

Université de Montréal

**Développement d'une nouvelle méthode de caractérisation
tissulaire basée sur l'élastographie ultrasonore:
Application pour le dépistage précoce du cancer du sein**

par

Abderrahmane Ouared

Département de physiologie, Institut du génie biomédical
Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en génie biomédical

Septembre, 2015

© Abderrahmane Ouared, 2015

Résumé

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il demeure la cause de mortalité la plus importante chez les femmes âgées entre 35 et 55 ans. Au Canada, plus de 20 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Les études scientifiques démontrent que l'espérance de vie est étroitement liée à la précocité du diagnostic. Les moyens de diagnostic actuels comme la mammographie, l'échographie et la biopsie comportent certaines limitations. Par exemple, la mammographie permet de diagnostiquer la présence d'une masse suspecte dans le sein, mais ne peut en déterminer la nature (bénigne ou maligne). Les techniques d'imagerie complémentaires comme l'échographie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont alors utilisées en complément, mais elles sont limitées quant à la sensibilité et la spécificité de leur diagnostic, principalement chez les jeunes femmes (< 50 ans) ou celles ayant un parenchyme dense. Par conséquent, nombreuses sont celles qui doivent subir une biopsie alors que leur lésions sont bénignes. Quelques voies de recherche sont privilégiées depuis peu pour réduire l'incertitude du diagnostic par imagerie ultrasonore. Dans ce contexte, l'élastographie dynamique est prometteuse. Cette technique est inspirée du geste médical de palpation et est basée sur la détermination de la rigidité des tissus, sachant que les lésions en général sont plus rigides que le tissu sain environnant. Le principe de cette technique est de générer des ondes de cisaillement et d'en étudier la propagation de ces ondes afin de remonter aux propriétés mécaniques du milieu via un problème inverse préétabli.

Cette thèse vise le développement d'une nouvelle méthode d'élastographie dynamique pour le dépistage précoce des lésions mammaires. L'un des principaux problèmes des techniques d'élastographie dynamiques en utilisant la force de radiation est la forte atténuation des ondes de cisaillement. Après quelques longueurs d'onde de propagation, les amplitudes de déplacement diminuent considérablement et leur suivi devient difficile voir impossible. Ce problème affecte grandement la caractérisation des tissus biologiques. En outre, ces techniques ne donnent que l'information sur l'élasticité tandis que des études récentes montrent que certaines lésions bénignes ont les mêmes élasticités que des lésions malignes ce qui affecte la spécificité de ces techniques et motive la quantification de d'autres paramètres mécaniques (*e.g.* la viscosité).

Le premier objectif de cette thèse consiste à optimiser la pression de radiation acoustique afin de rehausser l'amplitude des déplacements générés. Pour ce faire, un modèle analytique de prédiction de la fréquence de génération de la force de radiation a été développé. Une fois validé *in vitro*, ce modèle a servi pour la prédiction des fréquences optimales pour la génération de la force de radiation dans d'autres expérimentations *in vitro* et *ex vivo* sur des échantillons de tissu mammaire obtenus après mastectomie totale.

Dans la continuité de ces travaux, un prototype de sonde ultrasonore conçu pour la génération d'un type spécifique d'ondes de cisaillement appelé "*onde de torsion*" a été développé. Le but est d'utiliser la force de radiation optimisée afin de générer des ondes de cisaillement adaptatives, et de montrer leur utilité dans l'amélioration de l'amplitude des déplacements. Contrairement aux techniques élastographiques classiques, ce prototype permet la génération des ondes de cisaillement selon des parcours adaptatifs (e.g. circulaire, elliptique,...etc.) dépendamment de la forme de la lésion. L'optimisation des dépôts énergétiques induit une meilleure réponse mécanique du tissu et améliore le rapport signal sur bruit pour une meilleure quantification des paramètres viscoélastiques. Il est aussi question de consolider davantage les travaux de recherches antérieurs par un appui expérimental, et de prouver que ce type particulier d'onde de torsion peut mettre en résonance des structures. Ce phénomène de résonance des structures permet de rehausser davantage le contraste de déplacement entre les masses suspectes et le milieu environnant pour une meilleure détection.

Enfin, dans le cadre de la quantification des paramètres viscoélastiques des tissus, la dernière étape consiste à développer un modèle inverse basé sur la propagation des ondes de cisaillement adaptatives pour l'estimation des paramètres viscoélastiques. L'estimation des paramètres viscoélastiques se fait via la résolution d'un problème inverse intégré dans un modèle numérique éléments finis. La robustesse de ce modèle a été étudiée afin de déterminer ces limites d'utilisation. Les résultats obtenus par ce modèle sont comparés à d'autres résultats (mêmes échantillons) obtenus par des méthodes de référence (e.g. Rheospectris) afin d'estimer la précision de la méthode développée. La quantification des paramètres mécaniques des lésions permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic. La caractérisation tissulaire permet aussi une meilleure identification du type de lésion (malin ou bénin) ainsi que

son évolution. Cette technique aide grandement les cliniciens dans le choix et la planification d'une prise en charge adaptée.

Mots-clés : élastographie dynamique, caractérisation tissulaire, imagerie ultrasonore, pression de radiation, ondes de cisaillement, viscoélasticité, cancer du sein, modèle inverse, ondes de torsion.

Abstract

Breast cancer is the most frequent cancer in women and the leading cause of death for women between 35 and 55 years old. In Canada, more than 20,000 new cases are diagnosed each year. Most of the previous works have shown that life expectancy is closely related to the precocity of diagnosis. Current diagnostic imaging methods such as mammography, sonography, MRI present limitations such as irradiation (mammography), low specificity and low resolution (sonography) and high cost (MRI). For example, about 95% of abnormalities detected by mammography are proven to be benign lesions after complementary examinations (biopsy). Sonography is useful as a complementary examination but the low resolution of its images, its low specificity (54% for women less than 50 years) and its operator dependent interpretation seriously limit the use of this modality alone. MRI is a non-invasive technique with a relatively high sensitivity (86% for women below 50 years), but its limitations are the high cost and the waiting time for medical examination, which dedicate it as a monitoring technique in high-risk patients. It is therefore necessary to examine new noninvasive and cost effective methods. In this context, dynamic elastography is a promising approach. It is an emerging quantitative medical imaging technique inspired from palpation and based on the determination of elastic properties (stiffness) of tissues.

This thesis aims the development of a novel dynamic ultrasound elastography method for early detection of breast lesions. One of the main problems of dynamic elastography techniques using remote palpation (acoustic radiation force) is the strong attenuation of shear waves. After few wavelengths of propagation, displacement amplitudes considerably decrease and their tracking becomes difficult even impossible. This problem greatly affects biological tissue characterization. Moreover, these techniques give only the information about elasticity while recent studies show that some benign lesions have the same elasticity as malignant lesions which affect the specificity of these techniques and motivate investigation of other physical parameters (e.g. viscosity).

The first objective of this thesis is to optimize the acoustic radiation force using frequency adaptation to enhance the amplitude of displacements. An analytical model has been developed to predict the optimal frequency for the generation of the radiation force. Once

validated on phantoms (*in vitro*), this model was used for the prediction of the optimal frequencies for the generation of the radiation force in tissue mimicking phantoms and *ex vivo* human breast cancer samples obtained after total mastectomy. Gains in magnitude were between 20% to 158% for *in vitro* measurements on agar-gelatin phantoms, and 170% to 336% for *ex vivo* measurements on a human breast sample, depending on focus depths and attenuations of tested samples. The signal-to-noise ratio was also improved by more than four folds with adapted sequences. We conclude that frequency adaptation is a complementary technique that is efficient for the optimization of displacement amplitudes. This technique can be used safely to optimize the deposited local acoustic energy, without increasing the risk of damaging tissues and transducer elements.

In the second part of this thesis, a prototype of an ultrasound probe for the generation of a specific type of adaptive shear waves called "*adaptive torsional shear waves*" has been developed. The goal was to use the optimized radiation force (developed in the first part) to generate adaptive torsional shear wave, and prove their utility in improving the amplitude of displacement. During their inward propagation, the amplitude of displacement generated by torsional shear waves was enhanced and the signal to noise ratio improved due to the constructive interferences. Torsional shear waves can also resonate heterogeneities which further enhance the displacement contrast between suspicious masses and its surrounding medium.

Finally, in the context of assessment of mechanical proprieties of tissue, the last step of this thesis is to develop an inverse problem based on the propagation of adaptive torsional shear waves to estimate the viscoelastic parameters. A finite element method (FEM) model was developed to solve the inverse wave propagation problem and obtain viscoelastic properties of interrogated media. The inverse problem was formulated and solved in the frequency domain and its robustness was evaluated. The proposed model was validated *in vitro* with two independent rheology methods on several homogeneous and heterogeneous breast tissue mimicking phantoms over a broad range of frequencies (up to 400Hz). The obtained results were in good agreement with reference rheology methods with discrepancies between 8% and 38% for shear modulus and from 9% to 67% for loss modulus. The

robustness study showed that the proposed inverse problem solution yielded a good estimation of the storage (19%) and loss moduli (32%) even with very noisy signals.

Keywords: Dynamic elastography, tissue characterization, ultrasound imaging, acoustic radiation force, shear wave, viscoelasticity, breast cancer, inverse problem, torsional shear wave.

Table des matières

Résumé	i
Abstract	v
Liste des figures	xvi
Chapitre 1 : Introduction	30
Chapitre 2 : Cancer du sein et moyens de diagnostic	34
2.1 Cancer du sein et bases biologiques	34
2.1.1 Prévalence et statistiques.....	34
2.1.2 Les bases biologiques.....	35
2.1.3 Anatomie du sein	36
2.1.4 Types des lésions mammaires et statistiques	36
2.1.5 Stadification	39
2.1.6 Facteurs de risque	40
2.2 Méthodes de diagnostic	40
2.2.1 La mammographie (Rayon X).....	41
2.2.2 L'échographie (Ultrasons).....	44
2.2.3 L'IRM (Imagerie par Résonance magnétique nucléaire).....	46
2.2.4 La tomographie par émission de positron (TEP).....	47
2.2.5 La biopsie	48
2.2.6 Rôle de l'élastographie dans le diagnostic du cancer su sein	49
2.3 Résumé du chapitre.....	50
Chapitre 3 : L'élastographie	53
3.1 Historique	53
3.2 Élastographie statique.....	54
3.3 Élastographie dynamique	57
3.3.1 Formulations mathématiques	57
3.3.2 Les différentes méthodes en élastographie dynamique.....	60
a) Méthodes à excitation externe.....	62
1) La sonoélasticité	62

2)	Élastographie par résonance magnétique (MRE).....	64
b)	Méthodes à excitation interne	65
1)	La force de radiation	66
2)	Shear Wave Elasticity Imaging (SWEI)	68
3)	La vibroacoustographie.....	70
4)	Acoustic Radiation Force Impulsion (ARFI)	71
5)	Supersonic Shear Imaging (SSI)	72
3.4	Résumé du chapitre.....	74
Chapitre 4 : Frequency Adaptation for Enhanced Radiation Force Amplitude in Dynamic Elastography		78
4.1	Avant-propos.....	78
4.2	Abstract.....	80
4.3	Introduction	81
4.4	Materials and methods.....	83
4.4.1	Theoretical modeling.....	83
4.4.2	Experimental protocol	84
a)	Determination of the transducer frequency response and radiation pressure intensities	84
b)	Fabrication of phantoms.....	86
c)	Measurement of attenuation coefficients	87
d)	Adapted ARFI and SSI radiation pressure strategies	89
1)	In vitro phantom measurements.....	89
2)	Ex vivo breast sample measurements.....	90
3)	Shear wave velocity and SNR estimation	91
4.5	Results.....	92
4.5.1	Theoretical modeling.....	92
4.5.2	Experimental results	93
a)	Frequency response of the transducer	93
b)	Attenuation coefficients	95
c)	Comparison between theoretical modeling and experimental results	95
d)	Performance assessment of AUPB and AUSB sequences	97

4.6	Discussion.....	106
4.6.1	Theoretical modeling.....	106
4.6.2	Experimental results	107
4.7	Conclusion.....	109
4.8	Acknowledgements.....	109
Chapitre 5 : Generation of remote adaptive torsional shear waves with an octagonal phased array to enhance displacements and reduce variability of shear wave speeds: Comparison with quasi-plane shear wavefronts.....		
		110
5.1	Avant propos	110
5.2	Abstract.....	113
5.3	Introduction	114
5.4	Materials and methods.....	116
5.4.1	Adaptive torsional shear waves	117
5.4.2	Ultrasound transducer characterization	119
5.4.3	Fabrication of phantoms and determination of their shear moduli.....	119
5.4.4	Production of frequency adapted quasi-plane shear waves and tracking of tissue displacements.....	121
5.4.5	Reconstruction of frequency-adapted torsional shear wave patterns	122
5.4.6	Finite element method modeling	126
5.5	Results.....	127
5.5.1	Validation of the reconstruction algorithm with the finite element method	127
5.5.2	Safety consideration	131
5.5.3	Impact of frequency-adapted torsional shear waves on displacement enhancements.....	131
5.5.4	Signal-to-noise ratios and shear wave velocity measurements.....	138
5.5.5	Post processing in the frequency domain and observation of mechanical resonances.....	140
5.6	Discussion.....	143
5.6.1	Validity of the ATSW reconstruction maps assuming linear superposition of displacements.....	143
5.6.2	Frequency-adapted torsional shear waves and displacement enhancement.....	143

5.6.3	Shear wave induced resonance phenomenon.....	145
5.6.4	Clinical perspective	146
5.7	Conclusion.....	147
5.8	Acknowledgements.....	148
5.9	Appendix	148
5.9.1	A.1: Acoustic intensity measures.....	148
5.9.2	A.2: Metrics considered for quantifying the performance of the ATSW method	149
Chapitre 6 : Ultrasound viscoelasticity assessment using an adaptive torsional shear wave propagation method.....		
6.1	Avant propos	150
6.2	Abstract.....	153
6.3	Introduction	155
6.4	Materials and methods.....	157
6.4.1	Phantom fabrication.....	157
6.4.2	Benchmark rheology methods	158
	a) Longitudinal Wave Propagation Method (LWPM).....	158
	b) Hyper-Frequency Viscoelastic Spectroscopy (HFVS).....	158
6.4.3	Adaptive torsional shear wave generation	159
6.4.4	Finite element method simulation.....	160
6.4.5	Inverse problem formulation.....	162
6.4.6	Robustness of the inverse problem to assess G' and G''	162
6.5	Results.....	164
6.5.1	Forward problem validation.....	164
6.5.2	Robustness of the inverse problem.....	166
6.5.3	Assessment of viscoelasticity measurements.....	170
6.6	Discussion.....	173
6.6.1	Forward problem validation.....	173
6.6.2	Robustness study.....	173
6.6.3	Viscoelasticity measurements versus benchmark values	174
6.7	Conclusion.....	176

6.8	Acknowledgements.....	177
6.9	Appendix	178
Chapitre 7 : Discussion et conclusion		180
7.1	Synthèse générale.....	180
7.2	Originalité des travaux.....	182
7.3	Travaux futurs	183
7.4	Conclusion.....	186
Bibliographie.....		i

Liste des tableaux

<i>Table 2-1 Principaux types du cancer du sein ainsi que leur prévalence respective de diagnostic. Adapté de (Rosen, 2001).</i>	<i>37</i>
<i>Table 2-2 Stadification TNM (Tumor, Nodes and Metastasis) simplifiée du cancer du sein selon l'union internationale contre le cancer. Adapté (Singletary et al., 2003).</i>	<i>39</i>
<i>Table 2-3 Classification des lésions mammaires selon l'échelle BIRADS. Adapté (Eberl et al., 2006).</i>	<i>43</i>
<i>Table 4-1 Concentrations of agar and gelatin used for fabricating each phantom. The proportions are relative to the water weight.</i>	<i>86</i>
<i>Table 4-2 Attenuation coefficients (α_1 of Eq. 4.5) of phantoms and of the ex vivo breast sample estimated by two different methods.</i>	<i>95</i>
<i>Table 4-3 Optimal frequencies and corresponding gains in the amplitude of the radiation force for homogeneous and heterogeneous phantoms, and for the ex vivo breast sample at different focus depths ($n = 10$ measures). For AUPB, gains were calculated at the same depth as the focus (40 mm for homogeneous phantoms and 45 mm for the heterogeneous one) at a lateral distance of 10 mm from the push. In case of AUSB, gains were estimated at each focus depth at the same lateral distance as for AUPB (10 mm).</i>	<i>101</i>
<i>Table 4-4 Mean shear wave velocities (m/s) and their corresponding standard deviations in different phantoms and in the ex vivo breast sample using adapted and non-adapted SSI sequences.</i>	<i>103</i>
<i>Table 4-5 Estimated SNR (dB) of the shear wave velocity field and their corresponding standard deviations in two different ROIs (ROI #1 and ROI #2) computed with adapted (AUSB) and non-adapted (home SSI) sequences for homogeneous and heterogeneous phantoms, and for the ex vivo breast sample. ROIs were defined as a rectangle of 15 mm (axially) by 10 mm (laterally), and positioned at the same depth of the focus push at lateral distances of 2 and 20 mm (from the push location) for ROI #1 and ROI #2, respectively.</i>	<i>106</i>
<i>Table 5-1: Concentrations of agar and gelatin used for fabricating each phantom and their corresponding elasticity moduli. Proportions are relative to the water weight.</i>	<i>121</i>

<i>Table 5-2 Signal-to-noise ratio (SNR in dB) of estimated displacements (mean \pm standard deviation) generated with adaptive torsional shear waves and quasi-plane shear waves in homogeneous and heterogeneous phantoms. ROIs were defined as a rectangle of 10 mm (axially) by 3 mm (laterally) that was positioned at the same depth of the focus push at lateral distances of 5, 10 and 15 mm (from the push location).</i>	138
<i>Table 5-3: Shear wave velocity of the quasi-plane shear wave and of the adaptive torsional shear wave ($R_{ATSW} = 20$ mm) methods estimated using the time-of-flight algorithm in two different regions of interest (ROI) of homogeneous phantoms #1, #2 and #3. ROIs were defined as a rectangle of 10 mm (axially) by 5 mm (laterally), located at the same depth as the focused push and at lateral distances (from the push location) of 1mm for the first ROI and 13 mm for the second one.</i>	139
<i>Table 6-1: Agar and gelatin concentrations used for the fabrication of each phantom. Proportions are relative to the water weight.</i>	157
<i>Table 6-2: Shear storage (G') and shear loss (G'') moduli of homogeneous phantoms (P#1, #2 and #3) obtained using benchmark rheology methods (LWPM, HFVS), and corresponding Winsorized means (WM).</i>	178
<i>Table 6-3: Shear storage (G') and shear loss (G'') moduli of heterogeneous phantoms (P#4 and #5) obtained using benchmark methods (LWPM, HFVS), and corresponding Winsorized means (WM) for surrounding media (sur) and inclusions (inc).</i>	179

Liste des figures

<i>Figure 2-1 Probabilité en pourcentage de développer un cancer du sein en fonction de l'âge. Adaptée de (Greif, 2010).</i>	34
<i>Figure 2-2 Prolifération cellulaire dans le cas d'une cellule saine (à gauche) versus une cellule cancéreuse (à droite) et le rôle du mécanisme d'apoptose. Adaptée de (Sirtex, 2013).</i>	35
<i>Figure 2-3 Coupe anatomique d'un sein montrant ses différents constituants. Adaptée de (Arcagy, 2013).</i>	36
<i>Figure 2-4 Illustration des différentes étapes d'évolution d'un cancer de la mutation cellulaire jusqu'au cancer invasif. Adaptée de (Weinberg, 2013).</i>	38
<i>Figure 2-5 Image mammographique d'un carcinome lobulaire infiltrant classé BIRADS-4. Adaptée de (Evans et al., 2002).</i>	42
<i>Figure 2-6 Illustration du principe physique de l'échographie. Le transducteur émet un signal et reçoit l'écho du même signal réfléchi par le réflecteur.</i>	45
<i>Figure 2-7 Exemples d'images échographiques Mode B. (a) image d'un kyste bénin. (b) images d'un carcinome lobulaire invasif.</i>	45
<i>Figure 2-8 Exemple d'imagerie par résonance magnétique d'une lésion classée BIRADS 5 diagnostiquée comme carcinome canalaire infiltrant après examen histologique. Adaptée de (Schmitz et al., 2008).</i>	47
<i>Figure 2-9 Exemples de fusion d'images de tomographie par émission de positron et tomomodensitométrie d'une tumeur mammaire.(a) image TEP (b) image TDM (c) image combinée TEP-TDM. Adaptée de (Panuelas et al., 2012).</i>	48
<i>Figure 2-10 Image histologique d'un carcinome canalaire infiltrant. Adaptée de (Rosen, 2001).</i>	49
<i>Figure 3-1 Étendue du contraste des paramètres mesurés dans différentes modalités d'imagerie médicale. L'élastographie offre la plus grande plage de variation, ce qui permet d'avoir une très bonne dissociation entre les tissus sains et pathologiques. Adaptée de (Mariappan et al., 2010).</i>	54

<i>Figure 3-2 Illustration de la déformation des matériaux sous l'effet d'une contrainte. La déformation est proportionnelle à l'élasticité des structures. L'inclusion rouge représente une structure dure et l'inclusion bleue une structure molle.</i>	55
<i>Figure 3-3 Exemples d'images d'un fantôme en cryogel avec une inclusion dure. (a) Représente la structure du fantôme. (b) Représente une image ultrasonore mode B et (c) représente un élastogramme. L'inclusion dure est complètement invisible en mode B, mais bien apparente dans l'élastogramme. Adaptée de (Brusseau et al., 2008).</i>	56
<i>Figure 3-4 Illustration des différents modes d'excitation en élastographie dynamique. (a1) Représente le spectre temporel d'un signal harmonique. (b1) Représente le spectre fréquentiel du signal harmonique. (a2) Représente le spectre temporel d'un signal transitoire. (b2) Représente le spectre fréquentiel du signal transitoire.</i>	61
<i>Figure 3-5 Illustration d'un dispositif externe pour la génération des ondes de cisaillement dans un fantôme. Le suivi des ondes se fait avec les ultrasons. Adaptée de (Parker. et al., 2011).</i>	62
<i>Figure 3-6 Illustration des différents dispositifs d'excitation utilisés dans la sonoélasticité pour générer les ondes de cisaillement. (a) Excitation mécanique avec un seul vibreur externe. (b) Excitation mécanique avec deux sources mécaniques. La fréquence des ondes de Crawling est déterminée par la différence entre les deux fréquences d'excitation. (c) Génération des ondes de Crawling par force de radiation. Adaptée de (Hah et al., 2010).</i>	64
<i>Figure 3-7 Exemples d'images IRM et cartes d'élasticité obtenues par élastographie par résonance magnétique. (a) Représentent les images IRM d'un sein avant (à gauche) et après (à droite) chimiothérapie. (b) représentent les cartes d'élasticité du même cas de figure au même moment. On note une réduction de l'élasticité après le traitement chimiothérapique. Adaptée de (Parker. et al., 2011).</i>	65
<i>Figure 3-8 Illustration des principales méthodes élastographiques transitoires et harmoniques utilisant la force de radiation. SWEI : Shear Wave Elasticity Imaging; ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse; SSI: Supersonic Shear Imaging; VA : Vibroacoustography ; HMI: Harmonic Motion Imaging. Adaptée de (Doherty et al., 2013).</i>	66
<i>Figure 3-9 Illustration schématique de la technique SWEI ainsi que ses différentes variantes. La détection des déplacements peut se faire soit par le même transducteur ou par des</i>	

transducteurs différents ou par un détecteur de surface. Adaptée de (Sarvazyan et al., 1998).	69
Figure 3-10 Illustration schématique d'une variante de la technique SWEI. L'excitation se fait avec un transducteur focalisé et la détection du mouvement par un dispositif optique. Adaptée de (Sarvazyan et al., 1998).	69
Figure 3-11 Illustration schématique du dispositif acoustique utilisé dans la vibroacoustographie. La force de radiation est générée de manière continue à l'intersection des deux faisceaux ultrasonores Adaptée de (Fatemi et al., 1998).	70
Figure 3-12 Illustration de la focalisation électronique par introduction de délais temporels dans l'excitation des différents éléments. Adaptée de (Nightingale. et al., 2001).	71
Figure 3-13 Illustration de la translation de la focalisation utilisée dans la technique Supersonic Shear Imaging. Adaptée de (Bercoff et al., 2004).	73
Figure 3-14 Illustration de l'inclinaison du front d'onde quasi plan génère par différents nombres de Mach. (a) Front d'onde généré à Mach 3. (b) Front d'onde généré à Mach 10.	73
Figure 3-15 Illustration des différentes méthodes élastographiques. Les méthodes sont classées dépendamment de la modalité d'imagerie, du type et du régime d'excitation.	76
Figure 4-1 (a) Schematic illustration of the experimental setup used for the characterization of the transducer. (b) Theoretical modeling of the amplitude of the radiation force versus frequency in a medium with an attenuation coefficient $\alpha_1 = 0.5$ dB/cm/MHz at different focusing depths of 25 mm (solid blue), 40 mm (dashed red) and 55 mm (dotted green). The theoretical model was derived from Eq. 4.4, and the radiation force amplitude was normalized to the greatest maximum. (b) shows the amplitude of the radiation force in a medium with an attenuation coefficient $\alpha_1 = 0.5$ dB/cm/MHz (typical attenuation coefficient of soft biological tissues (Culjat et al., 2010)) for different focusing depths of 25 mm, 40 mm and 55 mm. It is seen that at each depth there is an optimal frequency where the amplitude of the radiation force would be maximal. It is worth mentioning that at this step, the theoretical model does not take into account the frequency response of the transducer.	92
Figure 4-2 Experimental transducer frequency response of an ATL L7-4 US probe measured with a needle hydrophone in a degassed water tank. The amplitude was normalized to the	

maximum response. The parameter f_c represents the central frequency of the transducer.93

Figure 4-3 Normalized amplitudes of the radiation force as a function of frequency for $\alpha_1 = 0.5$ dB/cm/MHz at different focusing depths of 25 mm (solid blue), 40 mm (dashed red) and 55 mm (dotted green). The attenuation coefficient and focus depths correspond to values used in Figure 4-1. The theoretical model was derived from Eq. 4.4 and weighted by the transducer frequency response of Figure 4-2. The amplitude of the radiation force was normalized to the greatest maximum. Parameters f_0 correspond to the optimum adapted frequencies, whereas f_c is the central frequency of the transducer.94

Figure 4-4 Simulated (Δ) and experimental (I) radiation force amplitudes versus frequency in phantom #1 (a), phantom #2 (b), phantom #3 (c) and phantom #4 (d) at different focus depths of 25 mm (solid blue), 40 mm (dashed red) and 55 mm (dotted green). The focus depths correspond to values used in Figures 4-1 and 4-3. The theoretical model was derived from Eq. 4.4 and weighted by the transducer frequency response. The amplitude of the radiation force was normalized to the greatest maximum. Data on this figure correspond to the adapted ARFI method (i.e., AUPB).96

Figure 4-5 Comparison of the amplitude of displacements generated by the adapted ultrasound push beam (AUPB) (solid blue) at 40 mm (45 mm for phantom #4), and the non-adapted sequence (home ARFI) (dashed red) in phantom #1 (a), phantom #2 (b), phantom #3 (c) and phantom #4 (d). Displacements were estimated at different depths between 25 and 55 mm (36 to 52 mm for phantom #4), at a lateral distance of 10 mm from the push location. Measurements were repeated ten times and mean values are shown (standard deviations are not displayed for visibility). (e) Temporal behavior of the displacement generated at the focus push (40 mm) with adapted (solid blue) and not adapted (dashed red) in phantom #1.98

Figure 4-6 Comparison of the amplitude of displacements generated by the adapted ultrasound supersonic beam (AUSB) (solid blue) and the non-adapted sequence (home SSI) (dashed red) generated at 25 mm, 40 mm and 55 mm in phantom #1 (a), phantom #2 (b) and phantom #3 (c), and at 20 mm (soft layer), 45 mm (medium layer) and 60 mm (hard layer) in phantom #4 (d). Displacements were estimated along the plane wave front at depths of 20 to 60 mm for homogeneous phantoms, and between 10 to 63 mm for the

heterogeneous one at a lateral distance of 10 mm from the push line. Measurements were repeated ten times and mean values are shown (standard deviations are not displayed for visibility).100

Figure 4-7 Comparison of the amplitude of displacements generated by the adapted ultrasound supersonic beam (AUSB) (solid blue) and the non-adapted sequence (home SSI) (dashed red) generated at 25 mm, 30 mm and 40 mm in the ex vivo human breast sample. Displacements were estimated along the plane wavefront at depths between 15 and 50 mm, and at a lateral distance of 10 mm from the push line. Measurements were repeated ten times and mean values are shown (standard deviations are not displayed for visibility).102

Figure 4-8 SNR of the shear wave velocity field and corresponding standard deviations in two different ROIs (ROI #1 and ROI#2) computed for adapted (AUSB) and non-adapted (home SSI) sequences in the case of homogeneous phantoms (a), the heterogeneous phantom (b), and the ex vivo breast sample (c). ROIs were defined as a rectangle of 15 mm (axially) by 10 mm (laterally) that was positioned at the same depth of the focus push at lateral distances of 2 and 20 mm (from the push location) for ROI #1 and ROI #2, respectively. Vertical (black) and horizontal (blue) lines represent SNRs of ROI #1 obtained for adapted and non-adapted sequences, respectively, and oblique lines signify SNRs of ROI #2 obtained for adapted (right tilted-black) and non-adapted (left tilted-blue) sequences, respectively.....105

Figure 5-1: Schematic illustration of the experimental setup and data post-processing.117

Figure 5-2: Schematic illustration of the combination of the eight quasi-plane wavefronts around a closed path (dashed white circle) to generate the adaptive torsional shear wave (ATSW).118

Figure 5-3: Schematic representation of the complex heterogeneous phantom #6. Torsional shear waves were generated around an eccentric closed circular path by moving the position of the transducer. Percentages represent proportions of agar and gelatin.120

Figure 5-4: Schematic representation of the mechanical rotation of the ultrasound transducer around the phantom from position 1 (P1) to position 8 (P8).124

Figure 5-5: Example of the maximum displacement map (MDM) of a quasi-plane shear wave used in the reconstruction of the adaptive torsional shear wave strategy. The three red

ellipses illustrate where focused pushes were produced. The maximum amplitude of the displacement at the same depth as the central focused push, and at a lateral distance of 3.6 mm (black rectangle), was used for the normalization.125

Figure 5-6 : Normalized temporal displacement at the focus of the transient excitation.....127

Figure 5-7 : (a) Maximum displacement map (MDM) of simulated (FEM) quasi-plane shear wavefront (zoomed with respect to other panels), (b) MDM of reconstructed adaptive torsional shear wavefront by considering eight simulated quasi-plane shear wavefronts as in (a) around a circular path, (c) MDM of FEM simulated adaptive torsional shear wavefront, and (d) MDM of experimental adaptive torsional shear wavefront in the case of phantom #2. Black arrows represent the propagation distance beginning at the shear wave source. MDM images were normalized to its maximum displacement amplitude at the same depth as the center of the focused push, at a lateral distance of 3.6 mm, which corresponded to the beginning of the propagation of the generated wavefront.129

Figure 5-8 Normalized maximum displacement profiles along black arrows in Figure 5-6 as a function of the traveled distance from the foremost left-sided shear wave source. (a) Comparison between displacements of the simulated quasi-plane shear wavefront corresponding to Figure 5-6(a) (dotted blue), reconstructed simulated adaptive torsional shear wavefront of Figure 5-6(b) (dashed blue), and FEM simulated adaptive torsional shear wavefront of Figure 5-6(c) (solid blue). (b) Comparison between simulated (dashed blue) and experimental (dashed red) maximum displacements corresponding to Figure 5-6(b) and 5-6(d), respectively. MDM images were normalized to its maximum displacement amplitude at the same depth as the center of the focused push, at a lateral distance of 3.6 mm, which corresponded to the beginning of the propagation of the generated wavefront.130

Figure 5-9 Experimental normalized maximum displacements as a function of the traveled distance (along black arrows in Figure 5-7) for quasi-plane shear wavefront (dotted red) and adaptive torsional shear wavefront (dashed red) in homogeneous phantom #1 (a), phantom #2 (b) and phantom #3 (c). Columns correspond to three different radii of the circular path used to produce torsional waves: $R_{ATSW}= 10$ mm (1), $R_{ATSW}=15$ mm (2) and $R_{ATSW}=20$ mm (3). The distance of 0 mm corresponds to the center symmetry axis of the circular adaptive torsional shear wavefront. MDM images were normalized to its

maximum displacement amplitude at the same depth as the center of the focused push, at a lateral distance of 3.6 mm, which corresponded to the beginning of the propagation of the generated wavefront.....132

Figure 5-10(a) Normalized maximum displacement map of adaptive torsional shear waves generated around the soft inclusion of phantom #4 with $R_{ATSW}=15\text{mm}$. The white dashed circle represents the position of the soft inclusion. (b) Comparison between displacements of quasi-plane shear waves (dotted red) and adaptive torsional shear waves (dashed red). The distance of 0 mm corresponds to the center symmetry axis of the circular adaptive torsional shear wavefront corresponding to the center of the soft inclusion. MDM images were normalized to its maximum displacement amplitude at the same depth as the center of the focused push, at a lateral distance of 3.6 mm, which corresponded to the beginning of the propagation of the generated wavefront. The vertical dashed blue line represents the interface between the surrounding medium and the soft inclusion.....133

Figure 5-11 (a) Normalized maximum displacement map of adaptive torsional shear waves generated around the hard inclusion of phantom #5 with $R_{ATSW}=15\text{mm}$. The white dashed circle represents the position of the hard inclusion. (b) Comparison between displacements of quasi-plane shear waves (dotted red) and adaptive torsional shear waves (dashed red). The distance of 0 mm corresponds to the center symmetry axis of the circular adaptive torsional shear wavefront corresponding to the center of the hard inclusion. MDM images were normalized to its maximum displacement amplitude at the same depth as the center of the focused push, at a lateral distance of 3.6 mm, which corresponded to the beginning of the propagation of the generated wavefront. The vertical dashed blue line represents the interface between the surrounding medium and the hard inclusion.....135

Figure 5-12 (a) Normalized maximum displacement map of adaptive torsional shear waves generated with zero phases in phantom #6 with $R_{ATSW}=20\text{mm}$. (b) Normalized maximum displacement map of adaptive torsional shear waves generated with phase delays in phantom #6 with $R_{ATSW}=20\text{mm}$. (c) Comparison between displacements of quasi-plane shear waves (dotted red), adaptive torsional shear waves generated with zero phases (dashed-dotted red) and adaptive torsional shear waves generated with phase delays

<p>(dashed red). The distance of -15 mm corresponds to the center symmetry axis of the circular adaptive torsional shear wavefront. MDM images were normalized to its maximum displacement amplitude at the same depth as the center of the focused push, at a lateral distance of 3.6 mm, which corresponded to the beginning of the propagation of the generated wavefront.....</p>	137
<p>Figure 5-13 (a) B-mode image of the heterogeneous phantom #4 with a soft inclusion. The white cross within the soft inclusion represents the displacement spectrum measurement site M (-4, 0 mm). (b) Normalized displacement spectrum within the soft inclusion with respect to the focus push.....</p>	141
<p>Figure 5-14 (a) Normalized stationary displacement map (SDM) of adaptive torsional shear waves at the first resonance frequency $f_1=190$ Hz generated around the soft inclusion of phantom #4 with $R_{ATSW}=15$ mm. The white dashed circle represents the position of the soft inclusion. (b) Comparison between displacements of quasi-plane shear waves (dotted red) and adaptive torsional shear waves (dashed red) at the first resonance frequency. The distance at 0 mm corresponds to the center symmetry axis of the circular adaptive torsional shear wave front corresponding to the center on the soft inclusion. Displacements were normalized to the maximum displacement at the focused push. The vertical dashed blue line represents the interface between the surrounding medium and the soft inclusion.....</p>	142
<p>Figure 6-1: Schematic representation of the mechanical rotation of the ultrasound transducer around the phantom from position 1 (P1) to position 8 (P8) used to reconstruct torsional shear wave propagation.....</p>	159
<p>Figure 6-2: Stationary displacement map (SDM) of the finite element method simulated adaptive torsional shear wave (ATSW) front for phantom #3 at 100 Hz. The black arrow represents the propagation distance from the focused push located on the left side of the image toward the center of the circular ATSW field. SDM maps were normalized to the amplitude of the maximum displacement at focused push locations.</p>	163
<p>Figure 6-3: Comparison between normalized displacement amplitudes obtained from finite element method (FEM) simulations (solid line) and experimental measurements (dashed line) in (a) the homogeneous phantom #3, (b) the heterogeneous phantom with a soft</p>	

inclusion (phantom #4), and (c) the heterogeneous phantom with a stiff inclusion (phantom #5) at 100 Hz.	165
Figure 6-4: Errors between predicted finite element method and experimental shear storage (solid blue) and loss (dashed red) moduli versus signal-to-noise ratios (SNR) in phantom #3. For each SNR (between 19.5 dB to 8.5 dB), the error was computed in the frequency range between 40 Hz and 400 Hz. Results are means and standard deviations.	166
Figure 6-5: Errors between predicted finite element method and experimental shear storage (solid blue) and loss (dashed red) moduli for the surrounding medium (squares) and the inclusion (circles) versus (a) the inclusion radius variation, (b) the X-direction shift of the inclusion, and (c) the Y-direction shift of the inclusion in phantom #4. Errors were computed in the frequency range between 40 Hz and 400 Hz. Results are means and standard deviations.	168
Figure 6-6: Errors between predicted finite element method and experimental shear storage (solid blue) and loss (dashed red) moduli for the surrounding medium (squares) and the inclusion (circles) versus (a) the inclusion radius variation, (b) the X-direction shift of the inclusion, and (c) the Y-direction shift of the inclusion in phantom #5. Errors were computed in the frequency range between 40 Hz and 400 Hz. Results are means and standard deviations.	169
Figure 6-7: Shear storage (solid blue) and loss (dashed red) moduli of homogeneous phantoms; (a) phantom #1, (b) phantom #2 and (c) phantom #3, obtained with adaptive torsional shear wave (circles) and benchmark (no symbol) methods.	171
Figure 6-8 (left): Shear storage (solid blue) and loss (dashed red) moduli of (a) the surrounding medium and (b) the inclusion of the heterogeneous phantom #4, obtained with adaptive torsional shear wave (circles) and benchmark (no symbol) methods.	172
Figure 6-9 (right): Shear storage (solid blue) and loss (dashed red) moduli of (a) the surrounding medium and (b) the inclusion of the heterogeneous phantom #5, obtained with adaptive torsional shear wave (circles) and benchmark (no symbol) methods.	172
Figure 6-10 : Two-dimensional k-space of normalized displacement fields in homogeneous phantoms: (a) phantom #1, (b) phantom #2 and (c) phantom #3. The maximum amplitude of shear waves was observed between 60 and 150 Hz with a peak at 100 Hz in case of	

*phantom #1, between 100 and 200 Hz with a peak at 150 Hz for phantom #2, and
between 150 and 300 Hz with a peak at 200 Hz for phantom #3.....175*

À ma mère
À la mémoire de mon père
À ma femme, ma fille et mon fils
et à toute ma famille

Remerciements

Cette thèse de doctorat a été réalisée au Laboratoire de Biorhéologie et d'Ultrasonographie Médicale (LBUM-CRCHUM), sous la direction du Pr Guy Cloutier.

Je tiens en premier lieu à remercier infiniment mon directeur et mon mentor, le Dr Guy Cloutier, pour son accueil et d'avoir accepté de diriger et de superviser mes travaux de recherche. Je tiens aussi à le remercier pour ses conseils avisés, sa motivation et sa créativité, et de m'avoir inculqué la rigueur scientifique et la persévérance, des qualités indispensables pour la réussite.

Je remercie également le Dr Frédéric Leblond, professeur agrégé au département de génie physique à l'école Polytechnique de Montréal, Président de Jury, ainsi que le Dr Julien Cohen-Adad, professeur adjoint au département de génie électrique à l'École polytechnique de Montréal, d'avoir accepté d'évaluer ma thèse. Mes remerciements vont aussi au Dr Hassan Rivaz, professeur agrégé au département d'informatique et de génie électrique à l'Université Concordia, en sa qualité d'examineur externe.

Ma gratitude va particulièrement au Dre Louise Allard, pour ses suggestions, ses conseils et pour les corrections apportées à ce manuscrit. Mes remerciements vont également au Dr Anis Hadj-Henni qui m'a appris les rudiments de l'élastographie ainsi que pour ses orientations et conseils très avisés; au Dr Emmanuel Montagnon et au Dr Siavash Kazemirad pour nos longues discussions sur les problématiques de recherche et à Boris Chayer, pour son aide précieuse, spécialement dans la réalisation des montages expérimentaux, ainsi que pour sa gentillesse et sa grande ouverture d'esprit.

Un grand merci va à tous mes collègues et amis du LBUM, à Marie-Hélène pour les présents apportés à ma fille, à Samir, Jonathan, Julian,...etc., et à tous les autres pour leur soutien.

Mes derniers remerciements vont naturellement à toute ma famille, à ma mère pour ses sacrifices, sa tendresse et son amour, à ma femme pour sa grande patience, sa présence et son

soutien indéfectible, à mes enfants pour le bonheur et la joie qu'ils apportent à ma vie, ainsi qu'à tous mes amis pour leur support.

Chapitre 1 : Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes. Les études scientifiques ont montré que la précocité du diagnostic permet non seulement d'augmenter sensiblement l'espérance de vie des patientes, mais aussi d'économiser d'importantes sommes d'argent aux systèmes de santé (Feig, 2010). Les méthodes d'imagerie actuelles (la mammographie, l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique - IRM) présentent certaines limitations telles que l'irradiation (De González et al., 2004) ou une faible spécificité (mammographie) (Banks et al., 2004), une faible résolution (échographie) (Zonderland, 2000) ou un coût élevé (IRM) (Feig, 2010). Les patientes sont orientées vers la biopsie en cas de présence d'une ou de plusieurs masses ou structures suspectes, car la biopsie est considérée comme le "*Gold Standard*" pour le diagnostic du cancer du sein (Sardanelli et al., 2004), mais cette technique est invasive, et par conséquent, présente un risque supplémentaire d'infection et d'hémorragie (Chee et al., 2008). Environ 80% des biopsies sont réalisées sur des lésions bénignes car les méthodes d'imagerie utilisées ne possèdent pas une spécificité élevée pour mieux cibler les lésions malignes (Mitka, 2007). Les programmes de dépistage précoce sont basés sur l'utilisation systématique de la mammographie à partir d'un certain âge (entre autres, 50 ans au Québec). Or, parmi les femmes ciblées par ces programmes et celles plus jeunes nécessitant des examens présentent un parenchyme dense qui s'avère radio opaque aux rayons X. Ceci réduit grandement la sensibilité de détection des tumeurs (Checka et al., 2012). Il est donc nécessaire de développer un nouvel outil diagnostique non invasif et efficace, principalement pour cette catégorie de femme. Le travail effectué dans cette thèse s'inscrit dans cette problématique.

Dans ce contexte, l'élastographie dynamique est une approche prometteuse. Cette technique d'imagerie médicale quantitative est inspirée de la palpation et basée sur la détermination des propriétés mécaniques des tissus (Sarvazyan et al., 1998). Les principales techniques d'élastographie dynamique utilisées cliniquement sont ARFI pour "*Acoustic Radiation Force Impulse*" (Nightingale. et al., 2001) commercialisée depuis 2008 par la compagnie Siemens (*Mountain View, CA, USA*) et SSI pour "*Supersonic Shear Imaging*" (Bercoff et al., 2004) commercialisée par la firme *SUPERSONIC imagine (Aix en Provence, France)* (2008). Le principe de ces techniques est de générer à distance une onde transversale

dite "onde de cisaillement" à l'aide de la force de radiation générée par focalisation des faisceaux ultrasonores, et d'étudier sa propagation afin d'en déduire les paramètres viscoélastiques du milieu. Plusieurs études cliniques pilotes (Tanter et al., 2008) ainsi que d'autres études à plus grande échelle (Berg et al., 2012) ont été menées pour voir l'apport de l'élastographie dans la détection du cancer du sein. Les études sont unanimes sur le fait que l'élastographie améliore la spécificité du diagnostic par son pouvoir de différenciation entre les différentes lésions selon leurs rigidités. Néanmoins, une des principales faiblesses de ces techniques élastographiques est la forte atténuation des ondes de cisaillement (Deffieux et al., 2009). En effet, après quelques longueurs d'onde de propagation, l'amplitude des déplacements diminue considérablement et leur estimation devient difficile, voir impossible. Ce problème affecte grandement la caractérisation des tissus biologiques (Palmeri et al., 2008). En outre, ces techniques ne donnent que l'information sur l'élasticité alors que les études récentes montrent que certaines lésions bénignes ont la même élasticité que les lésions malignes (Tanter et al., 2008). Ceci affecte la spécificité de ces techniques et motive la prospection de quantifier d'autres paramètres physiques.

Le travail effectué dans cette thèse s'inscrit dans cette perspective. Il propose une façon de résoudre le problème de l'atténuation et de donner un complément d'information à l'élasticité. L'hypothèse sous-jacente est que le rehaussement de l'amplitude des déplacements pourrait se faire par l'optimisation de la force de radiation et l'utilisation des ondes de cisaillement adaptatives. L'amélioration de la spécificité, passera quant à elle par la caractérisation d'un paramètre mécanique supplémentaire (*e.i.* viscosité), ce qui pourrait réduire le nombre de biopsies inutiles. Pour la génération d'ondes de cisaillement adaptative, un concept théorique d'une sonde octogonale a été développé par notre équipe (Ekeom et al., 2013). Cette sonde sera compatible avec les échographes commerciaux et permettra entre autres de faire l'élastographie 3D du sein et de la tomographie mammaire (Annexe 1).

Le but final de ce projet est développer une nouvelle technique d'imagerie pour le dépistage précoce des lésions mammaires. Ceci passe par trois principaux objectifs, qui sont: 1) l'optimisation de la force de radiation pour le rehaussement de l'amplitude des déplacements. 2) L'utilisation de la force de radiation optimisée afin de prouver expérimentalement la faisabilité de la génération des ondes de cisaillement adaptatives à distance, et leur utilité dans l'amélioration de l'amplitude des déplacements. 3) La mise au

point d'un modèle inverse pour l'estimation des paramètres viscoélastiques basé sur la propagation des ondes de cisaillement adaptatives. Ces objectifs seront détaillés dans les chapitres ultérieurs selon le plan de thèse suivant:

Chapitre 2: Ce chapitre est divisé en deux sous-chapitres. La première partie porte sur le cancer du sein et introduit les bases biologiques, les différents types de cancer du sein et leurs prévalences ainsi que les facteurs de risque. La seconde partie présente les différentes méthodes actuelles de diagnostic telles la mammographie, l'échographie, l'IRM, la biopsie ainsi que le rôle et l'apport de l'élastographie dans la détection du cancer du sein.

Chapitre 3: Ce chapitre présente une revue de la littérature scientifique portant sur l'élastographie. Les principes physiques fondamentaux, les formulations mathématiques et les différentes variantes des méthodes élastographiques existantes. La conclusion de ce chapitre met en relief les avantages, les inconvénients et le champ d'application de chaque méthode.

Chapitre 4: Ce chapitre introduit les travaux effectués pour atteindre le premier objectif de cette thèse qui consiste à l'optimisation la force de radiation pour contrer la forte atténuation des ondes de cisaillement. Ce chapitre présente aussi le premier article de ma thèse, soit un modèle analytique pour la prédiction de la fréquence optimale pour la génération de la force de radiation, dépendamment de l'atténuation du milieu et la profondeur de la zone de génération (zone focale). Après sa validation *in vitro*, ce modèle a servi pour la prédiction des fréquences optimales pour la génération de la force de radiation dans d'autres expérimentations *in vivo* et *ex vivo* sur des échantillons de cancer du sein obtenus après mastectomie totale.

Chapitre 5: Ce chapitre expose le deuxième article de cette thèse et traite de la faisabilité de la génération d'onde de cisaillement adaptative ou "ondes de torsion" à distance par la force de radiation optimisée (2^e objectif). Le but est aussi de consolider davantage les travaux de recherche antérieurs par un appui expérimental et de prouver que ce type particulier d'onde de torsion peut mettre en résonance des structures. Ce phénomène de résonance des structures permet de rehausser davantage le contraste de déplacement entre les masses suspectes et le milieu environnant pour une meilleure détection.

Chapitre 6: Ce chapitre présent le troisième et dernier article de cette thèse intitulé: *Ultrasound viscoelasticity assessment using an adaptive torsional shear wave propagation method*. Il est lié au troisième objectif qui est la quantification des propriétés mécaniques des

tissus mammaires. L'estimation des paramètres viscoélastiques se fait via un modèle numérique éléments finis basés sur la diffraction des ondes de torsion, et un problème inverse. La robustesse de ce modèle a été étudiée afin de déterminer ces limites d'utilisation.

Chapitre 7: Ce dernier chapitre est consacré à la discussion et la conclusion des résultats obtenus. Cette partie est axée plus sur l'apport de cette thèse sur l'élastographie dynamique en général et l'élastographie appliquée pour la détection du cancer du sein en particulier. Des solutions aux problèmes rencontrés ainsi que des perspectives sur les travaux futurs en continuité avec cette thèse sont proposées à la fin de ce chapitre.

Chapitre 2 : Cancer du sein et moyens de diagnostic

2.1 Cancer du sein et bases biologiques

2.1.1 Prévalence et statistiques

Le cancer du sein est une tumeur de la glande mammaire. C'est le cancer le plus fréquent chez la femme et représente la deuxième cause de mortalité (Cancer, 2013), soit plus de 400 000 à travers le monde (Parkin et al., 2001). Son incidence moyenne au Canada est de 99 pour chaque 100 000 femmes (Cancer, 2013) et la probabilité de le développer augmente avec l'âge (Figure 2.1). Cette pathologie peut aussi toucher les jeunes femmes (environ 7 % pour les moins de 40 ans) et dans des cas très rares, les hommes (environ 1% de tous les cancers du sein)¹ (Giordano et al., 2002). Au Canada, le cancer du sein reste un problème majeur pour la santé publique. L'année dernière (2013), il ya eu plus de 23 800 nouveaux cas diagnostiqués, ce qui représente environ 26% de tous les nouveaux cas de cancer chez les femmes (Cancer, 2013).

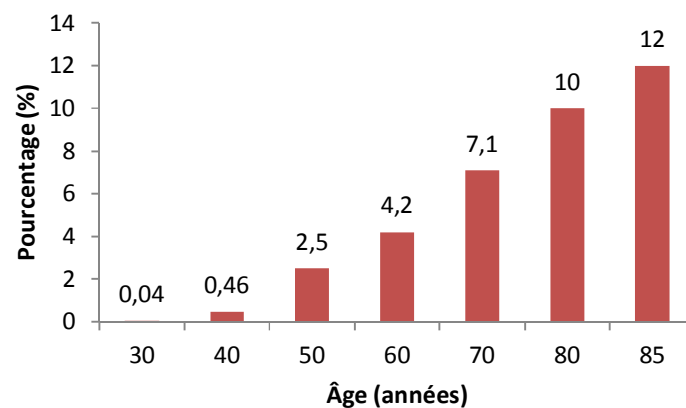


Figure 2-1 Probabilité en pourcentage de développer un cancer du sein en fonction de l'âge. Adaptée de (Greif, 2010).

¹ Compte tenu de la prévalence de cette pathologie chez les hommes, seules les femmes seront considérées dans la suite de cette thèse.

2.1.2 Les bases biologiques

Les cellules saines sont dotées d'un mécanisme de mise à mort programmée des cellules endommagées qui permet la régulation de la population cellulaire dans les tissus (Wyllie, 1987). Le cancer altère ce mécanisme et engendre une prolifération anarchique des cellules dans le tissu causée par une modification du code génétique (Evan et al., 2001). Les cellules cancéreuses sont dépourvues du mécanisme de régulation de la population (Lowe et al., 2000). On observe alors une surmultiplication du nombre de cellules qui forment des amas de cellules appelés tumeurs (Figure 2.2). Les cellules cancéreuses ayant besoin de plus d'énergie (glucose) par rapport aux cellules saines à cause de leur suractivité proliférative, les canaux de drainage de l'énergie où les vaisseaux sanguins s'avèrent souvent insuffisants ce qui pousse les tumeurs cancéreuses à développer leur propre réseau. Ce mécanisme s'appelle l'angiogenèse (Carmeliet et al., 2000). Ce réseau sanguin parallèle est censé répondre au besoin croissant en flux énergétique de la tumeur. Les zones tumorales sont généralement plus rigides que le tissu environnant à cause de plusieurs facteurs, dont l'accumulation de collagène et de fibronectine (Egeblad et al., 2010; Ruoslahti, 1999).

