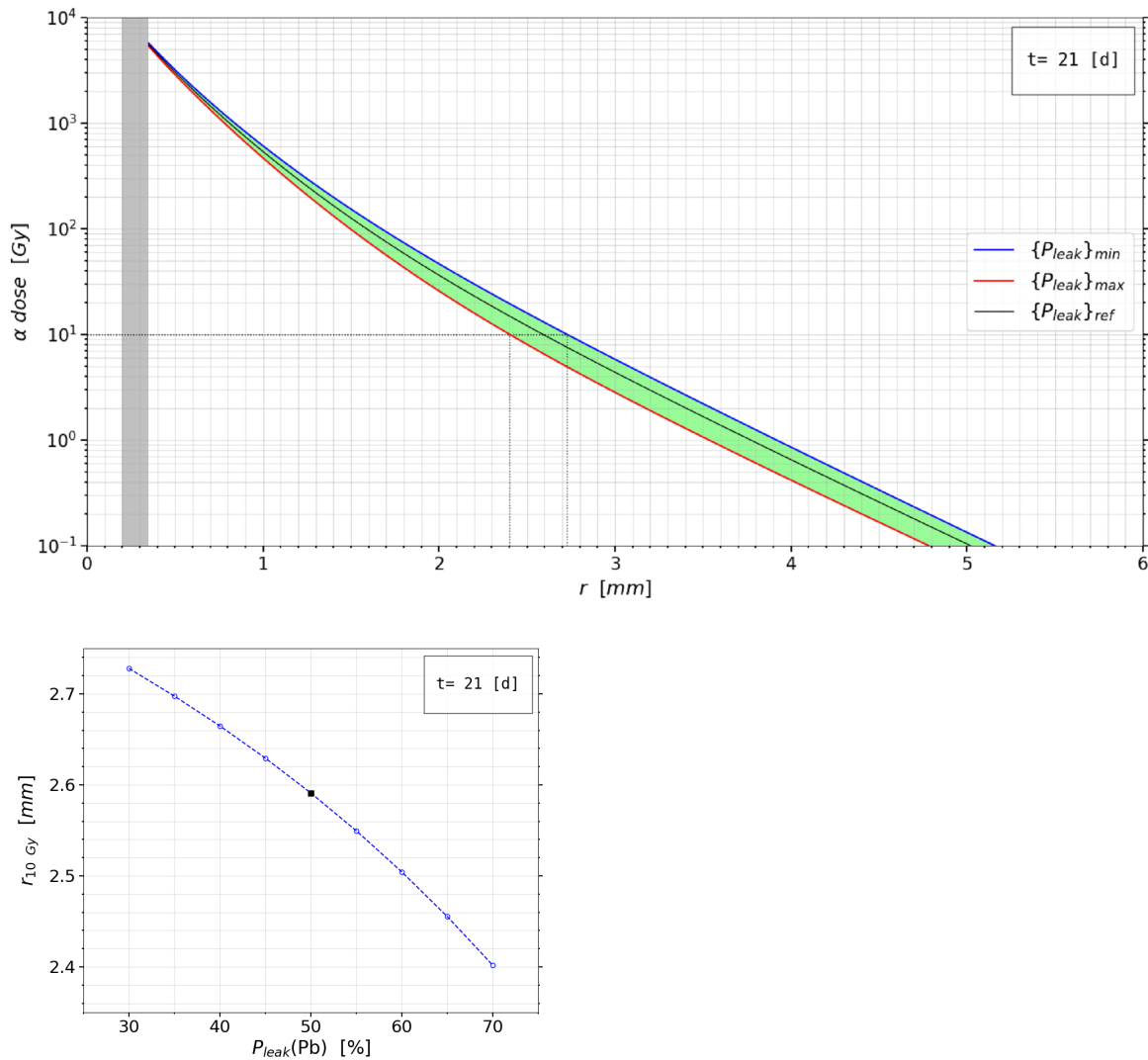


Figure 2.3.5. Sensitivity of the total alpha dose distribution (top) and of the position of the 10 Gy isodose (bottom) to the variation of $P_{leak}(Pb)$. In the legend (top), $\{P_{leak}\}_{min}$, $\{P_{leak}\}_{max}$ and $\{P_{leak}\}_{ref}$ respectively correspond to $P_{leak}(Pb) = 0.30, 0.70$ and 0.50 .

2.4. Numerical solutions for 2D simulations in cylindrical coordinates: Impact of the source geometry

2.4.1. General considerations

The use of 2D simulations in cylindrical coordinates (r, z) allows a realistic representation of the cylindrical DaRT source i.e., with a finite radius and a finite length. Two different cylindrical source geometries are possible, a solid cylinder and a hollow cylinder. Both have been simulated using the fully explicit scheme presented in equation (2.2.16). For all 2D simulations in cylindrical coordinates, the parameters are the following. The length of the source is $L = 10$ mm. Its external radius is the same as the one used for 1D simulations i.e., $R_{ext} = 0.35$ mm. For the hollow source, the internal radius is $R_{int} = 0.20$ mm. The grid resolutions are $\Delta r = \Delta z = 0.05$ mm. The extent of the simulation domain is set to $r_{max} = 7$ mm and $z_{max} = 11$ mm. The duration of the simulation is $t = 21$ d, and the time step is $\Delta t = 0.48$ s. The parameters characterizing the physical processes correspond to the reference set used in section 2.3.2: $\Gamma_{Ra}^{src}(0) = 3 \mu Ci/cm$, $P_{des}(Rn) = 0.45$, $P_{des}^{eff}(Pb) = 0.55$, $L_{Rn} = 0.3$ mm, $L_{Pb} = 0.6$ mm, $L_{Bi} = 0.1 L_{Pb}$, $P_{leak}(Pb) = 0.5$, and $P_{leak}(Bi) = 0$.

2.4.2. The hollow cylinder

In the hollow cylinder geometry, the alpha-emitters are still released at the external surface of the source. They need to diffuse up to the tip of the source before they can enter the cylinder. Assuming the medium inside the cylinder possesses the same properties as outside, simulations allow an estimation of the alpha dose inside the cylinder and the evaluation of the error that would be present if a hollow cylinder was approximated as a solid cylinder.

Figure 2.4.1 (top left) shows that the total alpha dose inside the source decreases from more than 1000 Gy at the tip to less than 0.1 Gy at the center. The volume receiving a total alpha dose of less than 1 Gy is small, about 0.5 mm^3 . This volume should not necessarily be seen as a “cold spot” considering that it also receives beta and gamma doses from the decays happening at a short depth below the surface of the source and going through it, towards the center.

Figure 2.4.1 (top right) presents the total alpha dose when the source is a solid cylinder. Results for the hollow cylinder (the reference) have been subtracted from the results for the solid cylinder and the difference (the error due to the approximation of the geometry) is presented in figure 2.4.1 (bottom left). Observing the exterior of the source, it is seen that the region where the error is more than 1 Gy is approximately a sphere with a radius of 1 mm centered on the source tip. The relative error, presented on figure 2.4.1 (bottom right), shows that the region below the tip of the source remains nearly unaffected (less than 0.5 % relative

error) and that the strongly affected region (more than 5%) only extends to approximately 0.6 mm above the tip. The impact on the isodose positions is negligible as it is seen when comparing figure 2.4.1 (top left) and (top right). The 100 Gy isodose, at the point where it is mostly affected (on the z axis, above the tip), is only moved by approximately 0.1 mm.

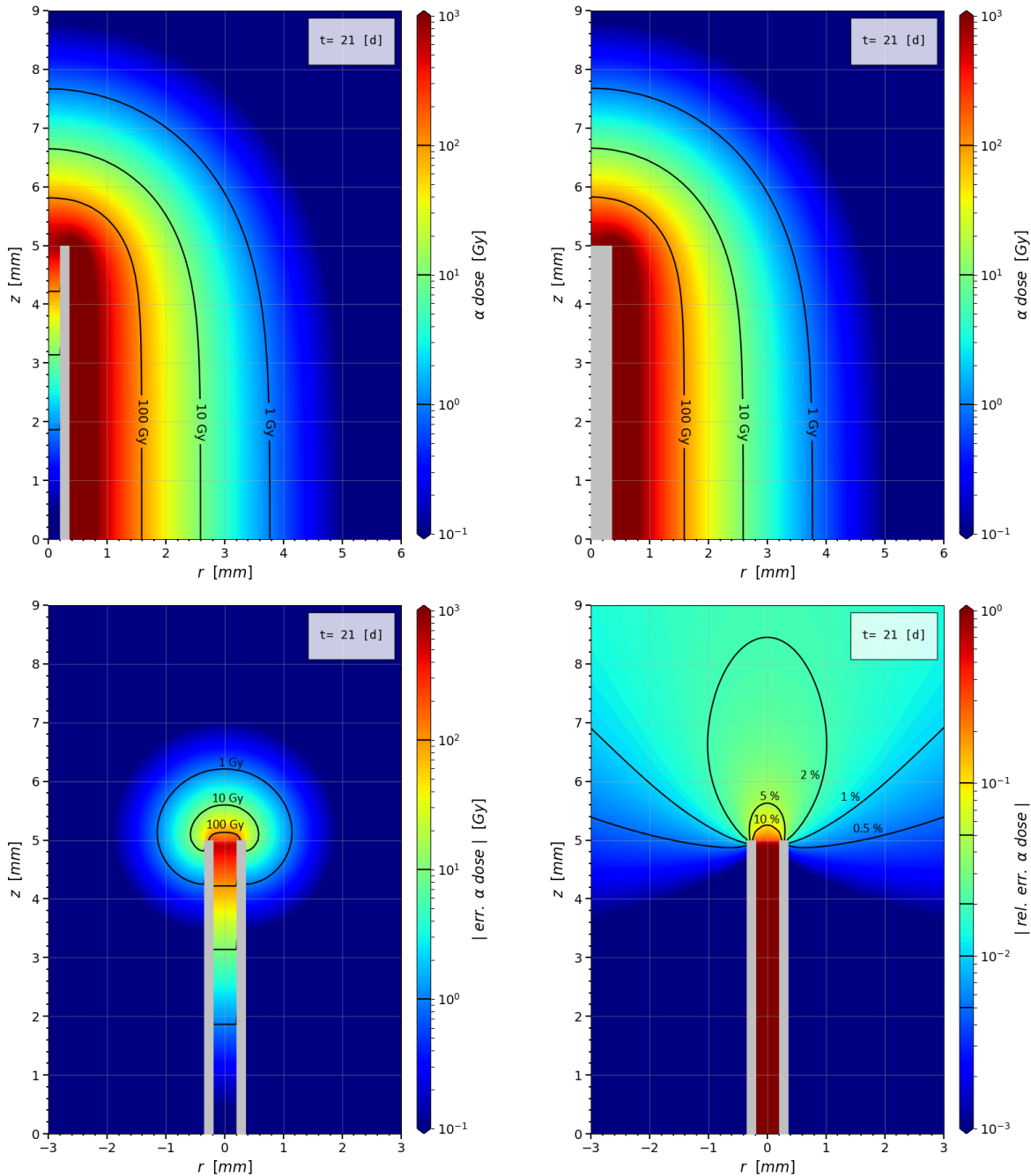


Figure 2.4.1. Effect of the DaRT source geometry on the total alpha dose distribution. Hollow cylinder (top left). Solid cylinder (top right). Absolute value of the difference (solid minus hollow) (bottom left). Absolute value of the relative difference (solid minus hollow divided by hollow) (bottom right).

2.5. Numerical solutions for 2D simulations in Cartesian coordinates: Induced anisotropy and superposition error

2.5.1. General considerations

In 2D simulations in Cartesian coordinates, just like in 1D simulations in cylindrical coordinates, it is possible to represent the finite radius of the source but not its finite length. The main reason motivating the use of these 2D simulations is the need to represent, in a simplified way (not in 3D), a scenario in which a cylindrical symmetry is not possible. Such scenarios include the direct simulation of multiple sources (instead of superposing simulation results from individual sources) and the simulation of a heterogeneous medium. The former is discussed in section 2.5.3 and the latter will be treated in future work.

For all 2D simulations in Cartesian coordinates, the fully explicit scheme presented in equation (2.2.16) was used. The simulation parameters remained the same as for the 2D simulations in cylindrical coordinates, except for the extent of the simulation domain that was set to $x_{max} = y_{max} = 7$ mm. The grid resolution remained at 0.05 mm but in x and y directions instead of r and z.

2.5.2. Induced anisotropy

Simulations in the xy-plane imply to represent the circular section of the cylindrical source. Among the many possible methods to do so, a simple one, in Cartesian coordinates, is to keep the regular grid that was used up to now and approximate the circular curves by following the orthogonal segments of the grid. This results in a “pixelized” representation of the section, shown in figure 2.5.1. This representation induces an anisotropy in the numerical solution that is not present in simulations in cylindrical coordinates (for which an azimuthal symmetry is inherent). Figure 2.5.2 presents 2D maps and 1D graphs of the error and relative error resulting from the use of an approximate “pixelized” section. The error was calculated by comparing the 2D xy-distribution of the total alpha dose shown in figure 2.5.1 (right) to the radial distribution of the total alpha dose obtained from 1D simulations in cylindrical coordinates (see the black reference curve in figures 2.3.3, 2.3.4 or 2.3.5).

The grouping of the curves representing different azimuthal directions (ϕ) in figure 2.5.2 (bottom) shows that the anisotropy introduced in the numerical solution is high for radial positions smaller than 0.6 mm and small between 0.8 and 5.2 mm. At distances above 5.2 mm the anisotropy of the non-circular shape of the simulation domain starts to impact the solution and the curves ungroup. Figure 2.5.2 (top right) shows that the relative error is less than 2% for all the region that is free from BCs effects. Figure 2.5.3 shows that the

impact on the 1 Gy, 10 Gy and 100 Gy isodose positions is small, less than 0.005 mm. This impact would be higher for a lower grid resolution. Numerical experiments showed that the difference between the isodose positions at 0 and 45 deg would be about 4 times greater if the grid resolution was set to 0.10 mm instead of 0.05 mm.

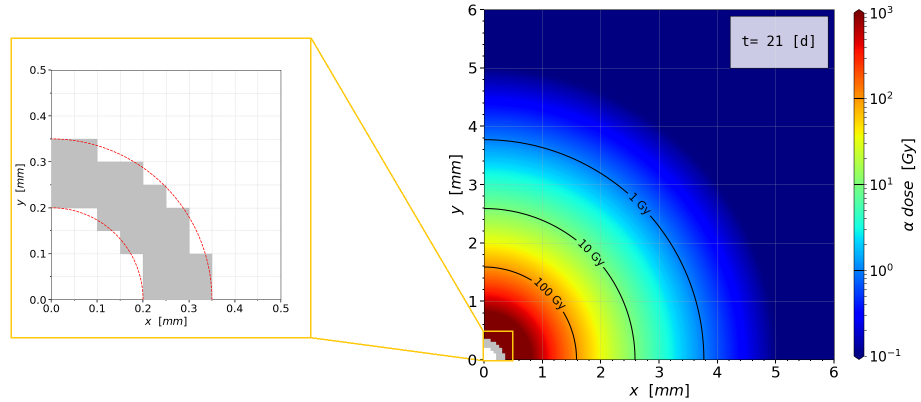


Figure 2.5.1. Approximate “pixelized” representation of the circular section of the DaRT source for 2D simulations in Cartesian coordinates.

