

대한유방영상의학회/대한유방검진학회 지원 다기관 연구 보고서

지원프로그램	다기관연구		연구관리번호		KSBI&KSFBS-2017-03
연구 과제명	국 문	딥러닝 알고리즘을 이용한 영상복원을 통한 저선량 디지털 유방촬영술 플랫폼 개발			
	영 문	Development of low-dose digital mammography platform by image restoration using deep learning algorithm			
연구책임자	성 명	하수민			
	소 속	서울대병원 영상학과			
	주 소	서울시 종로구 대학로 101			
	직 위	부교수	전공	유방영상의학	
연구비	2,000 만원	연구기간	2018년 2월 1일 ~ 2019년 2월 28일		
공동 연구자 및 참여기관	김학희 (서울아산병원) 강은희 (KAIST) 서보경 (고대안산병원) 최나미 (건국대병원) 김태희 (아주대병원) 구유진 (가톨릭관동대학교 국제성모병원) 예종철 (KAIST)				

본 연구과제는 대한유방영상의학회/대한유방검진의학회 지원 (KSBI&KSFBS-2017-03)을 받아 수행되었습니다.

본 결과보고서에 사용된 표와 그림은 연구결과 출판물 (J Korean Soc Radiol 2022;83(2):344-359)에 사용된 표와 그림을 발췌하였음을 밝힙니다.

I. 연구 결과 요약문

본 연구는 깊은 컨볼루션 신경망 기법을 결합한 영상 잡음 제거 알고리즘 Deep learning de-noising convolutional neural network 을 개발하고 이를 응용하여 저선량 유방 촬영 영상을 복원하고 유방암을 진단하는데 그 효능을 조사하고자 하였음. 6명의 유방 영상 전문의가 본 전향적 연구에 참여하였으며 모든 영상 전문의는 병변 감지를 위해 저선량 유방 촬영 영상을 독립적으로 평가하고 정성적 척도를 사용하여 영상 품질을 평가하였음. 영상 잡음 제거 알고리즘을 적용한 후, 동일한 전문의가 병변 감지 및 영상 화질을 평가하였음. 임상 적용을 위해 유방암 병변 유형과 위치에 대한 합의 결정 후, 저선량 영상, 복원된 영상, 표준 선량 영상을 비교 평가하였음. 본 연구의 결과에서 유방 전 절제 표본의 저선량 영상을 참조로 40% 복원된 영상에서 병변이 더 잘 인식되었으며 임상 적용 단계에서 40% 복원된 영상과 비교하여 표준 선량 영상이 해상도 ($p < 0.001$), 석회화에 대한 진단 품질 ($p < 0.001$), 유방 종괴, 비대칭, 구조왜곡의 진단 품질 ($p = 0.037$)에 대해 더 높은 평균값을 보였으나 40% 복원된 영상은 표준 영상과 비교 시 전반적인 화질 ($p = 0.547$), 병변의 가시성 ($p = 0.120$), 대조도 ($p = 0.083$)에서 비슷한 성적으로 보였으며 유의미한 차이를 보이지 않음. 깊은 컨볼루션 신경망 기법을 결합한 효과적인 잡음 제거 및 영상 재구성 처리 알고리즘은 유방 촬영의 상당한 선량 감소를 위한 길을 열어 유방암 검진 및 진단을 가능하게 할 것으로 기대됨.

II. 연구내용 및 결과

1. 연구 과제의 개요

- 유방 촬영은 유방암의 선별 검사 및 유방암 환자의 치료 경과 관찰을 위해 이용되고 있음. 하지만 유방촬영의 잠재적 유해성 중 하나는 방사선 노출로 인한 유방암의 발생 가능성임. 따라서 유방 촬영 시에는 진단에 필요한 정도를 넘지 않는, 되도록 적은 양의 방사선을 사용해야 함. 유방 촬영 시 국제원자력기구가 정한 기준은 3mGy 임. 노출되는 방사선은 저 용량이지만 유방암의 위험 발생률은 방사선의 양과 비례하고 노출 당시의 나이와 역 비례함. 위험도를 최소화 하기 위해서는 유방 촬영 시 좋은 화질을 유지하면서 선량을 되도록 낮추기 위해 노력해야 함. 최근 인공지능을 적용한 의료 영상 관련 연구가 주목 받고

있으며 방사선 조사량 감소와 영상 복원에도 활용 가능함. 따라서 유방 촬영 시 조사량을 줄이면서 영상의 화질 개선을 위한 알고리즘을 개발하고자 함.

- 저 선량 촬영을 통해 얻는 영상은 엑스선이 환자의 유방을 통과하여 측정될 확률이 낮아지므로 잡음이 발생하며, 이렇게 영상에 포함된 잡음은 환자의 질병을 진단하는데 부정적인 영향을 줌. 이와 같이 저하된 저 선량 영상의 화질을 개선하기 위한 방법으로 본 연구는 향상된 성능의 영상 잡음 제거 알고리즘 개발을 위해 깊은 컨볼루션 신경망 기법을 적용하려고 하였음.

