

*Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca*  
 Dipartimento per l'Università, l'Alta Formazione Artistica, Musicale e Coreutica e per la Ricerca  
 Direzione Generale per il Coordinamento e lo Sviluppo della Ricerca

PROGRAMMI DI RICERCA SCIENTIFICA DI RILEVANTE INTERESSE NAZIONALE  
 RICHIESTA DI COFINANZIAMENTO (D.M. 19 marzo 2010 n. 51)

PROGRAMMA DI RICERCA - MODELLO A  
 Anno 2009 - prot. 2009T4AP2B

## 1 - Titolo del Progetto di Ricerca

### Testo italiano

*Mammografia digitale in contrasto di fase con raggi X da sincrotrone: sperimentazione clinica.*

### Testo inglese

*Phase contrast digital mammography with synchrotron radiation: clinical experimentation.*

## 2 - Area Scientifico-disciplinare

06: Scienze mediche 70% \*

02: Scienze fisiche 30%

\* Area prescelta ai fini della valutazione

## 3 - Settori scientifico-disciplinari interessati dal Progetto di Ricerca

MED/36 - Diagnostica per immagini e radioterapia

FIS/07 - Fisica applicata (a beni culturali, ambientali, biologia e medicina)

## 3 bis Settori di ricerca ERC (European Research Council) interessati dal Progetto di Ricerca

### LS Life Sciences

LS7 Diagnostic tools, therapies and public health: aetiology, diagnosis and treatment of disease, public health, epidemiology, pharmacology, clinical medicine, regenerative medicine, medical ethics

LS7\_2 Diagnostic tools (e.g. genetic, imaging)

LS7\_1 Medical engineering and technology

## 4 - Parole chiave

### Testo italiano

MAMMOGRAFIA IN CONTRASTO DI FASE  
 RIVELATORI DIGITALI  
 RADIAZIONE DI SINCROTRONE

### Testo inglese

PHASE CONTRAST MAMMOGRAPHY  
 DIGITAL DETECTORS  
 SYNCHROTRON RADIATION

## 5 - Coordinatore Scientifico

COVA

MARIA ASSUNTA

Professore Ordinario

06/08/1960

CVOMSS60M46L424G

Università degli Studi di TRIESTE

Facoltà di MEDICINA e CHIRURGIA



Dipartimento di UNIVERSITARIO CLINICO DI SCIENZE MEDICHE, TECNOLOGICHE E TRASLAZIONALI

040-3994372  
(Prefisso e telefono)

040-3994500  
(Numero fax)

cova@gnbts.univ.trieste.it

## 6 - Curriculum scientifico

### Testo italiano

Nata a Trieste il 6 agosto 1960 Laureata in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Trieste nel 1985.

Specializzata in Radiologia Diagnostica presso l'Università di Trieste nel 1989.

Da aprile 1988 a maggio 1989 e da giugno 1994 a agosto 1994 post doctoral research fellow presso il Centro di Risonanza Magnetica del Johns Hopkins University Hospital di Baltimora, MD, USA.

Da gennaio 1990 a gennaio 1991 assistente ospedaliero presso l'Unità Clinica Operativa Operativa di Radiologia dell'Università di Trieste.

Da gennaio 1991 a ottobre 1998 ricercatore universitario presso l'Unità Clinica Operativa Operativa di Radiologia dell'Università di Trieste.

Da novembre 1998 al 9 maggio 2005 professore associato presso l'Unità Clinica Operativa di Radiologia dell'Università di Trieste.

Dal 10 maggio 2005 a tutt'oggi professore ordinario presso l'Unità Clinica Operativa di Radiologia dell'Università di Trieste.

Dal 1 novembre 2004 Direttore dell'Unità Clinica Operativa di Radiologia dell'Azienda Mista Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Trieste.

Dal 1 novembre 2004 Direttore della Scuola di Specializzazione di Radiodiagnostica dell'Università degli Studi di Trieste.

Nel gennaio 2005 chiamata della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Trieste nel ruolo di Professore Ordinario (idoneità conseguita presso l'Università Cattolica di Roma nel dicembre 2004)

Docente di "Radiobiologia" nel Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, di "Radiologia Generale e Speciale Odontostomatologica" e di "Anatomia Radiologica" nel Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria, di "Radiofarmaci" e "Radiobiologia" nel Corso di Laurea di Tecnico di Radiologia Medica per Immagini e Radioterapia, di "Anatomia radiologica" "Apparato endocrino" "Apparato Osteoarticolare" "Ginecologia" nella Scuola di Specializzazione di Radiodiagnostica, "Radiologia" nelle Scuole di Specializzazione di Ostetricia e Ginecologia, Ortopedia e Fisiatria.

E' stata relatore in numerosi congressi Nazionali e Internazionali.

E' autore di oltre 130 pubblicazioni a stampa, sia su riviste nazionali che internazionali.

E' Vicepresidente della SIRM, Società Italiana di Radiologia Medica.

E' stato Consigliere della Sezione di Studio della SIRM sui Mezzi di Contrasto per il quadriennio 1996 2000.

E' stato Consigliere della Sezione di Studio della SIRM di Radiologia Muscolo Scheletrica (quadriennio 2000 2004).

E' Consigliere della Sezione di Studio della SIRM di RM (quadriennio 2004-2008)

Membro dell'ECR (European Congress of Radiology), ESUR (European Association of Uroradiology), ESSR (European Society of Musculoskeletal Radiology), RSNA (Radiologic Society of North America).

### Testo inglese

Born in Trieste, Italy, August 6th, 1960.

Graduate in Medicine in 1985 at the University of Trieste. Qualified in Diagnostic Radiology in 1989 at the University of Trieste.

April 1988 May 1989 and June 1994 August 1994: "Research Fellow" Department of Radiology (MRI Centre), Johns Hopkins University Hospital, Baltimore, USA.

January 1990 January 1991: Staff Radiologist, Department of Radiology, University of Trieste.

January 1991 October 1998: Assistant Professor of Radiology, University of Trieste.

From november 1998 to may 2005: Associate Professor of Radiology, Department of Radiology, University of Trieste.

From may 10th 2005 up today: Full Professor of Radiology, Department of Radiology, University of Trieste.

From november 1st 2004: Director of Department of Radiology, at Azienda Mista Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Trieste.

From november 1st 2004: Director of the Residency School in Radiology, University of Trieste.

Teaching responsibilities: "Radiobiology" at the School of Medicine of the University of Trieste, "Diagnostic Radiology" and "Radiologic Anatomy" at the School of Dentistry of the University of Trieste, "Radiopharmaceutical" and "Radiobiology" at the School of Technologists of the University of Trieste, "Radiologic Anatomy" "Endocrinology" "Gynecology" at the School of Residency of Radiology of the University of Trieste, "Diagnostic Imaging" at the Schools of Residency of Gynecology, Orthopaedics and Physiatry of the University of Trieste.

Member of the European Congress of Radiology (ECR), European Society of Uroradiology (ESUR), European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR), Radiologic Society of North America (RSNA). 1996 2000: Member of the board of the Contrast Media Scientific Section of the SIRM. At present: Member of the board of the Skeletal Radiology Scientific Section of the SIRM (2000 2004).

Author of more than 130 publications on Diagnostic Radiology. Speaker in many International and National Meetings.

## 7 - Pubblicazioni scientifiche più significative del Coordinatore Scientifico

1. COVA M, COVA M., A. MARTEGANI, L. ALANI, R. ZAPPETTI, S. CERNIC (2008). Value of contrast-enhanced ultrasonography for detecting renal infarcts proven by contrast enhanced CT. A feasibility study. EUROPEAN RADIOLOGY, vol. 18; p. 376-383, ISSN: 0938-7994
2. COVA M., L. OLIVETTI, L. GRAZIOLI, P. MARTINGANO, F. STACUL (2008). Diagnostica per immagini. In: L. OLIVETTI, L. GRAZIOLI. Diagnostica per immagini dell'apparato urogenitale. p. 135-211, MILANO: Springer Verlag Italia
3. D. DREOSSI, A. ABRAMI, F. ARFELLI, P. BREGANT, K. CASARIN, V. CHENDA, COVA M., LONGO R., MENK R.-H., E. QUAI, E. QUAIA, L. RIGON, T. ROKVIC, D. SANABOR, M. TONUTTI, G. TROMBA, A. VASCOTTO, F. ZANCONATI, E. CASTELLI (2008). The mammography project at the SYRMEP beamline. EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY, vol. 68(3-suppl.1); p. S58-S62, ISSN: 0720-048X, doi: 10.1016/J.EJRAD.2008.04.038
4. E. QUAIA, M. BERTOLOTTO, V. CIOFFI, A. ROSSI, E. BARATELLA, R. PIZZOLATO, COVA M. (2008). Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses. AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY, vol. 191; p. 1239-1249, ISSN: 0361-803X
5. F. STACUL, A. ROSSI, COVA M. (2008). L'Uro-TC ha cancellato l'urografia?. LA RADIOLOGIA MEDICA, vol. 113; p. 658-669, ISSN: 0033-8362
6. ARFELLI F., ABRAMI A., BREGANT P., CHENDA V., COVA M., DE GUARRINI F., DREOSSI D., LONGO R., MENK R., QUAI E., ROKVIC T., TONUTTI M., TROMBA G., ZANCONATI F., CASTELLI E. (2007). Synchrotron radiation mammography: Clinical experimentation. In: Ninth International Conference on Synchrotron Radiation Instrumentation-AIP Conference Proceedings. Daegu, Korea, 28 maggio - 2 giugno 2006, MELVILLE, NY: American Institute of Physics, vol. 879, p. 1895-1898
7. CADEMARTIRI F., LA GRUTTA L., PALUMBO A., MAFFEI E., ALDROVANDI A., MALAGO' R., ALBERGHINA F., PUGLIESE F., RUNZA G., BELGRANO M., MIDIRI M., COVA M., KRESTIN G.P. (2007). Imaging techniques for the vulnerable coronary plaque. LA RADIOLOGIA MEDICA, vol. 112; p. 637-659, ISSN: 0033-8362
8. CASTELLI E., ARFELLI F., DREOSSI D., LONGO R., ROKVIC T., COVA M., QUAIA E., TONUTTI M., ZANCONATI F., ABRAMI A., CHENDA V., MENK R.H., QUAI E., TROMBA G., BREGANT P., DE GUARRINI F. (2007). Clinical mammography at the SYRMEP beam line. NUCLEAR INSTRUMENTS & METHODS IN PHYSICS RESEARCH. SECTION A, ACCELERATORS, SPECTROMETERS, DETECTORS AND ASSOCIATED EQUIPMENT, vol. 572(1); p. 237-240, ISSN: 0168-9002
9. LONGO R., A. ABRAMI, F. ARFELLI, P. BREGANT, V. CHENDA, COVA M., D. DREOSSI, F. DE GUARRINI, R. H. MENK, E. QUAI, E. QUAIA, T. ROKVIC, M. TONUTTI, G. TROMBA, F. ZANCONATI, E. CASTELLI (2007). Phase contrast mammography with synchrotron radiation:

physical aspects of the clinical trial. In: *Medical Imaging 2007: Physics of Medical Imaging*

edited by Jiang Hsieh, Michael J. Flynn,

Proc. of SPIE Vol. 6510. San Diego, febbraio 2007, BELLINGHAM: Society of Photo-optical Instrumentation Engineers, vol. Proc. of SPIE Vol. 6510, p. 65100T-1-65100T-8, doi: 10.1117/12.708403

10. QUAIA E, D'ONOFRIO M, CABASSA P, VECCHIATO F, CAFFARRI S, PITTIANI F, WITTKOWSKI K.M, COVA M. (2007). Diagnostic value of hepatocellular nodule vascularity after microbubble injection for characterizing malignancy in patients with cirrhosis. *AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY*, vol. 189; p. 1474-1483, ISSN: 0361-803X
11. RIMONDINI A, BELGRANO M, FAVRETTO G, SPIVACH A, SARTORI A, ZANCONATI F., COVA M. (2007). Contribution of CT to treatment planning in patients with GIST. *LA RADIOLOGIA MEDICA*, vol. 112; p. 691-702, ISSN: 0033-8362
12. BERTOLOTTO M, POZZATO G, CROCE' LS, NASCIMBEN F, GASPARINI C, COVA M., TIRIBELLI C (2006). Blood flow changes in hepatocellular carcinoma after the administration of thalidomide assessed by reperfusion kinetics during microbubble infusion: preliminary results. *INVESTIGATIVE RADIOLOGY*, vol. 41; p. 15-21, ISSN: 0020-9996
13. BERTOLOTTO M., BARTOLOTTA VT, CALDERAN L, CERNIC S, MANDIC A, COVA M. (2006). Contrast enhanced ultrasonography for focal liver lesions characterization: clinical perspective. *CURRENT MEDICAL IMAGING REVIEWS*, vol. 2; p. 373-383, ISSN: 1573-4056
14. CHIANDUSSI S, BIASOTTO M, DORE F, CAVALLI F, COVA M., DI LENARDA R. (2006). Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *DENTOMAXILLOFACIAL RADIOLOGY*, vol. 35; p. 236-243, ISSN: 0250-832X
15. COLAGRANDE S, CARBONE S.F, CARUSI L.M, COVA M., VILLARI N (2006). Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *LA RADIOLOGIA MEDICA*, vol. 111; p. 392-419, ISSN: 0033-8362
16. QUAIA E, BARTOLOTTA TV, MIDIRI M, CERNIC S, BELGRANO M, COVA M. (2006). Analysis of different contrast enhancement patterns after microbubble-based contrast agent injection in liver hemangiomas with atypical appearance on baseline scan. *ABDOMINAL IMAGING*, vol. 31; p. 59-64, ISSN: 0942-8925, doi: 10.1007/s00261-005-0358-9
17. QUAIA E, DONOFRIO M, PALUMBO A, ROSSI S, BRUNI S, COVA M. (2006). Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *EUROPEAN RADIOLOGY*, vol. 16(7); p. 1599-1609, ISSN: 0938-7994, doi: 10.1007/S00330-006-0192-7
18. QUAIA E, SIRACUSANO S, PALUMBO A, CICILIATO S., ROSSI S, BRUNI S, BUSSANI R, COVA M. (2006). Detection of focal renal perfusion defects in rabbits after sulphur hexafluoride-filled microbubble injection at low transmission power ultrasound insonation. *EUROPEAN RADIOLOGY*, vol. 16; p. 166-172, ISSN: 0938-7994
19. F. CADEMARTIRI, G. RUNZA, M. BELGRANO, G. LUCCICHENTI, N. MOLLET, P. MALAGUTTI, M. SILVESTRINI, M. MIDIRI, COVA M., R. POZZI MUCELLI, G. KRESTIN (2005). Introduction to coronary imaging with 64-slice computer tomography. *LA RADIOLOGIA MEDICA*, vol. 110; p. 16-41, ISSN: 0033-8362
20. COVA M., SQUILLACI E, STACUL F, MASSENTI G, GAVA S, SIMONETTI G, POZZI-MUCELLI R (2004). Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. *BRITISH JOURNAL OF RADIOLOGY*, vol. 77; p. 851-857, ISSN: 0007-1285
21. E. SQUILLACI, G. MANENTI, COVA M., M. DI ROMA, R. MIAMO, G. PALMIERI, G. SIMONETTI (2004). Correlation of diffusion-weighted MR imaging with cellularity of renal tumors. *ANTICANCER RESEARCH*, vol. 24; p. 4175-4179, ISSN: 0250-7005
22. COVA M., TOFFANIN R. (2002). MR microscopy of hyaline cartilage: current status. *EUROPEAN RADIOLOGY*, vol. 12; p. 814-823, ISSN: 0938-7994
23. DALLA PALMA L., PANZETTA G., POZZI MUCELLI R.S., GALLI G., COVA M., MEDURI S. (2000). Dynamic magnetic resonance imaging in the assessment of chronic medical nephropathies with impaired renal function. *EUROPEAN RADIOLOGY*, vol. 10; p. 280-286, ISSN: 0938-7994
24. CARRARO M, MALALAN F, ANTONIONE R, STACUL F, COVA M., PETZ S, ASSANTE M, GRYNNE B, HAIDER T, DALLA PALMA L, FACCINI L (1998). Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *EUROPEAN RADIOLOGY*, vol. 8(1); p. 144-147, ISSN: 0938-7994
25. MLYNARIK V, DEGRASSI A, TOFFANIN R, VITTUR F, COVA M., POZZI-MUCELLI RS (1996). Investigation of laminar appearance of articular cartilage by means of magnetic resonance microscopy. *MAGNETIC RESONANCE IMAGING*, vol. 14; p. 435-442, ISSN: 0730-725X

## 8 - Elenco delle Unità operative

Unità	Responsabile dell'Unità di Ricerca	Qualifica	Ente	Disponibilità temporale indicativa prevista mesi/persona previsti
I	COVA Maria Assunta	Professore Ordinario	Università degli Studi di TRIESTE	34
II	LONGO Renata	Professore Associato confermato	Università degli Studi di TRIESTE	43

## 9 - Abstract del Progetto di Ricerca

### Testo italiano

Il gruppo di medici e fisici, che presenta il progetto "Mammografia digitale in contrasto di fase con raggi X da sincrotrone: sperimentazione clinica", ha già esaminato una settantina di pazienti utilizzando come sorgente un fascio di raggi X, prodotto presso il Laboratorio di luce di sincrotrone ELETTRA a Trieste, e come rivelatore un sistema schermo-pellicola disponibile commercialmente.

I risultati, in via di pubblicazione, mostrano che le immagini ottenute con mammografia con luce di sincrotrone hanno un contenuto diagnostico superiore a quelle acquisite con il mammografo digitale della Sezione di senologia della nostra Unità Clinica Operativa di Radiologia (vedi 11 - Stato dell'arte).

Le differenze tra la mammografia digitale e quella con luce di sincrotrone (MSR) sono molteplici e tutte importanti. In particolare, in MSR:

- ° La sorgente dei raggi X è a ~ 30 metri dal seno, con il rivelatore ~2 metri dopo.
- ° Il fascio bianco, cioè con un largo spettro energetico, è ad alta intensità e laminare.
- ° Il fascio può facilmente essere reso in sostanza monocromatico, scegliendo l'energia più opportuna.
- ° L'acquisizione dell'immagine è fatta con la procedura di scanning.
- ° La paziente è prona sul lettino.
- ° Finora non abbiamo usato la mirata.
- ° Il rivelatore della prima fase era un sistema schermo-pellicola.