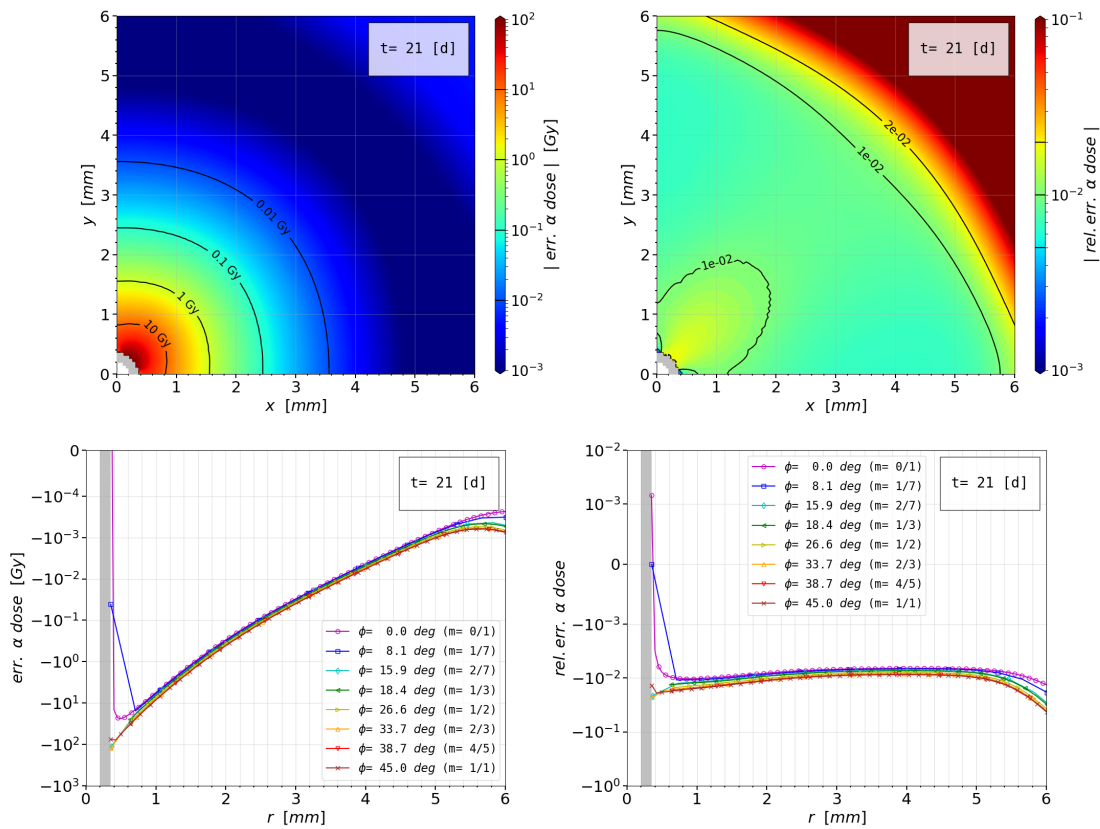


Figure 2.5.2. 2D maps (top) and 1D graphs (bottom) of the error (left) and relative error (right) resulting from the use of an approximate “pixelized” section for the DaRT source.

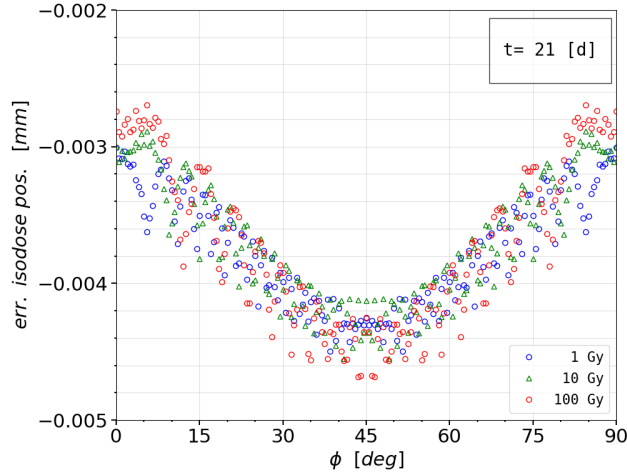


Figure 2.5.3. Variation of the 1 Gy, 10 Gy and 100 Gy isodose positions due to anisotropy.

2.5.3. Superposition error

Direct simulations of multiple sources of infinite length can easily be performed in 2D Cartesian coordinates by taking advantage of the available symmetries about the xz -plane, the yz -plane or both. In what follows, a direct simulation of two sources, distant by 5 mm has been performed by offsetting the source by +2.5 mm on the x -axis and taking advantage of the yz -plane symmetry. Considering this offset, the simulation domain has also been extended by 2.5 mm along the x -axis ($x_{max} = 9.5$ mm). Figure 2.5.4 shows the resulting 2D map of the total alpha dose and a 1D graph of the total alpha dose (with its contributing radionuclides) along the x -axis.

The superposition of dose maps of individual sources is common practice in conventional brachytherapy. This motivates the evaluation of the superposition error in the DaRT context. In this context, and under the assumptions of the DL model, the predominant process governing the distribution of the alpha-emitters (and their associated alpha dose) is the process of diffusion. Due to the linearity of the Laplace operator employed in the mathematical description of this process (see equation (2.2.7)), the superposition error is expected to be close to zero far from the sources and growing at their proximity as some shielding effect occurs. However, given the ability of the diffusing emitters to get around obstacles, the shielding effect is still expected to be small.

Figure 2.5.5 shows the resulting error (top) and relative error (bottom) when the dose map obtained directly for two sources is compared to the one resulting from the superposition of two individual sources. The maximum error (in absolute value) is approximately 0.1 Gy and is located at the surface of each source, in the direction of the opposite source. The maximum relative error (in absolute value) is at the origin, at mid distance between the two sources, and is approximately 4.5×10^{-5} . This is approximately 2.5 times the relative error

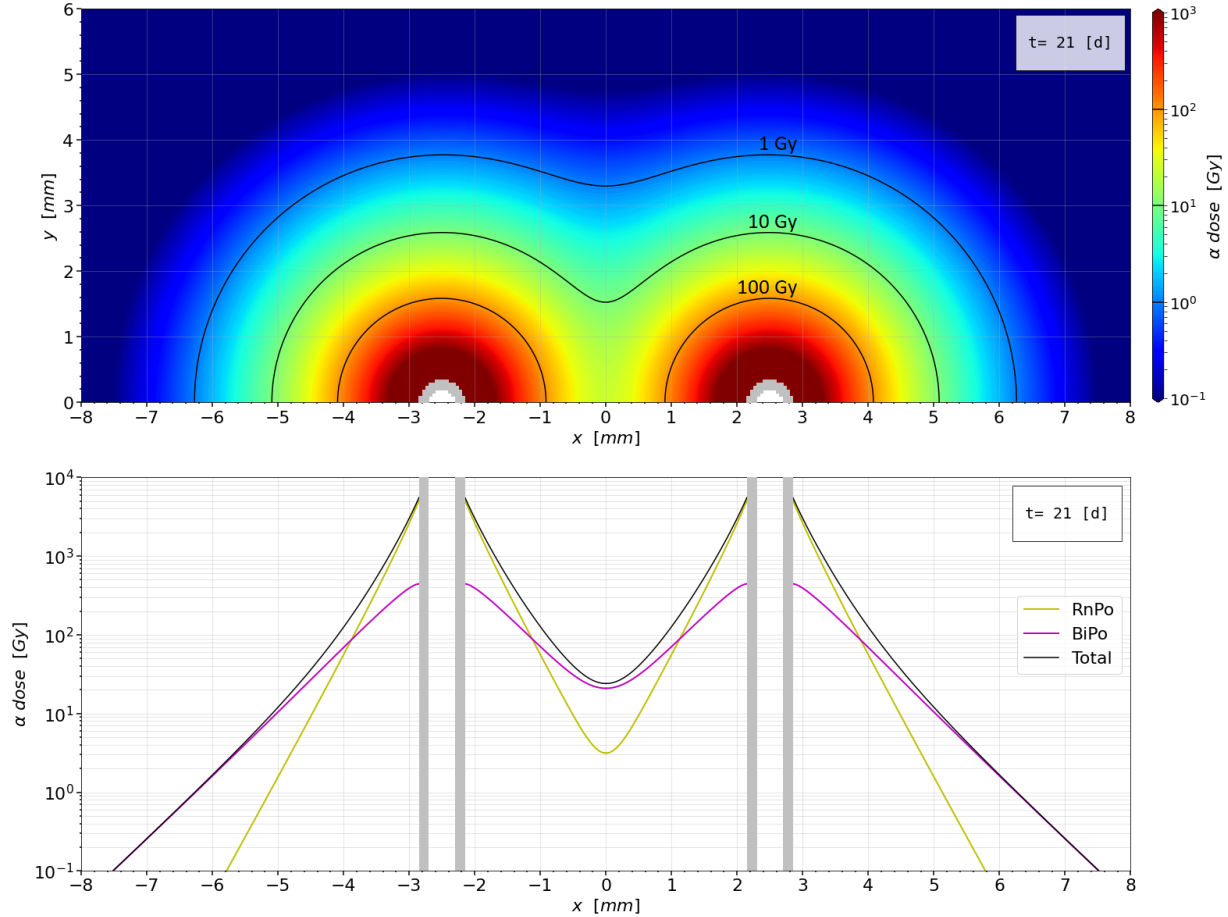


Figure 2.5.4. Direct simulation in 2D Cartesian coordinates of two cylindrical sources of infinite length distant by 5 mm. The source offset is $x_0 = +2.5$ mm and a symmetry about the yz -plane is used to generate the left side of the figure ($x < 0$). 2D map of the total alpha dose with 1 Gy, 10 Gy, and 100 Gy isodoses (top). Total alpha dose and its contributing radionuclides along the x -axis ($y = 0$) (bottom).

at the surface of the source. These values are for two sources 5 mm apart but the maximum relative error for sources at arbitrary distances can be roughly estimated with the following formula based on several simulations with increasingly smaller inter-source spacings:

$$|\max. \text{rel. err.}| \simeq \frac{\text{dose}(d)}{\text{dose}(\text{surf.})} \times 2.5 \quad (2.5.1)$$

where d is the distance between the sources, $\text{dose}(d)$ is the total alpha dose at a distance d from the center of an individual source, and $\text{dose}(\text{surf.})$ is the total alpha dose at the surface of an individual source. With $\text{dose}(\text{surf.})$ being approximately equal to 5500 Gy in this case, to obtain a maximum relative error of 5%, the distance between the sources would need to be approximately 1.5 mm. In comparison, realistic inter-source spacings for DaRT-source hexagonal lattices are 4 to 5 mm. For this reason, the superposition error can safely be neglected.

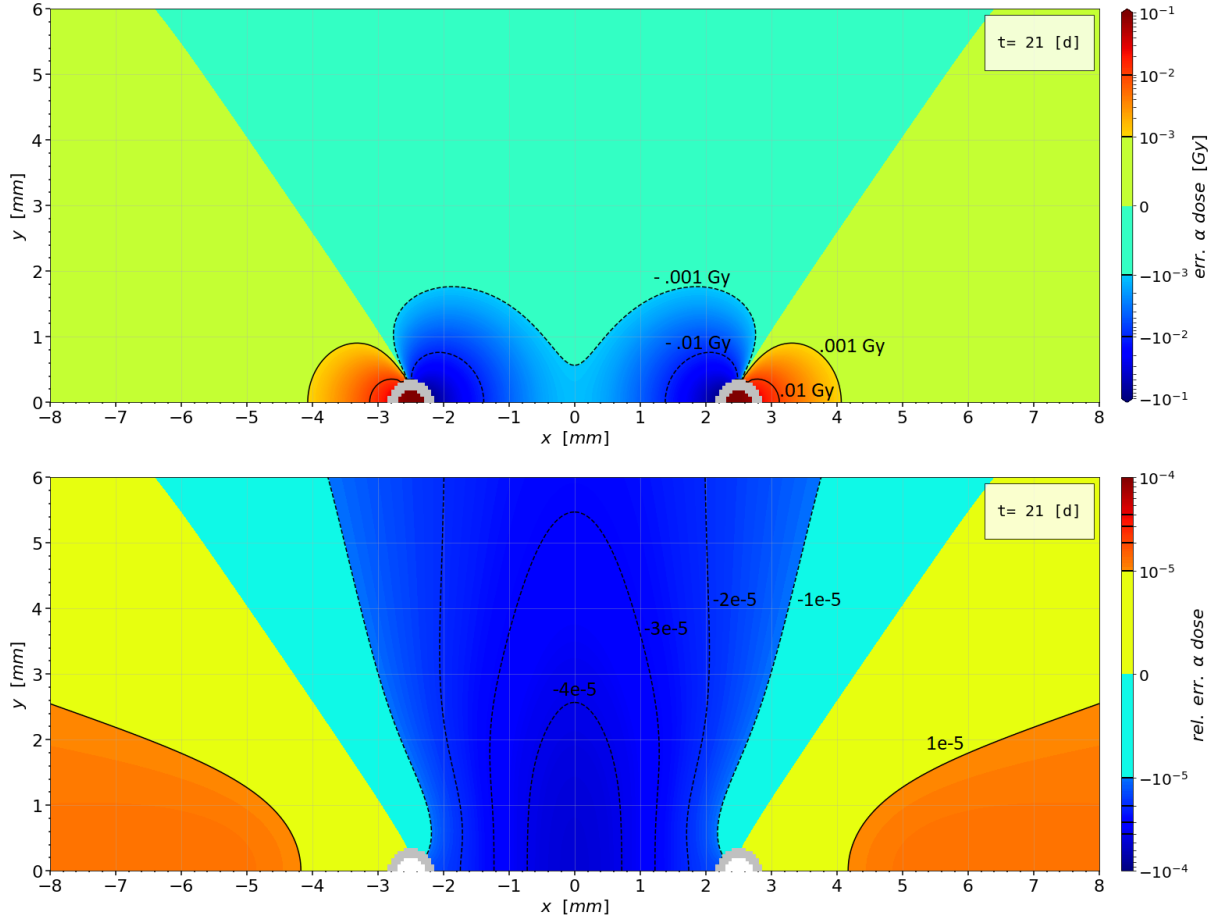


Figure 2.5.5. Superposition error (top) and relative error (bottom) on the total alpha dose distribution resulting from the summation of dose maps of individual sources. The reference is the dose map obtained directly for 2 sources, without superposition (see figure 2.5.4).

2.6. Numerical solutions for 3D simulations in Cartesian coordinates: A step towards the simulation of a realistic heterogeneous tumor

In 3D simulations in Cartesian coordinates, just like in 2D simulations in cylindrical coordinates, it is possible to represent a realistic source with a finite radius and a finite length. It is also possible, just like in 2D simulations in Cartesian coordinates, to directly simulate multiple sources or a heterogeneous medium. However, as long as the tumor is assumed homogeneous, 2D simulations in cylindrical coordinates are sufficient to obtain the distribution of the total alpha dose for a single source, and dose maps can be superposed to account for multiple sources. Thus, the main motivation for 3D simulations is the desire to capture an additional level of complexity by considering the tumor as heterogeneous. This

implies that the effective diffusion coefficients and leakage probabilities would become space-dependent. As a first step towards the simulation of a realistic heterogeneous tumor, this work presents, in appendix 2.A, the 3D fully explicit scheme obtained by applying the FV approach to the DL model. A second step will be treated in future work where these schemes will be adapted to handle a simulation domain composed of multiple regions (e.g. necrotic, semi-necrotic, viable) each possessing its own set of properties.