- 본 연구에서는 저선량 디지털 유방 촬영으로 얻은 영상을 깊은 컨볼루션 신경망 기법을 결합한 영상 잡음 제거 알고리즘을 이용하여 복원하여 영상 관독에 영향을 주지 않는 범위 내에서 얼마만큼의 선량을 감소시킬 수 있는지 알아보고, 이를 이용하여 임상 적용 가능성에 대한 여부를 확인하고자 하였음.

2. 연구수행 내용 및 결과

1) 연구 수행 대상 및 방법

- 본 연구는 전향 연구로 각 6개 기관의 임상 윤리 심의 위원회의 승인을 받았으며, 참여 환자의 동의서를 모두 받았음. 연구는 두 단계로 나누어 진행되었음. 첫 번째 연구 단계에서는 31명의 유방암을 진단받고 유방 전 절제를 하는 환자의 유방 전 절제 조직에 대해 유방 촬영의 방사선 조사량을 5개 (자동노출제어 Automatic exposure control [AEC]의 80%, 60%, 40%, 20%, 10%)로 조정하여 유방 촬영 기기 (Selenia Dimension, Hologic Inc, Bedford, MA, USA; Senographe DS, or Senographe Essential, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)로 촬영하였음. 이 중 3 케이스는 영상의 질이 저하되어 최종적으로 28개의 영상을 분석하였음.

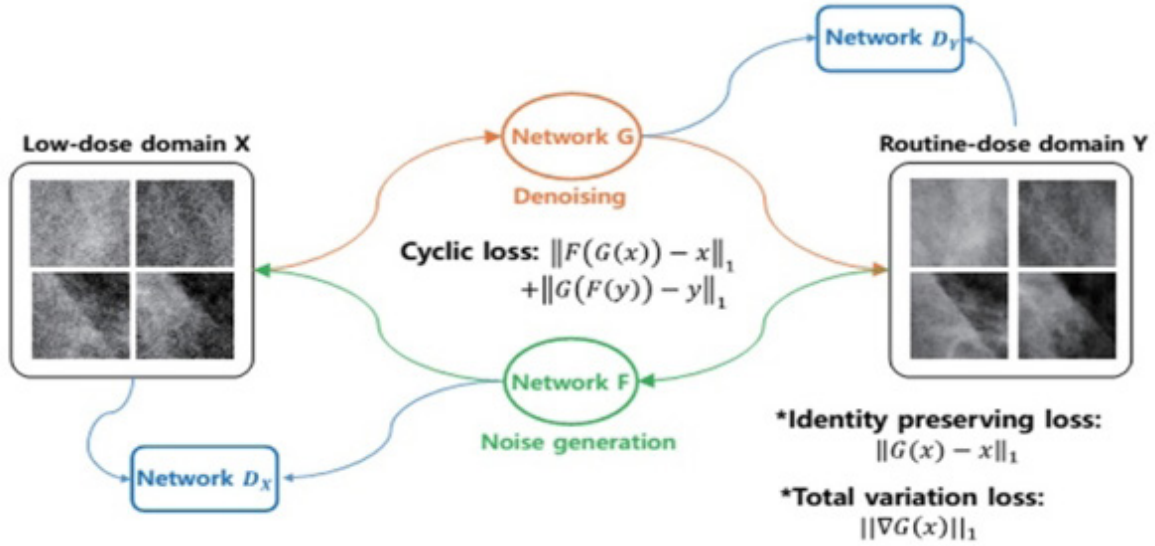
- 두 번째 연구 단계에서는 유방암을 진단 받은 102명의 여성으로부터 동의서를 받은 뒤, 유방 촬영 시 얻는 4개의 표준 영상 (양측 상하위 촬영 cranio-caudal, 내외사위촬영 mediolateral oblique)에 추가로 첫 번째 단계 연구로부터 정해진 최적의 저 선량으로 내외사위촬영을 시행하였음.

- 본 연구에서 활용한 깊은 컨볼루션 신경망은 실제적으로 환자 또는 조직의 움직임으로 인한 완벽한 매칭된 데이터를 입력영상 (저선량영상) 과 목표영상 (표준선량영상)을 얻는 것이 불가능한 상황에서 비지도학습 기반의 주

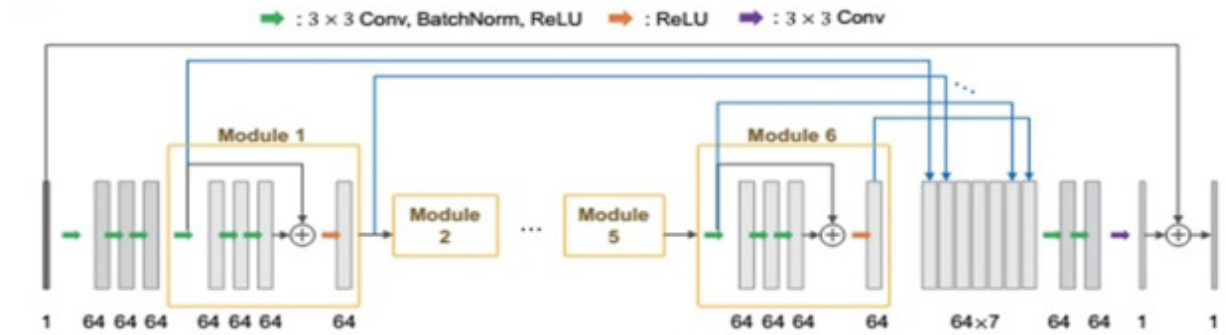
기 일관성을 활용한 영상 잡음 제거 알고리즘을 적용하였음 (그림 1).

