

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse
Prof. Dr. med. Samuel Huber

Metabolic Syndrome Is Associated with Impaired Survival after Surgery for Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Fayez Rabah Fayez Awwad

aus Hamburg

Hamburg 2022

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 02.03.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jörg Heeren

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Jörg Schrader

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
Artikel- Metabolic syndrome is associated with impaired survival after surgery for pancreatic neuroendocrine tumors	4
Einleitung	16
Diskussion	18
Zusammenfassung	24
Abkürzungsverzeichnis	25
Literaturverzeichnis	26
Lebenslauf	29
Erklärung des Eigenteils an der Publikation	30
Danksagung	30
Eidesstattliche Erklärung	31

Metabolic Syndrome Is Associated with Impaired Survival after Surgery for Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Fayez Awwad^a Ann-Kathrin Ozga^b Tania Amin^a Catarina Schlueter^c
Sajeda Kailani^a Daniel Perez^d Stefan Wolter^d Guido Sauter^e Jakob Izbicki^d
Ansgar Wilhelm Lohse^a Joerg Schrader^{a, d}

^aI. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ^bInstitute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ^cClinical Cancer Registry, University Cancer Center Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ^dDepartment of General, Visceral and Thoracic Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ^eInstitute for Pathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Keywords

Pancreatic neuroendocrine tumors · Metabolic syndrome · Diabetes · Body mass index · Statin

Abstract

Introduction: Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are a heterogeneous group of neoplasms. Surgery is the only curative treatment option. However, our understanding of predictors of survival after surgery remains incomplete. The aim of the study was to evaluate metabolic syndrome (MetS) as a prognostic factor in pNET. **Methods:** In a retrospective single-center cohort study, we examined the influence of MetS in 120 patients with curative intended resection of pNETs on overall survival (OS), recurrence-free survival, and outcome after recurrence. **Results:** MetS was present in 32 patients (26.6%). Patients with MetS had an impaired OS after curative intended surgery compared to patients without MetS (median OS 72 months [95% CI 13.3–130.7] vs. not reached, $p < 0.001$). The shortest survival was observed in patients with MetS in the presence of oligometastatic disease at time of surgery. In a multivariable Cox regression analysis, MetS was identified as an independent risk factor for mortality (hazard ratio [HR] = 4.54, 95% CI [1.88–11.00], p

= 0.01). In our dataset, MetS was not associated with tumor recurrence or recurrence-free survival. Nevertheless, in patients with recurrence, MetS was associated with shorter time to recurrence (median 3.4 months, 95% CI [2.48–4.24], vs. 20.1 months, 95% CI [10.8–29.49], $p < 0.001$), and poor outcome (HR = 5.03, 95% CI [1.25–20.20], $p = 0.01$). **Conclusions:** We identified MetS as a negative prognostic factor after curative intended surgery for pNET. In particular, patients with oligometastatic disease might not benefit from extensive surgery in the presence of MetS. Furthermore, MetS had a strong impact on survival after recurrence.

© 2022 S. Karger AG, Basel

Introduction

Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are a heterogeneous group of neoplasms. They present 1%–2% of all pancreatic neoplasms and 7% of all neuroendocrine tumors. pNETs are classified as functional or nonfunctional tumors, where the majority (60%–90%) are nonfunctional [1]. Clinical presentation can be due to functional syndromes or local tumor mass complications while most of asymptomatic pNETs are detected by

chance with abdominal imaging for other reasons in otherwise asymptomatic patients [2]. Compared to tumors of the exocrine pancreas, pNETs are associated with less tumor-associated symptoms and longer survival, including a higher likelihood of curative surgical treatment [3].

Complete surgical resection of both primary tumor and local lymph node metastasis is the only potentially curative treatment in pNETs. Whether resection of distant metastasis can be performed in a curative intent, is still a matter of debate [1]. The choice of surgical procedure depends on the tumor size and location. This includes enucleation, middle pancreatectomy, pancreaticoduodenectomy, distal pancreatectomy, or total pancreatectomy [4]. Even after curative intended surgery, there is a relevant risk for recurrence of 13%–23% [5–8]. Accordingly, the 5-year survival rate after complete tumor resection has been recorded at 59%–86% [1, 5, 9, 10]. This rate decreases significantly in case of incomplete resection [11].

Despite a considerable amount of research, our understanding of the natural history and predictors of survival for pNETs remains incomplete. It has been reported that the main factors predicting survival after resection of pNETs were tumor grade, tumor size, presenting symptoms, lymph node involvement, and the presence of metastasis [9, 10, 12]. So far, these tumor-related factors have been in the focus of research. Still, systemic factors could influence prognosis as well. In this regard, C-reactive protein as a marker of systemic inflammation and the presence of diabetes has already been identified as a poor prognostic marker [13, 14]. In other tumor entities, obesity and metabolic syndrome (MetS) have increasingly been recognized as relevant prognostic factors, but have so far not been evaluated in neuroendocrine tumors.

MetS is defined by the presence of central obesity, elevated blood pressure (BP), elevated plasma glucose, and dyslipidemia. It is becoming increasingly common worldwide and is emerging as the dominant risk factor for cardiovascular events [15]. Although multiple factors contribute to MetS, the syndrome is relatively rare in the absence of excess body fat. Obesity thus can be considered the predominant driving force behind MetS [16]. In obese persons, excess adipose tissue releases a variety of factors that likely affect systemic metabolism. Among these are adiponectin, leptin, resistin, and inflammatory cytokines [17]. Although MetS has been primarily defined as a cardiovascular risk factor, other medical conditions such as gout, polycystic ovary syndrome fatty liver disease, and cancer have also been shown to be linked to MetS. In particular, MetS, obesity, and type 2 diabetes mellitus

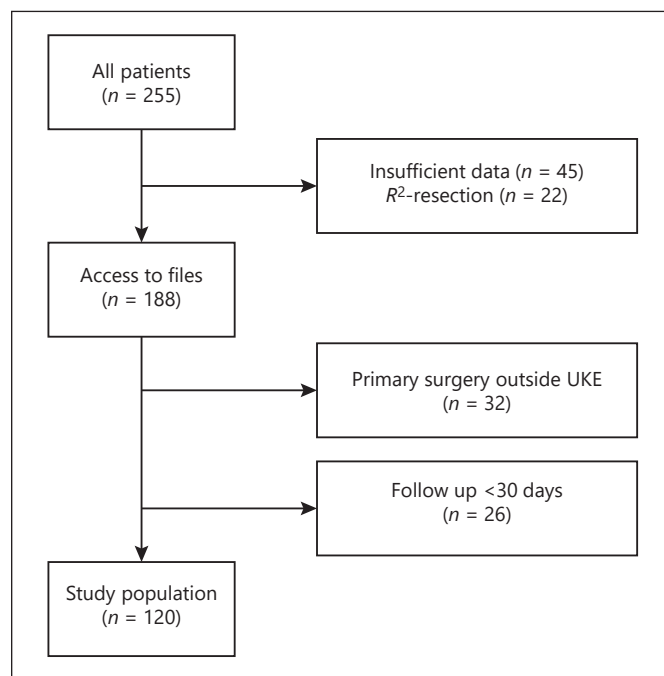


Fig. 1. Descriptive flow chart of patient recruitment for the study.

(T2DM) have been implicated as risk factors for both cancer incidence and disease recurrence in liver, colorectal, thyroid, pancreatic, and bladder cancer [18–20].

So far, limited data are available on the impact of MetS in pNETs. Santos et al. [21] were able to show that the prevalence of MetS is higher in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). Recently, the MetS has been identified as a risk factor for advanced tumor stage in GEP-NETs [21, 22]. However, no data are available on the prognostic impact of MetS on pNET. The aim of the present study was to examine the influence of MetS on overall survival (OS) and recurrence in pNETs.

Material and Methods

Study Population

We conducted a retrospective, explorative, follow-up cohort analysis of patients treated at the University Hospital Hamburg-Eppendorf from January 1999 to October 2019. Data collection and analysis followed the STROBE guidelines. Patients were identified by review of our pathological file records. The inclusion criteria were a histopathologically confirmed diagnosis of pNET and surgery with curative intention (R0 or R1) at our institution. The exclusion criteria were surgery of the primary tumor in another hospital or surgery in a palliative intention (R2). Patients with follow-up of less than 30 days were excluded from the analysis. From

a total number of patients identified with confirmed pNET ($n = 255$), those who did not fulfill the inclusion criteria or had insufficient data for analysis were excluded ($n = 135$) (Fig. 1). Retrospective data collection and anonymized data analysis were conducted in accordance with local government law (HmbKHG §12) without the requirement for informed consent.

Data for analysis were collected by both chart review of electronic patient files (from 2009 onwards) and of patient medical paper records (before 2009). All the available patient files were examined to ensure a minimal bias. Furthermore, general practitioners were contacted to follow-up patients who were not enrolled in the follow-up program ($n = 50$). This was performed through a detailed questionnaire, including the last date of contact, tumor status, tumor-directed therapies, and survival. The cutoff date was set for November 2019.

pNETs were classified according to WHO grading 2019 into G1 (<2 mitotic count; Ki-67 index <3%), G2 (2–20 mitotic count; Ki-67 index 3%–20%) and G3 (>20 mitotic count; Ki-67 >20%). Disease extension was classified according to M status into localized (M0) and advanced (M1). The primary endpoint of the study was OS as defined by the time between index surgery and the date of death of any reason. Recurrence-free survival (RFS), which was defined as the time between surgery and tumor recurrence, was the secondary endpoint.

Identification of MetS

MetS was classified according to the Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association/World Heart Federation/International Atherosclerosis Society/International Association for the Study of Obesity criteria [23]. Data regarding the waist circumference or blood lipid levels were not measurable retrospectively. Thus, we used body mass index (BMI) and intake of statins as surrogate parameters. Patients with pNETs were assessed for the presence or absence of MetS diagnostic components. These included elevated BMI, abnormal fasting plasma glucose (FPG), a positive history of T2DM, treatment with oral antidiabetic drugs, treatment with statins, elevated systolic and diastolic BP, or treatment with BP-lowering medication.