L'approvazione del Comitato Etico l'abbiamo avuta nel luglio 2004, dopo più di un anno di discussioni, ma la procedura autorizzativa ministeriale si è conclusa solamente all'inizio del 2006, quando, in marzo, abbiamo iniziato la sperimentazione.

Avevamo chiesto e ottenuto l'autorizzazione di utilizzare come rivelatori i sistemi schermo-pellicola, che a quel tempo erano ancora standard di riferimento in mammografia.

Il sistema schermo-pellicola ci assicurava la massima risoluzione spaziale, un requisito di capitale importanza per il phase-contrast. L'introduzione successiva dei mammografi digitali, proprio sotto l'aspetto della risoluzione spaziale, non prometteva un sicuro miglioramento; quindi, tutto sommato, abbiamo preferito continuare

con il set-up iniziale.

Ora però, sei anni dopo, la situazione è drasticamente cambiata, nel senso che i rivelatori digitali disponibili sul mercato hanno migliorato sensibilmente le loro prestazioni, soprattutto per quanto riguarda la risoluzione spaziale.

Proponiamo perciò di utilizzare un rivelatore digitale di ultima generazione, che possa essere messo al posto del sistema schermo-pellicola, per esaminare un numero analogo di pazienti, circa 70, in modo tale da verificare che anche con tale rivelatore, disponibile commercialmente, si possono confermare, e sperabilmente migliorare, i risultati finora ottenuti.

In ogni caso il confronto tra esami mammografici entrambi digitali, uno classico e l'altro con luce di sincrotrone, è certamente più omogeneo, anche se, come è stato sottolineato precedentemente, molteplici sono le differenze fra le due metodiche.

Il reclutamento, l'esame con radiazione di sincrotrone e la stesura del relativo referto avranno luogo presso l'UCO di Radiologia a Trieste, nel quale operano anche esperti senologi della locale Azienda Ospedaliero Universitaria.

Le immagini radiologiche saranno invece valutate anche da senologi del San Raffaele di Milano in modo tale da poter stimare il grado di confidenza e di riproducibilità della procedura nel suo complesso.

Tuttavia già nella nostra prima lettera d'intenzione del lontano 1991 [1] si prevedeva di ottimizzare sia la sorgente che il rivelatore per gli esami mammografici con luce di sincrotrone.

Per sorgente di raggi X abbiamo la linea SYRMEP; come rivelatore progettato ad hoc abbiamo ora PICASSO [2].

Il nostro intendimento è quindi quello di prepararci a utilizzare su pazienti il nostro nuovo rivelatore digitale progettato proprio per questo tipo di applicazione.

Riteniamo infatti che un rivelatore specificatamente progettato e sviluppato per questo scopo possa dare i migliori risultati per le diagnosi di pazienti selezionati secondo il protocollo previsto.

Perciò, parallelamente all'attività clinica sui circa 70 pazienti, è nostra intenzione testare il rivelatore PICASSO prima di tutto su fantocci e su reperti "in vitro", per passare poi, alla fine del periodo di sperimentazione a esami mammografici "in vivo".

[1] Synchrotron Radiation for Medical Physics (SYRMEP), Proposal for a Beam Line of the Trieste Synchrotron Radiation Source Elettra devoted to Medical Physics, X-Ray Diagnostic Imaging, First application: Mammography - Internal Note presented to Scientific Advisory Committee of Elettra, Trieste, July 1991.

[2] Vedi le referenze [19] e [21-26] del punto 11.Stato dell'arte.

#### Testo inglese

The group presenting the project "Phase Contrast Digital Mammography with Synchrotron Radiation: Clinical Trial" has already studied approximately 70 patients using an X-ray beam generated by the Trieste ELETTRA synchrotron as a source and a commercially available screen-film system as a detector.

The results, currently in press, show that the mammograms obtained with synchrotron radiation are diagnostically more informative than those obtained with the digital mammography system of the Breast Imaging Unit of our Department of Diagnostic Imaging (see 11 - State of the Art).

The differences between digital mammography and mammography with synchrotron radiation (MSR) are multiple and all of them important. In particular, in MSR:

° The X-ray source is at ~ 30 meters from the breast, with the detector placed ~2 meters beyond it.

° The white beam, that is, with a broad energy spectrum, is a high-intensity and laminar beam.

° The beam can easily be rendered monochromatic by selecting the most appropriate energy.

° Image acquisition is achieved through a scanning procedure.

° The patient lies prone on the patient table.

° Spot compression has not yet been implemented.

° The detector of the first phase was a screen-film system.

We were granted the approval of the Ethics Committee in July 2004 after over a year of discussions, but the process of obtaining ministerial authorization only ended in early 2006, after which we started the clinical experiments (March).

We requested and were granted authorization to use screen-film systems as detectors because at the time these were still the reference standard in mammography.

Screen-film systems ensure maximum spatial resolution, a paramount requirement for phase-contrast imaging. The later introduction of digital mammography systems did not guarantee any clear improvement in terms of spatial resolution so, all considered, we preferred to proceed with the initial set-up.

However, now, six years later, the situation has changed dramatically in that the performance of the digital detectors currently available on the market has substantially improved, especially as regards spatial resolution.

We therefore intend to use a new-generation digital detector in place of the screen-film system to verify, on a similar number of patients (approximately 70), whether the results achieved until now can be validated, and possibly improved, with the use of this commercially available detector.

In either case, the comparison between the two digital mammography examinations, one classic and the other with synchrotron radiation, is no doubt more apt, even though many differences exist between the two techniques, as recently underlined.

Furthermore, the possibility of optimizing both the source and the detector for use in MSR was already envisaged our first letter of intent dating back to 1991 [1].

With regard to the x-ray source, we have the SYRMEP line and, as a custom-designed detector, we now have PICASSO [2].

Our intention is therefore to conduct preparatory steps prior to using our new custom-designed digital detector on patients.

Indeed, we believe that a detector that has been specifically designed and developed for this purpose may provide improved results with regard to the diagnosis of patients selected according to the study protocol.

Thus, in parallel to a clinical study involving approximately 70 patients, we intend first to test the PICASSO detector on phantoms and in-vitro specimens, and then, once the testing phase has been completed, to proceed with in-vivo mammographic studies.

[1] Synchrotron Radiation for Medical Physics (SYRMEP), Proposal for a Beam Line of the Trieste Synchrotron Radiation Source Elettra devoted to Medical Physics, X-Ray Diagnostic Imaging, First application: Mammography - Internal Note presented to Scientific Advisory Committee of Elettra, Trieste, July 1991.

[2] See references [19] and [21-26] of the item 11.State of the Art.

## 10 - Obiettivi finali che il Progetto si propone di raggiungere

#### Testo italiano

Con riferimento ai punti

9 - Abstract del Progetto di Ricerca

11 - Stato dell'arte

gli Obiettivi finali che il Progetto si propone di raggiungere sono i seguenti:

- dimostrare che la mammografia digitale in contrasto di fase con luce di sincrotrone, utilizzando rivelatori digitali commerciali, è superiore a quella che usa apparecchiature digitali disponibili presso la nostra UCO di Radiologia Diagnostica, almeno per i pazienti selezionati secondo il previsto protocollo.

- verificare che l'utilizzazione di un detector digitale a stato solido sviluppato ad hoc migliora ulteriormente i risultati precedentemente ottenuti.

Se sarà confermato quanto è riportato nel punto 11.Stato dell'arte, cioè che la mammografia digitale in contrasto di fase con luce di sincrotrone è più efficiente della mammografia digitale, ottenendo quindi un miglioramento in termini di accuratezza diagnostica, si potrà allora sostenere, come conseguenza, che la mammografia digitale in contrasto di fase con luce di sincrotrone può potenzialmente essere proposta come un esame di secondo livello con lo scopo di ridurre le biopsie diagnostiche.

#### Testo inglese

With reference to items

9 - Abstract

11 - State of the Art

the Research Objectives are as follows:

- to demonstrate that phase-contrast digital mammography with synchrotron radiation performed with commercially available digital detectors is superior to digital

mammography performed with the digital systems available at our Department of Diagnostic Imaging, at least as regards patients selected according to the study protocol.

- to ascertain whether the use of a solid-state digital detector specifically developed for the purpose is able to further improve the results achieved so far.

If the hypothesis put forward in the section "State of the Art" is confirmed, and, that is, that "phase-contrast MSR has greater effectiveness in comparison to digital mammography, leading to an increase in diagnostic accuracy", it will then be possible to claim that phase-contrast MSR has the potential to be prospectively proposed as a second-line investigation with the aim of reducing the number of diagnostic biopsies.

## 11 - Stato dell'arte

### Testo italiano

Il metodo standard nella diagnosi precoce dei tumori al seno è la mammografia digitale con sistema schermo-pellicola o con sistema digitale. La mammografia non è una indagine diagnostica perfetta, ma dipende da molti fattori. In letteratura si riporta una sensibilità fra il 60% e il 90% e una specificità fra l'80% e il 96% [1,2]. Il valore predittivo positivo è di solito considerato attorno il 10% [3,4].

