

Nebennierenmetastasen

Update SBRT und Diskussion Sanctuary Site

Daniel Bürgy

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mannheim

DEGRO AG Stereotaxie,
Graz, 2026

Interessenskonflikte

- **Allgemeine Interessenskonflikte**

- Beratungshonorare:

- NB Capital ApS
 - Pharmamar
 - AstraZeneca

- Keine direkten Interessenskonflikte in Bezug auf den folgenden Vortrag

Nebennierenmetastasen im Erkrankungsverlauf

- NSCLC ca. 45 %
- SCLC ca. 24-38 %
- Nierenzellkarzinome ca. 8,8 % (Autopsiedaten, seltener klinisch relevant)
- Melanom ca. 46,8 % (ebenfalls Autopsiedaten)

Referenzen: Sayin et al., 2025; Megyesfalvi et al., 2021; Cimen et al., 2022; Nakazawa et al., 2012; Seute et al., 2004; Wunderlich et al., 1999; Patel et al., 1978

Nebennierenmetastasen – DEGRO-Serie

- Sehr viele unterschiedliche Dosierungskonzepte
- Mutmaßlich häufig individualisierte Therapie
- Insgesamt jedoch auch fehlende Standards

Referenzen: Buerge et al., 2021/2022

218 lesions treated with SBRT in
196 patients (22 bilateral)

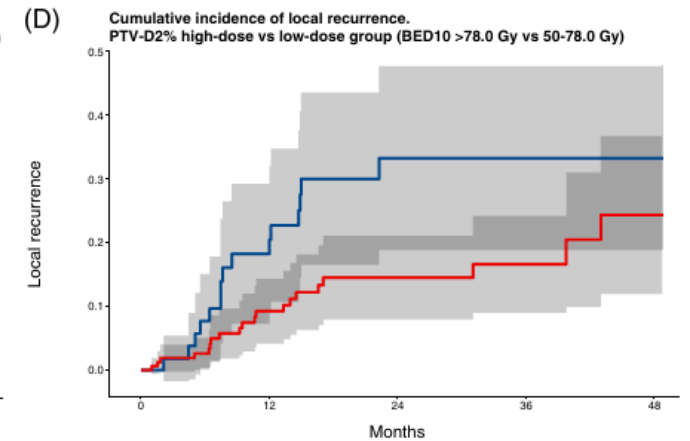
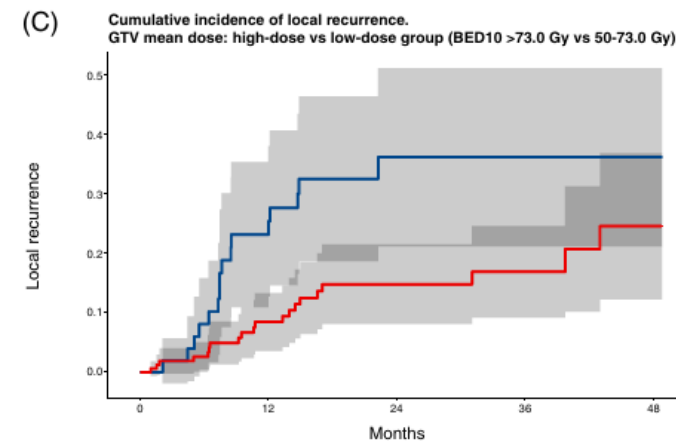
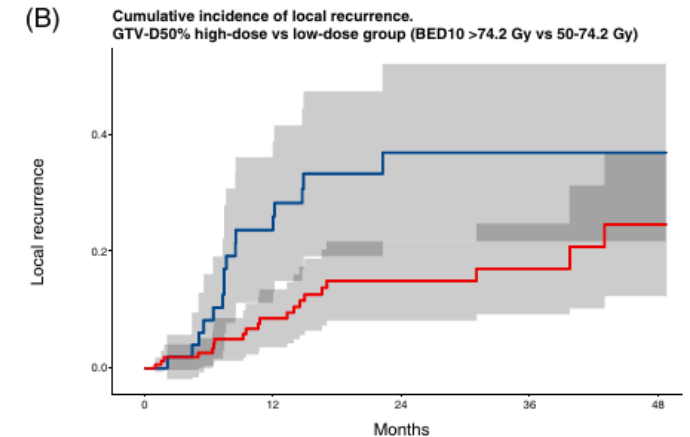
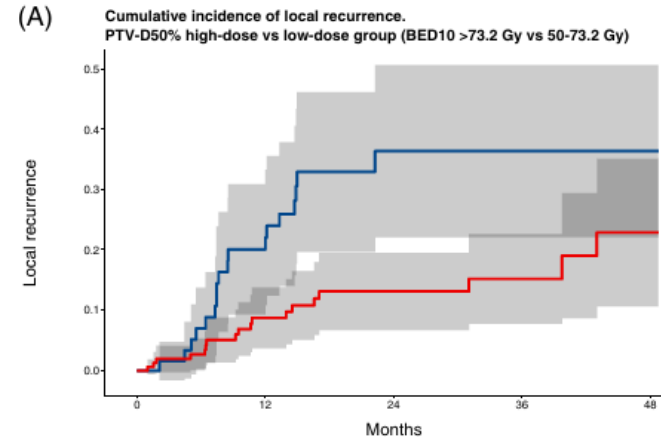
Most common prescription doses

- 10 x 5 Gy (n = 68, 31.2%)
- 5 x 7 Gy (n = 27, 12.4%)
- 5 x 8 Gy (n = 22, 10.1%)
- 10 x 4 Gy (n = 15, 6.9%)
- 7 x 5 Gy (n = 9, 4.1%)
- 3 x 12.5 Gy (n = 8, 3.7%)
- 5 x 10 Gy (n = 7, 3.2%)
- 9 x 5 Gy (n = 6, 2.8%)
- 3 x 10 Gy (n = 6, 2.8%)
- 8 x 5 Gy (n = 5, 2.3%)
- 12 x 4 Gy (n = 5, 2.3%)
- 8 x 7.5 Gy (n = 5, 2.3%)
- 5 x 9 Gy (n = 4, 1.8%)
- 6 x 6 Gy (n = 3, 1.4%)
- 12 x 5 Gy (n = 3, 1.4%)
- 3 x 12 Gy (n = 3, 1.4%)
- 4 x 7.5 Gy (n = 3, 1.4%)
- Other (n = 19, 8.7%)

Nebennierenmetastasen – DEGRO-Serie

- BED10 > 73,2 Gy in retrospektiver Serie mit besserer Kontrolle assoziiert.
 - Beispielsweise
 - 50 Gy in 10 Fraktionen
 - 36 Gy in 3 Fraktionen