MetS was diagnosed by fulfilling at least 3 of the 4 following criteria:

1. BMI: Patients were classified into three categories according to BMI: normal weight (BMI <25 kg/m²), overweight (BMI 25–29.9 kg/m²), or obese (BMI >30 kg/m²). Obese patients were considered MetS candidates.
2. FPG or intake of glucose-lowering medications: Patients were classified according to FPG levels as follows: normoglycemic (FPG <100 mg/dL), impaired fasting glucose (IFG; FPG 100–126 mg/dL), T2DM (T2DM; FPG >126 mg/dL). Patients with IFG, T2DM, or ongoing treatment with glucose-lowering drugs were taken into consideration for the criteria of MetS.
3. BP or intake of BP-lowering medication: Patients with systolic BP >130 or diastolic BP >85 mm Hg or patients under BP-lowering medication were also taken into consideration.
4. Intake of statins: Since there has been no possibility to measure the blood lipid levels retrospectively, only patients with the intake of statins were considered as MetS candidates.

Statistics

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 25.0 (IBM, New York, USA). Categorical variables were summarized using absolute and relative numbers. χ^2 and Fisher exact tests were used to compare the clinicopathological characteristics and the categorical data of the groups (= patients with vs. without MetS). Differences between the two groups regarding continuous variables were assessed with the Mann-Whitney U test. Univariable and multivariable analyses to evaluate differences in survival between the groups were performed using Cox-proportional hazard model. Hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals are given. The proportional hazard assumption was checked using log-log-survival and was met for all analyses. Unadjusted survival probabilities for OS and RFS were estimated using the Kaplan-Meier. All analyses are of descriptive/exploratory nature, i.e., p values are only descriptive and no adjustment for multiple testing was conducted.

Results

Patient Characteristics

A total of 120 patients were included in this study with a median follow-up time of 33 months. Table 1 provides the demographic and clinical features of the patients enrolled in this study. Patients mean age at surgery was 57.9 years (range 21.9–82 years, SD = 13.56). The mean age for patients with MetS at surgery was 61.1 years, (range 32.7–82.2 years, SD = 13.37) while the mean age for patients without MetS at surgery was 56.5 years (range 21.1–80.01 years, SD = 13.4). There was a preponderance of males $n = 69$ (57.5%) in our cohort. In the whole cohort 74 patients had IFG ($n = 36$) or were pre-diagnosed with DM ($n = 38$). Patients with DM received either metformin alone ($n = 21$), metformin in combination with insulin ($n = 4$) or no antidiabetic medication ($n = 13$) at time of surgery.

MetS was diagnosed in 32 patients (26.6%), 19 with a BMI >30 kg/m² (59.4%), 32 with IFG or T2DM (100%), 16 with intake of metformin (50.0%), 28 patients with either systolic BP >130 mm Hg or diastolic BP >85 mm Hg (87.5%), 16 with intake of renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS) targeting BP-lowering medication (e.g., ACE inhibitors/sartans) (50.0%) and 19 with intake of statins (59.4%). The majority of patients with MetS were male (68.7%).

Tumor Characteristics and Mortality

Histopathological grading defined 64 patients graded G1 (53.3%), 39 patients graded G2 (32.5%) and 17 graded G3 (14.1%) (Table 2). Thirty patients had advanced disease with distant metastasis before surgery (25.0%), in-

Table 1. Clinicopathological characteristics of patients with and without MetS

Variables	N	Patients with MetS	Patients without MetS	p value
Total, n (%)	120	32 (26.6)	88 (73.4)	
Age, n (%)				
<60 yr	67	14 (43.8)	53 (60.2)	0.108
≥60 yr	53	18 (56.3)	35 (39.8)	
Sex, n (%)				
Female	51	10 (31.3)	41 (46.6)	0.133
Male	69	22 (68.7)	47 (53.4)	
BMI >30 kg/m ² , n (%)	28	19 (59.4)	9 (10.2)	<0.001
T2DM or IFG, n (%)	74	32 (100)	42 (47.7)	<0.001
Metformin medication, n (%)	25	16 (50.0)	9 (10.2)	0.004
Statin medication, n (%)	23	19 (59.4)	4 (4.5)	<0.001
Hypertension, n (%)	82	28 (87.5)	54 (61.4)	0.006
RAAS medication, n (%)	41			
ACE inhibitor	28	12 (37.5)	16 (18.2)	0.010
Sartan	13	4 (12.8)	9 (7.9)	0.786

Table 2. Histopathological characteristics of patients with and without MetS

Variables	N	Patients with MetS	Patients without MetS	p value
Total	120	32	88	
Tumor grade, n (%)				
G1	64	13 (40.6)	51 (58.0)	0.407 ¹
G2	39	12 (37.5)	27 (30.7)	
G3	17	7 (21.9)	10 (11.4)	
G1 versus G2 & G3	120	13 versus 19	51 versus 37	0.387 ¹
G1 & G2 versus G3	120	25 versus 7	78 versus 10	0.221 ¹
T-status, n (%)				
T1	51	11 (34.4)	40 (45.5)	0.619 ¹
T2	44	12 (37.5)	32 (36.4)	
T3	22	8 (25.0)	14 (15.9)	
T4	3	1 (3.1)	2 (2.3)	
N-status, n (%)				
N0	77	17 (53.1)	60 (68.2)	0.290 ¹
N1	43	15 (46.9)	28 (31.8)	
Metastasis, n (%)				
M0	90	23 (71.8)	67 (76.1)	0.907 ¹
M1	30	9 (28.2)	21 (23.9)	
Vessel invasion, n (%)				
V0	89	20 (62.5)	69 (78.4)	0.099 ¹
V1	31	12 (37.5)	19 (21.6)	
Lymph vessel invasion, n (%)				
L0	86	22 (68.8)	64 (72.7)	0.584 ¹
L1	34	10 (31.3)	24 (27.3)	
Nerve invasion, n (%)				
Pn0	102	27 (84.4)	75 (85.2)	0.778 ¹
Pn1	18	5 (15.6)	13 (14.8)	
Mean tumor diameter, cm		3.14 SD 2.37	2.69 SD 2.3	0.339 ²
Median tumor diameter, cm		2.8 IQR 2.85 ^a	2.15 IQR 1.8 ^a	0.208 ³

^a Median interquartile range (IQR). ¹ Fisher exact test was performed to obtain the descriptive p value. ² T test was performed to obtain the descriptive p value. ³ Mann-Whitney U Test was performed to obtain the descriptive p value.

Table 3. Histopathological characteristics of patients with and without T2DM

Variables	N	Patients with T2DM	Patients without T2DM	p value
Total	120	42	78	
Tumor grade, n (%)				
G1	64	20 (47.6)	44 (56.4)	
G2	39	14 (33.3)	25 (32.1)	0.473 ¹
G3	17	8 (19.1)	9 (11.5)	
G1 versus G2 & G3	120	20 versus 22	44 versus 34	0.357 ¹
G1 & G2 versus G3	120	34 versus 8	69 versus 9	0.261 ¹
T-status, n (%)				
T1	51	15 (35.7)	36 (46.2)	
T2	44	16 (38.1)	28 (35.9)	0.494 ¹
T3	22	10 (23.9)	12 (15.4)	
T4	3	1 (2.3)	2 (2.5)	
N-status, n (%)				
N0	77	22 (52.4)	55 (70.5)	
N1	43	20 (47.6)	23 (29.5)	0.048 ¹
Metastasis, n (%)				
M0	90	31 (73.8)	59 (75.6)	
M1	30	11 (26.2)	19 (24.4)	0.825 ¹
Vessel invasion, n (%)				
V0	89	28 (66.7)	61 (78.2)	
V1	31	14 (33.3)	17 (21.8)	0.168 ¹
Lymph vessel invasion, n (%)				
L0	86	27 (64.3)	59 (75.6)	
L1	34	15 (35.7)	19 (24.4)	0.188 ¹
Nerve invasion, n (%)				
Pn0	102	34 (81.0)	68 (87.2)	
Pn1	18	8 (19.0)	10 (12.8)	0.362 ¹
Median tumor diameter, cm		2.4 IQR (1.7) ^a	2.3 IQR (2.1) ^a	0.528 ²

^a Median Interquartile range (IQR). ¹ Fisher exact test was performed to obtain the descriptive p value. ² Mann-Whitney U Test was performed to obtain the descriptive p value.

cluding 9 with MetS (28.2%) and 21 without MetS (23.9%). We found no difference between patients with MetS and patients without MetS regarding tumor size, nodal status, presence of metastases, lymphatic, lymphovascular, or perineural invasion. Still, a trend towards increased vascular invasion (37.5% vs. 21.6%) was observed. There was no significant association between MetS, T2DM/IFG, BMI >30 kg/m², or hypertension with tumor size, nodal status, lymphatic vessel invasion, perineural invasion, or metastasis (data not shown). However, there was a significant association between T2DM (without considering patients with IFG) and the nodal status (Table 3).

During the observation period, 23 deaths occurred (12 patients with MetS and 11 patients without MetS). There was a significant higher mortality in males compared to females (18 vs. 5, $p = 0.034$). No difference in mortality was seen regarding tumor size, presence of metastases, and tumor recurrence. Eight of the deaths were tumor-

related (34.8%) and tumor-related deaths occurred more frequently in patients with MetS (15.6% [5 out of 32] vs. 3.4% [3 out of 88], $p = 0.031$).