La rivelazione e caratterizzazione delle anomalie al seno, incluse masse, distorsioni di architettura e calcificazioni, è un compito estremamente difficile viste le dimensioni delle lesioni frequentemente molto piccole e la loro bassa cospicuità relativamente alle strutture del tessuto mammario circostante. Piccole o indistinte lesioni sono spesso visibili retroattivamente riesaminando le precedenti mammografie del paziente, ma è spesso difficile identificarle in modo prospettico [3,4]. La diagnosi precoce di tumori al seno implica in particolare la rivelazione di calcificazioni e masse la cui visibilità dipende dalla loro dimensione, dal contrasto e dalla dose di radiazione. Dal momento che il seno è uno degli organi più radiosensibili il rischio di tumori indotti dalla radiazione stessa va minimizzato. Quindi uno degli obiettivi primari della mammografia è il miglioramento della qualità delle immagini senza aumento della dose di radiazione.

L'ecografia è tipicamente usata in combinazione con la mammografia a raggi X in pazienti con seni densi o con lesioni dubbie. Ciononostante, visto l'alto numero di falsi positivi, è fortemente sentita la necessità di un test di secondo livello per ridurre il numero di questi casi. Viste le limitazioni della mammografia sono stati sviluppati negli anni molti metodi che hanno dimostrato vari livelli di successo [5,6].

La mammografia con luce di sincrotrone è una tecnica innovativa di imaging con raggi X. Le macchine di luce di sincrotrone forniscono fasci di radiazione praticamente monocromatici ad energia selezionabile (che rende possibile l'ottimizzazione della dose), laminari (determinando una generale riduzione della radiazione diffusa), e con una sufficiente coerenza spaziale che rende possibile l'esplorazione di effetti di fase [7-9]. Considerando tali caratteristiche può essere effettuato il cosiddetto imaging a contrasto di fase ad alta risoluzione spaziale ed in contrasto, perfino con ridotte dose di radiazione. Precedenti studi su fantocci e pezzi chirurgici di mammella hanno ampiamente dimostrato il miglioramento della qualità delle immagini ottenute con la mammografia con radiazione di sincrotrone a contrasto di fase [10-18]. Gli incoraggianti risultati di questi test in-vitro hanno portato al programma clinico relativo agli esami su pazienti con i raggi X di Elettra, la macchina di luce di sincrotrone a Trieste (Italia) relativamente al progetto di fisica medica con luce di sincrotrone SYRMEP [19].

Uno studio prospettico è stato svolto dal nostro gruppo dal marzo 2006 al dicembre 2009 seguendo il protocollo approvato dal Comitato Etico per il reclutamento delle pazienti. Sono state reclutate 71 pazienti al Dipartimento di Radiologia dell'Università di Trieste, fra pazienti asintomatiche sottoposte a mammografia e pazienti sottoposte a mammografia diagnostica. La mammografia digitale (MD) (con Senographe DS, GE, Healthcare, Chalfont, St. Giles, UK) è stata eseguita con 2 proiezioni, la craniocaudale e la mediolaterale, su tutti i pazienti e in aggiunta mammografie mirate se necessario. Alla MD è seguita l'ecografia in caso di seni densi o lesioni sospette.

Una paziente veniva considerato un candidato per la mammografia con radiazione di sincrotrone se soddisfaceva i seguenti criteri di inclusione [20]:

- MD negativa (BI-RADS 1) ma con presenza di massa palpabile non risolta da ecografia in un seno eterogeneo o omogeneamente denso

- Asimmetria focale di densità di tessuto fra i due seni in MD (BI-RADS 3,4) non risolta da ecografia;

- Distorsione di architettura in MD (BI-RADS 3,4) non risolta da ecografia;

- Massa equivoca o sospetta in MD (BI-RADS 3,4) non risolta da ecografia.

La mammografia con sincrotrone veniva proposta alla paziente e, una volta ricevuto il consenso informato scritto, l'esame veniva programmato alla linea SYRMEP entro due settimane. Le pazienti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione accettando di sottoporsi all'esame con radiazione di sincrotrone sono state 71.

Sulla base dei risultati della MD e dell'ecografia le pazienti con lesioni sospette (BI-RADS 4) sono state sottoposte a citologia con ago aspirato, mentre quelle con lesioni probabilmente benigne sono state sottoposte a follow-up con MD e ecografia a 6 e 12 mesi. Le pazienti con risultati citologici C4-C5 sono state inviate a intervento chirurgico mentre quelle con risultati C2-C3 sono state sottoposte a follow-up con MD e ecografia a 6 e 12 mesi. Il follow-up e la biopsia forniscono la diagnosi finale per ogni paziente e quindi sono considerati gli standard di riferimento.

Dopo il periodo di follow-up stiamo ora pubblicando i risultati della prima fase. Questo studio dimostra che la mammografia con radiazione di sincrotrone in contrasto di fase ha una maggiore efficacia se confrontata con la mammografia digitale, migliorando l'accuratezza diagnostica. Come conseguenza essa potrebbe essere proposta prospetticamente come un esame di secondo livello con lo scopo di ridurre il numero delle biopsie diagnostiche.

È da sottolineare che la mammografia con sincrotrone e la MD sono molto diverse in fatto di geometria, qualità dei raggi X, posizionamento del paziente e acquisizione dell'immagine. Inoltre in questo studio le due tecniche mammografiche fanno uso di due diversi sistemi di rivelazione, un rivelatore digitale per la MD e un convenzionale sistema schermo-pellicola per la mammografia con sincrotrone. In questo caso infatti la scelta è dettata da ragioni fisiche poiché il sistema analogico fornisce la massima risoluzione spaziale indispensabile per l'imaging a contrasto di fase. È chiaramente difficile separare gli effetti dovuti ai diversi sistemi di rivelazione nella valutazione della qualità dell'immagine e nell'accuratezza diagnostica. Si può ipotizzare che la mammografia con sincrotrone potrebbe trarre beneficio dai rivelatori digitali, come è avvenuto per la mammografia clinica convenzionale quando è passata da sistema schermo-pellicola a MD [2], sempreché la risoluzione spaziale sia adeguata per l'imaging a contrasto di fase. Sono già state proposte possibili soluzioni per un sistema digitale dedicato ad alta risoluzione [21-26] che ha dimostrato un miglioramento aggiuntivo nella qualità dell'immagine. L'implementazione di tale prototipo per mammografia con sincrotrone è previsto alla fine di questa sperimentazione clinica.

Oggigiorno sono disponibili rivelatori digitali commerciali ad alta risoluzione spaziale, come Imaging Plates sviluppati da diverse Ditte, che possono essere usati in modo semplice al posto della pellicola.

Lo scopo principale di questa proposta di progetto è infatti l'uso di tale strumenti di rivelazione di raggi X nella prima fase di sperimentazione su circa 70 pazienti per effettuare un confronto con i risultati precedenti su un numero analogo di casi esaminati usando il sistema schermo-pellicola.

Il secondo obiettivo è il test su alcuni pazienti del rivelatore digitale, discusso precedentemente, sviluppato dal nostro gruppo.

Finora sono stati usati raggi X da sincrotrone per esami di angiografia digitale coronarica in 470 pazienti fra il 1979 e il 2000 [27-32].

Tuttavia non ci sono studi precedenti che abbiano analizzato le capacità diagnostiche della mammografia con sincrotrone in contrasto di fase su una serie di pazienti.

Lo scopo di questo studio è perciò la valutazione del contributo della mammografia digitale in contrasto di fase con radiazione di sincrotrone su pazienti che presentino anomalie dubbie o sospette identificate dalla MD in combinazione con l'ecografia.

### Riferimenti Bibliografici:

[1] International Agency for Research on Cancer (IARC). Screening techniques. In: Vainio H, Bianchini F, editors. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 7: Breast Cancer Screening. Lyon, France: IARC Press, 2002:30-31.

[2] Pisano E, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. N Engl J Med 2005;353:1773-1783.

[3] Blanks RG, Moss SM, Patnick J. Results from the UK NHS breast screening programme 1994-1999. J Med Screen 2000;7:195-198.

[4] Venkatesan A, Chu P, Kerlikowske K, Sickles EA, Smith-Bindman R. Positive Predictive Value of Specific Mammographic Findings according to Reader and Patient Variables. Radiology 2009;250:648-657.