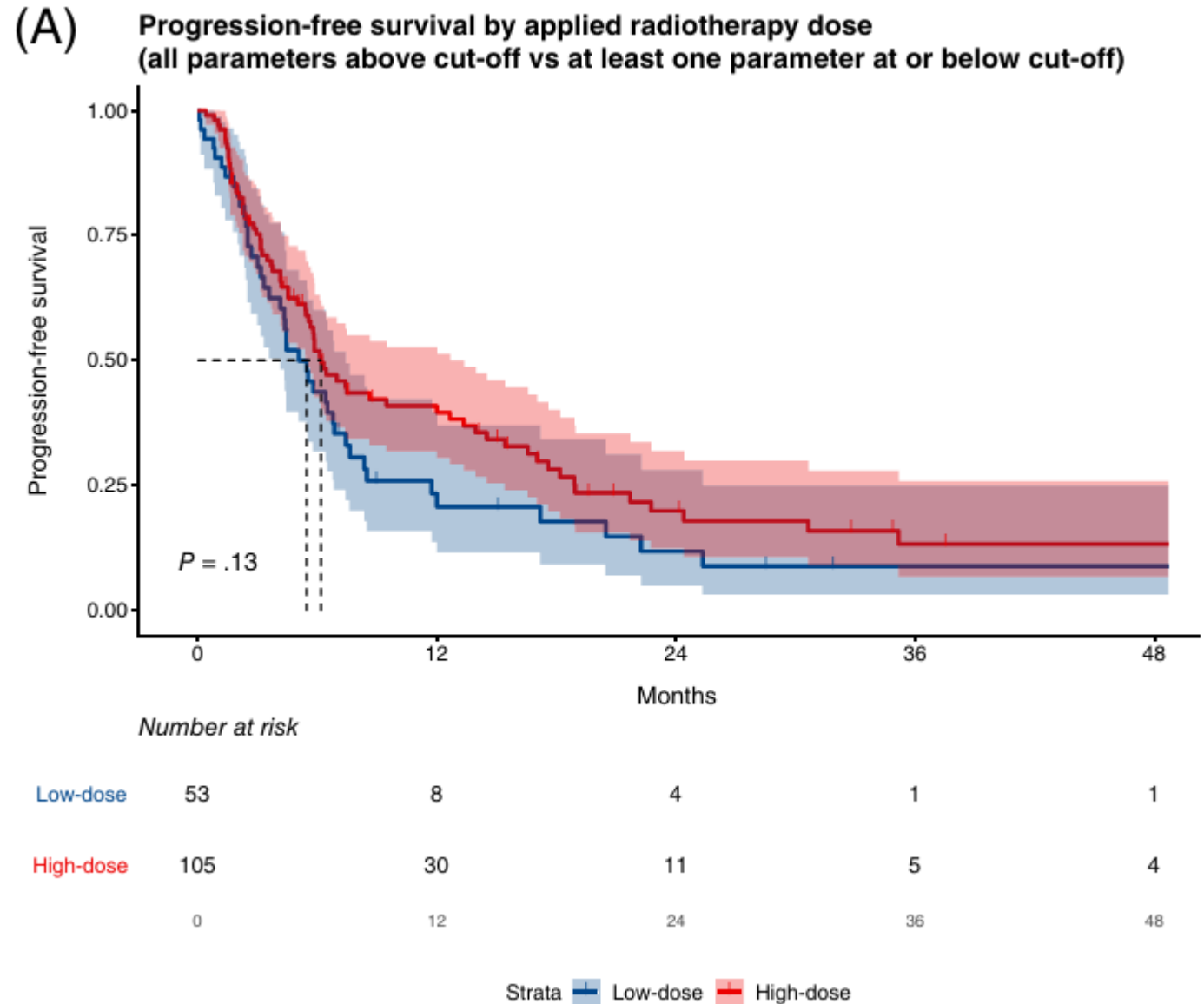
Referenzen: Eigene Daten



Nebennierenmetastasen – DEGRO-Serie

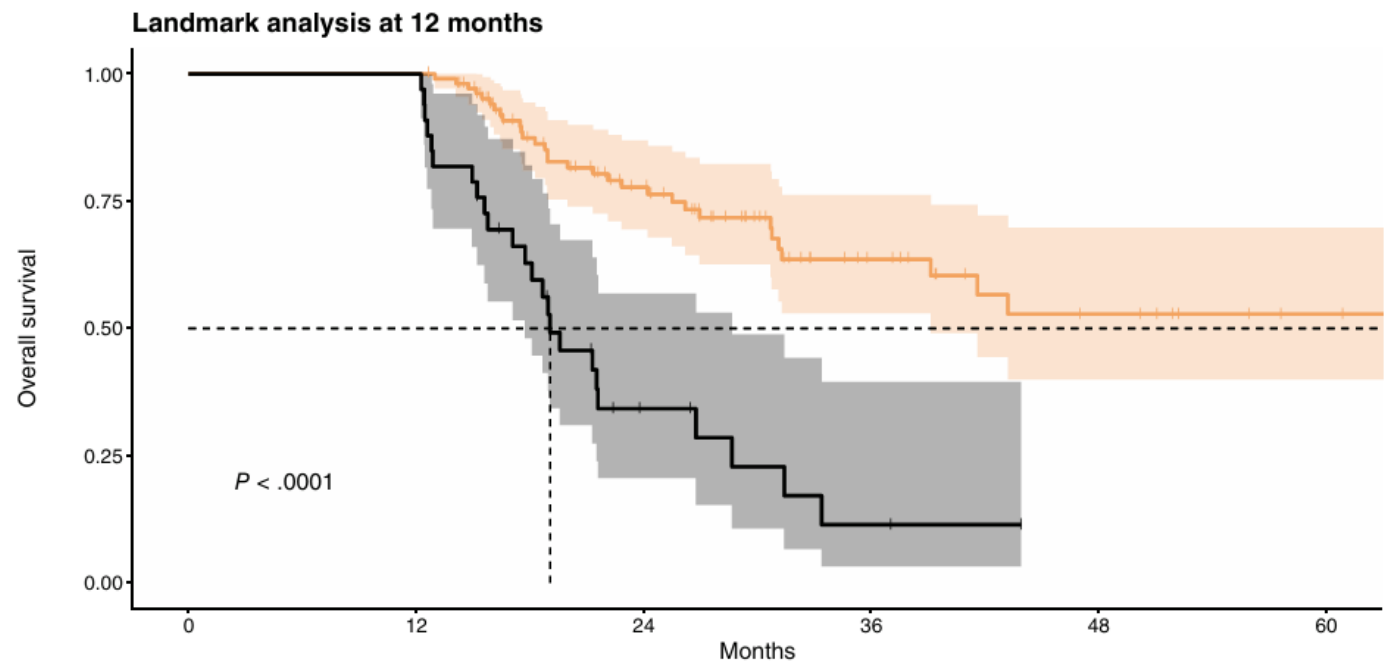
- PFS durch zusätzliche Fernmetastasierung insgesamt eingeschränkt
- Patienten teilweise nicht oligometastasiert

Referenzen: Buergy et al., 2022



Nebennierenmetastasen – DEGRO-Serie

- Bei Patienten mit langfristig kontrollierter Lokalsituation auch längeres Gesamtüberleben.