OS and Recurrence

The presence of MetS was associated with impaired OS after curative intended surgery (HR = 5.10, 95% CI [2.19–11.90], median OS = 72 months, 95% CI [13.3–130.7], vs. not reached, $p < 0.001$) (Fig. 2a). Furthermore, this difference was also seen in patients with MetS after dividing the patients into subpopulations with localized disease ($n = 90$, HR = 6.6, 95% CI [2.78–19.17], median OS = 72 months, 95% CI [13.0–127.9], vs. not reached, $p < 0.001$) and advanced (e.g., oligometastatic) disease ($n = 30$, HR = 3.89, 95% CI [0.78–19.38], median OS not reached for both groups, $p = 0.075$) (Fig. 2b, c). Due to the small numbers of patients in the group with advanced disease no median OS could be defined and we only observed a trend

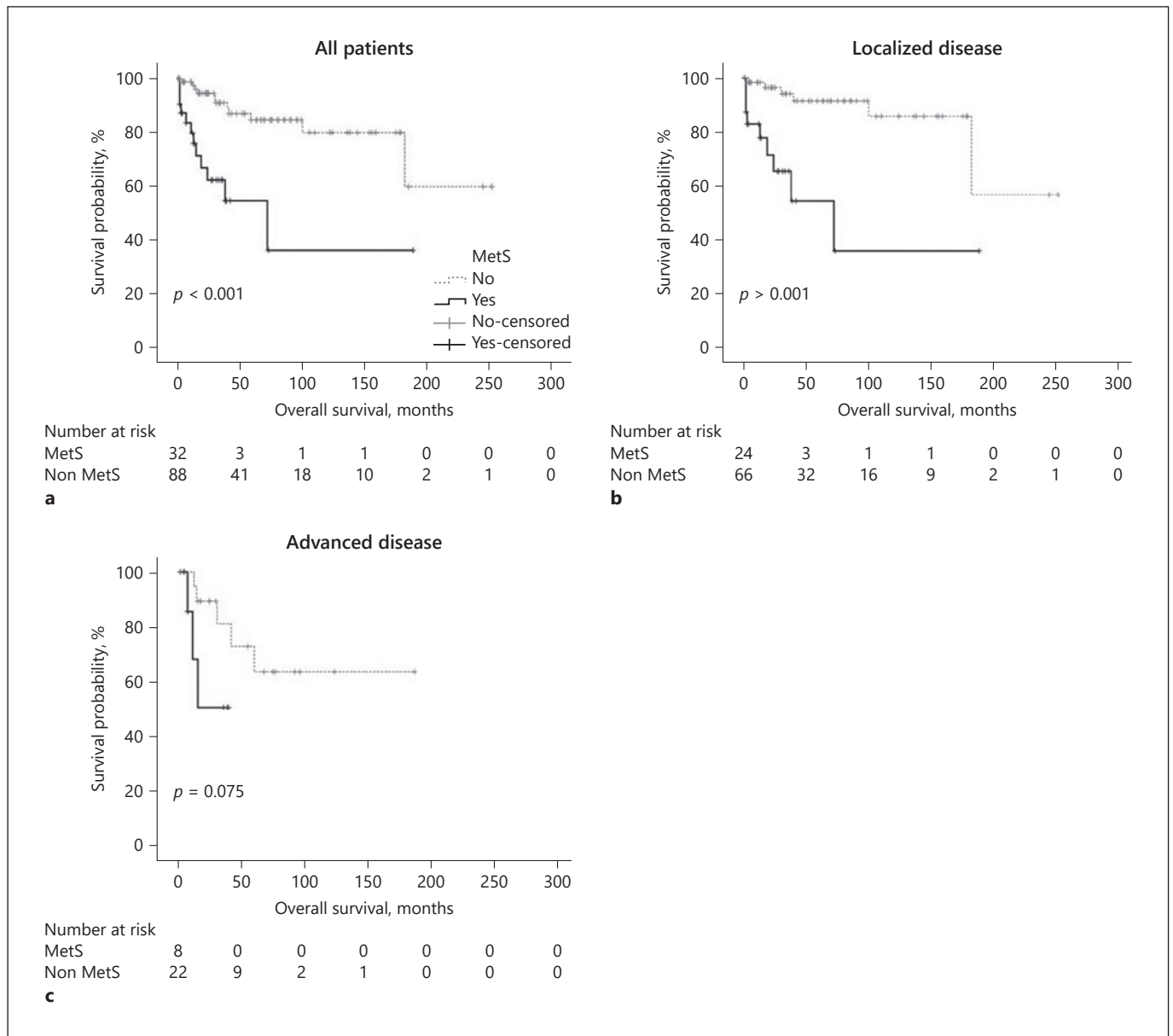


Fig. 2. Kaplan-Meier curves for OS in patients with or without MetS in the whole study population (**a**), in the subgroup of patients with localized disease (**b**), and in the subgroup of patients with advanced disease (**c**).

towards worse prognosis in patients with MetS. Utilizing mean OS instead of median OS to estimate impact of MetS in patients with advanced disease and MetS, we found a mean OS of only 25 months (95% CI [14.4–36.6]) in patients with MetS compared to 131 months (95% CI [92.0–170.1]) in patients without MetS.

Tumor recurrence after surgery occurred in 34 patients (28.3%) and was not different in patients with or without MetS (8 [25%] vs. 26 [29.5%] [$p = 0.819$]). We

observed no difference between patients with or without MetS regarding RFS (HR = 1.40, 95% CI [0.62–3.14], median RFS not reached for both groups, $p = 0.40$) (Fig. 3a). Accordingly, analysis of patient subgroups with localized disease ($n = 90$, HR 1.5, 95% CI [0.48–4.76], median RFS not reached for both groups, $p = 0.48$) (Fig. 3b) and advanced disease ($n = 30$, HR = 1.91, 95% CI [0.59–6.16], median RFS 6 months, 95% CI [4.61–11.8] vs. 23 months, 95% CI [7.84–38.16], $p = 0.27$) (Fig. 3c) did not reveal a

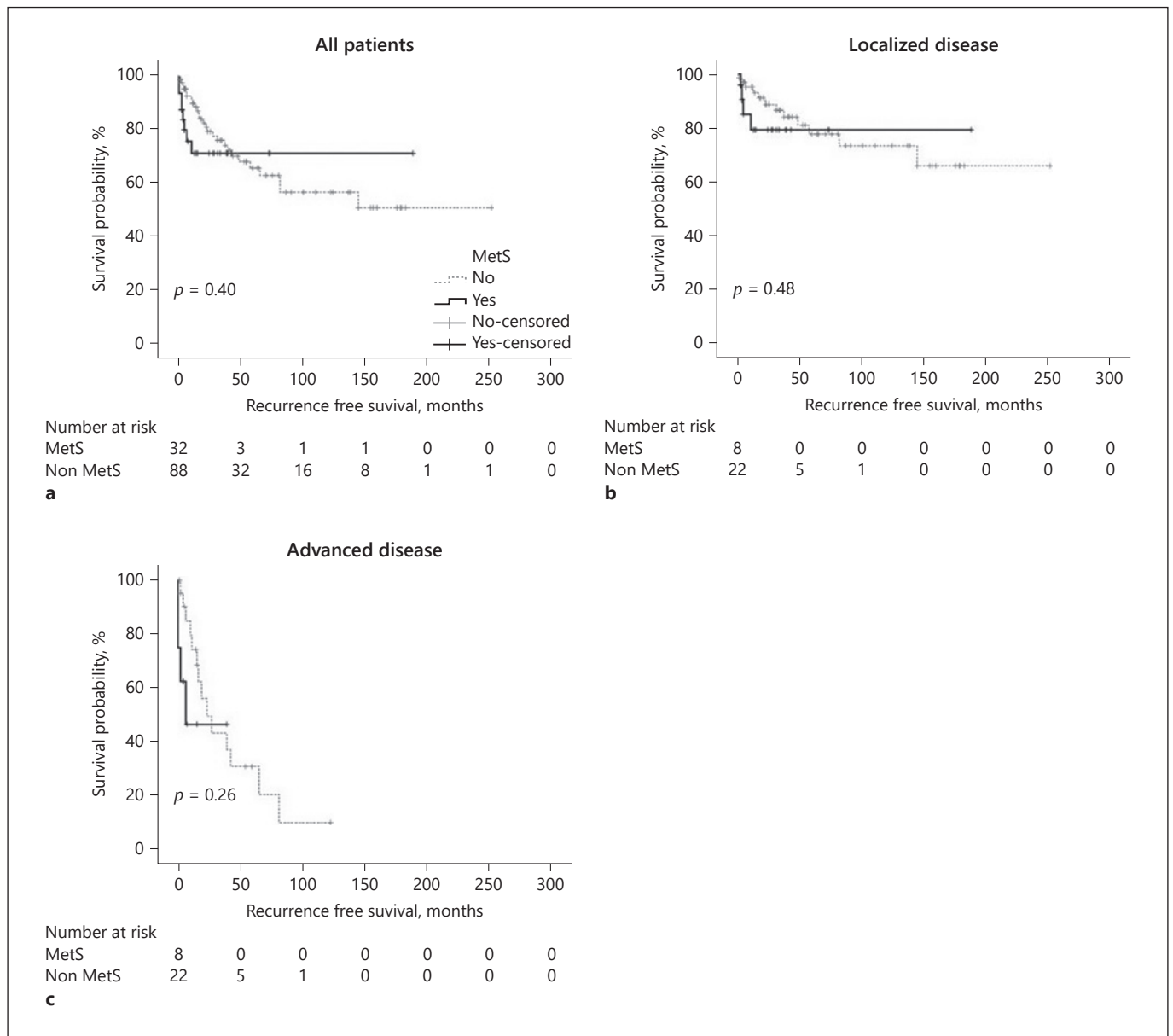


Fig. 3. Kaplan-Meier curves for RFS in patients with or without MetS in the whole study population (**a**), in the subgroup of patients with localized disease (**b**), and in the subgroup of patients with advanced disease (**c**).

difference for the presence or absence of MetS either. As expected, RFS was shorter in patients with curative intended resection in advanced disease compared to localized disease (HR 5.30, 95% CI [2.64–10.61], median RFS 23 months vs. not reached, $p < 0.001$).

In patients with tumor recurrence ($n = 34$), we observed a poor outcome for patients with MetS ($n = 8$): HR = 5.03 (95% CI [1.25–20.20]), median OS 19 months (95% CI [3.5–34.16] vs. not reached), $p = 0.01$ (Fig. 4a).

Furthermore, patients with MetS had a shorter time to recurrence (TTR) than patients without MetS (HR = 8.90, 95% CI [3.06–25.92], median TTR 3.4 months, 95% CI [2.48–4.24], vs. 20.1 months, 95% CI [10.8–29.49], $p < 0.001$) (Fig. 4b) and shorter OS after diagnosis of recurrence (HR = 3.09 [0.82–11.64], median OS after recurrence 9 months, 95% CI [4.08–13.92], vs. not reached, $p = 0.078$) (Fig. 4c).

