

Aktuelle Entwicklungen bei Tracern, Indikationen und Technologie

# Onkologische Hybridbildgebung

Die funktionelle nuklearmedizinische Bildgebung in der Onkologie erfolgt zumeist mittels Positronenemissionstomographie (PET), entweder als Hybrid-Untersuchung zusammen mit der Computertomographie (CT) als PET/CT, oder seit einigen Jahren auch zunehmend in Kombination mit der Magnetresonanztomographie (MR) als PET/MR. Die dabei eingesetzten Radiopharmaka («Tracer») sind Positronenemitter.

**+** *L'imagerie nucléaire fonctionnelle en oncologie est habituellement effectuée au moyen de la tomographie par émission de positons (TEP), soit comme une étude hybride à la tomodesitométrie (CT) en tant que PET/CT, ou depuis plusieurs années de plus en plus utilisés en combinaison avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) comme PET/MR. Les radiopharmaceutiques qui y sont utilisés («tracer») sont des émetteurs de positons.*

Anders als Kontrastmittel in CT oder MR, welche im Wesentlichen eine unspezifische Änderung der Dichte bzw. Relaxivität zur Bildgebung nutzen, bilden die Radiopharmaka relativ spezifisch bestimmte Funktionen oder Eigenschaften von Geweben ab, z. B. die Glucose-Aufnahme, die Aminosäure-Aufnahme, oder den Rezeptorbesatz. Radiopharmaka werden in sehr viel geringeren molaren Konzentrationen (pmol bis nmol) verabreicht als CT- oder MR-Kontrastmittel (1,2). Daher sind sie auch bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht toxisch und allergische Reaktionen auf das Radiopharmakon kann man ausschliessen.

## <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose (FDG)

<sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose (FDG) ist das am häufigsten bei onkologischen Fragestellungen eingesetzte Radiopharmakon. FDG ist im Prinzip radioaktiv markierte Glucose und bildet einen Teil des Glucosestoffwechsels ab. Die Substanz wird über Glucosetransporter (Glut) in die Zellen aus dem Blut aufgenommen, z. B. via Glut-1 in Tumoren und Hirngewebe, oder via den Insulin-abhängigen Glut-4 in die Skelettmuskulatur und Herzmuskulatur. Innerhalb der Zellen wird FDG vom Enzym Hexokinase wie normale Glucose auch phosphoryliert. Das dabei entstandene FDG-6-Phosphat kann dann aber nicht mehr weiter verarbeitet werden, akkumuliert in den Zellen (metabolic trapping), und wird in den meisten Geweben, einschliesslich Tumoren, nur mit langsamer Kinetik dephosphoryliert. Die FDG-Konzentration wird auf den Bilddaten gemessen und als maximum standardized uptake value (SUVmax) quantifiziert. Dies ist insbesondere zur Verlaufsbeurteilung wichtig.

In der onkologischen Diagnostik wird FDG in einer Dosis von 100–400 MBq, adaptiert an die Körperoberfläche, intravenös injiziert (1,2). Vor der Injektion muss der Patient mindestens 4 Stunden nüchtern sein (Trinken von reinem Wasser ohne jeglichen Zusatz ist



PD Dr. med.  
Irene A. Burger  
Zürich

Dr. med.  
Martin W. Hüllner  
Zürich

PD Dr. med.  
Patrick Veit-Haibach  
Zürich

erlaubt), und der Blutzuckerspiegel sollte möglichst im Normalbereich liegen (bei Diabetikern maximal bei 10 mmol/l). Eine Prävalenz von Insulin im Blut, entweder bei nicht-nüchternen Patienten oder bei Diabetikern unter Insulintherapie, hat einen negativen Einfluss auf die FDG-Verteilung, da die Substanz dann bevorzugt in die Muskulatur aufgenommen wird. Ähnliches gilt auch für körperliche Betätigung kurz vor der Untersuchung. Eine Ruhezeit von 60min nach Injektion sollte daher eingehalten werden.

Die häufigste Indikation in der Onkologie ist das Staging oder Re-Staging von Patienten mit malignen Tumoren oder Lymphomen (2). Seltener Indikationen sind die Suche nach einem unbekanntem Primärtumor, z. B. bei diagnostizierten Metastasen oder bei einem paraneoplastischen Syndrom, oder die Abklärung eines unklaren Entzündungszustandes.