- 영상의 구조적 유사지수 측정 structural similarity

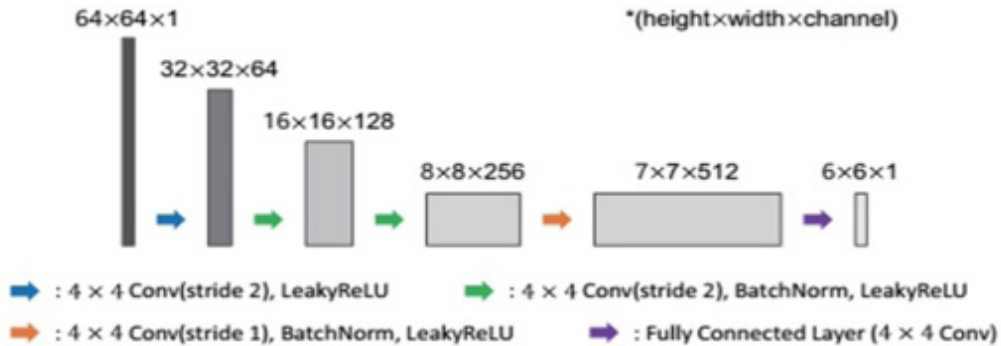
index (SSIM) 값을 기록하여 알고리즘을 정량적으로 평가하였음. 첫 번째 연구 단계에서 얻은 유방 조직 영상의 5개의 저선량 영상 (자동노출제어 Automatic exposure



a



b



c

그림 1. De-noising method based on unsupervised learning using cyclic consistency. **a.** Overview of the proposed network. Generator G: mapping from X to Y, F: mapping from Y to X. D_x and D_y refers to adversarial discriminators. **b.** Network architecture of the G and F generators. **c.** Network architecture of the D_x and D_y discriminators.

control [AEC]의 80%, 60%, 40%, 20%, 10%)에 대해 선량에 대한 정보 없이 표준 선량 영상과 비교하여 6명의 유방 영상 전문의가 병변 감지를 포함한 영상 화질에 대해 정성적 평가를 하였음. 그 다음, 각각의 저선량 영상을 알고리즘을 통해 복원한 이후, 저선량 영상, 복원된 영상, 표준 선량 영상을 비교하여 정성적 평가를 하였음.

- 두 번째 연구단계에서 동일한 유방 영상 전문의 6명은 102명의 유방암 환자의 유방촬영 영상에서 보이는 병변 유형 (종괴, 석회, 비대칭, 구조적 왜곡)과 병변의 위치를 함께 평가함. 이후, 1명의 전문의가 저 선량 영상, 복원된 영상, 표준 영상을 나머지 5명의 전문의에게 각 영상의 선량 정보 없이 무작위로 제시하여 영상에서 병변의 가시도, 대조도, 영상 해상도 및 전체적인 화질에 대해 정성적 평가를 하였음.

- 첫 번째 연구 단계에서 병변 가시도를 포함한 저선량 영상평가에 대하여 Mantel-Haenszel 통계방법, 저선량 영상, 복원된 영상, 표준 영상과 비교한 평가항목에 대해

서는 McNemar's test/marginal homogeneity test 통계방법을 사용하였음. SSIM 값은 Wilcoxon signed-rank test/paired t-test 가 사용되었음.

- 두 번째 연구 단계에서는 intraclass correlation coefficient를 측정하였음. 더불어 병변의 크기와 유방 실질의 밀도가 평가에 영향을 주는지를 분석하였고 이는 linear mixed model을 사용함. 통계 분석을 위하여 SPSS 소프트웨어 (version 14.0; Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA)를 사용하였음.

2) 연구 결과

- 유방 전 절제 표본에 대한 알고리즘 적용 전후에 대한 결과

- 10% 저선량 유방 촬영 영상에서 병변 감지 및 영상 화질이 저하되었으며 20% 저선량 유방 촬영 영상에서 병변 감지가 일정하게 유지되고, 종괴 및 석회의 진단 능이

표 1. 20% 및 40% 저선량 유방 촬영 영상의 알고리즘 적용 이후 병변의 감지 및 화질에 대한 평가결과

Lesion Type	Detection Assessment	Mean %*		p-Value
		Reconstructed 20% Dose	Reconstructed 40% Dose	
Mass	No detection	12.6	3.2	0.003
	Detection	87.4	96.8	
Calcification	No detection	10.0	0.0	<0.001
	Detection	90.0	100.0	
Lesion Type	Quality Assessment	Mean %*		p-Value
		Reconstructed 20% Dose	Reconstructed 40% Dose	
Mass	Decrease [†]	54.7	14.7	<0.001
	Equivalent [†]	41.1	65.3	
	Improve [†]	4.2	20.0	
	Decrease [‡]	25.3	4.2	<0.001
	Equivalent [‡]	62.1	75.8	
	Improve [‡]	12.6	20.0	
Calcification	Decrease [†]	78.3	26.7	<0.001
	Equivalent [†]	20.8	65.0	
	Improve [†]	0.8	8.3	
	Decrease [‡]	19.2	5.8	<0.001
	Equivalent [‡]	70.8	75.8	
	Improve [‡]	10.0	18.3	

p value calculated with McNemar's test or marginal homogeneity test using a generalized estimating equations model to account for data clustering effect.