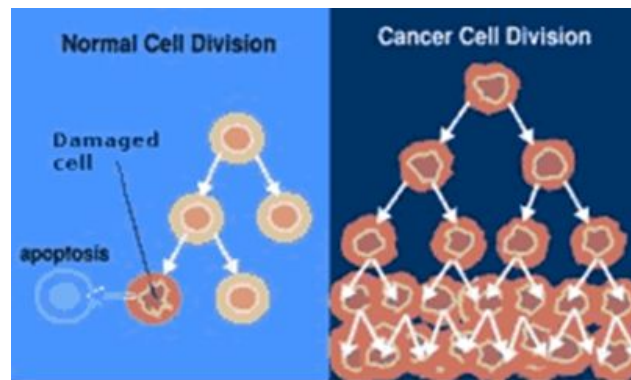


Figure 2-2 Prolifération cellulaire dans le cas d'une cellule saine (à gauche) versus une cellule cancéreuse (à droite) et le rôle du mécanisme d'apoptose. Adaptée de (Sirtex, 2013).

2.1.3 Anatomie du sein

Le sein est composé principalement de lobes glandulaires et de canaux galactophores (conduits lactifères) enveloppés dans du tissu adipeux. Le rôle des lobules est de produire le lait maternel. Les canaux galactophores appelés aussi canaux de lactation, sont reliés aux lobules et servent à transporter le lait des glandes mammaires (groupe de lobules) vers le mamelon (Figure 2.3). Les principaux cancers mammaires naissent généralement dans les lobules et/ou les canaux de lactation.

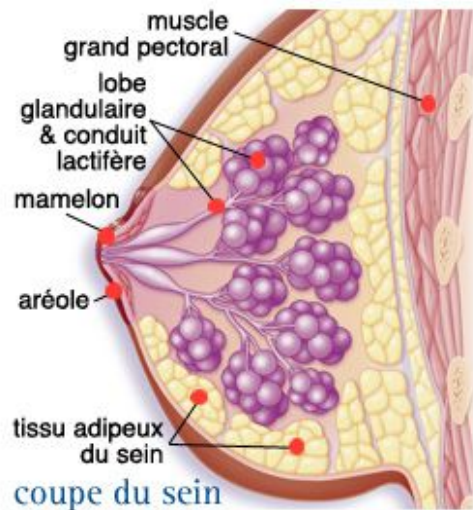


Figure 2-3 Coupe anatomique d'un sein montrant ses différents constituants. Adaptée de (Arcagy, 2013).

2.1.4 Types des lésions mammaires et statistiques

On peut distinguer trois types de cancer du sein. Les cancers non-infiltrants et les cancers infiltrants (Rosen, 2001) sont les deux principale formes de cancer et représentent respectivement 5 % et 90 % des diagnostics (Society, 2013). Cependant, il existe aussi une troisième catégorie de cancer appelée les cancers rares, qui représente moins de 5 % des diagnostics. La Table 2.1 résume les principaux types de cancer du sein ainsi que leur prévalence dans le diagnostic (Rosen, 2001).

Table 2-1 Principaux types du cancer du sein ainsi que leur prévalence respective de diagnostic. Adapté de (Rosen, 2001).

Cancer in situ (non infiltrant)	Cancer invasif (infiltrant)
moins de 5% des diagnostics	90% des diagnostics
Carcinome canalaire in situ (CCIS)	Carcinome canalaire infiltrant(CCI)
3 % à 4 % des diagnostics	80 % à 85 % des diagnostics
Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	Carcinome lobulaire infiltrant(CLI)
1 % à 2 % des diagnostics	5 % à 10 % des diagnostics

- **Les cancers non infiltrants (*In situ*)**

Ces cancers sont appelés aussi cancers non invasifs ou cancers *in situ*. On distingue deux principaux types dépendamment du lieu où le cancer se forme (canaux galactophores ou les lobes glandulaires): Carcinome canalaire in situ (CCIS) et carcinome lobulaire in situ (CLIS). Le CCIS est considéré comme le type le plus fréquent dans la catégorie des cancers du sein non invasifs et représente environ 3% à 4% des diagnostics. Le CLIS quant à lui prend naissance dans les lobules qui produisent le lait maternel. Il représente environ 1 à 2% des cancers diagnostiqués. Les CCIS et CLIS sont classés stade 0 (Table 2.2). S'ils ne sont pas diagnostiqués et traités à temps, ces cancers peuvent poursuivre leurs proliférations et devenir infiltrants en se propageant à l'extérieur des lobules ou des canaux galactophores (Rosen, 2001) (Figure 2.4).

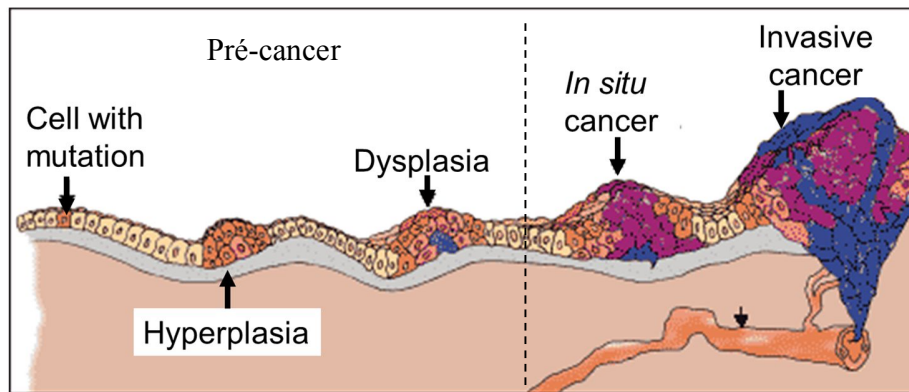


Figure 2-4 Illustration des différentes étapes d'évolution d'un cancer de la mutation cellulaire jusqu'au cancer invasif. Adaptée de (Weinberg, 2013).

- **Les cancers invasifs (infiltrants)**

Dans le cas où les cellules cancéreuses traversent les parois des canaux de lactation ou les parois lobulaires, le CCIS et le CLIS se transforment en un carcinome canalaire infiltrant (CCI) ou carcinome lobulaire infiltrant (CLI). Ces cancers représentent environ 90% des tous les diagnostics et sont classés stade I (Rosen, 2001). Faute de prise en charge adéquate, les cellules cancéreuses se propagent au milieu environnant pour atteindre les ganglions auxiliaires (stade II), les ganglions mammaires internes (stade III) et finalement les ganglions lymphatiques et d'autres emplacements éloignés comme l'os, le poumon ou le foie (stade IV) (Table 2.2). On parle dans ce cas de métastases (Weigelt et al., 2005).

- **Les cancers rares**

C'est un groupe de cancers dont la prévalence est inférieure à 5%, mais qui se présente sous des formes très malignes. Parmi ces cancers, on peut citer l'adénoïde kystique, l'épidermoïde et le carcinome inflammatoire qui se manifeste par un sein rouge, enflé et chaud. Ces formes de carcinome sont très difficiles à traiter (Rosen, 2001).

- **Les fibroadénomes**

Les fibroadénomes sont des tumeurs mammaires bénignes (Greenberg et al., 1998). Cette pathologie touche généralement les jeunes femmes âgées entre 20 ans et 30 ans, mais peut apparaître à tout âge (Larsen et al., 2003). On distingue deux formes de

fibroadénomes : simple et complexe (Greenberg et al., 1998). Les fibroadénomes simples sont des masses homogènes de forme ovale (entre 1 cm et 3cm) et leur présence ne représente pas un risque significatif pour le développement d'un cancer du sein (Houssami et al., 2001). Par ailleurs, les fibroadénomes complexes sont de configuration hétérogène (mélange de kystes, de lobules enflés et de calcifications) et peuvent accroître le risque de cancer du sein (Croce et al., 2008).

2.1.5 Stadification

Les cancers du sein sont classés selon la stadification TNM (Tumor, Nodes and Metastasis)² par l'union internationale contre le cancer (Singletary et al., 2003). Cette classification est primordiale pour les cliniciens pour la planification de la prise en charge et l'établissement du pronostic de survie. Le classement du cancer dépend de sa taille ainsi que de sa propagation au moment du diagnostic.

Table 2-2 Stadification TNM (Tumor, Nodes and Metastasis) simplifiée du cancer du sein selon l'union internationale contre le cancer. Adapté (Singletary et al., 2003).

Stades	Explication
Stade 0	Cancer in situ confiné dans les lobules ou les canaux
Stade I	Tumeur mesurant moins de 2 cm Le cancer n'est pas propagé aux ganglions
Stade II	Tumeur mesurant entre 2 cm et 5 cm Cancer propagé aux ganglions auxiliaires
Stade III	Cancer propagé aux ganglions auxiliaires et mammaires internes
Stade IV	Tumeur de n'importe quelle taille Cancer propagé aux ganglions lymphatiques

² La classification BI-RADS sera abordée dans la section 2-2-1

2.1.6 Facteurs de risque

À ce jour, les mécanismes exacts de déclenchement du cancer du sein ne sont pas très bien compris. Cependant, plusieurs études scientifiques identifient certains facteurs de risque. Parmi ceux-ci, certains sont génétiques et héréditaires alors que d'autres sont liés à l'environnement et à l'hygiène de vie. Même si 70% des cancers du sein ne sont pas considérés comme d'origine génétique ou héréditaire, les femmes porteuses des gènes BRCA 1 et BRCA 2 sont considérées comme sujettes à haut risque (Ford et al., 1998). En effet, la mutation de ces gènes représente un risque majeur pour le développement d'un cancer du sein (Warner et al., 2004). Par ailleurs, les femmes ayant des antécédents familiaux, sont elles aussi plus à risque pour le développement d'un cancer du sein, même si elles ne sont pas porteuses des gènes BRCA 1 et BRCA 2 (entre 3 % et 5 %) (Albano et al., 1982; Easton et al., 1993).

Le tabagisme actif ou passif, ainsi que la consommation excessive d'alcool sont également considérés comme des facteurs de risque pour le développement d'un cancer du sein (Hecht, 2002; Morabia et al., 1996; Smith-Warner Sa et al., 1998). En effet, environ 4% des cancers du sein sont attribués à une consommation importante d'alcool (Hamajima, 2002). Le statut hormonal, un taux élevé de certaines hormones comme l'œstrogènes (Bernstein et al., 1993), des menstruations précoces (avant l'âge de 10 ans) ou une ménopause tardive (après 55 ans) (Gao et al., 2000) ainsi que les traitements hormonaux de substitution de la ménopause (Litherland et al., 1999; Van Leeuwen et al., 2003) peuvent aussi accroître le risque d'un cancer du sein. D'autres facteurs comme l'obésité et le surpoids sont aussi considérés comme des facteurs de risque (Key et al., 2003).

2.2 Méthodes de diagnostic

Les récentes études démontrent que l'espérance de vie est étroitement liée à la précocité du diagnostic (Deshpande et al., 2009; Nothacker et al., 2009). Ainsi, plus la maladie est détectée tôt, plus les thérapies existantes sont efficaces et les chances de survie de la patiente sont grandes (C. I. Li et al., 2003). Par exemple, au Canada, le taux de survie relatif après 5 ans est de 100% lorsque le cancer est pris en charge au stade I

(voir Table 2.2 pour définition) et de seulement 20% lorsque qu'il est détecté au stade IV (Cancer, 2013). Le stade du cancer au moment du dépistage et de la prise en charge thérapeutique peut être aussi un facteur déterminant pour l'estimation du risque de récurrence (Boyages et al., 1990). Le dépistage précoce a aussi un impact économique considérable pour le système de santé. Ceci motive les gouvernements à mettre en place de larges programmes de dépistage précoce du cancer du sein. En effet, ces programmes de dépistage sont moins dispendieux par rapport aux coûts de prise en charge thérapeutiques (Feig, 2010). Les coûts thérapeutiques augmentent de façon considérable avec le stade du cancer au moment de la prise en charge (Radice et al., 2003). Les moyens de diagnostic cliniques les plus utilisés sont la mammographie, l'échographie, l'IRM et la biopsie.

2.2.1 La mammographie (Rayon X)

La mammographie est le moyen classique pour diagnostiquer le cancer du sein. Cette technique est basée sur la détermination des densités des tissus mammaires à l'aide des rayons X (Dance, 2007). Comme les lésions sont plus denses que tissu adipeux, les radiologues cherchent les zones les plus denses (plus blanches) dans l'image afin de déceler les masses suspectes. Ces dernières sont classées de 1 à 6 sur une échelle appelée BIRADS (Table 2.3) pour "*Breast Imaging Reporting And Data System*" (Eberl et al., 2006). L'échelle BIRADS est une classification des lésions selon leurs formes, leurs tailles ainsi que leurs orientations (Heinig et al., 2008). Cette classification permet aux cliniciens de décider de la conduite à suivre à savoir, examen complémentaire, suivis, biopsie,...etc. La Figure 2.5 montre un exemple d'image mammographique d'une lésion (CLI) classée BIRADS 4. Les deux principales limites de cette technique sont l'utilisation de rayonnement ionisants et le taux élevé de faux positifs. La mammographie utilise des rayons X qui sont nocifs pour la santé des patientes car ce sont des rayonnements ionisants. Ces rayonnements à fortes doses peuvent devenir un facteur de risque supplémentaire pour le développement d'un cancer du sein (Hoffman et al., 1989) ou tout autre type de cancer (De González et al., 2004; Elmore et al., 2005).

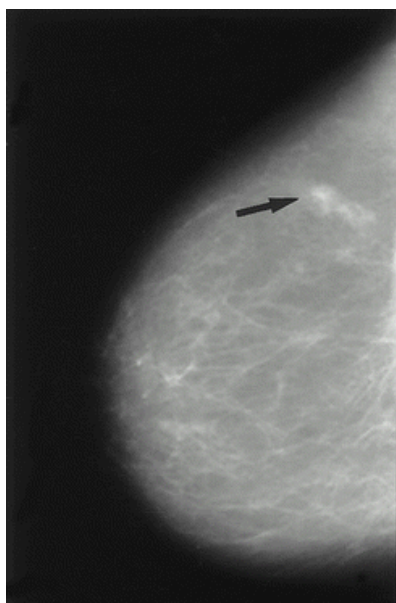


Figure 2-5 Image mammographique d'un carcinome lobulaire infiltrant classé BIRADS-4. Adaptée de (Evans et al., 2002).

La sensibilité de la mammographie est relativement bonne et est de l'ordre de 86% pour les femmes âgées de plus de 50 ans, mais moins bonne pour les femmes de moins de 40 ans (Kolb et al., 2002). La mammographie est très utile pour la détection des microcalcifications, cependant, la seconde limite de cette modalité c'est le taux très élevé de faux positifs. En effet, 95% des anomalies détectées par mammographie s'avèrent après examens complémentaires être des lésions bénignes ou non cancéreuses (Kolb et al., 2002). Ceci est dû à la spécificité relativement faible de cette technique spécialement pour les femmes avec des seins denses (radio opaque) comme les jeunes femmes (moins de 40 ans) et certains groupes ethniques, *i.e.* Asiatiques (Banks et al., 2004). Parmi les facteurs qui influent sur la sensibilité et la spécificité de la mammographie il ya aussi le cycle menstruel (White et al., 1998). Lors de la phase lutéale du cycle menstruel (les 3^{ème} et 4^{ème} semaines du cycle), le tissu mammaire devient radio opaque aux rayons X, ce qui engendre des faux négatifs. La sensibilité chute dans ce cas de 85% à 50-70% (White et al., 1998). Cette limite est présente aussi chez les patientes qui suivent un traitement hormonal de substitution (THS) où la sensibilité est de l'ordre de 60% pendant la phase folliculaire (deux premières semaines du cycle menstruel) et 49% pendant la phase

lutéale (Kavanagh et al., 2000; Litherland et al., 1999). De ces faits, les cliniciens sont obligés de faire appel à des techniques d'investigation complémentaires pour augmenter la spécificité de l'imagerie afin de s'assurer de la nature des lésions détectées. La sensibilité et la spécificité de la mammographie peuvent être améliorées si elle est couplée avec une autre modalité. La sensibilité peut augmenter jusqu'à 93% pour les femmes de plus de 50 ans si la mammographie est couplée avec l'échographie, mais reste relativement faible (67 %) pour les jeunes femmes (Kolb et al., 2002). Dans le cas où elle est associée à l'IRM (Imagerie par Résonance magnétique), la sensibilité peut atteindre les 97% (Lord et al., 2007).

Table 2-3 Classification des lésions mammaires selon l'échelle BIRADS. Adapté (Eberl et al., 2006).

Catégorie	imagerie	Risque de cancer	Conduite
0	Investigation incomplète	N.A.	Investigation à compléter
1	Normale	0 %	Retour au dépistage
2	Anomalie bénigne	0 %	Retour au dépistage
3	Anomalie probablement bénigne	< 2 %	Suivi
4	Anomalie suspecte	2 % à 90 %	Biopsie
5	Anomalie fortement suspecte	> 90 %	Biopsie
6	Cancer prouvé par biopsie	100 %	Chirurgie + thérapie

Les programmes de dépistage précoce sont basés sur l'utilisation systématique des mammographies pour toutes les femmes à partir d'un certain âge (50 ans au Québec). L'une des limites de ces programmes est liée à l'outil diagnostique utilisé, c'est-à-dire la mammographie. En effet, ces programmes sont destinés principalement pour les jeunes femmes. Or, une des caractéristiques des femmes âgées de moins de 50 ans, c'est d'avoir un parenchyme dense ce qui rend leurs seins radio-opaques aux rayons X (Checka et al.,

2012). Cette particularité affecte grandement la sensibilité de la mammographie (Saarenmaa et al., 2001).

2.2.2 L'échographie (Ultrasons)

L'échographie est le deuxième outil diagnostique le plus utilisé pour le dépistage du cancer du sein. Il est utilisé généralement comme examen complémentaire à la mammographie (Flobbe et al., 2002). Cette modalité est très utilisée pour le dépistage chez les femmes avec un parenchyme dense, (Corsetti et al., 2008) car elle est insensible aux variations des densités tissulaires (Kelly et al., 2010; Nothacker et al., 2009). L'échographie a l'avantage d'être très peu coûteuse (Feig, 2010), non invasive et sans danger apparent pour la santé des patientes (Hellman et al., 1970). D'ailleurs, à ce jour, cette technique est la seule modalité utilisée pour l'imagerie obstétricale et fœtale (Callen, 2011). Le principe physique mis en jeu est relativement simple. Il consiste à envoyer une onde ultrasonore générée par un transducteur et écouter les échos réfléchis par les différentes parois tissulaires avec le même transducteur (Figure 2.6). Connaissant la vitesse de propagation de l'onde ultrasonore dans les tissus biologiques (1540 m/s), et à partir de l'intervalle du temps entre l'émission du signal et la réception de son écho, la position du réflecteur est déterminée. Les signaux réfléchis sont convertis après plusieurs traitements en image vidéo codée en niveau de gris appelée Mode B, ou en couleur pour l'imagerie doppler (Dempsey, 1988). L'échographie peut facilement différencier entre les solides (calcifications) et les liquides (kyste) dépendamment de leurs échogénités et de leurs contours respectifs (Kolb et al., 2002) (Figure 2.7).

Les principales faiblesses de cette modalité sont sa faible sensibilité, la qualité parfois pauvre de ses images ainsi que son opérateur dépendance. La sensibilité de l'échographie mammaire est d'environ 75% (Mundinger et al., 2010). Cette dernière peut toutefois être augmentée sensiblement si elle est couplée avec une autre modalité d'imagerie (Flobbe et al., 2002). La sensibilité est de 97% pour les femmes de plus de 50 ans et de 67% pour les jeunes femmes si couplée avec la mammographie (Kolb et al., 2002). La qualité des images échographiques (Mode B) peut parfois être de très mauvaise, voir dans certain cas, inexploitable. Ceci engendre un effet "*opérateur dépendant*" qui nécessite souvent une certaine expertise des radiologues pour

l'interprétation des images (Zonderland, 2000). L'apport de l'imagerie ultrasonore dans le diagnostic du cancer du sein est relativement considérable (Girardi et al., 2013) principalement pour les femmes avec un parenchyme radio opaque (Nothacker et al., 2009).

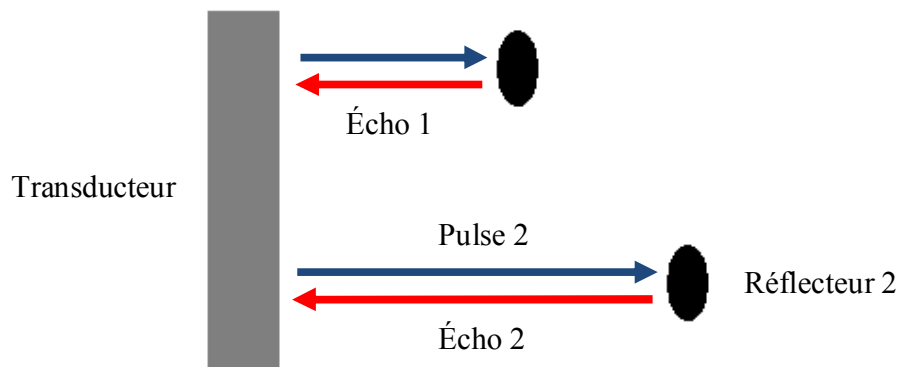


Figure 2-6 Illustration du principe physique de l'échographie. Le transducteur émet un signal et reçoit l'écho du même signal réfléchi par le réflecteur.

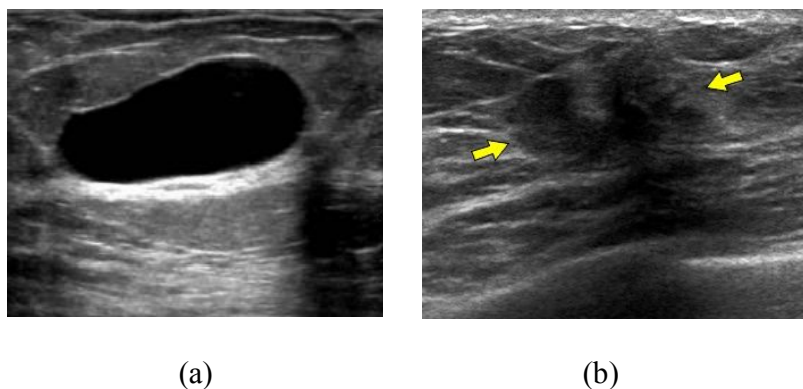


Figure 2-7 Exemples d'images échographiques Mode B. (a) image d'un kyste bénin. (b) images d'un carcinome lobulaire invasif.

2.2.3 L'IRM (Imagerie par Résonance magnétique nucléaire)

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est utilisée aussi pour le diagnostic du cancer du sein. L'IRM offre un diagnostic assez précis et des images de haute qualité. C'est une technique non invasive et sans danger d'ionisation pour les patientes. Cette technique est basée sur l'observation de la résonance magnétique des protons (atome d'Hydrogène) présents dans l'eau qui constitue le corps humain à hauteur de 80%. L'intensité du signal détecté dépend de la concentration de l'eau et le temps de relaxation du Spin du proton (Hashemi et al., 2012). La sensibilité de l'IRM est relativement élevée par rapport aux autres modalités citées précédemment. Elle est d'environ 86% pour les femmes de moins de 50 ans (Lord et al., 2007). Cette dernière peut être augmentée si elle est couplée avec la mammographie (94% pour les jeunes femmes) (Lord et al., 2007). Comme l'imagerie ultrasonore, cette technique n'est pas sensible aux variations de la densité du parenchyme (Sardanelli et al., 2004). L'utilisation d'agents de contraste comme le gadolinium améliore la spécificité de la technique ainsi que le contraste d'imagerie (Figure 2.8) (Schmitz et al., 2008). Les principaux inconvénients de cette technique restent son coût très élevé et le temps d'accès à l'examen relativement long à cause du nombre restreint d'appareils IRM (Feig, 2010). Selon une étude de l'institut Fraser menée en 2013, le temps d'attente médian au Québec pour un examen IRM est d'environ 9 semaines (Barua et al., 2013). Par conséquent cette technique est réservée à la surveillance et au suivi des patientes à haut risque (Kriege et al., 2004).

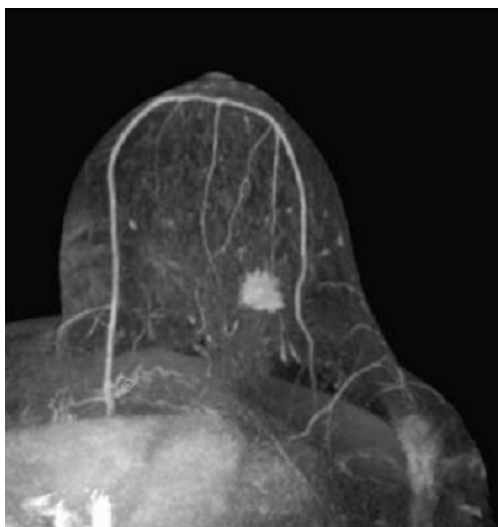


Figure 2-8 Exemple d'imagerie par résonance magnétique d'une lésion classée BIRADS 5 diagnostiquée comme carcinome canalaire infiltrant après examen histologique. Adaptée de (Schmitz et al., 2008).

2.2.4 La tomographie par émission de positron (TEP)

Contrairement aux modalités d'imagerie anatomique citées précédemment, la TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle ou métabolique (Saha, 2010). Cette technique est basée sur l'administration aux patients d'une substance radioactive émettrice de particules β^+ . En interagissant avec les électrons des tissus, ces particules vont s'annihiler en produisant une paire de photons γ (gamma) émis dans des directions opposées à 180° . Le radiotracer utilisé cliniquement est le Fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG). Cette substance entre en compétition avec le glucose et s'accumule dans les cellules cancéreuses ce qui permet leur visualisation (Wadsak et al., 2010). Les images de la TEP sont généralement fusionnées avec les images de la tomodensitométrie (TDM) pour le repérage anatomique des lésions (Figure 2.9) (Townsend et al., 2003).

Dans le contexte du cancer du sein, La TEP-TDM est utilisée à la fois dans le diagnostic pour voir la présence de métastases (Tateishi et al., 2008), et dans le cadre thérapeutique afin d'évaluer la réponse aux traitements (Duch et al., 2009) ou une éventuelle récurrence (Radan et al., 2006). La principale faiblesse de cette technique réside

dans son irradiation. En effet, les patientes sont doublement irradiées par les rayons X du TDM et les rayons γ du TEP (Brix et al., 2005).

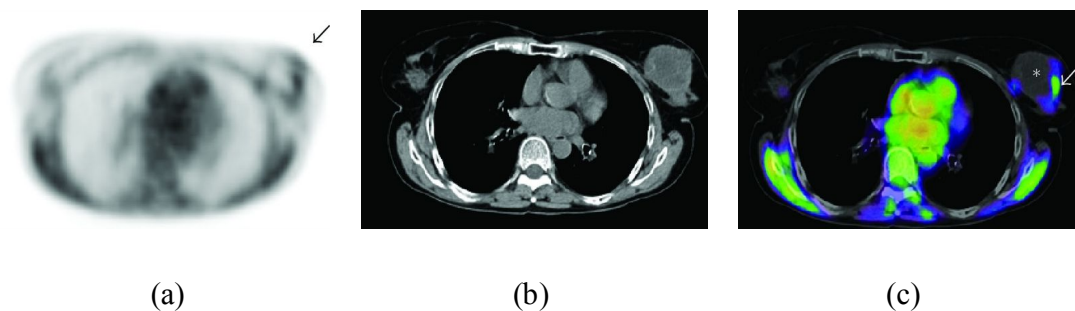


Figure 2-9 Exemples de fusion d'images de tomographie par émission de positron et tomodensitométrie d'une tumeur mammaire.(a) image TEP (b) image TDM (c) image combinée TEP-TDM. Adaptée de (Panuelas et al., 2012).

2.2.5 La biopsie

La biopsie n'est pas une technique d'imagerie anatomique ou fonctionnelle, mais un examen cellulaire (Ramzy, 2001). Elle consiste à prélever un petit bout de tissu biologique, et analyser sous un microscope différents paramètres comme la forme, la taille et la prolifération de ses cellules (Figure 2.10). Le prélèvement se fait généralement à l'aide d'une longue aiguille fine sous guidage échographique. Dans le cadre du cancer du sein, la biopsie est considérée comme le "*Gold standard*" (Sardanelli et al., 2004). Ceci veut dire que c'est cet examen qui tranche pour l'établissement d'un diagnostic final et de la conduite à suivre. Les patientes avec des lésions classées à partir de BIRADS 4 sont directement orientées vers une biopsie (Eberl et al., 2006). Certaines biopsies sont pratiquées afin d'enlever le doute. À titre d'exemple, chaque année plus de 1.4 million de biopsies sont réalisées aux états unis. 80% des résultats s'avèrent des lésions bénignes (Mitka, 2007). Ces statistiques motivent les cliniciens d'essayer de réduire le plus possible les biopsies non nécessaires (Smith et al., 2008). Ces examens ne sont pas sont

conséquences sur la santé physique et morale des patientes (Witek-Janusek et al., 2007), ainsi que sur le plan économique (Farria et al., 2000).

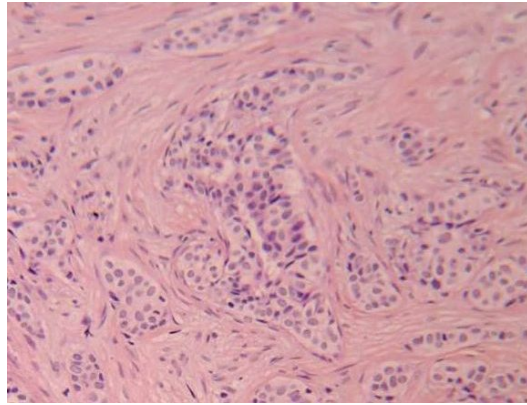


Figure 2-10 Image histologique d'un carcinome canalaire infiltrant. Adaptée de (Rosen, 2001).

Comme tout examen invasif, la biopsie comporte des risques d'infection et d'hémorragie (Chee et al., 2008; Livraghi et al., 1983). Certaines patientes sous médication d'anticoagulant ne peuvent pas passer cet examen durant le traitement (Somerville et al., 2008). Il existe aussi le risque d'un résultat faux négatif si la biopsie n'est pas pratiquée au bon endroit (Goyal et al., 2006).

2.2.6 Rôle de l'élastographie dans le diagnostic du cancer du sein

L'élastographie est une nouvelle modalité d'imagerie médicale non invasive. Cette technique est inspirée du geste médical de palpation et est basée sur la détermination des propriétés viscoélastiques des tissus (Ophir et al., 1991). Le principe physique mis en jeu, les formulations mathématiques ainsi que les différents types d'élastographie seront détaillés dans le chapitre suivant (chapitre 3). Dans cette section, nous allons aborder l'apport de l'imagerie élastographique dans la détection des lésions mammaires.

Les études démontrent que la plupart des lésions mammaires qu'elles soient malignes ou bénignes, sont plus rigides que le tissu sain (Tanter et al., 2008). Le principe de l'élastographie est d'évaluer de manière qualitative ou quantitative la rigidité tissulaire. L'estimation de l'élasticité peut se faire soit à l'aide des ultrasons (Ophir et al., 1991; Parker et al., 1998; Rudenko et al., 1996; Sarvazyan et al., 1998) ou de l'IRM (Bensamoun et al., 2007; Muthupillai et al., 1995; Zheng et al., 2007). Le sein a été l'un des premiers organes à être exploré avec cette nouvelle technique à cause de son accessibilité (organe facile d'accès) (Cespedes et al., 1993). Plusieurs études ont été menées sur cet organe par différentes méthodes élastographiques (Bercoff et al., 2003; Hiltawsky et al., 2001; McKnight et al., 2002). Dans une étude faite par *Tanter et al.*, (Tanter et al., 2008), les auteurs démontrent clairement le pouvoir de l'imagerie élastographique à distinguer les lésions de nature kystique des lésions solides comme le fibroadénome, et les lésions malignes des lésions bénignes dépendamment de leurs élasticités. D'autres études plus récentes ont démontré le grand potentiel de l'élastographie dans le dépistage du cancer du sein. En effet, l'ajout de l'élastographie a permis une amélioration de la spécificité de l'imagerie ultrasonore dans le diagnostic du cancer du sein (Berg et al., 2012). Dans cette étude menée sur 939 patientes (Berg et al., 2012), l'utilisation de l'élastographie combinée avec l'imagerie Mode B a permis d'augmenter la spécificité des ultrasons de 61.1% à 78.5%. Comme mentionné précédemment dans le chapitre 1, les principales méthodes élastographiques utilisées cliniquement dans la cadre du cancer du sein sont ARFI et SSI. Parmi les limites de ces méthodes il y a la forte atténuation des ondes de cisaillement, ce qui affecte la caractérisation tissulaire, et l'estimation de l'élasticité seule, ce qui réduit la spécificité.

2.3 Résumé du chapitre

Ce chapitre a introduit les bases physiologiques du cancer du sein, ainsi que les différents types et les facteurs de risque. Les méthodes de diagnostic ont été détaillées et le rôle de l'élastographie dans le dépistage a été introduit. On retiendra que la mammographie est la modalité la plus utilisée mais ses principales limites sont l'irradiation et sa faible spécificité spécialement pour les femmes ayant un parenchyme dense. L'échographie, quant à elle, n'est pas sensible aux variations des densités du

parenchyme mais la pauvre qualité de ses images, son opérateur dépendance ainsi que sa faible sensibilité limitent son utilisation seule et la place comme technique d'imagerie complémentaire. L'IRM possède une bonne sensibilité, mais son coût relativement élevé et le nombre restreint d'appareils limite son utilisation au suivi des patientes à hauts risques. La biopsie reste le « *Gold standard* » mais son caractère invasif, ainsi que le risque de faux négatif si elle n'est pas conduite correctement poussent les cliniciens à vouloir réduire le nombre élevé des biopsies non nécessaires.

Chapitre 3 : L'élastographie

3.1 Historique

La palpation médicale est utilisée depuis fort longtemps par les médecins pour la détection des masses suspectes. Les récentes découvertes démontrent qu'elle a été pratiquée par les médecines traditionnelles de toutes les civilisations et sur tous les continents (Magner, 1992). Par exemple, il y a 5000 ans, les médecins égyptiens utilisaient déjà la palpation manuelle afin d'obtenir des informations corporelles pour établir le diagnostic (El-Assal, 1972). En effet, certaines pathologies comme les tumeurs, les kystes ou encore les abcès, modifient les paramètres viscoélastiques des tissus.

La palpation médicale est basée sur la perception des modifications de la rigidité tissulaire (Bickley et al., 2012). Cette technique reste toutefois qualitative et l'interprétation dépend grandement de l'expérience du praticien. La détection des lésions par palpation dépend de la rigidité, de la taille et aussi de l'emplacement de la masse suspecte. En effet, pour que la masse soit perceptible au toucher, il faut que le contraste d'élasticité entre elle et son milieu environnant soit relativement grand et que sa taille soit suffisamment élevée. De plus, les lésions profondes ne peuvent être investiguées à l'aide de cette technique, ce qui limite son champ d'application aux zones superficielles et aux organes facilement accessibles. Dans le cas des lésions mammaires, la taille moyenne des masses détectées par la palpation est de 21.6 mm. Les masses de tailles inférieures à 10 mm sont complètement imperceptibles par cette technique (Kolb et al., 2002). Ceci limite donc grandement l'utilisation de la palpation médicale dans le dépistage précoce du cancer du sein où les tumeurs sont généralement très petites et peu rigides.

L'élastographie est une nouvelle modalité d'imagerie médicale inspirée de la palpation. C'est une technique non invasive qui est basée sur la détermination des propriétés élastiques des tissus à des fins de diagnostic. L'élastographie offre une meilleure sensibilité aux variations structurelles des tissus par rapport aux autres techniques d'imagerie existantes, ce qui permet d'avoir un très bon contraste entre les tissus sains et pathologiques (Figure 3.1) (Mariappan et al., 2010).

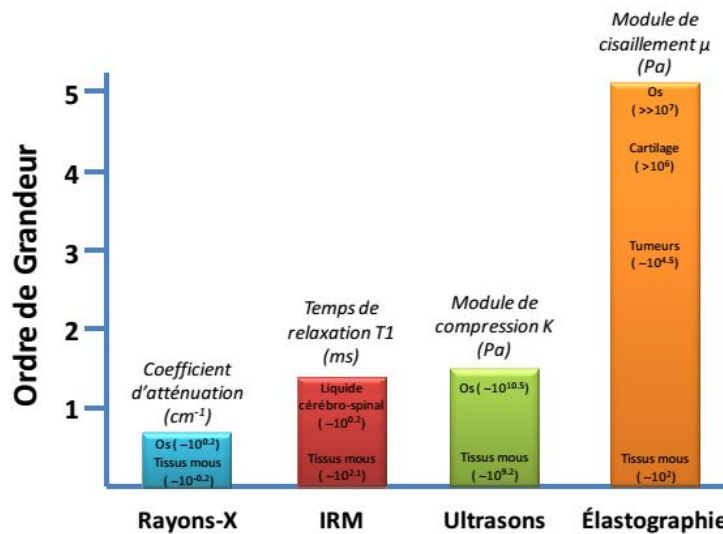


Figure 3-1 Étendue du contraste des paramètres mesurés dans différentes modalités d'imagerie médicale. L'élastographie offre la plus grande plage de variation, ce qui permet d'avoir une très bonne dissociation entre les tissus sains et pathologiques. Adaptée de (Mariappan et al., 2010).

3.2 Élastographie statique

Lorsqu'une force est appliquée sur la surface d'un matériau, ce dernier se déforme sous l'effet de la contrainte engendrée (Figure 3.2). La loi de Hooke simplifiée permet de relier la déformation à la contrainte appliquée (Achenbach, 1984).

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (3.1)$$

où E est l'élasticité ou le module de Young et s'exprime en Pascal [Pa], σ la contrainte et ε la déformation.

La contrainte est définie comme étant le ratio entre la force appliquée (F) et la surface (S). Par définition, la contrainte est une pression et peut être exprimée en unité Pascal [Pa]. La déformation, appelée aussi allongement relatif, est le rapport entre l'allongement Δl et la longueur initiale L_0 (Figure 3.2). La déformation est une grandeur sans unité.

$$\sigma = \frac{F}{S} \quad \text{et} \quad \varepsilon = \frac{\Delta l}{L_0} \quad (3.2)$$

Sous l'effet de la compression, les structures molles (faible élasticité) se déforiment plus que les structures rigides (forte élasticité).

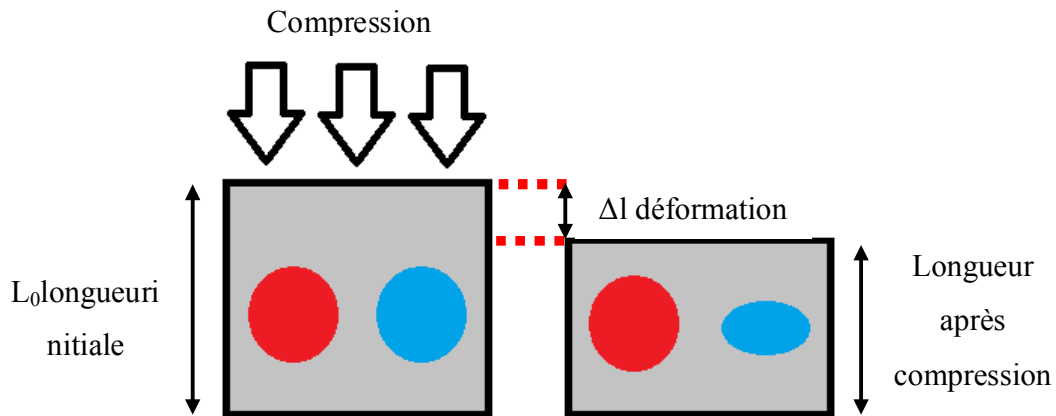


Figure 3-2 Illustration de la déformation des matériaux sous l'effet d'une contrainte. La déformation est proportionnelle à l'élasticité des structures. L'inclusion rouge représente une structure dure et l'inclusion bleue une structure molle.

Les premiers travaux sur l'élastographie statique remontent aux années 1980 (Dickinson et al., 1982). Ils ont été repris par la suite aux débuts des années 1990 par Ophir *et al.* (Ophir et al., 1991). Le principe est d'imager le milieu avant et après l'application d'une petite contrainte statique, généralement induite par la sonde échographique, et d'en estimer par la suite la déformation du tissu par intercorrélation entre les signaux radiofréquences (RF) mesurés avant et après la compression. Ces mesures permettent après traitement l'élaboration d'une cartographie de la déformation appelée élastogramme (Ophir et al., 1991), la déformation étant liée directement à l'élasticité du milieu (Figure 3.2) par la relation (3.1). L'élastographie statique a été appliquée sur le sein dès le commencement des travaux de développement de cette technique (Cespedes et al., 1993). Elle a montré un grand potentiel dans la détection des structures invisibles en imagerie ultrasonore mode B (Figure 3.3). Cette technique est commercialisée sur des appareils cliniques par la firme Japonaise *Hitachi Medical*

System (Hi-RTE) depuis 2002 et par Siemens (*ESie Touch Elasticity imaging*) depuis 2005.

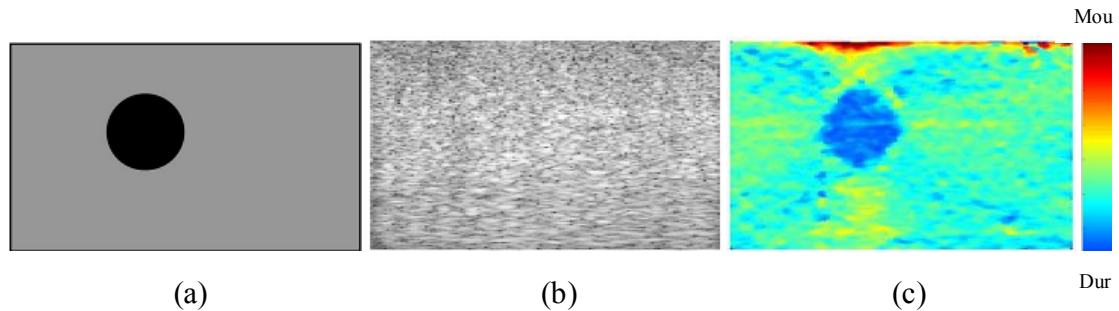


Figure 3-3 Exemples d'images d'un fantôme en cryogel avec une inclusion dure. (a) Représente la structure du fantôme. (b) Représente une image ultrasonore mode B et (c) représente un élastogramme. L'inclusion dure est complètement invisible en mode B, mais bien apparente dans l'élastogramme. Adaptée de (Brusseau et al., 2008).

L'estimation quantitative de l'élasticité requiert la connaissance préalable de la valeur de la contrainte appliquée. Cette dernière est très difficile à estimer *in vivo* et nécessite l'installation de capteurs. Des modèles ont été développés pour la quantification des paramètres mécaniques des tissus, mais sont sujets à de larges approximations (Baldewsing et al., 2008). L'estimation des déformations engendrées, dépend de la contrainte appliquée et varie beaucoup d'un cas à un autre ce qui fait d'elle une technique opérateur dépendant. La qualité des élastogrammes dépend de l'homogénéité de la compression. Pour s'affranchir de cette limite, des dispositifs ont été développés afin de garantir l'homogénéité de la contrainte appliquée et faire de l'élastographie statique une technique mains libres (Hiltawsky et al., 2001). Cette technique est limitée aussi en profondeur, ce qui restreint son application pour les organes superficiels ou faciles d'accès.

3.3 Élastographie dynamique

3.3.1 Formulations mathématiques

Un matériau peut également se déformer lors du passage d'une onde mécanique sous l'effet des contraintes engendrées par cette dernière. Le tenseur des petites déformations est relié au tenseur des contraintes via la loi de Hooke (générale) linéaire pour les matériaux homogène, isotrope et parfaitement élastique (Bacon et al., 2000).

Cette dernière est donnée par la formule suivante:

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl}\varepsilon_{kl} \quad (3.3)$$

avec σ_{ij} est le tenseur des contraintes, ε_{kl} le tenseur des déformations et C_{ijkl} est le tenseur des rigidités élastiques. Ce dernier peut être exprimé en fonction de λ et μ qui sont respectivement le 1^{er} et du 2e coefficient de Lamé (Bacon et al., 2000).

$$C_{ijkl} = \begin{bmatrix} \lambda + 2\mu & \lambda & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda + 2\mu & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda & \lambda + 2\mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2\mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2\mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2\mu \end{bmatrix} \quad (3.4)$$

En remplaçant le tenseur des rigidités C_{ijkl} dans l'équation (3.3), on obtient :

$$\sigma_{ij} = \lambda \vec{\nabla} \cdot \vec{u} \delta_{ij} + 2\mu \varepsilon_{ij} \quad (3.5)$$

où \vec{u} est le déplacement et δ_{ij} le symbole de Kronecker ($\delta_{ij}=1$ si $i=j$ et $\delta_{ij}=0$ si $i \neq j$).

En partant de la relation fondamentale de la dynamique :

$$\Sigma \text{ forces} = \vec{\nabla} \cdot \vec{\sigma}_{ij} = \rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} \quad (3.6)$$

et en exprimant le tenseur des déformations ε_{ij} en fonction des déplacements u_{ij} :

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (3.7)$$

En injectant l'équation (3.5) dans l'équation (3.6), et en remplaçant le tenseur des déformations par son expression donnée dans (3.7), on obtient finalement l'équation de Navier qui s'écrit sous la forme (Achenbach, 1984; Bacon et al., 2000):

$$(\lambda + \mu) \vec{\nabla} (\vec{\nabla} \cdot \vec{u}) + \mu \Delta \vec{u} = \rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} \quad (3.8)$$

pour les milieux homogènes

et :

$$\vec{\nabla} \cdot (\mu (\vec{\nabla} \vec{u} + \vec{\nabla} \vec{u}^T)) + \lambda \vec{\nabla} (\vec{\nabla} \cdot \vec{u}) = \rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} \quad (3.9)$$

pour les milieux hétérogènes. \vec{u}^T est la transposée du vecteur déplacement.

L'équation de Navier relie les paramètres mécaniques tels que le 1^{er} coefficient de Lamé et le module de cisaillement (2e coefficient de Lamé) aux déplacements. Le vecteur de déplacement \vec{u} possède deux composantes, une composante axiale due à l'onde de compression appelée composante de compression ou dilatation, et une composante transversale due à l'onde de cisaillement appelée composante de distorsion ou cisaillement (Bacon et al., 2000). La décomposition d'Helmholtz permet d'exprimer le vecteur déplacement en un potentiel scalaire φ et un potentiel vecteur $\vec{\psi}$ (Morse et al., 1953). Mécaniquement, le potentiel scalaire φ est associé à l'onde de compression et le potentiel vecteur $\vec{\psi}$ à l'onde de cisaillement.

Le vecteur déplacement peut s'écrire alors sous la forme suivante :

$$\vec{u} = \vec{\nabla} \varphi + \nabla \times \vec{\psi} \quad (3.10)$$

L'onde de compression peut être dissociée de l'onde de cisaillement en introduisant l'équation (3.10) dans (3.8).

On obtient alors:

$$\Delta\varphi = \frac{1}{c_L^2} \frac{\partial^2 \varphi}{\partial t^2} \quad (3.11)$$

$$\Delta\psi = \frac{1}{c_T^2} \frac{\partial^2 \psi}{\partial t^2} \quad (3.12)$$

où c_L la vitesse de propagation de l'onde de compression (longitudinale) et c_T la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement (transversale) sont données par :

$$c_L = \sqrt{\frac{\lambda+2\mu}{\rho}} \quad (3.13)$$

$$c_T = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (3.14)$$

Les équations (3.13) et (3.14) sont très utilisées en élastographie dynamique. Ces formules très simples permettent de relier les vitesses de propagation des différents types d'ondes (compression et cisaillement) aux paramètres mécaniques du milieu de propagation. Dans les tissus biologiques, la célérité de l'onde de compression (≈ 1540 m/s) est 100 à 1000 fois plus grande que la vitesse de l'onde de cisaillement (entre 1 m/s et 10 m/s). En élastographie dynamique, on s'intéresse plus aux ondes de cisaillement à cause de leur faible célérité qui les rend faciles à imager et à suivre contrairement aux ondes de compression. Les tissus mous sont considérés comme des matériaux non compressibles avec un coefficient de Poisson ν de l'ordre de 0.5 (Fung, 1993). Les coefficients de Poisson ν et de cisaillement μ sont reliés au module de Young E par la relation suivante :

$$E = 2\mu(1 + \nu) \quad (3.15)$$

À partir des équations (3.14) et (3.15), on a :

$$\mu = \rho c_T^2 \quad (3.16)$$

$$E \approx 3\mu \quad (3.17)$$

Les relations (3.16) et (3.17) sont utilisées dans plusieurs techniques élastographiques pour remonter à l'élasticité du milieu (Bercoff et al., 2004; Nightingale et al., 2003).

3.3.2 Les différentes méthodes en élastographie dynamique

Il existe deux régimes d'excitation mécanique dans le domaine de l'élastographie dynamique, un régime harmonique et un régime transitoire. Le régime harmonique consiste à exciter mécaniquement le tissu plusieurs fois avec à la même fréquence. On parle alors d'une excitation monochromatique dans le domaine fréquentiel avec un train d'ondes relativement long dans le temps. Le régime transitoire consiste quant à lui, à exciter le milieu une seule fois par une impulsion courte dans le domaine temporel et très large fréquentiellement ou polychromatique (Figure 3.4).

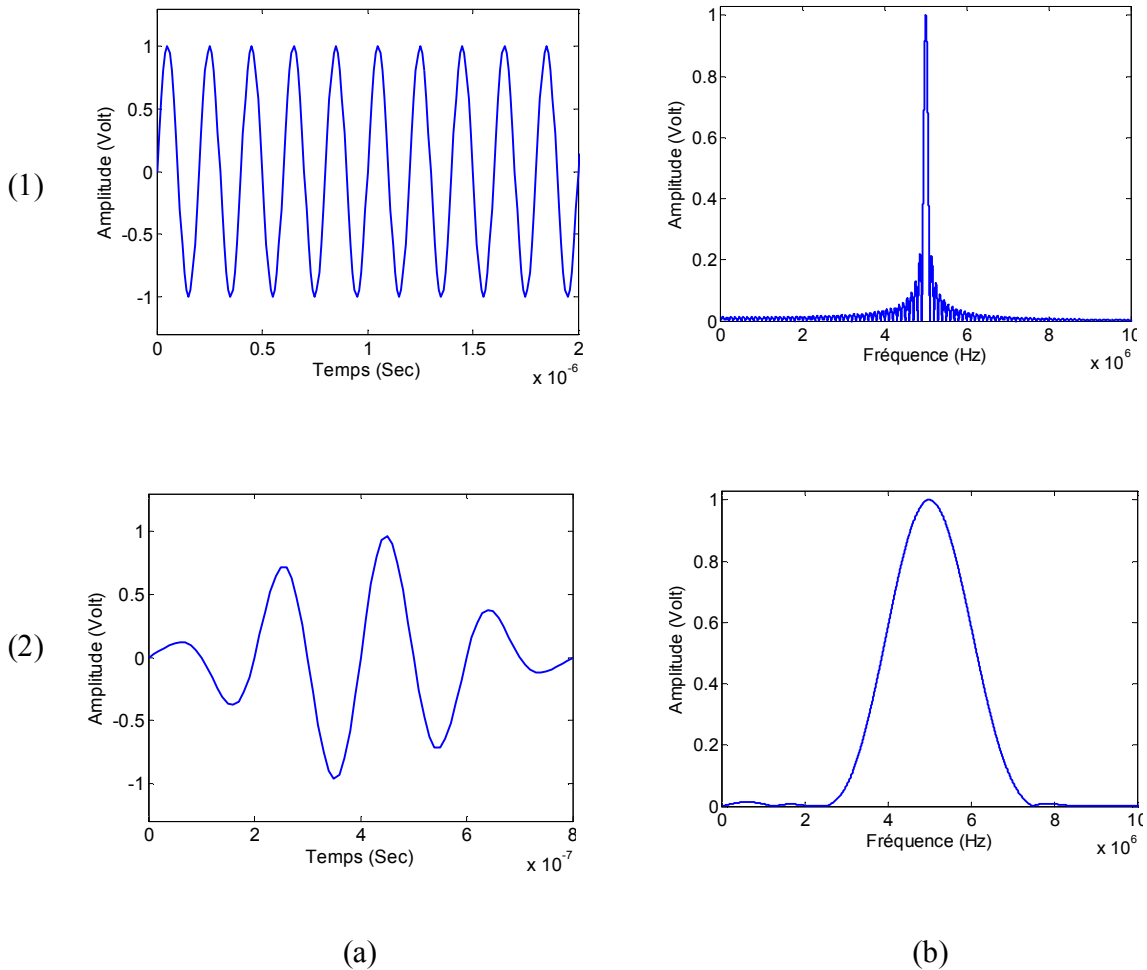


Figure 3-4 Illustration des différents modes d'excitation en élastographie dynamique. (a1) Représente le spectre temporel d'un signal harmonique. (b1) Représente le spectre fréquentiel du signal harmonique. (a2) Représente le spectre temporel d'un signal transitoire. (b2) Représente le spectre fréquentiel du signal transitoire.