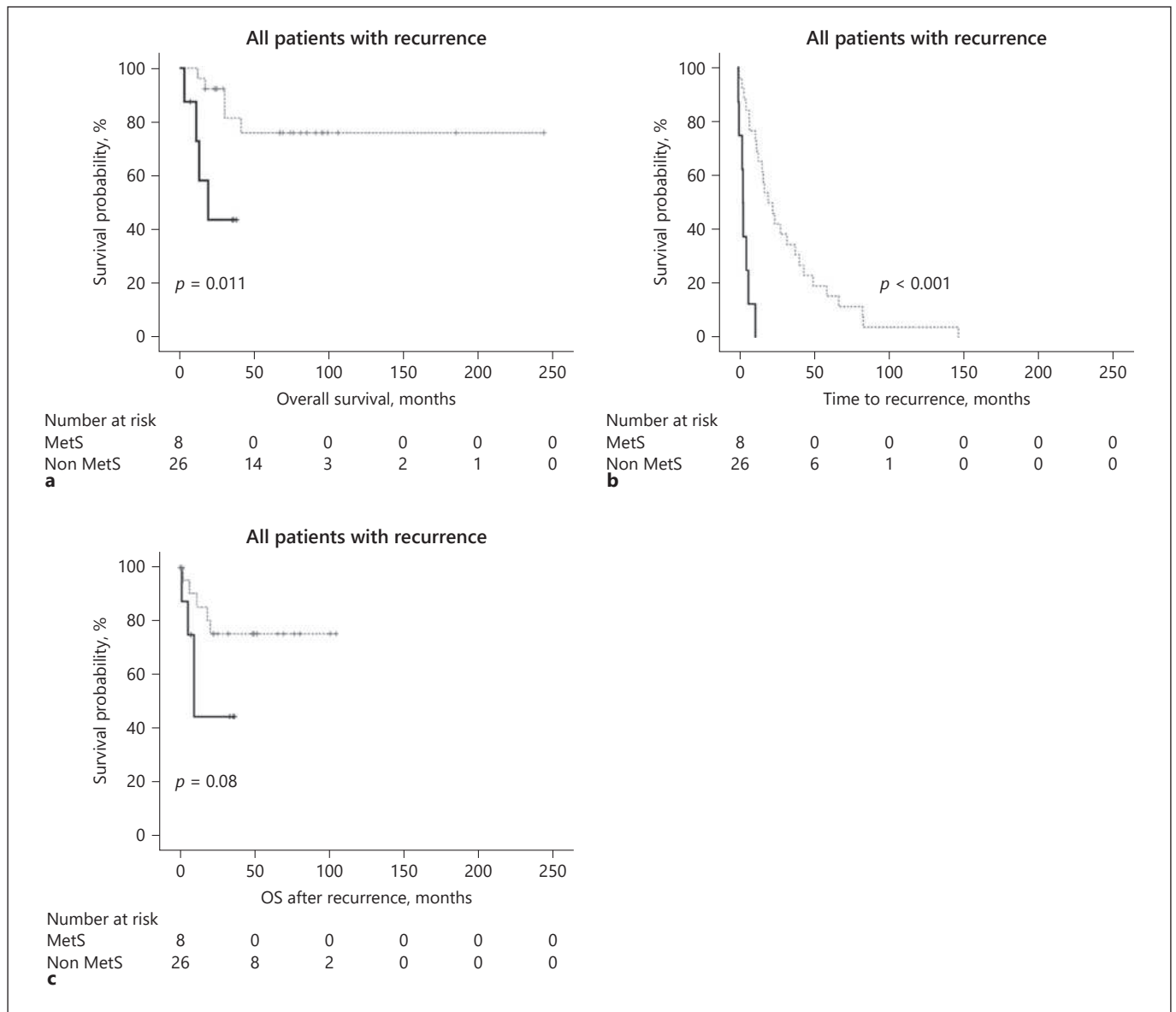


Fig. 4. Kaplan-Meier curves for OS in patients with or without MetS diagnosed with a recurrence (**a**), for TTR in patients with or without MetS (**b**), and for OS after diagnosis of recurrence in patients with or without MetS (**c**).

Risk Factors for Mortality

Patients with MetS showed a 5.1-fold increased hazard for mortality compared to patients without MetS (Table 4). Analysis of individual MetS components in a univariable Cox regression model identified the presence of IFG and T2DM, hypertension, and intake of statins as relevant risk factors for mortality with HR of 3.18 (95% CI [1.224–10.27], $p = 0.022$), 2.97 (95% CI [1.1–9.25], $p = 0.046$), and 9.29 (95% CI [3.98–21.62], $p < 0.001$), respectively. For patients with BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ or with an intake

of metformin or ACE inhibitors/sartans BP-lowering medications, there seems to be no significant association with OS. After Bonferroni correction for multiple testing, only MetS and statin use were significantly associated with an increased risk for mortality. No relevant differences regarding the risk for recurrence with regard to the presence of MetS or any of its components were found (data not shown).

In our cohort TNM status was not associated with increased HR for mortality (Table 5). Instead, age (HR

Table 4. Univariable Cox regression analysis for mortality in patient with MetS

Variables	Comparison	HR (95% CI)	p value
MetS	Yes versus no	5.10 (2.19–11.90)	<0.001
BMI >30 kg/m ²	Yes versus no	1.36 (0.53–3.49)	0.521
IFG, T2DM	Yes versus no	3.18 (1.224–10.27)	0.022
Intake of metformin	Yes versus no	2.59 (0.69–6.99)	0.194
Hypertension	Yes versus no	2.97 (1.1–9.25)	0.046
Intake of RAAS medication	Yes versus no	1.65 (0.67–4.08)	0.269
Intake of statins	Yes versus no	9.29 (3.98–21.62)	<0.001

1.053, 95% CI [1.02–1.09], $p = 0.005$), male sex (HR 3.14, 95% CI [1.16–8.49], $p = 0.024$) and G-status (HR 2.73, 95% CI [1.56–4.76], $p < 0.001$) seem to be relevant risk factors for mortality. After multivariable analysis MetS was identified as an independent risk factor for mortality in pNET patients (HR 4.54, 95% CI [1.88–11.00], $p = 0.01$). MetS had a stronger impact on survival than age (HR 1.044, 95% CI [1.01–1.08], $p = 0.016$), male sex (HR 2.69, 95% CI [0.97–7.46], $p = 0.057$) and G-status (HR 1.95, 95% CI [1.11–3.41], $p = 0.02$).

Discussion

MetS is a highly prevalent and well-established risk factor for cardiovascular diseases. In addition, MetS has been identified to be associated with tumor development, therapeutic response, and prognosis in various cancers. We here provide the first study on MetS and prognosis in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. After initial curative resection, MetS was found to be associated with impaired OS, early recurrence, and poor survival after recurrence.

In our study, a total of 120 patients with pNETs were enrolled and divided into 2 groups according to whether the patients were diagnosed with MetS or not. The prevalence of MetS in the cohort was 26.6%, which is in line with the prevalence in the general population [24, 25]. Although MetS has been shown to be associated with risk of development of cancer in other tumor entities [18], a similar prevalence in our cohort to that in the general population, suggests no increased risk of pNET development in patients with MetS. Still this hypothesis needs to be addressed in a larger case-control study. Our findings are in contrast to recent data from Santos et al. [22], who could show that patients with neuroendocrine tumors had a prevalence of 42.5% for MetS. As this study included all patients regardless of tumor status (i.e., curative and palliative treatment) and

Table 5. Univariable and multivariable Cox regression analysis for mortality in patient with MetS

Variables	Univariable analysis HR (95% CI)	Multivariable analysis HR (95% CI)	p value
MetS	5.10 (2.19–11.90)	4.54 (1.88–11.00)	<0.001 ¹ 0.01 ²
Age	1.05 (1.02–1.09)	1.04 (1.01–1.08)	0.005 ¹ 0.016 ²
Male sex	3.14 (1.16–8.49)	2.69 (0.97–7.46)	0.024 ¹ 0.057 ²
G-status	2.73 (1.56–4.76)	1.95 (1.11–3.41)	<0.001 ¹ 0.02 ²
T-status	1.38 (0.85–2.24)	–	0.20
N-status	1.70 (0.75–3.86)	–	0.46
M-status	1.86 (0.78–4.40)	–	0.16

¹ Univariable Cox regression analysis. ² Multivariable Cox regression analysis.

from different primary sides, a direct comparison of the two studies is difficult.

In a recent study, Fan et al. [14] observed that pNET patients with a diagnosis of T2DM had higher proportions of metastases, nerve invasion, and grade 3 tumors than nondiabetic patients. Although T2DM was associated with shorter OS in all patients, this was not an independent risk factor after adjusting for tumor stage [14]. T2DM or IFG was diagnosed in 100% of patients with MetS and in 48% of patients without MetS in our study. However, besides an association with nodal status, we did not observe an association between T2DM and metastasis, nerve invasion, or tumor grading. The results from our cohort and from the study in the Chinese population of Fan et al. [14] might differ since their study included pNET patients with curative as well as palliative intended treatment.

One of the main findings of our study was the poor OS in patients with MetS. In contrast to the study by Fan et al. [14], this adverse outcome was observed both in patients with localized (M0) as well as patients with advanced (M1) tumor stages. In particular, patients with MetS and advanced disease had a very short OS of only 25 months after surgery. Accordingly, the HR for mortality was significantly higher in patients with MetS. Compared to a relative risk for all-cause mortality in the general population with MetS of 1.46, we found a 3-fold higher HR for mortality in patients with MetS in our study [24, 25]. So far, the strongest predictor for survival in pNET patients is tumor grading. As we noticed a trend towards higher grading in patients with MetS, this might be one reason for impaired survival in pNET patients with MetS. This trend for higher grading in patients with MetS has already been reported previously in a cohort of 134 patients with GEP-NET [22].

Our findings demonstrated the particular poor prognosis of patients with MetS and pNET. Prospective data with matched controls are warranted to clearly define the contribution of cardiovascular disease, metabolic disturbances after pancreatic surgery, and progression of pNET to the observed increased mortality risk in patients with pNET and MetS. This information would then help to define patients at particular high risk for adverse outcomes, which might not benefit from extensive pancreatic surgery.