*Mean refers to the mean percentage of the lesion detectability and diagnostic quality assessment scale from the readers calculated for each lesion type (mass, calcification) according to each dose.

[†] Full-dose used as the reference standard for diagnostic quality assessment.

[‡] Low-dose (20% or 40%) was used as the reference standard for diagnostic quality assessment.

각각 20% 저선량, 40% 저선량 영상에서 유지되어 영상 복원은 20% 및 40% 저선량 영상에 적용하기로 함.

- 20% 저선량 복원된 영상에서 종괴와 석회화 각각 87.4%, 90.0% 보였고, 40% 저선량 복원된 영상에서 96.8%, 100%로 보였음. 병변이 보이지 않는 비율은 20% 복원된 영상에서 40% 복원된 영상보다 현저히 높았음 (종괴 12.6% 대 3.2%, $p=0.003$, 석회 10% 대 0%,

$p<0.001$) (표 1). 20% 및 40% 복원된 영상은 표준 영상과 비교할 때 40% 복원된 영상에서 동등하다는 평가의 비율이 현저히 높았음. 알고리즘 검증을 위해 측정한 SSIM 값이 평균 0.63 ± 0.05 에서 0.79 ± 0.07 로 향상됨을 확인하였음 ($p=0.01$) (그림 2).

■ 유방암 환자의 실제 임상 적용 결과

- 첫 번째 연구단계에서 정한 40% 저선량으로 102

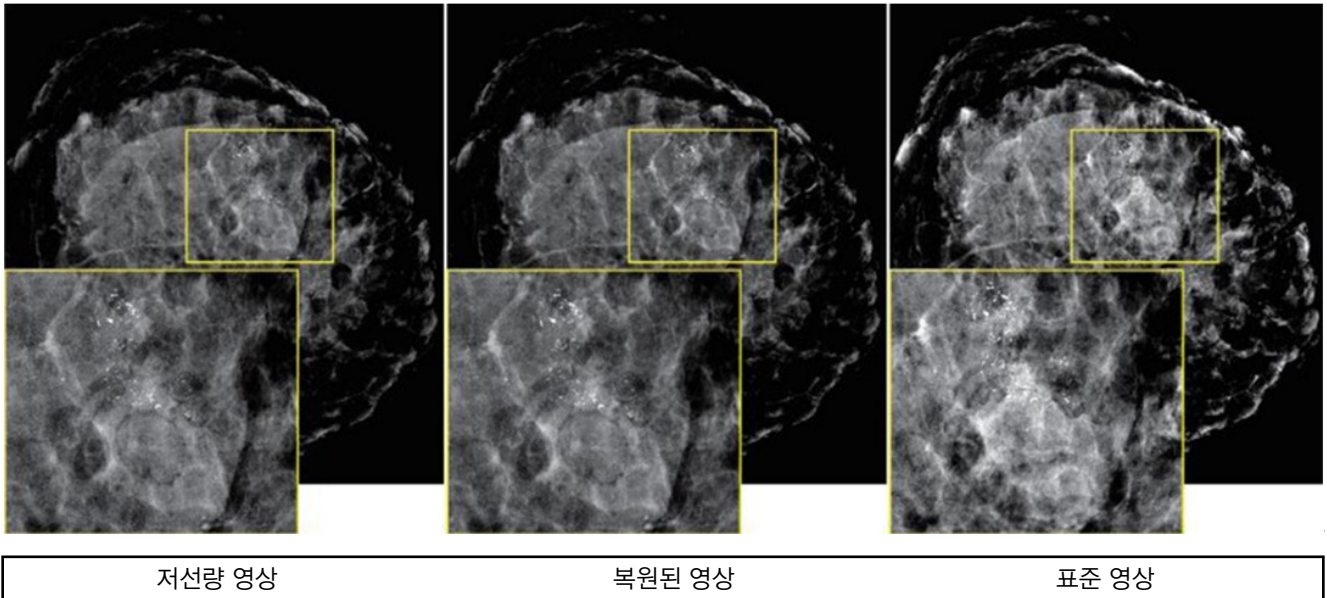


그림 2. 저선량 영상에 비해 복원된 영상에서 석회의 가시도가 향상됨을 확인할 수 있었음

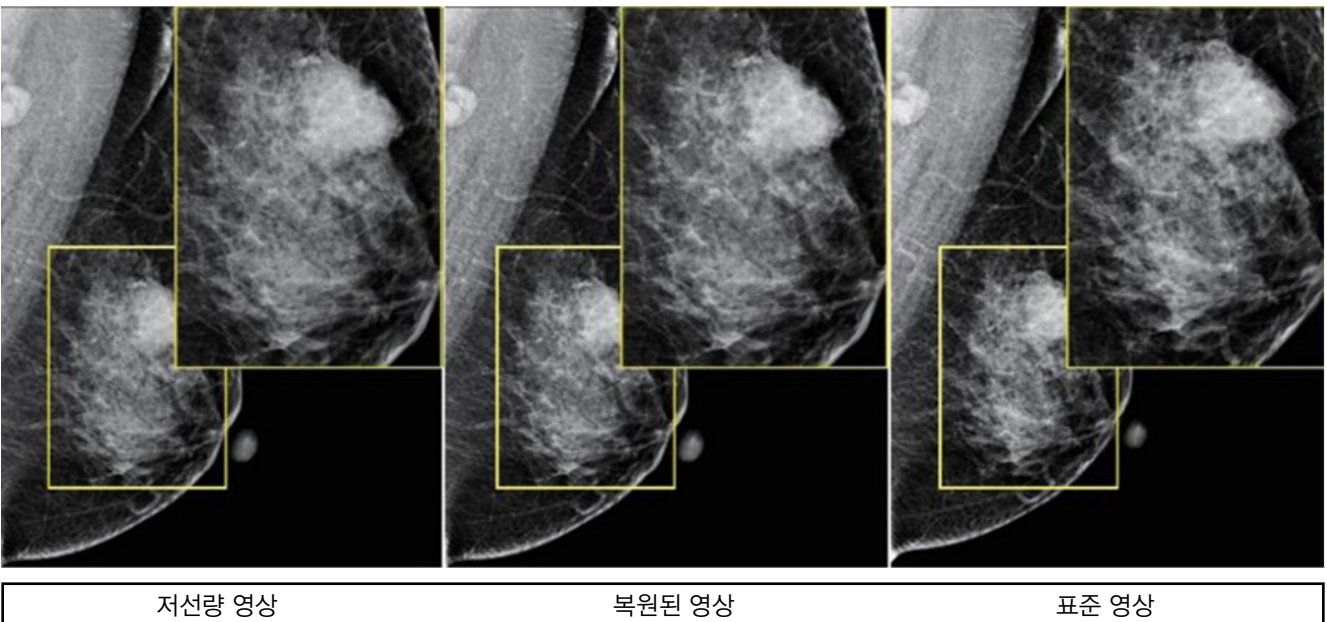