Afin de générer les ondes de cisaillement dans les tissus biologiques, différentes méthodes ont été développées. Les deux principales méthodes d'excitation sont :

a) Méthodes à excitation externe

Les méthodes à excitation externe sont des méthodes qui utilisent des dispositifs mécaniques externes comme des vibreurs, afin de générer les ondes de cisaillement. Ces dispositifs externes sont généralement placés sur la surface de la zone à imager (Figure 3.5). La plupart de ces méthodes sont des méthodes harmoniques, mais elles peuvent être aussi transitoires.

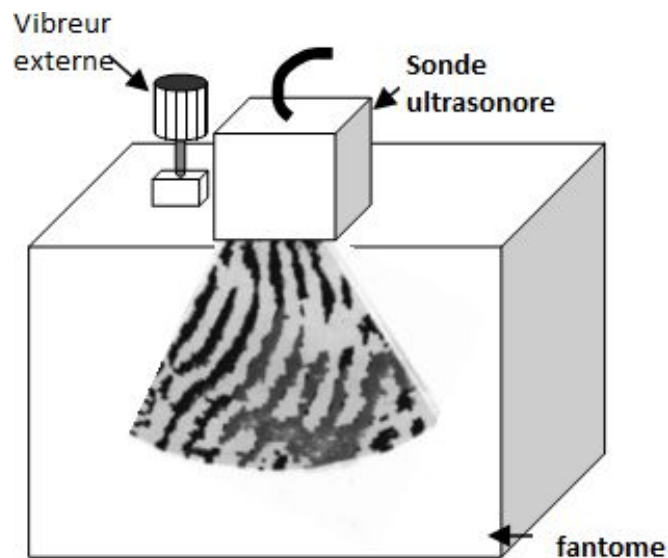


Figure 3-5 Illustration d'un dispositif externe pour la génération des ondes de cisaillement dans un fantôme. Le suivi des ondes se fait avec les ultrasons. Adaptée de (Parker. et al., 2011).

Les principales méthodes utilisant un excitateur externe sont :

1) La sonoélasticité

La sonoélasticité appelée aussi sonoélastographie a été mise au point par Parker et al. à la fin des années 1990 (Parker et al., 1998). Des vibrations monochromatiques basse fréquence (≈ 100 Hz) sont générées à la surface du milieu. L'excitation mécanique peut se faire soit par une (Parker et al., 1998) ou par deux sources de vibration légèrement décalées en fréquence par un Δf (Wu et al., 2004). Les interférences entrent les ondes

incidentes et les ondes réfléchies dans le cas d'une seule source d'excitation, ou entre les ondes générées par les deux différentes sources dans le second cas, donnent naissance à des modes de vibration (des nœuds et des ventres) quasi-statiques qui se déplacent à des vitesses assez faibles (<1 m/s). Ces modes de vibrations sont appelés les ondes de Crawling ou *Crawling waves* en anglais (CW). La mesure de la vitesse de déplacement des CW (vitesse de phase à la fréquence Δf) se fait par imagerie Doppler. La réponse du tissu rigide est différente de celle du tissu mou. En effet, les vitesses des déplacements sont différentes et proportionnelles à la rigidité du milieu de propagation. Les longueurs d'ondes des CW sont inversement proportionnelles à la rigidité du milieu. L'estimation du module de Young se fait soit par un estimateur de la longueur d'onde, ou de la vitesse (Carstensen et al., 2008; Hoyt et al., 2007; Hoyt et al., 2008; Parker et al., 1998). Parmi les avantages de cette technique, on peut citer l'adaptation fréquentielle. En effet, le décalage fréquentiel Δf (différence entre les fréquences des vibrations) peut être adapté aux différents milieux de propagation. Cette technique ne nécessite pas une cadence d'imagerie très élevée pour le suivi des ondes de CW. Quelques images par seconde suffisent étant donné la faible vitesse de déplacement des modes d'interférence. La sonoélasticité permet aussi de couvrir une grande zone d'intérêt (ROI) qui se situe entre les deux sources d'excitation (Carstensen et al., 2008; Hoyt et al., 2007; Hoyt et al., 2008; Parker et al., 1998).

Parmi les faiblesses de cette technique, il y a la mauvaise estimation de l'élasticité due à la sensibilité de la technique aux conditions aux bords et aux réflexions. (Hah et al., 2010). La présence d'autres vibrations externes ou internes comme les mouvements respiratoires ou les pulsations cardiaques peut interférer avec les vibrations générées par les sources et engendrer des artefacts ou biaiser les mesures (Carstensen et al., 2008; Hoyt et al., 2007; Hoyt et al., 2008; Parker et al., 1998). Des travaux récents montrent la possibilité de générer des ondes de Crawling par force de radiation (Hah et al., 2010). L'excitation se fait à deux endroits différents (Figure 3.6). Le suivi des ondes de cisaillement générées par chaque source se fait séparément par imagerie ultra rapide (cadence d'imagerie très élevée > 5 kHz). La reconstruction des ondes de Crawling se fait par la suite en post-traitement (Hah et al., 2010; Hah et al., 2012; Hazard et al., 2012).

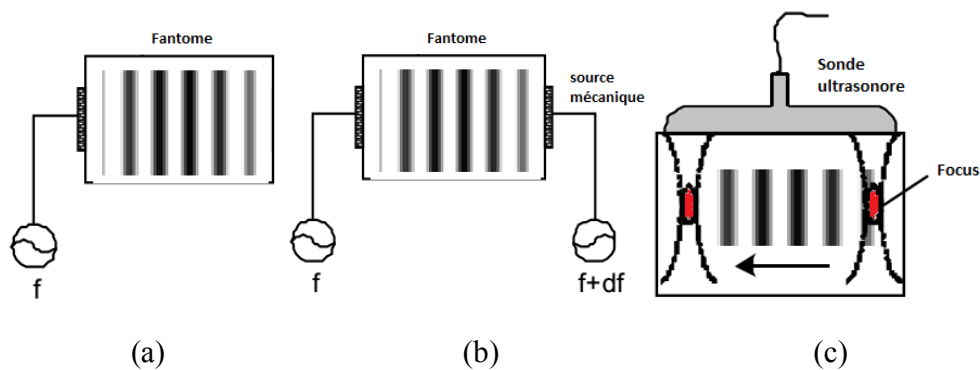


Figure 3-6 Illustration des différents dispositifs d'excitation utilisés dans la sonoélasticité pour générer les ondes de cisaillement. (a) Excitation mécanique avec un seul vibreur externe. (b) Excitation mécanique avec deux sources mécaniques. La fréquence des ondes de Crawling est déterminée par la différence entre les deux fréquences d'excitation. (c) Génération des ondes de Crawling par force de radiation. Adaptée de (Hah et al., 2010).

2) Élastographie par résonance magnétique (MRE)

Les premiers travaux sur l'élastographie dynamique par résonance magnétique remontent au milieu des années 1990 (Muthupillai et al., 1995). La génération des ondes de cisaillement se fait par une source de vibration monochromatique basse fréquence (≈ 100 Hz) et l'estimation des déplacements par IRM. Cette technique permet une estimation quantitative des déplacements dans les trois directions de l'espace avec une grande précision (Parker. et al., 2011). L'élastographie par résonance magnétique est très sensible et peut mesurer les petits déplacements. Cependant, cette hyper sensibilité devient désavantageuse dans certains cas, car ça la rend très sensible aux mouvements du patient comme les mouvements respiratoires ou les battements cardiaques, ce qui nécessite une synchronisation des acquisitions (Mariappan et al., 2010). Cette technique reste encore chère et non portable. Le temps d'acquisition est relativement long et nécessite une longue immobilisation du patient, ce qui rend cet examen inconfortable (Chang et al., 2009; Lord et al., 2007). Tout comme pour la sonoélasticité, des techniques ont été développées pour faire de l'élastographie par résonance magnétique par excitation à distance (force de radiation) (McDannold et al., 2008). L'utilisation des techniques

élastographiques à excitation externe se fait de plus en plus rare au détriment des techniques à excitation interne.

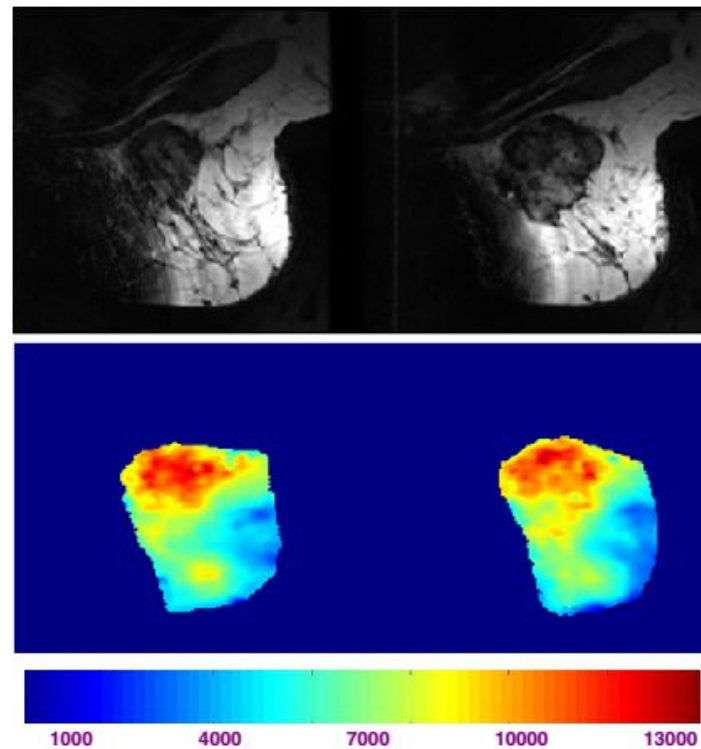


Figure 3-7 Exemples d'images IRM et cartes d'élasticité obtenues par élastographie par résonance magnétique. (a) Représentent les images IRM d'un sein avant (à gauche) et après (à droite) chimiothérapie. (b) représentent les cartes d'élasticité du même cas de figure au même moment. On note une réduction de l'élasticité après le traitement chimiothérapique. Adaptée de (Parker. et al., 2011).

b) Méthodes à excitation interne

Les méthodes élastographiques à excitation interne dites aussi excitation à distance sont des techniques qui utilisent la force de radiation pour la génération de l'onde de cisaillement. Ces méthodes sont, pour la majorité, transitoires comme le SWEI, ARFI et SSI, mais certaines sont harmoniques comme la VA et HMI (Figure 3.8).

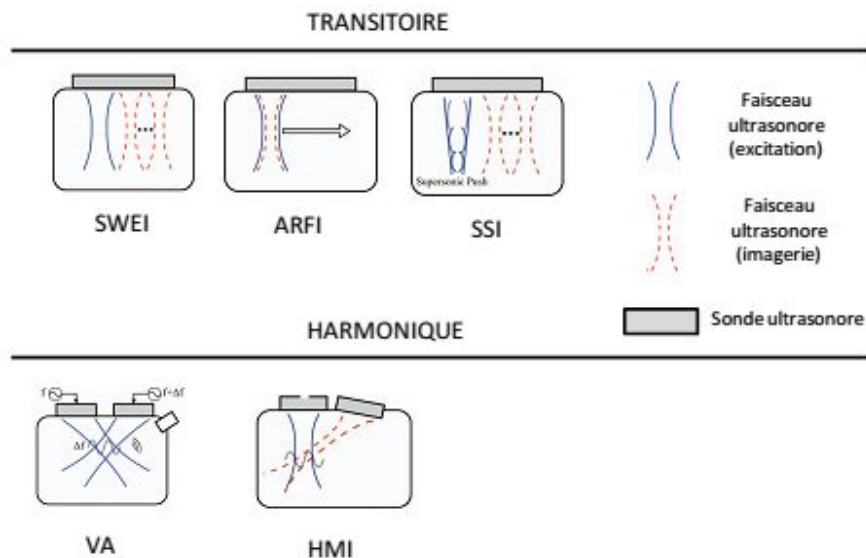


Figure 3-8 Illustration des principales méthodes élastographiques transitoires et harmoniques utilisant la force de radiation. SWEI : Shear Wave Elasticity Imaging; ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse; SSI: Supersonic Shear Imaging; VA : Vibroacoustography ; HMI: Harmonic Motion Imaging. Adaptée de (Doherty et al., 2013).

1) La force de radiation

La force de radiation est une force unidirectionnelle due au transfert de la quantité de mouvements de l'onde acoustique au milieu de propagation (Rudenko et al., 1996). Pour ce faire, il faut que le milieu de propagation soit un milieu atténuant. À des fréquences relativement élevées, généralement de l'ordre de quelques MHz, le milieu de propagation (le tissu) ne répond pas assez rapidement aux transitions rapides entre les pics de pression positive et les pics de pression négative de l'onde acoustique. Le mouvement tissulaire sera dans ce cas en déphasage avec l'onde ultrasonore (Sarvazyan et al., 2010). L'énergie est alors déposée localement. Les gradients de la densité d'énergie créés par le dépôt local de l'énergie donnent naissance à une pression (force de radiation) par transfert de quantité de mouvement plus un effet thermique. Les variations des gradients dépendent de la vitesse de l'onde acoustique dans le milieu ainsi que du taux d'absorption. Ceci a été démontré par une expérience de Hertz et Mend en 1939

(Sarvazyan et al., 2010). L'expérience consistait à superposer deux liquides avec différentes densités et différentes vitesses de son, à générer la force de radiation et observer par la suite la direction de cette force. D'autres effets non linéaires comme l'absorption non linéaire accroissent la pression de radiation. Par exemple, pour une même intensité moyenne temporelle, l'onde créée avec une impulsion courte, mais avec une grande valeur de l'amplitude, donne une force plus importante qu'une onde créée par un long train d'ondes, mais une faible amplitude. Ceci peut s'expliquer par un nombre élevé des harmoniques générées par la propagation non linéaire, ce qui va considérablement augmenter l'absorption de l'onde. L'atténuation du milieu de propagation peut être due à l'absorption et/ou la réflexion de l'onde ultrasonore. Dans le cas des tissus mous, l'atténuation est dominée par l'absorption tissulaire (Sarvazyan et al., 1998).

En pratique, la génération de la force de radiation acoustique se fait par focalisation de tous les faisceaux ultrasonores à une profondeur donnée. Cette force pousse le milieu pendant une durée relativement courte ($\approx 100 \mu s$), ce qui crée une déformation. Pour revenir à sa forme initiale, le milieu oscille durant sa relaxation, ce qui génère une onde transversale dite onde de cisaillement. La focalisation des faisceaux ultrasonores peut se faire soit géométriquement comme dans le cas des transducteurs concaves focalisés (Rudenko et al., 1996), ou électroniquement, par l'introduction des retards dans les délais d'excitation (Nightingale. et al., 2001).

La force de radiation est donnée par l'expression suivante (Nightingale. et al., 2001):

$$F = \frac{2 \alpha I}{c} \quad (3.18)$$

le coefficient d'atténuation

$$\alpha (dB) = \alpha (dB/cm/MHz) * d (cm) * f (MHz) \quad (3.19)$$

l'intensité

$$I = \frac{P^2}{2 \rho c} * \frac{\Delta t}{1s} \quad (3.20)$$

la pression

$$P = P_0 e^{-\alpha} \quad (3.21)$$

où α (dB) est l'atténuation, α (dB/cm/MHz) est le coefficient d'atténuation, d (cm) est la distance de focalisation, f (MHz) la fréquence, P_0 et P la pression initiale et la pression atténuée, ρ la densité, c la vitesse de propagation de l'onde de compression et Δt la durée de l'excitation.

En remplaçant les équations (3.19), (3.20) et (3.21) dans (3.18), on obtient l'expression générale pour la force de radiation :

$$F = \frac{P_0^2 \Delta t}{\rho c^2} (\alpha f d) e^{-2(\alpha f d)} \quad (3.22)$$

2) Shear Wave Elasticity Imaging (SWEI)

C'est l'une des premières techniques à avoir utilisé la force de radiation pour la génération des ondes de cisaillement (Sarvazyan et al., 1998). Le principe est de générer la force de radiation à l'aide d'un transducteur focalisé et de mesurer les déplacements avec le même ou un autre transducteur dédié à l'imagerie (Figure 3.9). Ce dernier peut être soit en face du transducteur de génération, soit à côté. Dans d'autres techniques dérivées, la détection des ondes de cisaillement se fait en surface par un détecteur acoustique basse fréquence (Figure 3.9) ou par détection optique (Figure 3.10) (Sarvazyan et al., 1998). Cette technique a été utilisée dans le diagnostic par détection des zones rigides comme les tumeurs et/ou pour le suivi en temps réel du changement d'élasticité tissulaire dans certaines thérapies comme le *High Intensity Focused Ultrasound* (HIFU). Les principales faiblesses de cette technique sont la distance de focalisation fixe, qui ne peut être adaptée, et la surchauffe du transducteur et du tissu après quelques tirs.

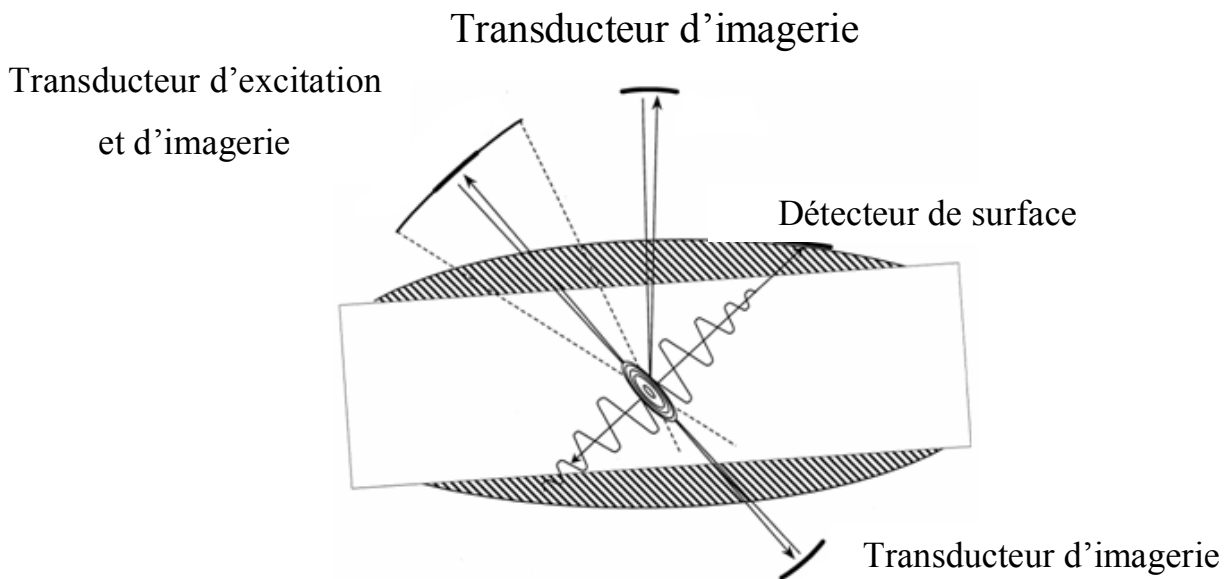


Figure 3-9 Illustration schématique de la technique SWEI ainsi que ses différentes variantes. La détection des déplacements peut se faire soit par le même transducteur ou par des transducteurs différents ou par un détecteur de surface. Adaptée de (Sarvazyan et al., 1998).

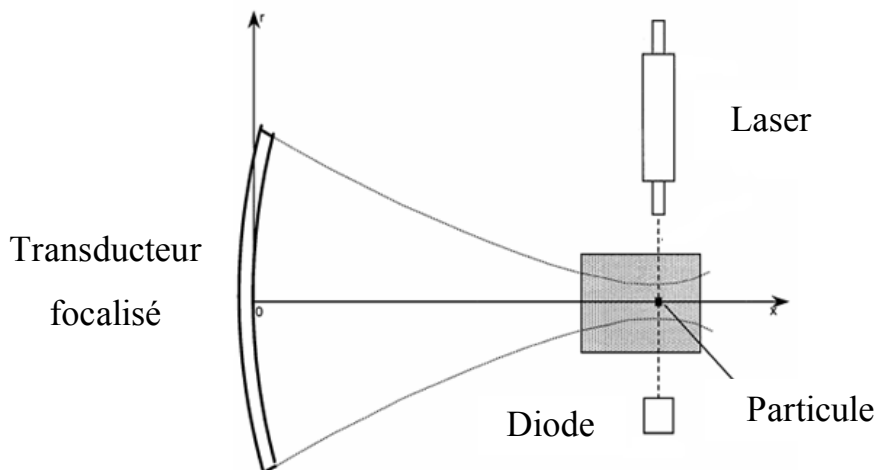


Figure 3-10 Illustration schématique d'une variante de la technique SWEI. L'excitation se fait avec un transducteur focalisé et la détection du mouvement par un dispositif optique. Adaptée de (Sarvazyan et al., 1998).

3) La vibroacoustographie

Contrairement à la technique précédente (SWED), celle-ci n'utilise pas qu'un seul transducteur pour la génération de la force de radiation, mais deux transducteurs confocaux (Figure 3.11) (Fatemi et al., 1998). Les deux transducteurs annulaires coaxiaux et confocaux émettant des ondes continues à des fréquences légèrement décalées ω et $\omega+\Delta\omega$. L'intersection des deux faisceaux acoustiques continus et focalisés produit une modulation de la densité d'énergie acoustique. Cette modulation de la densité d'énergie crée une force oscillatoire (force de radiation) qui fait vibrer le tissu. Les vibrations des structures créent un champ acoustique qui peut être mesuré soit par un hydrophone ou par un détecteur d'onde acoustique en surface (microphone). Contrairement aux méthodes dites « techniques à ondes de cisaillement », l'estimation des paramètres mécaniques avec cette technique ne s'appuie pas sur le suivi des ondes de cisaillement, mais à partir de l'amplitude de vibration engendrée. Le principe est que pour une force de radiation de même intensité, l'amplitude des vibrations engendrées dans des structures rigides sera plus petite que celle des structures molles. Par conséquent, cette technique peut être appliquée sur des milieux dans lesquels les ondes de cisaillement ne se propagent pas comme les liquides. Cette technique est considérée comme très efficace pour la détection des microcalcifications, mais sa principale difficulté réside dans sa mise en œuvre *in vivo* (Alizad et al., 2004; Zhang et al., 2003).

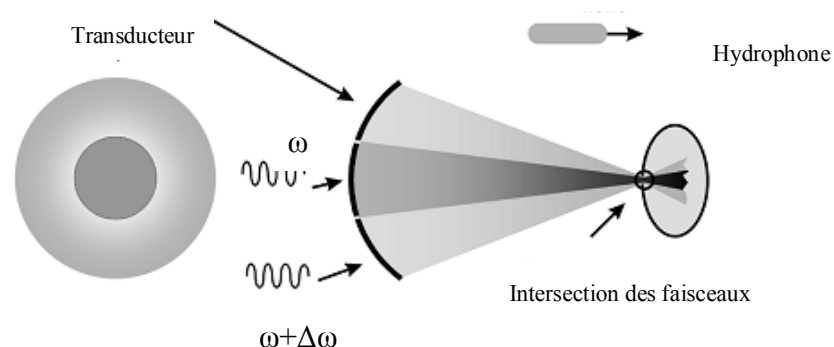


Figure 3-11 Illustration schématique du dispositif acoustique utilisé dans la vibroacoustographie. La force de radiation est générée de manière continue à l'intersection des deux faisceaux ultrasonores Adaptée de (Fatemi et al., 1998).

4) Acoustic Radiation Force Impulsion (ARFI)

C'est la première technique à avoir utilisé un transducteur linéaire multiéléments pour la génération de la force de radiation (Nightingale. et al., 2001). La focalisation électronique consiste à introduire des retards dans l'excitation des différents éléments du transducteur, de telle sorte que les faisceaux ultrasonores arrivent tous au même moment au point focal (Figure 3.12). L'estimation des déplacements se fait par inter-corrélation des données radiofréquence acquises avec une cadence d'imagerie élevée (≥ 3000 images par seconde) (Nightingale et al., 2003; Nightingale et al., 2002; Nightingale. et al., 2001).

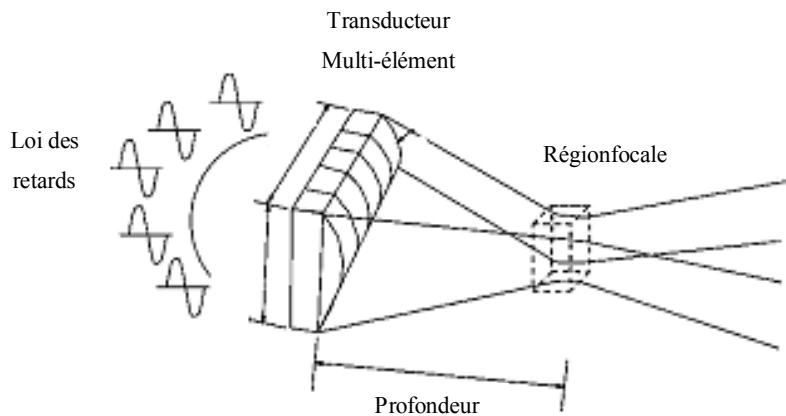


Figure 3-12 Illustration de la focalisation électronique par introduction de délais temporels dans l'excitation des différents éléments. Adaptée de (Nightingale. et al., 2001).

Les principaux avantages de cette technique sont la possibilité de génération des ondes de cisaillement à distance en profondeur, et la flexibilité de la focalisation. Contrairement aux techniques précédentes utilisant des transducteurs monoéléments à focalisation fixe comme SWEI et la vibroacoustographie, cette technique permet la focalisation à différents endroits et à différentes profondeurs par adaptation de lois de retards dans l'excitation. Cette technique a été appliquée *in vitro* sur fantômes (Nightingale. et al., 2001), *ex vivo* sur des tissus excisés et *in vivo* sur différents organes (Bouchard et al., 2011; Nightingale et al., 2003; Nightingale et al., 2002; Palmeri et al., 2008; Palmeri. et al., 2011; M. H. Wang et al., 2009; Zhai et al., 2010). La principale faiblesse de cette technique est sa focalisation ponctuelle. En effet, ARFI permet la

focalisation qu'en un seul point à la fois; et comme les ondes de cisaillement générées s'atténuent rapidement, la mesure reste très localisée, nécessitant le déplacement de la sonde pour l'exploration d'une large région (Nightingale et al., 2003; Palmeri et al., 2008; M. H. Wang et al., 2009). Cette technique est commercialisée depuis 2008 par la compagnie Siemens (*Siemens Acuson S2000*).

5) Supersonic Shear Imaging (SSI)

Le Supersonic Shear Imaging est une technique développée par *Bercoff et al.*, en 2004 au Laboratoire d'onde et acoustique à Paris (LOA) (Bercoff et al., 2004). Contrairement à la technique ARFI, cette technique permet la focalisation multipoint sur la même ligne axiale (Figure 3.13). Les interférences constructives entre les différentes ondes de cisaillement générées en chaque point de focalisation permettent de créer des fronts d'onde quasi plans. L'angle d'inclinaison du front d'onde est déterminé par le nombre de Mach qui correspond au rapport entre la vitesse de translation du point focal V_g et la vitesse de propagation des ondes de cisaillement dans le milieu V_s . Si le nombre de Mach est petit (entre 1 et 3), le front d'onde plan créé est incliné. Cette inclinaison s'explique par le fait que l'onde de cisaillement créée au premier point focal commence à se propager avant la génération de la deuxième onde de cisaillement au deuxième point focal et ainsi de suite (Figure 3.14). Si le rapport entre les deux vitesses V_g et V_s est grand ($>$ à 10), le front d'onde créé est normal par rapport à l'axe de la sonde, car la vitesse de translation du point focal est beaucoup plus grande que la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement. L'estimation du module d'élasticité se fait via les relations (3.16) et (3.17) après estimation de la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement. Cette technique a été approuvée et testée cliniquement. Plusieurs études *in vivo* ont été menées sur le sein, le foie, les reins, le cœur... etc. (Gennisson. et al., 2012; Mace et al., 2011; Tanter et al., 2008; Wei-Ning et al., 2012). Cette technique reste toutefois limitée, car elle permet la génération des ondes de cisaillement suivant une ligne unique (axiale) qui ne peut pas être adaptée pour l'estimation des paramètres élastiques pour certaines lésions de formes complexes ou de très petite taille. Comme le module de Young est lié au carré de vitesse de propagation de l'onde de cisaillement, l'erreur dans l'estimation de la vitesse accentue l'incertitude sur la valeur estimée du module d'élasticité spécialement pour les

petites masses (< 10 mm). Un appareil clinique basé sur cette technique nommé *AIXPLORER* est commercialisé depuis 2008. Cet appareil a été développé par la compagnie française, *SUPERSONIC imagine*.

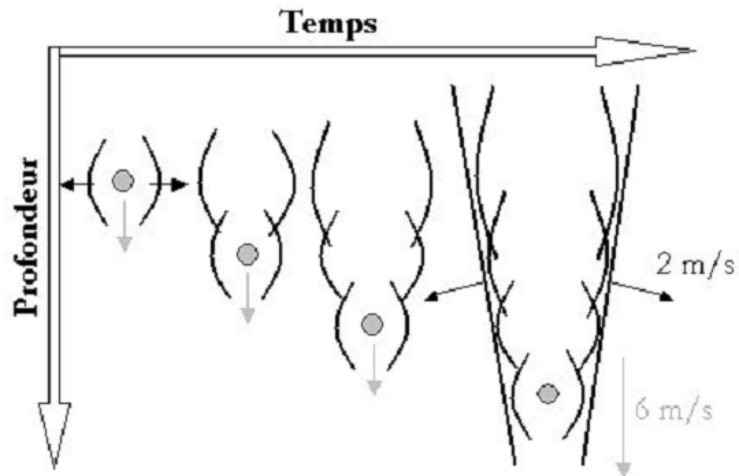


Figure 3-13 Illustration de la translation de la focalisation utilisée dans la technique *Supersonic Shear Imaging*. Adaptée de (Bercoff et al., 2004).

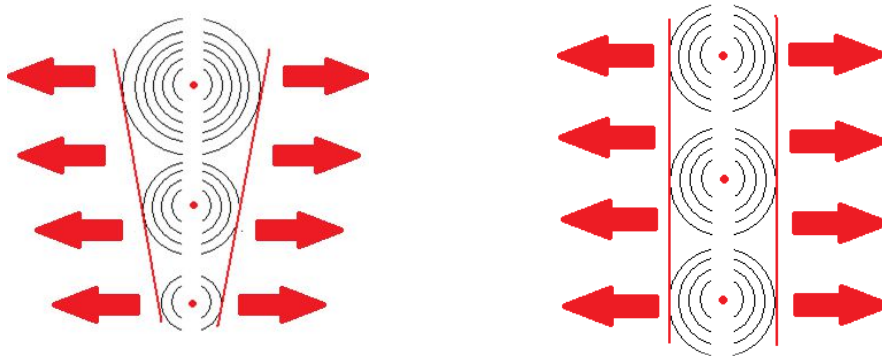


Figure 3-14 Illustration de l'inclinaison du front d'onde quasi plan génère par différents nombres de Mach. (a) Front d'onde généré à Mach 3. (b) Front d'onde généré à Mach 10.

3.4 Résumé du chapitre

Dans ce chapitre nous avons commencé par un bref historique sur l'origine de l'élastographie. Les formalismes mathématiques de l'élastographie qu'elle soit statique ou dynamique ont été abordés afin de permettre une meilleure compréhension des phénomènes physiques régissant cette technique. Les principales méthodes élastographiques dépendamment de leur type (statique, dynamique), du régime d'excitation (transitoire, harmonique) et de la modalité d'excitation (externe, à distance) ont été détaillées. Dans le cadre du cancer du sein, l'élastographie statique a un potentiel clinique en raison de sa mise en œuvre relativement simple, mais les principales limites de cette méthode sont son opérateur dépendance et ses limites en profondeur, ce qui rend difficile son application pour la détection des lésions profondes. Dans le volet élastographie dynamique, l'élastographie par résonance magnétique permet une bonne estimation du module d'élasticité et des trois composantes des déplacements, mais sa faiblesse réside dans son coût élevé et son accessibilité difficile. ARFI et SSI sont des techniques prometteuses en raison de leur flexibilité de focalisation. Cependant, l'un des principaux problèmes dans les techniques utilisant la palpation à distance est la forte atténuation des ondes de cisaillement. Ce problème affecte grandement la caractérisation des tissus biologiques. En outre, ARFI et SSI ne donnent que des informations sur l'élasticité, alors que les études récentes montrent que certaines lésions bénignes ont les mêmes élasticités que les tumeurs, ce qui affecte la spécificité de ces techniques et motive la prospection d'autres paramètres physiques comme la viscosité.

L'objectif de cette thèse est de contourner ces limites et propose des solutions pour résoudre les problèmes de l'atténuation par l'utilisation des ondes de cisaillement adaptatives de la faible spécificité par la caractérisation de la viscosité.

La figure ci-dessus (Figure 3.15) schématise les différentes méthodes élastographiques existantes. La signification des abréviations des noms des techniques est donnée par :

SE : Static elastography

***Q-SE** : Quasi-Static Elastography*

MRE :Magnetic Resonance Elastography

***S-MRE**: Static MR Elastography*

***QS-MRE** : Quasi-static MR Elastography*

***T-MRE** : Transient MR Elastography*

CWS: Crawling Wave Sonoelasticity

TE: Transient elastography

VA :Vibroacoustography

HMI: Harmonic Motion Imaging

SWEI: Shear Wave Elasticity Imaging

ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse

SSI: Supersonic Shear Imaging

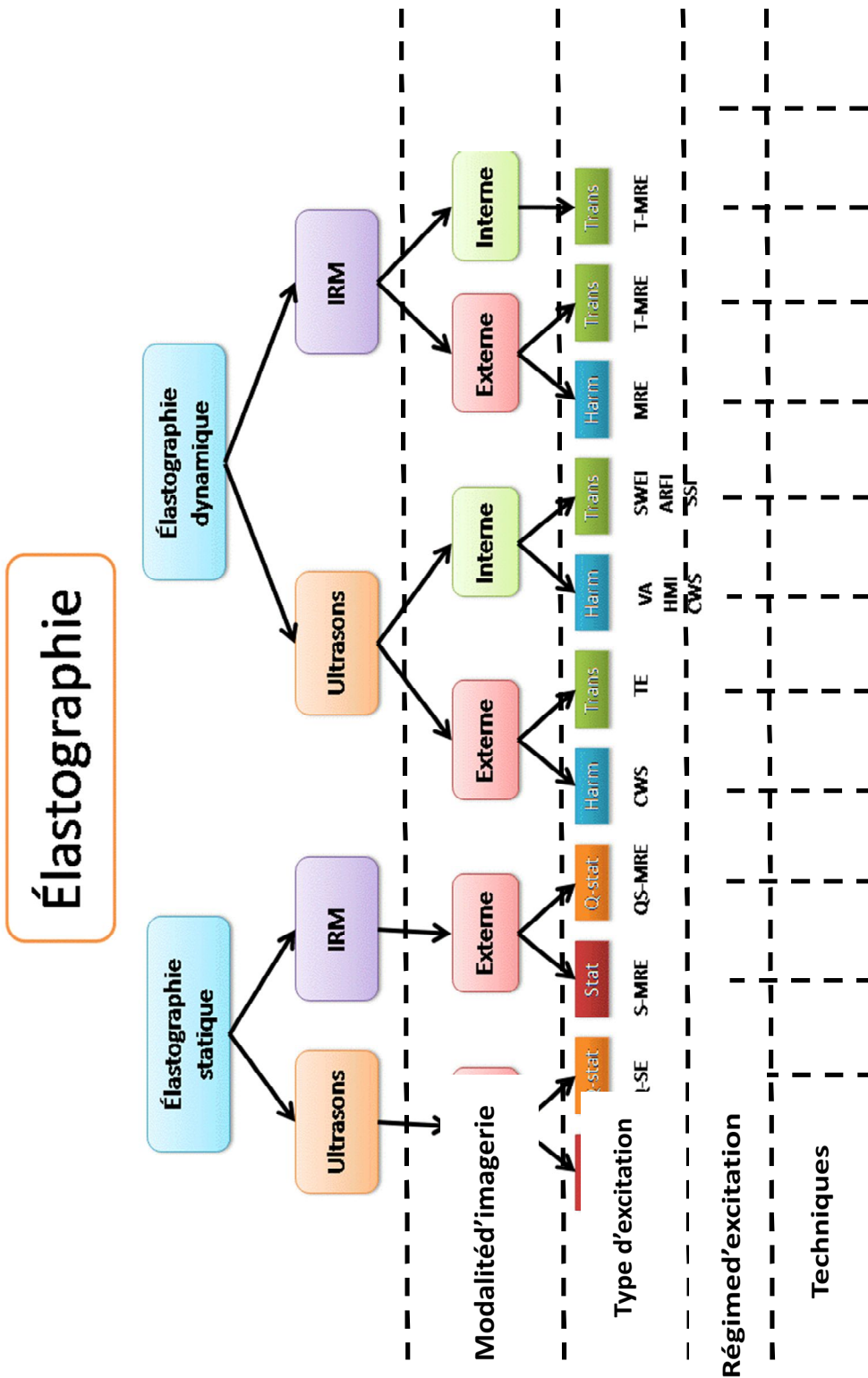


Figure 3-15 Illustration des différentes méthodes élastographiques. Les méthodes sont classées dépendamment de la modalité d'imagerie, du type et du régime d'excitation.

Chapitre 4 : Frequency Adaptation for Enhanced Radiation Force Amplitude in Dynamic Elastography

4.1 Avant-propos

L'utilisation de l'élastographie dynamique via la force de radiation a considérablement augmentée (Bercoff et al., 2004; Nightingale. et al., 2001; Parker et al., 2011; Sarvazyan et al., 2010; Sarvazyan et al., 1998). Toutefois, une des principales limites de ces méthodes est la forte atténuation des ondes de cisaillement générées qui affecte le rapport signal sur bruit et par conséquent l'estimation des propriétés mécaniques des tissus (Deffieux et al., 2009). Comme l'amplitude des ondes de cisaillement dépend directement de l'énergie de la force de radiation déposée localement, il a été proposé de rehausser l'amplitude des déplacements par l'accroissement de l'énergie de la force de radiation, soit par l'augmentation de la tension d'excitation du transducteur ou par la prolongation de la durée de l'excitation (Calle et al., 2005; Elkateb Hachemi et al., 2006). Cependant, les seuils d'énergie acoustique pour les applications *in vivo* imposés par la FDA, ou les limites intrinsèques du transducteur peuvent être dépassés.

Le travail effectué dans le premier article de cette thèse consiste à développer une nouvelle méthode d'optimisation de la force de radiation par adaptation fréquentielle. Dans cette étude, un modèle analytique dédié à la prédiction de la fréquence optimale pour la génération de la force de radiation a été proposé. Après la validation expérimentale du modèle théorique, la technique développée a été testée *in vitro* sur plusieurs fantômes d'agar-gélatine et *ex vivo* sur des échantillons mammaires provenant d'une mastectomie totale. Il a été démontré que l'amplitude des déplacements a été considérablement rehaussée (entre 20% et 336%) et le rapport signal sur bruit amélioré.

Contributions:

En tant qu'auteur principal de cet article, Abderrahmane Ouared a écrit le modèle théorique (analytique), mis au point et implémenter les programmes informatiques correspondants, réalisé les expérimentations et le post-traitement des données et rédigé l'article. Dr Siavash Kazemirad et Dr Emmanuel Montagnon ont contribué à l'interprétation des résultats et à l'enrichissement de la discussion. Dr Louis Gaboury, pathologies au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et Dr André Robidoux, chirurgien au CHUM spécialisé en cancer du sein, ont collaboré par leur expertise clinique. Ils ont également facilité l'obtention des échantillons mammaires obtenus après une mastectomie totale. Ce travail a été effectué sous la supervision du Dr Guy Cloutier qui est également le directeur de recherche de ce projet.

État de soumission:

L'article présenté dans ce chapitre a été rédigé par Abderrahmane Ouared (1^{er} auteur), Emmanuel Montagnon, Siavash Kazemirad et Guy Cloutier, et a été publié dans le journal IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control après évaluation par comité de pairs. **Vol 62, PP 1453-1466 (2015)**

Submission state:

The article presented in this chapter was redacted by Abderrahmane Ouared (1st author), Emmanuel Montagnon, Siavash Kazemirad and Guy Cloutier, and was published in journal IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control after evaluation. **Vol 62, PP 1453-1466 (2015)**

4.2 Abstract

In remote dynamic elastography, the amplitude of the generated displacement field is directly related to the amplitude of the radiation force. Therefore, displacement improvement for better tissue characterization requires the optimization of the radiation force amplitude by increasing the push duration and/or the excitation amplitude applied on the transducer. The main problem of these approaches is that the Food and Drug Administration (FDA) thresholds for medical applications and transducer limitations may be easily exceeded. In the present study, the effect of the frequency used for the generation of the radiation force on the amplitude of the displacement field was investigated. We found that amplitudes of displacements generated by adapted radiation force sequences were greater than those generated by standard non-adapted ones (*i.e.*, single push ARFI – acoustic radiation force impulse and SSI – supersonic shear imaging). Gains in magnitude were between 20% to 158% for *in vitro* measurements on agar-gelatin phantoms, and 170% to 336% for *ex vivo* measurements on a human breast sample, depending on focus depths and attenuations of tested samples. The signal-to-noise ratio was also improved by more than four folds with adapted sequences. We conclude that frequency adaptation is a complementary technique that is efficient for the optimization of displacement amplitudes. This technique can be used safely to optimize the deposited local acoustic energy, without increasing the risk of damaging tissues and transducer elements.

Keywords

Dynamic elastography; Acoustic radiation force; Ultrasound imaging; Shear wave elastography; Frequency adaptation; Displacement amplitude optimization.

4.3 Introduction

Over the last two decades, the acoustic radiation force strategy has been increasingly used in remote dynamic elastography for tissue characterization (Bercoff et al., 2004; Nightingale et al., 2001; Sarvazyan et al., 2010; Sarvazyan et al., 1998). Dynamic elastography is now widely used and has been applied to study different organs or structures, such as the breast (Berg et al., 2012; Landoni et al., 2012; Tanter et al., 2008), liver (Barry et al., 2012; S. Chen et al., 2013; X. Chen et al., 2013; Palmeri et al., 2008; Palmeri et al., 2011; Rotemberg et al., 2012), tendon (Brum et al., 2014), kidney (Gennisson et al., 2012), heart (Bouchard et al., 2011), and venous thrombosis (Mfoumou et al., 2014), to name a few examples. Elastic properties of tissues can be estimated by different methods with this approach. For instance, in (Nightingale et al., 2003; Tanter et al., 2008) mechanical properties of probed media were obtained from the velocity of shear waves estimated using the time of flight algorithm. The shear wave velocity is directly linked to the elasticity of the medium through $E \approx 3\mu$ and $\mu = \rho v_s^2$ (E : Young's modulus, μ : shear modulus, ρ : density and v_s : velocity of propagating shear waves). In more recent studies (S. Chen et al., 2013; X. Chen et al., 2013), the shear wave velocity was estimated at different frequencies and the elasticity and viscosity components were calculated by fitting the experimental data to a Voigt rheological model. In other techniques, viscoelastic parameters were obtained through analytical and/or numerical solutions of inverse problems.

The main clinically used remote dynamic elastography techniques are Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) (Nightingale et al., 2002) and Supersonic Shear Imaging (SSI) (Bercoff et al., 2004). In ARFI, one focused acoustic radiation force push is generated, and then the focus is moved axially and the beam laterally by adjusting delays for exciting

transducer elements to scan the whole area. In the case of SSI, a quasi-planar shear wave front is generated by rapidly moving the focused push location axially. These remote palpation techniques are implemented on commercial scanners but suffer from strong attenuation of the shear wave amplitude with propagation on a few millimeters, which affects the signal-to-noise ratio (SNR) and the biological tissue characterization accuracy, especially at high shear wave frequency (Deffieux et al., 2009).

The amplitude of the shear wave induced displacements is directly linked to the deposited radiation force intensity. To optimize the displacement amplitude, increasing the push duration and excitation voltage transmitted to the transducer were proposed (Calle et al., 2005; Elkateb Hachemi et al., 2006). However, energy thresholds imposed by the Food and Drug Administration (FDA) can be easily exceeded, and consequently the biological tissue and the ultrasound (US) transducer may be damaged. The aim of the present study was to investigate the effect of the frequency used for the generation of the radiation force on the displacement field amplitude and on the SNR. The radiation pressure intensity depends on the acoustic wave frequency and distance from the US probe (*i.e.*, focus depth). A theoretical model was developed to predict the optimal frequency depending on the attenuation of the medium and the focus depth. We show that the amplitude of displacements generated by a radiation force with an adapted frequency scheme is 20% to 336% greater than that generated at the central frequency of the transducer. The technique was applied *in vitro* on several homogeneous and heterogeneous agar-gelatin phantoms, and *ex vivo* on a human breast sample obtained after a complete mastectomy.

4.4 Materials and methods

An acoustic radiation force is a unidirectional force generated by the transfer of the linear momentum from the US compressional wave to the attenuating propagating medium (Rudenko et al., 1996). As the displacement is directly linked to the amplitude of the radiation force, increasing the displacement magnitude requires optimizing the radiation force efficacy.

As previously mentioned, there is an optimal frequency for the generation of a radiation force. A theoretical model was developed to estimate that frequency depending on the attenuation of the medium and focus depth. For this purpose, the frequency response of the transducer was determined and used to formulate a cost function to determine the underlying parameters of the theoretical model. To support the derivation of that model, the attenuation coefficient was measured for each tested medium using two different methods (a gold standard transmission approach and a spectral shift strategy). This section is presenting the framework of the theoretical model followed by the experimental protocol.

4.4.1 Theoretical modeling

The amplitude of a focused acoustic radiation force is given by (Ekeom et al., 2013; Sarvazyan et al., 1998)

$$F = \frac{2 \alpha I \Delta t}{c} \quad (4.1)$$

where $I = \frac{P^2}{2 \rho c}$ (4.2)

and $P = P_0 e^{-\alpha}$, (4.3)

In these equations, α is the wave attenuation, I is the average acoustic intensity, Δt is the push duration, c is the compressional wave velocity, P and P_0 are the attenuated and initial transmitted pressures, respectively, and ρ is the density of the medium. Substituting Eqs 4.2

and 4.3 into Eq. 4.1 gives the general expression of the radiation force amplitude for a weak diffraction beam:

$$F = \frac{P_0^2 \Delta t}{\rho c^2} \alpha e^{-2\alpha} \quad (4.4)$$

With

$$\alpha = \alpha_1 \times f \times d. \quad (4.5)$$

In Eq. 4.5, α_1 is the attenuation coefficient of the medium, f is the frequency, and d is the focus depth. This latter equation exhibits a local maximum; *i.e.* that for a certain attenuation coefficient (α_1) and depth (d), there is an optimal frequency f_0 where the amplitude of the radiation force is maximal. Values of parameters in Eq. 4.4 were varied to estimate the optimal frequency for the generation of the radiation force. They were also determined experimentally, as described below.

4.4.2 Experimental protocol

a) Determination of the transducer frequency response and radiation pressure intensities

The theoretical model of Eq. 4.4 assumes that the transducer response is constant within the frequency range of interest, which is rarely true. To improve the accuracy of predictions, this model was weighted by the experimentally determined transducer frequency response. Measuring transducer characteristics also allowed the determination of most often used acoustic parameters useful to quantify the deposited energy, such as the maximum intensity (I_{SPPA}), average intensity (I_{SPTA}) and mechanical index (MI) (Acevedo et al., 2002; Stratmeyer et al., 1986).

As shown in Figure 4-1a, to measure the acoustic pressure generated by the US transducer in a degassed water tank, a hydrophone (HP Series, Precision Acoustics, Dorchester, UK) was positioned at the focus of a linear array transducer (ATL L7-4, Philips, Bothell, WA, USA) connected to a Verasonics scanner (version V1, Verasonics Inc., Redmond, WA, USA). The radiation force was generated at different single excitation frequencies between 2.9 MHz and 6 MHz, which are within frequency values programmable by the Verasonics system for the transducer chosen in this study. The excitation amplitude (transducer voltage) used to generate the radiation force was fixed at 30 volts (peak to peak) throughout all experiments. The burst duration of each excitation sequence was around 100 μ s (the number of cycles varied depending on the frequency, it ranged from 290 to 600 cycles). Acoustic signals were received by the needle hydrophone and synchronously recorded using a digitizer (model Gagescope CS8500, Gage App. Sci. Inc., Lachine, QC, CA) after amplification (model 5900PR, Parametrics, Waltham, MA, USA). These signals were converted to pressure values using the hydrophone transfer function provided by the manufacturer. Computed pressures were used to determine acoustic intensities and the mechanical index, as in (Stratmeyer et al., 1986):

$$I_{SPPA} = \frac{P_{max}^2}{2\rho c} \quad (4.6)$$

$$I_{SPTA} = I_{SPPA} \times \frac{\Delta t}{1s} \quad (4.7)$$

$$MI = \frac{Pr_{max}}{\sqrt{f_c}} \quad (4.8)$$

where P_{max} and Pr_{max} are the maximum and maximum rarefaction (negative) pressures, respectively, and f_c is the central frequency of the transducer.

It is worth mentioning that the excitation voltage at 30 volts avoided performing measurements in the saturation region, which was experimentally determined at 38 volts.

b) Fabrication of phantoms

Four phantoms ($10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$) were fabricated following the protocol described in (Gennisson et al., 2006). Three of these phantoms were homogenous with different concentrations of agar (product N°A-9799, Sigma-Aldrich, St Louis, Mo, USA) and gelatin (product N° G-2500, Sigma-Aldrich) to get different attenuations, and the other was heterogeneous and made of three different layers. Each layer represented one third of the total volume of the phantom with a thickness of around 33 mm. Samples were taken from each gel mixture to estimate their attenuation coefficients by two different methods described in the next section. Table 4-1 summarizes details on concentrations used for the preparation of each phantom. Percentages are in proportion of the water weight.

Table 4-1 Concentrations of agar and gelatin used for fabricating each phantom. The proportions are relative to the water weight.

Phantom		Concentration (%)	
		Agar	Gelatin
Phantom # 1		4 %	3 %
Phantom # 2		5 %	4 %
Phantom # 3		6 %	5 %
Phantom # 4	1 st Layer	6 %	5 %
	2 nd Layer	5 %	4 %
	3 rd Layer	4 %	3 %

c) Measurement of attenuation coefficients

Harmonic signals (twenty cycles, 1 volt peak to peak, frequencies of 3.5 MHz, 4 MHz, 5 MHz and 7.5 MHz) were produced by a function generator (model 33250A, Agilent, Palo Alto, CA, USA) and amplified (model AR 75A250, Amplifier Research, Souderton, PA, USA) before supplying a single element transducer (model IL0506HP, Valpey Fisher Inc., Hopkinton, MA, USA). The acoustic signal emitted by the transducer was measured using the same hydrophone as before (HP Series, Precision Acoustic) without (reference signal) and with phantom samples of 30 mm, 45 mm and 75 mm thicknesses in the path. The signal obtained by the hydrophone was amplified (model 5900PR, Parametrics) and digitized (model CS8500, Gage App. Sci. Inc.). Temporal signals were Fourier transformed to extract the amplitude at the exact frequency of interest.