Bronchialkarzinome, maligne Melanome, Mammakarzinome, HNO-Tumoren und Non-Hodgkin-Lymphome machen ca. 80% aller FDG-Untersuchungen in der Schweiz aus. Es gibt jedoch auch Tumoren, die nicht oder wenig FDG-positiv sind und die mit anderen Radiopharmaka untersucht werden müssen, z. B. hirneigene Tumoren, das Prostatakarzinom, oder gut differenzierte neuroendokrine Tumoren.

## <sup>18</sup>F-Fluoroethyltyrosin (FET)

Maligne hirneigene Tumoren sind zwar teils FDG-positiv, jedoch wird die Diagnostik erschwert durch die hohe physiologische FDG-Aufnahme des Gehirnparenchyms. Daher werden zur Diagnostik von Gliomen Aminosäure-Tracer wie z. B. <sup>18</sup>F-Fluoroethyltyrosin (FET) eingesetzt (3). FET wird vom Aminosäure-Transportsystem L in Hirntumorzellen aufgenommen, jedoch nicht zur Proteinsynthese verwendet. Sowohl die relative Höhe der FET-Aufnahme (tumor/background ratio (TBR)) als auch die Dynamik der Anreicherung (kontinuierlicher Anstieg oder Wash-out) erlauben oftmals eine Unterscheidung von niedriggradigen und höhergradigen Tumoren bzw. Tumoranteilen und ermöglichen so die Lokalisation einer repräsentativen Stelle für eine Biopsie(3–5).

### <sup>18</sup>F-Cholin (Cholin)

Wie bei den hirneigenen Tumoren ist auch beim Prostatakarzinom die Untersuchung mit FDG nur in wenigen Fällen hilfreich. Die meisten, frühen noch gut differenzierten Karzinome haben keine vermehrte FDG-Aufnahme, dafür ist die Aktivität der Cholinkinase erhöht, diese wird durch Androgene stimuliert und führt so beim Prostatakarzinom zu einer vermehrten Cholin-Anreicherung (6). Da aber auch die benigne Prostatahyperplasie stark Cholin anreichert ist die Anreicherung in der Prostata selbst nicht spezifisch (7). Die Cholin PET/CT wird somit nur für die Diagnose von Lymphknoten- oder Fernmetastasen eingesetzt, dies vor allem beim Rezidiv. Kann man das Rezidiv ausserhalb der Prostataloge nachweisen, kann eine gezielte Radiotherapie durchgeführt werden (Bild 3).

Leider ist aber die Sensitivität für das frühe Rezidiv eingeschränkt und erst ab PSA Werten von über 2 ng/ml oder einer PSA-Verdopplungszeit von weniger als 7 Monaten kann man einen erkennbaren Befund in der <sup>18</sup>F-Cholin PET/CT erwarten. Dieser Wert ist jedoch für einen kurativen Ansatz zu hoch, weshalb neue Tracer mit verbesserter Sensitivität entwickelt wurden. Ein sehr Erfolg versprechender Ansatz ist die Darstellung des prostataspezifischen Membran Antigens mittels eines Peptides (<sup>68</sup>Ga-PSMA).

Die Cholin PET/CT kann man aber auch für das Messen des Therapieansprechens auf antiandrogene Therapie verwenden (8).

### <sup>68</sup>Ga-PSMA

Seit April 2016 ist das <sup>68</sup>Ga-PSMA in der Schweiz befristet zugelassen. Dieser neueste Tracer ist vor allem für den Nachweis des frühen Prostatakarzinomrezidives sehr vielversprechend. Schon bei sehr tiefen PSA Werten von 0.2–0.5 ng/ml kann das Rezidiv in ca 50% der Fälle lokalisiert werden. Dies ermöglicht eine gezielte Radiotherapie mit weniger Nebenwirkungen und verbessertem Therapieansprechen. Erste Daten in unserer Klinik bestätigten zudem eine sehr starke und selektive Aufnahme des PSMA im primären Prostatakarzinom mit einer deutlichen Korrelation von Tumor Aggressivität und Tracer Akkumulation in der Prostata (Bild 4). Ein Zusammenhang zwischen der Aggressivität des Tumors und der Expression von PSMA konnte auch schon in grösseren Studien

gezeigt werden (9), zudem scheint die PSMA PET zurzeit die sensitivste Methode Prostatakarzinom Metastasen in Lymphknoten- oder Fernmetastasen bei Hochrisiko Patienten darzustellen.