그림 3. 2명의 전문의는 복원된 영상을 표준 영상보다 높게 평가하였으며 3명의 전문의는 표준 영상보다 낮게 평가하였던 유방암 환자의 영상. 복원된 영상에서 종괴 경계가 저선량 영상에 비해 향상됨을 확인할 수 있었음.

명의 유방암 환자에서 추가 촬영하였으며 종괴 (49개, 48%), 석회 (17개, 16.7%), 종괴와 석회 (23개, 22.5%), 구조적 왜곡 (5개, 4.9%), 비대칭 (8개, 7.8%)으로 구성되어 있음. 종양의 크기는 T1 (29개, 28.4%), T2 (49개, 48%), T3 (24개, 23.5%)로 나타남 (그림 3).

• 표준 영상을 기준으로 40% 영상을 복원한 영상에서 전반적인 영상 화질 ($p=0.547$), 병변의 가시성 ($p=0.120$), 병변의 대조도 ($p=0.083$)에 대해 동등한 값을 보여줌 (표 2). 석회 병변의 경우 선량과 유방 조직 밀도에 따라 모두 영향을 받았고 ($p = 0.024$), 선량이 낮을수록, 유방 실질의 밀도가 높을수록 평가가 감소하였음 (표 3). 더불어 병변의 크기가 커질수록 모든 평가항목에서 향상됨을 확인하였음. 임상 평가에 적용한 알고리즘의 검증을 위해 측정 한 SSIM 값도 향상됨을 검증하였음 (0.34 ± 0.05 대 0.77 ± 0.02 ; $p < 0.001$).

3) 연구 결과 고찰 및 연구의 중요성

• 본 연구는 유방 전 절제 표본의 저선량 유방 촬영 영상에 깊은 컨볼루션 신경망 기법을 결합한 영상 잡음 제거 알고리즘을 영상 복원을 위해 적용하면 영상의 화질이 향상됨을 입증함. 특히 40% 복원된 영상은 저선량 영상과 비교하여 영상의 화질이 향상되었음. 유방암 환자를 대상으로 한 임상 연구에서도 영상 재구성 방법을 통해 저선량 영상의 잡음이 감소되고 40% 복원된 영상은 전반적인 영상의 화질, 병변 가시성 및 대조도가 표준 영상과 동등하게 평가됨. 본 연구의 결과는 디지털 유방 촬영에서 방사선 위험을 잠재적으로 줄일 수 있는 방법을 시사하며 특히 젊은 유방암 고위험 여성들에게 유용할 수 있겠음.