Although MetS did not influence the risk of recurrence in our study, MetS was associated with earlier recurrence and worse prognosis after recurrence compared to non-MetS. To the best of our knowledge, our study is the first to demonstrate an association between MetS and TTR as well as OS after recurrence in patients with pNETs. The similar risk of recurrence in patients with and without MetS suggests that recurrence is more likely related to genetic determinants for recurrence and metastases, rather than to the presence of MetS. Nevertheless, the significant shorter TTR in patients with MetS point to a tumor-promoting role for MetS in pNET. As pNET in general do not harbor mutations in classic oncogenes, they still depend on external factors for stimulation of growth. Thus, soluble factors associated with MetS-like adipokines and inflammatory cytokines could be responsible for accelerated growth of pNET recurrence [26]. Supporting this hypothesis, we observed a trend towards higher grading in tumors from patients with MetS. Likewise, response to therapy might be influenced by adipokines as well. Indeed, it has been shown in a melanoma model, that leptin and

resistin can induce resistance towards dacarbazine – a commonly used chemotherapy agent in pNET [27]. This can only be speculated on, as no study has so far addressed the role of adipokines and inflammatory cytokines in pNET.

Analysis of single MetS components revealed that IFG/TDM2, hypertension, and use of statins are associated with an increased hazard for mortality in pNET patients after curative intended surgery. The poor prognostic role for IFG/T2DM and hypertension in cancer patients has been well established [28], whereas the role of statins is controversial. Statin use has been linked to decreased incidence, decreased mortality, and increased chemotherapy response in various cancer entities [29]. Indeed, statins can augment the response of everolimus therapy in neuroendocrine tumor cells in vitro [30]. On the other hand, a recent study on the impact of statin use in NET patients showed a tendency towards increased mortality rate in statin users among patients with lung NET and GEP-NET [31]. As the study by Herrera-Herrera-Martinez et al. [31] did not record data on the cause of death, it is still a matter of debate, whether this mortality reflects the increased cardiovascular mortality of the underlying disorder leading to statin use or rather a direct effect on the course of the tumor disease in these patients. Thus, further studies are needed to clarify the role of statins in GEP-NET patients.

Another medication often used in patients with MetS is metformin. Recent studies have shown a decreased risk of neuroendocrine tumors and enhanced treatment responses in pNET patients when on co-medication with metformin [32]. This was reflected in our study: despite the increased mortality risk for patients diagnosed with T2DM, treatment with metformin was not associated with an increased hazard for mortality. The same is true for treatment with modulators of the RAAS (e.g., ACE inhibitors and sartans). Despite a high risk for mortality in patients with hypertension, this was not observed in the subgroup of patients on ACE inhibitor or sartan treatment. A recent review attributed a lower cancer incidence and a better cancer prognosis (including treatment response) to the intake of RAAS modulating drugs [33]. In addition, the ACE inhibitor enalapril has been shown to reduce growth and progression of pNETs in a MEN1 mouse model [34]. Thus, a protective effect of RAAS inhibition on pNET progression is possible.

The retrospective design and the potential bias regarding diagnosis of MetS are the main weak points of our study. As specific information on blood lipids and waist

circumference were not available retrospectively in the majority of patients, we used statin medication and BMI as a surrogate parameter. This might have led to over- or underestimation of the prevalence of MetS in our study. Furthermore, a reevaluation of the patients after surgery to determine the effect of weight loss and possible lifestyle modification influencing individual factors of MetS was not performed.

In summary, we identified MetS as a poor prognostic factor in pNET patients after curative intended surgery. More particularly, MetS has a negative impact on survival after surgery in patients with advanced (e.g., oligometastatic) disease and in patients with recurrent tumor disease. Further prospective studies are needed to confirm direct tumor-promoting effects of MetS and to define the role of commonly used drugs associated with MetS in the clinical course of pNET patients.

Statement of Ethics

Retrospective data collection and anonymized data analysis were conducted in accordance with local government law (Hmb-KHG §12). The local ethic committee (Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg) confirmed, that no ethical approval was required for the study.

References

- 1 Yang M, Zeng L, Zhang Y, Su AP, Yue PJ, Tian BL. Surgical treatment and clinical outcome of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: a 14-year experience from one single center. *Medicine*. 2014 Nov;93(22):e94.
- 2 Dickson PV, Behrman SW. Management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am*. 2013 Jun;93(3):675–91.
- 3 Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):707–12.
- 4 Centonze DC, Cinardi N, Giannone G. Surgical resection for neuroendocrine tumors of the pancreas: a fourteen years single institutional observation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Dec;18(Suppl 2):32–5.
- 5 Kim H, Song KB, Hwang DW, Lee JH, Alshammary S, Kim SC. Time-trend and recurrence analysis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Connect*. 2019 Jul;8(7):1052–60.
- 6 Li Y, Fan G, Yu F, Tian C, Tan H. Meta-analysis of prognostic factors for recurrence of resected well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2021;111(12):1231–7.
- 7 Slagter AE, Ryder D, Chakrabarty B, Lamarca A, Hubner RA, Mansoor W, et al. Prognostic factors for disease relapse in patients with neuroendocrine tumours who underwent curative surgery. *Surg Oncol*. 2016 Sep;25(3):223–8.
- 8 Andreasi V, Ricci C, Partelli S, Guarneri G, Ingaldi C, Muffatti F, et al. Predictors of disease recurrence after curative surgery for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine neoplasms (NF-PanNENs): a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2022 Apr;45(4):705–18.
- 9 Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY, et al. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patients. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):490–500.
- 10 Yang M, Zeng L, Zhang Y, Wang WG, Wang L, Ke NW, et al. TNM staging of pancreatic neuroendocrine tumors: an observational analysis and comparison by both AJCC and ENETS systems from 1 single institution. *Medicine*. 2015 Mar;94(12):e660.
- 11 Wang SE, Su CH, Kuo YJ, Shyr YM, Li AF, Chen TH, et al. Comparison of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors in the pancreas and peripancreatic region. *Pancreas*. 2011 Mar;40(2):253–9.
- 12 Partelli S, Inama M, Rinke A, Begum N, Valente R, Fendrich V, et al. Long-term outcomes of surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors with synchronous liver metastases. *Neuroendocrinology*. 2015;102(1–2):68–76.
- 13 Wiese D, Kampe K, Waldmann J, Heverhagen AE, Bartsch DK, Fendrich V. C-reactive protein as a new prognostic factor for survival in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;101(3):937–44.

Conflict of Interest Statement

Joerg Schrader received lecture fees from Novartis, AAA, and Ipsen, research grants from Novartis and Riemser, and Advisory Board honoraria from Novartis and Advanz. All other authors who have taken part in this study declare that they do not have anything to disclose. Joerg Schrader is an Editorial Board Member of the *Journal*.

Funding Sources

No specific funding has been received for this study.

Author Contributions

Fayez Awwad, Ann-Kathrin Ozga, and Joerg Schrader conceived and planned the study. Fayez Awwad, Tania Amin, Catarina Schlueter, Sajeda Kailani, Daniel Perez, Stefan Wolter, and Guido Sauter contributed to data collection. Fayez Awwad, Ann-Kathrin Ozga, Tania Amin, and Sajeda Kailani performed analysis on pooled data. Fayez Awwad and Joerg Schrader prepared the manuscript. Jakob Izbicki and Ansgar Wilhelm Lohse contributed to the discussion. All authors read and approved the final manuscript.

Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

- 14 Fan Z, Gong Y, Huang Q, Yang C, Cheng H, Jin K, et al. Diabetes is associated with the metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2020 Jul;49(6):751–6.
- 15 Grundy SM. Metabolic syndrome: a multi-plex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(2):399–404.
- 16 Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 24;163(4):427–36.
- 17 Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006 Jun;55(6):1537–45.
- 18 Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2402–11.
- 19 You J, Liu WY, Zhu GQ, Wang OC, Ma RM, Huang GQ, et al. Metabolic syndrome contributes to an increased recurrence risk of non-metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015 Aug 14;6(23):19880–90.
- 20 Yin DT, He H, Yu K, Xie J, Lei M, Ma R, et al. The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Sep;57:66–75.
- 21 Santos AP, Santos AC, Castro C, Raposo L, Pereira SS, Torres I, et al. Visceral obesity and metabolic syndrome are associated with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers*. 2018 Aug 27;10(9):293.
- 22 Santos AP, Castro C, Antunes L, Henrique R, Cardoso MH, Monteiro MP. Disseminated well-differentiated gastro-entero-pancreatic tumors are associated with metabolic syndrome. *J Clin Med*. 2019 Sep 17;8(9):1479.
- 23 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735–52.
- 24 Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Chiappelli M, Montesi F, et al. Metabolic syndrome: prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2471–6.
- 25 Wu SH, Hui WS, Liu Z, Ho SC. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2010 Jun;25(6):375–84.
- 26 Lee CH, Woo YC, Wang Y, Yeung CY, Xu A, Lam KS. Obesity, adipokines and cancer: an update. *Clin Endocrinol*. 2015 Aug;83(2):147–56.
- 27 Malvi P, Chaube B, Singh SV, Mohammad N, Vijayakumar MV, Singh S, et al. Elevated circulatory levels of leptin and resistin impair therapeutic efficacy of dacarbazine in melanoma under obese state. *Cancer Metab*. 2018;6:2.
- 28 Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2754–64.
- 29 Altwaigi AK. Statins are potential anticancerous agents (review). *Oncol Rep*. 2015 Mar;33(3):1019–39.
- 30 Nolting S, Maurer J, Spottl G, Aristizabal Prada ET, Reuther C, Young K, et al. Additive anti-tumor effects of lovastatin and everolimus in vitro through simultaneous inhibition of signaling pathways. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143830.
- 31 Herrera-Martinez AD, Pedraza-Arevalo S, L-López F, Gahete MD, Galvez-Moreno MA, Castano JP, et al. Type 2 diabetes in neuroendocrine tumors: are biguanides and statins part of the solution? *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jan 1;104(1):57–73.
- 32 Thakur S, Daley B, Klubo-Gwiedzinska J. The role of an anti-diabetic drug metformin in the treatment of endocrine tumors. *J Mol Endocrinol*. 2019 Aug;63(2):R17–35.
- 33 Rosenthal T, Gavras I. Renin-angiotensin inhibition in combating malignancy: a review. *Anticancer Res*. 2019 Sep;39(9):4597–602.
- 34 Manoharan J, Fendrich V, Di Fazio P, Bollmann C, Roth S, Joos B, et al. Chemoprevention with enalapril and aspirin in Men1(+/-) knockout mouse model. *Neuroendocrinology*. 2018;107(3):257–66.

