

Onkologie 2023 · 29:592–598  
<https://doi.org/10.1007/s00761-023-01331-y>  
 Angenommen: 7. Februar 2023  
 Online publiziert: 22. März 2023  
 © The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2023



# Aktuelle nuklearmedizinische Entwicklungen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Sophie C. Kunte<sup>1</sup> · Johannes Toms<sup>1</sup> · Stephan T. Ledderose<sup>2</sup> · Adrien Holzgreve<sup>1</sup> · Peter Bartenstein<sup>1</sup> · Christian G. Stief<sup>3</sup> · Jozefina Casuscelli<sup>3</sup> · Severin Rodler<sup>3</sup> · Marcus Unterrainer<sup>4</sup> · Michael Staehler<sup>3</sup> · Lena M. Unterrainer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Pathologie, LMU München, München, Deutschland

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Urologie, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland

<sup>4</sup> Klinik und Poliklinik für Radiologie, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland

## In diesem Beitrag

- Systematik und Epidemiologie des metastasierten Nierenzellkarzinoms
- Morphologische Bildgebung
- Nuklearmedizinische Bildgebung  
<sup>18</sup>F-FDG-PET-CT • PSMA-PET-CT • Somatostatin-Rezeptor-PET-CT • Diagnostische PET-CT mit FAP-Radioliganden • Auf c-MET gerichtete Radioliganden
- Vergleich verschiedener Radiopharmaka
- Theranostischer Ansatz
- Beurteilung

Für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ist die Wahl geeigneter diagnostischer Methoden für das Procedere entscheidend. Mithilfe neuartiger Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT)-Tracer sowie radioaktiver Substanzen für die Szintigraphie und Single-Photon-Emissionstomographie-Computertomographie (SPECT) kann eine prätherapeutische Risikostratifizierung sowie eine Evaluation des Therapieansprechens erfolgen.

## Systematik und Epidemiologie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Solide Nierenraumforderungen stellen eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren dar, wobei gutartige Läsionen wie das Onkozytom, das Angiomyolipom und das metanephrogene Adenom selten sind. So werden nur 15–20% der renalen Raumforderungen als benigne klassifiziert. Der häufigste maligne Nierentumor ist das klarzellige Nierenzellkarzinom (NCC).

Das mediane Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mNCC) beträgt mittlerweile fast 5 Jahre, wobei bereits bei Diagnosestellung eines

NCC bei 25–30% der Patienten eine Metastasierung vorliegt [13]. Die Wahl der jeweiligen Bildgebungsmodalität beim mNCC ist entscheidend für die Auswahl der bestmöglichen Therapieoption für den Patienten und zur Evaluation des Therapieansprechens unter System- oder Lokaltherapie.

## Morphologische Bildgebung

Gemäß Leitlinienempfehlung sollte zum lokalen Staging eine Computertomographie (CT) und bei Verdacht auf Gefäßinvasion eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Beim mNCC wird unter Systemtherapie bzw. zur Verlaufskontrolle in regelmäßigen Abständen eine CT von Thorax und Abdomen durchgeführt. Eine MRT wird nicht routinemäßig im Rahmen der Nachsorge bzw. Verlaufskontrolle veranlasst [10, 13].

## Nuklearmedizinische Bildgebung

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist eine nuklearmedizinische Untersuchung, mit der Stoffwechsellvorgänge auf molekularer Ebene im Tumor darstellbar werden und so das Tumorverhalten besser charakterisiert werden kann. Bei

Die Autoren M. Staehler und L.M. Unterrainer haben sich gleichwertig an der Entstehung dieses Artikels beteiligt.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

onkologischen Patienten wird die PET regulär mit einer CT kombiniert, welche eine topografische Einordnung in dreidimensionaler Darstellung erlaubt.

Vor Einführung der PET-CT als diagnostische Option bei onkologischen Fragestellungen wurden regelhaft eine  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi-Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) in Kombination mit einer Computertomographie (CT) oder eine  $^{123}\text{I}$ -Meta-Iodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie zur Abklärung renaler Raumforderungen durchgeführt [18, 25]. Die  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi-SPECT-CT eignet sich dabei gut zur nichtinvasiven Abgrenzung von benignen und malignen renalen Läsionen, beispielsweise zur Abgrenzung eines metanephrogenen Adenoms oder eines Onkozytoms von einem NCC [16, 27]. Die Etablierung neuartiger PET-Tracer führte zu einem Rückgang von SPECT- und Szintigraphie-Untersuchungen [8]. In einigen Fällen kann die Strategie der „active surveillance“ bei Patienten mit renalen Läsionen unklarer Dignität und geringem Risiko für Entartung sinnvoll sein. Diese Patienten profitieren durch die deutlich geringere Strahlenbelastung von regelmäßig durchgeführten SPECT-CT anstelle von CT oder PET-CT [24] – dieses Vorgehen ist jedoch in der klinischen Routine nicht etabliert und nimmt hinter der primär morphologischen Bildgebung aktuell eine nachrangige Rolle ein. Die Darstellung von Knochenmetastasen beim mNCC kann mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -Skelettszintigraphie erfolgen [10].

### $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-CT

Durch Verwendung der  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG)-PET-CT kann der zelluläre Glukosemetabolismus evaluiert werden. So sind Zellen, die einen verstärkten Glukosemetabolismus aufweisen und entsprechend mehr  $^{18}\text{F}$ -FDG aufnehmen, suspekt für maligne oder inflammatorische Prozesse [29]. In Hinblick auf das Therapieansprechen wurde in wenigen Pilotstudien gezeigt, dass die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-CT eine prognostische Wertigkeit beim mNCC unter Systemtherapie aufweist [3].

Jedoch wurde für verschiedene Tumor-entitäten nachgewiesen, dass die Sensitivität der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-CT teilweise gering

**Hintergrund:** Das lokalisierte Nierenzellkarzinom hat eine gute Prognose, jedoch sind bei 25–30 % der Patienten die Tumoren bereits initial metastasiert, weitere 20–30 % entwickeln im Verlauf eine Filialisierung. Das therapeutische Vorgehen ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, der Ausdehnung der Erkrankung und dem Patientenwunsch. Dabei kommt der Bildgebung eine entscheidende Rolle bei der Therapieplanung und Überwachung zu.

**Ziel:** Das Review beschreibt aktuelle Entwicklungen der Bildgebung mittels Positronenemissionstomographie (PET) und der nuklearmedizinischen Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mNCC) und arbeitet den Einsatz in verschiedenen klinischen Szenarien heraus.

**Material und Methoden:** Die Autoren führten eine strukturierte Literaturrecherche auf PubMed durch und ergänzten diese mit den entsprechenden Empfehlungen aus Leitlinien. Beispiele aus der Klinik der Autoren wurden zur Illustration angefügt.

**Ergebnisse:** Die  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi-Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)- Computertomographie (CT) oder die  $^{123}\text{I}$ -Meta-Iodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie können zur Abklärung renaler Raumforderungen durchgeführt werden. Im Rahmen der PET-CT kann anhand der Fragestellung und Verfügbarkeit aus  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglukose (FDG),  $^{68}\text{Ga}$ -/ $^{18}\text{F}$ -PSMA (prostataspezifisches Membranantigen),  $^{68}\text{Ga}$ -/ $^{18}\text{F}$ -Fibroblasten-Aktivierungsprotein-Inhibitoren (FAPI), Somatostatin-Rezeptor-gerichteten und c-MET-gerichteten Radioliganden gewählt werden. Diese Tracer sind auf verschiedene Zielstrukturen bzw. Eigenschaften des Tumors ausgerichtet und können komplementär eingesetzt werden. Der klassischen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET kommt dabei aktuell keine relevante Rolle in der klinischen Routine zu. Die neueren Tracer hingegen zeigen vielversprechende Ergebnisse in der Detektion und Charakterisierung der lokalisierten und metastasierten Situation. Zukünftig ist der Einsatz im Rahmen des theranostischen Prinzips denkbar.

**Schlussfolgerung:** Patienten mit mNCC können durch neuartige Tracer in der PET-CT mit höherer Sensitivität von individualisierten Therapieentscheidungen profitieren.

### Schlüsselwörter

Metastasierung · Nierentumoren · Positronenemissionstomographie-Computertomographie · Theranostik · Radioaktive Tracer

ist: Kleine Läsionen < 2 cm können manchmal nicht erkannt werden, eine eindeutige Differenzierung zwischen entzündlichem oder malignem Prozess kann nicht immer erfolgen [28]. Da das mNCC zudem eine geringe Affinität für  $^{18}\text{F}$ -FDG hat [17], gibt es in den entsprechenden Leitlinien keine Empfehlung zum Einsatz in der klinischen Routine [13]. Beispielsweise stellt die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET im Vergleich zur PET mit prostataspezifischem Membranantigen (PSMA) beim mNCC eine geringere Anzahl tumorassoziierter Läsionen dar [21].

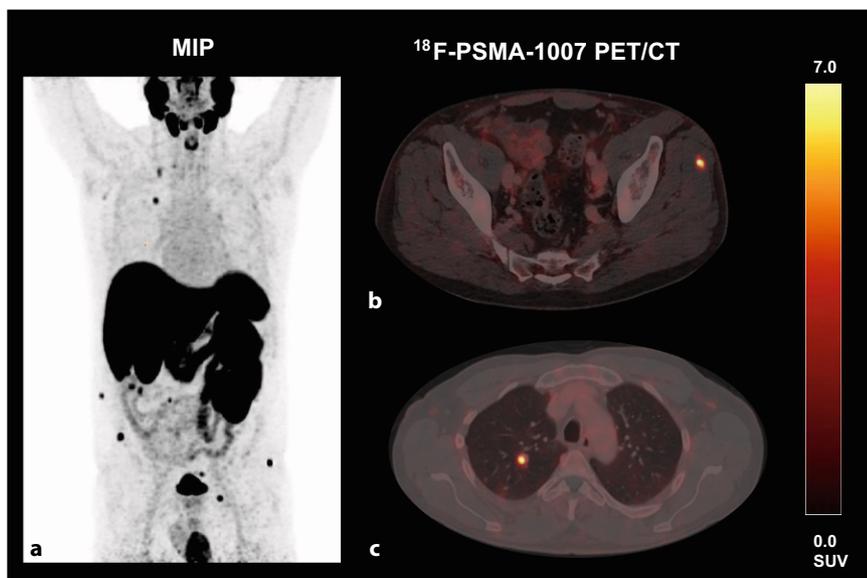
### PSMA-PET-CT

Die Hybridbildgebung mittels  $^{68}\text{Ga}$ - oder  $^{18}\text{F}$ -markierter PSMA-Liganden hat sich insbesondere beim Prostatakarzinom in der klinischen Routine etabliert [23]. Es wurde nachgewiesen, dass sich die Bestimmung des Gesamttumorvolumens in der PSMA PET-CT zur Evaluation des Tumoransprechens im Prostatakarzinom als ein von

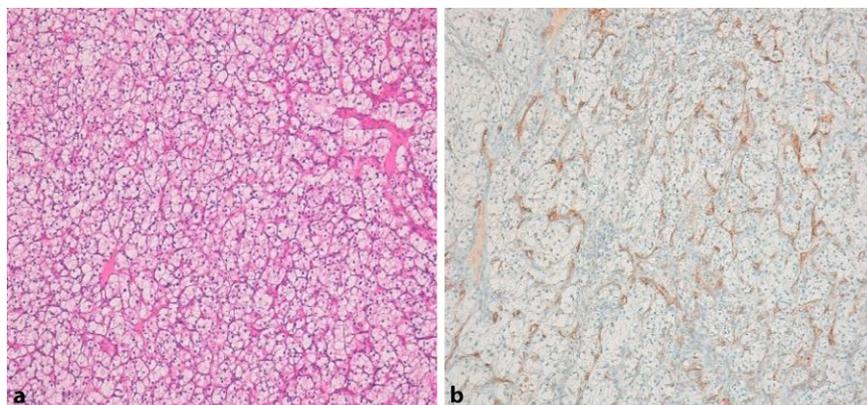
PSA unabhängiger Parameter eignet [26]. Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) wird jedoch nicht nur von Zellen der Prostata bzw. im Zusammenhang mit einem Prostatakarzinom exprimiert, sondern auch im Rahmen der Neovaskularisation anderer solider Tumoren, so auch beim NCC [4, 5]. Mehrere Arbeiten zeigten, dass die PSMA-PET-CT – im Gegensatz zur  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-CT bei den genannten Limitationen – eine mögliche Staging-Option bei Patienten mit mNCC darstellt (■ Abb. 1; [1, 21]).

Die PSMA-Expression ist abhängig von dem histologischen Subtyp des mNCC. So zeigten immunhistochemische Analysen eine verstärkte PSMA-Expression im klarzelligen und chromophoben (■ Abb. 2) und eine geringe PSMA-Expression im papillären NCC [2].

Dennoch konnte erstmalig für das mNCC gezeigt werden, dass die PSMA-PET-CT das Therapieansprechen auf Sys-



**Abb. 1** ▲  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007-PET-CT (Positronenemissionstomographie-Computertomographie mit  $^{18}\text{F}$ -markiertem prostataspezifischem Membranantigen) beim Nierenzellkarzinom (NCC). **a** Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) einer  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007-PET-CT bei einem Patienten mit – unter anderem – **b** weichteilig und **c** pulmonal metastasiertem NCC



**Abb. 2** ▲ Expression des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) verschiedener histologischer Subtypen des NCC. Exemplarische **a** histologische Abbildung eines klarzelligen NCC (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, HE) mit deutlicher Reaktivität in der **b** PSMA-Immunhistochemie im Bereich der tumorassoziierten Neovaskularisation (Vergr. 10:1)

temtherapie präziser erfasste als die rein morphologische CT [15].

### Somatostatin-Rezeptor-PET-CT

$^{68}\text{Ga}$ - oder  $^{18}\text{F}$ -markierte Liganden, wie  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE und  $^{18}\text{F}$ -SiTATE, binden an Somatostatin-Rezeptoren (SSTR). Diese Tracer werden in der klinischen Routine v. a. in der PET-CT-Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren eingesetzt [9, 11]. Peter et al. zeigten in Zusammenschau histopathologischer und  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET-CT-Befunde, dass

aufgrund einer SSTR-2a-Expression in peritumoralen Gefäßen des NCC auch malignomtypische SSTR-exprimierende Metastasen des NCC mittels SSTR-PET-CT dargestellt werden können [19]. Da jedoch nicht alle Metastasen des NCC SSTR exprimieren, ist der Einsatz der SSTR-PET-CT nicht in der klinischen Routine implementiert.

### Diagnostische PET-CT mit FAP-Radioliganden

Eine neuartige molekulare bildgebende Modalität stellt die Fibroblasten-Aktivierungsprotein-Inhibitoren (FAPI)-PET-CT dar, die auf das Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP) gerichtet ist und deren Wertigkeit bereits in mehreren Tumorentitäten gezeigt wurde [12]. Die radioaktive Markierung erfolgt dabei entweder durch die diagnostischen Strahler  $^{68}\text{Ga}$  oder  $^{18}\text{F}$ . Erste Übersichtsarbeiten ergaben, dass auch im NCC eine gesteigerte FAPI-Aufnahme vorliegt [12, 30]. Nachdem bereits gezeigt wurde, dass die FAPI-PET-CT in einigen Tumorentitäten sowohl der morphologischen (CT/MRT) als auch der molekularen Bildgebung mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET überlegen ist, müssen zukünftige Studien die Wertigkeit der FAPI-PET-CT beim NCC überprüfen, zumal sich die Zielstruktur FAP prinzipiell auch als molekulares Target für die Radioligandentherapie eignet: Mittels vorangeschalteter FAPI-PET-CT könnten somit diejenigen Patienten selektiert werden, die von einer Therapie mit einem diagnostischen FAP-Radioliganden profitieren könnten.

### Auf c-MET gerichtete Radioliganden

c-MET ist als Rezeptortyrosinkinase ein Protoonkogen und für Tumorwachstum, Angiogenese und Metastasierung bei mehreren soliden Tumoren verantwortlich.

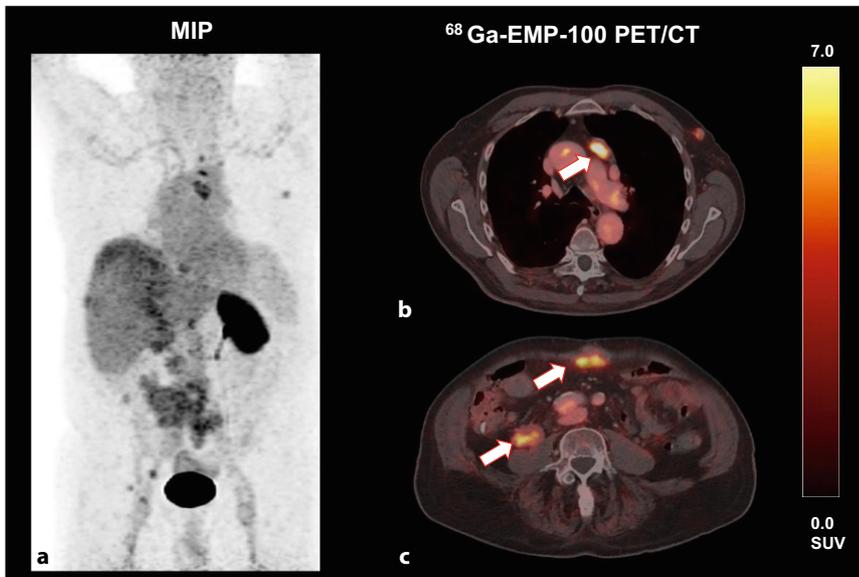
» Im Rahmen der individualisierten Therapie könnte ein Tracer wie  $^{68}\text{Ga}$ -EMP-100 vielversprechend sein

Im Rahmen der individualisierten Therapie könnte ein Tracer wie  $^{68}\text{Ga}$ -EMP-100 (■ Abb. 3), der im Rahmen der molekularen Bildgebung auf c-MET gerichtet ist, vielversprechend sein, um prätherapeutisch einen Therapieerfolg mit Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Cabozantinib beim mNCC abzuschätzen [14].

Zudem wurde in der First-in-Human-Studie zur  $^{68}\text{Ga}$ -EMP-100-PET-CT bei Patienten mit mNCC eine deutliche intra- und interindividuelle Heterogenität der c-Met-Expression von Tumormanifestationen belegt, was zu individualisierten, me-

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 3** ▲  $^{68}\text{Ga}$ -EMP-100-Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mNCC). **a** Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) eines Patienten mit lymphogen, peritoneal und pulmonal mNCC. **b** Exemplarisch deutlich cMET-exprimierende mediastinale Lymphknotenmetastase bei **c** gesteigert c-MET-exprimierendem Lokalrezidiv in der rechten Nierenloge und peritonealer Tumormanifestation mit gesteigerter c-MET-Expression. *Pfeil* in (b): mediastinale Tumormanifestation, *Pfeil* in (c, unten) ventral: peritoneale Tumormanifestation, *Pfeil* in (c, unten) dorsal: Lokalrezidiv in der rechten Nierenloge

tastasenspezifischen Therapiekonzepten führen könnte [14].

### Vergleich verschiedener Radiopharmaka

Aufgrund der geringen Affinität der  $^{18}\text{F}$ -FDG im NCC ist dieser Tracer nicht die erste Wahl zur Evaluation von Patienten mit mNCC und wird von den Fachgesellschaften nicht empfohlen [13]. Zuletzt wurden verschiedene neuartige PET-Tracer in Pilotprojekten bei Patienten mit mNCC angewendet, die bei dieser Tumorentität zunehmend an Bedeutung gewinnen könnten: Die in Studien bei anderen Tumorentitäten aufgezeigte Überlegenheit der FAPI-PET-CT könnte auch beim mNCC eine Verwendung haben, insbesondere vor dem Hintergrund der zunehmenden Implementierung von therapeutischen FAP-Radioliganden [6]. Durch den zunehmenden Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren bei der Therapie des mNCC könnte ein PET-Tracer, der die Expression der Tyrosinkinase c-MET im mNCC visualisieren kann, eine wesentliche Rolle bei prätherapeutischer Patientenselektion sowie zur Beurteilung des Therapieansprechens spielen [14].

Für die PSMA-PET-CT wurde in mehreren Pilotstudien der Stellenwert beim mNCC mittels Überexpression von PSMA im Bereich der Neovaskularisation im NCC gezeigt: Diese Untersuchung könnte im Rahmen der Beurteilung des Therapieansprechens – abhängig vom histologischen Subtyp – von Relevanz sein [20], zumal erste Daten dafür sprechen, dass ein (Nicht-)Ansprechen auf molekularer Ebene mittels PSMA-PET vor Sichtbarwerden auf morphologischer Ebene (CT) zu detektieren ist [15].

Insgesamt sind größere prospektive Studien notwendig, um Veränderungen der PSMA- und c-MET-Expression unter Systemtherapie mit dem progressionsfreien Überleben beim mNCC zu korrelieren.

### » Die Handhabung von an $^{18}\text{F}$ gekoppelten Liganden ist einfacher als bei $^{68}\text{Ga}$ -Tracern

Da nicht alle Metastasen des NCC SSTR exprimieren, eignet sich die SSTR-PET-CT nicht generalisiert zum Staging von mNCC [7], könnte aber ebenso – abhängig von der zugrunde liegenden Histologie – eine Relevanz in der Diagnostik erlangen.

Bei der Wahl der PET-Radioliganden sollten auch radiopharmazeutische und physikalische Vor- und Nachteile der gekoppelten Isotope beachtet werden: So ist etwa die Handhabung von an  $^{18}\text{F}$  gekoppelten Liganden einfacher als bei  $^{68}\text{Ga}$ -Tracern. Erstere haben eine längere Halbwertszeit und können durch automatisierte, kostengünstigere Prozesse hergestellt werden. Bedingt durch eine geringere Positronenenergie bei  $^{18}\text{F}$ -markierten Liganden ist auch deren räumliche Auflösung besser [22]. Aufgrund geringerer Strahlenbelastung können bei Patienten mit unklaren Raumforderungen der Niere prinzipiell Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)/szintigraphische Kontrollen erfolgen – im Stadium des mNCC wird dieses Vorgehen nicht empfohlen [24]. Die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi-SPECT-CT kann sich jedoch eignen, um benigne von malignen Läsionen zu unterscheiden [16].

### Theranostischer Ansatz

Die Kombination einer zielgerichteten Diagnostik und anschließender Therapie mit Radioliganden ist in der Nuklearmedizin ein etabliertes Vorgehen, insbesondere bei metastasierten neuroendokrinen Tumoren und beim metastasierten Prostatakarzinom. Im Gegensatz zu  $^{18}\text{F}$ -FDG stellen PSMA, die Tyrosinkinase c-MET und FAP sowohl diagnostische als auch potenziell therapeutische Targets dar: Die Trägersubstanzen könnten an einen  $\beta$ -Minus-Strahler ( $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ) oder  $\alpha$ -Strahler ( $^{225}\text{Ac}$ ) gekoppelt werden. Jedoch sind hier dosimetrische Studien notwendig, um die Verweildauer der radioaktiven Therapie-substanz in den jeweiligen Tumorknoten und somit die zu erreichende Tumordosis näher zu beleuchten.

### Beurteilung

Zusammenfassend stehen für die nuklearmedizinische Diagnostik des mNCC verschiedene Optionen zur Verfügung. Klinische Situation und Verfügbarkeit der Radiopharmaka stellen bei der Wahl die wesentliche Rationale dar. Während die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-CT aufgrund der Eigenschaften des NCC eine eher untergeordnete Rolle spielt, können neue Tracer wie PSMA,

FAPI, SSTR- und c-Met-Liganden vielversprechende Alternativen für das Staging und die Beurteilung des Therapieansprechens des mNCC darstellen. Ferner besteht die Möglichkeit der Etablierung einer Radioligandentherapie bei Patienten mit mNCC in der Zukunft.

#### Fazit für die Praxis

- Die Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) mit neuartigen Tracern stellt eine wertvolle Bildgebungsmodalität in der Evaluation des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mNCC) dar.
- Die Wahl des PET-Tracers ist von der entsprechenden klinischen Fragestellung und der Verfügbarkeit abhängig.
- Neuartige PET-Tracer wie prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA), Fibroblasten-Aktivierungsprotein-Inhibitoren (FAPI), Somatostatin-Rezeptor(SSTR)- und c-MET-Liganden eignen sich, um verschiedene Aspekte des Tumors und seiner Metastasen zu untersuchen
- Aufgrund geringer Affinität des mNCC für  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) spielt dieser Tracer beim Staging eine untergeordnete Rolle.

#### Korrespondenzadresse



#### Sophie C. Kunte, B. Sc.

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum der Universität München, LMU München  
Marchioninistr. 15, 81377 München, Deutschland  
sophie.kunte@med.uni-muenchen.de



#### PD Dr. med. Lena M. Unterrainer, MHBA

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum der Universität München, LMU München  
Marchioninistr. 15, 81377 München, Deutschland  
lena.unterrainer@med.uni-muenchen.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S.C. Kunte, J. Toms, S.T. Ledderose, A. Holzgreve, P. Bartenstein, C.G. Stief, J. Casuscelli, S. Rodler, M. Unterrainer, M. Staehler und L.M. Unterrainer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

#### Literatur

1. Ahn T, Roberts MJ, Abduljabar A et al (2019) A review of prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) in renal cell carcinoma (RCC). *Mol Imaging Biol* 21:799–807
2. Al-Ahmadie HA, Olgac S, Gregor PD et al (2008) Expression of prostate-specific membrane antigen in renal cortical tumors. *Mod Pathol* 21:727–732

3. Aytekin A, Aldemir MN, Sakin A et al (2020) Prognostic significance of basal  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT maximum standardized uptake value in patients with metastatic renal cell carcinoma who were treated with sunitinib. *J BUON* 25:2490–2495
4. Baccala A, Sercia L, Li J et al (2007) Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms. *Urology* 70:385–390
5. Demirci E, Ocak M, Kabasakal L et al (2014) (68)Ga-PSMA PET/CT imaging of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:1461–1462
6. Ferdinandus J, Costa PF, Kessler L et al (2022) Initial clinical experience with (90)Y-FAPI-46 radioligand therapy for advanced-stage solid tumors: a case series of 9 patients. *J Nucl Med* 63:727–734
7. Freudenberg LS, Gauler T, Görges R et al (2008) Somatostatin receptor scintigraphy in advanced renal cell carcinoma. Results of a phase II-trial of somatostatin analogue therapy in patients with advanced RCC. *Nuklearmedizin* 47:127–131
8. Gerety EL, Lawrence EM, Wason J et al (2015) Prospective study evaluating the relative sensitivity of  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT for detecting skeletal metastases from renal cell carcinoma in comparison to multidetector CT and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scintigraphy, using an adaptive trial design. *Ann Oncol* 26:2113–2118
9. Graham MM, Gu X, Ginader T et al (2017) (68)Ga-DOTATOC imaging of neuroendocrine tumors: a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med* 58:1452–1458
10. Grunwald V, Eberhardt B, Bex A et al (2018) An interdisciplinary consensus on the management of bone metastases from renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol* 15:511–521
11. Ilhan H, Todica A, Lindner S et al (2019) First-in-human ( $^{18}\text{F}$ -SiFAlin-TATE) PET/CT for NET imaging and theranostics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:2400–2401
12. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T et al (2019) (68)Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med* 60:801–805
13. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y et al (2019) European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 75:799–810
14. Mittlmeier LM, Todica A, Gildehaus FJ et al (2022) (68)Ga-EMP-100 PET/CT—a novel ligand for visualizing c-MET expression in metastatic renal cell carcinoma—first in-human biodistribution and imaging results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49:1711–1720
15. Mittlmeier LM, Unterrainer M, Rodler S et al (2021) ( $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007) PET/CT for response assessment in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing tyrosine kinase or checkpoint inhibitor therapy: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48:2031–2037
16. Mittlmeier LM, Unterrainer M, Todica A et al (2020) Advanced molecular imaging in histologically verified metanephric adenoma. *Urology* 140:e10–e11
17. Ozülker T, Ozülker F, Ozbek E et al (2011) A prospective diagnostic accuracy study of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of indeterminate renal masses. *Nucl Med Commun* 32:265–272
18. Parihar AS, Mhlanga J, Ronstrom C et al (2023) Diagnostic accuracy of ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi) SPECT/CT for characterization of solid renal masses. *J Nucl Med*

- 64(1):90–95. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264329>
19. Peter L, Sanger J, Hommann M et al (2014) Molecular imaging of late somatostatin receptor-positive metastases of renal cell carcinoma in the pancreas by <sup>68</sup>Ga DOTATOC PET/CT: a rare differential diagnosis to multiple primary pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med* 39:713–716
  20. Pozzessere C, Bassanelli M, Ceribelli A et al (2019) Renal cell carcinoma: the oncologist asks, can PSMA PET/CT answer? *Curr Urol Rep* 20:68
  21. Rowe SP, Gorin MA, Hammers HJ et al (2016) Detection of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT occult lesions with <sup>18</sup>F-DCFPyL PET/CT in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Nucl Med* 41:83–85
  22. Sanchez-Crespo A (2013) Comparison of gallium-68 and fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl Radiat Isot* 76:55–62
  23. Schwarzenboeck SM, Rauscher I, Bluemel C et al (2017) PSMA ligands for PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 58:1545–1552
  24. Sistani G, Bjazevic J, Kassam Z et al (2021) The value of (<sup>99m</sup>Tc)-sestamibi single-photon emission computed tomography-computed tomography in the evaluation and risk stratification of renal masses. *Can Urol Assoc J* 15:197–201
  25. Suyama T, Kanesaka M, Fujimoto A et al (2021) False-positive (<sup>123</sup>I)-metaiodobenzylguanidine scan in a patient with renal cell carcinoma: a case of chromophobe renal cell carcinoma oncocytic variant with a complicated clinical course. *IJU Case Rep* 4:39–42
  26. Unterrainer LM, Beyer L, Zacherl MJ et al (2022) Total tumor volume on (<sup>18</sup>F)-PSMA-1007 PET as additional imaging biomarker in mCRPC patients undergoing PSMA-targeted Alpha therapy with (<sup>225</sup>Ac)-PSMA-I&T. *Biomedicines* 10(5):946. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10050946>
  27. Viswambaram P, Swarbrick N, Picardo A et al (2022) Technetium-99m-sestamibi single-photon emission computerised tomography (CT)/CT in the prediction of malignant versus benign small renal masses. *BJU Int* 130(3):23–31
  28. Weitzer F, Nazerani-Hooshmand T, Aigner RM et al (2021) Different appearances of 3 malignancies in <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 versus <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 46:e358–e359
  29. Wong PS, Lau WF, Worth LJ et al (2012) Clinically important detection of infection as an ‘incidental’ finding during cancer staging using FDG-PET/CT. *Intern Med J* 42:176–183
  30. Yang T, Ma L, Hou H et al (2021) FAPI PET/CT in the diagnosis of abdominal and pelvic tumors. *Front Oncol* 11:797960

## Modern nuclear medicine in advanced renal cell carcinoma

**Background:** The prognosis of localized renal cell carcinoma (RCC) is favorable; however, in 25–30% of patients the cancer has already metastasized at initial diagnosis and an additional 20–30% will develop metastatic spread. Treatment mainly depends on the patient’s condition, tumor stage, and the patient’s wish. Accordingly, choosing an adequate imaging modality is crucial in order to select the best possible treatment and to evaluate treatment response.

**Objectives:** The aim of this review is to identify available positron emission tomography (PET) methods and other imaging modalities in the field of nuclear medicine for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and their implication on staging and therapy.

**Materials and methods:** A structured search in PubMed was performed and guidelines were selectively assessed. Patient examples from our hospital are added.

**Results:** <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi single photon emission computed tomography (SPECT)/computed tomography (CT) or <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy can be performed to evaluate renal lesions. In the context of PET/CT, the use of different tracers, such as <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG), <sup>68</sup>Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA), <sup>18</sup>F-PSMA, <sup>68</sup>Ga-fibroblast-activation protein inhibitor (FAPI)/<sup>18</sup>F-FAPI, somatostatin receptor addressing radioligands and radioligands targeting the tyrosine kinase c-Met, is possible, depending on the specific question and tracer availability. The tracers address different target structures of the tumor cell and the tumor microenvironment and can be used in a complementary manner. The potential use of these ligands in the context of radioligand therapy is conceivable.

**Conclusions:** Patients with mRCC benefit from the use of novel tracers in PET/CT, as they support individualized therapy decisions.

### Keywords

Metastasis · Kidney neoplasms · Positron emission computed tomography computed tomography · Theranostics · Radioactive tracers