• 본 연구는 유방 팬텀을 사용하지 않고, 유방 실질의 밀도를 다양하게 표현할 수 있는 유방 전 절제 표본을 활

표 2. 102명의 유방암 환자에서 저선량, 복원된 영상, 표준 영상의 평가항목에 대한 비교결과

Parameters	Image	Reader	p-Value	p-Value [†]	p-Value [*]
Overall image quality	100%	8.15 ± 1.02		0.547	
	40%	7.41 ± 1.07	<0.001	0.900	<0.001
	Reconstructed 40%	7.46 ± 1.10			0.547
Visibility of lesion	100%	8.48 ± 1.31		0.120	
	40%	7.94 ± 1.46	0.01	0.547	0.011
	Reconstructed 40%	8.12 ± 1.39			0.120
Contrast	100%	8.14 ± 1.23		0.083	
	40%	7.46 ± 1.31	<0.001	0.150	<0.001
	Reconstructed 40%	7.78 ± 1.38			0.083
Resolution	100%	8.26 ± 1.23		<0.001	
	40%	7.41 ± 1.29	<0.001	0.958	<0.001
	Reconstructed 40%	7.45 ± 1.28			<0.001
Diagnostic quality of calcification	100%	8.38 ± 1.20		<0.001	
	40%	7.39 ± 1.52	<0.001	0.883	0.002
	Reconstructed 40%	7.26 ± 1.31			<0.001
Diagnostic quality of mass/ symmetry/architectural distortion	100%	8.02 ± 1.27		0.037	
	40%	7.43 ± 11.34	<0.001	0.796	0.007
	Reconstructed 40%	7.54 ± 1.37			0.037

40% (low dose), 100% (full-dose), reconstructed 40% (reconstructed full-dose).

*100% image as the reference standard.

† Reconstructed 40% image as the reference standard.

표 3. 병변의 크기와 유방 실질의 밀도 정도에 따른 평가항목의 영향 평가

Parameters	Lesion Size			Parenchymal Density		
	β	p-Value	p-Value*	B	p-Value	p-Value*
Overall image quality	0.08	0.010	0.926	-0.58	<0.001	0.135
Visibility of lesion	0.18	<0.001	0.864	-0.83	<0.001	0.078
Contrast	0.15	<0.001	0.938	-0.83	<0.001	0.214
Resolution	0.12	<0.001	0.967	-0.81	<0.001	0.098
Diagnostic quality of calcification	0.26	<0.001	0.282	0.06	0.851	0.024
Diagnostic quality of mass/asymmetry/architectural distortion	0.12	0.013	0.920	-0.80	<0.001	0.112

$p < 0.05$ means as the lesion size increases, the assessment criteria (i.e. overall image quality) rate increases or decreases by β .

* p value is the interaction p value, with $p < 0.05$ meaning that the assessment criteria (i.e., diagnostic quality of calcification) is affected by two factors, the image (low dose, full-dose, reconstructed full-dose) and increased parenchymal density.

용한 것이 강점이라고 생각함. 본 연구에서는 40%까지 선량을 감소시킬 수 있음을 보여주었지만 석회 병변에 대한 진단능이 저하될 수 있음을 확인하였음.

- 본 연구의 결과는 유방 팬텀을 이용하였던 Svahn 등의 연구와 일치하며 이 연구에서는 병변이 종괴 인 경우 30%까지, 석회인 경우 50%까지 선량을 감소시켜도 영상 판독이 가능하다고 보고하였음. Liu 등의 연구에서도 저선량 디지털 유방 단층촬영 영상을 인공지능을 적용하여 복원하였고 석회 병변 평가를 포함한 유방 실질의 구조물들이 보존되는 것을 확인하여 약 79%의 방사선량을 감소시킬 수 있다고 보고하였음.

- 유방 실질의 밀도와 유방 내 병변의 크기에 따라서도 저선량 유방 촬영 영상 복원 정도가 영향을 받을 수 있음. 이 연구에 사용된 깊은 컨볼루션 신경망 기법을 결합한 효과적인 잡음 제거 및 영상 재구성 처리 알고리즘은 향후 유방촬영 시의 방사선 조사량을 감소시키면서도 영상 화질의 개선을 기대해 볼 수 있겠음.

III. 연구 성과

1. 논문발표 성과정보

하수민, 김학희, 강은희, 서보경, 최나미, 김태희, 구유진, 예종철. Radiation dose reduction in digital mammography by deep-learning algorithm image reconstruction: a preliminary study. J Korean Soc Radiol 2022; 83 (2): 344-359.

2. 학술대회 구연발표 성과정보

하수민. Development of low dose digital mammography platform by image reconstruction using deep learning algorithm: a preliminary study. RSNA 2018 Scientific presentation.

윤보라. Radiation dose reduction in digital mammography by image reconstruction using deep learning algorithm: clinical evaluation. RSNA 2019 Scientific presentation

3. 홍보성과

의학신문, 보건타임즈, 헬스조선, 메디컬투데이 (2017.12.18) 유방영상의학회 우수 연구과제 선정.

4. 수상 성과

2023년 KSR-대한영상의학회지 우수논문상 수상



Radiation Dose Reduction in Digital Mammography by Deep-Learning Algorithm Image Reconstruction: A Preliminary Study

딥러닝 알고리즘을 이용한 저선량 디지털 유방 촬영 영상의 복원: 예비 연구

Su Min Ha, MD^{1,2}, Hak Hee Kim, MD^{3*}, Eunhee Kang, PhD⁴,
Bo Kyoung Seo, MD⁵, Nami Choi, MD⁶, Tae Hee Kim, MD⁷,
You Jin Ku, MD⁸, Jong Chul Ye, PhD⁴

¹Department of Radiology, Research Institute of Radiology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Radiology, Research Institute of Radiology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Radiology, Research Institute of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

⁴Department of Bio and Brain Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon, Korea

⁵Department of Radiology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea

⁶Department of Radiology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

⁷Department of Radiology, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

⁸Department of Radiology, Catholic Kwangdong University International St. Mary's Hospital, Catholic Kwangdong University, Incheon, Korea

Purpose To develop a denoising convolutional neural network-based image processing technique and investigate its efficacy in diagnosing breast cancer using low-dose mammography imaging.