For each frequency, the attenuation of each sample, α_f (dB/cm), was calculated using the following equation (Robert, 1970):

$$\alpha_f = 20 \log_{10} \left(\frac{V_0}{V} \right) \quad (4.9)$$

where V_0 is the reference signal (only water in the path) and V is the signal after passing through the sample. A mean attenuation at each frequency (between 3.5 and 7.5 MHz), $\bar{\alpha}_f$, was then computed from attenuation values of the three thickness samples of each phantom, obtained by Eq. 4.9. Then, the attenuation coefficient was estimated for all pair frequencies, f_i and f_j , using (Robert, 1970):

$$\alpha_{ij} = \frac{\bar{\alpha}_{f_i} - \bar{\alpha}_{f_j}}{f_i - f_j} \quad (4.10)$$

where $\bar{\alpha}_{f_i}$ and $\bar{\alpha}_{f_j}$ are mean attenuation coefficients at frequencies f_i and f_j , respectively. The attenuation coefficient of the medium, *i.e.* α_1 of Eq. 4.5 expressed in dB/cm/MHz, was

obtained by averaging estimated attenuation coefficients of pair frequencies calculated from Eq. 4.10.

As the former method cannot be used for heterogeneous media and biological tissue samples, attenuation coefficients of all phantoms were also measured by a second method based on a spectral shift approach applied on radiofrequency (RF) data. This method was also applied on the *ex vivo* breast tissue sample. It consisted of dividing RF signals of each US beam into short overlapping segments (depending on the depth). The power spectrum was calculated for each segment and fit by a Gaussian function to find the central frequency f_c and the bandwidth σ_ω^2 . Then, the attenuation slope α_0 was estimated from the down shift of the central frequency with depth z as (Mamou et al., 2013; Narayana et al., 1983a):

$$\alpha_0 = -\frac{1}{4\sigma_\omega^2} \frac{\partial f_c}{\partial z}. \quad (4.11)$$

The attenuation coefficient of Eq. 4.5 in dB/cm /MHz was obtained by (Narayana et al., 1983b):

$$\alpha_1 = \alpha_0 f_c \quad (4.12)$$

Using this method, the measurement of the pressure (intensity) at the focus is not needed for the estimation of the optimal frequency. Indeed, for given transducer voltage affecting the initial pressure P_0 , given excitation duration (Δt), and known properties of the medium (ρ and c), the first term of Eq. 4.4 is a constant and the optimal frequency depends only on the attenuation.

Please notify that results were provided bellow in Table 4-2 in the results section (page 95).

d) Adapted ARFI and SSI radiation pressure strategies

1) *In vitro* phantom measurements

Four different sequences were tested (two non-adapted and two adapted) for each phantom. The non-adapted sequences were a home implementation of single push ARFI and SSI (Bercoff et al., 2004; Nightingale. et al., 2001). For the remaining of this document, the adapted ARFI sequence is labeled *Adapted Ultrasound Push Beam* (AUPB), whereas the adapted SSI strategy is named *Adapted Ultrasound Supersonic Beam* (AUSB). In contrast to ARFI, in AUPB the frequency for the generation of the radiation force was adapted by considering the attenuation coefficient of the medium and the focus depth. Contrary to the classic SSI scheme where the same frequency is used to generate all focused pushes, in AUSB each push was generated at its optimal frequency (it thus changed as a function of depth).

For each agar – gelatin phantom, the radiation force was generated locally at the central frequency f_c of 5.0 MHz (home ARFI) and at an optimal frequency (AUPB) predicted by the analytical model (Eq. 4.4). Radiation forces were produced at focus depths of 25 mm, 40 mm and 55 mm in the case of homogeneous phantoms, and 20 mm, 45 mm and 60 mm for the heterogeneous phantom #4. The choice of focus depths between 20 and 45 mm was based on typical settings for dynamic elastography of breast lesions (Tozaki, Saito, et al., 2011), and the two deeper focus depths (55 and 60 mm) were considered to assess the feasibility of the adaptive AUPB method at deeper regions. As used earlier for the determination of the transducer characteristics, the excitation amplitude was fixed at 30 volts and the duration of the focused push was maintained constant at approximately 100 μ s at all frequencies.

Two supersonic beam sequences (Mach number = 100) were also generated in each phantom. The sequence consisted of 3 focus spots at 25 mm, 40 mm and 55 mm for phantoms #1, #2 and #3 (homogeneous), and 20 mm, 45 mm and 60 mm for phantom #4 (heterogeneous). The transducer excitation voltage and duration of focused pushes were the same as used earlier for ARFI and AUPB (30 volts and around 100 μ s, respectively). For the first supersonic beam sequence (home SSI), the selected frequency was the central frequency of the transducer that remained the same as a function of depth (5.0 MHz). For the second sequence (AUSB), the pushing beam frequency was adjusted by considering Eq. 4.4.

For all experiments (non-adapted and adapted ARFI and SSI), tracking of shear waves was performed using a fast plane wave imaging method described in (Montagnon et al., 2014), allowing retrospective image reconstruction at a frame rate of 4000 Hz. Each sequence was repeated ten times for each phantom and averaged results are reported.

2) *Ex vivo* breast sample measurements

To analyze the impact of the adapted frequency strategy with a scope of future clinical applicability, experiments were also done with an *ex vivo* total mastectomy human breast sample. The sample was provided by the Department of Pathology of the University of Montreal Hospital following approval by the Institutional Human Ethic Committee and patient's informed consent. ARFI and AUPB sequences were not tested; the first sequence was the home SSI implementation and the second one was the AUSB (adapted sequence). The transducer voltage (excitation amplitude) was fixed at 35 volts and the push duration was as for *in vitro* measurements, at approximately 100 μ s for all frequencies. The reason for the increase from 30 to 35 volts between phantom and *ex vivo* experiments was because at 30

volts, the shear wave amplitude appeared smaller than phantom data, which could impact the quality of results. We did not use higher voltages to mimic future *in vivo* tests for which tissue heating may be a concern. The attenuation coefficient needed for the calculation of optimal frequencies for the generation of radiation forces was estimated using the spectral shift method. After ultrasound data acquisitions, the breast sample was returned to perform pathology analyses, according to standard clinical practices. As for *in vitro* measurements, sequences were repeated ten times and averaged results are reported.

3) Shear wave velocity and SNR estimation

To allow comparison of data with the literature, the shear wave velocity was estimated in all phantoms and in the *ex vivo* breast sample using the time of flight (TOF) algorithm (Bercoff et al., 2004; Tanter et al., 2008). The SNR of the shear wave velocity field was also evaluated in two different regions of interest (ROI). For single push ARFI and AUPB, ROIs were at the depth chosen to generate the radiation pressure (between 20 and 60 mm), at a lateral distance of 2 mm (from the push location) for the first ROI (ROI #1) and 20 mm laterally (from the same push location) for the second ROI (ROI #2). In the case of SSI and AUSB, ROIs were at the same focus depths of 20 to 60 mm, and at the same lateral position as for ARFI and AUPB (2 and 20 mm from the push location). Each ROI was defined as a rectangle of 15 mm (axially) by 10 mm (laterally). The SNR was computed as the ratio between the mean (μ) and standard deviation (σ) of the shear wave velocity within the ROI using the following equation (Nightingale et al., 2002):

$$SNR = \frac{\mu}{\sigma} \quad (4.13)$$

4.5 Results

4.5.1 Theoretical modeling

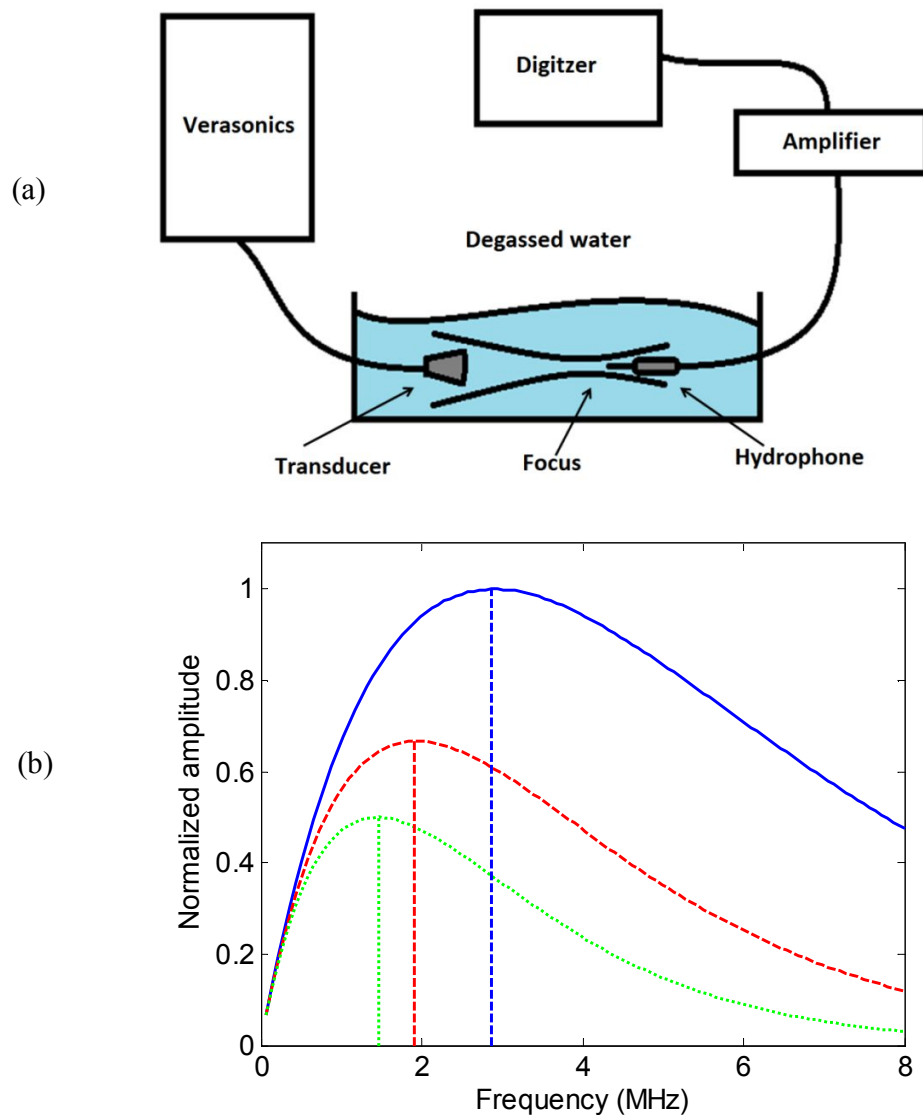


Figure 4-1 (a) Schematic illustration of the experimental setup used for the characterization of the transducer. (b) Theoretical modeling of the amplitude of the radiation force versus frequency in a medium with an attenuation coefficient $\alpha_1 = 0.5$ dB/cm/MHz at different focusing depths of 25 mm (solid blue), 40 mm (dashed red) and 55 mm (dotted green). The theoretical model was derived from Eq. 4.4, and the radiation force amplitude was normalized to the greatest maximum. (b) shows the amplitude of the radiation force in a medium with an

attenuation coefficient $\alpha_1 = 0.5 \text{ dB/cm/MHz}$ (typical attenuation coefficient of soft biological tissues (Culjat et al., 2010)) for different focusing depths of 25 mm, 40 mm and 55 mm. It is seen that at each depth there is an optimal frequency where the amplitude of the radiation force would be maximal. It is worth mentioning that at this step, the theoretical model does not take into account the frequency response of the transducer.

4.5.2 Experimental results

a) Frequency response of the transducer

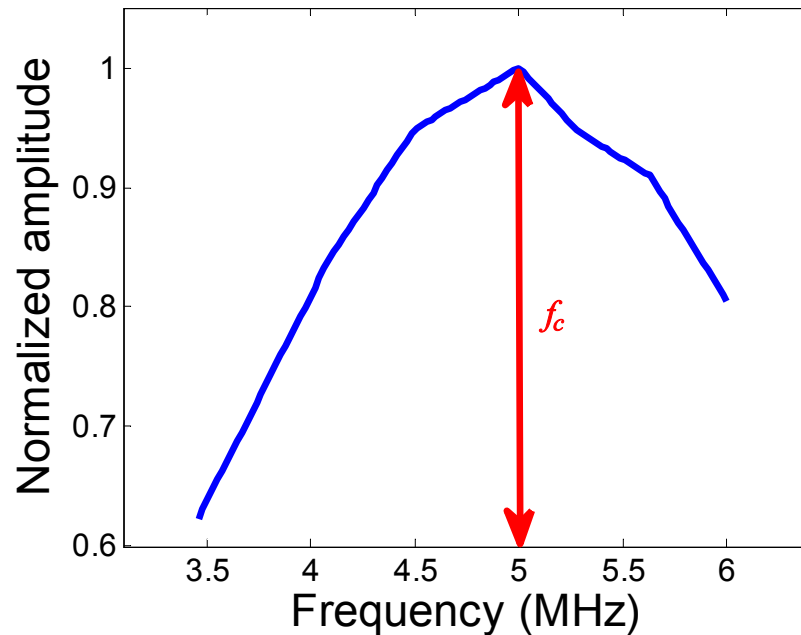


Figure 4-2 Experimental transducer frequency response of an ATL L7-4 US probe measured with a needle hydrophone in a degassed water tank. The amplitude was normalized to the maximum response. The parameter f_c represents the central frequency of the transducer.

The frequency response of the transducer used in this study is shown in Figure 4.2. The central frequency, f_c , is around 5.0 MHz, and the bandwidth at Full Width Half Maximum (FWHM) is approximately 3.5 MHz. The amplitude was normalized relative to the maximum

amplitude at the central frequency. The maximum intensity (I_{SPPA}) for selected firing conditions was $96 \pm 1 \text{ W.cm}^{-2}$, the average intensity (I_{SPTA}) was $9.6 \pm 0.2 \text{ mW.cm}^{-2}$, and the mechanical index (MI) was 0.27 ± 0.01 . These values are within the acceptable range suggested by the FDA for *in vivo* applications (Barnett et al., 2000). The frequency response of the transducer was used to modify the theoretical model for AUPB and AUSB implementations. Figure 4.3 shows the radiation force amplitude of Figure 4.1 weighted by the frequency response of Figure 4.2 (considering the same typical attenuation coefficient $\alpha_1=0.5 \text{ dB/cm/MHz}$ and the same focus depths of 25 mm, 40 mm and 55 mm).

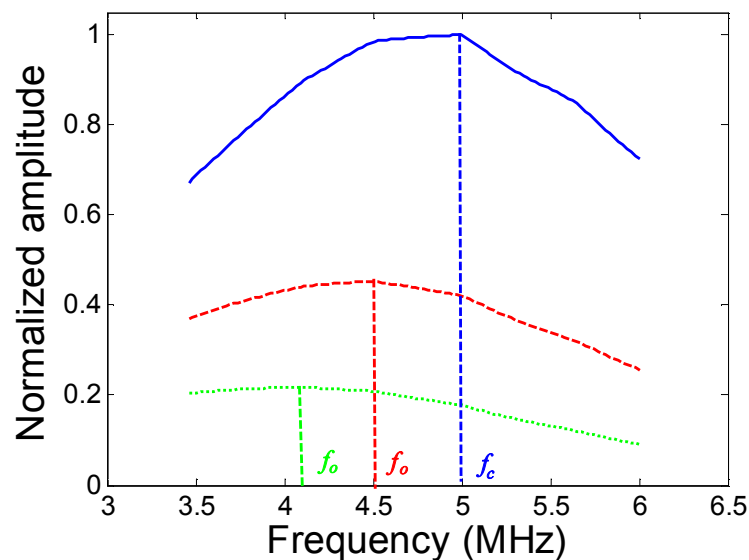


Figure 4-3 Normalized amplitudes of the radiation force as a function of frequency for $\alpha_1 = 0.5 \text{ dB/cm/MHz}$ at different focusing depths of 25 mm (solid blue), 40 mm (dashed red) and 55 mm (dotted green). The attenuation coefficient and focus depths correspond to values used in Figure 4-1. The theoretical model was derived from Eq. 4.4 and weighted by the transducer frequency response of Figure 4-2. The amplitude of the radiation force was normalized to the greatest maximum. Parameters f_0 correspond to the optimum adapted frequencies, whereas f_c is the central frequency of the transducer.

b) Attenuation coefficients

Table 4.2 presents mean and standard deviations of attenuation coefficients obtained for each phantom and the *ex vivo* breast sample using both methods. Because comparable results were obtained with both approaches and as the spectral shift method is not constrained to homogenous tissue samples, the latter technique was privileged to determine α (Eq. 4.4) required to estimate adapted frequencies for AUPB and AUSB elastography methods.

*Table 4-2 Attenuation coefficients (α_1 of Eq. 4.5) of phantoms and of the *ex vivo* breast sample estimated by two different methods.*

Phantom	P #1	P #2	P #3	Phantom #4			<i>Ex vivo</i> breast sample
				Layer 1	Layer 2	Layer 3	
Coefficient (#1) α_1 (dB/cm/MHz)	0.44± 0.018	0.55± 0.031	0.70± 0.034	Not applied	Not applied	Not applied	Not applied
Coefficient (#2) α_1 (dB/cm/MHz)	0.43± 0.027	0.57± 0.038	0.74± 0.041	0.44± 0.029	0.66± 0.044	0.78± 0.049	0.66± 0.051

c) Comparison between theoretical modeling and experimental results

Figure 4.4a-d shows theoretical and experimental (adapted single push ARFI, *i.e.*, AUPB) radiation force normalized amplitudes for each phantom at different focusing depths. The experimental radiation force amplitude was determined using measured displacements, which were estimated very close to the push location (same depth at 0.308 mm laterally from the push) (Calle et al., 2005; Elkateb Hachemi et al., 2006). Depending on the focus depth and the attenuation coefficient of the phantom, one can see that the optimal frequency (f_o) can be similar (*e.g.*, phantoms #1 and #2 at 25 mm, and phantom #4 at 20 mm) or different from the central frequency(f_c) of the transducer. In case of phantom #1 (40 and 55 mm), phantom #2

(40 mm) and phantom #3 (25 mm), the optimal frequency was close to 4.5 MHz. For phantom #2 (55 mm), phantom #3 (40 mm) and phantom #4 (45 mm), f_0 was 4.09 MHz.

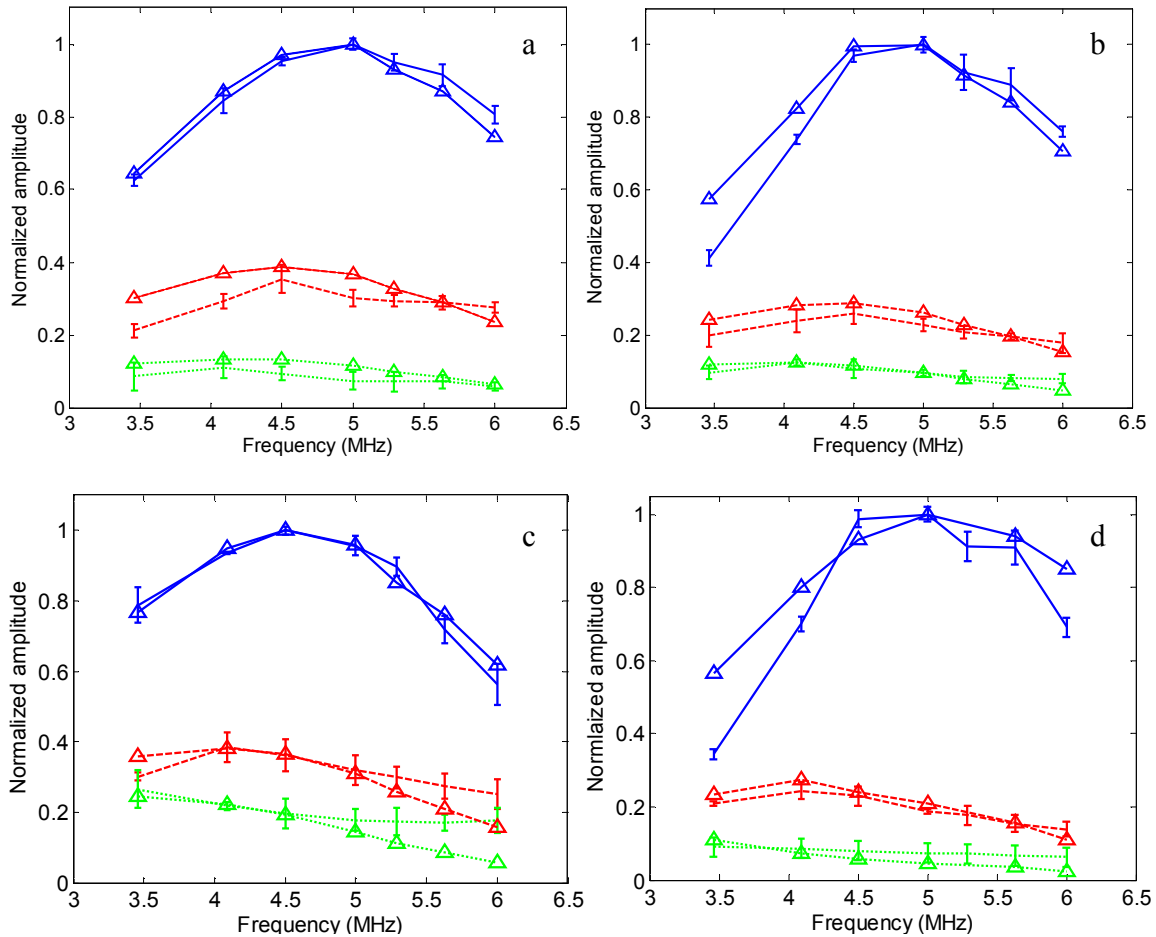


Figure 4-4 Simulated (Δ) and experimental (I) radiation force amplitudes versus frequency in phantom #1 (a), phantom #2 (b), phantom #3 (c) and phantom #4 (d) at different focus depths of 25 mm (solid blue), 40 mm (dashed red) and 55 mm (dotted green). The focus depths correspond to values used in Figures 4-1 and 4-3. The theoretical model was derived from Eq. 4.4 and weighted by the transducer frequency response. The amplitude of the radiation force was normalized to the greatest maximum. Data on this figure correspond to the adapted ARFI method (i.e., AUPB).

Finally, for phantom #3 (55 mm) and phantom #4 (60 mm), the optimal frequency was lower at 3.46 MHz. For the remaining of this document, the gain in magnitude for each focus depth was expressed as the ratio of the amplitude of displacements at adapted frequencies f_o to that at the transducer central frequency f_c :

$$Gain = \frac{Amplitude\ at\ f_o}{Amplitude\ at\ f_c} \times 100 \quad (4.14)$$

d) Performance assessment of AUPB and AUSB sequences

Figure 4.5 a-d presents the amplitude of displacements generated by AUPB and non-adapted ARFI push beams in homogeneous and heterogeneous phantoms, at a focus depth of 40 mm (45 mm for the heterogeneous phantom), between 25 and 55 mm within each phantom (36 to 52 mm for phantom #4) at a lateral distance of 10 mm from the push. As seen, displacement amplitudes along the push beam generated by the AUPB method were greater than those obtained by the non-adapted sequence. Depending on the attenuation coefficient of the phantom, gains (Eq. 4.14) at a depth of 40 mm were $25 \pm 2\%$ for the softest phantom (phantom # 1), $26 \pm 1\%$ for the intermediate one (phantom # 2), and $36 \pm 3\%$ for the stiffest medium (phantom #3). In the case of the heterogeneous phantom, the gain at a depth of 45 mm was $45 \pm 3\%$ (see Table 4.3).

Figure 5e shows a comparison of the temporal behavior of the displacement at the focus (40 mm) generated at the central frequency of the transducer and at the optimal frequency in phantom #1.

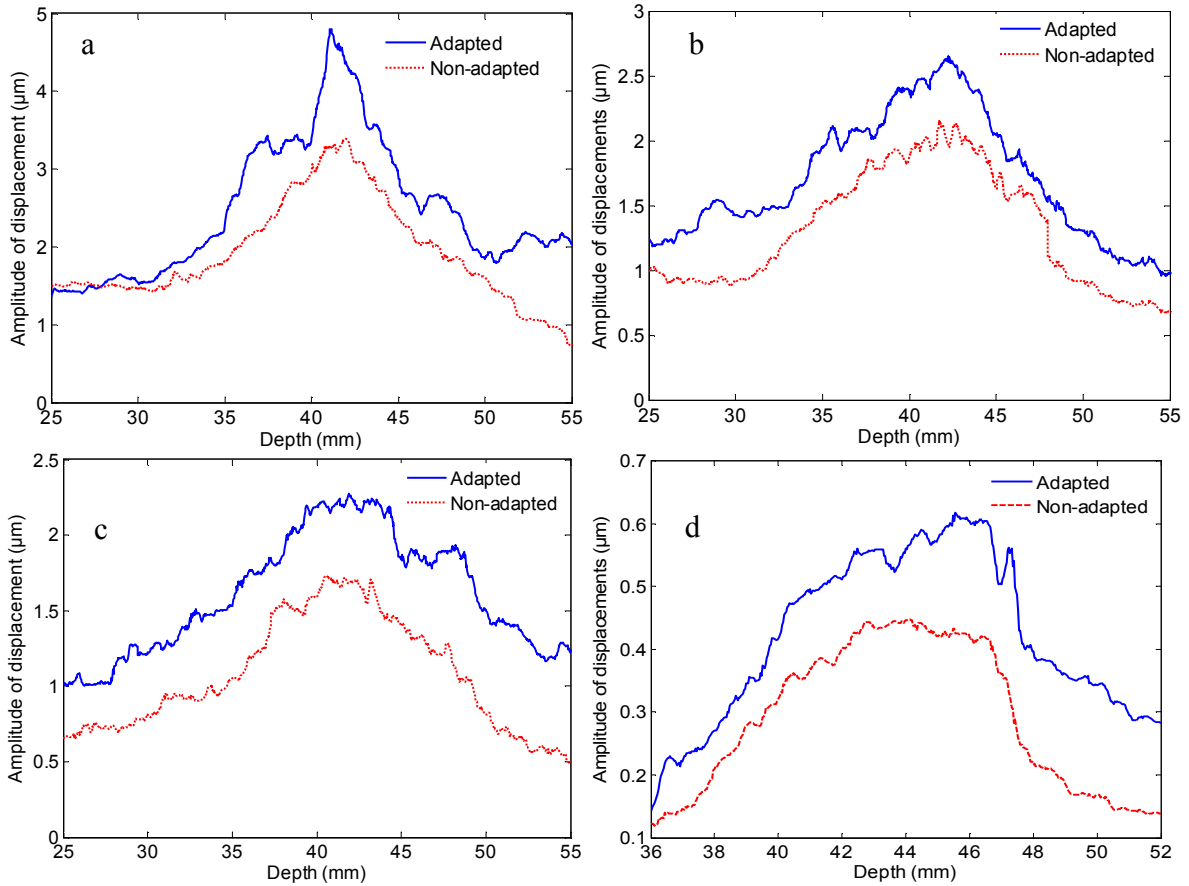


Figure 4-5 Comparison of the amplitude of displacements generated by the adapted ultrasound push beam (AUPB) (solid blue) at 40 mm (45 mm for phantom #4), and the non-adapted sequence (home ARFI) (dashed red) in phantom #1 (a), phantom #2 (b), phantom #3 (c) and phantom #4 (d). Displacements were estimated at different depths between 25 and 55 mm (36 to 52 mm for phantom #4), at a lateral distance of 10 mm from the push location. Measurements were repeated ten times and mean values are shown (standard deviations are not displayed for visibility). (e) Temporal behavior of the displacement generated at the focus push (40 mm) with adapted (solid blue) and not adapted (dashed red) in phantom #1.

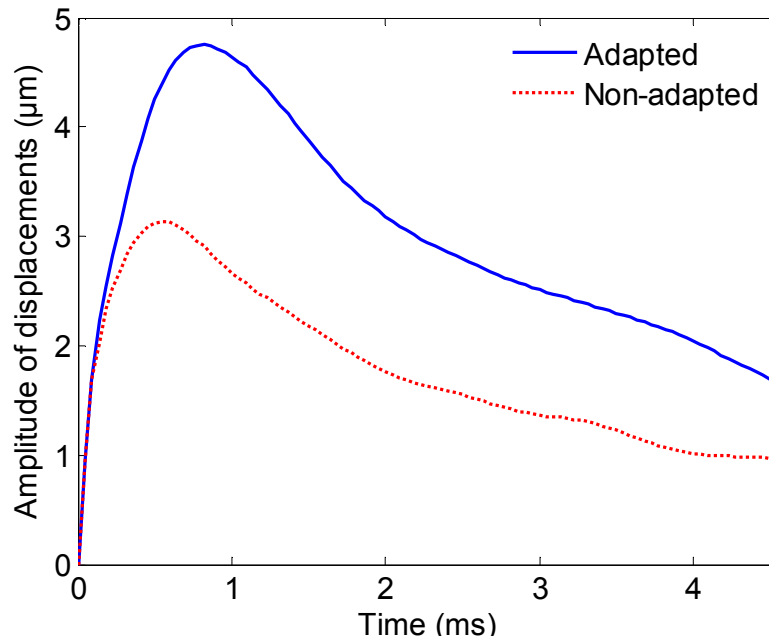


Figure 4-5 (e) Temporal behavior of the displacement generated at the focus push (40 mm) with adapted (solid blue) and not adapted (dashed red) in phantom #1.

Figure 4.6 a-d shows the comparison between the amplitude of displacements generated in phantom samples by AUSB and the non-adapted supersonic beam (home SSI) along the plane wave front between 20 to 60 mm for homogeneous phantoms, and 10 to 63 mm for the heterogeneous one at a lateral distance of 10 mm from the push line. Again, the amplitude of displacements generated by the adapted sequence was greater at any depth. Gains varied between $20 \pm 1\%$ and $158 \pm 6\%$ depending on the focus depth and the attenuation coefficient of the tested medium. For phantom #1, gains were $21 \pm 2\%$ for the first focus, $43 \pm 3\%$ for the second focus, and $95 \pm 7\%$ for the third focus. In the case of phantom #2, gains were $23 \pm 1\%$, $60 \pm 4\%$ and $114 \pm 6\%$ for focus depths at 25 mm, 40 mm and 55 mm, respectively. For phantoms #3 and #4, gains were $28 \pm 2\%$ and $20 \pm 1\%$ for the first focus, $62 \pm 4\%$ and $106 \pm 5\%$ for the second focus, and $133 \pm 5\%$ and $158 \pm 6\%$ for the third focus,

respectively (see Table 4.3). The gain in magnitude was greater than phantom data (between $170 \pm 11\%$ and $336 \pm 18\%$) when using the adapted AUSB sequence in the case of the *ex vivo* breast sample (see Figure 4.7 and Table 4.3).

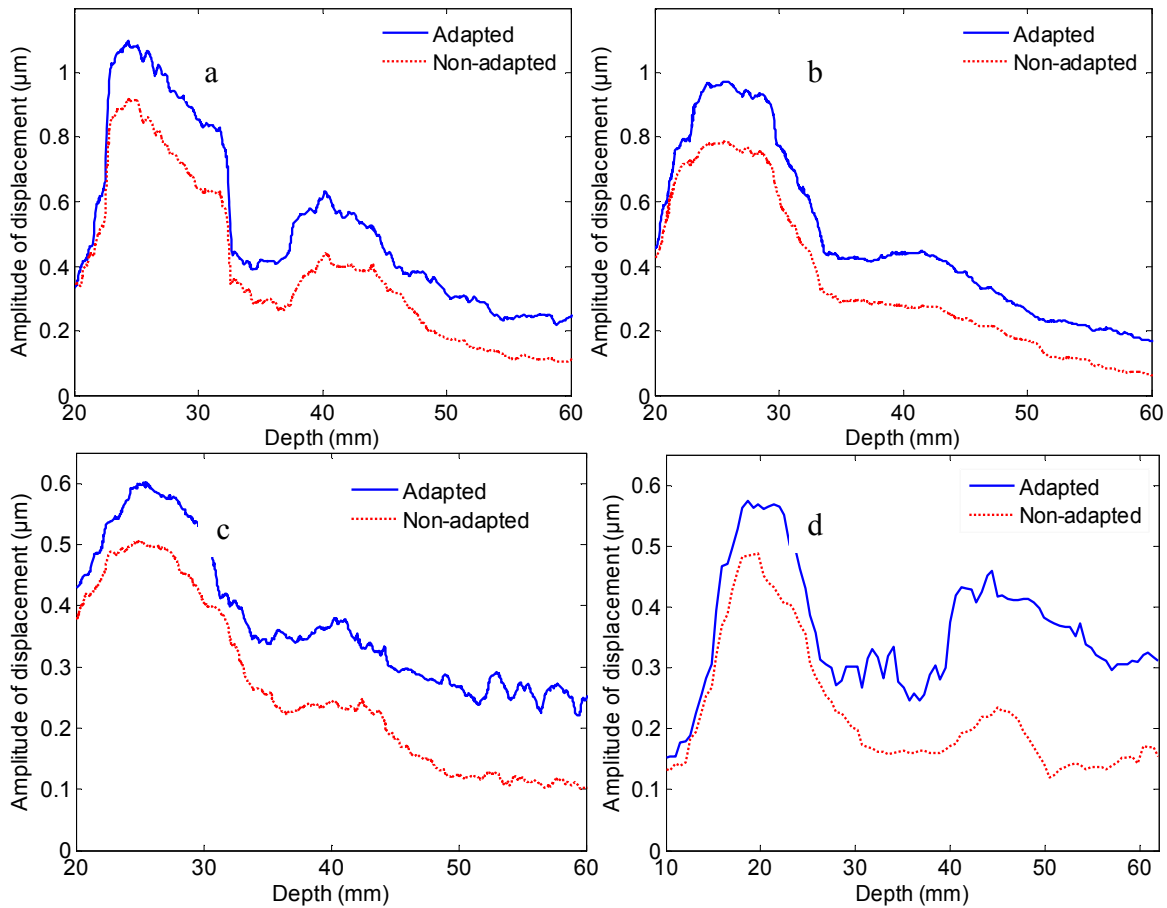


Figure 4-6 Comparison of the amplitude of displacements generated by the adapted ultrasound supersonic beam (AUSB) (solid blue) and the non-adapted sequence (home SSI) (dashed red) generated at 25 mm, 40 mm and 55 mm in phantom #1 (a), phantom #2 (b) and phantom #3 (c), and at 20 mm (soft layer), 45 mm (medium layer) and 60 mm (hard layer) in phantom #4 (d). Displacements were estimated along the plane wave front at depths of 20 to 60 mm for homogeneous phantoms, and between 10 to 63 mm for the heterogeneous one at a lateral distance of 10 mm from the push line. Measurements were repeated ten times and mean values are shown (standard deviations are not displayed for visibility).

Table 4-3 Optimal frequencies and corresponding gains in the amplitude of the radiation force for homogeneous and heterogeneous phantoms, and for the ex vivo breast sample at different focus depths ($n = 10$ measures). For AUPB, gains were calculated at the same depth as the focus (40 mm for homogeneous phantoms and 45 mm for the heterogeneous one) at a lateral distance of 10 mm from the push. In case of AUSB, gains were estimated at each focus depth at the same lateral distance as for AUPB (10 mm).

Adapted sequence	Medium	Depth	Optimal frequency f_0	Gain (%)
AUPB	Phantom #1	40 mm	4.50 MHz	$25 \pm 2\%$
	Phantom #2	40 mm	4.50 MHz	$26 \pm 1\%$
	Phantom #3	40 mm	4.09 MHz	$36 \pm 3\%$
	Phantom #4	45 mm	4.09 MHz	$45 \pm 3\%$
AUSB	Phantom #1	25 mm	5.00 MHz	$21 \pm 2\%$
		40 mm	4.50 MHz	$43 \pm 4\%$
		55 mm	4.50 MHz	$95 \pm 7\%$
	Phantom #2	25 mm	5.00 MHz	$23 \pm 1\%$
		40 mm	4.50 MHz	$60 \pm 4\%$
		55 mm	4.09 MHz	$114 \pm 6\%$
	Phantom #3	25 mm	4.50 MHz	$28 \pm 2\%$
		40 mm	4.09 MHz	$62 \pm 4\%$
		55 mm	3.46 MHz	$133 \pm 5\%$
	Phantom #4	20 mm	5.00 MHz	$20 \pm 1\%$
		45 mm	4.09 MHz	$106 \pm 5\%$
		60 mm	3.46 MHz	$158 \pm 6\%$
	Ex vivo breast sample	20 mm	5.00 MHz	$170 \pm 11\%$
		25 mm	4.50 MHz	$290 \pm 13\%$
		30 mm	4.50 MHz	$336 \pm 18\%$

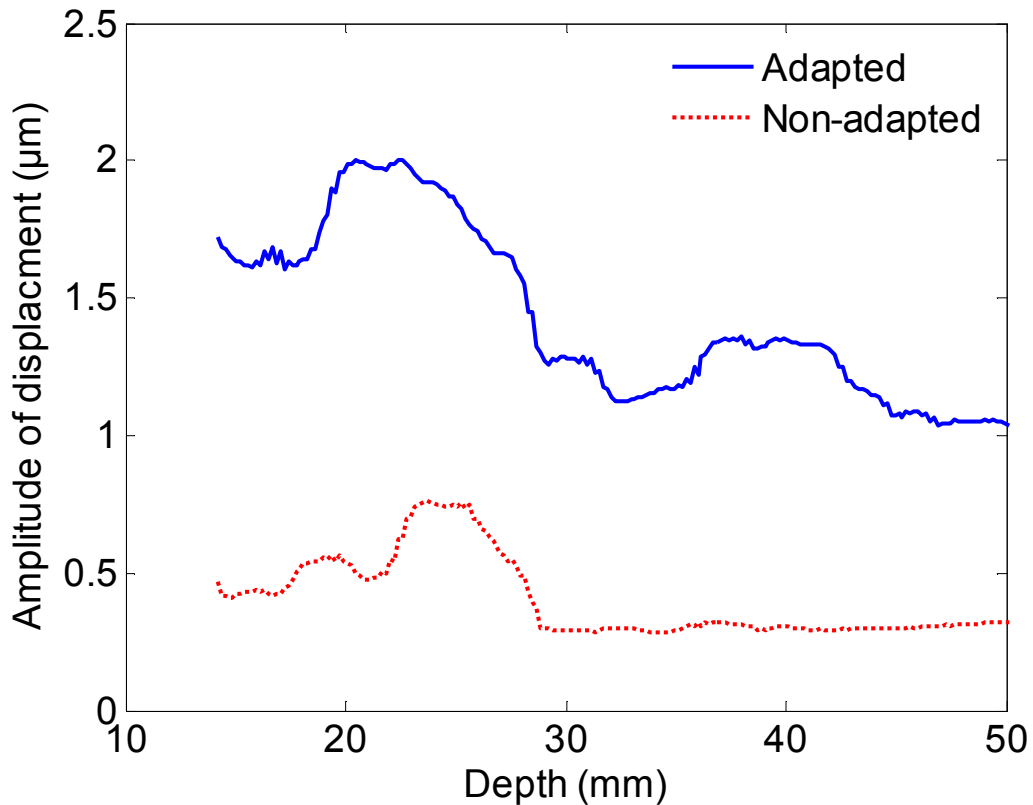


Figure 4-7 Comparison of the amplitude of displacements generated by the adapted ultrasound supersonic beam (AUSB) (solid blue) and the non-adapted sequence (home SSI) (dashed red) generated at 25 mm, 30 mm and 40 mm in the *ex vivo* human breast sample. Displacements were estimated along the plane wavefront at depths between 15 and 50 mm, and at a lateral distance of 10 mm from the push line. Measurements were repeated ten times and mean values are shown (standard deviations are not displayed for visibility).

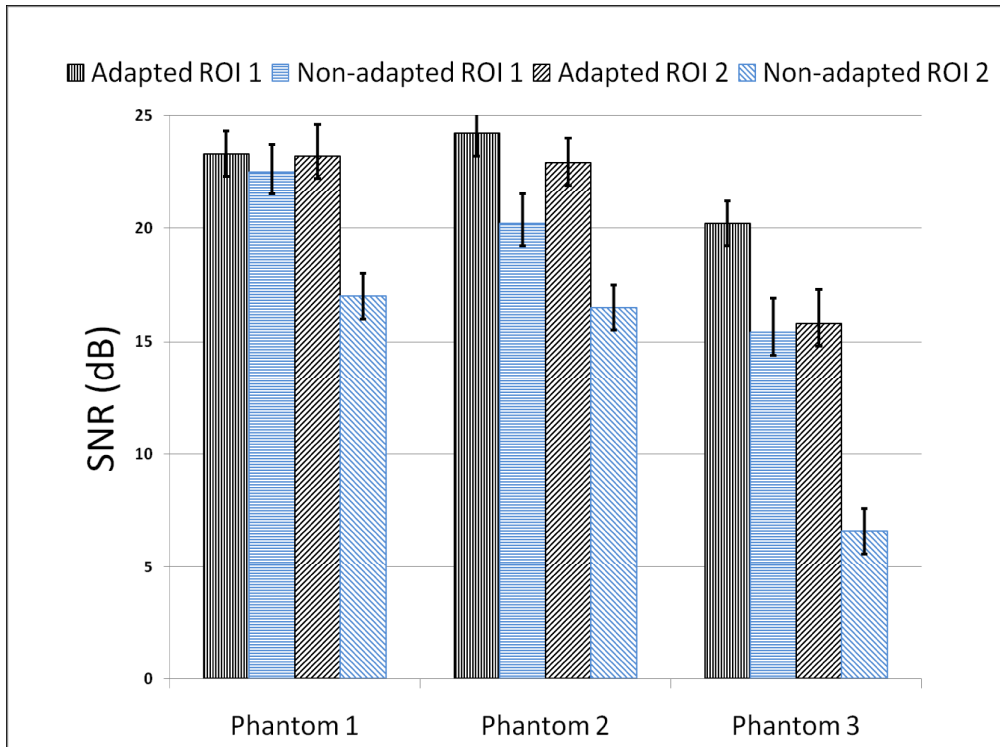
As presented in Table 4-4, shear wave velocities estimated with AUSB were close to those of the non-adapted SSI sequence but overall, standard deviations were smaller in the case of the adapted sequence (*i.e.*, AUSB). For the *ex vivo* breast sample, the velocity obtained with the adapted sequence was 2.1 ± 0.1 m/s, whereas for the non-adapted sequence it was 1.8 ± 0.6 m/s.

Table 4-4 Mean shear wave velocities (m/s) and their corresponding standard deviations in different phantoms and in the *ex vivo* breast sample using adapted and non-adapted SSI sequences.

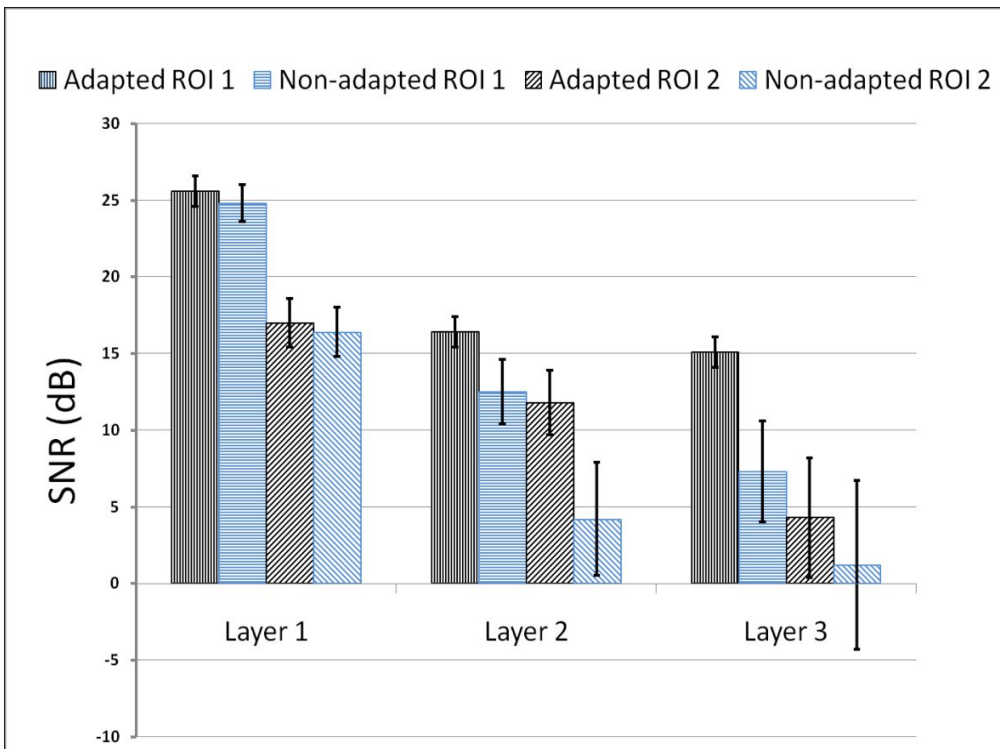
Mean velocity \pm SD (m/s)	Phantom 1	Phantom 2	Phantom 3	Phantom 4			<i>Ex vivo</i> sample
				Layer 1	Layer 2	Layer 3	
Adapted sequence	2.8 \pm 0.3	3.8 \pm 0.3	5.9 \pm 0.4	6.4 \pm 0.3	5.3 \pm 0.4	2.4 \pm 0.6	2.1 \pm 0.1
Non-adapted sequence	2.9 \pm 0.4	3.9 \pm 0.4	6.2 \pm 0.7	6.3 \pm 0.5	4.6 \pm 0.8	1.8 \pm 0.9	1.8 \pm 0.6

The SNR of adapted (AUSB) and non-adapted (home SSI) sequences in two different ROIs for each homogeneous phantom are shown in Figure4-8a. Figure 4-8b and 4-8c shows the SNR with both sequences in different layers of the heterogeneous phantom, and in the case of the *ex vivo* human breast sample, respectively. It is seen that the SNR varies less in ROI #1 (close to the focus push) than ROI #2 (distant from the push) between adapted and non-adapted sequences. In the case of homogeneous phantoms and ROI #1, the SNR was between 20 and 24 dB for adaptive sequences, and between 15 and 22 dB for standard sequences. For the second ROI, the SNR was between 23 and 15 dB for adaptive sequences, and between 17 and 6 dB for non-adapted ones. In the case of the heterogeneous phantom, the SNR degraded as a function of depth (*i.e.*, for deeper layers 2 and 3), and was still better for the adapted sequence. For the *ex vivo* sample, the SNR was improved from 16 dB to 21 dB in ROI #1 by using the adapted AUSB sequence, and from 4 dB to 14 dB in ROI #2. Table 4-5 summarizes SNR values for all phantoms and for the *ex vivo* breast sample.

(a)



(b)



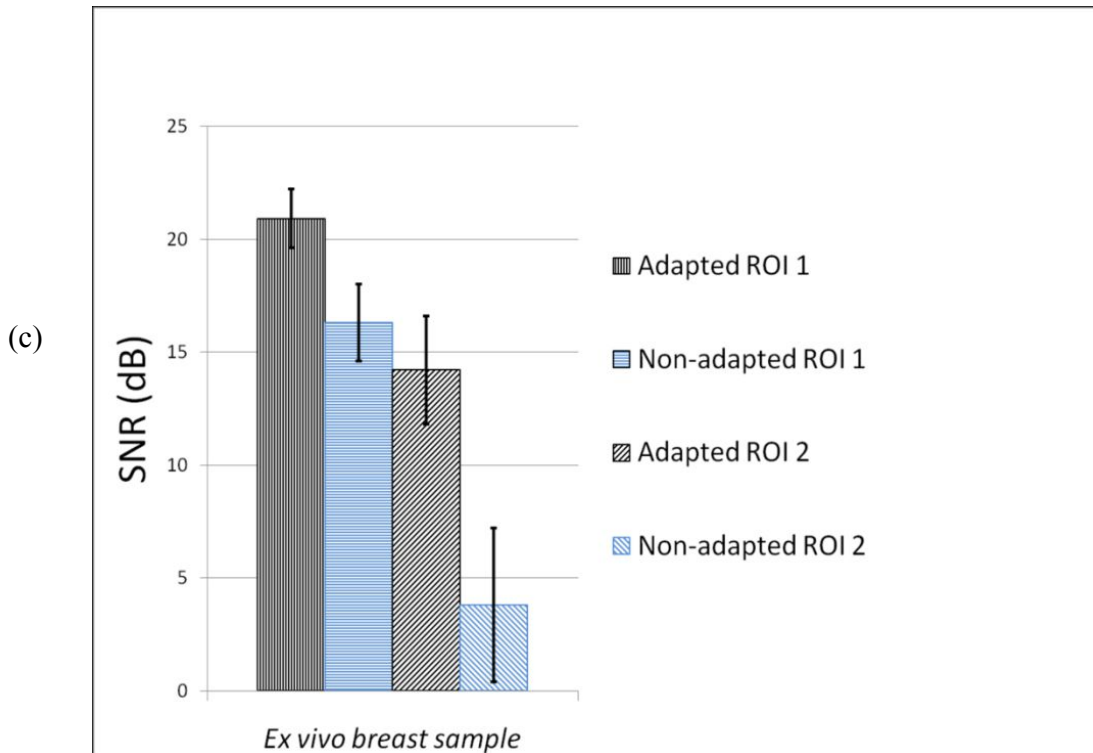


Figure 4-8 SNR of the shear wave velocity field and corresponding standard deviations in two different ROIs (ROI #1 and ROI#2) computed for adapted (AUSB) and non-adapted (home SSI) sequences in the case of homogeneous phantoms (a), the heterogeneous phantom (b), and the ex vivo breast sample (c). ROIs were defined as a rectangle of 15 mm (axially) by 10 mm (laterally) that was positioned at the same depth of the focus push at lateral distances of 2 and 20 mm (from the push location) for ROI #1 and ROI #2, respectively. Vertical (black) and horizontal (blue) lines represent SNRs of ROI #1 obtained for adapted and non-adapted sequences, respectively, and oblique lines signify SNRs of ROI #2 obtained for adapted (right tilted-black) and non-adapted (left tilted-blue) sequences, respectively.

Table 4-5 Estimated SNR (dB) of the shear wave velocity field and their corresponding standard deviations in two different ROIs (ROI #1 and ROI #2) computed with adapted (AUSB) and non-adapted (home SSI) sequences for homogeneous and heterogeneous phantoms, and for the ex vivo breast sample. ROIs were defined as a rectangle of 15 mm (axially) by 10 mm (laterally), and positioned at the same depth of the focus push at lateral distances of 2 and 20 mm (from the push location) for ROI #1 and ROI #2, respectively.

Mean SNR \pm SD (dB)	Phantom 1	Phantom 2	Phantom 3	Phantom 4			<i>Ex vivo</i> sample
				Layer 1	Layer 2	Layer 3	
Adapted ROI 1	23.3 \pm 1.1	24.2 \pm 1.0	20.2 \pm 1.2	25.6 \pm 1.1	16.4 \pm 1.4	15.1 \pm 1.6	20.9 \pm 1.3
Non-adapted ROI 1	22.5 \pm 1.2	20.2 \pm 1.3	15.4 \pm 1.5	24.8 \pm 1.2	12.5 \pm 2.1	7.3 \pm 3.3	16.3 \pm 1.7
Adapted ROI 2	22.3 \pm 1.4	22.9 \pm 1.1	15.8 \pm 1.5	17.0 \pm 1.6	11.8 \pm 2.1	4.3 \pm 3.9	14.2 \pm 2.4
Non-adapted ROI 2	17.0 \pm 2.0	16.5 \pm 2.7	6.6 \pm 3.2	16.4 \pm 1.6	4.2 \pm 3.7	1.2 \pm 5.5	3.8 \pm 3.4

4.6 Discussion

4.6.1 Theoretical modeling

The radiation force is usually generated at the central frequency of the transducer without taking into account the attenuation of the medium and the focus depth. The theoretical model developed in this study predicted the optimal frequency for the generation of enhanced radiation force by considering these latter two parameters (Eq. 4.4). One limitation of this model is that it does not take the frequency response of the transducer into account. To improve the accuracy, the model was weighted by the transducer frequency response (Philips ATL L7-4 in this case). It yielded a theoretical model for the estimation of the optimal frequency for the transducer used in this study. As seen in Figure 4-4, theoretical and

experimental results were in very good agreement. Therefore, we can conclude that this model yielded good predictions of the optimal frequency for the generation of a radiation force.