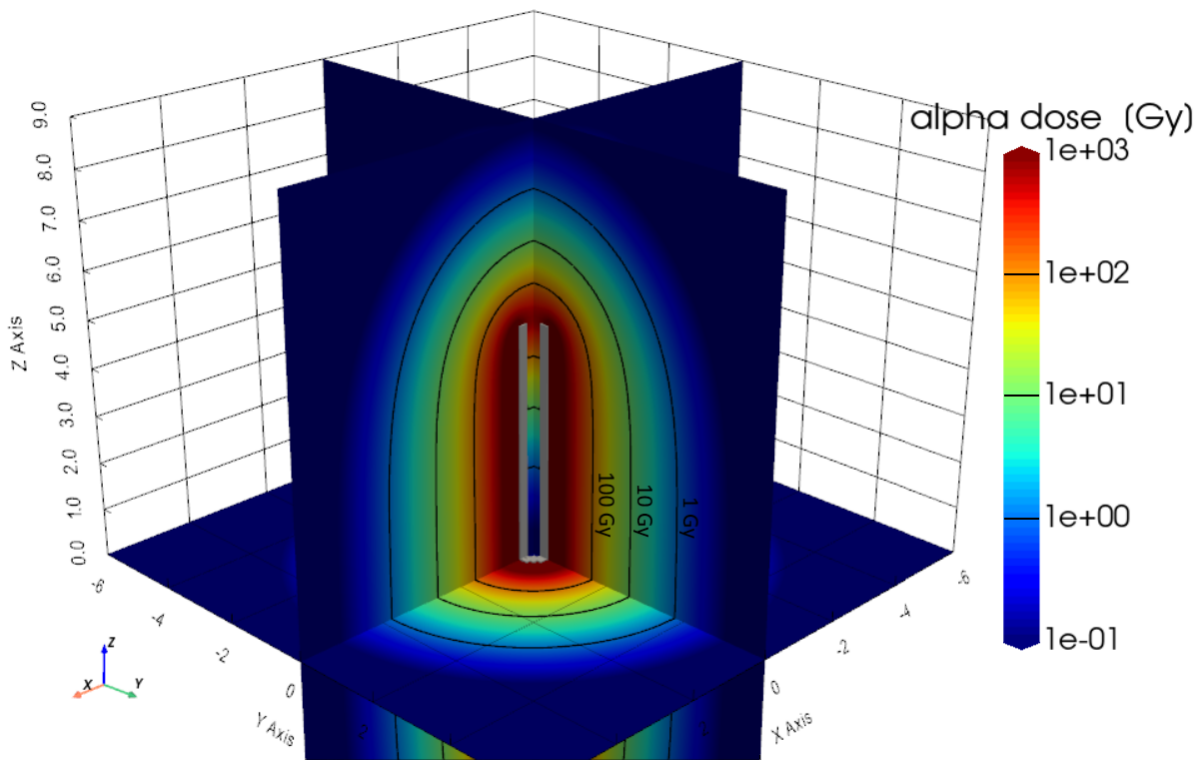


Figure 2.6.1. Orthogonal slicing of the 3D distribution of the total alpha dose.

Figure 2.6.1 presents an orthogonal slicing of the 3D distribution of the total alpha dose calculated with the fully explicit scheme presented in equation (2.2.16). This simulation used the same reference set of parameters as for the previous 1D and 2D simulations. The extent of the simulation domain was set to $x_{max} = y_{max} = 7$ mm and $z_{max} = 11$ mm. The grid resolution was 0.1 mm in all directions.

2.7. Summary and conclusion

In this work a finite volume (FV) approach was used to develop numerical schemes to simulate the Diffusion-Leakage (DL) model in one, two and three dimensions (1D, 2D, 3D), in both cylindrical and Cartesian coordinates. The proposed approach allowed the development of numerical schemes with different levels of implicitness. Results from the

1D simulations in cylindrical coordinates were validated by comparing them against the approximate time-dependent solution provided by Heger and Arazi (2021). It showed that the numerical schemes developed with the FV approach can provide results as accurate as the ones obtained with the finite element (FE) model proposed by Heger and Arazi (2021).

A sensitivity study of the parameters describing the physical processes of the Diffusion-Leakage (DL) model was made using 1D simulations in cylindrical coordinates. It appeared that, when varied over their typical ranges, the desorption probabilities can only affect the position of the 10 Gy isodose by 0.1 mm. On the other hand, the variation of the diffusion lengths can affect the position of the 10 Gy isodose by 1.1 mm, and the variation of the leakage probabilities can affect the position of the 10 Gy isodose by about 0.3 mm.

2D simulations in cylindrical coordinates permitted the evaluation of the impact of the geometry of the cylindrical source (hollow or solid) on the total alpha dose distribution. It appeared that approximating a hollow source by a solid source would have a negligible effect on the distribution. The most impacted region, with a relative error of more than 5%, is situated directly above the tip of the source. It has the diameter of the source and extends approximately 0.6 mm above it. This results in a displacement of the 100 Gy isodose above the tip of the source by only 0.1 mm. Other isodoses (1 Gy, 10 Gy) can be considered unaffected.

For 2D simulations in Cartesian coordinates, the circular section of the cylindrical source was represented approximately by following the orthogonal segments of the grid. The resulting anisotropy has been evaluated and appeared to be important only for radial positions smaller than 0.6 mm. For this region close to the surface of the source, the alpha dose is very high (more than 1000 Gy) and the impact of the anisotropy on the dose distribution remains low (i.e., the relative error is around 2%). The impact of anisotropy on the 1 Gy, 10 Gy and 100 Gy isodose positions is negligible (less than 0.005 mm) when the grid resolution is 0.05 mm. With a grid resolution of 0.10 mm, the impact on the isodose positions is higher but still negligible (less than 0.010 mm).

2D simulations in Cartesian coordinates were also used to evaluate the error happening when dose maps of individual sources are superposed to approximate a dose map of multiple sources. It appeared that the relative error of superposition is extremely small (on the order of 10^{-5}) for clinically realistic inter-source spacings of 4 to 5 mm. A more significant relative error of 5% would only happen if the spacing was reduced to less than 1.5 mm.

The DL model assumes that the tumor is homogeneous. Since the parameters affecting the most the solution are the ones related to the processes of diffusion and leakage, a normal extension of the model would be to consider their space dependence. For example, different regions could be defined (necrotic, semi-necrotic, viable) and combined to simulate

a more realistic heterogeneous tumor. For this purpose, 3D simulations in Cartesian coordinates could be employed. The 3D numerical schemes presented in this work still assume a homogeneous medium but future work is planned to adapt them to handle heterogeneous media.

Although in DaRT the most important part of the therapeutical dose is expected to come from the alpha particles, some dose is also coming from the beta and gamma radiations; part from the decays happening in the source, and part from the decays of the diffusing radionuclides. A 3D simulation of the extended heterogeneous version of the DL model, feeding the positions of the diffusing beta- and gamma-emitters to a Monte Carlo simulation would have the potential to provide a more complete picture of the total dose deposited in the tumor.

2.A. Appendix A. Numerical schemes for 1D, 2D and 3D simulations

2.A.1. Numerical schemes for 1D simulations in cylindrical coordinates

In this section, the 7 steps of the FV approach presented in section 2.2.2 are detailed for 1D simulations in cylindrical coordinates.

Step 1. Put the DL model in an averaged integral form.

This form, given by equation (2.2.12) is rewritten below:

$$\overline{\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial t}\right)} \int_V dV = - \sum_k \overline{(\vec{q}_{diff,k} \cdot \hat{n}_k)} \int_{S_k} dS + \overline{(g_{nuc})} \int_V dV$$

where: $\vec{q}_{diff} = -D_{nuc} \vec{\nabla} n_{nuc}$

Step 2. Define the simulation domain and divide it in FVs.

The simulation domain and its constituting FVs are schematized in figure 2.A.1. Note that the first FV is around the node situated at the external radius of the source (R_{ext}). The space from the z-axis to the internal radius of the source (R_{int}) corresponds to a region where the radionuclides cannot enter in 1D because the radioactive surface (in red) is at R_{ext} and the source length is infinite. As for the region between R_{int} and R_{ext} , it corresponds to the material of the source which is not the region of interest in this work. Also note that zero-flux boundary conditions are present at the source external wall and at the limit of the domain (r_{max}).

Three FV types are created. Type 1 (in pale grey) corresponds to an internal FV not subject to any boundary condition. Type 2 (in pale green) is subject to a zero-flux condition to its left, and type 3 (in dark green) is subject to a zero-flux condition to its right.

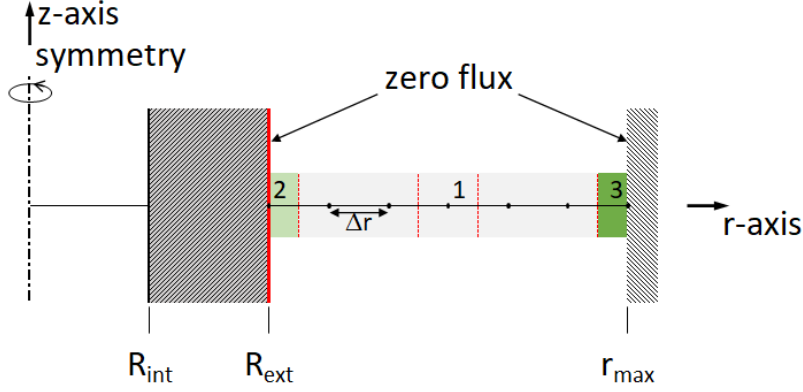


Figure 2.A.1. Simulation domain and FV types for a 1D simulation in cylindrical coordinates.

Step 3. Develop the expressions for the volume integrals, surface integrals, surface normals and gradients.

Defining the radial positions of the FV surfaces by r_L and r_R (L for left and R for right), the following expressions are obtained:

$$\int_V dV = \int_z \int_\phi \int_{r_L}^{r_R} r dr d\phi dz = \frac{1}{2} (r_R^2 - r_L^2) \Delta\phi \Delta z$$

$$\left(\int_S dS \right)_{L,R} = \int_z \int_\phi r_{L,R} d\phi dz = r_{L,R} \Delta\phi \Delta z$$

$$\hat{n}_L = -\hat{r}, \quad \hat{n}_R = \hat{r}$$

$$\left(\vec{\nabla} n_{nuc} \right)_{L,R} = \left(\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial r} \right) \hat{r} + \underbrace{\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial z} \right)}_{=0} \hat{z} + \frac{1}{r} \underbrace{\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial \phi} \right)}_{=0} \hat{\phi} \right)_{L,R} = \left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial r} \right)_{L,R} \hat{r}$$

Note that for each FV, only the space containing some diffusing medium is considered. Thus, it results that:

$$\begin{aligned} \text{FV type 1:} \quad r_L &= r - \Delta r/2, & r_R &= r + \Delta r/2 \\ \text{FV type 2:} \quad r_L &= R_{ext}, & r_R &= R_{ext} + \Delta r/2 \\ \text{FV type 3:} \quad r_L &= r_{max} - \Delta r/2, & r_R &= r_{max} \end{aligned}$$

Step 4. For each FV type, approximate the average fluxes through the surfaces.

The 1D stencil presented in figure 2.2.3 is used and a two-point flux approximation (TPFA) is performed at each surface of the FVs, which results in the following:

$$\begin{aligned}
 \text{FV type 1:} \quad & \left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial r} \right)_L^p = \frac{n_{nuc,i}^p - n_{nuc,i-1}^p}{\Delta r} \\
 & \left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial r} \right)_R^p = \frac{n_{nuc,i+1}^p - n_{nuc,i}^p}{\Delta r} \\
 \\
 \text{FV type 2:} \quad & \left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial r} \right)_L^p = 0 \quad \text{(zero flux)} \\
 & \left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial r} \right)_R^p = \frac{n_{nuc,i+1}^p - n_{nuc,i}^p}{\Delta r} \\
 \\
 \text{FV type 3:} \quad & \left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial r} \right)_L^p = \frac{n_{nuc,i}^p - n_{nuc,i-1}^p}{\Delta r} \\
 & \left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial r} \right)_R^p = 0 \quad \text{(zero flux)}
 \end{aligned}$$

Step 5. For each FV type, obtain the explicit equation of the number densities at the next time step.

All the expressions obtained in steps 3 and 4 are substituted in the averaged integral form of the DL model appearing in step 1, and the time derivative is approximated as:

$$\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial t} \right)_i^p = \frac{n_{nuc,i}^{p+1} - n_{nuc,i}^p}{\Delta t}$$

The expression for the number densities at the next time step, $n_{nuc,i}^{p+1}$, is isolated on the left side of the equation. The following form is obtained:

$$n_{nuc,i}^{p+1} = n_{nuc,i}^p + K_{r,nuc} \left[L n_{nuc,i-1}^p - C_r n_{nuc,i}^p + R n_{nuc,i+1}^p \right] + g_{nuc,i}^p \Delta t$$

L and R , are coefficients specific to the FV type and multiplying the values at the stencil nodes. C_r is equal to the sum of L and R . $K_{r,nuc}$ is specific to each radionuclide, depending on the effective diffusion coefficient but also on the grid resolution and on the time step. Thus $K_{r,nuc}$ is constant if all these parameters are time-independent. It is given by the following formula:

$$K_{r,nuc} = \left(\frac{D_{nuc} \Delta t}{\Delta r^2} \right)$$

The table 2.A.1 gives the values of L and R for the different FV types.

FV type	L	R
1	$1 - \frac{\Delta r}{2r}$	$1 + \frac{\Delta r}{2r}$
2	0	$\frac{2(r + \frac{\Delta r}{2})}{(r + \frac{\Delta r}{4})}$
3	$\frac{2(r - \frac{\Delta r}{2})}{(r - \frac{\Delta r}{4})}$	0

Tableau 2.A.1. Stencil coefficients for 1D simulations in cylindrical coordinates.

Step 6. Assemble the equations of all individual FVs in a matrix form.

The equations obtained in step 5 are assembled in a matrix form with each line corresponding to a FV:

$$\{\mathbf{n}_{nuc}^{p+1}\} = (\mathbf{I} + K_{r,nuc} [\Delta\mathbf{n}_r]) \{\mathbf{n}_{nuc}^p\} + \{\mathbf{g}_{nuc}^p\} \Delta t \quad (2.A.1)$$

Note that the order in which the equations are assembled is important. An appropriate order (for example from the domain's inner radius to the domain's outer radius) will result in a tridiagonal matrix for $[\Delta\mathbf{n}_r]$:

$$[\Delta\mathbf{n}_r] = \text{tridiag}(\mathbf{L}, -\mathbf{C}_r, \mathbf{R}; -1, 0, 1)$$

where $\{\mathbf{L}, \mathbf{C}_r, \mathbf{R}\}$, in bold, are vectors of the elements $\{L, C_r, R\}$, and are located on the diagonals $\{-1, 0, 1\}$ of the tridiagonal matrix (“0” being the main diagonal, “-1” the one to its left, etc).

The form given by equation (2.A.1) is called the “fully explicit” scheme because the unknowns (on the left side) are explicitly expressed as a function of known values (on the right side). Two other schemes have been employed in this work, the “implicit diffusion” and “semi-implicit diffusion” schemes. In the implicit diffusion scheme, the stencil coefficients, instead of multiplying n_{nuc}^p , multiply n_{nuc}^{p+1} . In the semi-implicit diffusion scheme, the stencil coefficients this time multiply $\frac{1}{2}(n_{nuc}^p + n_{nuc}^{p+1})$. After rearranging the terms to place the unknowns on the left side, the following equations are obtained:

“implicit diffusion”:

$$(\mathbf{I} - K_{r,nuc} [\Delta\mathbf{n}_r]) \{\mathbf{n}_{nuc}^{p+1}\} = \{\mathbf{n}_{nuc}^p\} + \{\mathbf{g}_{nuc}^p\} \Delta t \quad (2.A.2)$$

“semi-implicit diffusion”:

$$\left(\mathbf{I} - \frac{1}{2}(K_{r,nuc} [\Delta\mathbf{n}_r])\right) \{\mathbf{n}_{nuc}^{p+1}\} = \left(\mathbf{I} + \frac{1}{2}(K_{r,nuc} [\Delta\mathbf{n}_r])\right) \{\mathbf{n}_{nuc}^p\} + \{\mathbf{g}_{nuc}^p\} \Delta t \quad (2.A.3)$$

Step 7. Solve the numerical scheme.