Materials and Methods A total of 6 breast radiologists were included in this prospective study. All radiologists independently evaluated low-dose images for lesion detection and rated them for diagnostic quality using a qualitative scale. After application of the denoising network, the same radiologists evaluated lesion detectability and image quality. For clinical application, a consensus on lesion type and localization on preoperative mammographic examinations of breast cancer patients was reached after discussion. Thereafter, coded low-dose, reconstructed full-dose, and full-dose images were presented and assessed in a random order.

Received August 19, 2020

Revised October 28, 2020

Accepted July 23, 2021

*Corresponding author

Hak Hee Kim, MD
Department of Radiology,
Research Institute of Radiology,
Asan Medical Center,
University of Ulsan
College of Medicine,
88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,
Seoul 05505, Korea.

Tel 82-2-3010-4390

Fax 82-2-476-0090

E-mail radhkim@hanmail.net

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Su Min Ha
<https://orcid.org/0000-0002-1833-0919>
Hak Hee Kim
<https://orcid.org/0000-0002-2956-9212>
Eunhee Kang
<https://orcid.org/0000-0001-9921-8103>
Bo Kyoung Seo
<https://orcid.org/0000-0002-9512-5361>
Nami Choi
<https://orcid.org/0000-0002-2703-8282>
Tae Hee Kim
<https://orcid.org/0000-0002-0520-2395>
You Jin Ku
<https://orcid.org/0000-0002-6727-0289>
Jong Chul Ye
<https://orcid.org/0000-0001-9763-9609>



K O R E A N S O C I E T Y O F R A D I O L O G Y

KSR-대한영상의학회지 우수 논문상

서울아산병원
김 학 희

2022년 대한영상의학회지 발표 논문 중 보건의료 향상과
의학발전에 기여한 우수 논문으로 선정되었기에 이 상을
드립니다.

논문제목>

딥러닝 알고리즘을 이용한 저선량 디지털 유방 촬영 영상의
복원: 예비 연구

발표학술지>

대한영상의학회지 2022;83(2):344-359

2023년 9월 23일

대한영상의학회 회장 이 정 민



참 고 문 헌

1. Tang J, Rangayyan RM, Xu J, El Naqa I, Yang Y. Computer-aided detection and diagnosis of breast cancer with mammography: recent advances. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2009;13:236-251.
2. National Research Council (U.S.), Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Level of Ionizing Radiation. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
3. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *Jama*. 2014;311:2499-2507.
4. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology*. 2011;258:98-105.
5. Svahn T, Hemdal B, Ruschin M, Chakraborty DP, Andersson I, Tingberg A, et al. Dose reduction and its influence on diagnostic accuracy and radiation risk in digital mammography: an observer performance study using an anthropomorphic breast phantom. *Br J Radiol*. 2007;80:557-562.
6. Yakabe M, Sakai S, Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, et al. Effect of dose reduction on the ability of digital mammography to detect simulated microcalcifications. *J Digit Imaging*. 2010;23:520-526.
7. Samei E, Saunders RS, Jr., Baker JA, Delong DM. Digital mammography: effects of reduced radiation dose on diagnostic performance. *Radiology*. 2007;243:396-404.
8. Sun M, Star-Lack JM. Improved scatter correction using adaptive scatter kernel superposition. *Phys Med Biol*. 2010;55:6695-6720.
9. Mencattini A, Salmeri M, Lojacono R, Frigerio M, Caselli F. Mammographic images enhancement and denoising for breast cancer detection using dyadic wavelet processing. *IEEE Trans Instrum Meas*. 2008;57:1422-1430.
10. Gorgel P, Sertbas A, Ucan ON. A wavelet-based mammographic image denoising and enhancement with homomorphic filtering. *J Med Syst*. 2010;34:993-1002.
11. Vikhe PS, Thool VR. Contrast enhancement in mammograms using homomorphic filter technique. 2016 International Conference on Signal and Information Processing (IConSIP); 2016 October 6-8; Vishnupuri, India: IEEE; 2016. p. 1-5.
12. Golkov V, Dosovitskiy A, Sperl JI, Menzel MI, Czisch M, Samann P, et al. Q-space deep learning: twelve-fold shorter and model-free diffusion MRI scans. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35:1344-1351.
13. Zhu B, Liu JZ, Cauley SF, Rosen BR, Rosen MS. Image reconstruction by domain-transform manifold learning. *Nature*. 2018;555:487-492.
14. Sun Y, Liu X, Cong P, Li L, Zhao Z. Digital radiography image denoising using a generative adversarial network. *J Xray Sci Technol*. 2018;26:523-534.
15. Landman BA, Angelini ED, Qadir A, Suzuki K, Fajardo L, Yang L, et al. Radiation dose reduction in digital breast tomosynthesis (DBT) by means of deep-learning-based supervised image processing. In: Angelini ED, Landman BA, editors. *Medical Imaging 2018: Image Processing*; 2018 February 10-15; Houston, TX, USA2018. p. 105740F.
16. Wang Z, Bovik AC, Sheikh HR, Simoncelli EP. Image quality assessment: from error visibility to structural similarity. *IEEE Trans Image Process*. 2004;13:600-612.
17. American College of Radiology, Bi-Rads Committee. ACR BI-RADS breast imaging and reporting data system : breast imaging atlas. 4th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
18. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002;359:909-919.
19. Parker MS, Hui FK, Camacho MA, Chung JK, Broga DW, Sethi NN. Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:1228-1233.
20. Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25:2052-2063.
21. Law J, Faulkner K. Two-view screening and extending the age range: the balance of benefit and risk. *Br J Radiol*. 2002;75:889-894.
22. Law J, Faulkner K. Concerning the relationship between benefit and radiation risk, and cancers detected