Number at risk

No local recurrence	107	107	57	23	13	7
Recurred	33	33	7	2	0	0
	0	12	24	36	48	60

Strata No local recurrence Recurred

Referenzen: Eigene Daten

Nebennierenmetastasen – Empfehlungen zur RT

- 2025er Practice Guideline (PRO)

Stereotactic Body Radiation Therapy for the Treatment of Adrenal Metastases — A Case-Based Radiosurgery Society Practice Guide and Review

Felix Ehret, MD,^{a,b,c,*} Daniel K. Ebner, MD, MPH,^d Tugce Kutuk, MD,^e Aria Shakeri, MD,^f Sabi Shrestha, MD,^g Karin A. Skalina, MD, PhD,^h Fatemeh Fekrmandi, MD, MS,ⁱ Simon S. Lo, MD,^j John L. Gore, MD, MS,^k Rupesh Kotecha, MD,^l Percy Lee, MD,^m Ben J. Slotman, MD, PhD,ⁿ Christoph Fürweger, PhD,^c Alexander Muacevic, MD,^c Shankar Siva, MBBS, PhD,^o and Krishna Reddy, MD, PhD^p

600 F. Ehret et al

Practical Radiation Oncology: November/December 2025

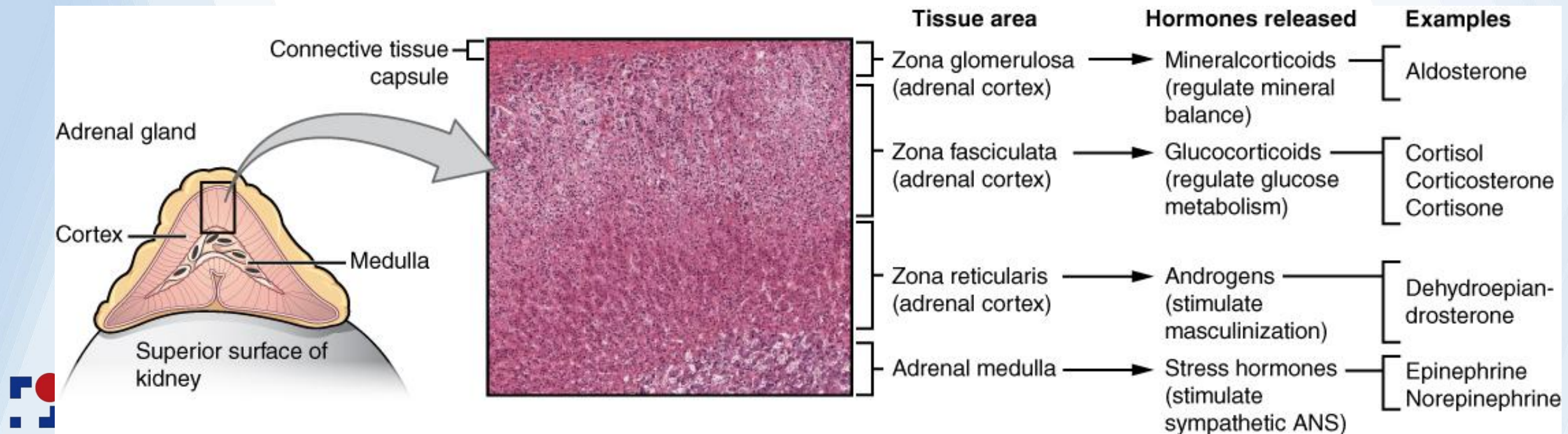
Table 1 Common adrenal stereotactic body radiation therapy dose concepts for metastases and organs at risk dose constraints

SBRT dose regimens					
Fractions	Dose per fraction (Gy)	Total dose (Gy)	Prescription isodose line* (%)	Biologically effective dose (Gy, α/β ratio: 10)	References
1	24-26	24-26	60-100	81.6-93.6	22,23,27
3	13-15	39-45	60-100	89.7-112.5	22,23,28
5	9-10	45-50	60-100	85.5-100.0	23,29,35
8	6-7.5	48-60	60-100	76.8-105.0	23,30,31
10	5-7	50-70	60-100	75.0-119.0	26,30-32

Referenzen: E

Nebennieren als OAR? Nebennieren(rinden)insuffizienz – Grundlagen

- Refresher Nebenniere
 - Rinde: Corticosteroide
 - Mark: Adrenalin, Noradrenalin
- Nebenniereninsuffizienz ist typischerweise die Nebennierenrindeninsuffizienz



Nebennieren(rinden)insuffizienz – Akutsituation erkennen

- Von einer Addison-/Nebennierenkrise muss ausgegangen werden, wenn ≥ 1 Typ A Kriterium und ≥ 2 Typ B Kriterien erfüllt sind:
- Typ A Kriterien:
 - Bekannte Nebenniereninsuffizienz oder kürzlich erfolgte Glukokortikoidtherapie wegen einer anderen Erkrankung
 - Hyponatriämie ≤ 132 mmol/l
 - Hyperkaliämie
- Typ B Kriterien:
 - Ausgeprägte körperliche Schwäche oder Fatigue
 - Bewusstseins Einschränkungen
 - Übelkeit und/oder Erbrechen
 - Fieber
 - Hypotension mit einem systolischen Druck ≤ 100 mmHg

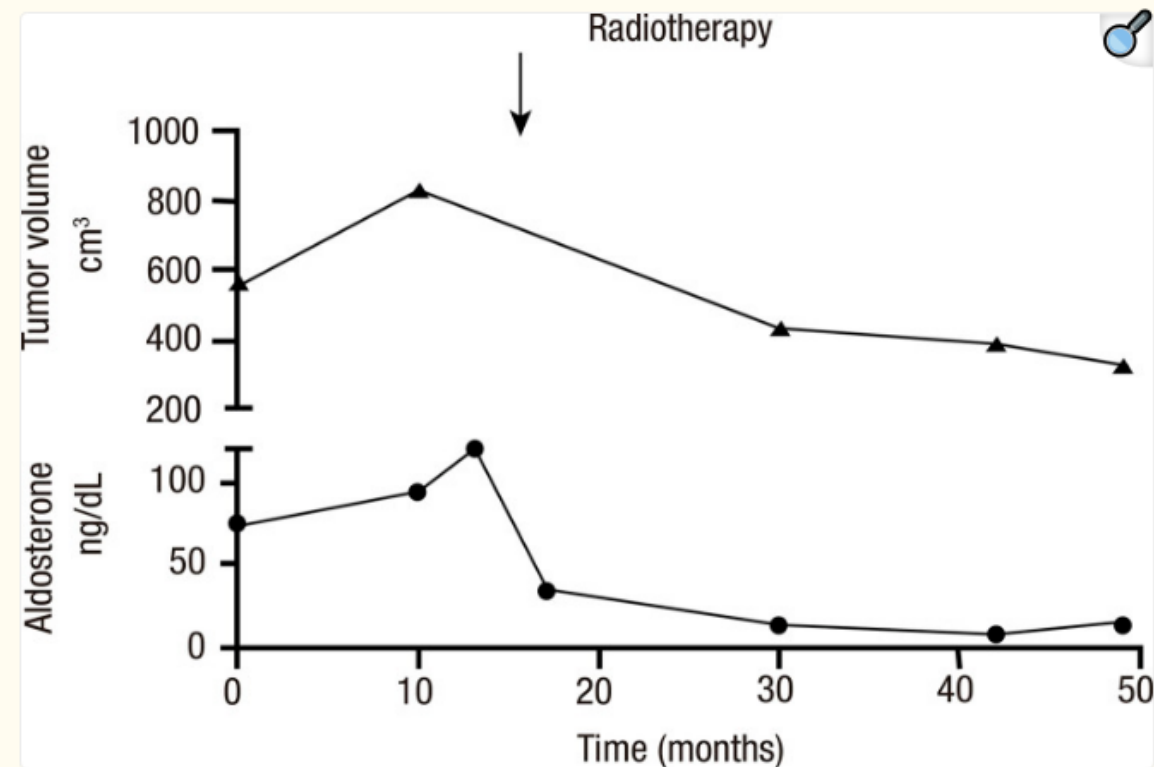
Referenzen: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie,
<https://www.endokrinologie.net/krankheiten-nebenniereninsuffizienz.php> (Zugriff Februar 2026)