4.6.2 Experimental results

The amplitude of displacements was on average enhanced by 25% to 45% when comparing the adapted push beam AUPB with the non-adapted ARFI method, at a focus depth of 40 or 45 mm (Table 4-3). At the same depths, gains in displacement magnitude were greater for AUSB versus SSI (43% to 106%). This can be explained by the fact that contrary to AUPB for which only one focus push was optimized, the transmitted frequency for AUSB was chosen optimally at each focus depth thus enhancing the whole wave front by constructive interferences between shear wave sources thus creating a cumulative effect (Bercoff et al., 2004). According to Table 4-3, interesting observations can be made from comparisons of AUSB versus SSI results in the case of the heterogeneous phantom #4. Indeed, the displacement gain for the first focus, which was inside the softest layer, was relatively small (20%). For the second focus inside the medium stiffness layer, the gain was more important (106%), whereas it was maximum (158%) for the third focus in the stiffest layer. This can be explained by the greater attenuations in those bottom layers (see Table 4-2), and by the deepest focuses increasing α in Eq. 4.5. As the impact of the frequency adaptation strategy was more important on SSI than on single push ARFI, we opted to apply only AUSB on the *ex vivo* breast sample, and to compare it to the home implementation of SSI (Table 4-3 and Figure 4-7).

In this study, we did not compare results to those obtained by the method of Elkateb-Hachemi *et al.* (Elkateb Hachemi et al., 2006), which consisted in increasing the push duration and transducer voltage, due to the risk of damaging the sample material before histopathology

(Zhao et al., 2012). In (Elkateb Hachemi et al., 2006), authors selected high intensity focused ultrasound (HIFU) transducers that are typically used for thermal therapy. This type of transducers is designed to withstand high voltage amplitudes and long pulse durations (Siegal et al., 2001). Contrary to (Elkateb Hachemi et al., 2006), we used an imaging transducer (ATL L7-4) for the generation of the radiation force, which is not a power transducer.

When designing this study, we opted to test two different methods for estimating attenuation coefficients α_1 (Eq. 4.5). Because the first method requiring the use of a hydrophone (gold standard) cannot be easily be applied to complex heterogeneous media with varying attenuations (i.e., most in vivo measurements), a second well accepted method (spectral shift method) based on the down shift of the central frequency was implemented. This method does not require the use of any extra instrumentation and has been clinically validated (Fujii et al., 2002; Taylor et al., 1986). Both methods gave similar results (Table 4-2), thus justifying the use of the spectral approach to determine optimal frequencies with Eq. 4.4 for the generation of radiation pressures. For future clinical use, the protocol may be implemented as follows. First, a B mode image is acquired for the localization of the pushing region. Then, the attenuation at the focus push is estimated directly from the RF data using the spectral shift method, and the optimal frequency computed by the prediction model. Finally, the adapted radiation force is generated, and shear waves are tracked using ultrafast plane wave imaging.

Overall, the theoretical model of Eq. 4.4 yielded good predictions of the optimal frequency (see Figure 4-4), and shear wave velocities were in good agreement to those obtained for agar-gelatin phantoms with similar concentrations (Gennisson et al., 2006). Velocities for adapted and non-adapted sequences (see Table 4-4) were similar except for the

second and third layers of the heterogeneous phantom, and to a lesser extent for the *ex vivo* breast sample. This observation may be due to low SNR in these samples (see Figure 4-8b and 4-8c and Table 4-5), which likely affected the quality of the RF signal tracking. It is noticeable that shear wave velocities within the *ex vivo* breast sample were in good agreement with those found in the literature (Tanter et al., 2008; Tozaki, Isobe, et al., 2011).

4.7 Conclusion

Frequency adaptation is a complementary technique that may be used for the optimization of displacement amplitude in ultrasound elastography. This technique can be used safely to optimize the deposited local energy, without the risk of damaging the tissue or the transducer. This technique improves the SNR of the shear wave velocity field for better estimations of mechanical parameters. We found that in all phantoms and in the *ex vivo* breast sample, regardless of their attenuation or the focus depth, the SNR obtained with adapted sequences were better than those measured using standard sequences. The gain in displacement magnitudes with adapted sequences varied between 20% and 336%; the benefit of using the SSI adapted sequence was particularly evident in the case of the heterogeneous breast tissue sample.

4.8 Acknowledgements

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (CHRP-365656-09) and by the Canadian Institutes of Health Research (CPG-95288). It is now supported by the Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT-PR-174387)

Chapitre 5 : Generation of remote adaptive torsional shear waves with an octagonal phased array to enhance displacements and reduce variability of shear wave speeds: Comparison with quasi-plane shear wavefronts

5.1 Avant propos

Une des principales limites des techniques basées sur les ondes de cisaillement générées à distance par la pression de radiation acoustique comme ARFI (Nightingale. et al., 2001) et SSI (Bercoff et al., 2004) est la forte atténuation, ce qui affecte grandement la caractérisation mécanique des tissus (Deffieux et al., 2009; Palmeri et al., 2008). Comme il a été énoncé dans le précédent chapitre, certaines études (Calle et al., 2005; Elkateb Hachemi et al., 2006) ont proposé d'augmenter la durée et/ou l'amplitude (la tension) de l'excitation afin de contrer l'atténuation du signal. Cette approche reste toutefois limitée à cause des seuils acoustiques imposés par la FDA pour les applications *in vivo* qui peuvent être facilement dépassés (Doherty et al., 2013). Dans l'étude précédente (Chapitre 4), nous avons proposé d'ajuster la fréquence de génération des ondes de cisaillement à la fréquence optimale au lieu de la fréquence centrale du transducteur afin de contrecarrer l'atténuation. Tanter *et al.*, (Tanter et al., 2008) et Pengfei *et al.*, (Song *et al.*, 2012), proposent quant à eux de générer des ondes de cisaillement à plusieurs endroits afin de compenser l'effet de l'atténuation.

Dans la deuxième partie de cette thèse, une méthode inspirée des travaux antérieurs (Ekeom et al., 2013), est proposée afin de contrer la forte atténuation des ondes de cisaillement quasi-planes. Cette dernière consiste à générer des ondes de torsion adaptatives. Un prototype

expérimental a été conçu à cet effet, et les ondes de torsion sont reconstruites en post-traitement par combinaison linéaire des ondes quasi-planes en se basant sur le principe de superposition (Fink, 1992). Les ondes de torsions ont été générées expérimentalement dans plusieurs fantômes homogènes et hétérogènes, et les résultats obtenus ont été comparés à ceux donnés par les ondes de cisaillement quasi-planes. Les résultats démontrent que les amplitudes des déplacements générés par les ondes de torsion sont jusqu'à 3 fois plus grandes que celles générées par les ondes quasi-planes, et que le rapport signal sur bruit a été grandement amélioré. De plus, l'étude dans le domaine fréquentiel montre que les ondes de torsion peuvent faire résonner les inclusions, ce qui rehausse davantage le contraste entre l'inclusion et le milieu environnant. Cette technique offre la possibilité de développer une nouvelle méthode de caractérisation tissulaire dans le cadre de la technique SWIRE (Hadj-Henni et al., 2012; Hadj-Henni. et al., 2010) pour le dépistage précoce du cancer du sein.

Contributions:

En tant qu'auteur principal de cet article, Abderrahmane Ouared a développé les algorithmes informatiques nécessaires pour la validation du modèle théorique, adapté le modèle des éléments finis au problème étudié, conduit toutes les simulations et les expérimentations et rédigé le manuscrit. Dr Emmanuel Montagnon a contribué dans le développement du modèle des éléments finis ayant servi à la validation de l'algorithme de reconstruction. Dr Guy Cloutier a supervisé le travail effectué et a été le directeur de recherche de ce projet.

État de soumission:

L'article présenté dans ce chapitre a été rédigé par Abderrahmane Ouared, Emmanuel Montagnon et Guy Cloutier, et a été accepté (sous presse) pour publication dans le journal *Physics in Medicine and Biology* après évaluation par comité de pairs.

Submission state:

The article presented in this chapter was redacted by Abderrahmane Ouared (1st author), Emmanuel Montagnon and Guy Cloutier, and was accepted (In press) for publication in journal *Physics in Medicine and Biology* after evaluation.

5.2 Abstract

A method based on adaptive torsional shear waves (ATSW) is proposed to overcome the strong attenuation of shear waves generated by a radiation force in dynamic elastography. During the inward propagation of ATSW, the magnitude of displacements is enhanced due to the convergence of shear waves and constructive interferences. The proposed method consists in generating ATSW fields from the combination of quasi-plane shear wavefronts by considering a linear superposition of displacement maps. Adaptive torsional shear waves were experimentally generated in homogeneous and heterogeneous tissue mimicking phantoms, and compared to quasi-plane shear wave propagations. Results demonstrated that displacement magnitudes by ATSW could be up to 3 times higher than those obtained with quasi-plane shear waves, that the variability of shear wave speeds was reduced, and that the signal-to-noise ratio of displacements was improved. It was also observed that ATSW could cause mechanical inclusions to resonate in heterogeneous phantoms, which further increased the displacement contrast between the inclusion and the surrounding medium. This method opens a way for the development of new noninvasive tissue characterization strategies based on ATSW in the framework of our previously reported shear wave induced resonance elastography (SWIRE) method proposed for breast cancer diagnosis.

Keywords – Dynamic elastography imaging; Adaptive shear waves; Displacement enhancement; Ultrasound radiation force..

5.3 Introduction

Remote excitation techniques use acoustic radiation force to generate shear waves in dynamic elastography (Rudenko et al., 1996; Sarvazyan et al., 2010; Sarvazyan et al., 1998). This strategy posed the framework of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging, which combines dedicated beamforming to remotely induce shear waves and imaging sequences for subsequent tracking (Nightingale et al., 2003; Nightingale et al., 2002; Nightingale et al., 2001). Supersonic Shear Imaging (SSI), on the other hand, allows multipoint focalization of a radiation pressure at different depths on the same axial line to produce quasi-plane shear wavefronts (Bercoff et al., 2004). Constructive interferences between each source generated at different depths create wavefronts with greater magnitudes (Bercoff et al., 2004). Remote dynamic ultrasound elastography methods implemented on commercial scanners, such as ARFI and SSI, mainly rely on estimating elasticity of the probed medium by tracking the shear wave velocity, which is related to the tissue elasticity through $E \approx 3 \mu$ and $\mu = \rho v_s^2$ (E : Young's modulus, μ : shear modulus, ρ : density and v_s : velocity of propagating shear waves). In some other techniques (S. Chen et al., 2013; X. Chen et al., 2013), viscoelasticity could be assessed by estimating the shear wave velocity at different frequencies and by fitting the data to a basic rheological model. Another approach (Montagnon et al., 2014) consisted of estimating viscoelastic properties through the solution of an inverse shear wave propagation problem using analytical modeling or the finite element method (FEM).

However, one problem of dynamic elastography techniques using remote palpation (*i.e.*, an acoustic radiation force) is the strong attenuation of shear waves with the propagation

distance (Deffieux et al., 2009; Palmeri et al., 2008). This attenuation can be related to the type of shear waves generated (*i.e.*, circular, quasi-planar, etc...) and to the properties of the propagation medium (*i.e.*, viscosity, dispersion and scattering). On a few millimeters, the amplitude and signal-to-noise ratio (SNR) of estimated displacements considerably decrease. This causes the tracking of shear waves and estimation of shear moduli difficult or even impossible, which affects biological tissue characterization (Deffieux et al., 2009). Note that the same observation applies to viscosity estimates where good displacement SNR is also necessary for optimum assessment (Montagnon et al., 2014).

As the amplitude of the induced displacement field depends on the deposited energy produced by the radiation force (Nightingale. et al., 2001), one strategy to counterbalance the effect of tissue attenuation is to enhance the intensity of the radiation pressure. This may be achieved by increasing the push duration and/or the excitation amplitude of the transducer (Calle et al., 2005; Elkateb Hachemi et al., 2006). This approach, however, is limitative due to Food and Drug Administration (FDA) thresholds imposed for *in vivo* applications (Barnett et al., 2000), and because of safety limits to assure the integrity of transducer elements. In (Song et al., 2012; Tanter et al., 2008), it was proposed to repeat the data acquisition with different push beam locations to compensate the attenuation. Another strategy was to adapt the excitation frequency of the radiation source to optimize its intensity (Ouared. et al., 2015). Optimizing the radiation force to compensate for the attenuation of biological tissues is still a timely issue.

The present study is inspired by the work of (Ekeom et al., 2013). In the latter report, an adaptive torsional shear wave (ATSW) method was proposed to amplify tissue displacements and to promote mechanical resonance in the case of a heterogeneous medium containing an

inclusion, such as a breast lesion. The concept of using torsional shear waves to induce a mechanical resonance and an amplification of tissue displacements was recently proven *in vivo* in a volunteer with a breast fibroadenoma (Hadj-Henni et al., 2012). In this study, an oscillating cup applied on the surface of the woman breast was used to induce polarized torsional waves. In the current study, various strategies for the generation of ATSWs with a mimicked octagonal transducer array were investigated to enhance tissue displacements, shear wave velocity accuracy, and the SNR. The proposed method was tested on viscoelastic homogeneous and heterogeneous phantoms containing soft and hard inclusions. Data processing was performed in the temporal and frequency domains to determine resonance frequencies of mechanical heterogeneities and to assess the increase in displacements at specific frequencies. The amplitude of displacements obtained with the ATSW method reached 3.5 times those generated by quasi-plane shear waves.

5.4 Materials and methods

The theoretical concept of an octagonal phased array consisting of 8 linear segments of transducers with 256 elements each (total of 2048 elements) was recently introduced by our team to generate ATSWs (Ekeom et al., 2013). To mimic this octagonal probe, an experimental prototype was made using a linear array transducer with 128 elements (ATL L7-4, Philips, Bothell, WA, USA) controlled by an ultrasound research scanner (model V1, Verasonics Inc., Redmond, WA, USA). Several quasi-plane shear wavefronts were generated iteratively and combined in post-processing using a reconstruction algorithm. The accuracy of the reconstruction method was evaluated with FEM simulations. Figure 5-1 illustrates the whole experimentation protocol.

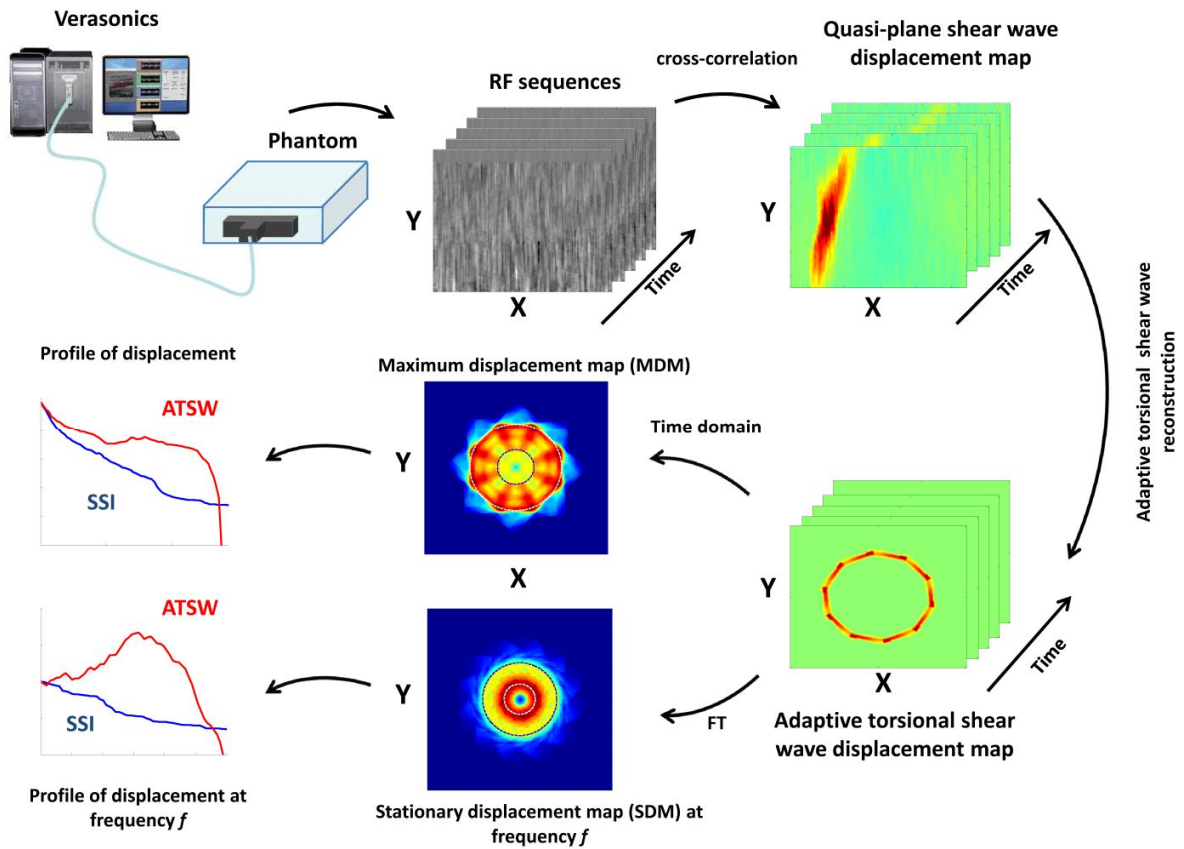


Figure 5-1: Schematic illustration of the experimental setup and data post-processing.

5.4.1 Adaptive torsional shear waves

Torsional waves can be generated by combining several quasi-plane shear wavefronts around a closed path (Figure 5-2). During their inward propagation, these wavefronts are combined and generate interferences (see Fig. 9 of (Ekeom et al., 2013) for a theoretical description). The amplitude of displacements with such strategy can be enhanced by constructive interferences. Due to the small amplitude of shear wave induced displacements, we assumed linear acoustic conditions to describe the propagation of shear waves. In this case, if U_1 and U_2 are the displacements induced by shear wave fields S_1 and S_2 , respectively, then $U_1 + U_2$ can be considered as the total displacement induced by the shear wave field $S_1 + S_2$

(superposition principle) (Fink, 1992). Thus, to mimic the generation of ATSWs according to the theoretical concept of the octagonal probe of (Ekeom et al., 2013) and the frequency adaptation method of (Ouaed. et al., 2015), eight quasi-plane shear wavefronts were generated separately and combined linearly in post-processing, as in (Hah et al., 2012; Hazard et al., 2012) for the case of the crawling wave dynamic elastography method.

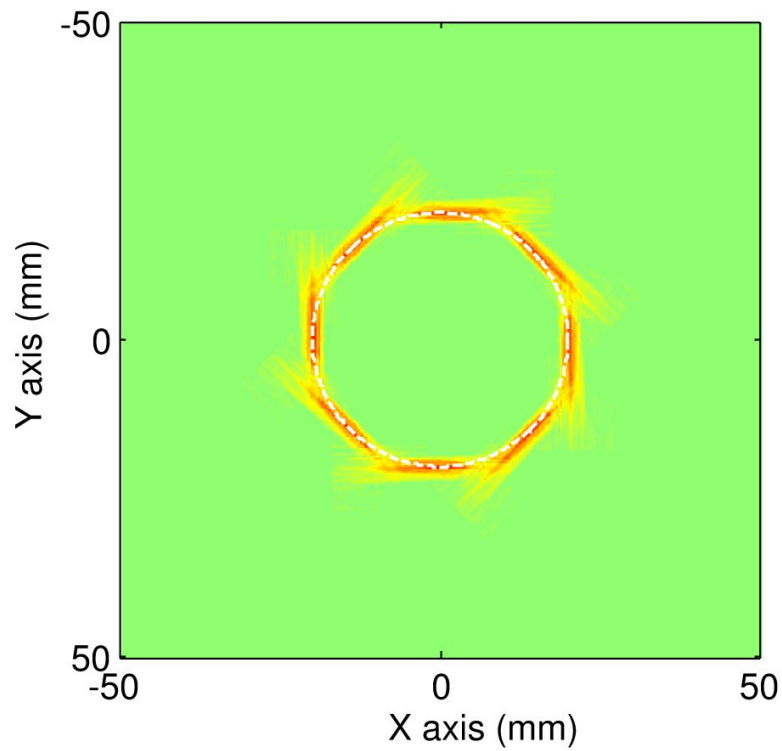


Figure 5-2: Schematic illustration of the combination of the eight quasi-plane wavefronts around a closed path (dashed white circle) to generate the adaptive torsional shear wave (ATSW).

5.4.2 Ultrasound transducer characterization

To assure that FDA thresholds for *in vivo* medical ultrasound applications are not exceeded (Barnett et al., 2000), we experimentally determined the maximum intensity (I_{SPPA}), the time average intensity (I_{SPTA}) and the mechanical index (MI) (Acevedo et al., 2002) of the acoustic parameters used in this study. As mentioned previously, the transducer used in the whole experimentation protocol was an ATL L7-4 (central frequency $f_c = 5$ MHz, bandwidth at full width half maximum = 3.5 MHz, and the pitch was 0.308 mm). The excitation amplitude (transducer voltage) used to generate the radiation force was fixed at 30 volts. The radiation force was created at 5 MHz and focused for these specific measurements at 30 mm in degassed water at room temperature (23.2 °C). The burst duration of the excitation sequence was 100 μ s. See (Ouaed. et al., 2015) for details on the protocol used to measure I_{SPPA} , I_{SPTA} and MI with a hydrophone. See the Appendix for equations considered for those calculations.

5.4.3 Fabrication of phantoms and determination of their shear moduli

Six biological tissue mimicking phantoms with different mechanical properties were fabricated to assess the performance of the ATSW method. They consisted in three homogenous blocks of gel (phantoms #1, #2 and #3) and three heterogeneous ones (phantoms #4, #5 and #6). Phantoms #4 and #5 were constituted of a surrounding medium with a cylindrical inclusion at its center (radius of inclusions = 5 mm), and phantom #6 was made of three different parts (Figure 5-3). All phantoms had the same volume (1000 cm³) and were made with agar (product N° A-9799, Sigma–Aldrich Chemical, St Louis, Mo, USA) and gelatin (product N° G-2500, Sigma–Aldrich Chemical) mixtures with different concentrations following the protocol described in (Genisson et al., 2006). Samples were taken from each

gel mixture used to fabricate surrounding media, inclusions and the complex phantom #6 to estimate their shear moduli according to the time of flight algorithm applied on propagating shear waves, using the method of (Bercoff et al., 2004). Table 5-1 summarizes details on concentrations used for the preparation of each phantom and their corresponding shear moduli. Percentages are in proportion of the water weight.

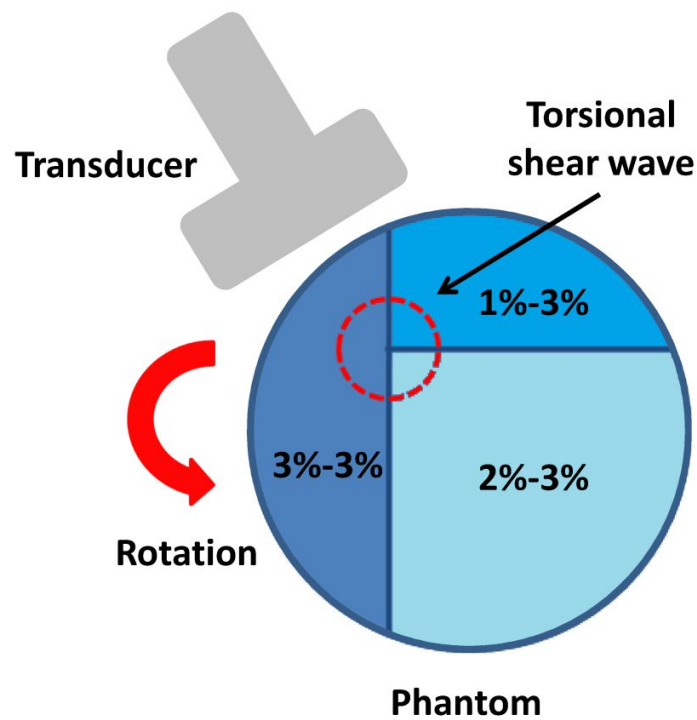


Figure 5-3: Schematic representation of the complex heterogeneous phantom #6. Torsional shear waves were generated around an eccentric closed circular path by moving the position of the transducer. Percentages represent proportions of agar and gelatin.

Table 5-1: Concentrations of agar and gelatin used for fabricating each phantom and their corresponding elasticity moduli. Proportions are relative to the water weight.

Phantoms		# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6
Concentration	Surrounding (agar – gelatin)	2% - 3%	3% - 4%	4% - 5%	3% - 4%	3% - 4%	N/A
	Inclusion (agar – gelatin)	N/A	N/A	N/A	2% - 3%	4% - 5%	N/A
	Complex medium (agar – gelatin)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3% - 3% 2% - 3% 1% - 3%
Elasticity	Surrounding	6.3 kPa	21.6 kPa	37.5 kPa	21.6 kPa	21.6 kPa	N/A
	Inclusion	N/A	N/A	N/A	6.3 kPa	37.5 kPa	N/A
	Complex medium	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	5.7kPa 4.2 kPa 2.1 kPa

5.4.4 Production of frequency adapted quasi-plane shear waves and tracking of tissue displacements

Eight quasi-plane shear wavefronts were remotely generated at eight different positions around a circular path (Figure 4). At each position, the wavefront was produced by a homemade implementation similar to the SSI technique (Mach number = 100) (Bercoff et al., 2004), called Adaptive Ultrasound Supersonic Beam (AUSB) (Ouared. et al., 2015). Each quasi-plane wavefront was produced by three focused radiation pressure pushes 2 mm apart from each other. The focal spot size of each focus was approximately 8 mm. For each focus, we optimized the energy delivery by adapting the excitation frequency applied on the transducer by considering the theoretical model of (Ouared. et al., 2015) and experimental

measurements of the attenuation coefficient of the medium. The attenuation coefficient was estimated from acquired radio frequency (RF) data using the spectral shift method (Mamou et al., 2013; Narayana et al., 1983a).

As used earlier for the determination of acoustic intensities, the transducer excitation voltage was fixed at 30 volts for the whole experimental protocol. The number of firing cycles at each frequency was adjusted to the closest integer to obtain a push duration of approximately 100 μ s. Tracking of shear waves (imaging phase) was performed immediately after the pushing phase using the ultrafast plane wave imaging method described in (Montagnon et al., 2014), allowing retrospective image reconstruction at a frame rate of 4000 Hz. After estimating displacements from acquired RF data using a one-dimensional (1D) normalized cross-correlation algorithm implemented on GPU (graphic processing units) (Montagnon et al., 2012c), 2D displacement images in the temporal domain were obtained, as in (Hadj-Henni. et al., 2010; Schmitt. et al., 2011). Measurements were repeated ten times and mean values and standard deviations were reported.

5.4.5 Reconstruction of frequency-adapted torsional shear wave patterns

As mentioned previously, the circular ATSW fields were reconstructed from quasi-plane shear wavefronts by considering the linear superposition of displacement maps. The eight quasi-plane wavefronts, produced by the home-implemented AUSB sequence, were generated separately by moving the transducer around the phantom and combined to form a circular path (Figure 5-2), as theoretically depicted in (Ekeom et al., 2013). The transducer was mechanically rotated around phantoms at locations P1 to P8 using a 3D positioner (Figure 5-4). Each AUSB wavefront was considered to be generated simultaneously. Linearly

superposed displacement fields accounted for all constructive and destructive shear wave interferences. The ATSW displacement field is a vector field, and as phantoms #1 to #5 were either homogeneous or constituted of an inclusion located at their center position, the different wavefront paths were similar. Therefore, there was no phase difference in the generation of the different quasi-plane wavefronts and the sum of all displacements at the center was thus zero, as illustrated in examples given below (see Results). In the case of the phantom #6, propagation paths of the different wavefronts were not similar due to the heterogeneity of the medium and absence of axis symmetry. Therefore, phases (delays) were introduced to generate the different quasi-plane wavefronts. A first sequence with a zero phase was done to characterize each propagation path, and a second sequence was fired and adjusted by introducing estimated phases to take delays into consideration.

For homogeneous phantoms (phantoms #1, #2 and #3), three circular ATSWs with different radii ($R_{ATSW} = 10, 15$ and 20 mm, where R_{ATSW} is the radius of the circular path) were generated. In the case of heterogeneous phantoms #4 and #5, only one circular ATSW was generated around inclusions with $R_{ATSW} = 15$ mm. In this case, the ATSW field and the inclusion had the same center and were assumed to be concentric. An eccentric circular path with $R_{ATSW} = 20$ mm was considered in the case of the complex phantom #6. From 2D ATSW displacement maps, the maximum amplitude at each pixel of the image over time was defined to produce the maximum displacement map (MDM). Stationary displacement maps (SDM) were also computed from the complex amplitude of each pixel at a specific frequency using the Fast Fourier Transforms (FFT), as in (Hadj-Henni. et al., 2010; Schmitt et al., 2013; Schmitt. et al., 2011) (Figure 5-1). MDM images were normalized to its maximum displacement at the same depth as the central focused push at a lateral distance of 3.6 mm,

which corresponded to the beginning of the generated wavefront (Figure 5-5) as shear waves are not present in the push beam region (Bercoff et al., 2004; Song et al., 2012; Tanter et al., 2008). In the case of SDM, each map was normalized to the amplitude of displacements at the same position as for MDM, but at the corresponding frequency analyzed

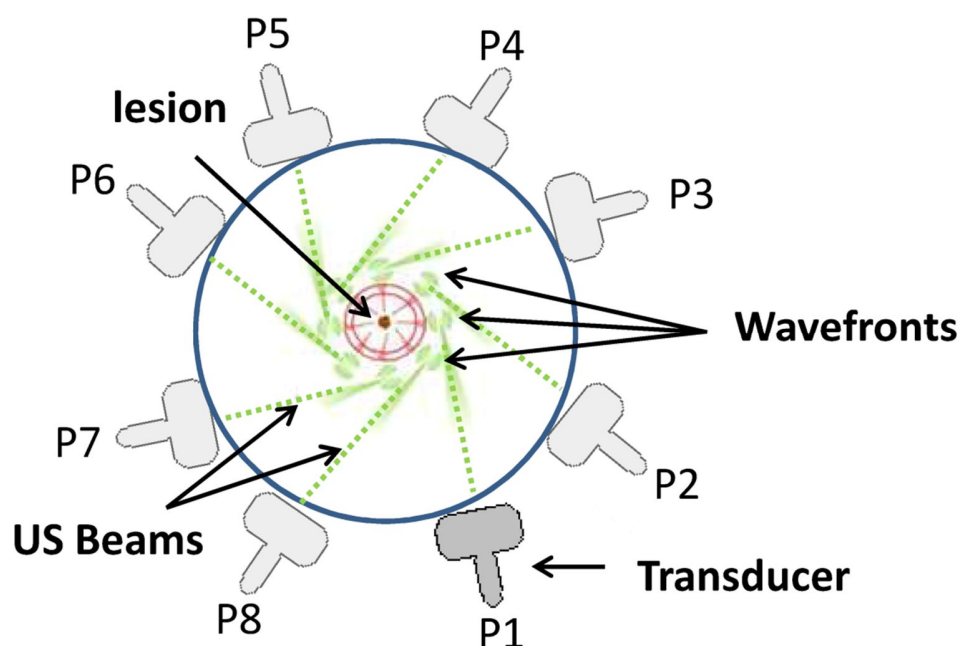


Figure 5-4: Schematic representation of the mechanical rotation of the ultrasound transducer around the phantom from position 1 (P1) to position 8 (P8).

To quantify the benefit of the ATSW strategy over AUSB, the relative displacement (RD) at a given distance from the push beam was computed as the ratio of the amplitude at that location to the amplitude at the focused push (see Eq. 5.4 in Appendix). The displacement SNR was also evaluated in regions of interest (ROI) defined as a rectangle of 10 mm (axially) by 3 mm (laterally), localized at the same depth as the focused push at lateral distances (from the push location) of 5, 10 and 15 mm for ATSW with $R_{ATSW} = 10, 15$ and 20 mm,

respectively. The SNR was computed as the ratio of the mean displacement by its standard deviation (Nightingale et al., 2002). Finally, to assess the impact of the enhancement in displacements on the shear modulus measurements, the shear wave velocity of AUSB and ATSW (with $R_{ATSW} = 20$ mm) methods were measured in two different ROIs of homogeneous phantoms (phantoms #1, #2 and #3), using the time-of-flight algorithm (Bercoff et al., 2004). ROIs were defined as a rectangle of 10 mm (axially) by 5 mm (laterally), located at the same depth as the focused push and at lateral distances (from the push location) of 1 mm for the first ROI and 13 mm for the second one. For each phantom, experiments were repeated ten times and averaged results (RD , SNR and shear wave velocities) are reported

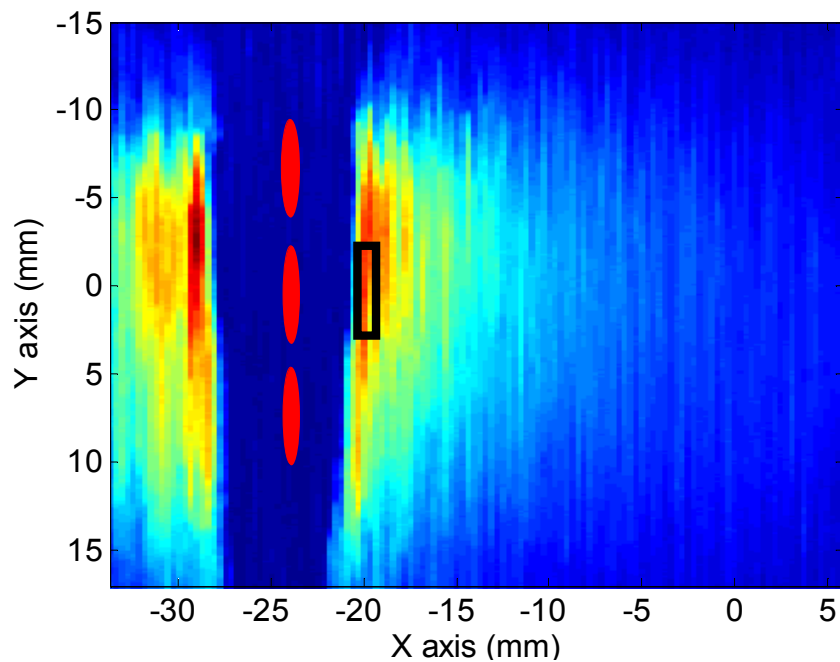


Figure 5-5: Example of the maximum displacement map (MDM) of a quasi-plane shear wave used in the reconstruction of the adaptive torsional shear wave strategy. The three red ellipses illustrate where focused pushes were produced. The maximum amplitude of the displacement at the same depth as the central focused push, and at a lateral distance of 3.6 mm (black rectangle), was used for the normalization.

5.4.6 Finite element method modeling

The aim of the FEM simulation was 1) to validate the reconstruction code and to show that displacement fields reconstructed from simulated quasi-plane shear waves were equivalent to a torsional shear wave created with focused pushes generated simultaneously around a closed path, 2) to validate experimental results. Quasi-plane shear wave and circular adaptive torsional shear wave propagations were simulated in 2D by finite element modeling (COMSOL Inc., ver. a3.5, Burlington, MA, USA). First, eight quasi-plane shear wave fronts originating from different positions around the circular path were simulated individually. Two simulation strategies were thereafter considered. The first circular adapted torsional wavefront ($R_{ATSW} = 20$ mm) was simulated by eight focused pushes generated simultaneously in the FEM model. The second circular adaptive torsional shear wave front (same radius) was reconstructed (using the linear superposition reconstruction algorithm) from the above mentioned eight simulated quasi-plane shear wavefronts distributed around the circular path.

These different shear wave propagation patterns were generated by imposing a transient displacement (Figure 5-6) at each node defining the region of focused pushes, which was modeled as an ellipse with long and short axis diameters of 6 and 2 mm, respectively. The propagation medium was assumed isotropic, linear, homogeneous with the same value of the shear modulus of phantom #2 ($\mu = 7.2$ kPa), which was arbitrary chosen, and modeled as a finite square region (1×1 m²) much larger than the radius R_{ATSW} to avoid undesirable reflections at boundaries. An extra fine mesh element size was used; it was fixed at one third of a millimeter. The time step was selected at 0.1 ms, which corresponds to a frame rate of 10 kHz. All FEM simulations were performed in the time domain and consequently the viscous

component was not taken into account. Displacement amplitudes were normalized relative to the amplitude of displacement at the focused push.

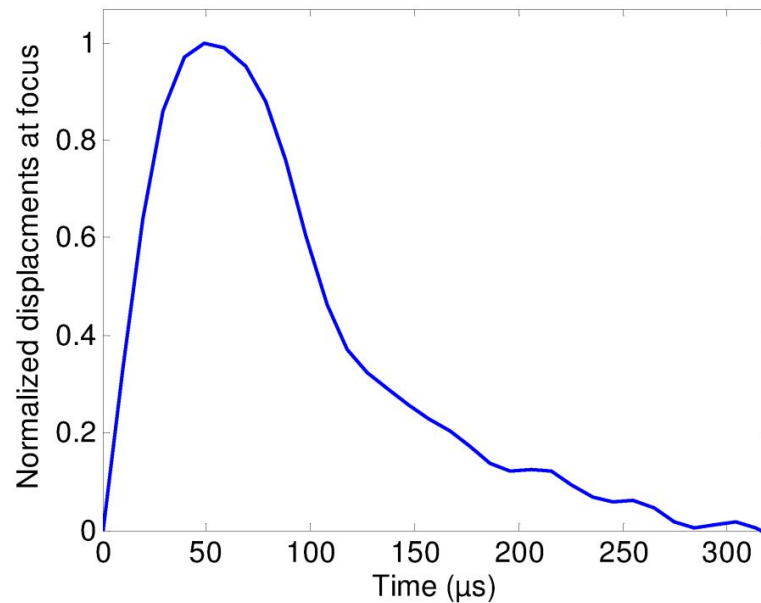


Figure 5-6 : Normalized temporal displacement at the focus of the transient excitation

5.5 Results

5.5.1 Validation of the reconstruction algorithm with the finite element method

Figure 5-7(a) shows the MDM of a simulated (FEM) quasi-plane shear wavefront, whereas Figure 5-7(b) presents the MDM of the simulated circular adaptive torsional shear wavefront obtained by superposing eight quasi-plane shear waves generated simultaneously in a medium corresponding to phantom #2. Globally, similar patterns of displacements as panel (b) are depicted in panel (c), which represents the MDM obtained by finite element modeling of circular ATSW. Panel (d) depicts the experimentally reconstructed MDM assuming linear superposition (also for the case of phantom #2). Black arrows on this figure represent the

propagation distance beginning at the foremost left sided focused push location (shear wave source).

By convention, in upcoming figures, simulation results are depicted by blue lines whereas experimental data are in red. Figure 5-8(a) illustrates simulated displacements along the propagation distance (black arrows of Figure 5-7). One can observe similarities between reconstructed (dashed blue) and FEM simulated (solid blue) ATSW. The correlation coefficient between these profiles of displacements was $R^2 = 0.97$, whereas mean and maximum relative errors (RE) computed with Eq. 5.5 in Appendix were 0.5% and 11.3%, respectively. At the opposite, the simulated quasi-plane wavefront (dotted blue) depicted a strong attenuation with distance. Figure 5-8(b) compares displacements along the propagation distance between simulated (dashed blue) and experimental (dashed red) ATSW reconstructed profiles. The correlation coefficient between the two profiles was $R^2 = 0.87$, the mean RE was 16.2%, and the maximum RE was 31.6%.

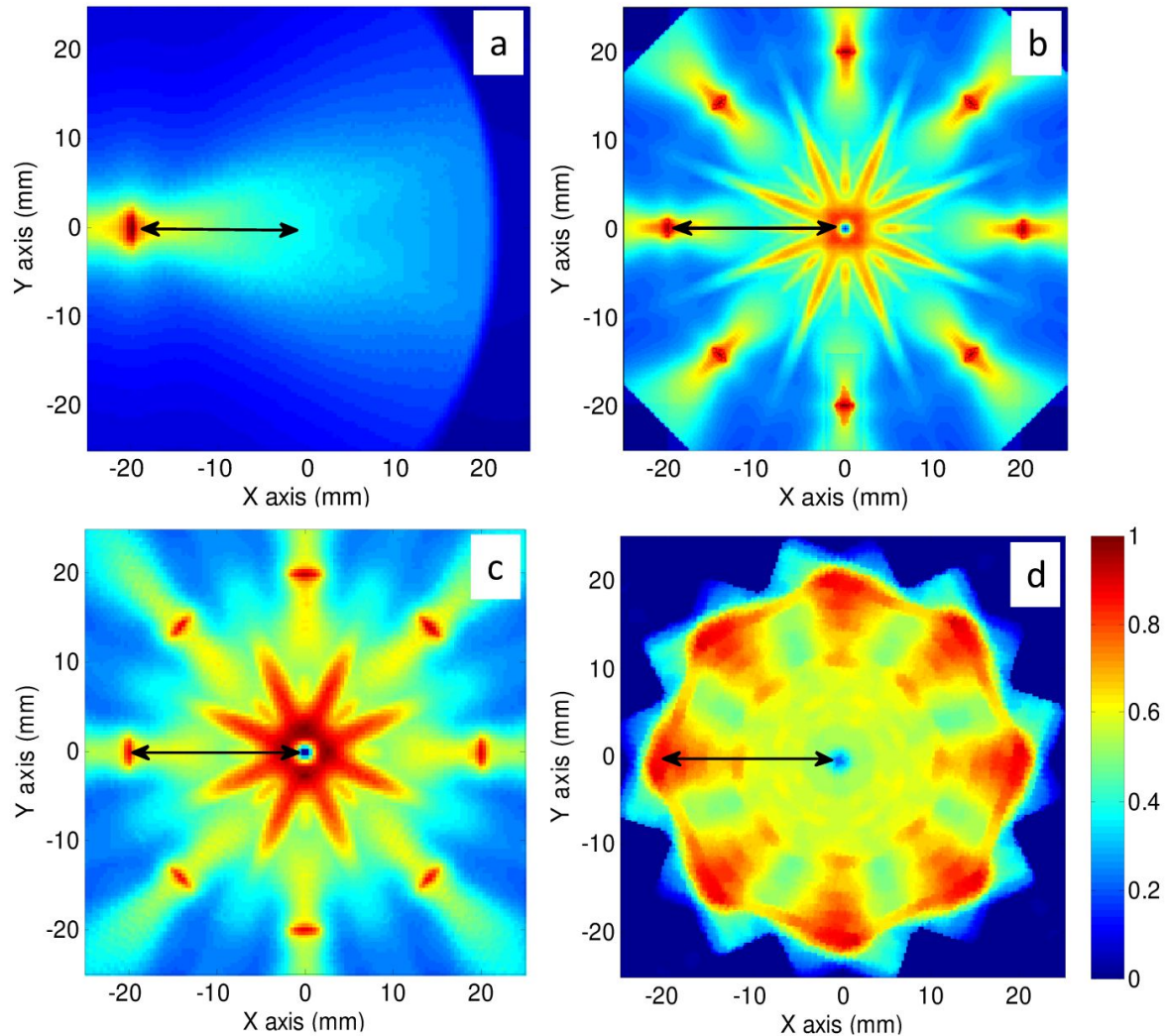


Figure 5-7 : (a) Maximum displacement map (MDM) of simulated (FEM) quasi-plane shear wavefront (zoomed with respect to other panels), (b) MDM of reconstructed adaptive torsional shear wavefront by considering eight simulated quasi-plane shear wavefronts as in (a) around a circular path, (c) MDM of FEM simulated adaptive torsional shear wavefront, and (d) MDM of experimental adaptive torsional shear wavefront in the case of phantom #2. Black arrows represent the propagation distance beginning at the shear wave source. MDM images were normalized to its maximum displacement amplitude at the same depth as the center of the focused push, at a lateral distance of 3.6 mm, which corresponded to the beginning of the propagation of the generated wavefront.

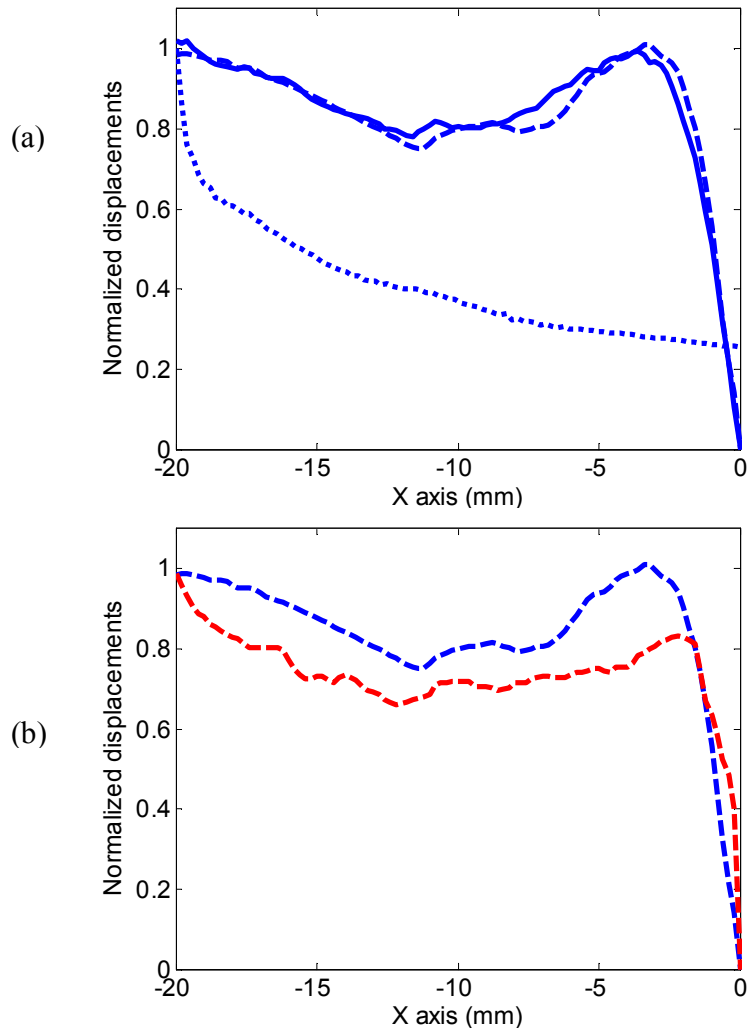


Figure 5-8 Normalized maximum displacement profiles along black arrows in Figure 5-6 as a function of the traveled distance from the foremost left-sided shear wave source. (a) Comparison between displacements of the simulated quasi-plane shear wavefront corresponding to Figure 5-6(a) (dotted blue), reconstructed simulated adaptive torsional shear wavefront of Figure 5-6(b) (dashed blue), and FEM simulated adaptive torsional shear wavefront of Figure 5-6(c) (solid blue). (b) Comparison between simulated (dashed blue) and experimental (dashed red) maximum displacements corresponding to Figure 5-6(b) and 5-6(d), respectively. MDM images were normalized to its maximum displacement amplitude at the same depth as the center of the focused push, at a lateral distance of 3.6 mm, which corresponded to the beginning of the propagation of the generated wavefront.

5.5.2 Safety consideration

Experimental measures of the maximum intensity (I_{SPPA}) for selected firing conditions was $96 \pm 1 \text{ W.cm}^{-2}$, that of the average intensity (I_{SPTA}) was $9.6 \pm 0.2 \text{ mW.cm}^{-2}$, and the mechanical index (MI) was 0.27 ± 0.01 . These values are within the acceptable range suggested by the FDA for *in vivo* applications (Doherty et al., 2013).

5.5.3 Impact of frequency-adapted torsional shear waves on displacement enhancements

Figure 5-9 compares experimental maximum displacements (or MDM) of the quasi-plane shear wave strategy (dotted red) with ATSW (dashed red) generated at different radii ($R_{ATSW} = 10, 15$ and 20 mm) as a function of the propagation distance in homogeneous phantoms. As expected from FEM simulations (*e.g.*, see Figure 5-8(a) – dotted blue curve), the amplitude of quasi-plane shear waves decreased rapidly with the propagation distance, whereas after an inward propagation on a few wavelengths, the amplitude of adaptive torsional shear waves increased with distance. Typically, in phantom #1 for $R_{ATSW} = 10 \text{ mm}$ (Figure 5-9(a1)), the relative displacement (RD in Eq. 5.4 of the Appendix) after a propagation on 9 mm was 89% of the generated push magnitude for ATSW but only 53% for the quasi-plane shear wavefront (*i.e.*, AUSB). With $R_{ATSW} = 15 \text{ mm}$ (Figure 5-9(a2)), the relative displacement after a propagation on 14 mm was 78% for ATSW and 39% for AUSB. For the same phantom with $R_{ATSW} = 20 \text{ mm}$ (Figure 5-9(a3)), the relative displacement after a propagation on 19 mm was 68% for ATSW and only 32% for AUSB. For phantoms #2 and #3 (Figure 5-9(b-c)), similar behaviors are observed.

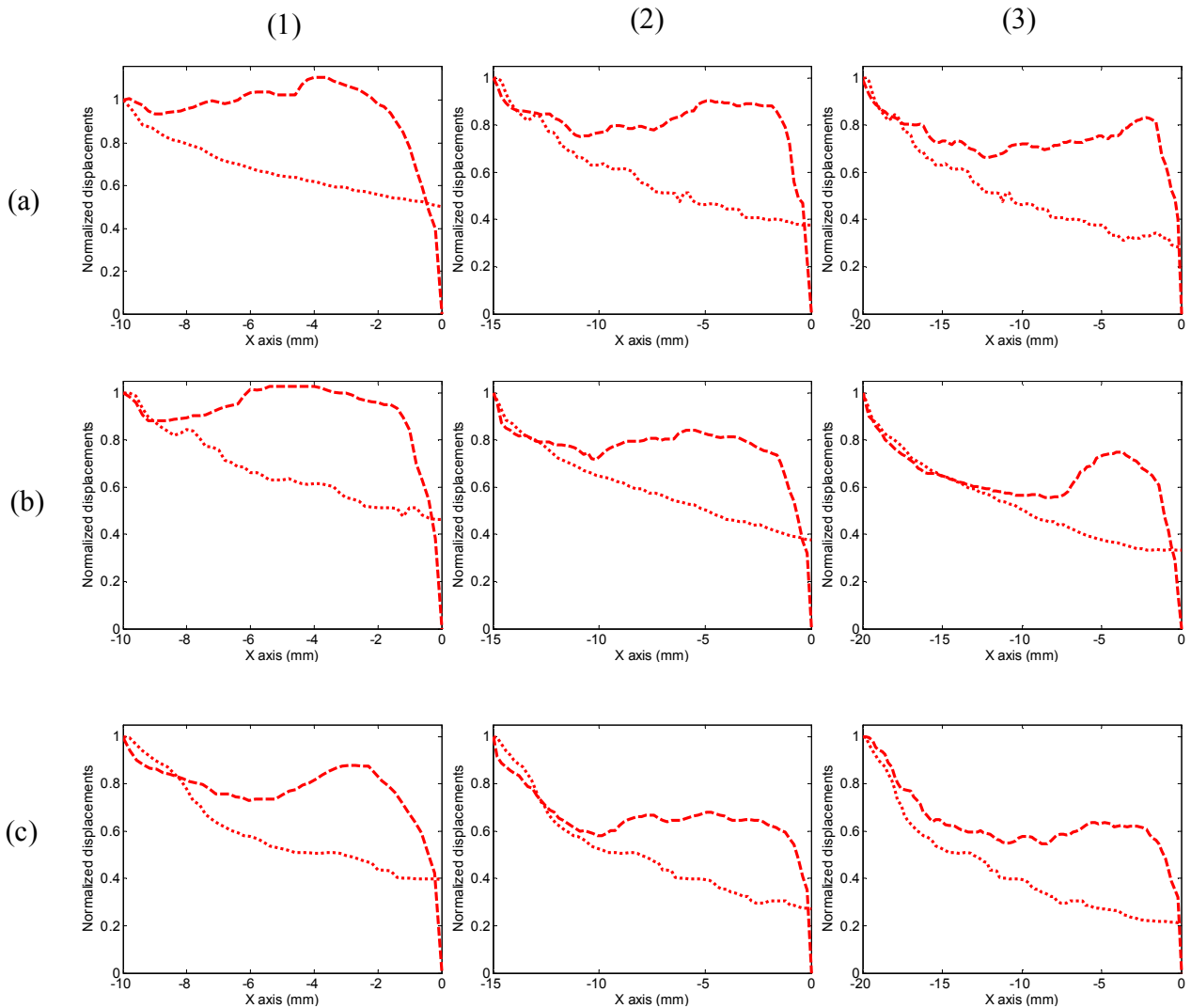


Figure 5-9 Experimental normalized maximum displacements as a function of the traveled distance (along black arrows in Figure 5-7) for quasi-plane shear wavefront (dotted red) and adaptive torsional shear wavefront (dashed red) in homogeneous phantom #1 (a), phantom #2 (b) and phantom #3 (c). Columns correspond to three different radii of the circular path used to produce torsional waves: $R_{ATSW}=10$ mm (1), $R_{ATSW}=15$ mm (2) and $R_{ATSW}=20$ mm (3). The distance of 0 mm corresponds to the center symmetry axis of the circular adaptive torsional shear wavefront. MDM images were normalized to its maximum displacement amplitude at the same depth as the center of the focused push, at a lateral distance of 3.6 mm, which corresponded to the beginning of the propagation of the generated wavefront.