- and induced, in a breast screening programme. *Br J Radiol.* 2002;75:678-684.
23. Hemdal B, Bay TH, Bengtsson G, Gangeskar L, Martinsen AC, Pedersen K, et al. Comparison of screen-film, imaging plate and direct digital mammography with CD phantoms. In: Peitgen HO, editor. *Digital Mammography*. Digital Mammography. Berlin, Heidelberg: Springer; 2003. p. 105-107.
24. Gennaro G, Katz L, Souchay H, Alberelli C, di Maggio C. Are phantoms useful for predicting the potential of dose reduction in full-field digital mammography? *Phys Med Biol.* 2005;50:1851-1870.
25. Huda W, Sajewicz AM, Ogden KM, Scalzetti EM, Dance DR. How good is the ACR accreditation phantom for assessing image quality in digital mammography? *Acad Radiol.* 2002;9:764-772.
26. Hemdal B, Andersson I, Grahn A, Hakansson M, Ruschin M, Thilander-Klang A, et al. Can the average glandular dose in routine digital mammography screening be reduced? a pilot study using revised image quality criteria. *Radiat Prot Dosimetry.* 2005;114:383-388.
27. Cole EB, Pisano ED, Zeng D, Muller K, Aylward SR, Park S, et al. The effects of gray scale image processing on digital mammography interpretation performance. *Acad Radiol.* 2005;12:585-595.
28. Zanca F, Jacobs J, Van Ongeval C, Claus F, Celis V, Geniets C, et al. Evaluation of clinical image processing algorithms used in digital mammography. *Med Phys.* 2009;36:765-775.
29. Uematsu T. Detection of masses and calcifications by soft-copy reading: comparison of two postprocessing algorithms for full-field digital mammography. *Jpn J Radiol.* 2009;27:168-175.
30. Cole EB, Pisano ED, Kistner EO, Muller KE, Brown ME, Feig SA, et al. Diagnostic accuracy of digital mammography in patients with dense breasts who underwent problem-solving mammography: effects of image processing and lesion type. *Radiology.* 2003;226:153-160.
31. Chatterjee P, Milanfar P. Is denoising dead? *IEEE Trans Image Process.* 2010;19:895-911.
32. Cesarelli M, Bifulco P, Cerciello T, Romano M, Paura L. X-ray fluoroscopy noise modeling for filter design. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2013;8:269-278.
33. Chan HP, Lo SC, Sahiner B, Lam KL, Helvie MA. Computer-aided detection of mammographic microcalcifications: pattern recognition with an artificial neural network. *Med Phys.* 1995;22:1555-1567.
34. Samala RK, Chan HP, Hadjiiski L, Helvie MA, Wei J, Cha K. Mass detection in digital breast tomosynthesis: deep convolutional neural network with transfer learning from mammography. *Med Phys.* 2016;43:6654.
35. Bernhardt P, Mertelmeier T, Hoheisel M. X-ray spectrum optimization of full-field digital mammography: simulation and phantom study. *Med Phys.* 2006;33:4337-4349.
36. Riedl CC, Jaromi S, Floery D, Pfarl G, Fuchsjaeger MH, Helbich TH. Potential of dose reduction after marker placement with full-field digital mammography. *Invest Radiol.* 2005;40:343-348.
37. Chesters MS. Human visual perception and ROC methodology in medical imaging. *Phys Med Biol.* 1992;37:1433-1476.
38. Zhou T, Krahenbuhl P, Aubry M, Huang Q, Efros AA. Learning dense correspondence via 3D-guided cycle consistency. 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR); 2016 June 27-30; Las Vegas, NV, USA: IEEE; 2016. p. 117-126.
39. Zhu J-Y, Park T, Isola P, Efros AA. Unpaired Image-to-Image translation using cycle-consistent adversarial networks. 2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV); 2017 October 22-29; Venice, Italy: IEEE; 2017. p. 2242-2251.
40. Paszke A, Gross S, Chintala S, Chanan G, Yang E, DeVito Z, et al., editors. Automatic differentiation in PyTorch. 31st Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2017); 2017 December 4-9; Long Beach, CA, USA: Neural Information Processing Systems.