The fully explicit scheme given by equation (2.A.1) simply requires the calculation of a matrix product (i.e. to solve a form $\mathbf{x} = [\mathbf{A}] \mathbf{b}$). It is conditionally stable; numerical instabilities appear when the stability criterion is not satisfied. If the only physical process in the model was diffusion, the stability criterion for 1D simulations in cylindrical coordinates would be:

$$K_{r,nuc} = \left(\frac{D_{nuc} \Delta t}{\Delta r^2} \right) < \frac{1}{2}$$

In the presence of the processes of radioactive decay and leakage, the criterion can be modified in the following way:

$$K_{r,nuc} + \frac{(\lambda_{nuc} + \alpha_{nuc}) \Delta t}{2} < \frac{1}{2}$$

It ensures that the terms on the main diagonal of $[\mathbf{A}]$ (the right-hand side matrix), remain positive.

Note that it is a safe practice to keep a certain margin of stability and for this reason the factor 1/2 present in the criterion is typically changed for a smaller number (values between 0.40 and 0.45 were used in this work).

The implicit diffusion and semi-implicit diffusion schemes (equations (2.A.2) and (2.A.3)) necessitate to solve a form $[\mathbf{A}] \mathbf{x} = \mathbf{b}$. In the present context, in 1D, $[\mathbf{A}]$ is a tridiagonal matrix and the numerical scheme can be solved by using the tridiagonal matrix algorithm, also known as the Thomas algorithm (Tannehill et al. 1997). These two schemes are unconditionally stable against diffusion but are made conditionally stable by the explicit treatment of the net gain term (g_{nuc}).

2.A.2. Numerical schemes for 2D simulations

In this section, the 7 steps of the FV approach presented in section 2.2.2 are detailed for 2D simulations in cylindrical and Cartesian coordinates.

2.A.2.1. Cylindrical coordinates

Step 1. Put the DL model in an averaged integral form.

This form, given by equation (2.2.12) is rewritten below:

$$\overline{\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial t} \right)} \int_V dV = - \sum_k \overline{(\vec{q}_{diff,k} \cdot \hat{n}_k)} \int_{S_k} dS + \overline{(g_{nuc})} \int_V dV$$

where: $\vec{q}_{diff} = -D_{nuc} \vec{\nabla} n_{nuc}$

Step 2. Define the simulation domain and divide it in FVs.

The resulting domain and FVs are schematized in figure 2.A.2. Note that zero-flux conditions are present at the z-axis of azimuthal symmetry, at the xy-plane of symmetry, at all the source walls and at the limits of the domain at r_{max} and z_{max} . If symmetries were not used, fourteen FV types would be required to characterize all the FVs of the domain. Using the xy-plane symmetry, only twelve are necessary. Type 0 (hatched) corresponds to a FV where the number density of the radionuclides is always null. Type 1 (in white) corresponds to an internal FV not subject to any BC. Types 2 and 3 (in pale green and dark green) are subject to a zero-flux condition respectively at their left and right surfaces. Types 4 and 5 (in pale blue and dark blue) are subject to a zero-flux condition respectively at their bottom and top surfaces. Types 6, 7, 8 and 9 are in the corners of the domain and are subject to BCs on two of their surfaces, respectively bottom and left, top and left, bottom and right, and top and right. Types 11 and 13 are at the top inner and outer corners of the source. Note the red line representing the radioactive surface where the desorption happens.

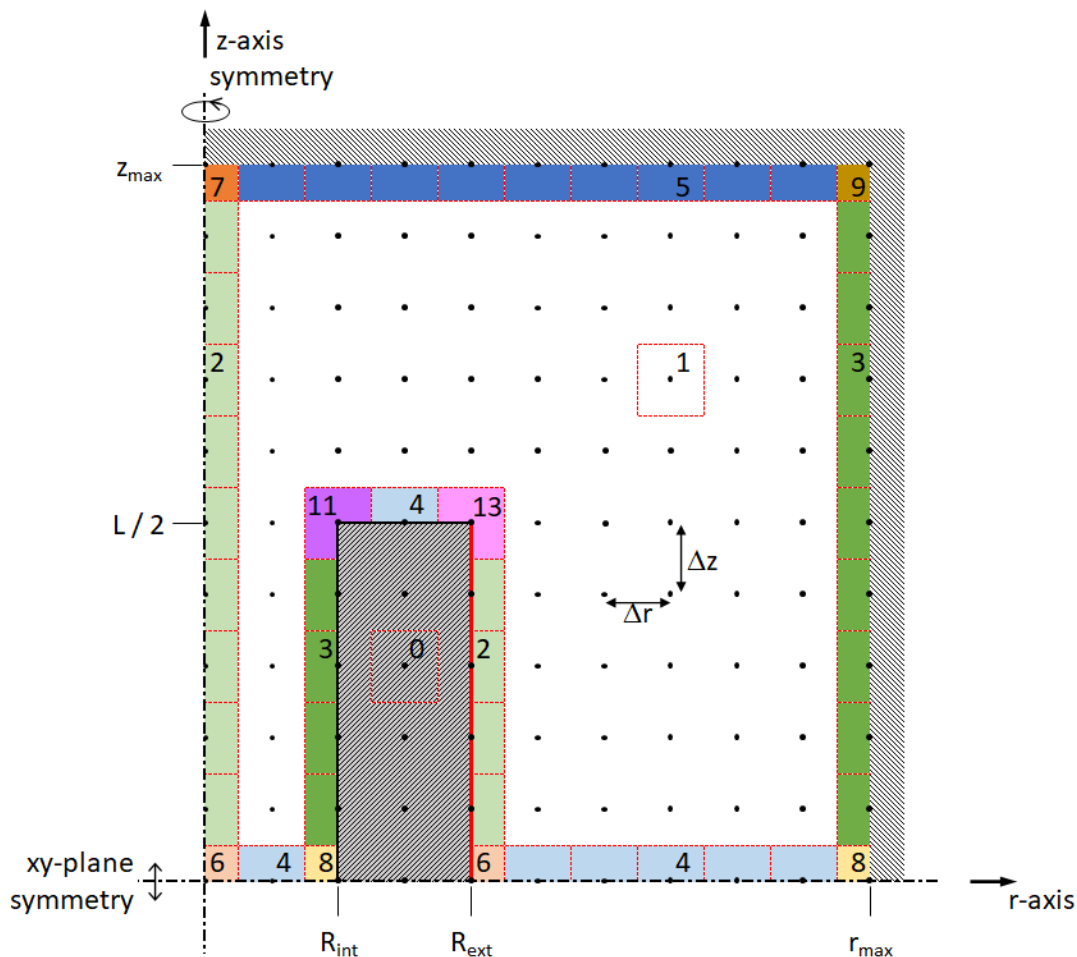


Figure 2.A.2. Simulation domain and FV types for a 2D simulation in cylindrical coordinates.

Step 3. Develop the expressions for the volume integrals, surface integrals, surface normals and gradients.

Defining the radial positions of the FV surfaces by r_L and r_R (L for left and R for right), and the vertical positions by z_D and z_U (D for down and U for up) the following expressions are obtained:

$$\int_V dV = \int_{z_D}^{z_U} \int_{\phi} \int_{r_L}^{r_R} r dr d\phi dz = \frac{1}{2} (r_R^2 - r_L^2) \Delta\phi (z_U - z_D)$$

$$\left(\int_S dS \right)_{L,R} = \int_{z_D}^{z_U} \int_{\phi} r_{L,R} d\phi dz = r_{L,R} \Delta\phi (z_U - z_D)$$

$$\left(\int_S dS \right)_{D,U} = \int_{r_L}^{r_R} \int_{\phi} r d\phi dr = \frac{1}{2} (r_R^2 - r_L^2) \Delta\phi$$

$$\hat{n}_L = -\hat{r}, \quad \hat{n}_R = \hat{r}$$

$$\hat{n}_D = -\hat{z}, \quad \hat{n}_U = \hat{z}$$

$$\begin{aligned} \left(\vec{\nabla} n_{nuc} \right)_{L,R,D,U} &= \left(\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial r} \right) \hat{r} + \left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial z} \right) \hat{z} + \underbrace{\frac{1}{r} \left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial \phi} \right) \hat{\phi}}_{=0} \right)_{L,R,D,U} \\ &= \left(\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial r} \right) \hat{r} + \left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial z} \right) \hat{z} \right)_{L,R,D,U} \end{aligned}$$

Note that, as it was mentioned in 1D, for each FV type only the space containing some diffusing medium (not hatched) is considered in the calculation of the integrals.

Step 4. For each FV type, approximate the average fluxes through the surfaces.

The 2D stencil for cylindrical coordinates presented in figure 2.2.3 is used and a TPFA is performed at each surface of the FVs, which results in the following:

$$\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial r} \right)_L^p = \begin{cases} \frac{n_{nuc,i,k}^p - n_{nuc,i-1,k}^p}{\Delta r} & \text{if (flux} \neq 0) \\ 0 & \text{if (flux} = 0) \end{cases}$$

$$\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial r} \right)_R^p = \begin{cases} \frac{n_{nuc,i+1,k}^p - n_{nuc,i,k}^p}{\Delta r} & \text{if (flux} \neq 0) \\ 0 & \text{if (flux} = 0) \end{cases}$$

$$\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial z}\right)_D^p = \begin{cases} \frac{n_{nuc,i,k}^p - n_{nuc,i,k-1}^p}{\Delta z} & \text{if (flux} \neq 0) \\ 0 & \text{if (flux} = 0) \end{cases}$$

$$\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial z}\right)_U^p = \begin{cases} \frac{n_{nuc,i,k+1}^p - n_{nuc,i,k}^p}{\Delta z} & \text{if (flux} \neq 0) \\ 0 & \text{if (flux} = 0) \end{cases}$$

Step 5. For each FV type, obtain the explicit equation of the number densities at the next time step.

All the expressions obtained in steps 3 and 4 are substituted in the averaged integral form of the DL model appearing in step 1, and the time derivative is approximated as:

$$\left(\frac{\partial n_{nuc}}{\partial t}\right)_{i,k}^p = \frac{n_{nuc,i,k}^{p+1} - n_{nuc,i,k}^p}{\Delta t}$$

The expression for the number densities at the next time step, $n_{nuc,i,k}^{p+1}$, is isolated on the left side of the equation. The following form is obtained:

$$\begin{aligned} n_{nuc,i,k}^{p+1} = & n_{nuc,i,k}^p + K_{r,nuc} \left[L n_{nuc,i-1,k}^p - C_r n_{nuc,i,k}^p + R n_{nuc,i+1,k}^p \right] \\ & + K_{z,nuc} \left[D n_{nuc,i,k-1}^p - C_z n_{nuc,i,k}^p + U n_{nuc,i,k+1}^p \right] + g_{nuc,i,k}^p \Delta t \end{aligned}$$

where L , R , D and U , are coefficients specific to the FV type and multiplying the values at the stencil nodes. C_r is equal to $L + R$ and C_z is equal to $D + U$. $K_{r,nuc}$ and $K_{z,nuc}$ are specific to each radionuclide, depending on the effective diffusion coefficient but also on the grid resolution and on the time step. Thus $K_{r,nuc}$ and $K_{z,nuc}$ are constant if all these parameters are time-independent. They are given by the following formulas:

$$K_{r,nuc} = \left(\frac{D_{nuc} \Delta t}{\Delta r^2} \right), \quad K_{z,nuc} = \left(\frac{D_{nuc} \Delta t}{\Delta z^2} \right).$$

The table 2.A.2 gives the values of L , R , D and U for the 12 different FV types.

FV type	L	R	D	U
0	0	0	0	0
1	$1 - \frac{\Delta r}{2r}$	$1 + \frac{\Delta r}{2r}$	1	1
2	0	$\frac{2(r+\frac{\Delta r}{2})}{(r+\frac{\Delta r}{4})}$	1	1
3	$\frac{2(r-\frac{\Delta r}{2})}{(r-\frac{\Delta r}{4})}$	0	1	1
4	$1 - \frac{\Delta r}{2r}$	$1 - \frac{\Delta r}{2r}$	0	2
5	$1 - \frac{\Delta r}{2r}$	$1 - \frac{\Delta r}{2r}$	2	0
6	0	$\frac{2(r+\frac{\Delta r}{2})}{(r+\frac{\Delta r}{4})}$	0	2
7	0	$\frac{2(r+\frac{\Delta r}{2})}{(r+\frac{\Delta r}{4})}$	2	0
8	$\frac{2(r-\frac{\Delta r}{2})}{(r-\frac{\Delta r}{4})}$	0	0	2
9	$\frac{2(r-\frac{\Delta r}{2})}{(r-\frac{\Delta r}{4})}$	0	2	0
11	$\frac{4(r-\frac{\Delta r}{2})}{3(r-\frac{\Delta r}{12})}$	$\frac{2(r+\frac{\Delta r}{2})}{3(r-\frac{\Delta r}{12})}$	$\frac{2(r-\frac{\Delta r}{4})}{3(r-\frac{\Delta r}{12})}$	$\frac{4r}{3(r-\frac{\Delta r}{12})}$
13	$\frac{2(r-\frac{\Delta r}{2})}{3(r+\frac{\Delta r}{12})}$	$\frac{4(r+\frac{\Delta r}{2})}{3(r+\frac{\Delta r}{12})}$	$\frac{2(r+\frac{\Delta r}{4})}{3(r+\frac{\Delta r}{12})}$	$\frac{4r}{3(r+\frac{\Delta r}{12})}$

Tableau 2.A.2. Stencil coefficients for 2D simulations in cylindrical coordinates.

Step 6. Assemble the equations of all individual FVs in a matrix form.

The equations obtained in step 5 are assembled in a matrix form with each line corresponding to a FV:

$$\{\mathbf{n}_{nuc}^{p+1}\} = (\mathbf{I} + K_{r,nuc} [\Delta \mathbf{n}_r] + K_{z,nuc} [\Delta \mathbf{n}_z]) \{\mathbf{n}_{nuc}^p\} + \{\mathbf{g}_{nuc}^p\} \Delta t \quad (2.A.4)$$

Note that the order in which the equations are assembled is important. An appropriate order (for example from the domain's bottom left corner to the domain's top right corner) will

result in tridiagonal matrices for $[\Delta \mathbf{n}_r]$ and $[\Delta \mathbf{n}_z]$:

$$[\Delta \mathbf{n}_r] = \text{tridiag}(\mathbf{L}, -\mathbf{C}_r, \mathbf{R}; -N_z, 0, N_z)$$

$$[\Delta \mathbf{n}_z] = \text{tridiag}(\mathbf{D}, -\mathbf{C}_z, \mathbf{U}; -1, 0, 1)$$

where $\{\mathbf{L}, \mathbf{C}_r, \mathbf{R}\}$, in bold, are vectors of the elements $\{L, C_r, R\}$ and are located on the diagonals $\{-N_z, 0, N_z\}$ of the tridiagonal matrix $[\Delta \mathbf{n}_r]$ (“0” being the main diagonal, “-1” the one to its left, etc). N_z is the number of nodes (or FVs) in the z-axis direction. $\{\mathbf{D}, \mathbf{C}_z, \mathbf{U}\}$, in bold, are vectors of the elements $\{D, C_z, U\}$ and are located on the diagonals $\{-1, 0, 1\}$ of the tridiagonal matrix $[\Delta \mathbf{n}_z]$.

The form given by equation (2.A.4) is called the “fully explicit” scheme because the unknowns (on the left side) are explicitly expressed as a function of known values (on the right side).