### <sup>68</sup>Ga-DOTATATE

Wie das Prostatakarzinom sind auch die neuroendokrinen Tumore erst in einem späten, sehr aggressiven Stadium FDG positiv. Für gut differenzierte (Histologisch Grad 1–2) neuroendokrine Tumore macht man sich für die Bildgebung die hohe Expression von Serotonin Rezeptoren (SSTR II) dieser Tumore zunutze. Diese können mit <sup>68</sup>Ga-DOTATATE mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden. Dies ermöglicht es bei Patienten mit einem hormonell aktiven neuroendokrinen Tumor auch kleinste Läsionen von wenigen mm Durchmesser zu detektieren und gezielt zu behandeln. Nicht hormonell aktive neuroendokrine Tumore werden oft als Zufallsbefund entdeckt, auch hier ist die <sup>68</sup>Ga-DOTATATE die sensitivste Untersuchung um bereits vorhandene Lymphknoten- oder Fernmetastasen zu detektieren (10).

Ist der neuroendokrine Tumor bereits weiter fortgeschritten und hat im Körper SSTR II positive Metastasen gebildet, kann man das Peptid DOTATATE nicht nur für die Diagnostik mit dem Positronen Emitter <sup>68</sup>Ga verwenden, sondern auch für die Behandlung. Durch die Markierung mit <sup>177</sup>Lu kann der gleiche Tracer selektiv die SSTR II positiven Zellen bestrahlen und somit die Tumormast in den meisten Fällen reduzieren oder stabilisieren, bei geringen Nebenwirkungen (1, 11) (Bild 5).

### Aktuelle technologische Entwicklungen: PET/CT oder PET/MR?

Das PET/CT wurde bereits 2001/2002 kommerziell in der Bildgebung eingeführt. Seitdem hat es sich schnell als eine der Standardbildgebungen v. a. in der onkologischen Diagnostik etabliert und ist weiterhin eine der schnellst wachsenden Modalitäten weltweit.

Seit ca. 4 Jahren sind nun kommerzielle PET/MR-Systeme in der Klinik verfügbar. Hier werden ein PET- sowie eine MRI-Untersuchung aufgenommen. Ein wesentlicher (technischer) Unterschied ist, dass das PET/CT zwar in einem gemeinsamen Gehäuse



Abb 1A



Abb. 1B

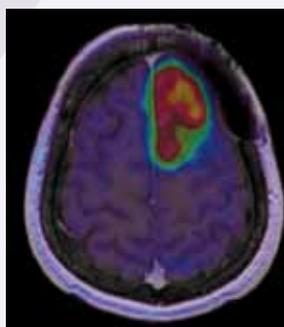


Abb 2A

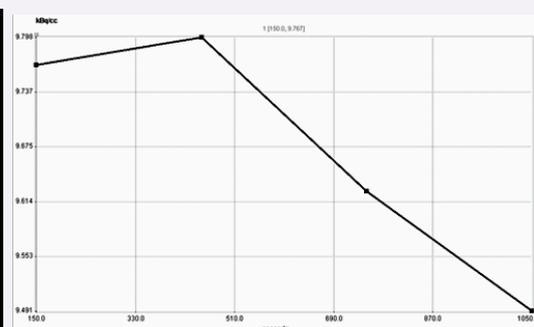


Abb. 2B

**Abb 1: 28-jährige Patientin mit M. Hodgkin, Stadium IV E (A: PET coronal, B: PET/CT axial).** Bulk-artige nodale Manifestationen rechts cervical und rechts axillär, kleinere nodale Manifestation links cervical und mediastinal, extranodale Manifestation im rechten Oberlappen paramediastinal und Knochenmark-Manifestation.

**Abb. 2: 35-jährige Patientin mit Rezidiv eines Oligastrozytoms WHO Grad III links frontal (A: PET/MR, B: Dynamik der FET-Anreicherung).** Der Tumor ist stark FET-positiv und zeigt in der Dynamik ein Wash-out.