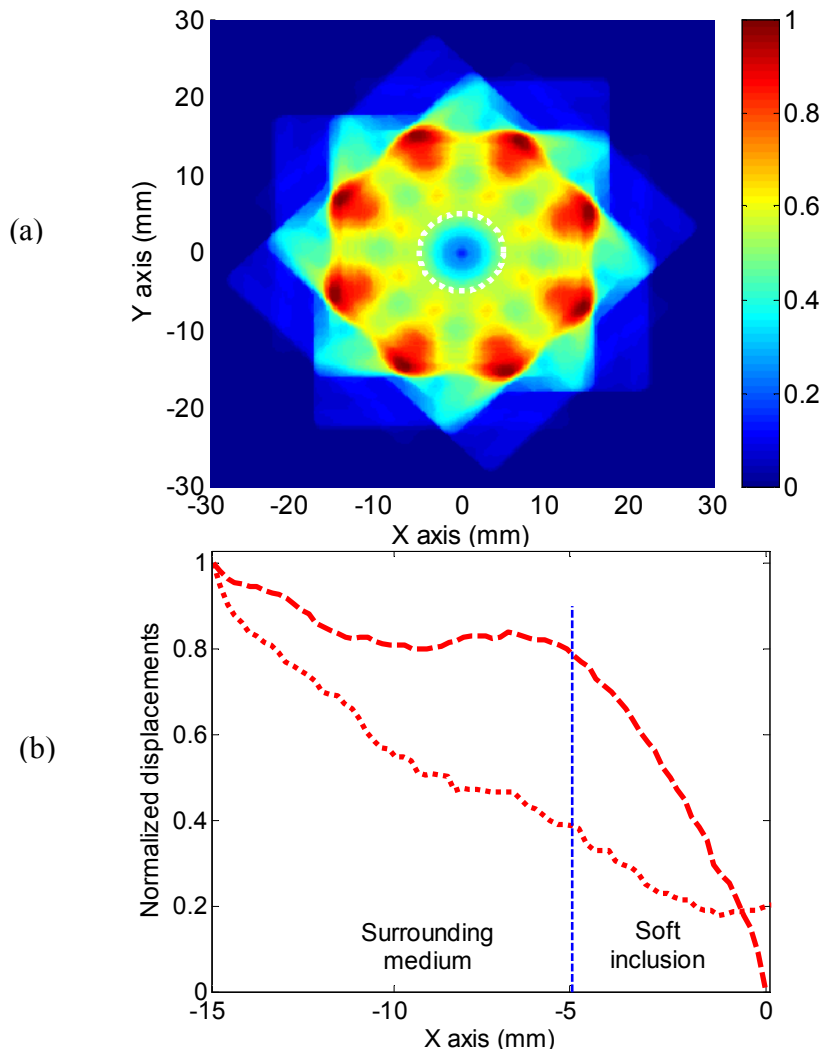


Figure 5-10(a) Normalized maximum displacement map of adaptive torsional shear waves generated around the soft inclusion of phantom #4 with $R_{ATSW}=15\text{mm}$. The white dashed circle represents the position of the soft inclusion. (b) Comparison between displacements of quasi-plane shear waves (dotted red) and adaptive torsional shear waves (dashed red). The distance of 0 mm corresponds to the center symmetry axis of the circular adaptive torsional shear wavefront corresponding to the center of the soft inclusion. MDM images were normalized to its maximum displacement amplitude at the same depth as the center of the focused push, at a lateral distance of 3.6 mm, which corresponded to the beginning of the propagation of the generated wavefront. The vertical dashed blue line represents the interface between the surrounding medium and the soft inclusion.

Figure 5-10(a-b) shows the MDM of ATSW within the soft heterogeneity of phantom #4, and a comparison between normalized maximum displacements of AUSB versus ATSW. Relative displacements inside the inclusion were between 19% and 39% for AUSB, whereas it varied between 0% (at the center axis) to 79% for ATSW. Figure 5-11(a-b) illustrates similar results for the case of phantom #5 with a hard inclusion. As seen in panel (b), normalized displacements decreased uniformly for AUSB until reaching the interface of the inclusion, where a sudden decay in magnitude is observed followed by another uniform decay within the inclusion. For ATSW, displacements decreased and then increased due to constructive interferences after propagating on a few millimeters. At the inclusion interface, displacements decreased before fading out at the center of the circular path. Within the hard inclusion, displacements remained up to 72% of the initial amplitude for ATSW, whereas it was less than 41% for the quasi-plane shear wavefront.

Figure 5-12(a-b) illustrates the MDM of ATSW generated in phantom #6 with zero phases and adjusted phase delays, respectively. Figure 5-12(c) shows normalized displacements of the adaptive torsional shear wave strategy generated with zero phases (dashed-dotted red), adjusted phase delays (dashed red), and with quasi-plane shear waves (dotted red). Relative displacements after propagation on 15 mm were 91% for ATSW generated with phase delays, 58% for ATSW with zero phases, and only 34% for the AUSB quasi-plane shear wave method

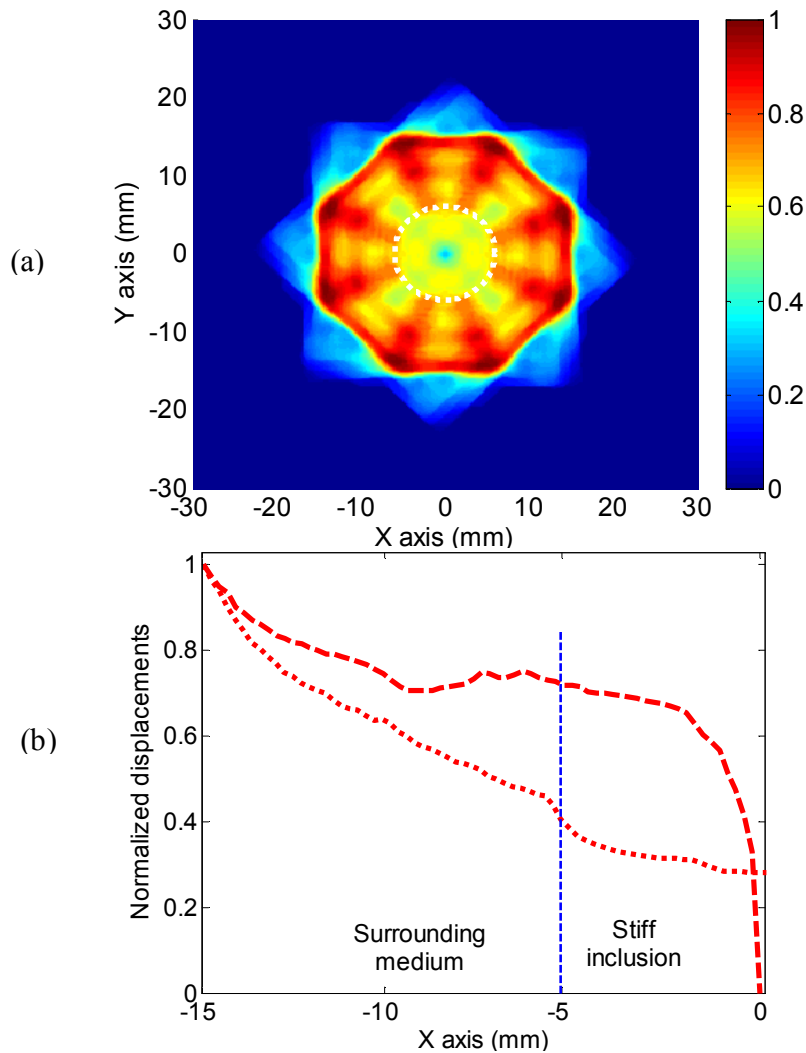
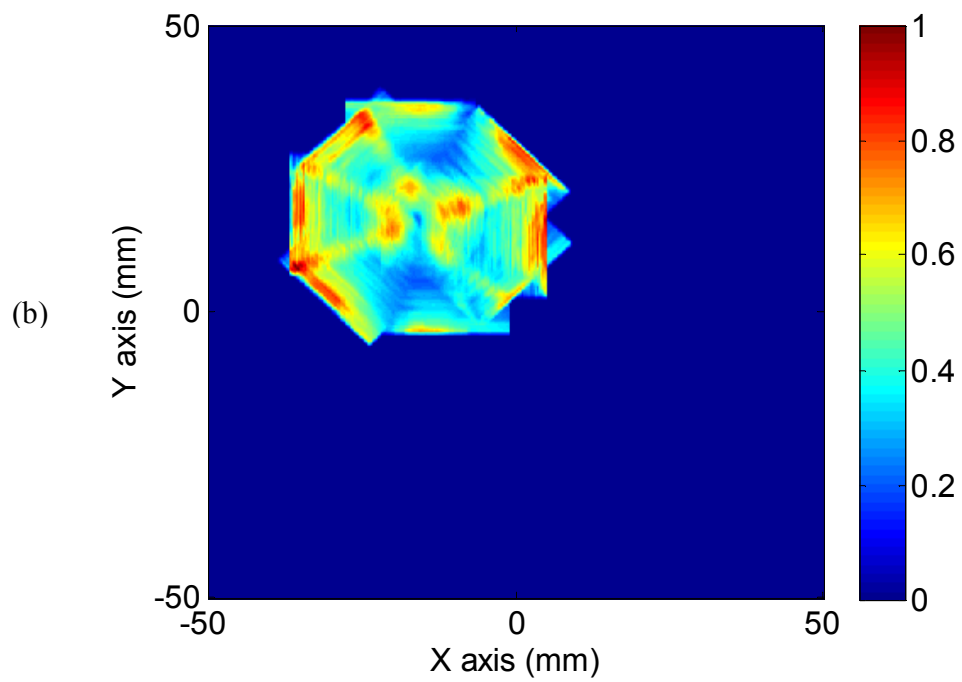
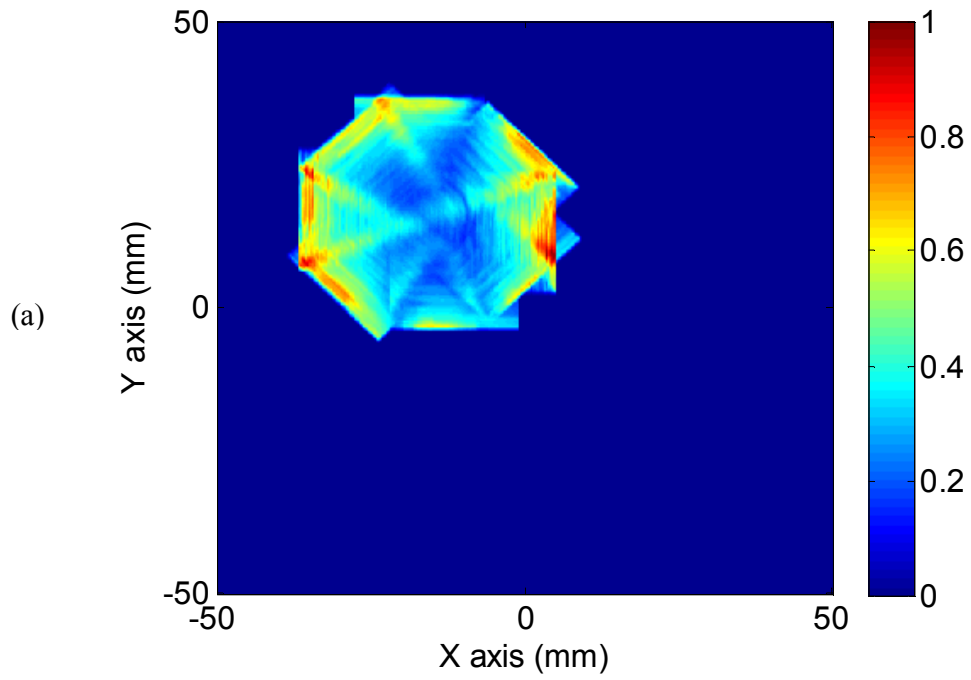


Figure 5-11 (a) Normalized maximum displacement map of adaptive torsional shear waves generated around the hard inclusion of phantom #5 with $R_{ATSW}=15\text{mm}$. The white dashed circle represents the position of the hard inclusion. (b) Comparison between displacements of quasi-plane shear waves (dotted red) and adaptive torsional shear waves (dashed red). The distance of 0 mm corresponds to the center symmetry axis of the circular adaptive torsional shear wavefront corresponding to the center of the hard inclusion. MDM images were normalized to its maximum displacement amplitude at the same depth as the center of the focused push, at a lateral distance of 3.6 mm, which corresponded to the beginning of the propagation of the generated wavefront. The vertical dashed blue line represents the interface between the surrounding medium and the hard inclusion.



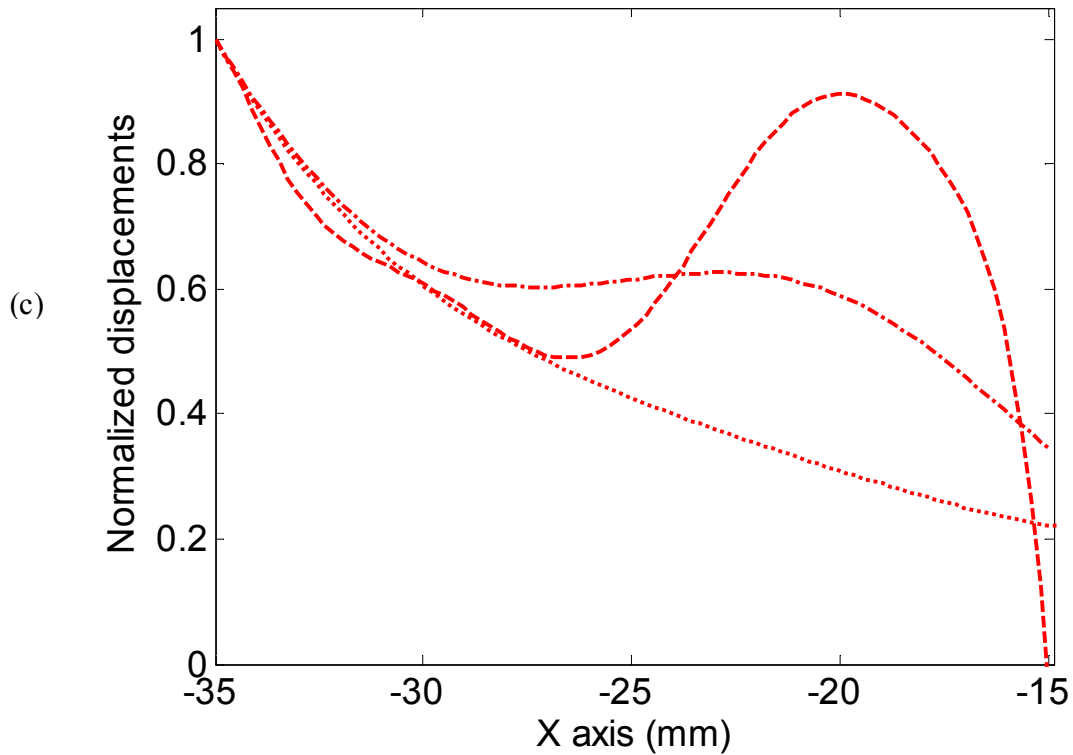


Figure 5-12 (a) Normalized maximum displacement map of adaptive torsional shear waves generated with zero phases in phantom #6 with $R_{ATSW}=20\text{mm}$. (b) Normalized maximum displacement map of adaptive torsional shear waves generated with phase delays in phantom #6 with $R_{ATSW}=20\text{mm}$. (c) Comparison between displacements of quasi-plane shear waves (dotted red), adaptive torsional shear waves generated with zero phases (dashed-dotted red) and adaptive torsional shear waves generated with phase delays (dashed red). The distance of -15 mm corresponds to the center symmetry axis of the circular adaptive torsional shear wavefront. MDM images were normalized to its maximum displacement amplitude at the same depth as the center of the focused push, at a lateral distance of 3.6 mm , which corresponded to the beginning of the propagation of the generated wavefront.

5.5.4 Signal-to-noise ratios and shear wave velocity measurements

For all phantoms, the SNR of estimated displacements was increased using the adaptive torsional shear wave strategy. For example, in the case of phantom #1, the SNR was increased from 17.5 ± 1.8 dB for quasi-plane shear waves to 26.4 ± 1.2 dB for ATSW with $R_{ATSW} = 10$ mm. For phantoms #2 and #3, the SNR was improved from 17.5 ± 1.4 dB and 16.5 ± 2.2 dB for AUSB to 24.0 ± 1.8 dB and 21.6 ± 2.4 dB for ATSW ($R_{ATSW} = 10$ mm), respectively. In the case of heterogeneous phantoms #4 and #5, the SNR was 4.6 ± 3.4 dB and 3.8 ± 3.6 dB for AUSB, and 14.4 ± 2.5 dB and 9.8 ± 3.6 for ATSW, respectively. SNRs were lower in the case of heterogeneous phantoms because measurement ROIs were intentionally located inside inclusions to emphasize benefits of the ATSW method, where displacement magnitudes were lower because of shear wave reflections at the inclusion boundary. SNR assessments were not performed for phantom #6. Detailed results are given in Table 5-2.

Table 5-2 Signal-to-noise ratio (SNR in dB) of estimated displacements (mean \pm standard deviation) generated with adaptive torsional shear waves and quasi-plane shear waves in homogeneous and heterogeneous phantoms. ROIs were defined as a rectangle of 10 mm (axially) by 3 mm (laterally) that was positioned at the same depth of the focus push at lateral distances of 5, 10 and 15 mm (from the push location).

	Phantom	SNR (dB)		
		10 mm	15 mm	20 mm
Adaptive torsional shear waves	Phantom #1	26.4 ± 1.2	14.1 ± 2.4	8.1 ± 3.4
	Phantom #2	24.0 ± 1.8	13.2 ± 2.8	7.4 ± 3.7
	Phantom #3	21.6 ± 2.4	11.5 ± 2.9	6.9 ± 3.7
	Phantom #4	N.A.	14.4 ± 2.5	N.A.
	Phantom #5	N.A.	9.8 ± 3.6	N.A.
Quasi-plane shear waves	Phantom #1	17.5 ± 1.8	9.3 ± 2.6	4.8 ± 3.6
	Phantom #2	17.5 ± 1.4	8.1 ± 3.0	4.7 ± 3.4
	Phantom #3	16.5 ± 2.2	7.9 ± 3.6	3.6 ± 3.4
	Phantom #4	N.A.	4.7 ± 3.4	N.A.
	Phantom #5	N.A.	3.9 ± 3.6	N.A.

The benefit of using the proposed ATSW method is also appreciated from results given in Table 5-3. For homogeneous phantoms #1, #2 and #3 with incremental stiffness increases, the ATSW protocol provided constant variability in shear wave velocities between distant measurement sites (2.3 to 2.7%), whereas AUSB gave higher variability with stiffness (1.9% for phantom #1 with $\mu=2.1$ kPa to 9.0% for phantom #3 with $\mu=12.5$ kPa).

Table 5-3: Shear wave velocity of the quasi-plane shear wave and of the adaptive torsional shear wave ($R_{ATSW}= 20$ mm) methods estimated using the time-of-flight algorithm in two different regions of interest (ROI) of homogeneous phantoms #1, #2 and #3. ROIs were defined as a rectangle of 10 mm (axially) by 5 mm (laterally), located at the same depth as the focused push and at lateral distances (from the push location) of 1 mm for the first ROI and 13 mm for the second one.

	Phantom	Shear wave velocity (m/s)		
		ROI 1	ROI 2	Variation (%)
Adaptive torsional shear waves	Phantom #1	1.38 ± 0.02	1.41 ± 0.02	2.3%
	Phantom #2	2.54 ± 0.03	2.61 ± 0.03	2.7%
	Phantom #3	3.10 ± 0.01	3.18 ± 0.02	2.5%
Quasi-plane shear waves	Phantom #1	1.39 ± 0.02	1.41 ± 0.02	1.9%
	Phantom #2	2.56 ± 0.03	2.69 ± 0.03	5.2%
	Phantom #3	3.07 ± 0.01	3.34 ± 0.03	9%

5.5.5 Post processing in the frequency domain and observation of mechanical resonances

As depicted in Figure 5-1, the processing of temporal displacement fields using FFT allowed obtaining stationary displacement maps (SDM) at specific frequencies. Figure 5-13 presents the experimental displacement spectrum measured at an arbitrary position M (white cross) within the soft inclusion of phantom #4. Similar spectra were obtained at other positions within the inclusion. As noticed, an amplification of displacements is seen at the frequency $f_1 = 190$ Hz; this is typical of a mechanical resonance, as reported earlier (Hadj-Henni et al., 2012; Hadj-Henni. et al., 2010; Schmitt et al., 2013). Two other dominant frequencies clearly appeared at $f_2 = 260$ Hz and $f_3 = 324$ Hz. Figure 5-14(a) shows the stationary displacement field of ATSW at the first resonance frequency (190 Hz) in that phantom #4. Displacements inside the soft inclusion at f_1 were greater than those at focused pushes. This phenomenon is further emphasized in panel (b) reporting maximum displacements of quasi-plane shear waves versus ATSW at f_1 . The resonance raised displacements within the inclusion by a factor of 2.5 (dashed red), which further improved displacements when compared to AUSB (dotted red).

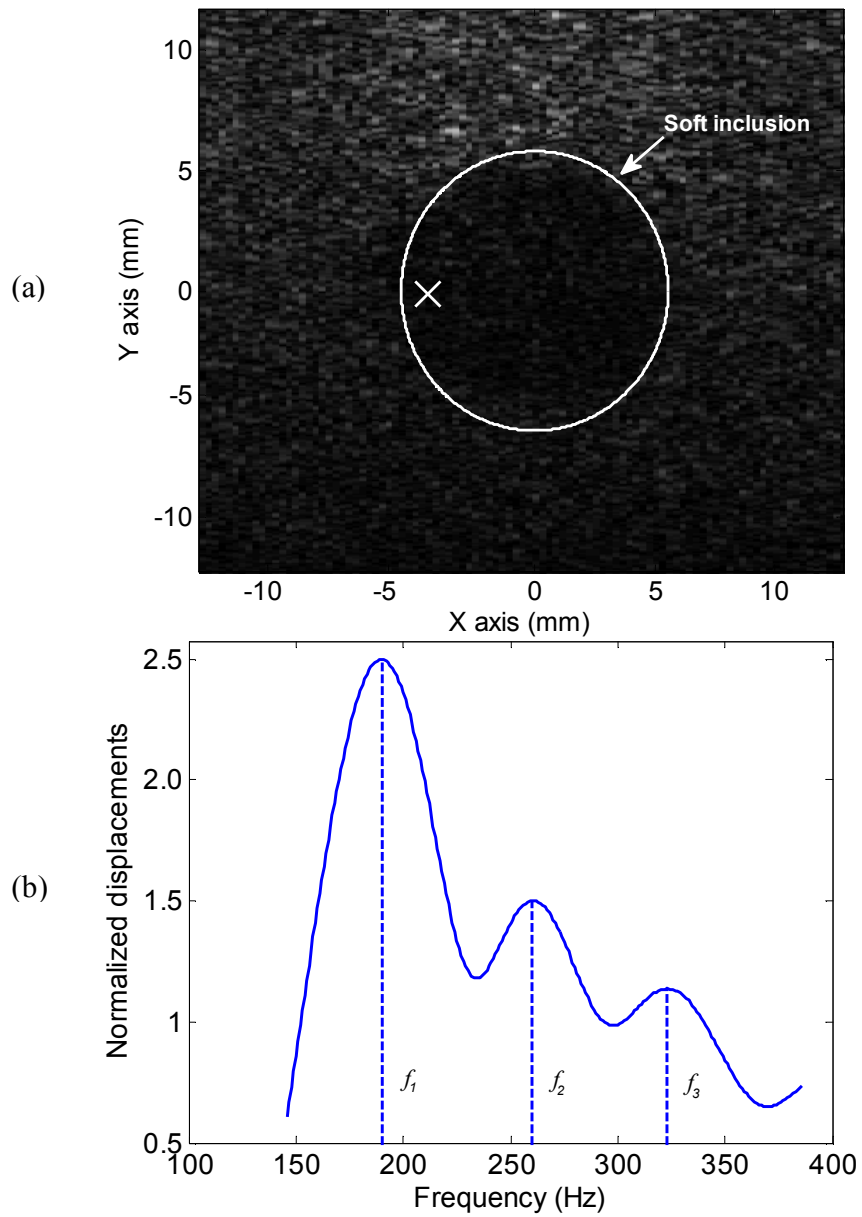


Figure 5-13 (a) B-mode image of the heterogeneous phantom #4 with a soft inclusion. The white cross within the soft inclusion represents the displacement spectrum measurement site M (-4, 0 mm). (b) Normalized displacement spectrum within the soft inclusion with respect to the focus push.

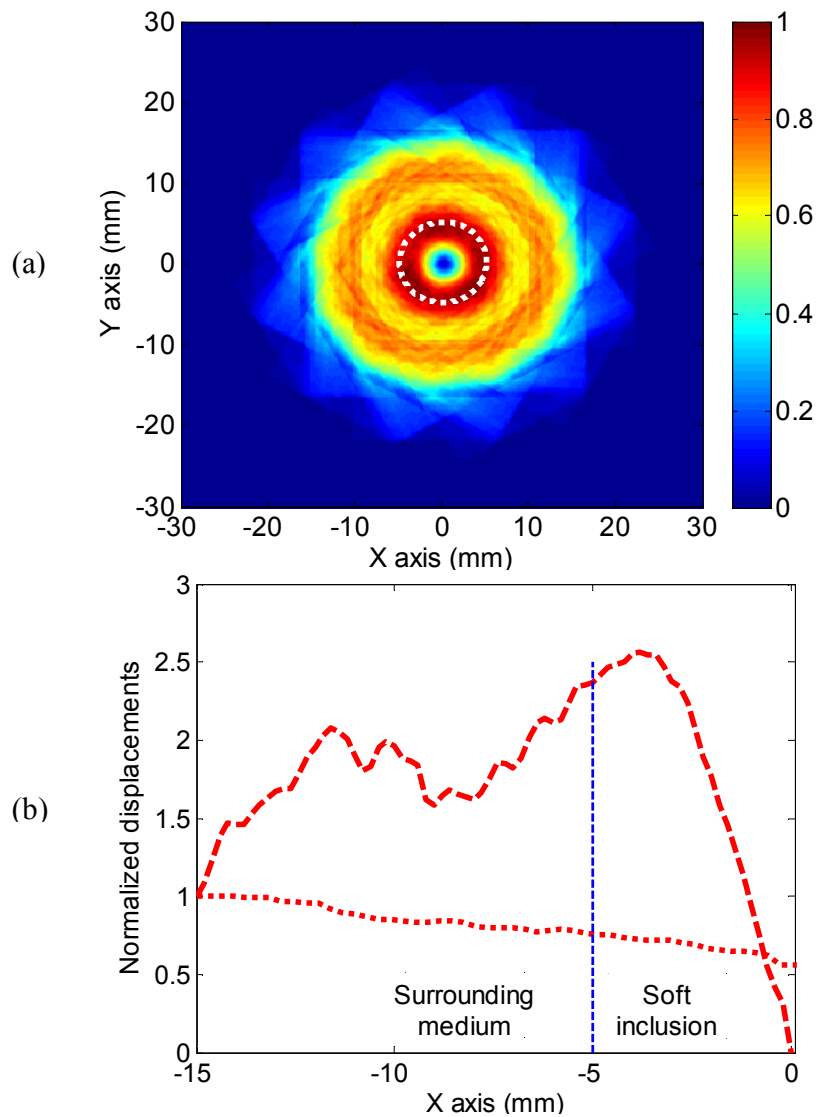


Figure 5-14 (a) Normalized stationary displacement map (SDM) of adaptive torsional shear waves at the first resonance frequency $f_1=190$ Hz generated around the soft inclusion of phantom #4 with $R_{ATSW}=15$ mm. The white dashed circle represents the position of the soft inclusion. (b) Comparison between displacements of quasi-plane shear waves (dotted red) and adaptive torsional shear waves (dashed red) at the first resonance frequency. The distance at 0 mm corresponds to the center symmetry axis of the circular adaptive torsional shear wave front corresponding to the center on the soft inclusion. Displacements were normalized to the maximum displacement at the focused push. The vertical dashed blue line represents the interface between the surrounding medium and the soft inclusion.

5.6 Discussion

5.6.1 Validity of the ATSW reconstruction maps assuming linear superposition of displacements

Figures 5-7 and 5-8 allowed appreciating similarities between displacement maps obtained by FEM simulations with or without assuming superposition of quasi-plane wavefronts. The slight differences between Figure 5-7(b) and (c) – *i.e.*, between the adaptive torsional shear wave pattern assuming linear superposition and that obtained by FEM simulation of simultaneous shear wave sources – are likely due to wave interferences considered by modeling all radiation pressure pushes around the circular path. However, when considering displacements along black arrows of Figure 5-7, those differences were minimized as reflected by reported R^2 of 0.97, mean RE of 0.5% and maximum RE of 11.3% (see Figure 5-8(a)). From this noticing, we could use linear superposition of experimental displacement maps to mimic the concept of the octagonal array probe theoretically introduced in (Ekeom et al., 2013). One can nevertheless observe differences between reconstructed simulated and experimental ATSW patterns, either in 2D when comparing Figure 5-7(b) and (d), or in 1D along black arrows in Figure 5-8(b). These differences are explained by the fact that the viscosity was not taken into account in the simulated data. This means that displacements were less attenuated in the simulation than experimentally.

5.6.2 Frequency-adapted torsional shear waves and displacement enhancement

It was observed for all phantoms that displacements generated by ATSW were greater than those obtained by the quasi-plane shear wave method (*i.e.*, AUSB with two plane-wave

fronts moving in opposite directions – note that the commercialized SSI technique (similar to AUSB) uses more than one line of radiation pressure excitation to reduce the impact of attenuation and to allow shear wave imaging over a wider lateral distance of the image plane). In the current study, the enhancement of displacements using ATSW is attributed to the superposition of constructive interferences of the different quasi-plane shear wavefronts during their inward propagation. For a given radius R_{ATSW} , different enhancements were noticed in Figure 5-9 because each homogeneous phantom had its own mechanical property (see Table 5-1). For example, with $R_{ATSW} = 20$ mm and a propagation distance of 18 mm, relative displacements were at 83% for phantom #1, 66% for phantom #2 and 59% for phantom #3. The ATSW method also allowed improving the signal-to-noise ratio of estimated displacements in all phantoms. It was also shown that the ATSW method provided fair improvements in shear wave velocity measurements for the case of intermediate and stiffest phantoms (phantoms #2 and #3), whereas it gave similar results for the softest phantom #1. The latter comparisons were done between the quasi-plane shear wave and only one wavefront of the adaptive torsional shear wave method, which were thus local comparisons and not global comparisons. Indeed, the total energy transmitted in the medium using ATSW was eight times higher relative to the quasi-plane shear wave strategy, but the energy transmitted locally at each focus push was exactly the same.

It should be noted that in the case of phantoms #1 to #5, all circular ATSW were reconstructed from quasi-plane shear wavefront with a zero-phase at the origin. This was motivated by the circular geometry of the problem (ATSWs generated around a circular path) and by the mechanical property of each phantom being either locally homogeneous or heterogeneous with a center axis symmetry. As proposed by (Ekeom et al., 2013), the

octagonal probe design should allow flexible propagation paths around a breast lesion. For example, if one considers a non-symmetrical path (*e.g.*, torsional shear waves generated around an ellipse) or a heterogeneous propagating medium (*e.g.*, phantom #6), the phase needs to be modified by introducing delays between each radiation pressure source to obtain optimum enhancement of tissue displacements. The estimation of phases was implemented by considering two consecutive ATSW excitations, the first one with zero phases to characterize the 2D propagation path and the second one adapted by considering the time reversal principle (Fink, 1992). Results could demonstrate that ATSW generated with phase delays enhanced further the amplitude of displacements than ATWS generated with zero phases.

5.6.3 Shear wave induced resonance phenomenon

As shown in Figure 13(b), a mechanical resonance at 190 Hz was observed in the case of the heterogeneous phantom #4 with a soft inclusion. Displacements inside the inclusion were 2.5 times greater than those at the focused push and more than 3.5 times greater than those obtained with the quasi-plane shear wavefront after propagating over the same distance. The observation of a mechanical resonance is in agreement with previous results obtained either by simulations of ATSW (Ekeom et al., 2013), or by experiments with torsional waves generated mechanically with an oscillating cup applied on the surface of phantoms or on a women breast (Hadj-Henni et al., 2012). As discussed in (Hadj-Henni et al., 2012; Hadj-Henni. et al., 2010), the resonance spectrum depends on the dimension and geometry of the inclusion, and on the viscoelasticity contrast between the inclusion and the surrounding medium. For example, for a spherical inclusion with a radius of 7.5 mm and a complex shear modulus $G_s = 2700 + 0.054 i\omega$ Pa embedded in a surrounding homogeneous medium with $G_s = 17600 + 0.7 i\omega$ Pa, the first resonance frequency was 140 Hz (Hadj-Henni et al., 2012).

In the present study, no resonance was observed with experiments using quasi-plane shear waves, whereas earlier reports using a vibrating plate to generate plane shear waves allowed observing mechanical resonances (Hadj-Henni. et al., 2010; Schmitt et al., 2013). This is likely attributed to differences in displacement magnitudes between experiments. Indeed, much higher displacements can be obtained with a vibrating plate compared to an *in situ* radiation pressure. Note that in the current study, no mechanical resonance was observed for the heterogeneous phantom #5 with a stiff inclusion. If resonance would occur, this would be at a higher frequency than 190 Hz. However, this was not observed likely either because not enough torsional shear wave energy could be confined inside the inclusion to generate constructive interferences needed for this phenomenon, or the resonance frequency of the inclusion was not within the frequency range of generated shear waves (Hadj-Henni. et al., 2010).

5.6.4 Clinical perspective

As introduced in (Ekeom et al., 2013), the ATSW technique targets the early detection of breast lesions in young women or women with dense parenchyma, especially BI-RAD3 and BI-RADS4 lesions (Breast Imaging-Reporting and Data System) (Orel et al., 1999). Certain specific tumors can be softer than the dense parenchyma at first stages of cancer development due to the small amount of collagen present (Provenzano et al., 2008). Because enhanced displacements could be obtained with the ATSW method, we expect that it would be feasible inducing mechanical resonance of early stage lesions because of the improved SNR compared to quasi-plane shear waves. Moreover, the amplification of displacements at resonance may help the early diagnosis of small breast lesions difficult to identify on B-mode images.

Mature lesions and some benign masses are stiffer than surrounding breast tissues, but some cancers such as ductal carcinoma *in situ* (DCIS) and some mature fibrocystic diseases are softer than the parenchyma (Krouskop et al., 1998; Tanter et al., 2008). For example, according to (Krouskop et al., 1998), the elasticity of the parenchyma is between 28 kPa to 35 kPa, whereas that of DCIS tumors varies from 22 kPa to 26 kPa. In young women, especially in specific ethnic groups such as Asian women, the parenchyma is denser and its elasticity can reach up to 60 kPa (J. Li, 2009; Tanter et al., 2008). Accordingly, the confinement of torsional shear waves to improve SNR and to produce resonance of some categories of malignant lesions is likely feasible, especially in Asian women. In other ethnic groups, the presence of resonance could help improving the specificity of dynamic elastography by down grading soft BI-RADS 4 lesions, more likely to be benign. Indeed, it was observed that the parenchyma is stiffer than some benign lesions (Tozaki, Isobe, et al., 2011).

In this study, all acoustic parameters (I_{SPPA} , I_{SPTA} and MI) of ultrasound sequences used to generate shear waves respected FDA thresholds. For comparison, in an *in vivo* study on breast tissue characterization (Tanter et al., 2008), the temporal average intensity (I_{SPTA}) was 605 mW / cm² and MI was 1.42, whereas they were $I_{SPTA} = 9.6$ mW / cm² and MI = 0.27 in the present study.

5.7 Conclusion

Dynamic elastography allows the quantification of viscoelastic properties providing additional information to standard B-mode imaging. One of the main problems of commercially available ARFI and SSI remote palpation techniques is the strong attenuation of induced shear waves, which can significantly affect the characterization of biological tissues.

In this study, a new method was proposed to enhance displacements generated by radiation force using adaptive torsional shear waves. Experimental results were in good agreement with simulations, and it was shown that ATSW can provide resonance of inclusions, thus further increasing the displacement magnitude and the SNR.

5.8 Acknowledgements

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (CHRP-365656-09) and by the Canadian Institutes of Health Research (CPG-95288). It is now supported by the Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT-PR-174387)

5.9 Appendix

5.9.1 A.1: Acoustic intensity measures

The spatial peak pulse average intensity (I_{SPPA}) is defined as the value of the pulse-average intensity at the point in the acoustic field where the pulse-average intensity is a maximum (at the focus) (Canney et al., 2008; Nelson et al., 2009; Zhou et al., 2006).

$$I_{SPPA} = \frac{P_0^2}{2\rho c} \quad (5.1)$$

where P_0 , ρ and c are the maximum pressure at the focus, the density of the medium and the speed of sound, respectively.

The spatial peak temporal average intensity (I_{SPTA}) is defined as the value of the temporal-average intensity at the point in the acoustic field where the temporal-averaged intensity is a maximum during the pulse duration (Canney et al., 2008; Nelson et al., 2009; Zhou et al., 2006).

$$I_{SPTA} = I_{SPPA} * \Delta t \quad (5.2)$$

where Δt is the push duration.

The mechanical index fixes the energy limit to avoid tissue cavitation. This index is defined as the ratio of the maximum value of negative pressure (in MPa) to the root square of the central frequency (in MHz) (Canney et al., 2008; Nelson et al., 2009; Zhou et al., 2006).

$$MI = \frac{P}{\sqrt{F_c}} \quad (5.3)$$

where P is the maximum rarefaction pressure (negative pressure) and F_c the central frequency of the transducer.

5.9.2 A.2: Metrics considered for quantifying the performance of the ATSW method

The relative displacement amplitude (RD) was defined as:

$$RD(\%) = \frac{A_{Loc}}{A_{fp}} \times 100 \quad (5.4)$$

where A_{Loc} and A_{fp} are displacement amplitudes at the location of interest and at the focused push location, respectively.

The relative error (RE) between two displacement spatial plots was calculated at each spatial position using:

$$RE(\%) = \left| \frac{A_{Simulated} - A_{Reconstructed}}{A_{Simulated}} \right| \times 100 \quad (5.5)$$

where $A_{Simulated}$ and $A_{Reconstructed}$ represents simulated and reconstructed displacement amplitudes of the adaptive torsional shear wave method. This latter metric was either averaged along the distance considered or defined as a maximum at a given distance.

Chapitre 6 : Ultrasound viscoelasticity assessment using an adaptive torsional shear wave propagation method

6.1 Avant propos

Différentes approches sont utilisées en élastographie dynamique pour l'estimation des paramètres viscoélastiques. La plus part des techniques élastographiques commercialisées comme ARFI (*Acoustic Radiation Force impulse*) (Nightingale. et al., 2001) et SSI (*Supersonic Shear Imaging*) (Bercoff et al., 2004) utilisent l'inversion directe pour l'estimation de l'élasticité. Cette dernière est estimée directement à partir de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement dans le milieu via la relation $E \approx 3\mu$ avec $\mu = \rho v_s^2$, où μ est le module de cisaillement, v_s est la vitesse de propagation des ondes de cisaillement, et ρ la densité du milieu de propagation (Parker et al., 1998). La principale limitation de cette méthode est qu'elle permet seulement l'estimation de l'élasticité, or des études récentes montrent que certaines lésions bénignes ont les mêmes élasticités que des lésions malignes ce qui réduit la spécificité de ces techniques (Berg et al., 2012). Afin de s'affranchir de cette limite, d'autres techniques plus élaborées, ont été développées récemment afin de permettre l'évaluer de l'élasticité et la viscosité (S. Chen et al., 2013; X. Chen et al., 2013; Hadj-Henni. et al., 2008; Schmitt et al., 2010). Ces techniques sont basées sur la résolution d'un problème inverse soit analytiquement (Hadj-Henni et al., 2012; Hadj-Henni. et al., 2008; Hadj-Henni. et al., 2010) ou numériquement (méthode des éléments finis) (Montagnon. et al., 2013; Schmitt et al., 2013). Comme mentionné dans le chapitre précédent, l'écriture du modèle analytique ou numérique dépend de la géométrie de l'onde de cisaillement (e.g. plane, sphérique, cylindrique,...etc.) (Hadj-Henni et al., 2012; Hadj-Henni. et al., 2008; Schmitt et al., 2010).

Le travail effectué dans cet article s'inscrit dans la continuité du chapitre précédent (chapitre 5, Article 2). Dans cette étude, une nouvelle méthode d'estimation de la viscoélasticité est proposée. Un modèle éléments finis a été développé afin de résoudre le problème inverse et d'en déduire par la suite les paramètres viscoélastiques. La robustesse du modèle proposé a été évaluée, et la technique a été validée *in vitro* par deux méthodes de références. Les résultats obtenus par cette technique concordent avec ceux données par les méthodes de références, et l'étude de robustesse démontre que le modèle proposé permet une bonne estimation de la viscoélasticité même pour les signaux bruités.

Contributions:

En tant qu'auteur principal de cet article, Abderrahmane Ouared a adapté le modèle éléments finis au le problème étudié, développé les algorithmes d'optimisation et de validations, conduit toutes les simulations et les expérimentations ainsi que les validations du problème directe et a rédigé le manuscrit. Dr Siavash Kazemirad a conduit des expérimentations de validation par une autre méthode de référence, et Dr Emmanuel Montagnon a contribué dans l'écriture du modèle des éléments finis ayant servi à la validation de l'algorithme de reconstruction. Dr Guy Cloutier est le directeur de recherche et superviseur de ce travail.

État de soumission:

L'article présenté dans ce chapitre a été rédigé par Abderrahmane Ouared, Siavash Kazimerad, Emmanuel Montagnon et Guy Cloutier, et a été soumis pour évaluation par comité de pairs au journal Medical Physics.

Submission state:

The article presented in this chapter was redacted by Abderrahmane Ouared (1st author), Emmanuel Montagnon and Guy Cloutier, was submitted for publication in journal of Medical Physics.

6.2 Abstract

Purpose: Different approaches have been used in dynamic elastography to assess mechanical properties of biological tissues. Most techniques are based on a simple inversion based on the measurement of the shear wave speed to assess elasticity, whereas some recent strategies use more elaborated analytical or finite element method (FEM) models. In this study, a new method is proposed for the quantification of both shear storage and loss moduli of confined lesions, in the context of breast imaging, using adaptive torsional shear waves (ATSW) generated remotely with radiation pressure.

Methods: A FEM model was developed to solve the inverse wave propagation problem and obtain viscoelastic properties of interrogated media. The inverse problem was formulated and solved in the frequency domain and its robustness to noise and geometric constraints was evaluated. The proposed model was validated *in vitro* with two independent rheology methods on several homogeneous and heterogeneous breast tissue mimicking phantoms over a broad range of frequencies (up to 400 Hz).

Results: Viscoelastic properties were in good agreement with benchmark rheology methods with discrepancies of 8% to 38% for the shear modulus G' , and 9% to 67% for the loss modulus G'' . The robustness study indicated good estimations of storage and loss moduli (maximum mean errors of 19% on G' and 32% on G'') for signal-to-noise ratios between 19.5 dB to 8.5 dB. Larger errors were noticed in the case of biases in lesion dimension and position.

Conclusions: The ATSW method revealed that it is possible to estimate the viscoelasticity of biological tissues with torsional shear waves when small biases in lesion geometry exist.

Keywords: *Dynamic elastography; Mechanical characterization; Viscoelastic properties; Breast cancer; Ultrasound imaging; Adaptive torsional shear wave elastography; Shear wave elastography.*

6.3 Introduction

In dynamic elastography, shear waves can be generated mechanically by an external vibration source or remotely using acoustic radiation force. The type of shear waves generated depends on the source of excitation. For example, the sonoelasticity method (Parker et al., 1998; Wu et al., 2004) uses two sources of vibration slightly shifted in frequency, where interferences give rise to quasi-stationary crawling waves. The low velocity of these waves allows their detection by the conventional Doppler ultrasound method (Lerner et al., 1990). Subsequently, the Young's (elasticity) modulus E is determined with measured shear wave velocity ($E \approx 3\mu$ and $\mu = \rho v_s^2$, where μ is the shear modulus, ρ the density of the medium, and v_s the shear wave speed) (Parker et al., 1998). In other studies, harmonic and/or transient shear waves were generated by a rigid interface coupled to a shaker positioned on the surface of the probed medium (Hadj-Henni. et al., 2008; Sandrin et al., 2002). Plane shear waves were produced by a vibrating plate (Hadj-Henni. et al., 2008). Cylindrical shear wavefronts were also generated mechanically by a vibrating needle (Schmitt et al., 2010). A torsional shear wave propagation approach was first introduced in the context of dynamic elastography in (Hadj-Henni et al., 2012). Torsional shear waves were generated mechanically by a semi-spherical cup positioned on the surface of the breast of a women volunteer. In all abovementioned studies, mechanical properties were estimated through analytical or numerical solution of an inverse wave propagation problem.

The main drawback of external excitation techniques is the difficulty to generate shear waves in deep organs. To overcome this limitation, a remote palpation technique using acoustic radiation force was developed (Rudenko et al., 1996). Today, the most common remote technologies used clinically are acoustic radiation force impulse (ARFI) (Nightingale.

et al., 2001) and supersonic shear imaging (SSI) methods (Bercoff et al., 2004). In ARFI, semi-spherical shear waves are produced, whereas quasi-plane wave fronts obtained by the superposition of semi-cylindrical shear waves are generated in SSI. Mechanical properties are quantified from the shear wave speed measured by the time of flight (Bercoff et al., 2004; Tanter et al., 2008) or phase shift method (Chen et al., 2004).

As in the case of external vibrating methods, remote palpation techniques also suffer from strong attenuation of the shear wave amplitude with propagation on a few millimeters, which can affect the signal-to-noise ratio (SNR) and the biological tissue characterization accuracy, especially at high frequencies. Another limitation of most of these techniques is that they only allow estimating elasticity. Viscosity assessment may thus be of value knowing that some benign and malignant lesions have similar elasticity moduli (Berg et al., 2012; Tanter et al., 2008). A few remote palpation techniques have recently been developed to simultaneously estimate elasticity and viscosity. In these studies, the shear wave velocity was measured at different frequencies and the viscosity was estimated by fitting the experimental data to a Voigt rheological model (S. Chen et al., 2013; X. Chen et al., 2013). Alternatively, the viscosity can be obtained via analytical or numerical solutions of an inverse wave propagation problem (Montagnon et al., 2014; Palmeri et al., 2005).

The aim of this study was to propose a method for the remote generation of adaptive torsional shear waves to assess viscoelastic properties (elasticity and viscosity) of confined lesions in the context of breast imaging. A finite element method (FEM) was used to quantify mechanical properties through the numerical solution of an inverse problem based on an adaptive torsional shear wave (ATSW) propagation model. For evaluation, BI-RADS 3 and 4 (Breast Imaging-Reporting and Data System) lesion mimicking phantoms were fabricated and

tested. Mechanical properties were compared to two independent benchmark methods over a broad range of frequencies to evaluate the accuracy of the proposed ATSW technique.

6.4 Materials and methods

6.4.1 Phantom fabrication

Five phantoms were fabricated for experimental evaluations: three homogeneous (phantoms #1, #2 and #3) with different elasticity values and two heterogeneous (phantoms #4 and #5) with a cylindrical inclusion at their center (radius $R = 5$ mm). All phantoms had the same volume (1000 cm^3) and were made with agar (product N° A 9799, Sigma-Aldrich chemical, St Louis, Mo, USA) and gelatin (product N° G 2500, Sigma-Aldrich chemical) at different concentrations following the protocol described in (Gennisson et al., 2006). For phantom #4, the inclusion was softer than the surrounding medium, whereas it was stiffer in the case of phantom #5. Samples were taken from each phantom gel mixture to estimate viscoelastic properties using two benchmark methods described next. Table 6-1 summarizes details on concentrations used for each phantom. Percentages are in proportion of the water weight.

Table 6-1: Agar and gelatin concentrations used for the fabrication of each phantom. Proportions are relative to the water weight.

Phantom	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5
Surrounding (agar– gelatin)	4% - 3%	5% - 4%	6% - 5%	5% - 4%	5% - 4%
Inclusion (agar– gelatin)	N/A	N/A	N/A	4% - 3%	5% - 5%

6.4.2 Benchmark rheology methods

Two rheology methods were chosen to validate ATSW viscoelasticity results. The Winsorized mean of those results were used as the final data set for comparisons.

a) Longitudinal Wave Propagation Method (LWPM)

Following the same protocol and experimental set-up of (Kazemirad et al., 2013), two rod-shaped samples with a square cross-section were fabricated from each agar-gelatin mixture of phantom inclusions and surrounding media. Samples were attached to an accelerometer (#320C33, PCB, Depew, NY, USA), which was itself connected to a shaker (Type 4810, Bruel&Kjær, Nærum, Denmark). Longitudinal waves at different frequencies (40 to 400 Hz) were generated in the sample by the shaker. Velocities of both sample ends were measured by the accelerometer and a laser Doppler vibrometer, respectively. For each sample, measurements were repeated three times. The complex elastic modulus was determined from measured complex wave numbers, which were assessed using a transfer function method between velocities at both ends (Pritz, 1982). This method was not used for the characterization of phantom #1 and the inclusion of phantom #4, as those samples were too soft and could not be attached to the shaker.

b) Hyper-Frequency Viscoelastic Spectroscopy (HFVS)

The second method used for the evaluation of the ATSW technique was hyper-frequency viscoelastic spectroscopy (Hadj-Henni et al., 2011). Cylindrical samples were prepared from the same gel mixtures and analyzed with the RheoSpectris instrument (Model C-400, Rheolution Inc., Montreal, QC, Canada). The complex shear modulus was measured between 40 Hz and 400 Hz, and repeated six times for each sample.

6.4.3 Adaptive torsional shear wave generation

To mimic the generation of torsional waves according to the theoretical concept of the octagonal probe introduced in (Ekeom et al., 2013), eight different quasi-plane shear wavefronts were generated using a frequency-adapted radiation force (Ouaed. et al., 2015) by moving the ultrasound transducer around the phantom, as in (Ouaed et al., 2015). Shear wavefronts were then combined linearly to form a closed path (see Figure 6-1). The combination was done in post-processing under the assumption of the superposition principle (Fink, 1992), as detailed in (Ouaed et al., 2015). The transducer was mechanically rotated around phantoms at locations P1 to P8 using a 3D positioner (see Figure 6-1).

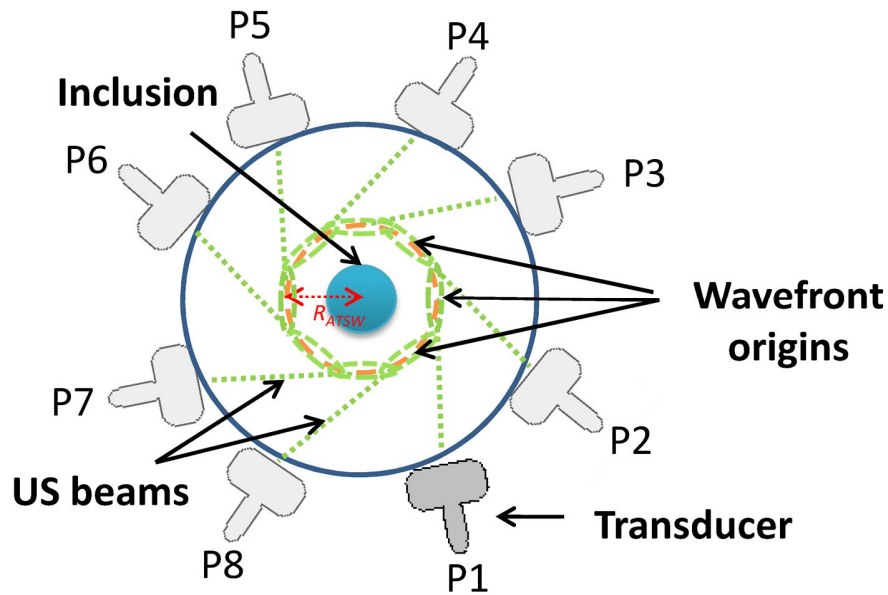


Figure 6-1: Schematic representation of the mechanical rotation of the ultrasound transducer around the phantom from position 1 (P1) to position 8 (P8) used to reconstruct torsional shear wave propagation.