Nebennieren als OAR

- Dosis die zur Reduktion der Hormonproduktion führt ist unbekannt
- Daten teils aus Case-Reports hormonproduzierender Tumoren, z.B. aldosteronsezernierendes adrenocorticales Karzinom (ACC)
- SBRT-Dosen hier 25-35 Gy in 5 Fraktionen

Referenzen: Mermejo et al., 2024; Mitchell et al., 2009

Figure 2. Line graph illustrating the progression of tumor volume (in cm³) and aldosterone levels (in ng/dL) over time, from diagnosis through posttreatment with stereotactic ablative radiotherapy. The graphs are presented concurrently to compare their respective trajectories.



Nebennieren als OAR

- Chirurgische Serien: 15-30 % Restgewebe muss erhalten bleiben aber auch geringe Insuffizienzrate (~20 %) bei unilateraler Resektion beschrieben
- DEGRO-Serie:
 - Risiko sehr gering bei unilateraler RT (~1 %, alle Fälle unter gleichzeitiger oder sequentieller Systemtherapie).
 - Bei bilateraler RT ist das Risiko deutlich höher ~5 % klinisch apparente Fälle
- In Serien mit enger Überwachung (Anbindung Endokrinologie)
 - 8/10 Fälle mit bilateraler RT entwickeln PAI
 - Mediane Zeit bis PAI: 6 Monate (max: 20 Monate)
 - Keine Fälle bei 46 Patienten mit unilateraler RT
- Zeitverzögerte Insuffizienz möglich (bis 2 Jahre Fälle beschrieben)

Referenzen: Brauckhoff et al. 2003; Mitchell et al., 2009; Buergy et al., 2021; Ehret et al., 2025; Herndon et al., 2023

Nebennierenmetastasen als Sanctuary Site

- Initiale These publiziert von Nguyen et al. im Jahr 2018
 - Sieben Jahre nach Zulassung des ersten CTLA-4-Inhibitors (Ipilimumab, FDA 03/2011)
 - Vier Jahre nach Zulassung des ersten PD-1-Inhibitors (Pembrolizumab, FDA 09/2014)

The Adrenal Gland as a Sanctuary Site of Metastases After Pembrolizumab Treatment: A Case Series

Michelle C. Nguyen, MD, MPH^a; Manisha H. Shah, MD^b; David A. Liebner, MD^b; Floor J. Backes, MD^b; John Phay, MD^b; and Lawrence A. Shirley, MD^b

- Insgesamt wenig Resonanz in der folgenden Literatur mit 12 zitierenden (gelisteten) Artikeln

Cited In for PMID: 30442730

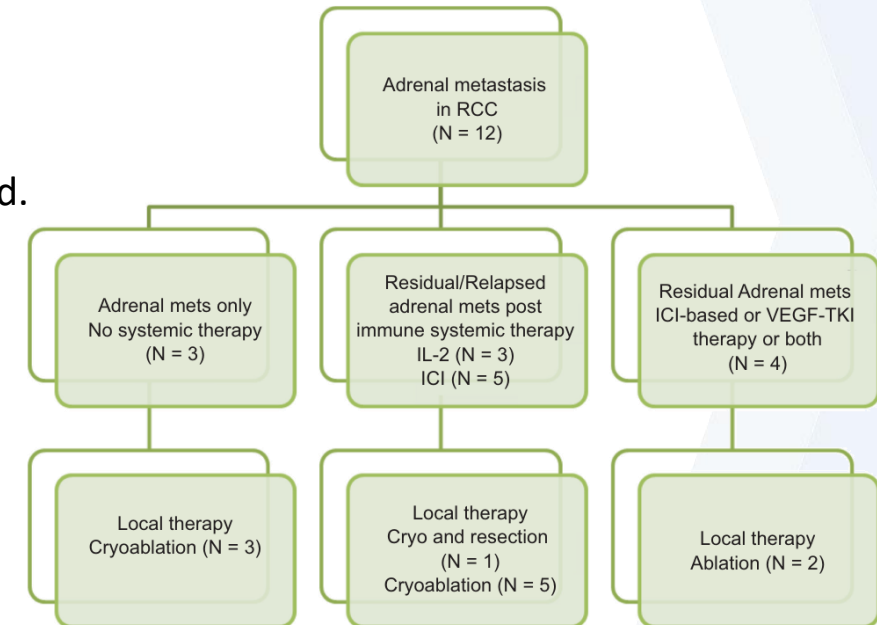
12 results

Referenzen: FDA prescription information ipiliumab-/nivolumab; Nguyen et al., 2018; PubMed-Suche Februar 2026

Nebennierenmetastasen als Sanctuary Site

- Übersicht der grundlegenden Publikationen

- Nguyen: Case-Serie 2018 mit drei Fällen (Melanome, Karzinom), die jeweils eine Adrenalektomie erhalten haben. These: Microenvironment könnte eine Sanctuary Site ermöglichen
- Vaishampayan: Case-Serie 2020 mit zwölf Fällen (alle RCC)
 - Umfangreiche molekulare Analyse:
 - No association with currently known genetic mutations was noted.
 - The immunosuppressive tumor environment milieu in adrenal cortex maybe potentially responsible for adrenal sites of metastases that are resistant to immune therapy.
- Cohen: Case-Serie mit fünf Fällen (alle MSI CRC)
 - Immuntherapie unterbrochen bei Progress i.d. NN (n=3)
 - Immuntherapie bei Toxizität abgebrochen -> Progress i.d. NN
 - Ein Fall mit suprimierten Antigen-Presentation-Pathways
 - Laut Autoren möglicherweise glukokortikoidbedingt
 - Überexpression von TSC22D3-Gen (Glukokortikoid-Target)