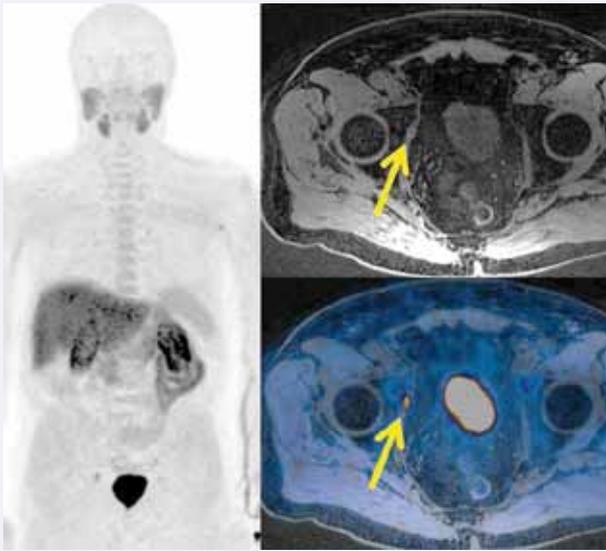


Abb. 3

**Abb. 3:** 62-jähriger Patient mit PSA Rezidiv (1.0 ng/ml), 3 Jahre nach radikaler Prostatektomie.

Patient wurde zur Bestrahlung der Prostataloge zugewiesen. Die multi-parametrische MRI zeigte keinen Hinweis auf ein Lokalrezidiv, die <sup>18</sup>F-Cholin PET/MR vor Bestrahlung zeigte einen deutlich Cholin aktiven, mit 4 mm nicht vergrösserten Lymphknoten rechts obturatorisch. Der Lymphknoten wurde gezielt bestrahlt, der Patient ist seither Rezidiv frei.

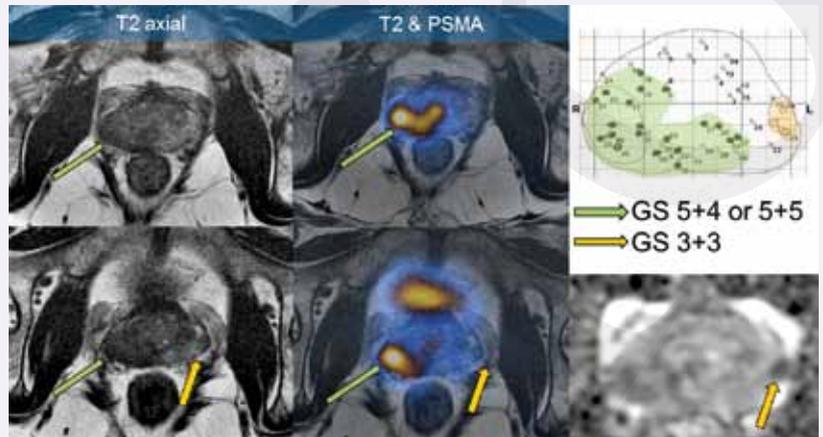


Abb. 4

**Abb. 4:** 61-jähriger Patient mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom (Gleason Score 5+5 und 4+5).

Die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/MR zeigt eine deutliche Anreicherung im rechten Prostatalappen (grüner Pfeil), diese korreliert mit dem histologisch nachgewiesenen aggressiven Prostatakarzinom in der Template Biopsie. Lymphknoten- oder Fernmetastasen konnten ausgeschlossen werden.