Step 7. Solve the numerical scheme.

The fully explicit scheme given by equation (2.A.4) simply requires the calculation of a matrix product (i.e. to solve a form $\mathbf{x} = [\mathbf{A}] \mathbf{b}$). It is conditionally stable; numerical instabilities appear when the stability criterion is not satisfied. If the only physical process in the model was diffusion, an approximate stability criterion for 2D simulations in cylindrical coordinates would be:

$$K_{r,nuc} + K_{z,nuc} = \left(\frac{D_{nuc} \Delta t}{\Delta r^2} \right) + \left(\frac{D_{nuc} \Delta t}{\Delta z^2} \right) < \frac{1}{2}$$

In the presence of the processes of radioactive decay and leakage, the criterion can be modified in the following way:

$$(K_{r,nuc} + K_{z,nuc}) + \frac{(\lambda_{nuc} + \alpha_{nuc}) \Delta t}{2} < \frac{1}{2}$$

It ensures that the terms on the main diagonal of $[\mathbf{A}]$ (the right-hand side matrix), remain positive.

Note that it is a safe practice to keep a certain margin of stability and for this reason the factor 1/2 present in the criterion is typically changed for a smaller number (values between 0.40 and 0.45 were used in this work).

2.A.2.2. Cartesian coordinates

The derivation of the numerical scheme for 2D simulations in Cartesian coordinates is very similar to the one in cylindrical coordinates and will not be presented in detail. Only the following is presented:

- The figures 2.A.3 and 2.A.4 representing the simulation domain and the FV types for respectively 1 and 2 sources.
- The equation (2.A.5) giving the fully explicit numerical scheme for a given FV.
- The table 2.A.3 giving the stencil coefficients.
- The equation (2.A.6) giving the matrix form of the numerical scheme.
- The stability criterion of the numerical scheme.

The simulation domain and the FV types

In figure 2.A.3, the symmetries with respect to both the xz -plane and yz -planes are used for the simulation of a single source centered at the origin.

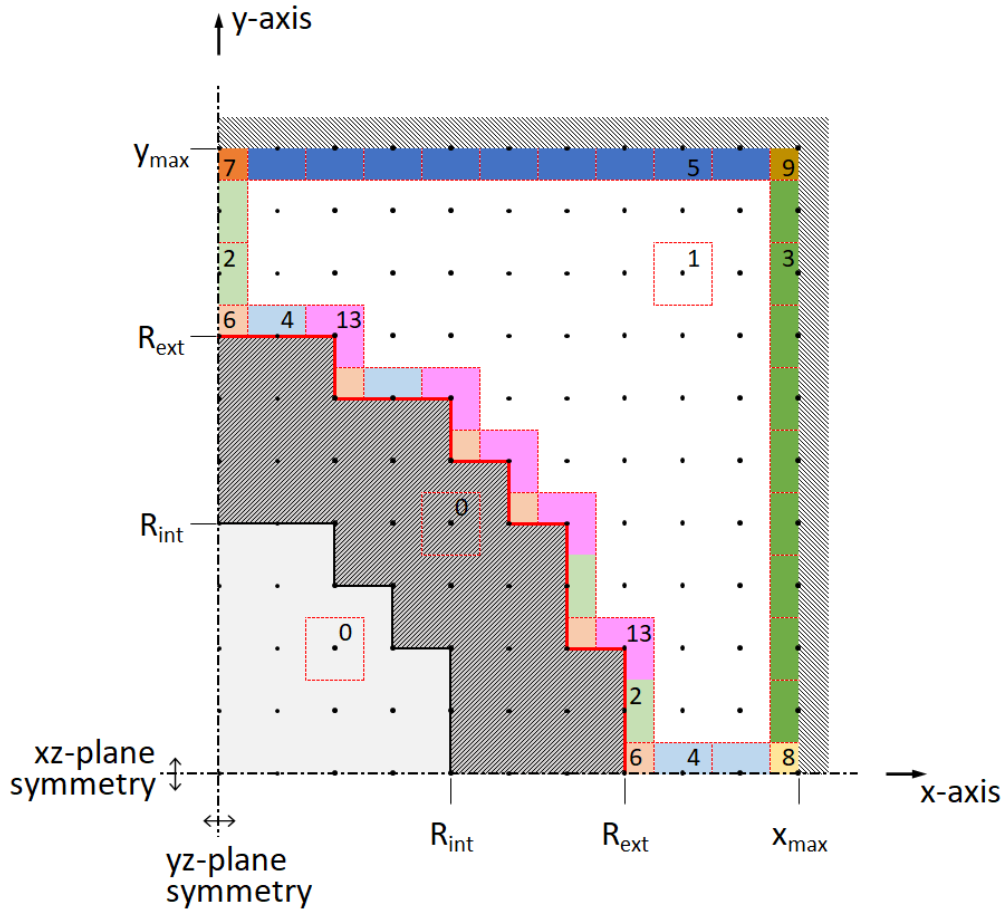


Figure 2.A.3. Simulation domain and FV types for a 2D simulation in Cartesian coordinates; 1 source.

In figure 2.A.4, the symmetries with respect to both the xz -plane and yz -planes are used for the direct simulation of two sources separated by a distance of $d = 2x_0$. One source is centered at $+x_0$ on the x -axis and the other one is centered at $-x_0$ on the x -axis.

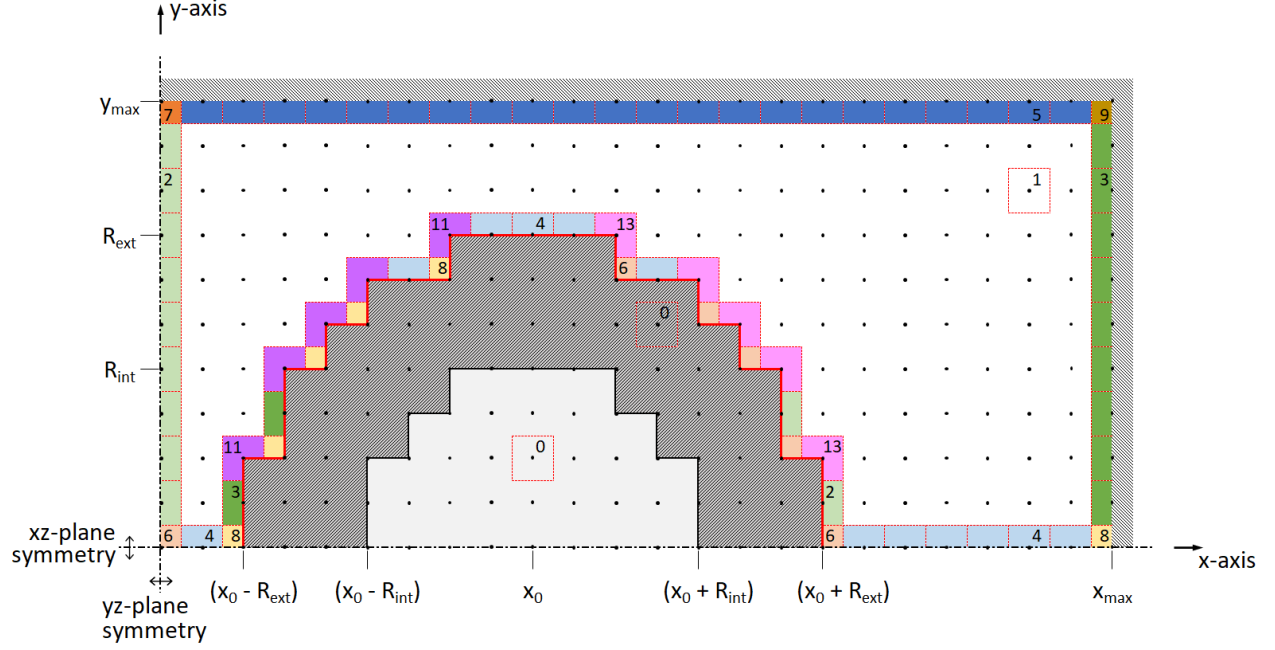


Figure 2.A.4. Simulation domain and FV types for a 2D simulation in Cartesian coordinates; 2 sources.

The fully explicit numerical scheme of a given FV

For any given FV in the simulation domain, the expression of the fully explicit numerical scheme is the following:

$$n_{nuc,i,j}^{p+1} = n_{nuc,i,j}^p + K_{x,nuc} \left[L n_{nuc,i-1,j}^p - C_x n_{nuc,i,j}^p + R n_{nuc,i+1,j}^p \right] + K_{y,nuc} \left[B n_{nuc,i,j-1}^p - C_y n_{nuc,i,j}^p + F n_{nuc,i,j+1}^p \right] + g_{nuc,i,j}^p \Delta t \quad (2.A.5)$$

where L , R , B and F , are coefficients specific to the FV type and multiplying the values at the stencil nodes. C_x is equal to $L + R$ and C_y is equal to $B + F$. $K_{x,nuc}$ and $K_{y,nuc}$ are specific to each radionuclide, depending on the effective diffusion coefficient but also on the grid resolution and on the time step. Thus $K_{x,nuc}$ and $K_{y,nuc}$ are constant if all these parameters are time-independent. They are given by the following formulas:

$$K_{x,nuc} = \left(\frac{D_{nuc} \Delta t}{\Delta x^2} \right), \quad K_{y,nuc} = \left(\frac{D_{nuc} \Delta t}{\Delta y^2} \right).$$

The stencil coefficients

The table 2.A.3 gives the values of L , R , B and F (i.e., the stencil coefficients) for the 12 different FV types. A comparison with table 2.A.2 shows that considering the limit when $r \gg \Delta r$, the coefficients for simulations in Cartesian coordinates can be obtained from the ones for simulations in cylindrical coordinates (comparing $\{L, R, D, U\}$ to $\{L, R, B, F\}$).

FV type	L	R	B	F
0	0	0	0	0
1	1	1	1	1
2	0	2	1	1
3	2	0	1	1
4	1	1	0	2
5	1	1	2	0
6	0	2	0	2
7	0	2	2	0
8	2	0	0	2
9	2	0	2	0
11	4/3	2/3	2/3	4/3
13	2/3	4/3	2/3	4/3

Tableau 2.A.3. Stencil coefficients for 2D simulations in Cartesian coordinates.

Matrix form of the fully explicit numerical scheme

Assembling the equations obtained for each individual FV of the domain, the resulting system of equations can be written in the following form:

$$\{\mathbf{n}_{nuc}^{p+1}\} = (\mathbf{I} + K_{x,nuc} [\Delta \mathbf{n}_x] + K_{y,nuc} [\Delta \mathbf{n}_y]) \{\mathbf{n}_{nuc}^p\} + \{\mathbf{g}_{nuc}^p\} \Delta t \quad (2.A.6)$$

with: $[\Delta \mathbf{n}_x] = \text{tridiag}(\mathbf{L}, -\mathbf{C}_x, \mathbf{R}; -N_y, 0, N_y)$

$$[\Delta \mathbf{n}_y] = \text{tridiag}(\mathbf{B}, -\mathbf{C}_y, \mathbf{F}; -1, 0, 1)$$

$\{\mathbf{L}, \mathbf{C}_x, \mathbf{R}\}$, in bold, are vectors of the elements $\{L, C_x, R\}$ and are located on the diagonals $\{-N_y, 0, N_y\}$ of the tridiagonal matrix $[\Delta \mathbf{n}_x]$ (“0” being the main diagonal, “-1” the one to its left, etc). N_y is the number of nodes (or FVs) in the y-axis direction. $\{\mathbf{B}, \mathbf{C}_y, \mathbf{F}\}$, in bold, are vectors of the elements $\{B, C_y, F\}$ and are located on the diagonals $\{-1, 0, 1\}$ of the tridiagonal matrix $[\Delta \mathbf{n}_y]$.

Stability criterion of the fully explicit numerical scheme

Taking into account the processes of radioactive decay, diffusion and leakage, the stability criterion of the fully explicit numerical scheme can be expressed in the following way:

$$(K_{x,nuc} + K_{y,nuc}) + \frac{(\lambda_{nuc} + \alpha_{nuc}) \Delta t}{2} < \frac{1}{2}.$$

2.A.3. Numerical scheme for 3D simulations in Cartesian coordinates

The derivation of the numerical scheme for 3D simulations in Cartesian coordinates is similar to the one for 2D simulations in cylindrical coordinates and will not be presented in detail. Only the following is presented:

- The figures representing the simulation domain and the FV types for 1 and 2 sources.
- The equation (2.A.7) giving the fully explicit numerical scheme for a given FV.
- The table 2.A.4 giving the stencil coefficients.
- The equation (2.A.8) giving the matrix form of the numerical scheme.
- The stability criterion of the numerical scheme.

The simulation domain and the FV types

In order to represent all the FV types and show where they are located in the 3D simulation domain, it is necessary to make 5 different section cuts along the z -axis (showing the xy -plane). These 5 sections are for:

- $z = 0$
- $0 < z < L/2$
- $z = L/2$
- $L/2 < z < z_{max}$
- $z = z_{max}$.

For each section, 2 figures are presented. The first is for 1 source centered at the origin and the second is for 2 sources separated by a distance of $d = 2x_0$.

$$z = 0$$

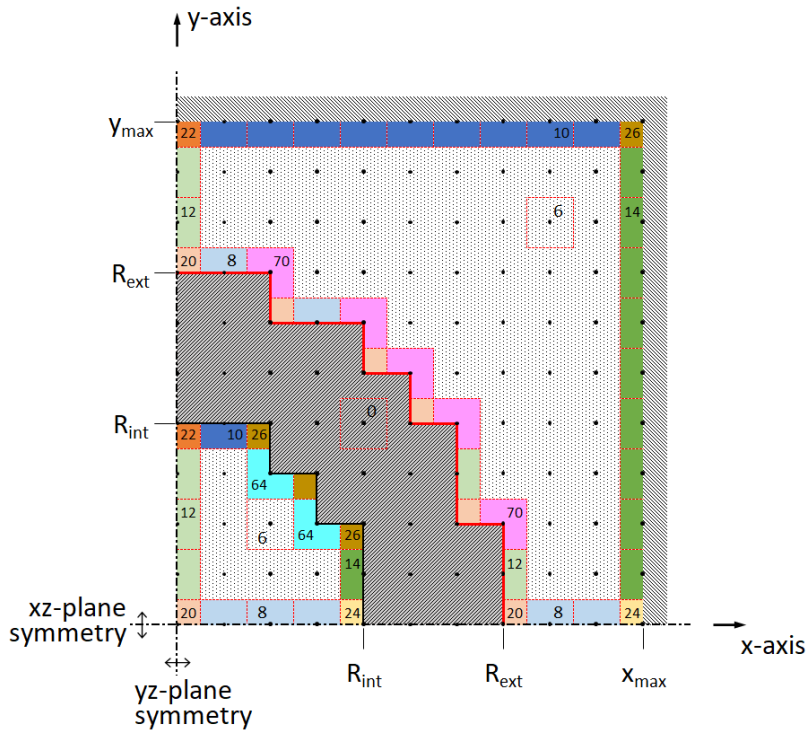


Figure 2.A.5. Simulation domain and FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($z = 0$); 1 source.