Nebennierenmetastasen als Sanctuary Site

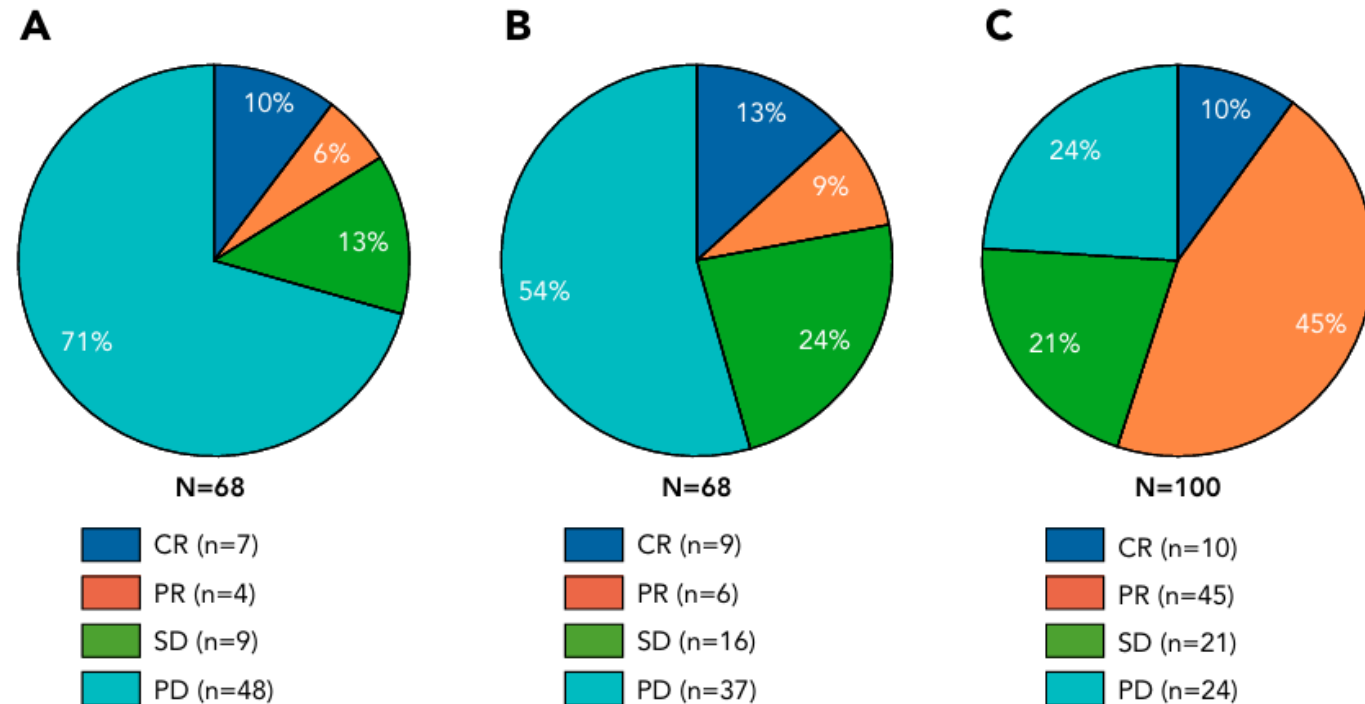
- Patterns of Failure-Analysen stützen die These beim NSCLC bislang nicht
 - Deng: 121 Patienten nach Upfront Immuntherapie bei Bronchialkarzinom, keine Hinweise auf erhöhte Inzidenz von Nebennierenläsionen
 - Heo: 63 Patienten nach protrahiertem Ansprechen mit Spätrezidiven unter Immuntherapie, keine Hinweise auf erhöhte Inzidenz von Nebennierenläsionen
 - Friedes: 298 Patienten ausgewertet, „Sites of progression“ insgesamt ohne Auffälligkeiten bzgl. der Nebenniere

Sites of progression (n = 393)	
Bone	62 (15.8)
Brain	40 (10.2)
Liver	29 (7.4)
Adrenal	22 (5.6)
Nonregional LNs	33 (8.4)
Lung parenchyma	90 (22.9)
Pleura/pericardium	39 (9.9)
Regional LNs	50 (12.7)
Other	28 (7.1)

Referenzen: Deng et al., BMC Cancer 2024; Heo et al., Scientific Reports; Friedes et al., Clin Lung Cancer

Nebennierenmetastasen als Sanctuary Site

- Patterns of Failure-Analysen bei anderen Tumoren zeigen stärkere Hinweise von Resistenzmechanismen: Melanome

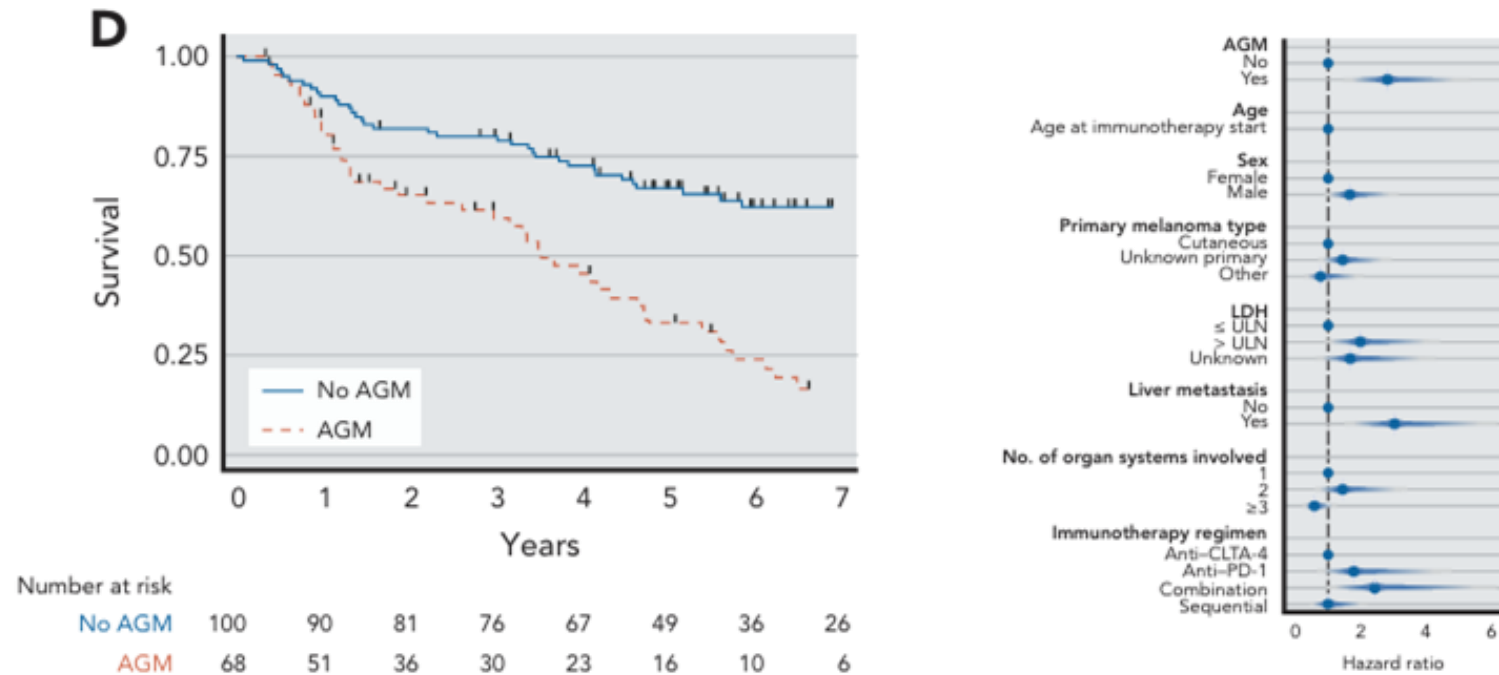


Referenzen: Borgers et al., 2021

Figure 1. Comparison of responses to immune checkpoint inhibitor therapy. Distribution of response rates are shown for (A) AGM and (B) other metastatic sites of patients with AGM, and for (C) metastatic sites of patients without AGM. All responses were determined by a consensus between the radiologist and the treating medical oncologist according to RECIST 1.1 criteria. Abbreviations: AGM, adrenal gland metastasis; CR, complete response; SD, stable disease; PD, progressive disease; PR, partial response.