1 Einleitung

Neuroendokrine Tumore des Pankreas (pNETs) gelten als eine heterogene Gruppe von Neoplasien mit einer insgesamt guten Prognose (Scott and Howe, 2019). pNETs können funktionell und nicht funktionell mit unterschiedlich klinischer Symptomatik auftreten (Dromain *et al.*, 2016). In einem funktionellen pNET tritt die Symptomatik im Rahmen von einer erhöhten Hormonsekretion auf (Insulin, Gastrin, Glucagon, Vasoaktive intestinale Peptide, Somatostatin oder pankreatische Polypeptide). Bei nicht funktionellen pNETs tritt die Symptomatik sekundär aufgrund von der Tumormasse auf (abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Übelkeit oder seltener Ikterus) (Gao *et al.*, 2018). Dennoch wird eine Großzahl an pNETs inzidentell im Rahmen von abdomineller Bildgebung bei asymptomatischen Patienten detektiert (Dickson and Behrman, 2013). Trotz des indolenten Wachstumsmuster zeigen sich Metastasen bei ca. 60% der Patienten bei Diagnosestellung (Scott and Howe, 2019).

Ein ausführliches Staging der pNETs ist essenziell für die Festlegung der Therapie. Die chirurgische Resektion des Primärtumors sowie der lokalen Lymphknotenmetastasen gilt als die einzig potenziell kurative Option bei pNETs. Die chirurgischen Techniken in kurativer Intention umfassen die Enukleation, die distale Pankreatektomie mit oder ohne Splenektomie, die Pankreatikodoudenektomie und in manchen Fällen die totale Pankreatektomie. Bei Lebermetastasen kann eine atypische oder formale Leberresektion durchgeführt werden. Ob die Resektion auch in dieser Situation ein kurativer Ansatz sein kann, wird aktuell noch kritisch diskutiert. Liegt ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung vor, kann eine palliative Resektion als chirurgische Option zur Symptomlinderung zusätzlich zu systemischen Therapien erfolgen (Akirov *et al.*, 2019). Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach Tumorresektion liegt bei 13-23%. Passend hierzu ist die 5- Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit nach kurativer Resektion bei 59-86% (Kim *et al.*, 2019). Die Prognose von pNETs hängt von den klinisch-pathologischen Faktoren (Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Vorliegen einer Metastase, Proliferationsindex und Differenzierungsgrad) ab. Genetische Mutationen (Multiple endokrine Neoplasien Typ 1&4, von-Hippel-Lindau-Syndrom, Neurofibromatose und tuberöse Sklerose) haben ebenfalls eine prognostische Signifikanz (Bartolini *et al.*, 2018).

Der Einfluss von systemischen Faktoren auf die Prognose von verschiedenen Tumorentitäten ist der Fokus gegenwärtiger Forschung. Diesbezüglich ließen sich das C-reaktive Protein (CRP)

sowie Diabetes mellitus (DM) als prognostisch ungünstige Marker bei pNETs identifizieren (Wiese *et al.*, 2016; Fan *et al.*, 2020). In anderen Tumorentitäten (Leber-, Schilddrüse-, Kolorektal-, Blasen- und Pankreaskarzinom) wurde das metabolische Syndrom (MetS) als Risikofaktor für eine erhöhte Tumorinzidenz und eine erhöhte Tumorrezidivrate beschrieben (Esposito *et al.*, 2012; You *et al.*, 2015; Yin *et al.*, 2018).

Das MetS beschreibt das gemeinsame Auftreten von mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren bestehend aus DM Typ 2, arterieller Hypertonus (aHT), Hyperlipoproteinämie (HLP) und Adipositas. Obwohl mehrere Faktoren das MetS beeinflussen, geht es regelhaft mit einer Adipositas einher (Park *et al.*, 2003; Alberti *et al.*, 2009).

Bis dato ist die Datenlage bezüglich des Einflusses von MetS auf die Prognose bei pNETS begrenzt. In den letzten Jahren wurden zwei Studien publiziert, die den Einfluss des MetS auf gastroenteropankreatischen neuroendokrine Tumore (GEP-NET) untersucht haben (Santos *et al.*, 2018, 2019). In der vorliegenden Studie haben wir den Einfluss des MetS auf das Gesamtüberleben und die Tumorrezidivrate bei Patienten mit pNETs untersucht.

2 Diskussion

MetS ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz und ist mit einem verstärkten kardiovaskulären Risikoprofil vergesellschaftet. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass MetS mit der Entstehung von diversen Tumorerkrankungen, dem therapeutischen Ansprechen und der Prognose von Tumorerkrankten assoziiert ist. In der vorliegenden Studie haben wir erstmalig den Einfluss von MetS auf die Prognose von Patient*innen mit pNETs beschrieben. Nach einer kurativen, chirurgischen Resektion war das Vorliegen eines MetS mit einem verkürzten Gesamtüberleben (GÜ), einem früheren Rezidiv und einem verkürzten GÜ nach Rezidiv verbunden.

In unsere Studie wurden 120 Patientin mit pNETs nach dem Vorhandensein von MetS in 2 Gruppen aufgeteilt. Die Prävalenz von MetS war bei 26,6%, welches annähernd der Prävalenz von MetS in der Gesamtpopulation entspricht (Hui, Liu and Ho, 2010; Lee *et al.*, 2015). Obwohl MetS in anderen Studien mit einem erhöhten Risiko für Tumorentwicklung assoziiert war (Esposito *et al.*, 2012), konnte in unserer Studie keine erhöhte Prävalenz von MetS nachgewiesen werden. Allerdings wäre zur Bestätigung dieser Hypothese eine kontrollierte Studie mit einer größeren Kohorte erforderlich. Dies wird in der Studie von Santos *et al.* verdeutlicht, wo der Patient*innenanteil mit MetS bei 42,5% lag (Santos *et al.*, 2019). Da die Studie von Santos *et al.* aber sowohl Patient*innen mit kurativer als auch palliativer Behandlung untersuchte ist ein direkter Vergleich unserer Studie mit dieser Studie nicht möglich.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Fan *et. al* wurde beobachtet, dass pNET Patient*innen mit einem diagnostizierten DM höhere Anteile an Metastasen, Perineuralscheideninvasionen und G3-Status im Vergleich zu Patient*innen ohne DM aufwiesen. Obwohl DM mit einem verkürzten GÜ in allen Patient*innen assoziiert war, konnte es nicht als unabhängiger Risikofaktor dargestellt werden (Fan *et al.*, 2020). DM oder gestörte Glukosetoleranz (GGT) waren bei 100% der Patient*innen mit MetS und 48% der Patient*innen ohne MetS in unserer Studie vorliegend. Außer einer Assoziation mit dem Lymphknotenstatus konnten wir keinen Zusammenhang mit Metastasierung, Perineuralscheideninvasion oder G-Status feststellen. Die Ergebnisse unserer Kohorte und der chinesischen Population in der Studie von Fan *et. al* unterscheiden sich allerdings ebenfalls, da

in der Studie von Fan *et. al* sowohl Patient*innen mit kurativer als auch mit palliativer Behandlung eingeschlossen wurden.

Eines der Hauptergebnisse in unserer Studie war das verkürzte GÜ in Patient*innen mit MetS, dies wurde sowohl bei lokalem als auch bei fortgeschrittenem Tumorstadium nachgewiesen. Dementsprechend hatten Patient*innen mit MetS ein signifikant erhöhte HR für Mortalität, dieses war ca. 3-fach im Vergleich zur Gesamtpopulation mit MetS erhöht

Der deutlichste negative Prädiktor für das GÜ in pNET ist der G-Status. Bei Patient*innen mit MetS zeigte sich ein Trend für ein höheren G-Status (G2 und G3), dies könnte mit der vergleichbar schlechteren Prognose für Patient*innen mit MetS zusammenhängen. Dieser Trend wurde bereits in einer Studie von Santos *et. al* in einer Kohorte von 134 Patient*innen berichtet (Santos *et al.*, 2018).

In einer jüngeren, kontrollierten Studie von insgesamt 218 Patient*innen (109 Patient*innen mit GEP-NET und 109 gesunde Patient*innen in der Kontrollgruppe) konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Prävalenz von MetS bei Patient*innen mit GEP-NET im Vergleich zur Kontrollgruppe vorlag. Darüber hinaus war das MetS bei Patient*innen mit GEP-NET mit einem erhöhten G-Status, einer erhöhten Metastasierungsrate sowie mit einem schwereren Verlauf verbunden (Barrea *et al.*, 2021). Wie bereits erwähnt, konnten wir in unserer Studie ebenfalls einen Trend für einen höheren G-Status feststellen. Im Kontrast zur Studie von Barrea *et al.* war die Prävalenz von MetS in unserer Studie im Vergleich zur Gesamtpopulation nicht erhöht. Darüber hinaus war in unserer Studie die Metastasierungsrate bei Patient*innen mit MetS vs. Non-MetS nicht erhöht. Zu beachten ist allerdings, dass in unserer Studie nur Patient*innen mit einer potentiell kurativ resektablen Metastasierung eingeschlossen wurden und somit ein relevanter Anteil an Patient*innen mit einer disseminierten nicht resektablen Metastasierung nicht in die Studie aufgenommen wurde. Zudem wurden in der Studie von Barrea *et al.* Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren sowohl des Pankreas als auch des Gastrointestinaltraktes eingeschlossen, was einen weiteren potentiellen Bias darstellen kann (Barrea *et al.*, 2021).

In diversen multizentrischen, retrospektiven Studien konnten Ki67 und der G-Status als prädiktive Marker für ein Tumorrezidiv bei Patient*innen mit pNETs identifiziert werden.

Dabei wurden in der Studie von Genç *et al.* Patient*innen mit einem nicht funktionellen pNET mit Grading G1 oder G2 eingeschlossen. Es zeigte sich eine signifikant kürzeres RFÜ bei Patient*innen mit einer Expression von >5% von Ki67 ($p < 0,001$) (Genç *et al.*, 2018). In der Studie von Rosenblum *et al.* wurden Patient*innen mit pNET ohne Metastasen eingeschlossen, dort zeigte sich eine Assoziation zwischen dem G2/G3-Status und dem erhöhten Auftreten von Rezidiven (Rosenblum *et al.*, 2020). In unserer Studie wurden pNETs gemäß der WHO Einstufung von 2019 klassifiziert: G1 (<2 Mitosen ; Ki-67 Index <3%), G2 (2-20 Mitosen; Ki-67 Index 3-20%) und G3 (>20 Mitosen; Ki-67 Index > 20%). Gemäß der vorliegenden Klassifikation konnte keine Korrelation zwischen dem G-Status und dem Auftreten von Rezidiven festgestellt werden (Daten nicht gezeigt), was auch möglicherweise durch die niedrige Fallzahl in den jeweiligen Kohorten bedingt ist.

Obwohl Patient*innen mit dem MetS kein erhöhtes Risiko für einen Rezidiv zeigten, war das MetS mit einem früheren Auftreten von einem Rezidiv und einem kürzeren Überleben nach dem Auftreten von Rezidiven assoziiert. Nach dem jetzigen Wissenstand war unsere Arbeit die erste, die einen Zusammenhang zwischen dem MetS und der Zeit zum Rezidiv (ZZR) sowie dem GÜ nach Rezidiven bei Patient*innen mit pNETs demonstriert.

Das ähnliche Risiko für ein Rezidiv bei Patient*innen mit und ohne MetS lässt vermuten, dass Tumorrezidive möglicherweise genetisch determiniert sind und nicht von äußerlichen Faktoren beeinflussbar sind. Nichtsdestotrotz könnte eine signifikant kürzere Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven bei Patient*innen mit MetS an eine Tumorpromotor- Rolle für das MetS bei pNETs hinweisen. Da pNETs keine Mutationen in klassischen Onkogenen besitzen, sind sie wahrscheinlich weiterhin auf eine Stimulation durch externe Faktoren für das Tumorwachstum angewiesen. Von daher könnten lösliche Faktoren wie Adipokine und inflammatorische Zytokine, welche mit MetS zusammenhängen, zuständig für ein beschleunigtes Wachstum von pNETs im Falle eines Rezidivs sein (Lee *et al.*, 2015). Diese Hypothese wird dadurch gestützt, dass wir wie bereits erwähnt einen Trend für einen höheren G-Status bei Patient*innen mit MetS bemerkt haben. Ähnlicher Weise könnte eine Therapieresistenz durch Adipokine begünstigt werden, dies wurde bereits im Melanom-Model bestätigt. Dort zeigte sich, dass Leptin und Resistin eine Resistenz gegenüber Dacarbazine (ein gängiges Chemotherapeutikum in der Behandlung von pNETs) aufweisen (Malvi *et al.*, 2018).

Die Analyse von den Einzelkomponenten des MetS ergaben, dass die GGT/DM, aHT und die Einnahme von Statinen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität in Patient*innen mit pNETs assoziiert waren. Eine schlechtere Prognose für GGT/DM und aHT in Tumorpatient*innen ist bereits mehrfach festgestellt worden (Barone, Yeh and Brancati, 2009). Der Effekt einer Statineinnahme wird in der Literatur dagegen kontrovers berichtet. Dabei soll die Einnahme von Statinen mit einer niedrigeren Tumorzinzidenz, niedrigeren Mortalitätsrate sowie erhöhtem Ansprechen auf Chemotherapeutika assoziiert sein (Altwairgi, 2015). *In vitro* konnte gezeigt werden, dass Statine das Ansprechen auf eine Everolimustherapie in neuroendokrinen Tumorzellen begünstigen (Nölting *et al.*, 2015). Andererseits waren bei GEP-NET und Lungen-NETs Patient*innen eine Statineinnahme mit einer Tendenz für eine erhöhte Mortalität assoziiert (Herrera-Martínez *et al.*, 2019). Allerdings wurde in der Studie von Herrera-Martinez *et. al.* keine Ursache für die Mortalität dokumentiert. Zur Debatte steht, ob die Mortalität mit dem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil assoziiert ist, was eine Statineinnahme erforderlich macht oder ob dies als ein direkter negativer Effekt der Statineinnahme zu werten ist. Um dies genauer zu identifizieren sind weitere prospektive Studien erforderlich.

Ein weiteres Medikament, welches Patient*innen mit MetS häufig einnehmen ist Metformin. In Verbindung mit der Einnahme von Metformin konnte ein vermindertes Risiko für neuroendokrine Tumore sowie ein besseres Therapieansprechen in Patient*innen mit pNETS festgestellt werden (Thakur, Daley and Klubo-Gwiezdzinska, 2019). Dies konnte in unserer Studie ebenfalls gesehen werden: Obwohl das Vorliegen eines DM mit einer erhöhten Mortalität verbunden war, war bei den Patient*innen, welche aufgrund des DM eine Metformineinnahme erhielten keine erhöhte Mortalität festzustellen. Allerdings ist bei unserer niedrigen Kohortenzahl (38 Patient*innen mit DM, davon 25 Patient*innen mit Metformineinnahme) keine statistisch valide Aussage möglich. In der Studie von Pusceddu *et al.* konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit pNETs und DM ein signifikant längeres RFÜ im Vergleich zu Patient*innen mit pNETs ohne DM aufweisen konnten (Median 32 Monate vs. 15,1 Monate, $p < 0,001$). Dies könnte möglicherweise mit der Metformineinnahme zusammenhängen, da das RFÜ bei Patient*innen mit DM und Metformineinnahme bei 42 Monate war ($p < 0,001$) (Pusceddu *et al.*, 2018). In unserer Studie konnte kein Einfluss von MetS oder seinen Komponenten (darunter auch DM) auf das RFÜ nachgewiesen werden. Die von uns berichtete Assoziation von DM mit der Mortalität wurde von Pusceddu *et al.* nicht untersucht.

Ebenso gilt die medikamentöse Behandlung der aHT mit ACE-Hemmern und Sartanen als protektiver Faktor für das GÜ bei Patient*innen mit MetS. Obwohl eine aHT als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität gilt, konnte in unserer Kohorte bei Patient*innen mit aHT und Einnahme von ACE-Hemmern oder Sartanen keine erhöhte Mortalität nachgewiesen werden. In einem Review konnte ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von antihypertensiver Medikation und einer niedrigeren Tumorzinzidenz sowie einer besseren Prognose von Tumorerkrankungen festgestellt werden (Rosenblum *et al.*, 2020). Passend hierzu konnte unter dem Einfluss des ACE-Hemmers Enalapril eine reduzierte Wachstumsrate und Progression der pNETs im MEN1 Mausmodell festgestellt werden (Manoharan *et al.*, 2018).

Anhand der bisherigen Studien wird deutlich, dass der Einfluss von MetS auf das Outcome verschiedener Tumorentitäten, unter anderem pNETs, schwierig zu untersuchen ist. Anhand unserer Befunde haben wir zwar einerseits nachweisen können, dass das MetS einen negativen Einfluss auf das GÜ hat, andererseits konnten wir aber in diesem retrospektiven Studiendesign den anteiligen Einfluss des kardiovaskulären Risikos nicht eindeutig von dem tumorfördernden Effekt des MetS trennen. Es muss daher zumindest auch die Hypothese erwogen werden, dass neben der adäquaten Tumorbehandlung eine Einstellung des kardiovaskulären Risikoprofils einen relevanten Einfluss auf das Überleben haben könnte. Diese Hypothese sollte in zukünftigen prospektiven Studien näher untersucht werden.

Das retrospektive Design und die fehlenden Daten für die definitionsgemäße Diagnosestellung von MetS sind die Schwachpunkte unserer Studie. Da Daten bezüglich der Blutfettwerte und des Rumpfumfanges im Rahmen der retrospektiven Studie nicht vorliegend waren, verwendeten wir den BMI und die Einnahme von Statinen als abweichende Surrogat-Parameter. Dies könnte dazu führen, dass wie die Prävalenz von MetS über- oder unterschätzt haben. Weitere therapeutische Optionen im Sinne des Einsatzes von Biologika oder Chemotherapeutika, welchen einen Einfluss auf das GÜ haben, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend demonstrierten unsere Befunde die schlechte Prognose von Patient*innen nach einer pNET Resektion bei Vorliegen eines MetS. Prospektive Daten mit einer angepassten Kontrollgruppe sind notwendig, um den tumorfördernden Effekt des MetS und die Rolle der

Medikamente, die bei der Einstellung des MetS dienen, zu bestätigen. Dadurch könnten Patient*innen identifiziert werden, die von einer ausgedehnten Operation nicht profitieren würden.

3 Zusammenfassung

Pankreatische neuroendokrine Tumore (pNETs) stellen eine heterogene Gruppe von Neoplasien mit einer insgesamt guten Prognose, bei denen die chirurgische Resektion des Primärtumors sowie der lokalen Lymphknotenmetastasen als die einzig potenziell kurative Option gilt. Neben den bekannten histopathologischen prognostischen Faktoren rücken systemische nicht Tumor-bezogene Risikofaktoren als prognostische Parameter mehr und mehr in den Vordergrund. Einer dieser systemischen Risikofaktoren ist das Metabolische Syndrom (MetS). Bis dato ist die Datenlage bezüglich des Einflusses von MetS auf die Prognose bei pNETs begrenzt. Wir führten eine retrospektive, explorative, Follow-up Kohortenanalyse von pNET Patient*innen durch, bei den die Endpunkte das Gesamtüberleben (GÜ) und Rezidiv freie Überleben (RFÜ) im Zusammenhang mit MetS waren.