The radiation force was remotely generated using a linear array transducer (ATL L7-4, Philips, Bothell, WA, USA) controlled by a Verasonics system (V1, Verasonics Inc., Redmond, WA, USA). To generate each quasi-plane wavefront, a home implantation of supersonic beam sequences similar to SSI was used. Each wavefront was produced by three focused pushes, each one being generated at its optimal frequency (Ouaed. et al., 2015). The transducer excitation voltage was 30 volts and the focused push duration was maintained around 100 μ s at all frequencies. Immediately after the radiation pressure pushing phase, the tracking of shear waves (imaging phase) was performed by the same probe using ultrafast plane wave imaging at a frame rate of 2 kHz (Bercoff et al., 2004). The estimation of displacements generated by quasi-plane shear waves was performed using a one-dimensional (1D) normalized cross-correlation algorithm implemented on GPU (graphics processing unit) (Montagnon et al., 2012b). The reconstruction of the circular ATSW field with a radius $R_{ATSW} = 20$ mm (see Figures 6-1 and 6-2) was performed in the time domain by the combination of quasi-plane displacement fields using a dedicated algorithm (Ouaed et al., 2015). Stationary displacement maps (SDM) at different frequencies were also calculated using the Fourier transform of the temporal displacement field, as in (Ouaed et al., 2015). This experimental protocol was repeated three times for each phantom and average results are presented.

6.4.4 Finite element method simulation

The propagation of adaptive torsional shear waves was simulated by the finite element method (COMSOL Inc, ver. a3.5, Burlington, MA, USA). All FEM simulations were performed in the frequency domain to compute the displacement field at specific frequencies. The FEM model was used to solve the Navier differential equation that links the displacement

field to mechanical properties of the medium (Achenbach, 1984; Bacon et al., 2000). By omitting the time dependent term of displacements, $e^{i\omega t}$, the Navier equation is expressed as:

$$(\lambda + 2G)\nabla(\nabla \cdot \mathbf{U}) + G\nabla^2\mathbf{U} = \rho \left(\frac{\partial^2 \mathbf{U}}{\partial t^2} \right), \quad (6.1)$$

where λ , G , $\mathbf{U}(x,y)$ and ρ are the first Lamé coefficient, the complex shear modulus, the displacement, and the density, respectively.

ATSW with $R_{ATSW} = 20$ mm were simulated by imposing a transient displacement at each mesh node contained within the area of ultrasound focused pushes, which was considered as an ellipse with major and minor diameters of 20 and 5 mm, respectively (as observed experimentally). To simulate homogeneous phantoms #1 to #3, the spatial distribution of the complex shear modulus $G = G' + iG''$, where G' and G'' are the shear storage and shear loss moduli, was assumed to be uniform in the propagation medium. This latter was modeled as a square region (200×200 mm²) surrounded by artificial absorbers (at all boundaries) to avoid undesirable wave reflections. Absorbers were simulated as layers with similar storage modulus as the propagation medium to ensure the continuity of the mechanical impedance, and with a shear loss modulus increasing exponentially with layer thicknesses. The thickness of absorbers was arbitrary defined as two times the wavelengths.

In the case of heterogeneous phantoms #4 and #5, a centered 5 mm radius circular inclusion embedded in the surrounding medium was defined by considering a different spatial distribution of the complex shear modulus. For each stationary displacement field investigated, an adapted extra fine mesh element size was used to have at least four nodes per wavelength. For the initialization of the FEM model, some *a priori* known parameters were required, such as starting values of the shear storage and loss moduli, and the search range. Furthermore, in the case of heterogeneous phantoms, geometrical parameters as the shape and size of the

heterogeneity, and its location were considered in the FEM model. Materials constituting propagation media (homogeneous phantoms and inclusions, and surrounding media for heterogeneous phantoms) were assumed to be linear and isotropic.

6.4.5 Inverse problem formulation

A parametric approach based on nonlinear least squares optimization was used to formulate the inverse problem. The minimization was performed between simulated and experimental displacement profiles along the black arrow of Figure 6-2 (*i.e.*, between the most left-sided focused push to the center of the circular torsional shear wavefront). Due to the axial symmetry of the problem, any radial path could have been used for minimization. The cost function was defined as:

$$G_{medium} \text{ or } (G_{inclusion}, G_{surrounding}) = argmin \{|Amp[U^S] - Amp[U^E]|^2\}, \quad (6.2)$$

where G is the shear modulus, and Amp the amplitude of FEM simulated (U^S) and experimental (U^E) displacements. Stationary displacement fields were obtained at different frequencies, and the optimization allowed retrieving G'_{medium} and G''_{medium} for homogeneous phantoms, and $G'_{inclusion}$, $G''_{inclusion}$, $G'_{surrounding}$ and $G''_{surrounding}$ in the case of heterogeneous phantoms.

6.4.6 Robustness of the inverse problem to assess G' and G''

The inverse problem was evaluated by adding zero-mean random noise, at SNR from 19.5 dB to 8.5 dB, to experimental displacement fields. Reported biases on G' and G'' were averaged over three measurements with ten different additions of noise within the bandwidth of 40 Hz to 400 Hz (steps of 40 Hz). In the case of heterogeneous phantoms, the impact of geometrical *a priori* (size and position of the inclusion) on estimated mechanical properties

was also evaluated. Errors on parameter X , where X is either the storage or the loss modulus, were computed as:

$$Error (\%) = \frac{X_{estimated} - X_{reference}}{X_{reference}} * 100 \quad (6.3)$$

where the subscript *reference* corresponds to the Winsorized mean of benchmark rheology methods.

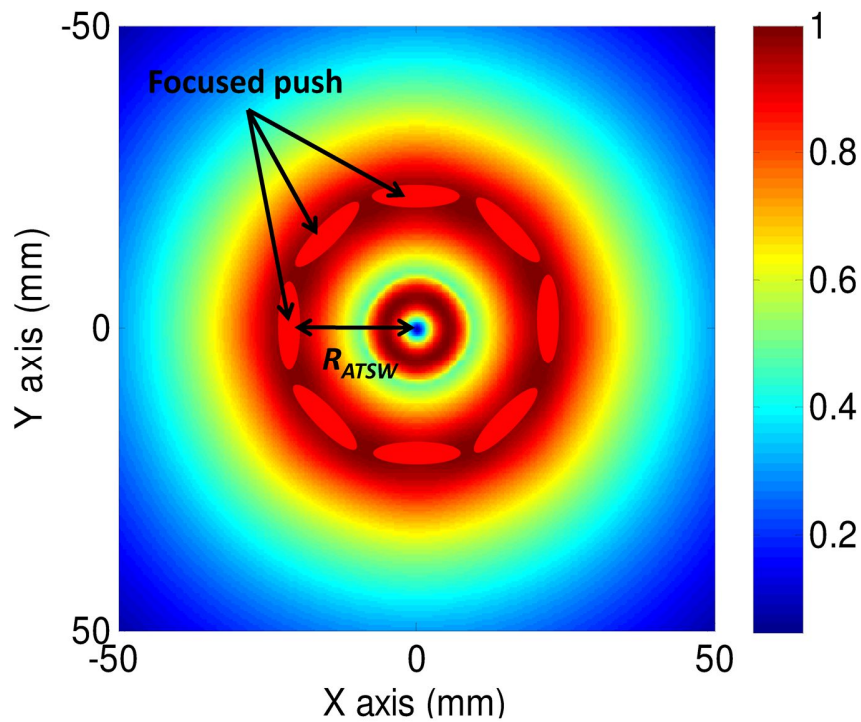


Figure 6-2: Stationary displacement map (SDM) of the finite element method simulated adaptive torsional shear wave (ATSW) front for phantom #3 at 100 Hz. The black arrow represents the propagation distance from the focused push located on the left side of the image toward the center of the circular ATSW field. SDM maps were normalized to the amplitude of the maximum displacement at focused push locations.

6.5 Results

6.5.1 Forward problem validation

The forward problem was validated with the dataset of the homogeneous phantom #3 and heterogeneous phantoms #4 and #5. The choice of the third phantom for the homogeneous case was arbitrary. Figure 6-2 shows a typical simulated stationary displacement field at 100 Hz in the homogeneous case. The black arrow represents the propagation distance from the left-sided focused push toward the center of the circular ATSW field. Figure 6-3a to c presents simulated and experimental displacement profiles at 100 Hz over the black arrow propagation path of Figure 6-2 for phantoms #3, #4 and #5, respectively. The Winsorized mean of viscoelastic properties of agar-gelatin gels between 40 Hz and 400 Hz (surrounding media and inclusions) obtained with benchmark LWPM and HFVS methods were used in FEM simulations. LWPM and HFVS viscoelasticity results are presented in Table 2-6 for homogeneous phantoms and Table 3-6 for heterogeneous ones (see Appendix).

Correlation coefficients between simulated and experimental profiles, exemplified at 100 Hz in Figure 6-3, were between 0.95 and 0.76 for the homogeneous phantom #3, between 0.89 and 0.72 for the heterogeneous phantom #4 with a soft inclusion, and between 0.91 and 0.72 for the heterogeneous phantom #5 with a stiff inclusion, over the bandwidth of 40 Hz to 400 Hz. Because similar correlation ranges were obtained for all phantoms, one can conclude that the presence of an inclusion did not affect the validity of the forward problem.

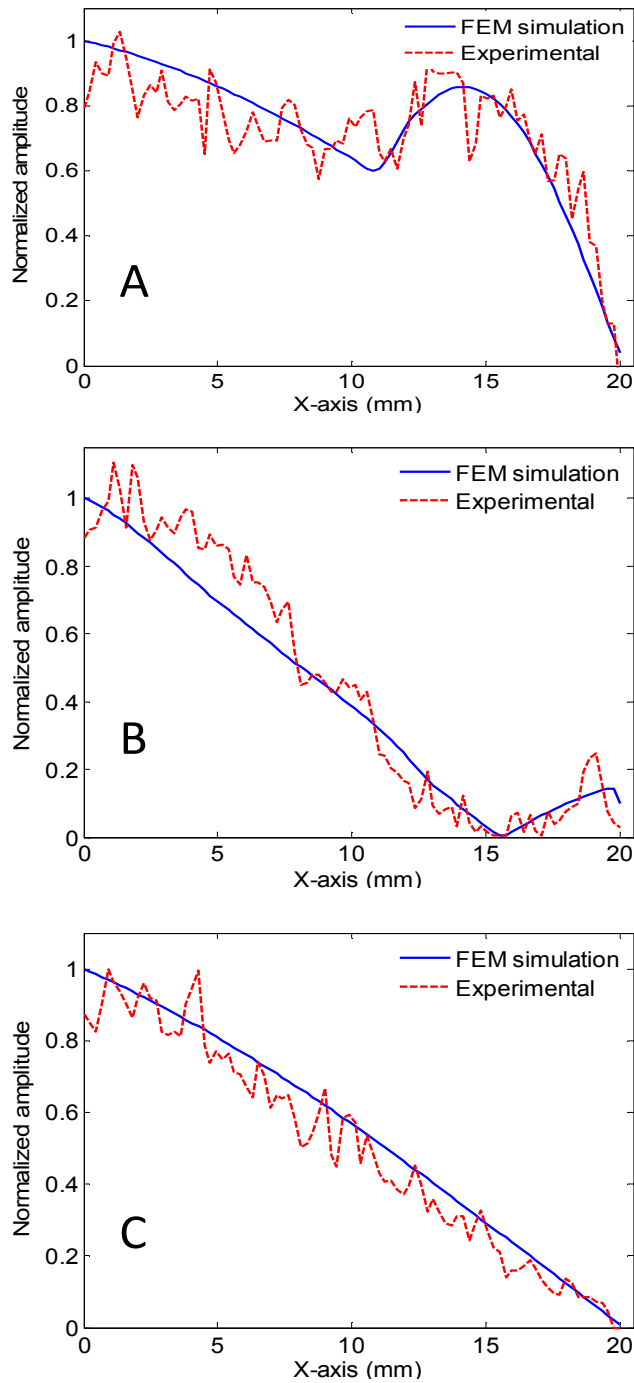


Figure 6-3: Comparison between normalized displacement amplitudes obtained from finite element method (FEM) simulations (solid line) and experimental measurements (dashed line) in (a) the homogeneous phantom #3, (b) the heterogeneous phantom with a soft inclusion (phantom #4), and (c) the heterogeneous phantom with a stiff inclusion (phantom #5) at 100 Hz.

6.5.2 Robustness of the inverse problem

Figure 6-4 illustrates the impact of the SNR on the estimation of viscoelastic properties in phantom #3. Mean errors were between 16% and 19%, with standard deviations (SD) between 2% and 8% for the shear storage modulus, and between 20% and 32% (SDs between 3% and 18%) for the shear loss modulus at SNRs of 19.5 dB to 8.5 dB.

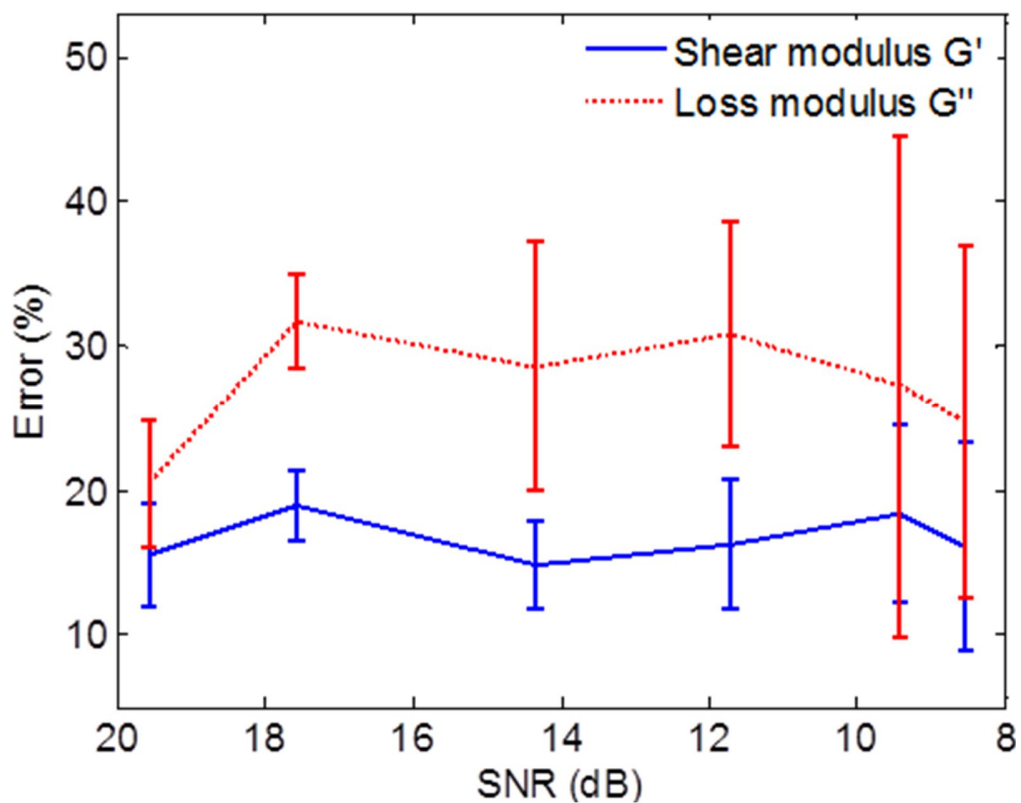


Figure 6-4: Errors between predicted finite element method and experimental shear storage (solid blue) and loss (dashed red) moduli versus signal-to-noise ratios (SNR) in phantom #3. For each SNR (between 19.5 dB to 8.5 dB), the error was computed in the frequency range between 40 Hz and 400 Hz. Results are means and standard deviations.

In the case of heterogeneous phantoms, Figures 6-5a and 6-6a show the effect of a bias between $\pm 20\%$ of the inclusion radius on viscoelasticity assessments of phantoms #4 and #5, respectively. Errors on storage moduli were less than 16% (phantom #4) and 28% (phantom #5) for surrounding media, and up to 30% (phantom #4) and 42% (phantom #5) for inclusions. For phantom #4, errors on loss moduli of the surrounding medium were in the same range as for shear moduli (up to 39%) for radii variations between $\pm 15\%$, and higher for larger radius variations. For the soft inclusion of that phantom, errors were much higher and reached 319%. In the case of phantom #5, errors on loss moduli were higher for both the surrounding medium (80% to 208%) and the inclusion (35% to 238%).

Figures 6-5 b and c and 6-6 b and c illustrate viscoelasticity errors in phantoms #4 and #5, respectively, for an inclusion shift of $\pm 20\%$ of its radius in X- and Y-directions. Errors on storage moduli of surrounding media were less than 21% (phantom #4) and 25% (phantom #5) for the X-direction shift, and up to 24% for both phantoms for a shift in the Y-direction. However, as it was the case for a bias on radius assessment of the inclusion, errors on loss moduli of surrounding media were higher for both phantoms. Errors reached 132% (X-direction shift) and 115% (Y-direction shift) for phantom #4, and varied between 80% and 202% (X-direction shift) and were less than 192% (Y-direction shift) for phantom #5. In the case of the soft inclusion (phantom #4), errors on storage moduli were below 32% (X-direction shift) and 50% (Y-direction shift). For loss moduli, errors were again higher with a maximum at 135% for the X-direction shift and 165% for the Y-direction shift. For the stiff inclusion (phantom #5), reported errors are in the same ranges. For the storage modulus errors were below 73% (X-direction shift) and 75% (Y-direction shift), whereas they were between 35% and 138% (X-direction shift) and up to 172% (Y-direction shift) for loss moduli.

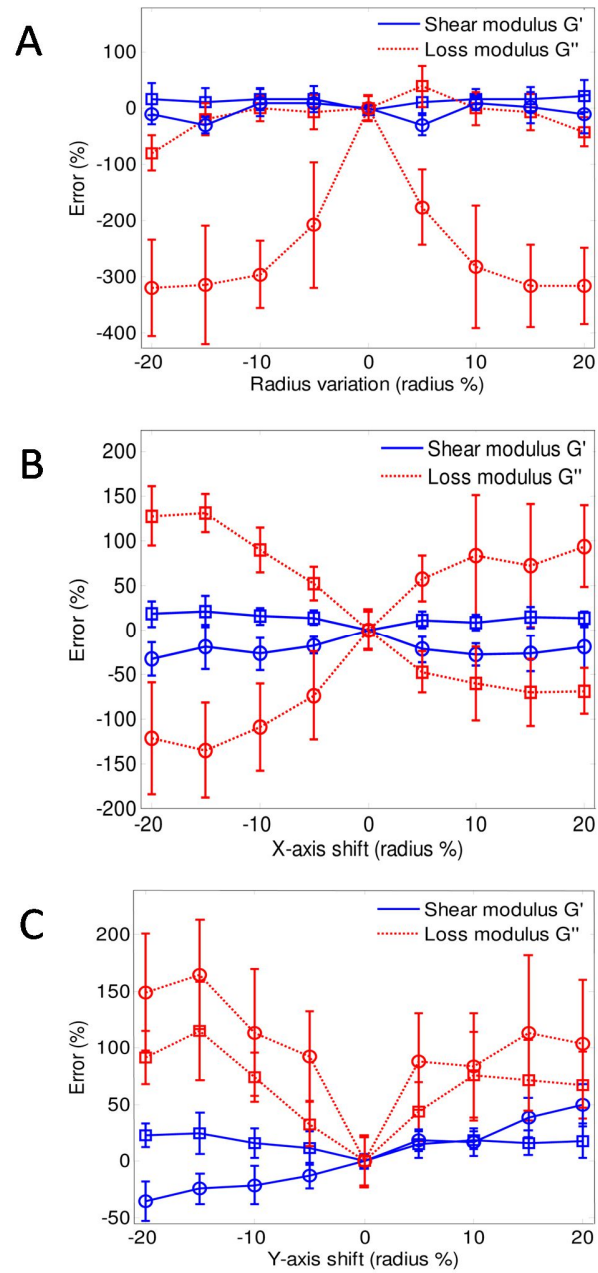


Figure 6-5: Errors between predicted finite element method and experimental shear storage (solid blue) and loss (dashed red) moduli for the surrounding medium (squares) and the inclusion (circles) versus (a) the inclusion radius variation, (b) the X-direction shift of the inclusion, and (c) the Y-direction shift of the inclusion in phantom #4. Errors were computed in the frequency range between 40 Hz and 400 Hz. Results are means and standard deviations.

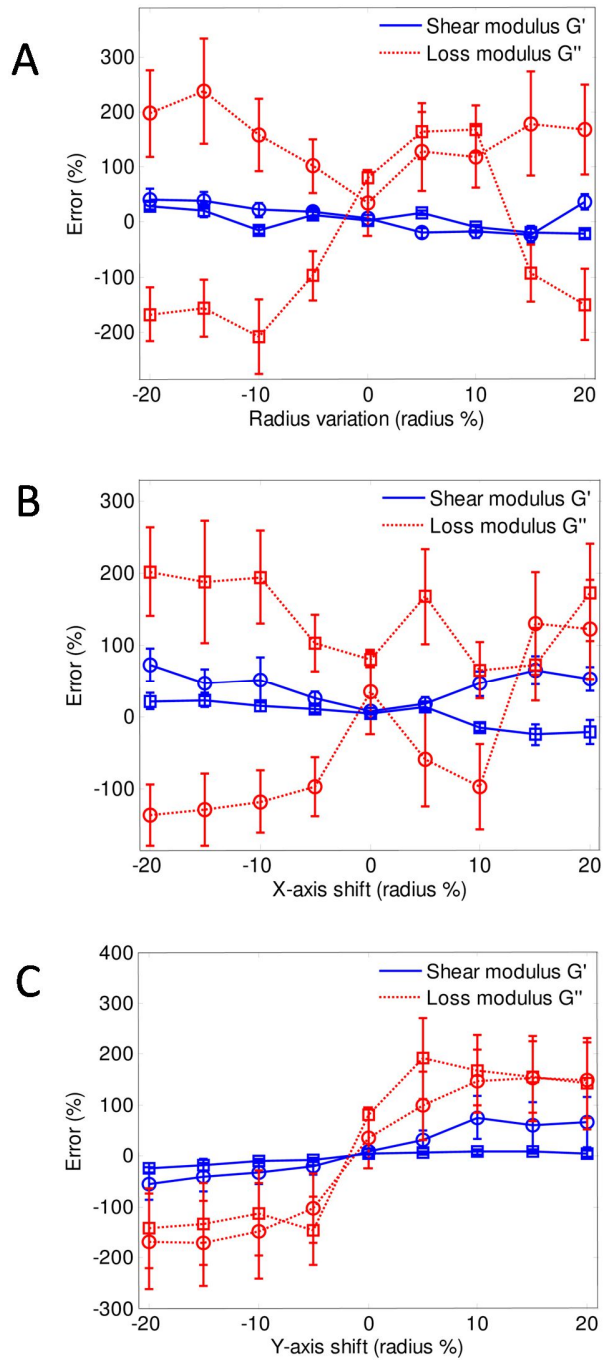


Figure 6-6: Errors between predicted finite element method and experimental shear storage (solid blue) and loss (dashed red) moduli for the surrounding medium (squares) and the inclusion (circles) versus (a) the inclusion radius variation, (b) the X-direction shift of the inclusion, and (c) the Y-direction shift of the inclusion in phantom #5. Errors were computed in the frequency range between 40 Hz and 400 Hz. Results are means and standard deviations.

6.5.3 Assessment of viscoelasticity measurements

All phantoms were considered for the validation of the inverse problem solution. Figure 6-7 shows comparisons between shear storage and shear loss moduli for homogeneous phantoms compared with benchmark rheology results. As mentioned previously, benchmark results correspond to Winsorized means of LWPM and HFVS methods. For the softest phantom (panel a), the frequency-dependent rheology behavior of the shear storage modulus differed between the proposed method (ATSW) and benchmark measures (HFVS only in this case, see Table 2-6). However, G' values were in agreement between both methods at frequencies of 60 Hz to 280 Hz with discrepancies smaller than 20%. For the shear loss modulus, discrepancies were smaller than 42% for the whole frequency range. For the second phantom (panel b), differences between ATSW and benchmark results were between 8% and 15% for the storage modulus, and between 9% and 31% for the loss modulus over the whole frequency range. For the stiffest phantom (panel c), discrepancies were smaller than 6% for the storage modulus, and between 5% and 49% for the loss modulus at frequencies between 100 and 400 Hz. Errors on loss moduli were higher below 100 Hz because benchmark methods reported almost no viscosity.

Figures 6-8 and 6-9 depict viscoelastic properties of surrounding media and inclusions for heterogeneous phantoms #4 and #5, respectively. In the case of phantom #4, discrepancies with benchmark measures were less than 8% for the storage modulus, and between 23% to 67% for the loss modulus of the surrounding medium, and smaller than 11% for the storage modulus and between 26% to 40% for the loss modulus of the soft inclusion. For phantom #5 (stiff inclusion), errors were similar to those obtained for phantom #4 for the surrounding

medium, whereas discrepancies were smaller than 12% and 41% for the storage and loss moduli of the inclusion, respectively.

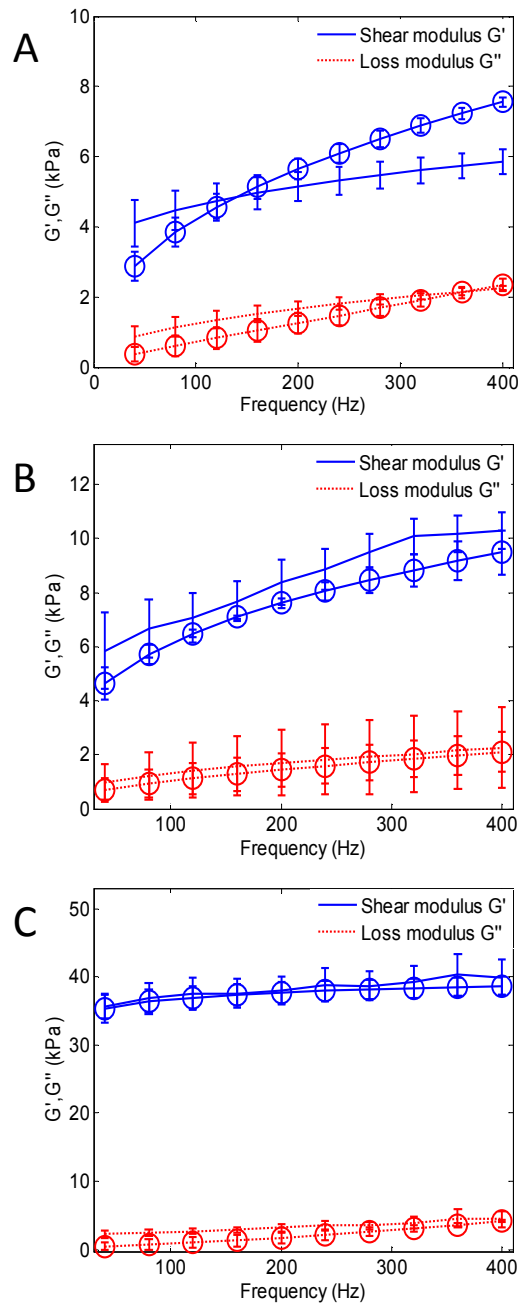


Figure 6-7: Shear storage (solid blue) and loss (dashed red) moduli of homogeneous phantoms; (a) phantom #1, (b) phantom #2 and (c) phantom #3, obtained with adaptive torsional shear wave (circles) and benchmark (no symbol) methods.

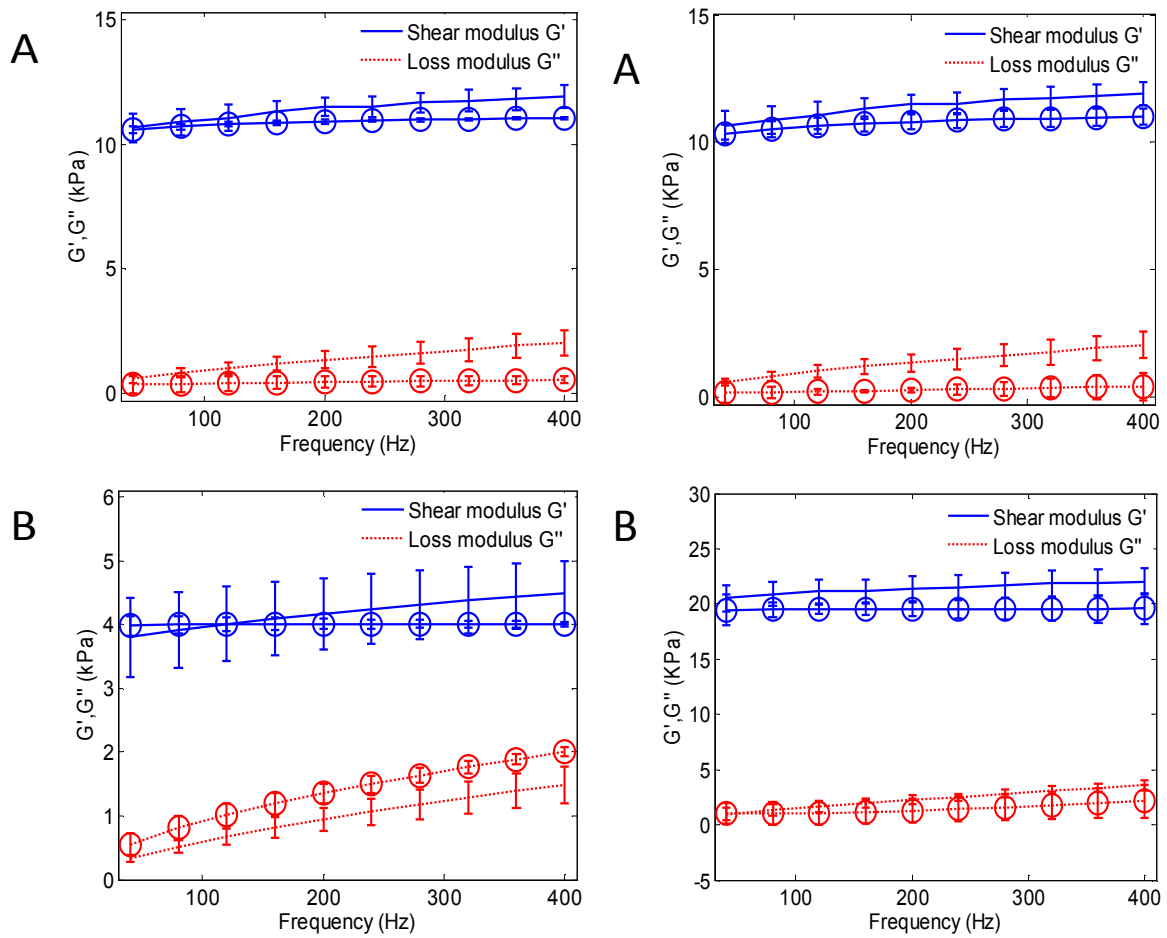


Figure 6-8 (left): Shear storage (solid blue) and loss (dashed red) moduli of (a) the surrounding medium and (b) the inclusion of the heterogeneous phantom #4, obtained with adaptive torsional shear wave (circles) and benchmark (no symbol) methods.

Figure 6-9 (right): Shear storage (solid blue) and loss (dashed red) moduli of (a) the surrounding medium and (b) the inclusion of the heterogeneous phantom #5, obtained with adaptive torsional shear wave (circles) and benchmark (no symbol) methods.

6.6 Discussion

6.6.1 Forward problem validation

As exemplified at 100 Hz in Figure 6-3a (homogeneous phantom), FEM simulated displacements were in good agreement with experimental profiles between 40 to 400 Hz. For heterogeneous phantoms (see Figure 6-3 b and c at 100 Hz), correlation coefficients were slightly lower than those of the homogeneous case. As mentioned previously, experimental adaptive torsional shear waves were not generated by eight simultaneous shear wave sources, but reconstructed (in post-processing) from eight individual shear wave sources generated consecutively (Ouaed et al., 2015). Shear wave scattering, which was present in FEM simulations (simultaneous shear wave sources), was thus not considered in the experimental reconstruction process. This may have influenced the correlation between FEM simulation profiles and experimental ones, which impact was more noticeable for heterogeneous phantoms.

6.6.2 Robustness study

The robustness study revealed that the proposed inverse problem solution could yield a good estimation of the storage modulus with relative errors smaller than 19%, even with very noisy signals (SNR = 8.5 dB). Errors were slightly greater for the loss modulus and reached 32% at a SNR of 8.5 dB. In *Montagnon et al.*, (Montagnon et al., 2014), using a similar inverse problem strategy solved analytically for quasi plane shear waves instead of FEM solutions of torsional waves, errors in the estimation of storage and loss moduli were almost similar (*i.e.*, less than 5% and 42%, respectively), for the same range of SNRs. Notice that this does not mean that both shear wave polarizations are equivalent dynamic elastography strategies, as

previous studies proved the superiority of torsional waves versus quasi plane shear waves to enhance displacements and improve estimation of shear wave velocities (Ouaed et al., 2015). These results signify that considering quasi plane shear waves or torsional waves in the inverse problem provides similar results when fixed noise levels are added to the displacement fields.

For heterogeneous phantoms with a mechanical inclusion, geometry variations of the problem affected viscoelasticity measures, as also observed in (Montagnon et al., 2014). However, breast masses can be accurately localized, even smallest ones with a diameter less than 6 mm (Malich et al., 2003; Zhu et al., 2005), which should allow a precise localization of the center of the lesion and reduce X- and Y-direction biases. Furthermore, breast lesions classified in categories BI-RADS 3 and 4 have typically a regular shape and are around 10 mm in diameter when diagnosed (Nothacker et al., 2009; Raza et al., 2008). Because efficient computerized methods exist to segment breast lesions at ultrasound, we believe that the proposed ATSW method is of clinical value as it provides both G' and G'' measurements.

6.6.3 Viscoelasticity measurements versus benchmark values

For homogeneous phantoms, storage moduli provided by the ATSW method were in very good agreement with benchmark values in frequency ranges of 80-160 Hz for phantom #1, 100-300 Hz for phantom #2, and 150-400 Hz for phantom #3. For phantom #1, results also agreed well with those reported in the literature for similar materials (Gennisson et al., 2006; Hadj-Henni. et al., 2010; Schmitt et al., 2010). Notably, frequency ranges with best agreements between ATSW and benchmark measures correspond to frequency bandwidths where shear wave energies were maximum. This is seen in Figure 6-10 displaying two-dimensional wavenumber-frequency (2D k-space) diagrams of displacement fields, as proposed in (Bernal et al., 2011).

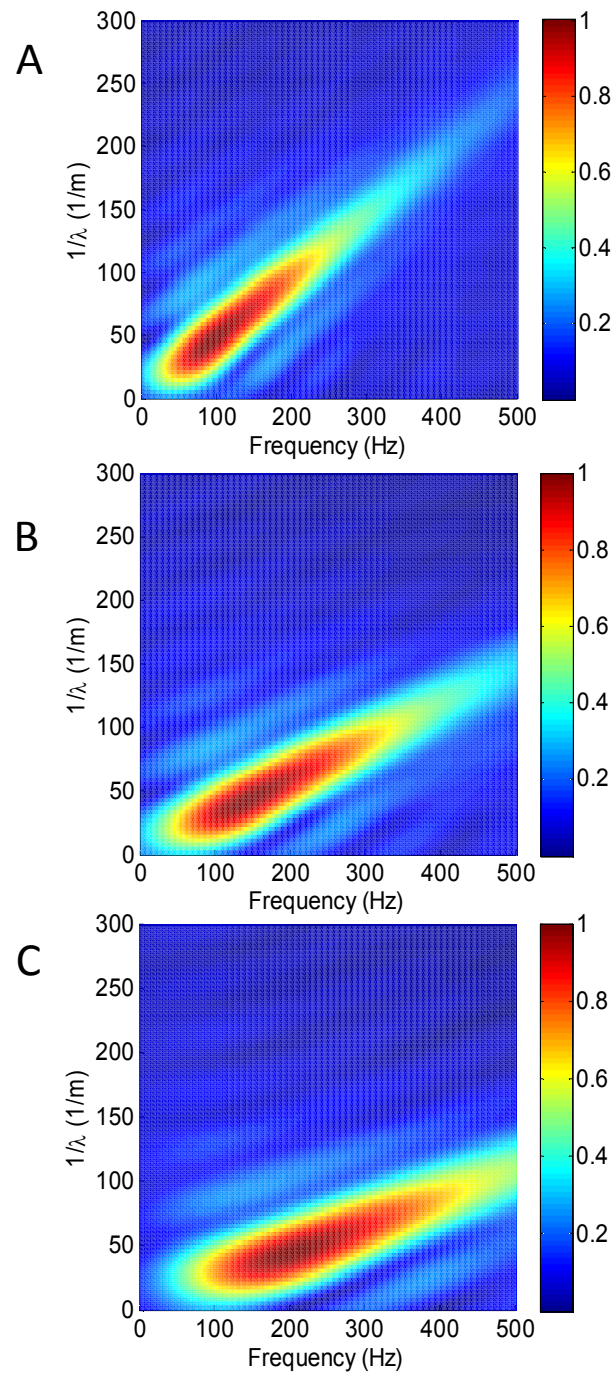


Figure 6-10 : Two-dimensional k -space of normalized displacement fields in homogeneous phantoms: (a) phantom #1, (b) phantom #2 and (c) phantom #3. The maximum amplitude of shear waves was observed between 60 and 150 Hz with a peak at 100 Hz in case of phantom #1, between 100 and 200 Hz with a peak at 150 Hz for phantom #2, and between 150 and 300 Hz with a peak at 200 Hz for phantom #3.

For heterogeneous phantoms, shear storage moduli of surrounding media and inclusions were in good agreement with benchmark methods; however discrepancies were more significant for loss moduli. This may be explained by the small size of inclusions relative to selected wavelengths,³⁸ which affected the estimation of displacements within mimicking lesions and more importantly the estimation of the loss modulus compared to G' , as also noticed in (Montagnon et al., 2013, 2014; Montagnon. et al., 2013). The frequency range where the proposed method yielded more reliable results generally depended on mechanical properties of propagation media. This range was found to be between 100 and 250 Hz for tested phantoms.

Finally, notice that in a recent study (Lee et al., 2013) on elasticity estimations of breast lesions using two different shear wave elastography techniques, errors between both methods reached 40%. In our study, when comparing the ATSW method with benchmark G' measures of inclusions, errors were below 11%. On the other hand, errors on G'' of inclusions were larger with maximums at 40% for the soft inclusion and 41% for the stiffer one. One may thus conclude that if geometry biases are minimized, the proposed method may allow accurate estimation of elasticity and acceptable assessment of viscosity.

6.7 Conclusion

A new method for the estimation of viscoelasticity was presented in this study. Contrary to a previous study where torsional shear waves were generated by an external vibrator,⁷ the new approach is based on torsional shear waves remotely generated, which may allow to probe deeper regions. The proposed method was validated *in vitro* using homogeneous and heterogeneous phantoms through an inverse problem solution, and its robustness to random noise and geometry variations of the problem was evaluated. Shear

storage and loss moduli given by the ATSW strategy were found in good agreement with two benchmark rheology methods; discrepancies when present depended on the tested frequency range and mechanical properties of phantoms. The ATSW method may provide additional information about viscosity of suspicious breast lesions.

6.8 Acknowledgements

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (CHRP-365656-09) and by the Canadian Institutes of Health Research (CPG-95288). It is now financed by the Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT-PR-174387). We acknowledge Dr Luc Mongeau for the use of the LWPM technology located in his laboratory at McGill University (Department of Mechanical Engineering).

6.9 Appendix

Table 6-2: Shear storage (G') and shear loss (G'') moduli of homogeneous phantoms (P#1, #2 and #3) obtained using benchmark rheology methods (LWPM, HFVS), and corresponding Winsorized means (WM).

			Frequency (Hz)									
			40	80	120	160	200	240	280	320	360	400
P # 1	LWPM	G' (kPa)	N/A									
		G'' (kPa)	N/A									
	HFVS	G' (kPa)	4.10 ± 0.68	4.47 ± 0.56	4.74 ± 0.50	4.96 ± 0.45	5.15 ± 0.42	5.32 ± 0.40	5.47 ± 0.39	5.61 ± 0.37	5.74 ± 0.36	5.86 ± 0.36
		G'' (kPa)	0.86 ± 0.29	1.14 ± 0.28	1.35 ± 0.25	1.52 ± 0.23	1.67 ± 0.20	1.80 ± 0.17	1.93 ± 0.14	2.05 ± 0.12	2.15 ± 0.09	2.25 ± 0.07
WM		Same values as HFVS										
P # 2	LWPM	G' (kPa)	9.22 ± 0.44	9.36 ± 0.37	9.55 ± 0.37	9.56 ± 0.28	10.1 ± 0.50	10.2 ± 0.49	10.2 ± 0.42	10.3 ± 0.42	10.3 ± 0.53	10.4 ± 0.50
		G'' (kPa)	0.55 ± 0.07	0.57 ± 0.03	0.68 ± 0.04	0.75 ± 0.02	0.76 ± 0.04	0.80 ± 0.03	0.81 ± 0.03	0.88 ± 0.06	10.4 ± 0.05	10.5 ± 0.04
	HFVS	G' (kPa)	3.53 ± 1.40	4.28 ± 1.12	6.44 ± 0.96	6.80 ± 0.86	7.12 ± 0.80	7.40 ± 0.76	8.87 ± 0.75	9.86 ± 0.76	10.1 ± 0.78	10.3 ± 0.81
		G'' (kPa)	1.43 ± 0.71	1.86 ± 0.85	2.17 ± 0.95	2.42 ± 1.02	2.64 ± 1.07	2.83 ± 1.12	3.01 ± 1.16	3.17 ± 1.20	3.32 ± 1.22	3.46 ± 1.25
	WM	G' (kPa)	5.85 ± 1.40	6.67 ± 1.08	7.06 ± 0.92	7.67 ± 0.74	8.38 ± 0.82	8.87 ± 0.76	9.52 ± 0.67	10.1 ± 0.65	10.2 ± 0.68	10.3 ± 0.67
		G'' (kPa)	0.99 ± 0.67	1.22 ± 0.88	1.43 ± 1.01	1.59 ± 1.11	1.70 ± 1.21	1.82 ± 1.29	1.91 ± 1.37	2.03 ± 1.42	2.18 ± 1.43	2.26 ± 1.50
P # 3	LWPM	G' (kPa)	36.5 ± 1.67	38.3 ± 1.70	39.1 ± 1.76	38.7 ± 1.96	39.2 ± 1.83	40.6 ± 1.68	39.9 ± 1.83	40.8 ± 1.78	42.8 ± 1.94	41.8 ± 1.89
		G'' (kPa)	2.78 ± 0.09	2.82 ± 0.09	2.98 ± 0.09	3.17 ± 0.10	3.76 ± 0.13	4.10 ± 0.10	3.99 ± 0.14	4.73 ± 0.17	5.89 ± 0.21	5.57 ± 0.21
	HFVS	G' (kPa)	34.8 ± 1.37	35.5 ± 1.48	36.0 ± 1.54	36.4 ± 1.57	36.8 ± 1.59	37.1 ± 1.60	37.3 ± 1.61	37.6 ± 1.62	37.8 ± 1.62	38.0 ± 1.63
		G'' (kPa)	1.68 ± 0.24	2.06 ± 0.20	2.32 ± 0.18	2.53 ± 0.17	2.70 ± 0.17	2.86 ± 0.18	2.99 ± 0.19	3.11 ± 0.21	3.23 ± 0.23	3.33 ± 0.25
	WM	G' (kPa)	35.6 ± 1.76	36.9 ± 2.11	37.6 ± 2.26	37.6 ± 2.10	38.1 ± 2.10	38.8 ± 2.40	38.7 ± 2.16	39.2 ± 2.34	40.3 ± 3.05	40.1 ± 2.60
		G'' (kPa)	2.22 ± 0.58	2.44 ± 0.41	2.65 ± 0.36	2.85 ± 0.35	3.23 ± 0.55	3.48 ± 0.64	3.49 ± 0.53	3.92 ± 0.83	4.56 ± 1.35	4.45 ± 1.14

Table 6-3: Shear storage (G') and shear loss (G'') moduli of heterogeneous phantoms (P#4 and #5) obtained using benchmark methods (LWPM, HFVS), and corresponding Winsorized means (WM) for surrounding media (*sur*) and inclusions (*inc*).

			Frequency (Hz)										
			40	80	120	160	200	240	280	320	360	400	
P # 4	<i>sur</i>	LWPM	G' (kPa)	10.0 ± 0.41	10.3 ± 0.45	10.5 ± 0.44	11.0 ± 0.46	11.3 ± 0.46	11.1 ± 0.44	11.3 ± 0.48	11.3 ± 0.51	11.4 ± 0.42	11.5 ± 0.49
			G'' (kPa)	0.61 ± 0.03	0.72 ± 0.03	0.85 ± 0.05	0.94 ± 0.07	0.98 ± 0.06	1.01 ± 0.05	1.11 ± 0.02	1.16 ± 0.05	1.33 ± 0.07	1.38 ± 0.06
		HFVS	G' (kPa)	10.8 ± 0.87	11.1 ± 0.76	11.2 ± 0.69	11.4 ± 0.63	11.6 ± 0.59	11.7 ± 0.55	11.8 ± 0.53	11.9 ± 0.50	12.0 ± 0.49	12.1 ± 0.48
			G'' (kPa)	0.63 ± 0.68	0.93 ± 0.36	1.18 ± 0.42	1.40 ± 0.47	1.59 ± 0.51	1.77 ± 0.54	1.94 ± 0.57	2.10 ± 0.59	2.33 ± 0.61	2.40 ± 0.63
		WM	G' (kPa)	10.6 ± 0.58	10.9 ± 0.54	11.1 ± 0.52	11.3 ± 0.41	11.5 ± 0.35	11.5 ± 0.42	11.6 ± 0.40	11.7 ± 0.44	11.8 ± 0.44	11.9 ± 0.45
			G'' (kPa)	0.58 ± 0.14	0.81 ± 0.19	1.01 ± 0.24	1.19 ± 0.28	1.34 ± 0.34	1.47 ± 0.40	1.62 ± 0.43	1.75 ± 0.48	1.91 ± 0.47	2.03 ± 0.52
	<i>inc</i>	LWPM	G' (kPa)	N/A									
			G'' (kPa)	N/A									
		HFVS	G' (kPa)	3.80 ± 0.62	3.91 ± 0.60	4.01 ± 0.58	4.10 ± 0.57	4.17 ± 0.55	4.24 ± 0.54	4.31 ± 0.53	4.38 ± 0.52	4.44 ± 0.51	4.50 ± 0.50
			G'' (kPa)	0.33 ± 0.06	0.52 ± 0.10	0.68 ± 0.13	0.82 ± 0.16	0.95 ± 0.18	1.06 ± 0.21	1.18 ± 0.23	1.29 ± 0.25	1.39 ± 0.27	1.49 ± 0.30
		WM	G' (kPa)	Same values as HFVS									
			G'' (kPa)	Same values as HFVS									
P # 5	<i>sur</i>	LWPM	G' (kPa)	10.0 ± 0.41	10.3 ± 0.45	10.5 ± 0.44	11.0 ± 0.46	11.3 ± 0.46	11.1 ± 0.44	11.3 ± 0.48	11.3 ± 0.51	11.4 ± 0.42	11.5 ± 0.49
			G'' (kPa)	0.61 ± 0.03	0.72 ± 0.03	0.85 ± 0.05	0.94 ± 0.07	0.98 ± 0.06	1.01 ± 0.05	1.11 ± 0.02	1.16 ± 0.05	1.33 ± 0.07	1.38 ± 0.06
		HFVS	G' (kPa)	10.8 ± 0.87	11.1 ± 0.76	11.2 ± 0.69	11.4 ± 0.63	11.6 ± 0.59	11.7 ± 0.55	11.8 ± 0.53	11.9 ± 0.50	12.0 ± 0.49	12.1 ± 0.48
			G'' (kPa)	0.63 ± 0.68	0.93 ± 0.36	1.18 ± 0.42	1.40 ± 0.47	1.59 ± 0.51	1.77 ± 0.54	1.94 ± 0.57	2.10 ± 0.59	2.33 ± 0.61	2.40 ± 0.63
		WM	G' (kPa)	10.6 ± 0.58	10.9 ± 0.54	11.1 ± 0.52	11.3 ± 0.41	11.5 ± 0.35	11.5 ± 0.42	11.6 ± 0.40	11.7 ± 0.44	11.8 ± 0.44	11.9 ± 0.45
			G'' (kPa)	0.58 ± 0.14	0.81 ± 0.19	1.01 ± 0.24	1.19 ± 0.28	1.34 ± 0.34	1.47 ± 0.40	1.62 ± 0.43	1.75 ± 0.48	1.91 ± 0.47	2.03 ± 0.52
	<i>inc</i>	LWPM	G' (kPa)	19.7 ± 0.55	20.7 ± 0.71	21.2 ± 0.44	21.2 ± 0.44	21.7 ± 0.72	21.9 ± 0.52	22.4 ± 0.67	22.7 ± 0.67	22.8 ± 0.66	23.0 ± 0.62
			G'' (kPa)	1.63 ± 0.06	1.94 ± 0.05	2.17 ± 0.12	2.36 ± 0.18	2.65 ± 0.15	2.69 ± 0.14	3.01 ± 0.19	3.25 ± 0.07	3.32 ± 0.17	3.40 ± 0.14
		HFVS	G' (kPa)	20.9 ± 1.26	21.0 ± 1.24	21.1 ± 1.23	21.1 ± 1.22	21.2 ± 1.21	21.3 ± 1.20	21.3 ± 1.18	21.4 ± 1.17	21.5 ± 1.16	21.6 ± 1.15
			G'' (kPa)	0.47 ± 0.07	0.87 ± 0.12	1.26 ± 0.18	1.63 ± 0.23	1.99 ± 0.28	2.35 ± 0.33	2.70 ± 0.38	3.04 ± 0.43	3.38 ± 0.48	3.72 ± 0.52
		WM	G' (kPa)	20.5 ± 1.23	20.9 ± 1.11	21.1 ± 1.04	21.2 ± 1.03	21.4 ± 1.10	21.5 ± 1.07	21.7 ± 1.15	21.8 ± 1.20	21.9 ± 1.20	22.0 ± 1.22
			G'' (kPa)	0.97 ± 0.58	1.33 ± 0.54	1.65 ± 0.47	1.94 ± 0.42	2.28 ± 0.40	2.50 ± 0.32	2.83 ± 0.35	3.13 ± 0.34	3.36 ± 0.38	3.59 ± 0.43

Chapitre 7 : Discussion et conclusion

7.1 Synthèse générale

Cette thèse présente, sous forme de trois articles scientifiques, une série de travaux théoriques et expérimentaux directement liés au développement et à la validation d'une nouvelle technique d'élastographie ultrasonore optimisée pour la caractérisation mécanique des tissus et des lésions mammaires.

La première partie de cette thèse, correspondant au premier article (chapitre 4), présente une nouvelle méthode pour l'optimisation de la force de radiation afin de rehausser l'amplitude des déplacements et améliorer le rapport signal sur bruit pour une meilleure quantification mécanique des tissus. Un modèle analytique dérivé à partir de l'équation (4.4) a été développé pour la prédiction de la fréquence optimale pour la génération de la force de radiation dépendamment de l'atténuation locale au point de focalisation et sa profondeur. Pour une estimation précise de la fréquence optimale (f_o), le transducteur utilisé a été caractérisé, et le modèle analytique de prédiction de cette fréquence a été pondéré par la réponse fréquentielle du transducteur. La caractérisation du transducteur a permis aussi de déterminer les intensités acoustiques utilisées ainsi que l'index mécanique, afin de rester en dessous des normes acoustiques imposées par la FDA. Après validation expérimentale du modèle analytique sur plusieurs fantômes homogènes et hétérogènes, la technique proposée a été testée *ex vivo* sur un échantillon de sein fraîchement excisé (mastectomie totale). Des ondes de cisaillement ont été générées à la fréquence centrale du transducteur à partir d'une séquence similaire au SSI classique, et d'autres, générées aux fréquences optimales à l'aide d'une séquence dénommée AUSB (*Adapted Ultrasound Supersonic Beam*) similaire à une séquence SSI où chaque focus est généré à sa fréquence optimale. La comparaison entre les deux séquences SSI, classique et adaptée (figure 4-7), montre que l'adaptation fréquentielle permet de rehausser considérablement l'amplitude des déplacements et d'améliorer grandement le rapport signal sur bruit spécialement pour zones profondes. En outre, le modèle développé a permis une prédiction précise de la fréquence optimale et une excellente concordance avec les résultats expérimentaux. La méthode d'optimisation proposée n'a pu être comparée avec

d'autres méthodes d'optimisation de la force de radiation, car le transducteur utilisé ne le permettait pas à cause de ses limites intrinsèques.