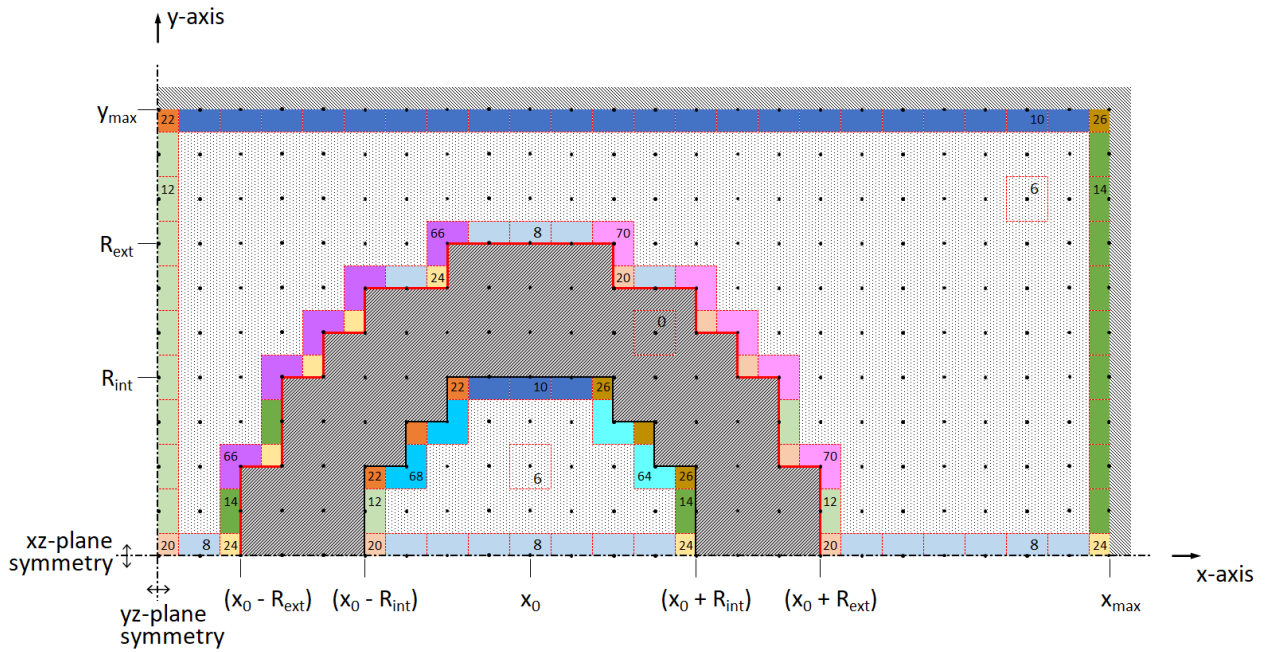


Figure 2.A.6. Simulation domain and FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($z = 0$); 2 sources.

$$0 < z < L/2$$

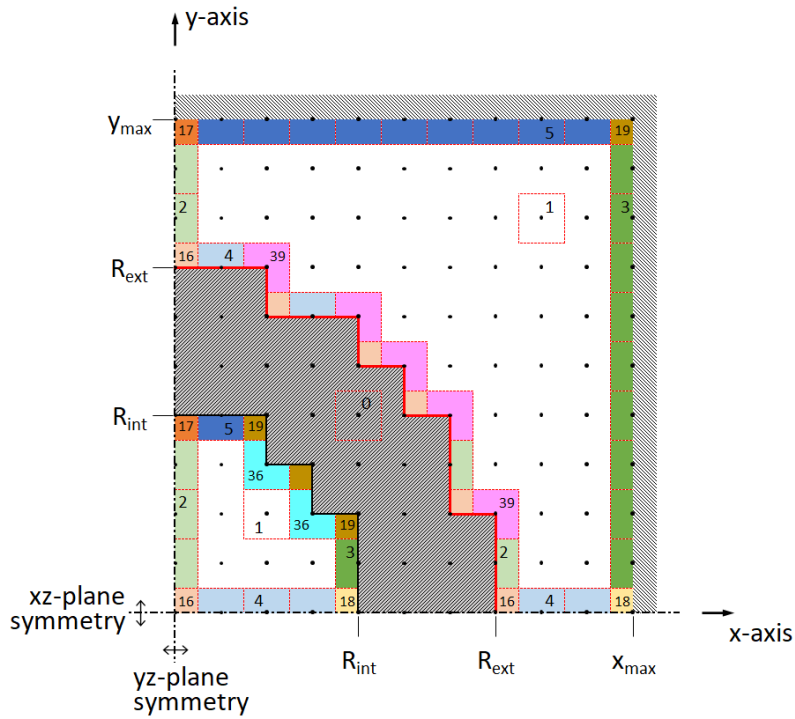


Figure 2.A.7. Simulation domain and FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($0 < z < L/2$); 1 source.

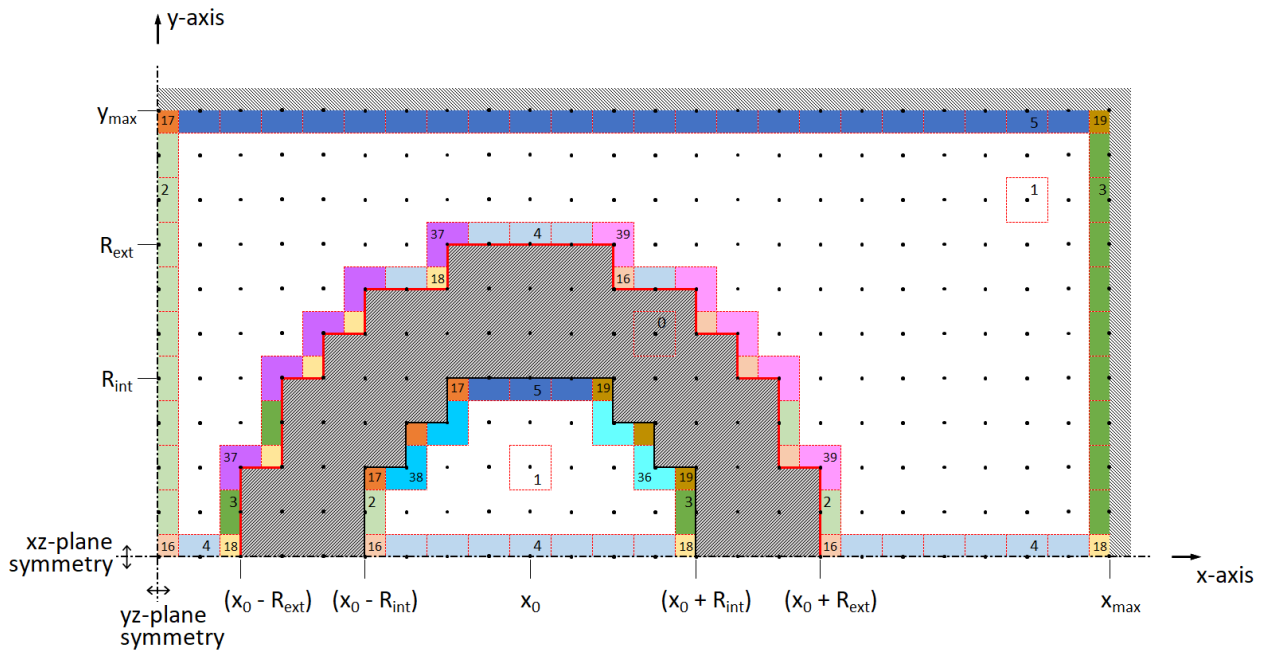


Figure 2.A.8. Simulation domain and FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($0 < z < L/2$); 2 sources.

$$z = L/2$$

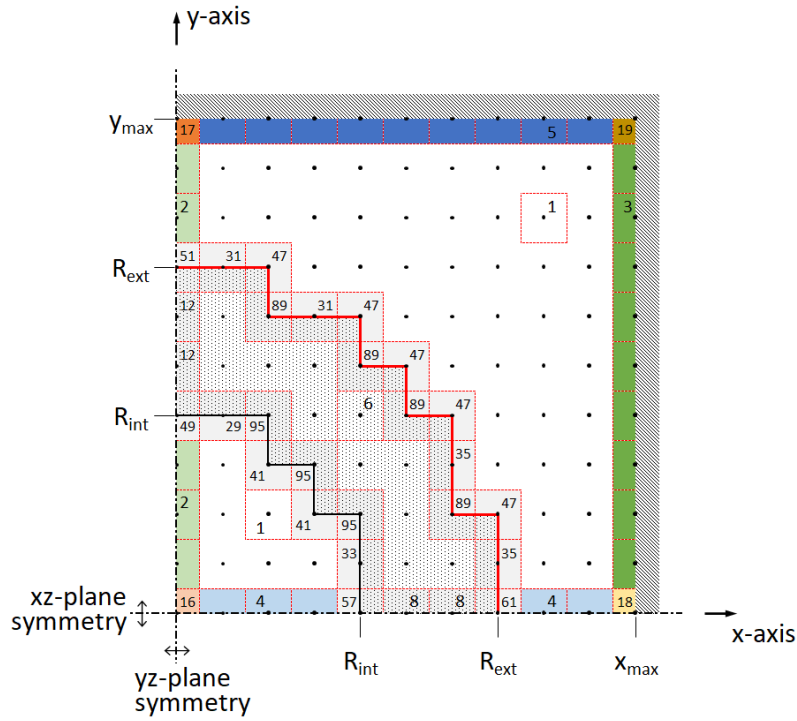


Figure 2.A.9. Simulation domain and FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($z = L/2$); 1 source.

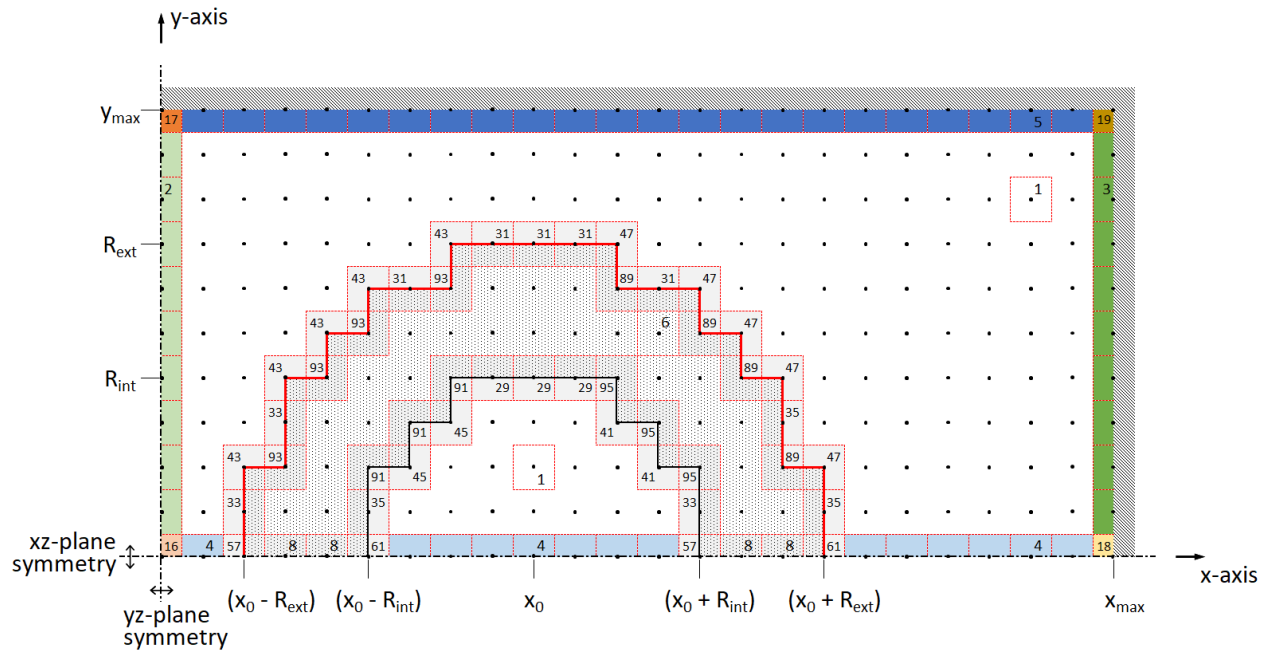


Figure 2.A.10. Simulation domain and FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($z = L/2$); 2 sources.

$$L/2 < z < z_{max}$$

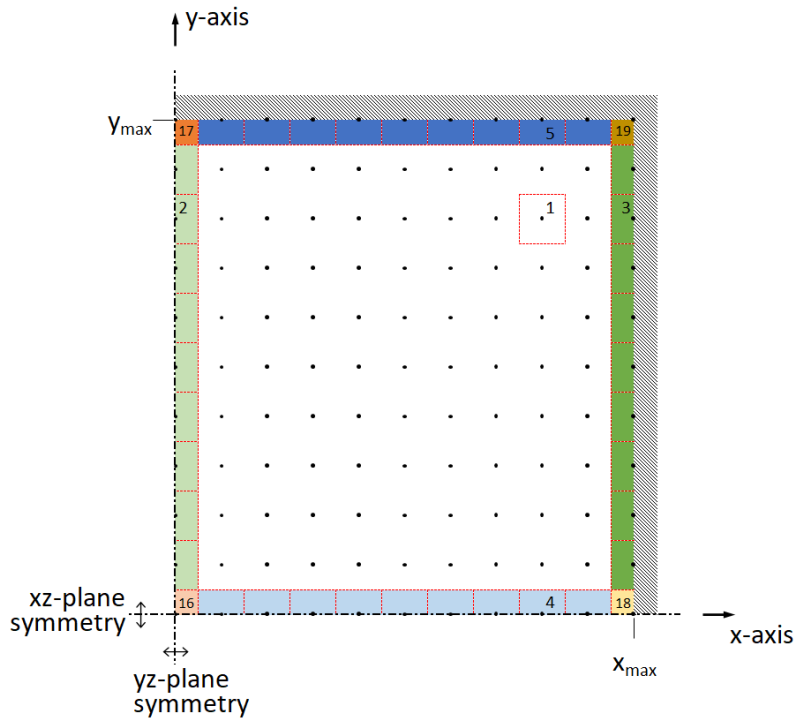


Figure 2.A.11. Simulation domain and FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($L/2 < z < z_{max}$); 1 source.