[5] Karellas A, Vedantham S. Breast cancer imaging: A perspective for the next decade. Med

- Phys 2008;35:4878-4897.
- [6] Lindfors KK, Boone JM, Nelson TR, Yang K, Kwan ALC, Miller DF. Dedicated breast CT: Initial clinical experience. *Radiology* 2008;246:725-733.
- [7] Fitzgerald R. Phase-sensitive x-ray imaging. *Phys Today* 2000;53:23-26
- [8] Suortti P, Thomlinson W. Medical applications of synchrotron radiation. *Phys Med Biol* 2003;48:R1-R35.
- [9] Zhou SA, Brahme A. Development of phase-contrast X-ray imaging techniques and potential medical applications. *Phys Medica* 2008;24:129-148.
- [10] Chapman D, Thomlinson W, Johnston RE, et al. Diffraction enhanced x-ray imaging. *Phys Med Biol* 1997;42:2015-2025.
- [11] Takeda T, Momose A, Ueno E, et al. Phase-contrast X-ray CT image of breast tumor. *J Synchrotron Radiat* 1998;5:1133-1135.
- [12] Ingal VN, Beliaevskaya EA, Brianskaya AP, Merkurieva RD. Phase mammography - a new technique for breast investigation. *Phys Med Biol* 1998;43:2555-2567
- [13] Arfelli F, Assante M, Bonvicini V, et al. Low-dose phase contrast x-ray medical imaging. *Phys Med Biol* 1998;43:2845-2852.
- [14] Pisano ED, Johnston RE, Chapman D, et al. Human breast cancer specimens: diffraction-enhanced imaging with histologic correlation—improved conspicuity of lesion detail compared with digital radiography. *Radiology* 2000;214:895-901.
- [15] Arfelli F, Bonvicini V, Bravin A, et al. Mammography with synchrotron radiation: Phase-detection techniques. *Radiology* 2000;215:286-293.
- [16] Bravin A, Keyriläinen J, Fernández M, et al. High-resolution CT by diffraction-enhanced x-ray imaging: mapping of breast tissue samples and comparison with their histo-pathology. *Phys Med Biol* 2007;52:2197-2211.
- [17] Keyriläinen J, Fernández M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Toward High-Contrast Breast CT at Low Radiation Dose. *Radiology* 2008;249:321-327.
- [18] Kao T, Connor D, Dilmanian FA, et al. Characterization of diffraction-enhanced imaging contrast in breast cancer. *Phys Med Biol* 2009;54:3247-3256.
- [19] Castelli E, Arfelli F, Dreossi D, et al. Clinical mammography at the SYRMEP beam line. *Nucl Instrum Meth A* 2007;572:237-240.
- [20] American College of Radiology. *Breast Imaging Reporting And Data System (BIRADS)*. 4th ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
- [21] Dreossi D, Bergamaschi A, Schmitt B, et al. Clinical mammography at the SYRMEP beam line: Toward the digital detection system. *Nucl Instrum Meth A* 2007;576:160-163.
- [22] Rigon L, Arfelli F, Astolfo A, et al. A single-photon counting "edge-on" silicon detector for synchrotron radiation mammography. *Nucl Instrum Meth A* 2009;608:S62-S65.
- [23] RIGON L, ARFELLI F, BERGAMASCHI A, et al. Evaluation of charge -sharing effects on the spatial resolution of the PICASSO detector. *NUCLEAR INSTRUMENTS & METHODS IN PHYSICS RESEARCH. SECTION A, ACCELERATORS, SPECTROMETERS, DETECTORS AND ASSOCIATED EQUIPMENT* 2010, vol. 617, p. 244-245, ISSN: 0168-9002
- [24] D. DREOSSI, A. ABRAMI, F. ARFELLI, et al. The mammography project at the SYRMEP beamline. *EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY* 2008, vol. 68 (3-suppl.1), p. S58-S62, ISSN: 0720-048X, doi: 10.1016/J.EJRAD.2008.04.038
- [25] E. VALLAZZA, F. ARFELLI, et al. A DOUBLE LAYER SILICON DETECTOR FOR SINGLE PHOTON COUNTING. In: EDITED BY MICHELE BARONE, ANDREA GADDI, CLAUDE LEROY, LARRY PRICE, PIER-GIORGIO RANCOITA RANDAL RUCHTI. *ASTROPARTICLE, PARTICLE AND SPACE PHYSICS, DETECTORS AND MEDICAL PHYSICS APPLICATIONS* Proceedings of the 10th Conference Villa Olmo, Como, Italy 8 - 12 October 2007, p. 700-705, 2008, SINGAPORE: World Scientific
- [26] RIGON L, ARFELLI F, BERGAMASCHI A, et al. PICASSO: A silicon microstrip detector for mammography with synchrotron radiation. In: *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record 2008*, NEW YORK: IEEE Nuclear Science Symposium, p. 1536-1539
- [27] Rubenstein E, Hofstadter R, Zeman HD. Transvenous coronary angiography in humans using synchrotron radiation. *P Natl Acad Sci USA* 1986;83:9724-9728.
- [28] Thomlinson W, Gmür N, Chapman D, et al. First operation of the medical research facility at the NSLS for coronary angiography. *Rev Sci Instrum* 1992;63:625-628.
- [29] Hyodo K, Ando M, Oku Y, et al. Development of a two-dimensional imaging system for clinical applications of intravenous coronary angiography using intense synchrotron radiation produced by a multipole wiggler. *J Synchrotron Radiat* 1998;5:1123-1126.
- [30] Ohtsuka S, Sugishita Y, Takeda T, et al. Dynamic intravenous coronary angiography using 2D monochromatic synchrotron radiation. *Brit J Radiol* 1999;72:24-28.
- [31] Dix W-R, Kupper W, Dill T, et al. Comparison of intravenous coronary angiography using synchrotron radiation with selective coronary angiography. *J Synchrotron Radiat* 2003;10:219-227.
- [32] Sarnelli A, Nemoz C, Elleaume H, Estève F, Bertrand B, Bravin A. Quantitative analysis of synchrotron radiation intravenous angiographic images. *Phys Med Biol* 2005;50:725-740.

#### Testo inglese

The standard method for the diagnosis of breast cancer at an early preclinical stage is film or digital mammography (DM), even though it is not a perfect imaging tool. Its diagnostic performance may depend on several variables, and it is reported to have a sensitivity between 60% and 90%, and a specificity between 80% and 95% [1, 2]. The reported positive predictive value is usually in the order of 10% [3, 4].

The detection and characterization of breast abnormalities, including masses, architectural distortion and calcifications, is in fact a most challenging task due to their frequent small size and limited conspicuity relative to the surrounding anatomical structures of the breast. Small or indistinct breast lesions are often visible retrospectively when reviewing the patient's previous examinations, but identifying them prospectively remains difficult [3, 4]. The early diagnosis of breast cancer implies in particular the detection of calcifications and masses, the visibility of which is dependant on the size and contrast of the abnormality and on x-ray dose. Since the breast is one of the most radiosensitive organs, the risk of radiation-induced cancer needs to be minimized. Increasing image quality without increasing the applied radiation dose is therefore one of the primary goals in mammography.

US is used as an adjunct to x-ray mammography in patients with dense breasts or to clarify equivocal mammographic findings. Nevertheless, because the false-positive rate remains high, there is a strong demand for a second-level test to substantially reduce this number. Many methods have been developed over the years to address the perceptual limitations in mammography, methods that have experienced varying levels of success [5, 6].

Mammography with synchrotron radiation (MSR) is an innovative x-ray imaging technique. Synchrotrons provide x-ray beams which are practically monochromatic, tunable (thus enabling dose optimization), laminar (determining a general reduction in scattered radiation) and with sufficient spatial coherence to allow the exploitation of phase effects [7-9]. Given these conditions, so-called phase-contrast imaging can be performed at high contrast and spatial resolution even with reduced dose.

Previous studies have extensively discussed the improvement in image quality provided by phase-contrast MSR in phantoms or surgical specimens of the breast [10-18]. The results of these in-vitro studies proved so encouraging that a clinical program was launched which involved mammographic examinations on patients with x-rays from Elettra, the Synchrotron Radiation (SR) facility in Trieste, Italy, in the frame of the SR for Medical Physics (SYRMEP) Project [19].

A prospective study was in fact carried out by our group between March 2006 and December 2009 which followed the protocol approved by the Ethics Committee for patient recruitment. 71 patients were recruited at the Department of Radiology of the University of Trieste, Italy, among asymptomatic patients undergoing mammography and patients undergoing diagnostic mammography. DM (Senographe DS, GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK) was performed by using craniocaudal and mediolateral oblique views on all patients, with additional spot compression when required. DM was always followed by US when dense breast or equivocal findings were observed.

A patient was considered a candidate for MSR when at least one of the following inclusion criteria were met [20]:

- negative DM (BI-RADS 1) but presence of a palpable mass not resolved by US in an heterogeneously or homogeneously dense breast;
- focal asymmetry of tissue density between the two breasts on DM (BI-RADS 3, 4) not resolved by US;



- architectural distortion on DM (BI-RADS 3, 4) not resolved by US;  
- equivocal or suspicious mass on DM (BI-RADS 3, 4) not resolved by US.  
MSR was offered to the patient and, once written informed consent had been obtained, the examination at the SYRMEP beam line was scheduled within two weeks. Seventy-one consecutive patients meeting the inclusion criteria agreed to undergo MSR imaging. Subsequently, on the basis of the results of DM combined with US, patients with suspicious lesions (BI-RADS 4) underwent fine-needle aspiration cytology (FNAC) and those with probably benign lesions (BI-RADS 3) underwent follow-up with DM and US at 6 and 12 months. Patients with FNAC results of C4-C5 were referred for surgery, whereas those with C2-C3 results were scheduled for follow-up with DM and US at 6 and 12 months. Follow-up and biopsy provided the final diagnosis for each patient and were therefore considered the reference standards.

After the proper period of follow-up, we are now publishing the results of this first phase. This study suggests that phase-contrast MSR has greater effectiveness in comparison to DM, leading to an increase in diagnostic accuracy. As a consequence, phase-contrast MSR has the potential to be prospectively proposed as a second-level investigation with the aim of reducing the number of diagnostic biopsies.

It is worth underlining that MSR and DM are fundamentally different as far as geometry, x-ray quality, patient positioning and image acquisition are concerned. Moreover, in this study the two mammographic techniques made use of two different detection systems, namely a digital detector for DM and a conventional screen-film system for MSR. The choice of the latter was mandatory and was motivated by physical reasons. In fact, the analogic system provides maximum spatial resolution, which is indispensable for phase-contrast imaging. It is clearly difficult to separate the effects due to the different image detectors on the evaluation of image quality and diagnostic accuracy. Actually, MSR could gain additional benefits from digital detectors, as did conventional clinical mammography with the move from screen-film systems to DM [2], provided that the spatial resolution is adequate to phase-contrast imaging. Possible solutions for a dedicated high-resolution digital detection system have already been devised [21-26] indicating an additional improvement in image quality. The implementation of such a prototype detector for MSR is foreseen at the end of this clinical experimentation.