untergebracht ist, die Untersuchungen aber nacheinander akquiriert werden – zuerst das CT (teilweise mit Kontrastmittel) und anschliessend das PET. In einem PET/MR, was sich äusserlich betrachtet von einem «normalen» MR nicht unterscheidet, werden beide Untersuchungsteile (PET und MR) jedoch gleichzeitig akquiriert. Für den klinischen Zuweiser sowie für das Auswerten der Hybridbilder welche aus beiden Systemen zur Verfügung gestellt werden mag das primär keinen Unterschied machen – jedoch sind die technologischen Herausforderungen an das Gerät selbst, sowie die Planung und Durchführung der Untersuchung für das Personal im PET/MR ungleich komplexer. Nicht zuletzt ist die PET/MR – Untersuchung für den Patienten teils auch länger und die «Röhre» enger und wird somit partiell als etwas belastender empfunden als die PET/CT. Mehrere klinische Indikationen scheinen sich derzeit für die klinische Routine im PET/MR herauszubilden. Hierbei handelt es sich teils um Ersatzuntersuchungen für das PET/CT, teils jedoch auch um ergänzende Untersuchungen. Klinische Indikationen die in unserer Klinik durchgeführt werden sind u. a. in der Neuro-Onkologie (z. B. Hirneigene Tumoren, s. auch oben Absatz über FET), Kopf-Hals Tumoren, Lungentumoren, Lebermetastasen/Tumoren, Pankreastumoren sowie gynäkologische bzw. urogenitale Tumoren(12–15). Bei all diesen Indikationen spielten bisher das PET/CT sowie das MR getrennt eine wichtige Rolle für die Diagnostik. Während das MRI aufgrund seines überlegenen Weichteilkontrastes wie auch seiner unterschiedlichen Charakterisierungsmöglichkeiten vermehrt (basierend auf der Möglichkeit mehrere Sequenzen/Gewichtungen zu akquirieren) für das lokale Staging eingesetzt wurde, war die PET/CT im Bereich der Ganzkörperdiagnostik überlegen. Die genannten Indikationen können teils nun als alleinige Untersuchung im PET/MR durchgeführt werden. Hierbei sind mehrere Faktoren bzw. Besonderheiten zu beachten:

beispielsweise ist beim Staging des Bronchuskarzinoms das MRI im PET/MR sicher nicht für das lokale Staging der Lunge gebräuchlich bzw. hier dem CT-Teil des PET/CT unterlegen. Jedoch kommen nahezu alle Patienten in der Schweiz mit einem aktuellen CT zur weiteren Evaluation– somit ist die lokale Ausbreitung im Lungenparenchym bereits evaluiert. Der Patient benötigt nun die Komplettierung des Stagings – dieses kann mit dem PET/MR inklusive eines Schädel-MRI (ab Stadium IB) nun in einem einzigen Schritt erfolgen (Bild 6). Eine dedizierte Lungenparenchymevaluation kann die PET/MR jedoch derzeit nicht liefern, ist aber Gegenstand intensiver Forschung.

Das PET/MR ersetzt teilweise in den oben genannten Indikationen die vormals üblichen PET/CT und MR. Somit kann dem Patienten teilweise eine Untersuchung gespart werden und es wird potentiell eine kürzere Zeit zur Diagnosefindung erreicht werden.

#### Take-Home Message

- ◆ In der Schweiz ist mittlerweile eine signifikante Anzahl von unterschiedlichen Tracern für verschiedene onkologische Fragestellung verfügbar.
- ◆ Eingesetzt werden sie bei einer immer grösser werdenden Bandbreite klinischer Indikationen beim Staging, Re-staging sowie bei der Verlaufsbeurteilung unter Therapie. Somit kann die Hybridbildgebung unter Nutzung solcher Tracer bei unterschiedlichen Szenarien die klinischen Kollegen bei der Behandlungsevaluation onkologischer Patienten unterstützen.
- ◆ Das PET/MR als neueste technische Evolution eröffnet zudem nochmals weitere zusätzliche, spezifische Problemlösungen innerhalb der onkologischen Bildgebung, wird aber auf absehbare Zeit das PET/CT nicht vollumfänglich ersetzen.

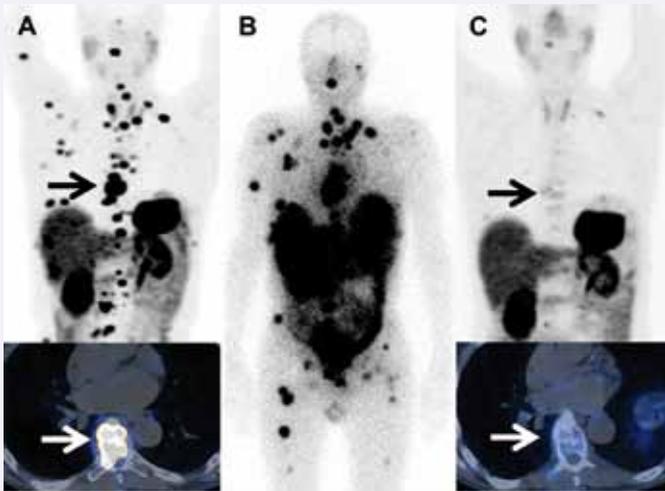


Abb. 5

**Abb. 5:** 80-jähriger Patient mit ausgedehnten ossären Metastasen eines mässig differenzierten neuroendokrinen Tumors des Pankreas. A) Die  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET zeigt multiple Knochenmetastasen mit sehr starker SSTR 2 Expression. Exemplarisch ist die Knochenmetastase in BWK 8 (schwarzer Pfeil) auch axial in der fusionierten PET/CT dargestellt (weisser Pfeil). B) Die Übersichtsaufnahme des  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE bestätigt die deutliche Anreicherung in den ossären Metastasen. C) Die Verlaufskontrolle mit  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT zeigte ein gutes, partielles Therapieansprechen.

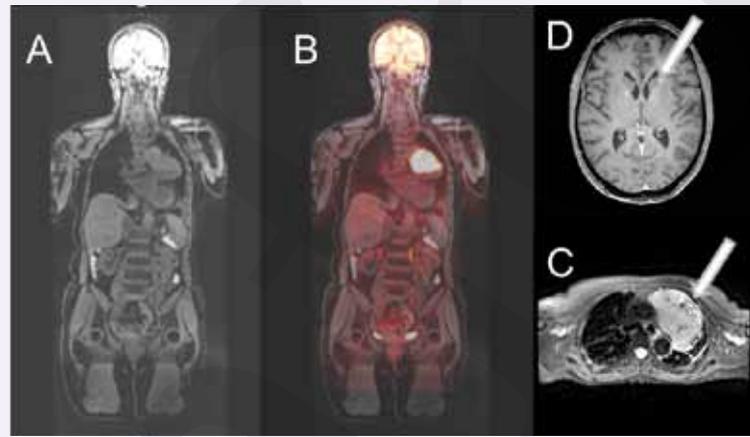


Abb. 6

**Abb. 6:** PET/MR eines Beispielpatienten mit bekanntem Bronchuskarzinom. A/B) coronare Ansicht des Teilkörper- MR bzw. PET/MR. Das Bronchuskarzinom links ist metabolisch deutlich aktiv. Der Tumor kann aufgrund seiner Grösse in dieser Untersuchung auch im MRI gut beurteilt werden (s. Pfeil – C). Zudem ist die Integration eines Schädel-MRI zum Ausschluss/Nachweis von cerebralen Metastasen in einem Schritt möglich (s. Pfeil – D).

Andere Indikationen wie z.B. Lymphome (v.a. bei jüngeren Patienten) werden mittlerweile auch im PET/MR untersucht. Hier ist zwar die diagnostische Genauigkeit nicht besser als im PET/CT, jedoch kann ein PET/MR mit deutlich geringerer Dosis durchgeführt werden. Zum Einen wird die Dosis vom CT eingespart, zum Anderen sind durch neue PET-Detektor Technologien deutliche Einsparungen bei der Tracer-Injektion möglich. Initiale Evaluationen haben gezeigt das teils bis zu 50% der FDG-Dosis eingespart werden können und das so eine Dosisbelastung erreicht werden kann welche unter der natürlich Strahlenbelastung liegt ( $<4\text{mSv}$ ) (16).

Das PET/MR wird auch neue Indikationen in Zukunft in der onkologischen Bildgebung eröffnen. Besonders aufgrund der nun niedrigen Dosisbelastung ist es vorstellbar, das PET/MR als «Prob-

lemlösungstool» einzusetzen wenn z. B. für nur eine diagnostische Frage in einem spezifischen Organ (z. B. Leber, Mamma). Dadurch dass nur eine Position untersucht werden muss (und nicht der Ganzkörper) können hier nochmals deutliche Dosisersparungen erzielt werden welche eine solche Untersuchung in einen ähnlichen Dosisbereich bringen wie konventionelle Röntgenuntersuchungen.

### Praktisches Vorgehen

Einzelheiten über die Krankenkassenpflicht (KLV) der einzelnen Untersuchungen finden sich auf unserer website [www.nuk.usz.ch](http://www.nuk.usz.ch) unter «Unser Angebot» in der Rubrik PET (KLV-Richtlinien). Für Untersuchungen ohne Krankenkassenpflicht bitten wir um eine vorgängige Kostengutsprache. Weitere Auskünfte erhalten Sie auf [nuklearmedizin@usz.ch](mailto:nuklearmedizin@usz.ch).

#### Messages à retenir

- ◆ En Suisse, un nombre important de différents traceurs pour divers problèmes oncologiques est maintenant disponible.
- ◆ Ils sont utilisés dans une gamme toujours plus large d'indications cliniques pour le staging le re-staging et dans l'évaluation de la progression au cours du traitement. Ainsi, l'imagerie hybride en utilisant ces traceurs peut soutenir les collègues cliniciens dans l'évaluation du traitement des patients atteints de cancer à différents scénarios en utilisant comme traceur.
- ◆ Le PET/MR comme la dernière évolution technologique ouvre également encore d'autres solutions spécifiques supplémentaires dans l'imagerie en oncologie, et pour l'avenir prévisible ne substituera pas pour le plein le PET/CT

**PDDr. med. Irene A. Burger<sup>1</sup>,**  
**Dr. med. Martin W. Hüllner<sup>1,2</sup>,**  
**PDDr. med. Patrick Veit-Haibach<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Dept. Nuklearmedizin

<sup>2</sup> Dept. Neuroradiologie

<sup>3</sup> Dept. Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Universitätsspital Zürich  
 Rämistrasse 100, 8091 Zürich  
 Patrick.Veith-Haibach@usz.ch

**+** **Interessenkonflikt:** P. Veit-Haibach erhält Unterstützung im Rahmen von IIT-Studien von Bayer, GE Healthcare sowie Roche Pharma. Alle Autoren erhalten Vortragshonorare von GE Healthcare.

**Literatur:**

1. Alavi A, Reivich M. Guest editorial: the conception of FDG-PET imaging. *Semin Nucl Med.* 2002;32(1):2-5.
2. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):328-354.
3. Duret V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2016;18(3):426-434.
4. Galldiks N, Stoffels G, Ruge MI, et al. Role of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET as a diagnostic tool for detection of malignant progression in patients with low-grade glioma. *J Nucl Med.* 2013;54(12):2046-2054.
5. Rapp M, Heinzel A, Galldiks N, et al. Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J Nucl Med.* 2013;54(2):229-235.
6. Asim M, Massie CE, Orafidiya F, et al. Choline Kinase Alpha as an Androgen Receptor Chaperone and Prostate Cancer Therapeutic Target. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(5).
7. Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology.* 2005;235(2):623-628.
8. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, et al. (11)C-Choline PET/CT in castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):84-91.
9. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(3):397-403.
10. Albanus DR, Apitzsch J, Erdem Z, et al. Clinical value of (6)(8)Ga-DOTATATE-PET/CT compared to stand-alone contrast enhanced CT for the detection of extra-hepatic metastases in patients with neuroendocrine tumours (NET). *Eur J Radiol.* 2015;84(10):1866-1872.
11. Seregni E, Maccauro M, Chiesa C, et al. Treatment with tandem [90Y]DOTA-TATE and [177Lu]DOTA-TATE of neuroendocrine tumours refractory to conventional therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(2):223-230.
12. Huellner MW, de Galiza Barbosa F, Husmann L, et al. TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: Comparison of PET/MR and PET/CT. *J Nucl Med.* 2016 Jan;57(1):21-6.
13. Queiroz MA, Kubik-Huch RA, Hauser N, et al. PET/MRI and PET/CT in advanced gynaecological tumours: initial experience and comparison. *Eur Radiol.* 2015 Aug;25(8):2222-30.
14. Huellner MW, Appenzeller P, Kuhn FP, et al. Whole-body nonenhanced PET/MR versus PET/CT in the staging and restaging of cancers: preliminary observations. *Radiology.* 2014 Dec;273(3):859-69.
15. Kuhn FP, Hüllner M, Mader CE, et al. Contrast-enhanced PET/MR imaging versus contrast-enhanced PET/CT in head and neck cancer: how much MR information is needed? *J Nucl Med.* 2014 Apr;55(4):551
16. Queiroz MA, Delso G, Wollenweber S, et al. Dose Optimization in TOF-PET/MR Compared to TOF-PET/CT. *PLoS One.* 2015 Jul 6;10(7):e0128842.