Wir haben MetS als einen negativ prognostischen Faktor bei Patient*innen mit pNETs nach kurativ intendierter, chirurgischer Resektion identifiziert. Insbesondere bei Patient*innen mit kurativ intendierter Resektion im oligo-metastatischen Tumorstadium hatten bei Vorliegen eines MetS ein deutlich verkürztes GÜ. Darüber hinaus zeigte MetS einen negativen Einfluss auf das GÜ bei Patient*innen nach Tumorrezidiv. Patient*innen mit fortgeschrittenem pNETs im oligo-metastatischen Stadium würden bei Vorhandensein von MetS möglicherweise nicht von einer ausgedehnten operativen Behandlung nicht profitieren. Prospektive Studien sind erforderlich, um den direkten tumorbeeinflussenden Effekt von MetS bei Patient*innen mit pNETs zu bestätigen.

3.1 Summary

Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are a heterogeneous group of neoplasms with an overall good prognosis. Complete surgery of the tumor and the local lymph node metastasis is the only available curative option. In recent studies a relevant influence of systemic factors such as metabolic syndrome (MetS) on overall survival (OS) and recurrence free survival (RFS) has been reported in different tumor entities. Data regarding the influence of MetS on pNETs are until now limited. We conducted a retrospective, explorative, follow-up cohort analysis of patients with pNETs, in which the OS and the RFS regarding MetS were considered the primary and secondary endpoints. We identified MetS as a poor prognostic factor in pNET patients after curative intended surgery. MetS has a particular strong negative impact on survival after surgery in patients with advanced oligo-metastatic disease and in patients with recurrent tumor disease.

Thus, patients with oligo-metastatic disease might not benefit from extensive surgery in the presence of MetS. Further prospective studies are needed to confirm direct tumor promoting effects of MetS in the clinical course of pNET patients.

4 Abkürzungsverzeichnis

PNET=Neuroendokrine Tumore des Pankreas, GEP-NET = Gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren, CRP = C-reaktive Protein, MetS = Metabolische Syndrom, DM= Diabetes Mellitus, GGT = Gestörte Glukosetoleranz, AHT= Arterielle Hypertonie, HLP = Hyperlipoproteinämie, GÜ = Gesamtüberleben, RFÜ= Rezidivfreies Überleben, ZZR= Zeit zum Rezidiv,

5 Literaturverzeichnis

- Akirov, A. *et al.* (2019) "Treatment options for pancreatic neuroendocrine tumors," *Cancers*. doi: 10.3390/cancers11060828.
- Alberti, K. G. M. M. *et al.* (2009) "Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity," *Circulation*. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Altwaairgi, A. K. (2015) "Statins are potential anticancerous agents (Review)," *Oncology Reports*. doi: 10.3892/or.2015.3741.
- Barone, B. B., Yeh, H. C. and Brancati, F. L. (2009) "Long-term mortality in cancer patients with preexisting diabetes," *JAMA - Journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.2009.489.
- Barrea, L. *et al.* (2021) "Cardio-Metabolic Indices and Metabolic Syndrome as Predictors of Clinical Severity of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors," *Frontiers in Endocrinology*, 12. doi: 10.3389/fendo.2021.649496.
- Bartolini, I. *et al.* (2018) "Current management of pancreatic neuroendocrine tumors: From demolitive surgery to observation," *Gastroenterology Research and Practice*. doi: 10.1155/2018/9647247.
- Dickson, P. V. and Behrman, S. W. (2013) "Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors," *Surgical Clinics of North America*. doi: 10.1016/j.suc.2013.02.001.
- Dromain, C. *et al.* (2016) "Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas," *Diagnostic and Interventional Imaging*, 97(12). doi: 10.1016/j.diii.2016.07.012.
- Esposito, K. *et al.* (2012) "Metabolic syndrome and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis," *Diabetes Care*. doi: 10.2337/dc12-0336.
- Fan, Z. *et al.* (2020) "Diabetes Is Associated with the Metastasis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors," *Pancreas*. doi: 10.1097/MPA.0000000000001564.
- Gao, L. *et al.* (2018) "An update on the management of pancreatic neuroendocrine tumors," *Anti-Cancer Drugs*. doi: 10.1097/CAD.0000000000000633.
- Genç, C. G. *et al.* (2018) "Recurrence of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Survival Predicted by Ki67," *Annals of Surgical Oncology*, 25(8). doi: 10.1245/s10434-018-6518-2.
- Grundy, S. M. *et al.* (2005) "Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An

American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement,” *Circulation*. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.

Herrera-Martínez, A. D. *et al.* (2019) “Type 2 diabetes in neuroendocrine tumors: Are biguanides and statins part of the solution?,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi: 10.1210/jc.2018-01455.

Hui, W. S., Liu, Z. and Ho, S. C. (2010) “Metabolic syndrome and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies,” *European Journal of Epidemiology*. doi: 10.1007/s10654-010-9459-z.

Kim, H. *et al.* (2019) “Time-trend and recurrence analysis of pancreatic neuroendocrine tumors,” *Endocrine Connections*, 8(7). doi: 10.1530/EC-19-0282.

Lee, C. H. *et al.* (2015) “Obesity, adipokines and cancer: An update,” *Clinical Endocrinology*. doi: 10.1111/cen.12667.

Malvi, P. *et al.* (2018) “Elevated circulatory levels of leptin and resistin impair therapeutic efficacy of dacarbazine in melanoma under obese state,” *Cancer & Metabolism*. doi: 10.1186/s40170-018-0176-5.

Manoharan, J. *et al.* (2018) “Chemoprevention with enalapril and aspirin in Men1(+T) knockout mouse model,” *Neuroendocrinology*. doi: 10.1159/000492224.

Nölting, S. *et al.* (2015) “Additive Anti-Tumor Effects of Lovastatin and Everolimus in Vitro through Simultaneous Inhibition of Signaling Pathways,” *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0143830.

Park, Y. W. *et al.* (2003) “The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994,” *Archives of Internal Medicine*. doi: 10.1001/archinte.163.4.427.

Pusceddu, S. *et al.* (2018) “Metformin Use Is Associated With Longer Progression-Free Survival of Patients With Diabetes and Pancreatic Neuroendocrine Tumors Receiving Everolimus and/or Somatostatin Analogues,” *Gastroenterology*. W.B. Saunders, 155(2), pp. 479-489.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.010.

Ravaglia, G. *et al.* (2006) “Metabolic syndrome: Prevalence and prediction of mortality in elderly individuals,” *Diabetes Care*. doi: 10.2337/dc06-0282.

Rosenblum, R. E. *et al.* (2020) “Predictors of Recurrence and Survival in Patients with Surgically Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors,” *Pancreas*, 49(2). doi: 10.1097/MPA.0000000000001477.

Santos *et al.* (2019) “Disseminated Well-Differentiated Gastro-Entero-Pancreatic Tumors Are

- Associated with Metabolic Syndrome,” *Journal of Clinical Medicine*. doi: 10.3390/jcm8091479.
- Santos, A. P. *et al.* (2018) “Visceral obesity and metabolic syndrome are associated with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors,” *Cancers*. doi: 10.3390/cancers10090293.
- Scott, A. T. and Howe, J. R. (2019) “Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas,” *Surgical Clinics of North America*. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.014.
- Thakur, S., Daley, B. and Klubo-Gwiezdzinska, J. (2019) “The role of an anti-diabetic drug metformin in the treatment of endocrine tumors,” *Journal of Molecular Endocrinology*. doi: 10.1530/JME-19-0083.
- Wiese, D. *et al.* (2016) “C-reactive protein as a new prognostic factor for survival in patients with pancreatic neuroendocrine Neoplasia,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(3). doi: 10.1210/jc.2015-3114.
- Yin, D. tao *et al.* (2018) “The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis,” *International Journal of Surgery*. doi: 10.1016/j.ijso.2018.07.013.
- You, J. *et al.* (2015) “Metabolic syndrome contributes to an increased recurrence risk of non-metastatic colorectal cancer,” *Oncotarget*. doi: 10.18632/oncotarget.4166.

Fayez Rabah Fayez Awwad

Forstweg 18, 21075 Hamburg | 017625549556 | awwad_fayez@yahoo.com
geb. am 07.07.1993 in Hamburg

Berufserfahrung

- **Assistenzarzt in Weiterbildung für Neurologie** Feb 2020-Aktuell
Asklepios Klinikum Harburg
- **Doktorand in der 1.Medizinischen Klinik und Poliklinik im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf** Mai 2018- Aktuell
Doktorvater: PD Dr.J.Schrader
- **Studentische Hilfskraft** Jan 2016- Jan 2020
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

Bildung und Qualifikation

- **Schulische Ausbildung** Sep 1999 - Jul 2011
King Abdullah II School for excellence, Irbid/Jordanien
- **Studienkolleg Hamburg (Deutsche Hochschulreife)** Jan 2012 - Dez 2012
Universität Hamburg, Hamburg
- **Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg** Okt 2013 – Dez 2019
Universität Hamburg, Hamburg
03/2015 1.Staatsexamen, Note 2
10/2018 2.Staatsexamen, Note 2
- **Praktisches Jahr** Feb 2019 - Dez 2019

Kompetenzen

- **MS Office**
Durchschnittlich
- **SPSS**
Durchschnittlich

Kompetenzen

- **Arabisch**
Muttersprache
- **Deutsch**
Fließend
- **Englisch**
fließend

7 Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Der Eigenanteil der Publikation umfasst die Erhebung der klinischen Daten aus den elektronischen Patient*innenakten (Soarian) und aus archivierten Patient*innenakten sowie die Erstellung der Datenbank für die anonymisierte Auswertung. Ferner habe ich in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Schlüter im Universitärem Cancer Center Hamburg (UCCH) an der Kontaktierung der Hausärzte von den Patient*innen mit fehlendem Follow-Up mitgewirkt. Darüber hinaus führte ich unter Anleitung von Frau Dr. Ozga alle statistische Testungen und Auswertungen durch.

8 Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Schrader für die Bereitstellung des interessanten Promotionsthemas und für seine intensive wissenschaftliche und methodische Betreuung während meiner Arbeit. Ohne seine extraordinäre Unterstützung wäre dieses Projekt nicht zustande gekommen. Frau Dr. Schlüter danke ich für die Bereitstellung der Ressourcen, um die Hausärzte zu kontaktieren. Frau Dr. Ozga danke ich für die Betreuung im Rahmen der statistischen Auswertung.

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: Fayer Anwar