Now commercial digital detectors with high spatial resolution are available and can be simply used instead of the film, namely Imaging Plates of various companies. The main aim of this proposal is in fact the use of this type of device as X-ray digital detector for the first phase on about 70 patients, in order to perform a comparison with the previous results on the same number of mammographic examinations using the screen-film system. The second aim is the test of the custom digital detector previously discussed on few patients.

Until now, x-rays from synchrotron have been used in digital coronary angiography examinations conducted on 470 patients between 1979 and 2000 [27-32]. However, no previous studies have analyzed the diagnostic capabilities of phase-contrast MSR in a patient series. The purpose of this study was therefore to assess the diagnostic contribution of phase-contrast digital mammography with synchrotron radiation in patients with questionable or suspicious breast abnormalities identified by DM combined with US.

#### References

- [1] International Agency for Research on Cancer (IARC). Screening techniques. In: Vainio H, Bianchini F, editors. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 7: Breast Cancer Screening. Lyon, France: IARC Press, 2002:30-31.
- [2] Pisano E, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773-1783.
- [3] Blanks RG, Moss SM, Patnick J. Results from the UK NHS breast screening programme 1994-1999. *J Med Screen* 2000;7:195-198.
- [4] Venkatesan A, Chu P, Kerlikowske K, Sickles EA, Smith-Bindman R. Positive Predictive Value of Specific Mammographic Findings according to Reader and Patient Variables. *Radiology* 2009;250:648-657.
- [5] Karellas A, Vedantham S. Breast cancer imaging: A perspective for the next decade. *Med Phys* 2008;35:4878-4897.
- [6] Lindfors KK, Boone JM, Nelson TR, Yang K, Kwan ALC, Müller DF. Dedicated breast CT: Initial clinical experience. *Radiology* 2008;246:725-733.
- [7] Fitzgerald R. Phase-sensitive x-ray imaging. *Phys Today* 2000;53:23-26
- [8] Suortti P, Thomlinson W. Medical applications of synchrotron radiation. *Phys Med Biol* 2003;48:R1-R35.
- [9] Zhou SA, Brahme A. Development of phase-contrast X-ray imaging techniques and potential medical applications. *Phys Medica* 2008;24:129-148.
- [10] Chapman D, Thomlinson W, Johnston RE, et al. Diffraction enhanced x-ray imaging. *Phys Med Biol* 1997;42:2015-2025.
- [11] Takeda T, Momose A, Ueno E, et al. Phase-contrast X-ray CT image of breast tumor. *J Synchrotron Radiat* 1998;5:1133-1135.
- [12] Ingal VN, Beliaevskaya EA, Brianskaya AP, Merkurieva RD. Phase mammography - a new technique for breast investigation. *Phys Med Biol* 1998;43:2555-2567
- [13] Arfelli F, Assante M, Bonvicini V, et al. Low-dose phase contrast x-ray medical imaging. *Phys Med Biol* 1998;43:2845-2852.
- [14] Pisano ED, Johnston RE, Chapman D, et al. Human breast cancer specimens: diffraction-enhanced imaging with histologic correlation—improved conspicuity of lesion detail compared with digital radiography. *Radiology* 2000;214:895-901.
- [15] Arfelli F, Bonvicini V, Bravin A, et al. Mammography with synchrotron radiation: Phase-detection techniques. *Radiology* 2000;215:286-293.
- [16] Bravin A, Keyriläinen J, Fernández M, et al. High-resolution CT by diffraction-enhanced x-ray imaging: mapping of breast tissue samples and comparison with their histo-pathology. *Phys Med Biol* 2007;52:2197-2211.
- [17] Keyriläinen J, Fernández M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Toward High-Contrast Breast CT at Low Radiation Dose. *Radiology* 2008;249:321-327.
- [18] Kao T, Connor D, Dilmanian FA, et al. Characterization of diffraction-enhanced imaging contrast in breast cancer. *Phys Med Biol* 2009;54:3247-3256.
- [19] Castelli E, Arfelli F, Drossi D, et al. Clinical mammography at the SYRMEP beam line. *Nucl Instrum Meth A* 2007;572:237-240.
- [20] American College of Radiology. Breast Imaging Reporting And Data System (BI-RADS). 4th ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
- [21] Drossi D, Bergamaschi A, Schmitt B, et al. Clinical mammography at the SYRMEP beam line: Toward the digital detection system. *Nucl Instrum Meth A* 2007;576:160-163.
- [22] Rigon L, Arfelli F, Astolfo A, et al. A single-photon counting "edge-on" silicon detector for synchrotron radiation mammography. *Nucl Instrum Meth A* 2009;608:S62-S65.
- [23] RIGON L, ARFELLI F, BERGAMASCHI A, et al. Evaluation of charge -sharing effects on the spatial resolution of the PICASSO detector. *NUCLEAR INSTRUMENTS & METHODS IN PHYSICS RESEARCH. SECTION A, ACCELERATORS, SPECTROMETERS, DETECTORS AND ASSOCIATED EQUIPMENT* 2010, vol. 617, p. 244-245, ISSN: 0168-9002
- [24] D. DROSSI, A. ABRAMI, F. ARFELLI, et al. The mammography project at the SYRMEP beamline. *EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY* 2008, vol. 68 (3-suppl.1); p. S58-S62, ISSN: 0720-048X, doi: 10.1016/J.EJRAD.2008.04.038
- [25] E. VALLAZZA, F. ARFELLI, et al. A DOUBLE LAYER SILICON DETECTOR FOR SINGLE PHOTON COUNTING. In: EDITED BY MICHELE BARONE, ANDREA GADDI, CLAUDE LEROY, LARRY PRICE, PIER-GIORGIO RANCOITA RANDAL RUCHTI. *ASTROPARTICLE, PARTICLE AND SPACE PHYSICS, DETECTORS AND MEDICAL PHYSICS APPLICATIONS* Proceedings of the 10th Conference Villa Olmo, Como, Italy 8 - 12 October 2007, p. 700-705, 2008, SINGAPORE: World Scientific
- [26] RIGON L, ARFELLI F, BERGAMASCHI A, et al. PICASSO: A silicon microstrip detector for mammography with synchrotron radiation. In: *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* 2008, NEW YORK: IEEE Nuclear Science Symposium, p. 1536-1539

- [27] Rubenstein E, Hofstadter R, Zeman HD. Transvenous coronary angiography in humans using synchrotron radiation. *P Natl Acad Sci USA* 1986;83:9724-9728.  
[28] Thomlinson W, Gmür N, Chapman D, et al. First operation of the medical research facility at the NSLS for coronary angiography. *Rev Sci Instrum* 1992;63:625-628.  
[29] Hyodo K, Ando M, Oku Y, et al. Development of a two-dimensional imaging system for clinical applications of intravenous coronary angiography using intense synchrotron radiation produced by a multipole wiggler. *J Synchrotron Radiat* 1998;5:1123-1126.  
[30] Ohtsuka S, Sugishita Y, Takeda T, et al. Dynamic intravenous coronary angiography using 2D monochromatic synchrotron radiation. *Brit J Radiol* 1999;72:24-28.  
[31] Dix W-R, Kupper W, Dill T, et al. Comparison of intravenous coronary angiography using synchrotron radiation with selective coronary angiography. *J Synchrotron Radiat* 2003;10:219-227.  
[32] Sarnelli A, Nemoz C, Elleaume H, Estève F, Bertrand B, Bravin A. Quantitative analysis of synchrotron radiation intravenous angiographic images. *Phys Med Biol* 2005;50:725-740.

## 12 - Articolazione del Progetto e tempi di realizzazione

### Testo italiano

Con riferimento ai precedenti punti

9 - Abstract del Progetto di Ricerca

10 - Obiettivi finali che il Progetto si propone di raggiungere

11 - Stato dell'arte

e al successivo punto

13 - Ruolo di ciascuna unità operativa in funzione degli obiettivi previsti e relative modalità di integrazione e collaborazione

il progetto che viene presentato si articola sostanzialmente su due linee:

1. Mammografia digitale in contrasto di fase presso la linea SYRMEP del Laboratorio di radiazione di sincrotrone ELETTRA: reclutamento delle pazienti, esecuzione e valutazione degli esami mammografici.

Si tratta di 70-100 pazienti esaminate nei due anni del progetto con un'apparecchiatura digitale commerciale, di cui si chiede il finanziamento per i 2/3 del costo totale.

2. Installazione e caratterizzazione di rivelatori per mammografia digitale con luce di sincrotrone.

Si ritiene che un rivelatore specificatamente progettato e sviluppato per questo scopo possa dare i migliori risultati per le diagnosi di pazienti selezionati secondo il protocollo previsto.

Perciò, parallelamente all'attività connessa con la sperimentazione clinica sui 70-100 pazienti, è nostra intenzione testare il nostro nuovo rivelatore prima di tutto su fantocci e su reperti "in vitro", per passare poi, alla fine del periodo di sperimentazione a esami mammografici "in vivo".

### Testo inglese

With reference to items:

9 - Research Program Abstract

10 - Research Program Aim

11 - State of the Art

13 - Role of each research unit with regards to expected targets and related modalities of integration and collaboration.

the presented project has two development lines:

1. Phase contrast digital mammography at the SYRMEP beamline of the ELETTRA synchrotron Radiation Laboratory: enrolment of patients, performance and evaluation of mammographic studies.

The use of a new-generation digital detector in place of the screen-film system is foreseen, in order to verify, on a similar number of patients (approximately 70), whether the results achieved until now can be validated, and possibly improved, with this new commercially available detector.

2. Digital mammography with synchrotron radiation: installation and optimization of the detectors at the SYRMEP beamline.

A detector that has been specifically designed and developed for this type of experiment, i.e. mammography on a synchrotron radiation beam line, may provide improved results with regard to the diagnosis of patients selected according to the study protocol.

Thus, in parallel to a clinical study involving approximately 70 patients, we intend first to test the our new detector on phantoms and in-vitro specimens, and then, once the testing phase has been completed, to proceed with in-vivo mammographic studies.

## 13 - Ruolo di ciascuna unità operativa in funzione degli obiettivi previsti e relative modalità di integrazione e collaborazione

### Testo italiano

La prima Unità operativa, composta integralmente da medici dell'Università degli Studi di Trieste, della Libera Università "Vita Salute S.Raffaele" di Milano e dell'Azienda ospedaliero-Universitaria "Ospedali riuniti" di Trieste, avrà il compito di procedere al reclutamento delle pazienti secondo il protocollo approvato dal Comitato Etico.

Ottenuto il consenso informato, le pazienti saranno sottoposte all'esame mammografico digitale con luce di sincrotrone.

Il reclutamento, l'esame con radiazione di sincrotrone e la stesura del relativo referto avranno luogo presso l'UCO di Radiologia a Trieste, nel quale operano anche esperti senologi della locale Azienda Ospedaliero Universitaria.

Le immagini radiologiche saranno invece valutate anche da senologi del San Raffaele di Milano in modo tale da poter stimare il grado di confidenza e di riproducibilità della procedura nel suo complesso.

Tenendo presente le non banali difficoltà, già sperimentate nella precedente fase, di armonizzare i tempi della pratica ospedaliera con quelli di disponibilità della macchina di luce di sincrotrone Elettra, si ipotizza di esaminare nei due anni del Progetto un totale di 70-100 pazienti.

La seconda Unità operativa è composta da fisici con esperienza in fisica medica e in radioprotezione, provenienti dall'Università degli Studi di Trieste, dalla Sezione triestina dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, dall'Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedali riuniti" di Trieste e dalla Sincrotrone Trieste SCpA; avrà il compito d'installare presso la beam line SYRMEP ad Elettra i rivelatori digitali utilizzati per questo progetto di ricerca e di caratterizzarne le prestazioni al fine di garantirne l'uso nelle condizioni ottimali.

Sarà inoltre responsabilità di questa Unità operativa di sovraintendere all'operatività dei sistemi di sicurezza, controllo e acquisizione, anche tenendo conto degli enti di appartenenza di ciascun componente e delle responsabilità distribuite tra questi nella Convenzione tra Università, Azienda Ospedaliero Universitaria e Società Sincrotrone, Convenzione che regola le attività di carattere clinico presso la linea di luce SYRMEP.

Oltre ai 70-100 esami con l'opportuna apparecchiatura commerciale per mammografie digitali, il cui acquisto è previsto con fondi di questo progetto, si procederà in



parallelo all'integrazione sul fascio del rivelatore Picasso, messo a punto specificatamente per questa ricerca sperimentale clinica. Si tratta di un rivelatore a stato solido, molto rapido e in grado di contare fotoni singoli, di alta risoluzione spaziale ed in contrasto, realizzato in questi ultimi anni con finanziamenti dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, in collaborazione con il Paul Scherrer Institute di Zurigo. Tale rivelatore è stato proprio pensato per questo esperimento; con esso dovrebbe essere possibile ottenere in una singola esposizione non solo le informazioni usuali relative all'assorbimento dei raggi X, ma anche mettere in evidenza gli effetti di fase e lo scattering a piccolo angolo.

La collaborazione tra medici e fisici è di fondamentale importanza in questo contesto. Dovremo infatti ripetere quanto abbiamo già fatto con il rivelatore schermo-pellicola: infatti per caratterizzare questo nuovo dispositivo, prima di usarlo con i pazienti, saranno radiografati fantocci mammografici e reperti chirurgici forniti dall'UCO di Citodiagnostica e Istopatologia e la qualità delle immagini sarà valutata dai nostri esperti radiologi.

#### Testo inglese

The first research unit, entirely made up of physicians from the University of Trieste, Free University "Vita Salute S. Raffaele" of Milan and "Ospedali Riuniti" Hospital Trust of Trieste, will be in charge of recruiting patients according to the protocol approved by the Ethics Committee.

After providing informed consent, the patients will undergo the MSR examinations.

The patient recruitment, the synchrotron radiation examination and the radiology reports will be performed at the Radiological Department of Trieste in conjunction with expert senologists of "Ospedali Riuniti" Hospital Trust of Trieste.

The radiological images will be also evaluated by senologists of San Raffaele Hospital in Milano to assess the degree of confidence and reproducibility of the overall procedure.

Considering the major difficulty of reconciling the time requirements of hospital practice with access to the Elettra synchrotron, already experienced in the previous phase, we plan to examine a total of 70-100 patients over the two years of duration of the project.

The second research unit is made up of physicists experienced in medical physics and radiation protection, from the University of Trieste, the Trieste section of the National Institute of Nuclear Physics, the Trieste "Ospedali Riuniti" Hospital Trust and Sincrotrone Trieste SCpA. This unit will install the digital detectors to be used in the research project at the SYRMEP beamline of Elettra and characterize their performance to ensure they are used under optimal conditions.

The unit will also supervise the operation of the safety, control and data acquisition systems, also considering each member's institution of origin and the responsibilities allocated to each in the Agreement between the University, the Hospital Trust and the Società Elettra Sincrotrone, an Agreement that regulates all clinical activity carried out at the SYRMEP beamline.

In parallel to the 70-100 examinations performed with the appropriate commercial digital mammography equipment, to be purchased with funds granted for the present research project, we will also proceed to incorporate the custom-designed Picasso detector on the beamline. This is a solid-state, high-rate and single-photon-counting detector with high spatial and contrast resolution which was recently developed with funds granted by the Italian Institute of Nuclear Physics in collaboration with the Paul Scherrer Institute of Zurich. The detector, which was custom-designed for this clinical experiment, should make it possible not only to obtain the usual information concerning X-ray absorption in a single exposure, but also to highlight phase-effects and small-angle scattering.

The collaboration between physicians and physicists is fundamental in this context. To test the new device we will, in fact, have to repeat what we have done so far with the screen-film system: to characterize the device prior to its use on patients, we will image mammography phantoms and surgical specimens provided by the Department of Cytodiagnosics and Histopathology, and image quality will be evaluated by our expert radiologists.

## 14 - Risultati attesi dalla ricerca, il loro interesse per l'avanzamento della conoscenza e le eventuali potenzialità applicative

#### Testo italiano

I risultati attesi dalla ricerca, il loro interesse per l'avanzamento della conoscenza sono ampiamente discussi nei punti precedenti.

In particolare se sarà confermato quanto è riportato nel punto 11. Stato dell'arte, cioè che la mammografia digitale in contrasto di fase con luce di sincrotrone è più efficiente della mammografia digitale, ottenendo quindi un miglioramento in termini di accuratezza diagnostica, si potrà allora sostenere, come conseguenza, che la mammografia digitale in contrasto di fase con luce di sincrotrone può potenzialmente essere proposta come un esame di secondo livello con lo scopo di ridurre le biopsie diagnostiche.

Tuttavia per quanto riguarda le eventuali potenzialità applicative, la futura introduzione della mammografia di sincrotrone a contrasto di fase nella pratica clinica come indagine di secondo livello appare per ora discutibile vista la limitata applicazione della tecnica. Un'analisi dei costi-benefici per lo sviluppo di macchine di sincrotrone di piccole dimensioni dedicate alla mammografia [1] potrebbe dare risultati positivi dal momento che il miglioramento della qualità dell'immagine nella mammografia con sincrotrone porterebbe anche a un miglioramento generale della confidenza diagnostica e delle prestazioni della tecnica mammografica. Come conseguenza si avrebbe una riduzione del lavoro sulle pazienti con dubbi diagnostici in mammografia [2]. Un'ulteriore soluzione potrebbe essere lo sviluppo di unità mammografiche portatili che producano raggi X di caratteristiche simili, anche se non identiche, a quelle del sincrotrone [3-5], oppure altre apparecchiature con caratteristiche tali da permettere l'applicazione del contrasto di fase [6, 7].

Ad ogni modo esula dallo scopo di questo progetto una dettagliata discussione di questi approcci innovativi per mammografia con contrasto di fase che non utilizzano la radiazione di sincrotrone.

[1] Brinker F, Febel A, Hemmie G, et al. ARI - A Storage Ring For Non-Invasive Coronary Angiography. Proceedings of EPAC 2000, Vienna, Austria;610-612

[2] Hirai T, Yamada H, Sasaki M, et al. Refraction contrast 11 x-magnified X-ray imaging of large objects by MIRRORCLE-type table-top synchrotron. J Synchrotron Radiat 2006;13:397-402.

[3] Tanaka T, Honda C, Matsuo S, et al. The first trial of phase contrast imaging for digital full-field mammography using a practical molybdenum X-ray tube. Invest Radiol 2005;40:385-396.

[4] Williams IM, Siu KKW, Runxuan G, et al. Towards the clinical application of X-ray phase contrast imaging. Eur J Radiol 2008;68:S73-S77.

[5] Tanaka T, Nitta N, Ohta S, et al. Evaluation of computer-aided detection of lesions in mammograms obtained with a digital phase-contrast mammography system. Eur Radiol 2009;19:2886-2895

[6] Olivo A, Speller R. A coded-aperture technique allowing x-ray phase contrast imaging with conventional sources. Appl Phys Lett 2007;91: art. no. 074106.

[7] Parham C, Zhong Z, Connor DM, Chapman LD, Pisano ED. Design and Implementation of a Compact Low-Dose Diffraction Enhanced Medical Imaging System. Acad Radiol 2009; 16:911-917

#### Testo inglese

The expected results of this research are extensively discussed in the previous items.

In particular if the hypothesis put forward in the section "State of the Art" is confirmed, and, that is, that "phase-contrast MSR has greater effectiveness in comparison to digital mammography, leading to an increase in diagnostic accuracy", it will then be possible to claim that phase-contrast MSR has the potential to be prospectively proposed as a second-line investigation with the aim of reducing the number of diagnostic biopsies.

Nevertheless, the future introduction of phase-contrast MSR as a second level investigation in clinical practice appears questionable at the moment, owing to the limited availability of the technique. However, a cost-effectiveness analysis for the development of small-sized, dedicated SR machines [1] could provide positive results since the improved image quality of MSR also results in a general improvement in diagnostic confidence and performance of the mammographic technique and could thus avoid further diagnostic work-up for patients with doubtful findings at mammography [2]. Further solutions could be the development of portable mammographic units producing an x-ray beam with features similar, though not identical, to SR [3-5], or other set-ups allowing some degree of phase contrast [6, 7].

However, a detailed discussion on these innovative approaches to phase-contrast mammography which do not use SR is beyond the scope of this Project.

- [1] Brinker F, Febel A, Hemmie G, et al. ARI - A Storage Ring For Non-Invasive Coronary Angiography. Proceedings of EPAC 2000, Vienna, Austria;610-612  
 [2] Hirai T, Yamada H, Sasaki M, et al. Refraction contrast 11 x-magnified X-ray imaging of large objects by MIRRORCLE-type table-top synchrotron. J Synchrotron Radiat 2006;13:397-402.  
 [3] Tanaka T, Honda C, Matsuo S, et al. The first trial of phase contrast imaging for digital full-field mammography using a practical molybdenum X-ray tube. Invest Radiol 2005;40:385-396.  
 [4] Williams IM, Siu KKW, Runxuan G, et al. Towards the clinical application of X-ray phase contrast imaging. Eur J Radiol 2008;68:S73-S77.  
 [5] Tanaka T, Niita N, Ohta S, et al. Evaluation of computer-aided detection of lesions in mammograms obtained with a digital phase-contrast mammography system. Eur Radiol 2009;19:2886-2895  
 [6] Olivo A, Speller R. A coded-aperture technique allowing x-ray phase contrast imaging with conventional sources. Appl Phys Lett 2007;91: art. no. 074106.  
 [7] Parham C, Zhong Z, Connor DM, Chapman LD, Pisano ED. Design and Implementation of a Compact Low-Dose Diffraction Enhanced Medical Imaging System. Acad Radiol 2009; 16:911-917

## 15 - Elementi e criteri proposti per la verifica dei risultati raggiunti

### Testo italiano

Lo scopo di questo studio e' quello di valutare in modo prospettico la capacita' della mammografia digitale in contrasto di fase con radiazione di sincrotrone (MSR) confrontandola sia dal punto di vista diagnostico che da quello qualitativo con la mammografia digitale convenzionale (MD), limitatamente al campione considerato. Il principale risultato che ci si aspetta, anche sulla scorta di quanto visto finora, dovrebbe essere quello che la MSR incrementa in modo considerevole il numero di veri negativi. Partendo infatti da casi dubbi della MD, questa difatti dovrebbe essere la categoria di pazienti che la MSR e' piu' appropriata a definire, poiche' in questa categoria la MSR propone la diagnosi corretta senza l'utilizzazione di procedure invasive. La valutazione della qualita' dell'immagine coinvolge sia situazioni di normalita' che di patologia; percio' un sistema di confronto quantitativo deve essere impiegato per paragonare la qualita' dell'immagine della MSR con quella della MD. E' da sottolineare che la MSR e la MD sono molto diverse in fatto di geometria, qualita' dei raggi X, posizionamento del paziente e acquisizione dell'immagine. In questo studio, pero', entrambi le due modalita' utilizzano rivelatori digitali. Si puo' percio' supporre che la mammografia con sincrotrone possa trarre beneficio dai rivelatori digitali, come e' avvenuto per la mammografia clinica convenzionale quando e' passata da sistema schermo-pellicola a MD. Nello studio precedente l'analisi delle immagini da parte di medici della UCO di Radiologia locale non pervedeva di procedere anche alla cieca. In questo caso, per verificare i risultati, e' invece prevista un'analisi retrospettiva alla cieca con la collaborazione dei radiologi del San Raffaele di Milano. Il numero totale di pazienti previste (70-100) dovrebbe essere sufficiente per mettere in luce differenze di accuratezza tra MD e MSR. Alla fine di questo studio una tabella di contingenza 2x2 potra' senza dubbio essere prodotta, con i relativi valori per sensibilita', specificita', positivi e negativi valori predittivi.

### Testo inglese

The aim of this study is to evaluate prospectively the capability of phase-contrast digital Mammography with Synchrotron Radiation (MSR) by drawing both a diagnostic and a qualitative comparison with conventional Digital Mammography (DM). The expected principal result should be that MSR significantly increases the number of true-negative findings. This would be the most suitable patient category to be assessed by MSR, since in this category MSR provides the correct diagnosis without the use of any invasive procedure. The assessment of image quality involves both normal and pathologic findings, and a relative scoring system has to be employed to compare the image quality of MSR with that of DM. It is worth underlining that MSR and DM are fundamentally different as far as geometry, x-ray quality, patient positioning and image acquisition are concerned. In this proposed study the two mammographic techniques made both use of digital detectors. Therefore a comparison should be foreseen with the previous phase contrast MSR run, using screen-film system. Hopefully this new MSR could gain additional benefits from digital detectors, as did conventional clinical mammography with the move from screen-film systems to DM. The previous study involves an unblinded image analysis performed by the on-site radiologists. In order to verify the results an extensive off-site retrospective analysis, involving blinded readers, will be performed with the help of radiologists from San Raffaele of Milan. The total number of patients enrolled (70-100) should be consistent with the differences in overall accuracy between DM and MSR. At the end of this study a 2x2 contingency table will be produced, and the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values computed.

## 16 - Mesi persona complessivi dedicati al Progetto di Ricerca

		Numero
16.1 Personale dipendente dall'Ateneo/Ente cui afferisce l'Unità di ricerca	a) docenti / ricercatori / tecnologi	25
	b) altro personale tecnico	0
16.2 Personale dipendente da altri Atenei/Enti	a) docenti / ricercatori / tecnologi	8
	b) altro personale tecnico	10
16.3 Personale non dipendente già acquisito con altri fondi	a) assegnisti	0
	b) titolari di borse di dottorato	10
	c) titolari di borse di post-dottorato	0
	d) borsisti delle scuole di specializzazione	0
	e) collaboratori coordinati e continuativi	0
	f) co.co.pro	0
	g) borsisti	0
	h) altro	0
16.4 Personale non dipendente da destinare a questo specifico Progetto	a) assegnisti	12
	b) titolari di borse di dottorato	0
	c) titolari di borse di post-dottorato	0
	d) borsisti delle scuole di specializzazione	0
	e) collaboratori coordinati e continuativi	0
	f) co.co.pro	0

	g) borsisti	0
	h) altro	12
	<b>TOTALE</b>	<b>77</b>

**17 - Costo complessivo del Progetto articolato per voci**

<b>Responsabile dell'Unità di Ricerca</b>	<b>Finanziamento MIUR</b>	<b>Costo a carico Ateneo / Ente</b>	<b>Costo Complessivo dell'Unità di Ricerca</b>
COVA Maria Assunta	143.476	61.490	204.966
LONGO Renata	141.831	60.785	202.616
<b>TOTALE</b>	<b>285.307</b>	<b>122.275</b>	<b>407.582</b>

*I dati contenuti nella domanda di finanziamento sono trattati esclusivamente per lo svolgimento delle funzioni istituzionali del MIUR. Incaricato del trattamento è il CINECA- Dipartimento Servizi per il MIUR. La consultazione è altresì riservata al MIUR - D.G. per il Coordinamento e lo Sviluppo della Ricerca -- Ufficio V -- Settore PRIN, alla Commissione di Garanzia e ai referee scientifici. Il MIUR potrà anche procedere alla diffusione dei principali dati economici e scientifici relativi ai progetti finanziati.*

Firma \_\_\_\_\_

Data 29/05/2010 ore 15:44