La deuxième étude de cette thèse (article 2, chapitre 5) porte sur la faisabilité de la génération des ondes de cisaillement adaptatives par la force de radiation optimisée. Ces travaux s'inscrivent dans la continuité des travaux théoriques et de simulation antérieurs (Ekeom et al., 2013), afin de leur apporter un appui expérimental à l'aide de la méthode développée dans la première partie de cette thèse. Afin de simuler le concept théorique de la sonde octogonale, un prototype expérimental a été développé, où chaque front d'onde nécessaire pour la construction de l'onde de cisaillement adaptative est généré séparément, et leur combinaison est faite en post-traitement à l'aide d'un algorithme basé sur le principe de superposition (Fink, 1992) conçu à cet effet. Une fois l'algorithme de reconstruction validé par simulations des éléments finis, des ondes adaptatives ont été générées dans plusieurs fantômes homogènes et hétérogènes. Les profils de déplacements (*e.g.* figures 5-7 et 5-8) obtenus à partir des cartes du champ de déplacement (*e.g.* figures 5-6) montrent que contrairement aux ondes de cisaillements planes qui s'atténuent rapidement après une propagation de quelques millimètres, l'amplitude des déplacements générée par les ondes adaptatives est rehaussée et leur rapport signal sur bruit amélioré grâce aux interférences constructives. De plus, les cartes stationnaires dans le cas des fantômes hétérogènes (*e.g.* figure 5-13) montrent que les ondes adaptatives peuvent faire résonner certaines hétérogénéités, ce qui rehausse davantage le contraste élastographique de ces dernières.

Dans la continuité de cette thèse, la dernière étude (article 3, chapitre 6) consiste à développer une méthode de caractérisation viscoélastique à partir de la diffraction des ondes adaptatives générées suivant le protocole défini dans la deuxième étude (article 2, chapitre 5). Pour ce faire, un modèle éléments finis a été mis au point afin de quantifier les paramètres viscoélastiques dans une approche de type problème inverse. L'inversion consistait en une minimisation par méthode des moindres carrés d'une fonction coût définie en terme de distance entre les profils de déplacements simulés et expérimentaux (équation 6.2). Après validation du problème direct sur trois fantômes (un homogène et deux hétérogènes), la technique a été testée *in vitro* sur cinq différents fantômes (trois homogènes et deux hétérogènes) et comparée à trois différentes méthodes de mesure des propriétés mécaniques. Les résultats obtenus étaient en bonne concordance avec les différentes méthodes pour les

trois fantômes homogènes ainsi que les milieux environnants dans le cas des fantômes hétérogènes, et moins bons dans le cas des hétérogénéités du fait de certains effets de bord et interférences non prises en considération à cause de la nature reconstituée des ondes adaptatives affectent la technique. La robustesse de la méthode d'inversion a été évaluée par l'ajout de bruit aux profils de déplacements, et a montré que la méthode restait insensible et permettait une bonne estimation du module de cisaillement complexe jusqu'à un niveau de bruit de 8.5 dB.

7.2 Originalité des travaux

L'originalité des travaux effectués dans cette thèse réside dans plusieurs aspects. Dans le contexte de l'optimisation des déplacements par adaptation fréquentielle (article 1, chapitre 4), la première originalité est le fait que contrairement aux méthodes d'optimisation classiques (Calle et al., 2005; Elkateb Hachemi et al., 2006), où le rehaussement des déplacements se fait par augmentation du voltage d'excitation et/ou la durée de l'excitation du transducteur, il a été proposé d'ajuster la fréquence de l'excitation afin d'optimiser l'énergie déposée pour la génération des ondes de cisaillement. Ceci a permis de rehausser considérablement l'amplitude des déplacements dans des échantillons *in vitro* et *ex vivo* sans pour autant prendre le risque de dépasser les limites intrinsèques du transducteur utilisé qu'il aurait pu être facilement détruit (Zhao et al., 2012) si les méthodes d'optimisation classiques avaient été utilisées. La deuxième originalité (dans le même contexte) réside dans l'utilisation de l'adaptation fréquentielle pour améliorer les techniques de génération des ondes de cisaillement classiques ARFI (Nightingale. et al., 2001) et SSI (Bercoff et al., 2004). L'apport de l'adaptation fréquentielle sur les techniques ARFI et SSI a été significatif en permettant de rehausser considérablement l'amplitude des déplacements et d'améliorer le rapport signal sur bruit.

Dans la deuxième partie de la thèse (article 2, chapitre 5), l'originalité réside dans le fait de générer des ondes de cisaillement adaptatives à distance via la force de radiation, et la validation des travaux théoriques et de simulation antérieurs proposés par *Ekeom et al.*, (Ekeom et al., 2013). Contrairement aux méthodes de génération mécanique (Hadj-Henni et al., 2012), les ondes de cisaillement adaptatives ont été générées en utilisant la force de radiation adaptée. La particularité de ces ondes est qu'elles sont moins atténuées et qu'elles

peuvent faire résonner les inclusions (Ekeom et al., 2013) pour un meilleur contraste élastographique. D'ailleurs, les résultats obtenus démontrent que tout comme les ondes adaptatives générées mécaniquement (Hadj-Henni et al., 2012), celles générées à distance par force de radiation adaptée peuvent aussi faire résonner les hétérogénéités.

L'originalité de la troisième et dernière étude (article 3, chapitre 6) se trouve dans l'estimation des paramètres viscoélastiques à partir de la propagation des ondes adaptative et dans l'approche utilisée pour ce fait, c'est-à-dire l'inversion à partir de la modélisation par éléments finis du comportement des ondes adaptatives. Dans les méthodes classiques d'estimation des propriétés mécaniques à partir de la mesure de la vitesse de propagation par temps de vol (Bercoff et al., 2004), la vitesse mesurée est la projection de la vitesse du front d'onde sur la normale de l'axe de la sonde. Ceci peut introduire un biais si le front d'onde n'est pas totalement perpendiculaire par rapport à l'axe de l'imagerie (Nabavizadeh et al., 2014). De plus, l'erreur sur la vitesse est élevée au carré dans l'estimation du module de cisaillement. D'autres méthodes basées sur la mesure du gradient de phase (Chen et al., 2004) permettent de quantifier la dispersion, mais l'estimation de la viscosité reste conditionnée par le modèle rhéologique choisi, qui ne correspond pas forcément au modèle qui décrit le mieux le comportement rhéologique du matériau étudié ce qui affecte la précision de la méthode. La méthode proposée s'inscrit dans la continuité des travaux effectués dans notre laboratoire (Hadj-Henni et al., 2012; Hadj-Henni. et al., 2008; Hadj-Henni. et al., 2010; Montagnon et al., 2014; Schmitt. et al., 2010, 2011) s'appuyant sur la modélisation analytique et/ou éléments finis et une approche d'inversion appropriée au problème. Cependant, les résultats obtenus montrent que certains effets de bords et certaines interférences non prises en considération à cause de la nature reconstituée des ondes adaptatives affectent la technique dans le cas des fantômes hétérogènes.

7.3 Travaux futurs

Dans le contexte de l'adaptation fréquentielle, l'automatisation du processus s'inscrit dans la continuité des travaux effectués dans la première partie de cette thèse. En effet, dans l'état actuel des choses, l'opérateur commence par une imagerie Mode B du milieu à étudier. À partir de ces images échographiques, l'opérateur choisit la ou les profondeurs auxquelles il veut focaliser, dépendamment de la séquence prévue (ARFI ou SSI). À l'aide d'un programme

informatique dédié, l'opérateur peut estimer l'atténuation locale au point de focalisation. Cette dernière sert à déterminer la ou les fréquences optimales (dépendamment de la séquence) pour la génération de la force de radiation au moyen d'un autre programme informatique. Par la suite, un autre code est utilisé pour la génération et le suivi des ondes de cisaillement, après une implémentation manuelle de la ou des fréquences optimales déterminées précédemment. Finalement, les déplacements et les cartes d'élasticité sont calculés avec un autre programme. Donc, la procédure de détermination des cartes d'élasticité requiert l'utilisation et la synchronisation de plusieurs programmes, ce qui complique le processus. L'automatisation du processus devient donc une étape nécessaire afin de le simplifier. À terme, il faut regrouper tous les programmes en un seul code avec plusieurs sous fonctions, où l'opérateur aura seulement à imager le milieu et à choisir la zone dans laquelle il veut estimer l'élasticité. D'une manière automatique, le code déterminera où il faudra focaliser, estimera la ou les fréquences optimales, générera la force de radiation optimisée et fera le suivi des ondes de cisaillement, estimera les déplacements et établira les cartes d'élasticité.

Dans le même contexte, la réalisation d'études *in vivo* est une des projections futures. La raison pour laquelle la technique n'a pas été testée *in vivo* est que l'appareil utilisé (Verasonics) est un appareil de recherche et non un appareil clinique et par conséquent pas approuvé par *Santé Canada* pour les applications sur les humains. Dans l'attente de cette approbation, il faudra demander une dérogation spéciale au niveau du comité d'éthique du Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) afin de pouvoir faire des mesures directes *in vitro* sur par exemple le sein, le foie, le muscle... etc. et comparer les résultats obtenus avec ceux de la littérature (Brum et al., 2014; X. Chen et al., 2013; Gennisson. et al., 2012; Landoni et al., 2012; Mfoumou et al., 2014; Tanter et al., 2008; Wei-Ning et al., 2012). La demande de dérogation sera appuyée par le fait que des tests ont été effectués et ont montré que le technique respecte amplement les normes de la FDA pour les applications *in vivo* (Doherty et al., 2013).

Dans le cadre de la deuxième étude, une des perspectives futures est de générer des ondes de cisaillement adaptatives dans des milieux dispersifs afin de mieux mimer les tissus mammaires (Tanter et al., 2008). Les fantômes constitués d'agar-gélatine étant très peu dispersifs, une alternative serait d'utiliser des fantômes à base de chitosane ou plastilleure (Hadj Henni et al., 2011). Dans la deuxième étude, il a été démontré que les ondes de

cisaillement adaptatives pouvaient faire résonner les inclusions molles. Cependant, contrairement aux études *in vivo* (Hadj-Henni et al., 2012) où l'onde de cisaillement mettait en résonance un fibroadénome, les inclusions plus rigides que le milieu environnant ne résonnaient pas à cause du non-confinement de l'énergie et l'absence d'interférences constructives à l'intérieur de l'inclusion. L'utilisation de milieu environnant dispersif permettrait en principe la visualisation du phénomène de résonance, même si l'inclusion est plus rigide que le milieu environnant. Ceci serait possible en partant du principe que les lésions mammaires étant généralement plus rigides (Berg et al., 2012; Cosgrove et al., 2012; Landoni et al., 2012; Tanter et al., 2008) et moins dispersives que le tissu environnant, particulièrement pour les lésions matures où la concentration de collagène est plus importante (Y. Wang et al., 2013). À partir de certaines fréquences (typiquement à partir de 100 Hz), il y aurait une inversion des rigidités pour les fréquences relativement élevées et par conséquent un confinement d'énergie à l'intérieur de la lésion ce qui permettrait de la faire résonner (Hadj-Henni et al., 2012). Dans le même cadre, une application *ex vivo* consisterait à remplacer les inclusions par des tumeurs mammaires implantées sur des souris après leur excision (Y. Wang et al., 2013). Différents types de tumeurs bénignes et cancéreuses pourraient être testés et une base de données des propriétés mécaniques dressée. Une collaboration avec d'autres chercheurs du CRCHUM (e.g. Dr John Stagg), permettrait l'approvisionnement en tumeurs.

Concernant la dernière étude, une des projections futures serait de développer un modèle analytique afin de consolider davantage le modèle éléments finis. Ceci permettrait de comparer les simulations éléments finis et analytiques avec les résultats expérimentaux. Une autre application future serait de tester plusieurs méthodes de minimisation pour la résolution du problème inverse. La méthode utilisée dans la dernière partie (méthode des moindres carrés) peut être limitée dans le cas de présence de minimas locaux. Une des solutions serait de tester des méthodes de minimisation plus complexes, et dépendamment du problème, déterminer la ou les méthodes optimales pour sa résolution. Comme toute méthode basée sur l'inversion, le temps pour la résolution du problème peut être relativement long. Une des applications futures serait de programmer le problème en GPU afin d'accélérer considérablement sa résolution (Montagnon et al., 2012a).

Comme mentionné précédemment, les travaux de cette thèse s'inscrivent dans la continuité des travaux antérieurs amorcés dans notre laboratoire, à savoir le développement d'une sonde octogonale dédiée à l'élastographie mammaire (Ekeom et al., 2013), et la détermination des propriétés mécaniques des tissus par la résolution de modèles inverses. Un prototype de la sonde est actuellement en cours de fabrication au laboratoire du Dr Stewart Foster à l'université de Toronto (*Sunnybrook Health Research Institute*). Ce prototype initial sera composé d'un seul segment parmi les huit segments nécessaires pour la sonde octogonale, composé de 16 éléments (256 éléments par segment pour la version finale). Contrairement aux transducteurs de génération de la force de radiation classique qui nécessitent de puissantes alimentations supplémentaires, ce prototype a été conçu pour générer la force de radiation à faible voltage. Par conséquent, le prototype pourrait être branché directement sur les appareils cliniques (e.g. *SonixTouch*) comme une sonde classique grâce à sa connectique standard. L'étape suivante consistera à caractériser la sonde et à s'assurer de ne pas dépasser les seuils imposés par la FDA. Par la suite, il faudra programmer la sonde et implémenter les différentes stratégies de focalisation dans l'échographe clinique qui sera utilisé (e.g. *SonixTouch*), puis adapter les codes pour le suivi des ondes de cisaillement et l'estimation des déplacements. Des tests *in vitro* et *ex vivo* seront planifiés avant de passer aux tests *in vivo* qui nécessitera l'homologation de la sonde par la FDA et Santé Canada.

7.4 Conclusion

Dans le cadre du cancer du sein, l'espérance de survie est étroitement liée à la précocité du diagnostic. L'étude des propriétés mécaniques des lésions mammaires a démontré un grand potentiel non seulement dans le dépistage précoce du cancer du sein, mais aussi dans la différenciation entre les lésions bénignes et cancéreuses.

Les objectifs de cette thèse ont été définis dans cette optique, et consistaient à 1) optimiser la force de radiation pour rehausser de l'amplitude des déplacements, 2) utiliser la force de radiation optimisée afin de prouver expérimentalement la faisabilité de la génération des ondes de cisaillement adaptatives à distance, et leur utilité dans l'amélioration de l'amplitude des déplacements et l'amélioration du rapport signal sur bruit, et 3) la mise au point d'un modèle inverse pour l'estimation des paramètres viscoélastiques basée sur la propagation des ondes de cisaillement adaptatives.

La diversité des méthodes proposées ainsi que la pertinence des résultats obtenus permettent d'ouvrir la voie à des perspectives de recherche utilisant les propriétés mécaniques dans le dépistage précoce des lésions mammaires et la différenciation entre elles. La finalité de cette thèse est de proposer une nouvelle méthode d'imagerie pour le dépistage précoce des lésions mammaires basée sur l'élastographie ultrasonore

Bibliographie

- Acevedo, P., & Das-Gupta, D. (2002). The measurement of the spatial average temporal average intensity I_{sata} and ultrasonic power W in composite ultrasonic transducers for medical application. *Ultrasonics*, 40(1–8), 819-821.
- Achenbach, J. (1984). *Wave propagation in elastic solids*: Elsevier Science.
- Albano, W. A., Recabaren, J. A., Lynch, H. T., & Campbell, A. S. (1982). Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. *Cancer*, 50(2), 360-363.
- Alizad, A., Fatemi, M., Wold, L. E., & Greenleaf, J. F. (2004). Performance of vibroacoustography in detecting microcalcifications in excised human breast tissue: A study of 74 tissue samples. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(3), 307-312.
- Bacon, C., & Pouyet, J. (2000). *Mécanique des solides déformables*: Hermes Science Publications.
- Baldewsing, R. A., Danilouchkine, M. G., Mastik, F., Schaar, J. A., Serruys, P. W., & Van Der Steen, A. F. W. (2008). An inverse method for imaging the local elasticity of atherosclerotic coronary plaques. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 12(3), 277-289.
- Banks, E., Reeves, G., Beral, V., Bull, D., Crossley, B., Simmonds, M., . . . Patnick, J. (2004). Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: Cohort study. *BMJ*, 329, 477-482.
- Barnett, S. B., Ter Haar, G. R., Ziskin, M. C., Rott, H.-D., Duck, F. A., & Maeda, K. (2000). International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 26(3), 355-366.
- Barry, C. T., Mills, B., Hah, Z., Mooney, R. A., Ryan, C. K., Rubens, D. J., & Parker, K. J. (2012). Shear wave dispersion measures liver steatosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 38(2), 175-182.
- Barua, B., & Esmail, N. (2013). *Waiting your turn wait times for health care in Canada, 2013 report*. Fraser Institute, Vancouver, Canada.
- Bensamoun, S. F., Ringleb, S. I., Chen, Q., Ehman, R. L., An, K.-N., & Brennan, M. (2007). Thigh muscle stiffness assessed with magnetic resonance elastography in hyperthyroid patients before and after medical treatment. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 26(3), 708-713.
- Bercoff, J., Chaffai, S., Tanter, M., Sandrin, L., Catheline, S., Fink, M., . . . Meunier, M. (2003). In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 29(10), 1387-1396.
- Bercoff, J., Tanter, M., & Fink, M. (2004). Supersonic shear imaging: A new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 51(4), 396-409.
- Berg, W. A., Cosgrove, D. O., Doré, C. J., Schäfer, F. K. W., Svensson, W. E., Hooley, R. J., . . . Cohen-Bacrie, C. (2012). Shear wave elastography improves the specificity of breast US: The BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology*, 262(2), 435-449.

- Bernal, M., Nenadic, I., Urban, M. W., & Greenleaf, J. F. (2011). Material property estimation for tubes and arteries using ultrasound radiation force and analysis of propagating modes. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 129(3), 1344-1354.
- Bernstein, L., & Ross, R. K. (1993). Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiologic reviews*, 15(1), 48-65.
- Bickley, L., & Szilagy, P. G. (2012). *Bates' Guide to Physical Examination and History Taking*: Wolters Kluwer Health.
- Bouchard, R. R., Hsu, S. J., Palmeri, M. L., Rouze, N. C., Nightingale, K. R., & Trahey, G. E. (2011). Acoustic radiation force driven assessment of myocardial elasticity using the displacement ratio rate (DRR) method. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 37(7), 1087-1100.
- Boyages, J., Recht, A., Connolly, J. L., Schnitt, S. J., Gelman, R., Kooy, H., . . . Harris, J. R. (1990). Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 19(1), 29-41.
- Brix, G., Lechel, U., Glatting, G., Ziegler, S. I., Münzing, W., Müller, S. P., & Beyer, T. (2005). Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(4), 608-613.
- Brum, J., Bernal, M., Gennisson, J. L., & Tanter, M. (2014). In vivo evaluation of the elastic anisotropy of the human Achilles tendon using shear wave dispersion analysis. *Physics in Medicine & Biology*, 59(3), 505.
- Brusseau, E., Kybic, J., Déprez, J.-F., & Basset, O. (2008). 2D locally regularized tissue strain estimation from radiofrequency ultrasound images: Theoretical developments and results on experimental data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 27(2), 145-160.
- Calle, S., Remenieras, J.-P., Matar, O. B., Hachemi, M. E., & Patat, F. (2005). Temporal analysis of tissue displacement induced by a transient ultrasound radiation force. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 118(5), 2829-2840.
- Callen, P. W. (2011). *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*: Elsevier Health Sciences.
- Cancer, S. C. D. (2013). Société Canadienne du Cancer. from www.cancer.ca
- Canney, M. S., Bailey, M. R., Crum, L. A., Khokhlova, V. A., & Sapozhnikov, O. A. (2008). Acoustic characterization of high intensity focused ultrasound fields: A combined measurement and modeling approach. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 124(4), 2406-2420.
- Carmeliet, P., & Jain, R. K. (2000). Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407(6801), 249-257.
- Carstensen, E. L., Parker, K. J., & Lerner, R. M. (2008). Elastography in the management of liver disease. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 34(10), 1535-1546.
- Cespedes, I., Ophir, J., Ponnekanti, H., & Maklad, N. (1993). Elastography: Elasticity Imaging Using Ultrasound with Application to Muscle and Breast In Vivo. *Ultrasonic Imaging*, 15(2), 73-88.
- Chang, Y.-W., Kwon, K. H., Choi, D. L., Lee, D. W., Lee, M. H., Lee, H. K., . . . Seo, D. Y. (2009). Magnetic resonance imaging of breast cancer and correlation with prognostic factors. *Acta Radiologica*, 50(9), 990-998.

- Checka, C. M., Chun, J. E., Schnabel, F. R., Lee, J., & Toth, H. (2012). The relationship of mammographic density and age: Implications for breast cancer screening. *American Journal of Roentgenology*, 198(3), W292-W295.
- Chee, Y. L., Crawford, J. C., Watson, H. G., & Greaves, M. (2008). Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *British Journal of Haematology*, 140(5), 496-504.
- Chen, S., Fatemi, M., & Greenleaf, J. F. (2004). Quantifying elasticity and viscosity from measurement of shear wave speed dispersion. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 115(6), 2781-2785.
- Chen, S., Sanchez, W., Callstrom, M. R., Gorman, B., Lewis, J. T., Sanderson, S. O., . . . Metz, S. (2013). Assessment of liver viscoelasticity by using shear waves induced by ultrasound radiation force. *Radiology*, 266(3), 964-970.
- Chen, X., Shen, Y., Zheng, Y., Lin, H., Guo, Y., Zhu, Y., . . . Chen, S. (2013). Quantification of liver viscoelasticity with acoustic radiation force: A study of hepatic fibrosis in a rat model. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 39(11), 2091-2102.
- Corsetti, V., Houssami, N., Ferrari, A., Ghirardi, M., Bellarosa, S., Angelini, O., . . . Ciatto, S. (2008). Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: Evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *European Journal of Cancer*, 44(4), 539-544.
- Cosgrove, D., Berg, W., Doré, C., Skyba, D., Henry, J.-P., Gay, J., . . . Group, T. B. E. S. (2012). Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *European Radiology*, 22(5), 1023-1032.
- Croce, S., Bretz-Grenier, M. F., & Mathelin, C. (2008). Most common benign epithelial breast diseases: Diagnosis, treatment and cancer risk. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 36(7-8), 788-799.
- Culjat, M. O., Goldenberg, D., Tewari, P., & Singh, R. S. (2010). A review of tissue substitutes for ultrasound imaging. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 36(6), 861-873.
- Dance, D. R. (2007). *PHYSICAL PRINCIPLES OF MAMMOGRAPHY Physics for Medical Imaging Applications* (Vol. 240): Springer Netherlands.
- De González, A. B., & Darby, S. (2004). Risk of cancer from diagnostic X-rays: Estimates for the UK and 14 other countries. *The Lancet*, 363(9406), 345-351.
- Deffieux, T., Montaldo, G., Tanter, M., & Fink, M. (2009). Shear wave spectroscopy for in vivo quantification of human soft tissues visco-elasticity. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(3), 313-322.
- Dempsey, P. J. (1988). Breast Sonography: Historical Perspective, Clinical Application, and Image Interpretation. *Ultrasound Quarterly*, 6(1).
- Deshpande, A. D., Jeffe, D. B., Gnerlich, J., Iqbal, A. Z., Thummalakunta, A., & Margenthaler, J. A. (2009). Racial disparities in breast cancer survival: An analysis by age and stage. *Journal of Surgical Research*, 153(1), 105-113.
- Dickinson, R. J., & Hill, C. R. (1982). Measurement of soft tissue motion using correlation between A-scans. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 8(3), 263-271.
- Doherty, J. R., Trahey, G. E., Nightingale, K. R., & Palmeri, M. L. (2013). Acoustic radiation force elasticity imaging in diagnostic ultrasound. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 60(4), 685-701.

- Duch, J., Fuster, D., Muñoz, M., Fernández, P., Paredes, P., Fontanillas, M., . . . Pons, F. (2009). 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(10), 1551-1557.
- Easton, D. F., Bishop, D. T., Ford, D., & Crockford, G. P. (1993). Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *American journal of human genetics*, 52(4), 678-701.
- Eberl, M. M., Fox, C. H., Edge, S. B., Carter, C. A., & Mahoney, M. C. (2006). BI-RADS classification for management of abnormal mammograms. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 19(2), 161-164.
- Egeblad, M., Rasch, M. G., & Weaver, V. M. (2010). Dynamic interplay between the collagen scaffold and tumor evolution. *Current Opinion in Cell Biology*, 22(5), 697-706.
- Ekeom, D., Hadj-Henni, A., & Cloutier, G. (2013). Design of a phased array for the generation of adaptive radiation force along a path surrounding a breast lesion for dynamic ultrasound elastography imaging. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 60(3), 552-561.
- El-Assal, G. S. (1972). Ancient Egyptian medicine. *The Lancet*, 300(7771), 272-274.
- Elkateb Hachemi, M., Callé, S., & Remenieras, J. P. (2006). Transient displacement induced in shear wave elastography: Comparison between analytical results and ultrasound measurements. *Ultrasonics*, 44, Supplement(0), e221-e225.
- Elmore, J., K., A., D., L. C., & W., F. S. (2005). Screening for breast cancer. *The Journal of the American Medical Association*, 293(10), 1245-1256.
- Evan, G. I., & Vousden, K. H. (2001). Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*, 411(6835), 342-348.
- Farria, D., & Feig, S. A. (2000). AN INTRODUCTION TO ECONOMIC ISSUES IN BREAST IMAGING. *Radiologic Clinics of North America*, 38(4), 825-842.
- Fatemi, M., & Greenleaf, J. F. (1998). Ultrasound-Stimulated Vibro-Acoustic Spectrography. *Science*, 280(5360), 82-85.
- Feig, S. (2010). Cost effectiveness of mammography, MRI, and ultrasonography for breast cancer screening. *Radiologic clinics of North America*, 48(5), 879-891.
- Fink, M. (1992). Time reversal of ultrasonic fields. I. Basic principles. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 39(5), 555-566.
- Flobbe, K., Nelemans, P. J., Kessels, A. G. H., Beets, G. L., Von Meyenfeldt, M. F., & Van Engelshoven, J. M. A. (2002). The role of ultrasonography as an adjunct to mammography in the detection of breast cancer: a systematic review. *European Journal of Cancer*, 38(8), 1044-1050.
- Ford, D., Easton, D. F., Stratton, M., Narod, S., Goldgar, D., Devilee, P., . . . Et Al. (1998). Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *American journal of human genetics*, 62(3), 676-689.
- Fujii, Y., Taniguchi, N., Itoh, K., Shigeta, K., Wang, Y., Tsao, J.-W., . . . Itoh, T. (2002). A new method for attenuation coefficient measurement in the liver: comparison with the spectral shift central frequency method. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 21(7), 783-788.
- Fung, Y. C. (1993). *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*: Springer.

- Gao, Y.-T., Shu, X.-O., Dai, Q., Potter, J. D., Brinton, L. A., Wen, W., . . . Zheng, W. (2000). Association of menstrual and reproductive factors with breast cancer risk: Results from the Shanghai breast cancer study. *International Journal of Cancer*, *87*(2), 295-300.
- Gennisson, J. L., & Cloutier, G. (2006). Sol-gel transition in agar-gelatin mixtures studied with transient elastography. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, *53*(4), 716-723.
- Gennisson., J.-L., Grenier, N., Combe, C., & Tanter, M. (2012). Supersonic shear wave elastography of in vivo pig kidney: Influence of blood pressure, urinary pressure and tissue anisotropy. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *38*(9), 1559-1567.
- Giordano, S. H., Buzdar, A. U., & Hortobagyi, G. N. (2002). Breast cancer in men. *Annals of internal medicine*, *137*(8), 678-687.
- Girardi, V., Tonegutti, M., Ciatto, S., & Bonetti, F. (2013). Breast ultrasound in 22,131 asymptomatic women with negative mammography. *The Breast*, *22*(5), 806-809.
- Goyal, A., Newcombe, R., Chhabra, A., & Mansel, R. (2006). Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Research and Treatment*, *99*(2), 203-208.
- Greenberg, R., Skornick, Y., & Kaplan, O. (1998). Management of breast fibroadenomas. *Journal of General Internal Medicine*, *13*(9), 640-645.
- Hadj-Henni, A., Schmitt, C., Tremblay, M.-É., Hamdine, M., Heuzey, M.-C., Carreau, P., & Cloutier, G. (2011). Hyper-frequency viscoelastic spectroscopy of biomaterials. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, *4*(7), 1115-1122.
- Hadj-Henni, A., Schmitt, C., Trop, I., & Cloutier, G. (2012). Shear wave induced resonance elastography of spherical masses with polarized torsional waves. *Applied Physics Letters*, *100*(13), 133702-133705.
- Hadj-Henni., A., Schmitt, C., & Cloutier, G. (2008). Three-dimensional transient and harmonic shear-wave scattering by a soft cylinder for dynamic vascular elastography. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *124*(4), 2394-2405.
- Hadj-Henni., A., Schmitt, C., & Cloutier, G. (2010). Shear wave induced resonance elastography of soft heterogeneous media. *Journal of Biomechanics*, *43*(8), 1488-1493.
- Hah, Z., Hazard, C., Cho, Y. T., Rubens, D., & Parker, K. (2010). Crawling waves from radiation force excitation. *Ultrasonic Imaging*, *32*(3), 177-189.
- Hah, Z., Hazard, C., Mills, B., Barry, C., Rubens, D., & Parker, K. (2012). Integration of crawling waves in an ultrasound imaging system. Part 2: Signal processing and applications. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *38*(2), 312-323.
- Hamajima, N. (2002). Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British Journal of Cancer*, *87*(11), 1234-1245.
- Hashemi, R. H., Bradley, W. G., & Lisanti, C. J. (2012). *MRI: The Basics*: Wolters Kluwer Health.
- Hazard, C., Hah, Z., Rubens, D., & Parker, K. (2012). Integration of crawling waves in an ultrasound imaging system. Part 1: System and design considerations. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *38*(2), 296-311.

- Hecht, S. S. (2002). Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 39(2-3), 119-126.
- Heinig, J., Witteler, R., Schmitz, R., Kiesel, L., & Steinhard, J. (2008). Accuracy of classification of breast ultrasound findings based on criteria used for BI-RADS. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 32(4), 573-578.
- Hellman, L., Duffus, G., Donald, I., & Sundén, B. (1970). SAFETY OF DIAGNOSTIC ULTRASOUND IN OBSTETRICS. *The Lancet*, 295(7657), 1133-1135.
- Hiltawsky, K. M., Krüger, M., Starke, C., Heuser, L., Ermert, H., & Jensen, A. (2001). Freehand ultrasound elastography of breast lesions: clinical results. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 27(11), 1461-1469.
- Hoffman, D. A., Lonstein, J. E., Morin, M. M., Visscher, W., Harris, B. S. H., & Boice, J. D. (1989). Breast Cancer in Women With Scoliosis Exposed to Multiple Diagnostic X Rays. *Journal of the National Cancer Institute*, 81(17), 1307-1312.
- Houssami, N., Cheung, M. N., & Dixon, J. M. (2001). Fibroadenoma of the breast. *The Medical journal of Australia*, 174(4), 185-188.
- Hoyt, K., Castaneda, B., & Parker, K. J. (2007). *P4F-4 feasibility of two-dimensional quantitative sonoelastographic imaging*. Paper presented at the IEEE Ultrasonics Symposium, 2007.
- Hoyt, K., Castaneda, B., & Parker, K. J. (2008). Two-dimensional sonoelastographic shear velocity imaging. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 34(2), 276-288.
- Kavanagh, A. M., Mitchell, H., & Giles, G. G. (2000). Hormone Replacement Therapy and Accuracy of Mammographic Screening. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 55(8).
- Kazemirad, S., K. Heris, H., & Mongeau, L. (2013). Experimental methods for the characterization of the frequency-dependent viscoelastic properties of soft materials. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 133(5), 3186-3197.
- Kelly, K., Dean, J., Comulada, W., & Lee, S.-J. (2010). Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *European Radiology*, 20(3), 734-742.
- Key, T. J., Appleby, P. N., Reeves, G. K., Roddam, A., Dorgan, J. F., Longcope, C., . . . Null. (2003). Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(16), 1218-1226.
- Kolb, T. M., Lichy, J., & Newhouse, J. H. (2002). Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: An analysis of 27,825 patient evaluations 1. *Radiology*, 225(1), 165-175.
- Kriege, M., Brekelmans, C. T. M., Boetes, C., Besnard, P. E., Zonderland, H. M., Obdeijn, I. M., . . . Klijn, J. G. M. (2004). Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *New England Journal of Medicine*, 351(5), 427-437.
- Krouskop, T. A., Wheeler, T. M., Kallel, F., Garra, B. S., & Hall, T. (1998). Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrasonic Imaging*, 20(4), 260-274.
- Landoni, V., Francione, V., Marzi, S., Pasciuti, K., Ferrante, F., Saracca, E., . . . Di Nallo, A. (2012). Quantitative analysis of elastography images in the detection of breast cancer. *European Journal of Radiology*, 81(7), 1527-1531.

- Larsen, T. K., Faurschou, J. P., Bak, M., & Rytto, N. F. (2003). Fibroadenoma of the breast: Modern strategy of treatment. *Ugeskrift for læger*, 165(19), 1979-1983.
- Lee, S., Chang, J., Kim, W., Bae, M., Cho, N., Yi, A., . . . Moon, W. (2013). Differentiation of benign from malignant solid breast masses: comparison of two-dimensional and three-dimensional shear-wave elastography. *European Radiology*, 23(4), 1015-1026.
- Lerner, R. M., Huang, S. R., & Parker, K. J. (1990). Sonoelasticity images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 16(3), 231-239.
- Li, C. I., Malone, K. E., & Daling, J. R. (2003). Differences in breast cancer stage, treatment, and survival by race and ethnicity. *Archives of Internal Medicine*, 163(1), 49-56.
- Li, J. (2009). *The effects of menstrual cycle, site and individual variation on breast elasticity and thickness*. The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong. Retrieved from <http://repository.lib.polyu.edu.hk>
- Litherland, J. C., Stallard, S., Hole, D., & Cordiner, C. (1999). The effect of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. *Clinical Radiology*, 54(5), 285-288.
- Livraghi, T., Damascelli, B., Lombardi, C., & Spagnoli, I. (1983). Risk in fine-needle abdominal biopsy. *Journal of Clinical Ultrasound*, 11(2), 77-81.
- Lord, S. J., Lei, W., Craft, P., Cawson, J. N., Morris, I., Walleser, S., . . . Houssami, N. (2007). A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *European Journal of Cancer*, 43(13), 1905-1917.
- Lowe, S. W., & Lin, A. W. (2000). Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*, 21(3), 485-495.
- Mace, E., Cohen, I., Montaldo, G., Miles, R., Fink, M., & Tanter, M. (2011). In vivo mapping of brain elasticity in small animals using shear wave imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(3), 550-558.
- Magner, L. N. (1992). *A History of Medicine*: Taylor and Francis.
- Malich, A., Sauner, D., Marx, C., Facius, M., Boehm, T., Pfeleiderer, S. O., . . . Kaiser, W. A. (2003). Influence of breast lesion size and histologic findings on tumor detection rate of a computer-aided detection system. *Radiology*, 228(3), 851-856.
- Mamou, J., & Oelze, M. L. (2013). Quantitative ultrasound in soft tissues *Quantitative Ultrasound in Soft Tissues* (pp. 75-79). Netherlands: Springer
- Mariappan, Y. K., Glaser, K. J., & Ehman, R. L. (2010). Magnetic resonance elastography: A review. *Clinical Anatomy*, 23(5), 497-511.
- Mcdannold, N., & Maier, S. E. (2008). Magnetic resonance acoustic radiation force imaging. *Medical Physics*, 35(8), 3748-3758.
- Mcknight, A. L., Kugel, J. L., Rossman, P. J., Manduca, A., Hartmann, L. C., & Ehman, R. L. (2002). MR elastography of breast cancer: Preliminary results. *American Journal of Roentgenology*, 178(6), 1411-1417.
- Mfoumou, E., Tripette, J., Blostein, M., & Cloutier, G. (2014). Time-dependent hardening of blood clots quantitatively measured in vivo with shear-wave ultrasound imaging in a rabbit model of venous thrombosis. *Thrombosis Research*, 133(2), 265-271.
- Mitka, M. (2007). New ultrasound elasticity technique may reduce need for breast biopsies. *The Journal of the American Medical Association*, 297(5), 453-458.

- Montagnon, E., Hadj-Henni, A., Schmitt, C., & Cloutier, G. (2013). Viscoelastic characterization of elliptical mechanical heterogeneities using a semi-analytical shear-wave scattering model for elastometry measures. *Physics in Medicine & Biology*, *58*(7), 2325.
- Montagnon, E., Hadj-Henni, A., Schmitt, C., & Cloutier, G. (2014). Rheological assessment of a polymeric spherical structure using a three-dimensional shear wave scattering model in dynamic spectroscopy elastography. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* *61*(2), 277-287.
- Montagnon, E., Hissoiny, S., Despres, P., & Cloutier, G. (2012c). *Real-time processing in dynamic ultrasound elastography: A GPU-based implementation using CUDA*. Paper presented at the 11th International Conference on Information Science, Signal Processing and their Applications (ISSPA).
- Montagnon, E., Hadj-Henni, A., Schmitt, C., & Cloutier, G. (2013). Viscoelastic characterization of elliptical mechanical heterogeneities using a semi-analytical shear-wave scattering model for elastometry measures. *Physics in Medicine & Biology*, *58*(7), 2325.
- Morabia, A., Bemstein, M., Héritier, S., & Khatchatrian, N. (1996). Relation of Breast Cancer with Passive and Active Exposure to Tobacco Smoke. *American Journal of Epidemiology*, *143*(9), 918-928.
- Morse, P. M. C., & Feshbach, H. (1953). *Methods of theoretical physics*: McGraw-Hill.
- Mundinger, A., Wilson, A. R. M., Weismann, C., Madjar, H., Heindel, W., & Durante, E. (2010). E5. Breast ultrasound – update. *European Journal of Cancer Supplements*, *8*(3), 11-14.
- Muthupillai, R., Lomas, D. J., Rossman, P. J., Greenleaf, J. F., Manduca, A., & Ehman, R. L. (1995). Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*, *269*(5232), 1854-1857.
- Nabavizadeh, A., Greenleaf, J. F., Fatemi, M., & Urban, M. W. (2014). Optimized shear wave generation using hybrid beamforming Methods. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *40*(1), 188-199.
- Narayana, P. A., & Ophir, J. (1983a). A closed form method for the measurement of attenuation in nonlinearly dispersive media. *Ultrasonic Imaging*, *5*(1), 17-21.
- Narayana, P. A., & Ophir, J. (1983b). On the frequency dependence of attenuation in normal and fatty liver. *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*, *30*(6), 379-382.
- Nelson, T. R., Fowlkes, J. B., Abramowicz, J. S., & Church, C. C. (2009). Ultrasound biosafety considerations for the practicing sonographer and sonologist. *Journal of Ultrasound in Medicine*, *28*(2), 139-150.
- Nightingale, K., Mcaleavey, S., & Trahey, G. (2003). Shear wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *29*(12), 1715-1723.
- Nightingale, K., Soo, M. S., Nightingale, R., & Trahey, G. (2002). Acoustic radiation force impulse imaging: In vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *28*(2), 227-235.
- Nightingale, K. R., Palmeri, M. L., Nightingale, R. W., & Trahey, G. E. (2001). On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *110*(1), 625-634.

- Nothacker, M., Duda, V., Hahn, M., Warm, M., Degenhardt, F., Madjar, H., . . . Albert, U.-S. (2009). Early detection of breast cancer: Benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*, *9*(1), 335.
- Ophir, J., Céspedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y., & Li, X. (1991). Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*, *13*(2), 111-134.
- Orel, S. G., Kay, N., Reynolds, C., & Sullivan, D. C. (1999). BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology*, *211*(3), 845-850.
- Ouared, A., Montagnon, E., & Cloutier, G. (2015). Generation of remote adaptive torsional shear waves with an octagonal phased array to enhance displacements and reduce variability of shear wave speeds: Comparison with quasi-plane shear wavefronts. *Physics in Medicine & Biology*, *In Press*.
- Ouared., A., Montagnon, E., Kazemirad, S., Gaboury, L., Robidoux, A., & Cloutier, G. (2015). Frequency adaptation for enhanced radiation force amplitude in dynamic elastography. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, *In Press*.
- Palmeri, M. L., Sharma, A. C., Bouchard, R. R., Nightingale, R. W., & Nightingale, K. R. (2005). A finite-element method model of soft tissue response to impulsive acoustic radiation force. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, *52*(10), 1699-1712.
- Palmeri, M. L., Wang, M. H., Dahl, J. J., Frinkley, K. D., & Nightingale, K. R. (2008). Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *34*(4), 546-558.
- Palmeri., M. L., Wang, M. H., Rouze, N. C., Abdelmalek, M. F., Guy, C. D., Moser, B., . . . Nightingale, K. R. (2011). Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, *55*(3), 666-672.
- Parker, K. J., Doyley, M. M., & Rubens, D. J. (2011). Imaging the elastic properties of tissue: The 20 year perspective. *Physics in Medicine & Biology*, *56*(1), R1.
- Parker, K. J., Fu, D., Graceswki, S. M., Yeung, F., & Levinson, S. F. (1998). Vibration sonoelastography and the detectability of lesions. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *24*(9), 1437-1447.
- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2001). Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International Journal of Cancer*, *94*(2), 153-156.
- Pritz, T. (1982). Transfer function method for investigating the complex modulus of acoustic materials: Rod-like specimen. *Journal of Sound and Vibration*, *81*(3), 359-376.
- Provenzano, P., Inman, D., Eliceiri, K., Knittel, J., Yan, L., Rueden, C., . . . Keely, P. (2008). Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression. *BMC Medicine*, *6*(1), 11.
- Radan, L., Ben-Haim, S., Bar-Shalom, R., Guralnik, L., & Israel, O. (2006). The role of FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer. *Cancer*, *107*(11), 2545-2551.
- Radice, D., & Redaelli, A. (2003). Breast cancer management. *Pharmaco Economics*, *21*(6), 383-396.

- Ramzy, I. (2001). *Clinical cytopathology and aspiration biopsy: fundamental principles and practice*: McGraw-Hill.
- Raza, S., Chikarmane, S. A., Neilsen, S. S., Zorn, L. M., & Birdwell, R. L. (2008). BI-RADS 3, 4, and 5 lesions: Value of US in management, follow-up and outcome. *Radiology*, *248*(3), 773-781.
- Robert, J. B. (1970). *Underwater electroacoustic measurements* (NAVAL RESEARCH LAB, O. F. U. S. R. D. Ed.). Washington D.C.: Naval Research Laboratory
- Rosen, P. P. (2001). *Rosen's breast pathology*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rotemberg, V., Palmeri, M., Nightingale, R., Rouze, N., & Nightingale, K. (2012). The impact of hepatic pressurization on liver shear wave speed estimates in constrained versus unconstrained conditions. *Physics in Medicine & Biology*, *57*(2), 329.
- Rudenko, O. V., Sarvazyan, A. P., & Emelianov, S. Y. (1996). Acoustic radiation force and streaming induced by focused nonlinear ultrasound in a dissipative medium. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *99*(5), 2791-2798.
- Ruoslahti, E. (1999). Fibronectin and its integrin receptors in cancer. *Advances in cancer research*, *76*, 1-20.
- Saarenmaa, I., Salminen, T., & Geiger, U. (2001). The effect of age and density of the breast on the sensitivity of breast cancer diagnostic by mammography and ultrasonography. *Breast Cancer Research and Treatment*, *67*(2), 117-123.
- Saha, G. B. (2010). *Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry and Regulations*: Springer.
- Sandrin, L., Tanter, M., Catheline, S., & Fink, M. (2002). Shear modulus imaging with 2-D transient elastography. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on*, *49*(4), 426-435. doi: 10.1109/58.996560
- Sardanelli, F., Giuseppetti, G. M., & Panizza, P. (2004). Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole breast pathologic examination as a gold standard. *American Journal of Roentgenology*, *183*(4), 1149-1157.
- Sarvazyan, A. P., Rudenko, O. V., & Nyborg, W. L. (2010). Biomedical applications of radiation force of ultrasound: Historical roots and physical basis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *36*(9), 1379-1394.
- Sarvazyan, A. P., Rudenko, O. V., Swanson, S. D., Fowlkes, J. B., & Emelianov, S. Y. (1998). Shear wave elasticity imaging: New ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *24*(9), 1419-1435.
- Schmitt, C., Hadj Henni, A., & Cloutier, G. (2010). Ultrasound dynamic micro-elastography applied to the viscoelastic characterization of soft tissues and arterial walls. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *36*(9), 1492-1503.
- Schmitt, C., Montagnon, E., Henni, A. H., Shijie, Q., & Cloutier, G. (2013). Shear wave induced resonance elastography of venous thrombi: A proof-of-concept. *IEEE Transactions on Medical Imaging* *32*(3), 565-577.
- Schmitt, C., Hadj Henni, A., & Cloutier, G. (2011). Characterization of blood clot viscoelasticity by dynamic ultrasound elastography and modeling of the rheological behavior. *Journal of Biomechanics*, *44*(4), 622-629.
- Schmitz, A. C., Peters, N. H. G. M., Veldhuis, W. B., Fernandez Gallardo, A. M., Diest, P. J., Stapper, G., . . . Bosch, M. a. a. J. (2008). Contrast-enhanced 3.0-T breast MRI for

- characterization of breast lesions: Increased specificity by using vascular maps. *European Radiology*, 18(2), 355-364.
- Siegal, R. J., Vaezy, S., Martin, R., & Crum, L. (2001). Therapeutic ultrasound, part II, high intensity focused ultrasound: a method of hemostasis. *Echocardiography*, 18(4), 309-315.
- Singletary, S. E., & Greene, F. L. (2003). Revision of breast cancer staging: The 6th edition of the TNM classification. *Seminars in Surgical Oncology*, 21(1), 53-59.
- Smith-Warner Sa, S. D. Y. S., & Et Al. (1998). Alcohol and breast cancer in women: A pooled analysis of cohort studies. *The Journal of the American Medical Association*, 279(7), 535-540.
- Smith, G. E. C., & Burrows, P. (2008). Ultrasound diagnosis of fibroadenoma: Is biopsy always necessary? *Clinical Radiology*, 63(5), 511-515.
- Society, A. C. (2013). American Cancer Society.
- Somerville, P., Seifert, P. J., Destounis, S. V., Murphy, P. F., & Young, W. (2008). Anticoagulation and bleeding risk after core needle biopsy. *American Journal of Roentgenology*, 191(4), 1194-1197.
- Song, P., Heng, Z., Manduca, A., Urban, M. W., Greenleaf, J. F., & Shigao, C. (2012). Comb-push ultrasound shear elastography (CUSE): A novel method for two-dimensional shear elasticity imaging of soft tissues. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 31(9), 1821-1832.
- Stratmeyer, M. E., & Lizzi, F. L. (1986). Special issue on the biological effects of ultrasound. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 33(2), 137-138.
- Tanter, M., Bercoff, J., Athanasiou, A., Deffieux, T., Gennisson, J.-L., Montaldo, G., . . . Fink, M. (2008). Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: Initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 34(9), 1373-1386.
- Tateishi, U., Gamez, C., Dawood, S., Yeung, H. W. D., Cristofanilli, M., & Macapinlac, H. A. (2008). Bone metastases in patients with metastatic breast cancer: Morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT. *Radiology*, 247(1), 189-196.
- Taylor, K. J., Riely, C. A., Hammers, L., Flax, S., Weltin, G., Garcia-Tsao, G., . . . Barwick, K. W. (1986). Quantitative US attenuation in normal liver and in patients with diffuse liver disease: importance of fat. *Radiology*, 160(1), 65-71.
- Townsend, D. W., Beyer, T., & Blodgett, T. M. (2003). PET/CT scanners: A hardware approach to image fusion. *Seminars in Nuclear Medicine*, 33(3), 193-204.
- Tozaki, M., Isobe, S., & Fukuma, E. (2011). Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology. *European Journal of Radiology*, 80(2), 182-187.
- Tozaki, M., Saito, M., Joo, C., Yamaguchi, M., Isobe, S., Ogawa, Y., . . . Fukuma, E. (2011). Ultrasonographic tissue quantification of the breast using acoustic radiation force impulse technology: Phantom study and clinical application. *Japanese Journal of Radiology*, 29(8), 598-603.
- Van Leeuwen, F. E., & Rookus, M. A. (2003). Breast cancer and hormone replacement therapy: The Million Women Study. *The Lancet*, 362(9392), 1330.

- Wadsak, W., & Mitterhauser, M. (2010). Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *European Journal of Radiology*, 73(3), 461-469.
- Wang, M. H., Palmeri, M. L., Guy, C. D., Yang, L., Hedlund, L. W., Diehl, A. M., & Nightingale, K. R. (2009). In vivo quantification of liver stiffness in a rat model of hepatic fibrosis with acoustic radiation force. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 35(10), 1709-1721.
- Wang, Y., & Insana, M. F. (2013). Viscoelastic properties of rodent mammary tumors using ultrasonic shear-wave imaging. *Ultrasonic Imaging*, 35(2), 126-145.
- Warner, E., Plewes, D. B., Hill, K. A., & Et Al. (2004). Surveillance of brca1 and brca2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *The Journal of the American Medical Association*, 292(11), 1317-1325.
- Wei-Ning, L., Pernot, M., Couade, M., Messas, E., Bruneval, P., Bel, A., . . . Tanter, M. (2012). Mapping myocardial fiber orientation using echocardiography-based shear wave imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 31(3), 554-562.
- Weigelt, B., Peterse, J. L., & Van't Veer, L. J. (2005). Breast cancer metastasis: Markers and models. *Nature Reviews Cancer*, 5(8), 591-602.
- White, E., Velentgas, P., Mandelson, M. T., Lehman, C. D., Elmore, J. G., Porter, P., . . . Taplin, S. H. (1998). Variation in Mammographic Breast Density by Time in Menstrual Cycle Among Women Aged 40–49 Years. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(12), 906-910.
- Witek-Janusek, L., Gabram, S., & Mathews, H. L. (2007). Psychologic stress, reduced NK cell activity, and cytokine dysregulation in women experiencing diagnostic breast biopsy. *Psychoneuroendocrinology*, 32(1), 22-35.
- Wu, Z., Lawrence, S. T., Rubens, D., & Parker, K. J. (2004). Sonoelastographic imaging of interference patterns for estimation of the shear velocity of homogeneous biomaterials. *Physics in Medicine & Biology*, 49(6), 911.
- Wyllie, A. H. (1987). Apoptosis: Cell death in tissue regulation. *The Journal of Pathology*, 153(4), 313-316.
- Zhai, L., Madden, J., Foo, W.-C., Palmeri, M. L., Mouraviev, V., Polascik, T. J., & Nightingale, K. R. (2010). Acoustic radiation force impulse imaging of human prostates ex vivo. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 36(4), 576-588.
- Zhang, X. M., Fatemi, M., Kinnick, R. R., & Greenleaf, J. F. (2003). A model for vibration transmission of light–heavy structures. *Applied Acoustics*, 64(2), 213-227.
- Zhao, H., Song, P., Urban, M. W., Greenleaf, J. F., & Chen, S. (2012). Shear wave speed measurement using an unfocused ultrasound beam. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 38(9), 1646-1655.
- Zheng, Y., Li, G., Chen, M., Chan, Q. C. C., Hu, S. G., Zhao, X. N., . . . Yang, E. S. (2007). *Magnetic resonance elastography with twin pneumatic drivers for wave compensation*. Paper presented at the Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual IEEE International Conference
- Zhou, Y., Zhai, L., Simmons, R., & Zhong, P. (2006). Measurement of high intensity focused ultrasound fields by a fiber optic probe hydrophone. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 120(2), 676-685.

- Zhu, Q., Cronin, E. B., Currier, A. A., Vine, H. S., Huang, M., Chen, N., & Xu, C. (2005). Benign versus malignant breast masses: optical differentiation with US-guided optical imaging reconstruction. *Radiology*, *237*(1), 57-66.
- Zonderland, H. M. (2000). The role of ultrasound in the diagnosis of breast cancer. *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI*, *21*(4), 317-324.