Nebennierenenmetastasen als Sanctuary Site

- Mögliche Assoziation mit dem Gesamtüberleben bei Melanomen

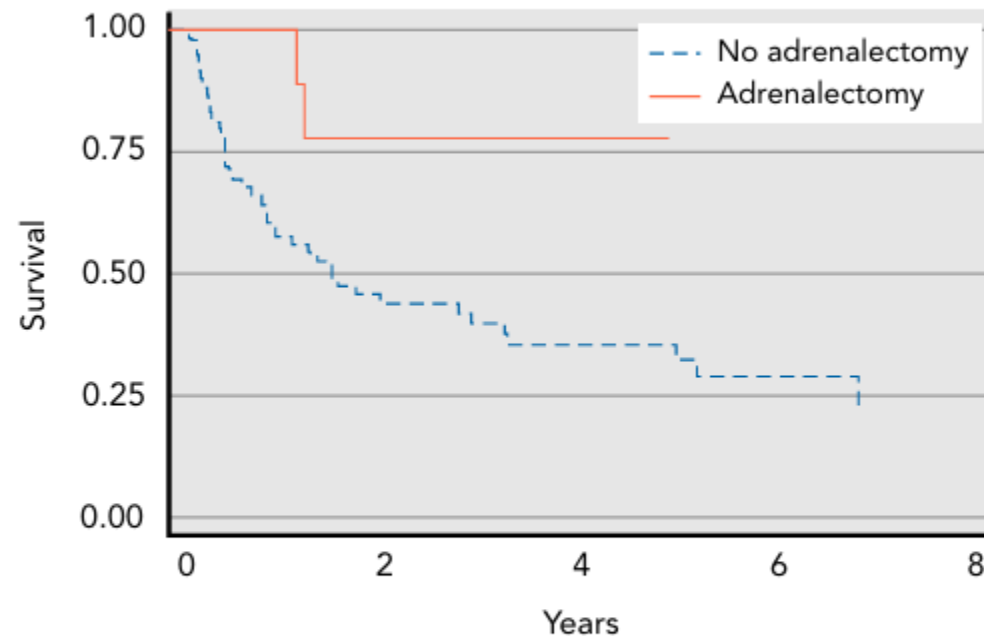


Referenzen: Borgers et al., 2021

Nebennierenmetastasen als Sanctuary Site

- Retrospektiv bestehen beim Melanom Hinweise einer Assoziation mit dem Gesamtüberleben (geringe Fallzahl, Risiko der Bias)

A



Referenzen: Borgers et al., 2021

Number at risk

No adrenalectomy

Adrenalectomy

59	34	24	19	16	11	6	4
9	9	5	3	3	0	0	0

DKFZ -Hector Krebsinstitut

dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim



UNIVERSITÄT
HEIDELBERG
ZUKUNFT
SEIT 1386

Nebennierenmetastasen als Sanctuary Site

- Nierenzellkarzinom – Sekundärauswertung der GETUG-AFU-26



Adrenal Metastases Are Associated with Poor Outcomes in Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in the GETUG-AFU-26 NIVOREN Phase 2 Trial

Emilien Billon^{a,}, Cécile Dalban^b, Stephane Oudard^c, Christine Chevreau^d, Brigitte Laguerre^e, Philippe Barthélémy^f, Delphine Borchellini^g, Lionnel Geoffrois^h, Sylvie Negrier^b, Florence Jolyⁱ, Antoine Thiery-Vuillemin^j, Marine Gross-Goupil^k, Frederic Rolland^l, Frank Priou^m, Hakim Mahammediⁿ, Florence Tantot^o, Bernard Escudier^p, Sylvie Chabaud^b, Laurence Albiges^p, Gwenaelle Gravis^a*

Referenzen: Billon et al., 2024

Nebennierenmetastasen – GETUG-AFU-26

Patients with glandular metastases

n = 217 (30.6%)

- Adrenal *n* = 127 (58.5%)
- Pancreatic *n* = 60 (27.5%)
- Thyroid *n* = 1 (0.5%)
- Ovarian *n* = 1 (0.5%)
- Breast *n* = 1 (0.5%)
- Prostate *n* = 1 (0.5%)
- Adrenal/pancreas *n* = 23 (10.5%)
- Pancreas/ovarian *n* = 1 (0.5%)
- Pancreas/thyroid *n* = 1 (0.5%)
- Adrenal/pancreas/thyroid *n* = 1 (0.5%)