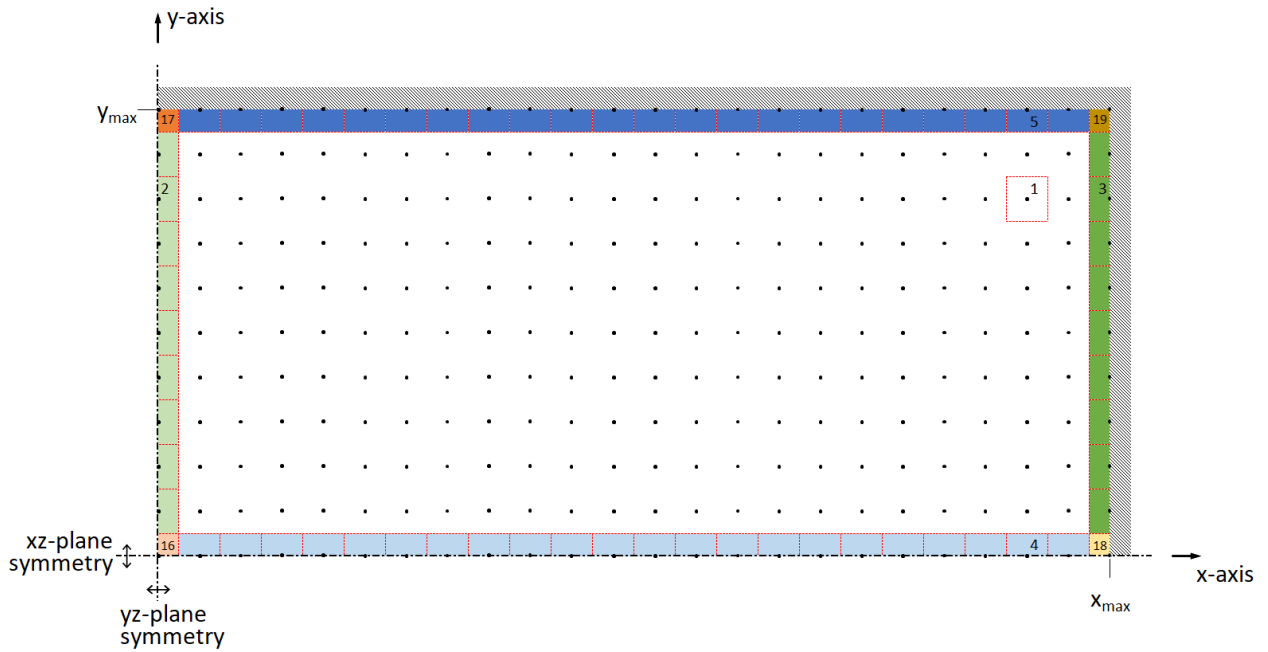


Figure 2.A.12. Simulation domain and FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($L/2 < z < z_{max}$); 2 sources.

$$z = z_{max}$$

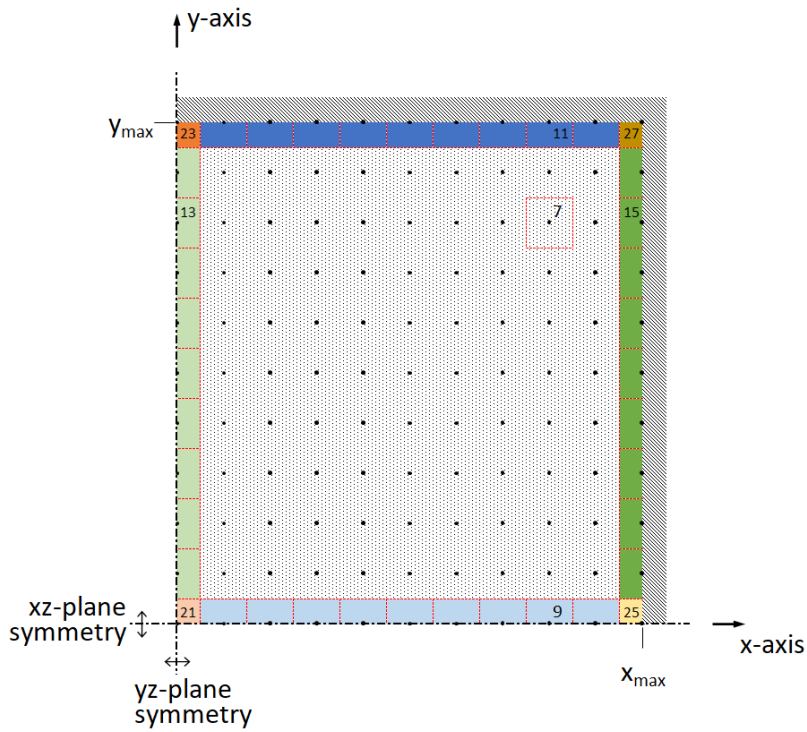


Figure 2.A.13. Simulation domain and FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($z = z_{max}$); 1 source.

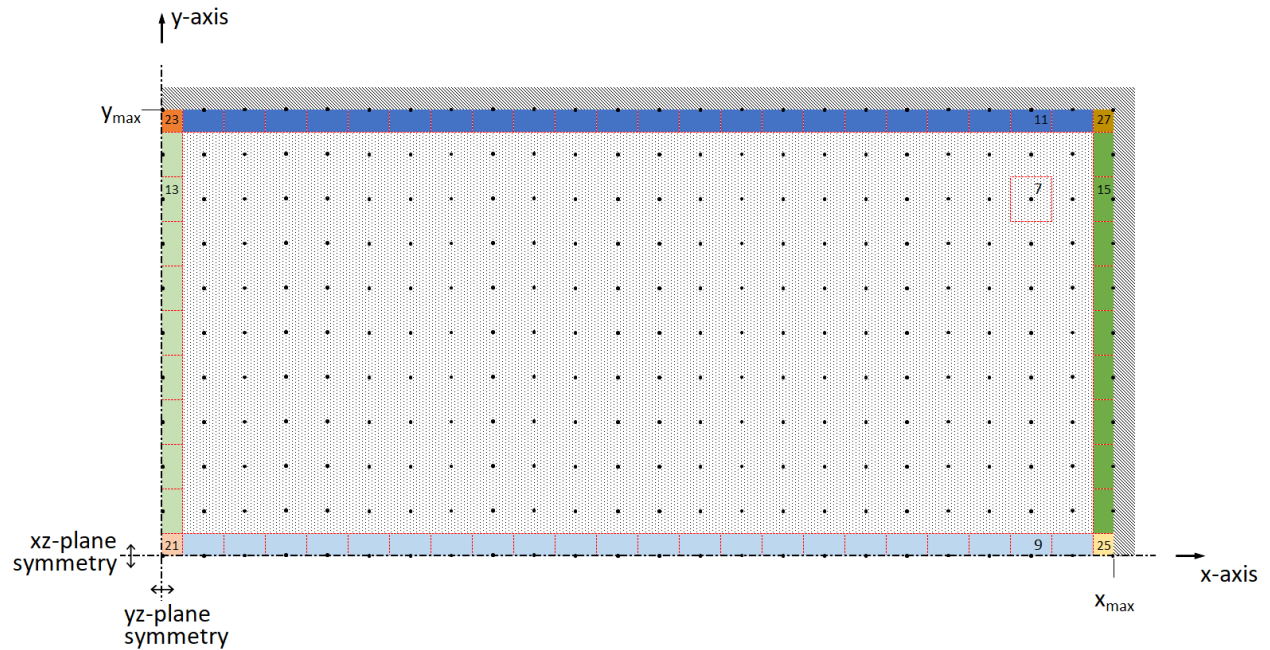


Figure 2.A.14. Simulation domain and FV types for a 3D simulation in Cartesian coordinates ($z = z_{max}$); 2 sources.

The fully explicit numerical scheme of a given FV

For any given FV in the simulation domain, the expression of the fully explicit numerical scheme is the following:

$$\begin{aligned}
 n_{nuc,i,j,k}^{p+1} = & n_{nuc,i,j,k}^p + K_{x,nuc} \left[L n_{nuc,i-1,j,k}^p - C_x n_{nuc,i,j,k}^p + R n_{nuc,i+1,j,k}^p \right] \\
 & + K_{y,nuc} \left[B n_{nuc,i,j-1,k}^p - C_y n_{nuc,i,j,k}^p + F n_{nuc,i,j+1,k}^p \right] \\
 & + K_{z,nuc} \left[D n_{nuc,i,j,k-1}^p - C_z n_{nuc,i,j,k}^p + U n_{nuc,i,j,k+1}^p \right] \\
 & + g_{nuc,i,j,k}^p \Delta t
 \end{aligned} \tag{2.A.7}$$

where L , R , B , F , D and U , are coefficients specific to the FV type and multiplying the values at the stencil nodes. C_x is equal to $L + R$, C_y is equal to $B + F$ and C_z is equal to $D + U$. $K_{x,nuc}$, $K_{y,nuc}$ and $K_{z,nuc}$ are specific to each radionuclide, depending on the effective diffusion coefficient but also on the grid resolution and on the time step. Thus $K_{x,nuc}$, $K_{y,nuc}$ and $K_{z,nuc}$ are constant if all these parameters are time-independent. They are given by the following formulas:

$$K_{x,nuc} = \left(\frac{D_{nuc} \Delta t}{\Delta x^2} \right), \quad K_{y,nuc} = \left(\frac{D_{nuc} \Delta t}{\Delta y^2} \right), \quad K_{z,nuc} = \left(\frac{D_{nuc} \Delta t}{\Delta z^2} \right).$$

The stencil coefficients

The table 2.A.4 gives the values of L , R , B , F , D and U (i.e., the stencil coefficients) for the 96 different FV types.

FV type	L	R	B	F	D	U
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	0	2	1	1	1	1
3	2	0	1	1	1	1
4	1	1	0	2	1	1
5	1	1	2	0	1	1
6	1	1	1	1	0	2
7	1	1	1	1	2	0
8	1	1	0	2	0	2
9	1	1	0	2	2	0
10	1	1	2	0	0	2
11	1	1	2	0	2	0

12	0	2	1	1	0	2
13	0	2	1	1	2	0
14	2	0	1	1	0	2
15	2	0	1	1	2	0
16	0	2	0	2	1	1
17	0	2	2	0	1	1
18	2	0	0	2	1	1
19	2	0	2	0	1	1
20	0	2	0	2	0	2
21	0	2	0	2	2	0
22	0	2	2	0	0	2
23	0	2	2	0	2	0
24	2	0	0	2	0	2
25	2	0	0	2	2	0
26	2	0	2	0	0	2
27	2	0	2	0	2	0
28	1	1	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$
29	1	1	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$
30	1	1	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$
31	1	1	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$
32	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$	1	1	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$
33	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$	1	1	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$
34	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$	1	1	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$
35	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$	1	1	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$
36	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$	1	1
37	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$	1	1
38	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$	1	1
39	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{4}{3}$	1	1
40	$\frac{8}{7}$	$\frac{6}{7}$	$\frac{8}{7}$	$\frac{6}{7}$	$\frac{8}{7}$	$\frac{6}{7}$

41	8/7	6/7	8/7	6/7	6/7	8/7
42	8/7	6/7	6/7	8/7	8/7	6/7
43	8/7	6/7	6/7	8/7	6/7	8/7
44	6/7	8/7	8/7	6/7	8/7	6/7
45	6/7	8/7	8/7	6/7	6/7	8/7
46	6/7	8/7	6/7	8/7	8/7	6/7
47	6/7	8/7	6/7	8/7	6/7	8/7
48	0	2	4/3	2/3	4/3	2/3
49	0	2	4/3	2/3	2/3	4/3
50	0	2	2/3	4/3	4/3	2/3
51	0	2	2/3	4/3	2/3	4/3
52	2	0	4/3	2/3	4/3	2/3
53	2	0	4/3	2/3	2/3	4/3
54	2	0	2/3	4/3	4/3	2/3
55	2	0	2/3	4/3	2/3	4/3
56	4/3	2/3	0	2	4/3	2/3
57	4/3	2/3	0	2	2/3	4/3
58	4/3	2/3	2	0	4/3	2/3
59	4/3	2/3	2	0	2/3	4/3
60	2/3	4/3	0	2	4/3	2/3
61	2/3	4/3	0	2	2/3	4/3
62	2/3	4/3	2	0	4/3	2/3
63	2/3	4/3	2	0	2/3	4/3
64	4/3	2/3	4/3	2/3	0	2
65	4/3	2/3	4/3	2/3	2	0
66	4/3	2/3	2/3	4/3	0	2
67	4/3	2/3	2/3	4/3	2	0
68	2/3	4/3	4/3	2/3	0	2
69	2/3	4/3	4/3	2/3	2	0

70	2/3	4/3	2/3	4/3	0	2
71	2/3	4/3	2/3	4/3	2	0
72	8/5	2/5	4/5	6/5	4/5	6/5
73	8/5	2/5	4/5	6/5	6/5	4/5
74	8/5	2/5	6/5	4/5	4/5	6/5
75	8/5	2/5	6/5	4/5	6/5	4/5
76	2/5	8/5	4/5	6/5	4/5	6/5
77	2/5	8/5	4/5	6/5	6/5	4/5
78	2/5	8/5	6/5	4/5	4/5	6/5
79	2/5	8/5	6/5	4/5	6/5	4/5
80	4/5	6/5	8/5	2/5	4/5	6/5
81	4/5	6/5	8/5	2/5	6/5	4/5
82	4/5	6/5	2/5	8/5	4/5	6/5
83	4/5	6/5	2/5	8/5	6/5	4/5
84	6/5	4/5	8/5	2/5	4/5	6/5
85	6/5	4/5	8/5	2/5	6/5	4/5
86	6/5	4/5	2/5	8/5	4/5	6/5
87	6/5	4/5	2/5	8/5	6/5	4/5
88	4/5	6/5	4/5	6/5	8/5	2/5
89	4/5	6/5	4/5	6/5	2/5	8/5
90	4/5	6/5	6/5	4/5	8/5	2/5
91	4/5	6/5	6/5	4/5	2/5	8/5
92	6/5	4/5	4/5	6/5	8/5	2/5
93	6/5	4/5	4/5	6/5	2/5	8/5
94	6/5	4/5	6/5	4/5	8/5	2/5
95	6/5	4/5	6/5	4/5	2/5	8/5

Tableau 2.A.4. Stencil coefficients for 3D simulations in Cartesian coordinates.

Matrix form of the fully explicit numerical scheme

Assembling the equations obtained for each individual FV of the domain, the resulting system of equations can be written in the following form:

$$\{\mathbf{n}_{nuc}^{p+1}\} = (\mathbf{I} + K_{x,nuc} [\Delta\mathbf{n}_x] + K_{y,nuc} [\Delta\mathbf{n}_y] + K_{z,nuc} [\Delta\mathbf{n}_z]) \{\mathbf{n}_{nuc}^p\} + \{\mathbf{g}_{nuc}^p\} \Delta t \quad (2.A.8)$$

with: $[\Delta\mathbf{n}_x] = \text{tridiag}(\mathbf{L}, -\mathbf{C}_x, \mathbf{R}; -(N_y \times N_z), 0, (N_y \times N_z))$

$[\Delta\mathbf{n}_y] = \text{tridiag}(\mathbf{B}, -\mathbf{C}_y, \mathbf{F}; -N_z, 0, N_z)$

$[\Delta\mathbf{n}_z] = \text{tridiag}(\mathbf{D}, -\mathbf{C}_z, \mathbf{U}; -1, 0, 1)$

$\{\mathbf{L}, \mathbf{C}_x, \mathbf{R}\}$, in bold, are vectors of the elements $\{L, C_x, R\}$ and are located on the diagonals $\{-(N_y \times N_z), 0, (N_y \times N_z)\}$ of the tridiagonal matrix $[\Delta\mathbf{n}_x]$ (“0” being the main diagonal, “-1” the one to its left, etc). N_y is the number of nodes (or FVs) in the y-axis direction. N_z is the number of nodes (or FVs) in the z-axis direction. $\{\mathbf{B}, \mathbf{C}_y, \mathbf{F}\}$, in bold, are vectors of the elements $\{B, C_y, F\}$ and are located on the diagonals $\{-N_z, 0, N_z\}$ of the tridiagonal matrix $[\Delta\mathbf{n}_y]$. $\{\mathbf{D}, \mathbf{C}_z, \mathbf{U}\}$, in bold, are vectors of the elements $\{D, C_z, U\}$ and are located on the diagonals $\{-1, 0, 1\}$ of the tridiagonal matrix $[\Delta\mathbf{n}_z]$.

Stability criterion of the fully explicit numerical scheme

Taking into account the processes of radioactive decay, diffusion and leakage, the stability criterion of the fully explicit numerical scheme can be expressed in the following way:

$$(K_{x,nuc} + K_{y,nuc} + K_{z,nuc}) + \frac{(\lambda_{nuc} + \alpha_{nuc}) \Delta t}{2} < \frac{1}{2}.$$

Chapitre 3. Conclusion

Le point de départ de ce projet de recherche était le désir de développer des outils numériques permettant de calculer de façon réaliste les doses alpha, bêta et gamma en curiethérapie par particules alpha. Afin d'y parvenir, le modèle *Diffusion-Leakage* (DL) présenté dans la publication de Arazi (2020) a été utilisé comme support pour mettre en place une succession de modèles numériques de complexité croissante.

D'abord, des simulations globales (0D) et « par région » (0D+) de l'évolution temporelle des différents radionucléides issus de la chaîne de désintégration du radium 224 ont été effectuées. Ces simulations ont permis de valider l'implémentation numérique de trois des quatre processus physiques du modèle DL, soit la désintégration radioactive, la désorption à partir de la source, et les fuites vasculaires. Le quatrième et dernier processus, la diffusion dans la tumeur, a été validé à partir de simulations 1D en coordonnées cartésiennes puis combiné aux trois autres.

Le premier modèle complet et utile à avoir été développé (c.-à-d. incluant les 4 processus et permettant de calculer la dose) était un modèle 1D en coordonnées sphériques. Ce modèle n'avait cependant que la capacité de simuler, au mieux, une source sphérique de rayon fini ou une source cylindrique aux parois « transparentes » constituée d'une superposition de sources ponctuelles. Le modèle suivant, en 1D et en coordonnées cylindriques, a permis de représenter une source plus réaliste, cylindrique, possédant un rayon fini mais une longueur infinie. Le passage à un modèle 2D en coordonnées cylindriques (r,z) a permis de calculer des distributions de dose alpha pour une source réaliste avec à la fois un rayon fini et une longueur finie. Ce système de coordonnées a aussi permis de distinguer les deux géométries possibles de la source, soit un cylindre plein et un cylindre creux. Un modèle 2D en coordonnées cartésiennes (x,y) a été développé afin de pouvoir simuler directement plusieurs sources grâce aux symétries du domaine de calcul. Cependant, le réalisme de ces sources revenait à celui obtenu avec le modèle 1D en coordonnées cylindriques, c.-à-d. une source de rayon fini mais de longueur infinie. Un dernier modèle a été développé en 3D en coordonnées cartésiennes (x,y,z). Bien que ce modèle avait la capacité de simuler directement plusieurs sources réalistes (de rayon fini et longueur finie), sa grande demande en ressources informatiques (mémoire, temps de calcul) a fait en sorte que seule la simulation d'une source unique a été effectuée. Cela a tout de même permis de constater l'ampleur du défi relié aux simulations 3D.

Les modèles développés en 1D en coordonnées cylindriques, en 2D en coordonnées cylindriques, en 2D en coordonnées cartésiennes et en 3D en coordonnées cartésiennes ont été utilisés pour obtenir les résultats présentés dans l'article au coeur de ce mémoire.

Le modèle 1D en coordonnées cylindriques a été validé à l'aide de la solution analytique pour une source cylindrique de rayon fini présentée par Heger et Arazi (2021). Ses résultats ont par la suite été comparés à ceux obtenus numériquement par Heger et Arazi (2021). Dans les premiers 5,5 mm du domaine de calcul (d'une étendue de 7 mm), un très bon accord a été constaté entre les résultats numériques du présent modèle, les résultats numériques de Heger et Arazi (2021), et la solution analytique de Heger et Arazi (2021). Les derniers 1,5 mm correspondent à la zone où les résultats numériques sont impactés par les conditions limites de la simulation. Le présent modèle utilise comme condition limite un flux nul tandis que Heger et Arazi (2021) ont plutôt utilisé une valeur nulle. De son côté, la solution analytique n'est soumise à des conditions limites qu'au rayon extérieur de la source ($r = R_{ext}$). L'emploi de conditions limites différentes explique que les résultats ne soient pas en accord.

Le modèle 1D en coordonnées cylindriques a aussi été utilisé pour réaliser une étude de sensibilité des paramètres reliés aux processus de désorption, de diffusion et de fuites vasculaires. Il est apparu que la variation sur leur gamme typique de valeurs des probabilités de désorption ne peut affecter la position de l'isodose de 10 Gy que de 0,1 mm. Pour ce qui est des longueurs de diffusion, la variation de leurs valeurs peut affecter la position de l'isodose de 10 Gy jusqu'à 1,1 mm. Finalement, pour la probabilité de fuite du plomb 212, la variation de sa valeur peut affecter la position de l'isodose de 10 Gy jusqu'à 0,3 mm.

Le modèle 2D en coordonnées cylindriques a permis d'évaluer l'impact de la géométrie de la source (cylindre plein ou creux) sur la distribution de la dose alpha. On constate que l'approximation d'une source creuse par une source pleine aurait un effet négligeable sur la distribution. La région la plus impactée, avec une erreur relative de plus de 5%, est située directement au-dessus de la pointe de la source. Elle a le diamètre de la source et s'étend jusqu'à environ 0,6 mm au-dessus de celle-ci. Il en résulte un déplacement de l'isodose de 100 Gy au-dessus de la pointe de la source de seulement 0,1 mm. Les autres isodoses (1 Gy, 10 Gy) peuvent être considérées comme étant non affectées.

Dans le modèle 2D en coordonnées cartésiennes, la section circulaire de la source cylindrique a été représentée approximativement en suivant les segments orthogonaux de la grille. L'anisotropie résultante a été évaluée et n'est apparue importante que pour des positions radiales inférieures à 0,6 mm. Dans cette région près de la surface de la source, la dose alpha est très élevée (plus de 1000 Gy) et il s'avère que l'impact de l'anisotropie sur la distribution de la dose reste faible (l'erreur relative est d'environ 2%). L'impact de l'anisotropie sur les positions des isodoses de 1 Gy, 10 Gy et 100 Gy est négligeable (inférieur à 0,005 mm) lorsque la résolution de la grille est de 0,05 mm. Avec une résolution de la grille de 0,10 mm, l'impact sur les positions des isodoses est plus grand mais reste tout de même négligeable (inférieur à 0,010 mm).

Le modèle 2D en coordonnées cartésiennes a également été utilisé pour évaluer l'erreur qui se produit lorsque des distributions de dose de sources individuelles sont superposées pour approximer

la distribution de dose réelle de plusieurs sources. Il s'est avéré que l'erreur relative de superposition est extrêmement faible (de l'ordre de 10^{-5}) pour des espacements inter-sources cliniquement réalistes de 4 à 5 mm. Une erreur relative plus significative, d'environ 5%, ne se produirait que si l'espacement était réduit à environ 1,5 mm.

L'exactitude des résultats obtenus dans le cadre du présent projet est limitée de plusieurs façons. Elle est d'abord limitée par les hypothèses fondamentales du modèle DL mentionnées à la section 1.2. Parmi ces hypothèses, certaines ont une solide base physique (p. ex. négliger la modélisation du polonium 216 et du polonium 212 à cause de leur très courte demi-vie), certaines ont une base expérimentale (p. ex. négliger la probabilité de fuite du bismuth 212), et certaines sont des hypothèses simplificatrices qui ont surtout été posées pour permettre l'obtention d'un modèle pragmatique et possédant une solution analytique. Ces dernières sont plus discutables et devraient être les premières dont le retrait pourrait être envisagé afin d'améliorer le réalisme du modèle.

L'homogénéité du tissu tumoral est une de ces hypothèses plus discutables. En effet, on peut facilement imaginer que le centre de la tumeur soit hypoxique avec un cœur nécrosé possédant des propriétés différentes de sa périphérie mieux oxygénée. Une autre hypothèse discutable est l'indépendance dans le temps des propriétés du tissu tumoral. Dans la réalité, la tumeur évolue au fil du temps. Elle peut se déformer, grossir ou rapetisser selon la réaction inflammatoire (gonflement) des tissus à la procédure d'implantation et selon la réponse de la tumeur au traitement. Améliorer le réalisme du modèle pourrait donc passer par améliorer le réalisme de la tumeur en lui permettant de posséder une géométrie variable dans le temps et des propriétés variables dans l'espace et le temps. De futurs travaux pourraient ainsi consister à délimiter la géométrie initiale d'une tumeur à partir de données d'imagerie médicale, à corréler les paramètres de diffusion des tissus irradiés à des données d'imagerie médicale, et à créer un maillage pour optimiser un plan de traitement à partir de la dose calculée.

Une autre façon d'améliorer le réalisme du modèle serait d'y inclure davantage de processus physiques. Le modèle DL fait l'hypothèse que la convection interstitielle est négligeable et que la convection vasculaire peut être intégrée à la diffusion sous la forme d'une diffusion « effective ». Comme le mentionne Arazí (2020), on s'attend à ce que la convection vasculaire soit plus importante à la périphérie de la tumeur (plus vascularisée) qu'en son centre. De futurs travaux pourraient donc consister à intégrer le processus de convection au modèle DL et à corréler ses paramètres à des données d'imagerie médicale (p. ex. IRM, TEP) montrant le niveau de vascularisation dans les différentes régions de la tumeur.

L'exactitude des résultats obtenus (distribution de la dose, position des isodoses) est aussi limitée pour l'instant par le fait que seule la dose alpha a été calculée. Bien qu'il soit attendu que cette dose soit prédominante, spécialement si on tient compte du RBE plus élevé des particules alpha, l'impact de l'ajout des doses bêta et gamma serait à évaluer. Une première approche consisterait à supposer que tous les rayonnements bêta et gamma ont été émis à partir de la source (c.-à-d. à négliger la diffusion des émetteurs pour les doses bêta et gamma) puis d'utiliser un code Monte Carlo (p. ex. EGSnrc, MCNP6, Geant4) pour calculer les doses correspondantes. Une seconde approche, plus rigoureuse, consisterait à utiliser les positions des émetteurs découlant du présent projet de

recherche (c.-à-d. à tenir compte de la diffusion des émetteurs) puis encore une fois d'utiliser un code Monte Carlo pour calculer les doses bêta et gamma. Une fois toutes les doses obtenues (alpha, bêta et gamma), une dose équivalente pourrait être calculée en les pondérant selon leur RBE.

Finalement, les modèles qui ont été développés au cours de ce projet de recherche pourraient trouver un usage dans la simulation d'un traitement radio-isotopique par particules alpha récemment développé (Radspherin® par Oncoinvent AS). Dans ce traitement, administré par injection, des microparticules dégradables de carbonate de calcium contenant du radium 224 se diffusent dans une région ciblée du corps puis libèrent graduellement le radium 224 et les radionucléides issus de sa chaîne de désintégration. Des essais cliniques de phase I de ce traitement sont en cours et devraient se terminer d'ici 2023.

Références bibliographiques

- [1] Agostinelli, S. & others (2003). GEANT4: A simulation toolkit. *Nucl. Instrum. Meth.*, A506, 250-303.
URL: [https://doi.org/10.1016/S0168-9002\(03\)01368-8](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(03)01368-8)
- [2] Ahdida C., Bozzato D., Calzolari D., Cerutti F., Charitonidis N., Cimmino A., Coronetti A., D'Alessandro G. L., Donadon S., Esposito L. S., Froeschl R., García Alía R., Gerbershagen A., Gilardoni S., Horváth D., Hugo G., Infantino A., Kouskoura V., Lechner A., Lefebvre B., Lerner G., Magistris M., Manousos A., Moryc G., Ogallar Ruiz F., Pozzi F., Prelicean D., Roesler S., Rossi R., Sabaté Gilarte M., Salvat Pujol F., Schoofs P., Stránský V., Theis C., Tsinganis A., Versaci R., Vlachoudis V., Waets A., Widorski M. (2022). New capabilities of the FLUKA multi-purpose code, *Frontiers in Physics*, 9, 705.
URL: <https://doi.org/10.3389/fphy.2021.788253>
- [3] Arazi, L. (2020). Diffusing alpha-emitters radiation therapy: approximate modeling of the macroscopic alpha particle dose of a point source, *Physics in Medicine & Biology* 65(1): 015015.
URL: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab5b73>
- [4] Arazi, L., Cooks, T., Schmidt, M., Keisari, Y. & Kelson, I. (2007). Treatment of solid tumors by interstitial release of recoiling short-lived alpha emitters., *Phys Med Biol* 52(16): 5025-42.
URL: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/52/16/021>
- [5] Arazi, L., Cooks, T., Schmidt, M., Keisari, Y. & Kelson, I. (2010). The treatment of solid tumors by alpha emitters released from 224 ra-loaded sources—internal dosimetry analysis, *Phys Med Biol* 55(4): 1203.
URL: <http://stacks.iop.org/0031-9155/55/i=4/a=020>
- [6] Bianconi, E., Piovesan, A., Facchin, F., Beraudi, A., Casadei, R., Frabetti, F., Vitale, L., Pelleri, M. C., Tassani, S., Piva, F. & Canaider, S. (2013). An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of human biology*, 40(6), 463-471.
URL: <https://doi.org/10.3109/03014460.2013.807878>

- [7] Charbonneau, P. (2021, janvier). PHY3075 Modélisation numérique en physique, [notes de cours]. Département de physique, Université de Montréal.
- [8] Chermat, R., Ziaee, M., Mak, D. Y., Refet-Mollof, E., Rodier, F., Wong, P., Carrier, J. F., Kamio, Y., & Gervais, T. (2022). Radiotherapy on-chip: microfluidics for translational radiation oncology. *Lab on a Chip*.
URL: <https://doi.org/10.1039/D2LC00177B>
- [9] El-Sherif, O., (2016). Non-Invasive Imaging for the Assessment of Cardiac Dose and Function Following Focused External Beam Irradiation. *Electronic Thesis and Dissertation Repository*. 3817.
URL: <https://ir.lib.uwo.ca/etd/3817>
- [10] Eymard, R., Gallouët, T., & Herbin, R. (2000). Finite volume methods. Dans P. G. Ciarlet & J. L. Lions (Eds.), *Handbook of numerical analysis* (Vol. 7, 713-1018). Elsevier.
URL: [https://doi.org/10.1016/S1570-8659\(00\)07005-8](https://doi.org/10.1016/S1570-8659(00)07005-8)
- [11] Hall, E. J., Giaccia, A. J. (2012). *Radiobiology for the Radiologist* (7th edn.). Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- [12] Heger, G., Arazi, L. (2021). Finite-element modeling of the alpha particle dose of realistic sources used in Diffusing Alpha-emitters Radiation Therapy. *Physics in Medicine and Biology*. Prépublication.
URL: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2111.03939>
- [13] Podgorsak, E. B. (2005). *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. IAEA 2005.
- [14] Popovtzer, A., Rosenfeld, E., Mizrachy, A., Bellia, R. S., Ben-Hur, R., Feliciani, G., Sarnelli, A., Arazi, L., Deutsch, L., Kelson, I. & Keisari, Y. (2020). Initial safety and tumor control results from a “first-in-human” multicenter prospective trial evaluating a novel alpha-emitting radionuclide for the treatment of locally advanced recurrent squamous cell carcinomas of the skin and head and neck. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 106(3), 571-578.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.048>
- [15] Rivard, M. J., Coursey, B. M., DeWerd, L. A., Hanson, W. F., Huq, M. S., Ibbott, G. S., Mitch, M. G., Nath, R., & Williamson, J. F. (2004). Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Medical physics*, 31(3), 633–674.
URL: <https://doi.org/10.1118/1.1646040>

- [16] Sato, T., Iwamoto, Y., Hashimoto, S., Ogawa, T., Furuta, T., Abe, S. I., Kai, T., Tsai, P. E., Matsuda, N., Iwase, H., Shigyo, N., Sihver, L., Niita, K. (2018). Features of particle and heavy ion transport code system (PHITS) version 3.02. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 55(6), 684-690.

URL: <https://doi.org/10.1080/00223131.2017.1419890>

- [17] Tannehill, C., Anderson, D. A. and Pletcher, R. H. (1997). *Computational Fluid Mechanics and Heat Transfer* (2nd ed.). Taylor and Francis.

- [18] Werner, C. J., Bull, J. S., Solomon, C. J., Brown, F. B., McKinney, G. W., Rising, M. E., Dixon, D. A., Martz, R. L., Hughes, H. G., Cox, L. J., Zukaitis, A. J., Armstrong, J. C., Forster, R. A., & Casswell, L. (2018). MCNP version 6.2 release notes (No. LA-UR-18-20808). Los Alamos National Lab.(LANL), Los Alamos, NM (United States).

URL: <https://doi.org/10.2172/1419730>