Referenzen: Billon et al., 2024

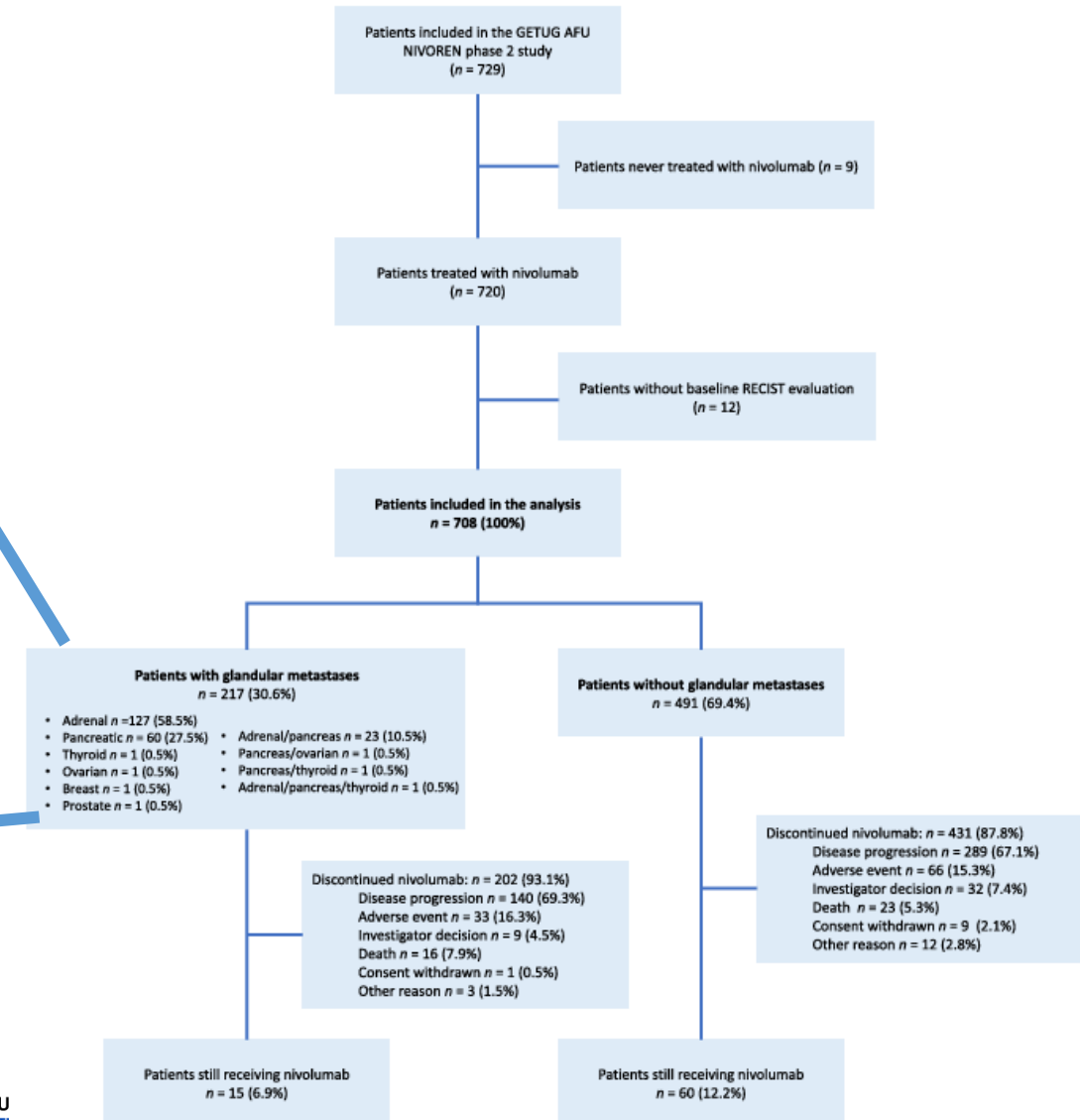
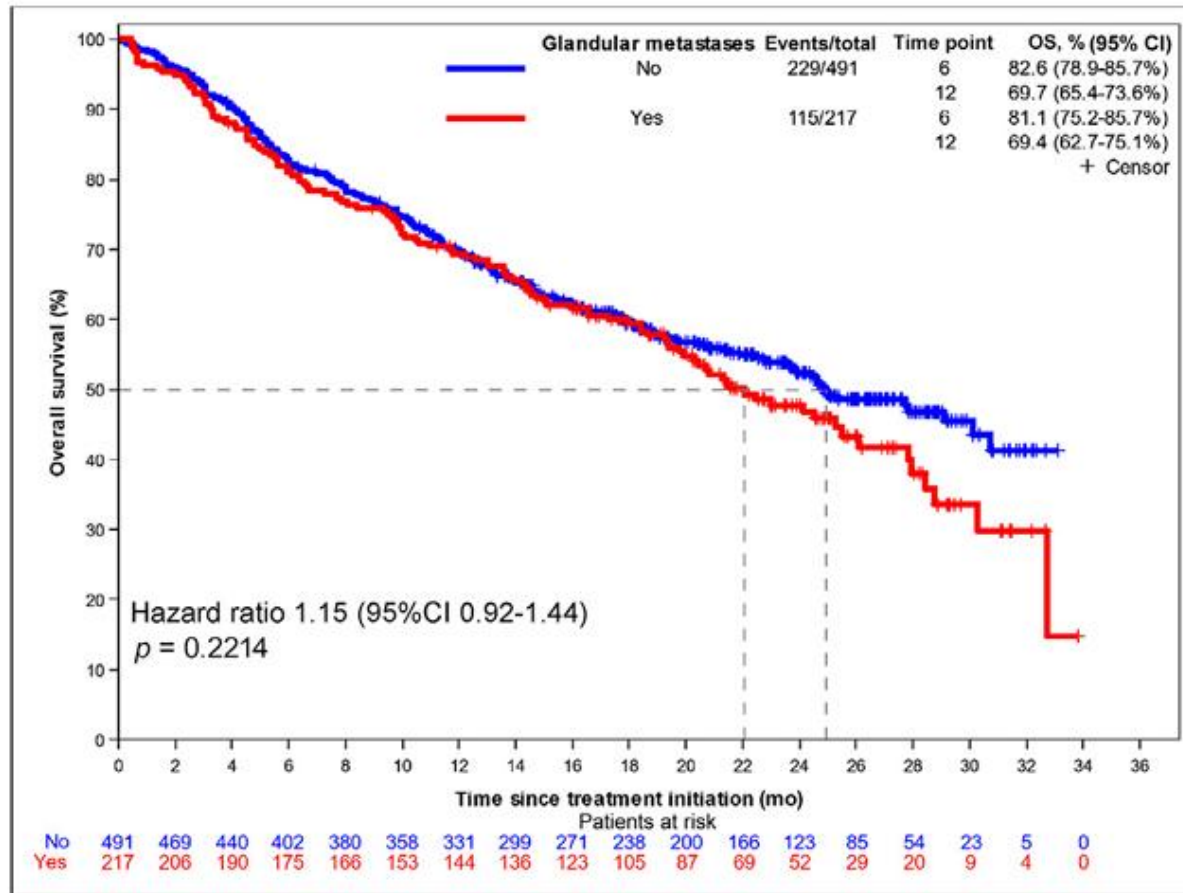


Fig. 1 – Study flowchart. RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Nebennierenmetastasen – GETUG-AFU-26

A



B

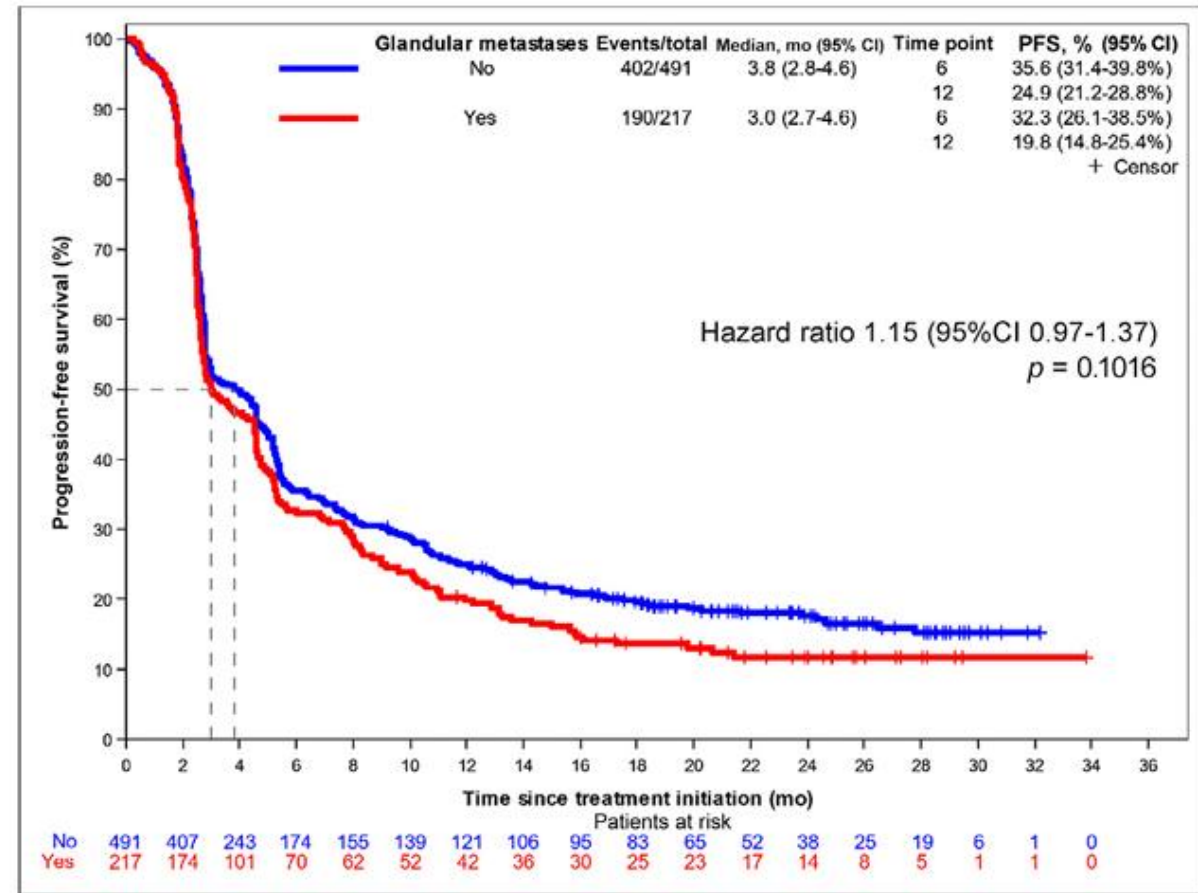


Fig. 2 – (A) Overall survival (OS) and (B) progression-free survival (PFS) in the entire cohort according to the presence or the absence of glandular metastases. CI = confidence interval.

Nebennierenmetastasen – GETUG-AFU-26

- NN-Metastasen uni- und multivariat mit schlechterem Outcome assoziiert
- Pankreasmetastasen in gleicher Studie mit besserem Outcome assoziiert (multivariate Analyse nicht mehr signifikant)

Referenzen: Billon et al., 2024

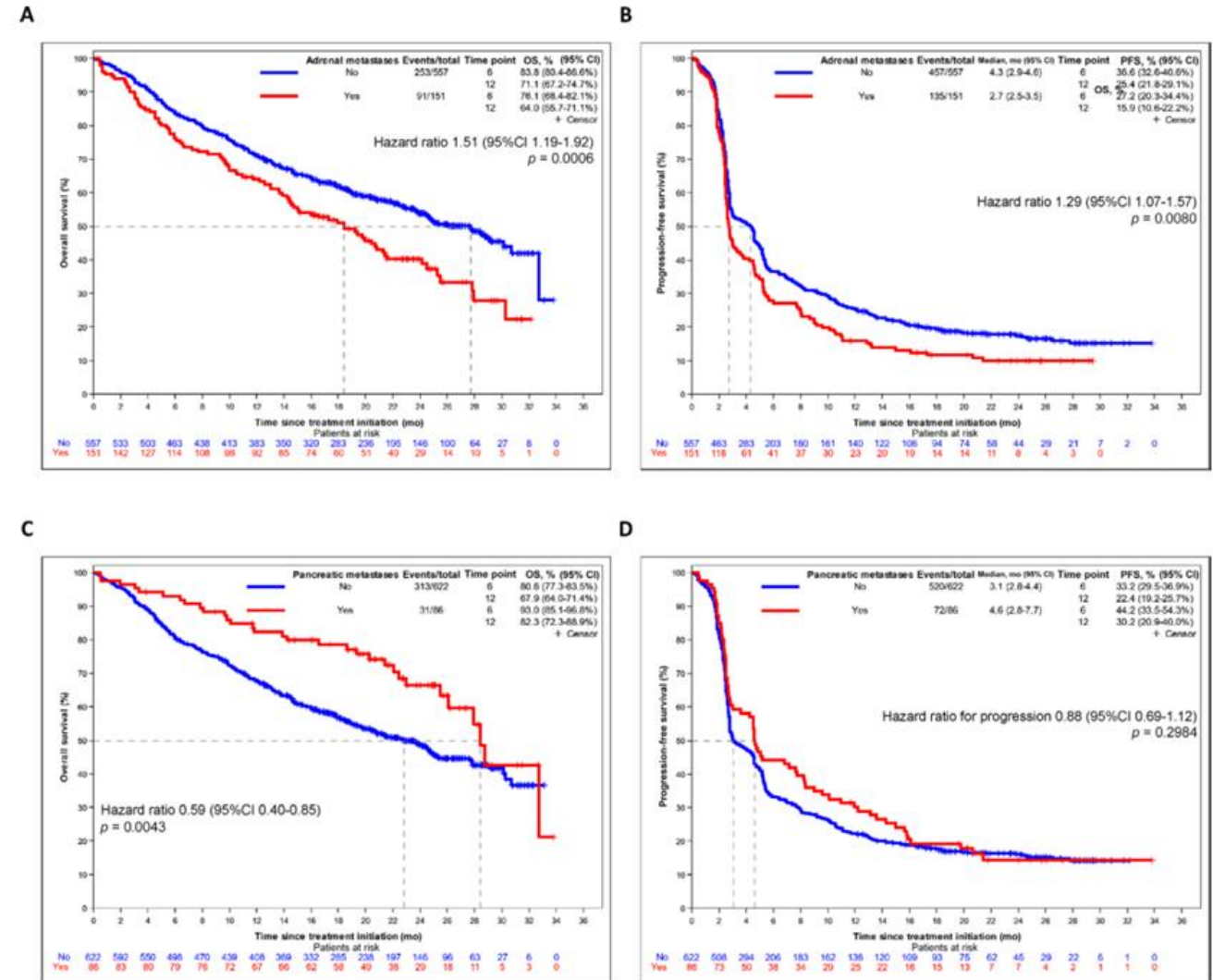


Fig. 3 – Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in the entire cohort according to the presence or absence of (A, B) adrenal metastases and (C, D) pancreatic metastasis. CI = confidence interval.

Nebennierenmetastasen – Diskussionspunkte

- Keine klare Evidenzlage beim Bronchialkarzinom zur These der Sanctuary Site
- Hinweise beim malignen Melanom und beim Nierenzellkarzinom auf eine schlechtere Prognose bei Vorliegen von NN-Metastasen liegen vor
- Es liegen aktuell noch keine klaren Hinweise darauf vor, dass eine gezielte Therapie der Nebennierenmetastasen bei der multipel metastasierten Erkrankung mit einer Verbesserung der Prognose einhergeht
 - Andere Biologie vs. Verschlechterung der Prognose durch spezifische Lokalisation, die durch Therapie adressiert werden könnte

Referenzen: /

A night photograph of a mountain landscape. A large, rugged mountain peak is visible in the background, its slopes covered in dense evergreen forests. At the base of the mountain, a small village or resort is illuminated by warm lights, with several buildings and a parking area visible. The sky is dark and filled with stars. The text "Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit" is overlaid in white at the bottom of the image.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit