



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

## **Einflussfaktoren auf eine verspätete Erstdiagnose bei Patient\*innen mit hepatozellulärem Karzinom**

Eine quantitative Analyse der Hamburger Landeskrebsregisterdaten von 1990 bis 2023

### **Bachelorarbeit**

Im Studiengang B.Sc. Gesundheitswissenschaften

Vorgelegt von

**Eri Marie Kreusel**



In Hamburg

am 14. 08. 2025

**Erstgutachterin:** Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. Zita Schillmöller (HAW Hamburg)

**Zweitgutachter:** Dr. Frederik Peters (Hamburgisches Krebsregister)

Die Abschlussarbeit wurde in Kooperation mit dem Hamburgischen Krebsregister erstellt.

# Abstract

**Ziel.** Metastasen zum Diagnosezeitpunkt stellen einen ungünstigen Prognosefaktor dar. Beim heptozellulären Karzinom (HCC), einem malignen Lebertumor, treten sie jedoch häufiger als bei anderen Krebsentitäten auf. Entsprechend zählt das HCC zu den zehn häufigsten krebsbedingten Todesursachen Deutschlands und hat damit hohe Public-Health-Relevanz. Forschungen zufolge könnte dies vornehmlich auf verspätete Erstdiagnosen zurückzuführen sein. Faktoren, die diese Verspätungen beeinflussen, wurden vielfach untersucht, jedoch bislang nicht für den deutschen Kontext. Ziel ist es daher, anhand der Hamburger Landeskrebsregisterdaten potenzielle Einflussfaktoren zu identifizieren.

**Methode.** In dieser retrospektiven Querschnittsstudie wurden Daten zu Alter, Geschlecht, Tumorhistorie, sozioökonomischem Status, ausländischer Staatsbürgerschaft und Wohnortlage aus dem Hamburgischen Krebsregister zu allen in Hamburg wohnhaften HCC-Patient\*innen  $\geq 18$  Jahre mit Diagnosen aus 1990–2023, unter Ausschluss unvollständiger Meldungen analysiert. Die Analyse erfolgte in R mittels deskriptiver, bivariater und logistischer Regressionsanalysen.

**Ergebnisse.** Von 926 HCC-Patient\*innen weisen 39 % verspätete Erstdiagnosen auf. Eine vorangegangene Krebserkrankung reduziert die Chance signifikant (OR 0,54; 95%-KI 0,35–0,81). Ein Alter von 18–44 Jahren ist mit einer Verdopplung der Chance assoziiert (OR = 1,88; 95%-KI 0,94–3,81). Weitere Prädiktoren zeigen geringe Effekte.

**Schlussfolgerungen.** Die Analyse liefert erste Hinweise auf Einflussfaktoren und stellt zudem möglicherweise die erste dieser Art für den deutschen Kontext dar. Allerdings spricht das  $R^2$  (3,2 %) für eine geringe Varianzaufklärung. Daher sollten künftig weitere Prädiktoren wie die Screening-Wahrnehmung mitaufgenommen werden. Zudem bietet sich eine deutschlandweite Analyse an. Die Ergebnisse geben schließlich Hinweise auf die Bedeutung einer gezielten Sensibilisierung für HCC-Früherkennungsuntersuchungen, insbesondere da jede frühzeitige Diagnose entscheidend sein kann, um die Überlebenschancen der Patient\*innen zu verbessern.

**Keywords.** Hepatozelluläres Karzinom, Metastasen, verspätete Diagnose, Tumorhistorie, Sozioökonomischer Status, Registerdaten

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	III
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	III
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	V
<b>1. Einleitung</b> .....	1
<b>2. Wissenschaftlicher Hintergrund</b> .....	3
2.1 Hepatozelluläres Karzinom .....	3
2.1.1 Definition & Klassifikation.....	3
2.1.2 Entstehung & Risikofaktoren.....	5
2.1.3 Symptomatik & Diagnostik.....	6
2.1.4 Epidemiologie.....	7
2.2 Das metastasierte Krebsstadium als Proxy verspäteter Erstdiagnosen.....	9
2.2.1 Theoretische Grundlagen.....	9
2.2.2 Prognostische Relevanz.....	11
2.3 Einflussfaktoren auf eine verspätete Erstdiagnose.....	12
2.3.1 Theoretische Grundlagen.....	12
2.3.2 Studienlage zu potenziellen Einflussfaktoren.....	14
<b>3. Fragestellung und Hypothesen</b> .....	19
<b>4. Methodisches Vorgehen</b> .....	20
4.1 Datenquelle: Hamburgisches Krebsregister.....	20
4.2 Stichprobenzusammensetzung.....	21
4.3 Variablenbeschreibung.....	22
4.4 Beschreibung der Analyseschritte.....	25
<b>5. Ergebnisse</b> .....	33
5.1 Selektion der Studienpopulation.....	33
5.2 Ergebnisse der univariaten Analyse.....	34
5.3 Ergebnisse der bivariaten Analyse.....	36
5.4 Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	41
<b>6. Diskussion</b> .....	51
6.1 Diskussion der Ergebnisse.....	51
6.2 Diskussion der Methodik.....	55
<b>7. Fazit</b> .....	59
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	61
<b>Anhang</b> .....	68
<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	86

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Anteile der UICC-Stadien zum Diagnosezeitpunkt der HCC-Fälle in Deutschland von 2019–2020, nach Geschlecht, eigene Darstellung in Anlehnung an RKI & GEKID, 2023, S. 46 .....	10
<b>Abbildung 2</b> Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für Leberkrebs in Deutschland von 2016 bis 2018, eigene Darstellung in Anlehnung an RKI & GEKID, 2021, S. 54 .....	12
<b>Abbildung 3</b> Modell der Einflussebenen auf eine verspätete Erstdiagnose im Zeitverlauf, eigene Darstellung in Anlehnung an Walter et al., 2013, S. 116 .....	13
<b>Abbildung 4</b> Flussdiagramm der Fallselektion der Studienpopulation, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	33
<b>Abbildung 5</b> Histogramm für das Diagnosealter der Studienpopulation, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	34
<b>Abbildung 6</b> Karte der gerundeten Wohnortdaten der HCC-Patient*innen Hamburgs von 1990 bis 2023, unterteilt nach Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	37
<b>Abbildung 7</b> Liniendiagramm der absoluten Häufigkeiten der HCC-Fälle Hamburgs, nach Diagnosejahr und Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	38
<b>Abbildung 8</b> Geschätzte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Metastasen in Abhängigkeit vom Alter, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	45
<b>Abbildung 9</b> Forest Plot für das Gesamtmodell der logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	46

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> UICC-Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation für das HCC, eigene Darstellung in Anlehnung an Wittekind, 2017, S. 108–109 .....	4
<b>Tabelle 2</b> Epidemiologische Maßzahlen zum Leberkrebs für Deutschland 2020, eigene Darstellung in Anlehnung an RKI & GEKID, 2023, S. 44 .....	8
<b>Tabelle 3</b> Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation, eigene Darstellung ....	22
<b>Tabelle 4</b> Statistische Kennzahlen der deskriptiven Analyse nach Datenniveau, eigene Darstellung .....	26
<b>Tabelle 5</b> Auswahl des bivariaten Hypothesentests nach Datenniveau, eigene Darstellung in Anlehnung an Kuckartz et al., 2013, S. 222 .....	27

<b>Tabelle 6</b> Art der bivariaten Hypothesentests pro Variablenkombination, eigene Darstellung .....	27
<b>Tabelle 7</b> Interpretation des Cramer's V, eigene Darstellung, modifiziert nach Kim H, 2017, S. 154 .....	28
<b>Tabelle 8</b> Interpretation des Korrelationskoeffizienten, eigene Darstellung, modifiziert nach Schober et al., 2018, S. 1765 .....	28
<b>Tabelle 9</b> Annahmen für die binär-logistische Regression, eigene Darstellung in Anlehnung an Schendera, 2014, S. 170–174 .....	30
<b>Tabelle 10</b> Absolute und relative Häufigkeiten der Altersgruppen, eigene Darstellung (Datenquelle: HKR) .....	34
<b>Tabelle 11</b> Ergebnisse der deskriptiven Kennzahlen zu den metrischen Variablen, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	35
<b>Tabelle 12</b> Tableone: Verteilung der Prädiktoren nach Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	36
<b>Tabelle 13</b> Effektstärken der bivariaten Analyse, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	39
<b>Tabelle 14</b> Kreuztabelle sozioökonomische Status × Geschlecht, eigene Darstellung (Datenquelle: HKR) .....	40
<b>Tabelle 15</b> Ergebnisse der einfachen logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	42
<b>Tabelle 16</b> Ergebnisse des Gesamtmodells der logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	44
<b>Tabelle 17</b> VIF-Werte und Toleranzwerte des multiplen Modells der logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung (Datenquelle: HKR) .....	47
<b>Tabelle 18</b> Vierfeldertafel zur Beurteilung der Klassifikationsgüte des multiplen logistischen Regressionsmodells zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	48
<b>Tabelle 19</b> Zusammenfassung der Ergebnisse zur Güte des multiplen Modells der logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR) .....	49

# Abkürzungsverzeichnis

AIC	Akaike-Informationskriterium
AUC	Fläche unter der Kurve
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BWFGB	Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke
CT	Computertomographie
DCO	Death Certificate Only
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
FHH	Freie und Hansestadt Hamburg
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HKR	Hamburgisches Krebsregister
HmbKrebsRG	Hamburgisches Krebsregistergesetz
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der zehnten Revision
ICD-O-3	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe
IQR	Interquartilsabstand
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis
NCDA	National Cancer Diagnosis Audit
oBDS	einheitlich onkologischer Basisdatensatz
OR	Odds Ratio
RKI	Robert Koch-Institut
ROC	Receiver Operating Characteristic

SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SES	Sozioökonomischer Status
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VIF	Variationsinflationskoeffizient
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
-2LL	-2 Log-Likelihood

# 1. Einleitung

Etwa jede zweite Person erkrankt im Laufe ihres Lebens an Krebs (Zentrum für Krebsregisterdaten [ZfKD], 2016).<sup>1</sup> Eine charakteristische Eigenschaft von Krebs ist ihre Fähigkeit zur Ausweitung in andere Organe. Dieser Prozess, auch Metastasierung bezeichnet, stellt die Hauptursache für krebsbedingtes Sterben dar, tritt jedoch erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium auf. Daher spielt eine frühzeitige Diagnosestellung, vor potenzieller Metastasierung, für die Überlebenschancen der Krebspatient\*innen eine entscheidende Rolle (World Health Organization [WHO], 2025). Je nach Krebsentität variiert der Anteil der zum Diagnosezeitpunkt metastasierten Krebsfälle. Während dieser beim Brustkrebs und beim malignen Melanom der Haut in Deutschland bei bis zu 9 % bzw. 6 % liegt, ist der Anteil beim Leberkrebs mit über 35 % deutlich höher. (Robert Koch-Institut [RKI] & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [GEKID], 2023, S. 46, 66, 80)

Dementsprechend ist auch die Mortalität beim Leberkrebs, trotz ihrer eher geringen Inzidenz erhöht. Leberkrebs zählt in Deutschland, mit 8.200 Todesfällen im Jahre 2021 bei 9.800 Neuerkrankungen, zu den zehn häufigsten krebsbedingten Todesursachen (RKI & GEKID, 2023, S. 44; Statistisches Bundesamt, 2024). Weltweit steht der Krebs mit 830.000 Sterbefällen im Jahre 2020 an dritter Stelle (WHO, 2025).

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach den Ursachen der erhöhten Metastasierungsrate zum Diagnosezeitpunkt. Zwar könnte dies auf eine schnell und unbemerkt wachsende aggressive Tumobiologie zurückzuführen sein. Allerdings tritt Leberkrebs meist bei Patient\*innen mit chronischen Lebervorerkrankungen auf, für die bereits etablierte Leberkrebs-Screening-Empfehlungen existieren (Leitlinienprogramm Onkologie, 2024, S. 44–45). Es kann daher vermutet werden, dass die erhöhte Metastasierungsrate auf verspätete Erstdiagnosen zurückzuführen ist. Faktoren, welche diese verspäteten Diagnosen beeinflussen könnten, wurden bereits in mehreren Studien untersucht. Die Studien fokussieren sich dabei vor allem auf die häufigste Form von Leberkrebs, das heptatozelluläre Karzinom (HCC) (RKI & GEKID, 2023, S. 44). Zu den Faktoren und entdeckten Assoziationen gehörten unter anderem ein höheres Alter, ein männliches Geschlecht, ein geringer sozioökonomischer Status und eine ausländische Herkunft (Rich et al., 2024; Shen et al., 2017; Shan et al., 2023; Suraju et al., 2024). Die Studien stammen allerdings aus dem internationalen

---

<sup>1</sup> 43 % der Frauen und 51 % der Männer erkranken im Laufe ihres Lebens an Krebs (ZfKD, 2016).

Raum, wodurch sie nicht auf Deutschland übertragbar sind. Zudem basieren die Studiendesigns auf Stichproben und nicht auf Vollerhebungen durch Registerdaten, was die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert (ebd.).

Daher verfolgt folgende Arbeit das Ziel, für den deutschen Kontext mögliche Einflussfaktoren auf verspätete Erstdiagnosen von HCC-Patient\*innen zu identifizieren. Das metastasierte Krebsstadium wird dabei als Proxy für verspätete Erstdiagnosen definiert. Ausgewertet werden Landeskrebsregisterdaten der hamburgischen Wohnbevölkerung von 1990 bis 2023 im Rahmen einer retrospektiven Querschnittsstudie. Der Aufbau der Arbeit gliedert sich wie folgt: Begonnen wird mit dem wissenschaftlichen Hintergrund der Arbeit, unterteilt nach den Grundlagen des HCCs, des metastasierten Krebsstadiums und der aktuellen Studienlage zu potenziellen Einflussfaktoren. Anschließend wird die Fragestellung beschrieben. Daraufhin wird die Methodik der Studie erläutert und die Ergebnisse werden präsentiert, gegliedert nach der univariaten, der bivariaten und der multivariaten Analyse. Schlussendlich folgt die Diskussion der Methodik und der Ergebnisse und eine abschließende Schlussfolgerung.

## 2. Wissenschaftlicher Hintergrund

In diesem Kapitel werden die theoretischen Hintergründe dargestellt, die für die Beantwortung der Forschungsfrage relevant sind. Das Kapitel gliedert sich in drei Schwerpunkte. Zunächst folgt eine kurze Einführung in das HCC, einschließlich ihrer Klassifikation, Entstehung, Symptomatik, Diagnostik und Epidemiologie. Daraufhin wird auf das metastasierte Krebsstadium eingegangen, mit Fokus auf ihre prognostische Relevanz. Schließlich wird die aktuelle Studienlage für jeden Einflussfaktor dargestellt.

### 2.1 Hepatozelluläres Karzinom

Das im rechten Oberbauch gelegene Stoffwechselorgan, die Leber, erfüllt lebenswichtige Funktionen im menschlichen Körper: Von der Verwertung von Nährstoffen über den Abbau von Giftstoffen bis hin zur Produktion von Gallenflüssigkeit (Manns et al., 2016, S. 3). Kommt es dort zu einer unkontrollierten, bösartigen Neubildung von Zellen, wird dies als Leberkrebs bezeichnet (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., o.J.). Der primäre Leberkrebs bezeichnet Tumore, die direkt in der Leber entstehen und keine Metastasen anderer Tumore sind (ebd.). Aufgrund der bereits erwähnten hohen Mortalität spielt der primäre Leberkrebs eine entscheidende Rolle im globalen Krebsgeschehen (WHO, 2025). Auf die häufigste Form des Leberkrebses, das HCC, wird im Folgenden eingegangen (RKI & GEKID, 2023, S. 44).

#### 2.1.1 Definition & Klassifikation

Das hepatozelluläre Karzinom, auch Leberzellkarzinom genannt, macht etwa 59 % aller primären Leberkarzinome aus und zeichnet sich dadurch aus, dass es in den Leberzellen entsteht. In Abgrenzung dazu entsteht das intrahepatische Cholangiokarzinom aus den Zellen der Gallengänge innerhalb der Leber und macht ca. 31 % der primären Leberkarzinome aus. (RKI & GEKID, 2023, S. 44)

Für die Klassifikation des HCCs wird die sog. „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der zehnten Revision“ (ICD-10) der Version 2025 herangezogen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM], 2024). Hier ist das HCC unter dem Kapitel der bösartigen Neubildungen der Verdauungsorgane lokalisiert. Es wird als „C22.0 Leberzellkarzinom“, unter dem Überkapitel C22.- „Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge“ klassifiziert (ebd.).

Neben dem ICD-10 werden für die Verschlüsselung onkologischer Erkrankungen in Deutschland die „Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie der dritten Ausgabe“ (ICD-O-3) verwendet. Der ICD-O-3 stellt eine duale Klassifikation dar, da sie neben der Lokalisation (Topografie) auch die Histologie der Neubildung verschlüsselt. Letzteres umfasst den Zelltyp und das biologische Verhalten des Tumors in bspw. gut- oder bösartig. Für die Lokalisation wird derselbe Code genutzt wie in der ICD-10. Für die Histologie wird ein vierstelliger Code genutzt, der von einem Schrägstrich und einem Code für das biologische Verhalten gefolgt wird. Der insgesamt fünfstellige Code wird auch als Morphologie-Code bezeichnet. Für das HCC gibt es sechs Morphologie-Codes von 8170/3 bis 8175/3. (BfArM, 2025; BfArM, 2020)

Neben diesen Klassifikationen ist das TNM-System zur Beschreibung der anatomischen Ausdehnung des Tumors geeignet. Wittekind (2017, S. 108–109) zufolge gibt das T-Stadium die Größe und das lokale Wachstum des Primärtumors an, das N-Stadium den Befall regionaler Lymphknoten und das M-Stadium das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen. Das genaue Ausmaß der drei Komponenten wird durch Ziffern angegeben. Auf Grundlage der TNM-Klassifikation kann ein Tumor in das Stadiensystem der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) eingeordnet werden. Dieser gibt das sog. Tumorstadium wieder (ebd.). Für das HCC ist die UICC-Stadieneinteilung nach ihrer TNM-Klassifikation in Tabelle 1 dargestellt.

*Tabelle 1 UICC-Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation für das HCC, eigene Darstellung in Anlehnung an Wittekind, 2017, S. 108–109*

<b>UICC-Stadium</b>	<b>T-Stadium</b>	<b>N-Stadium</b>	<b>M-Stadium</b>
Stadium IA	T1a = Tumor ≤ 2 cm	N0 = keine regionalen Lymphknotenmetastasen	M0 = keine Fernmetastasen
Stadium Ib	T1b = Tumor > 2 cm	N0	M0
Stadium II	T2 = Tumor > 2 cm + Gefäßinvasion oder multiple Tumore < 5cm	N0	M0
Stadium IIIA	T3 = multiple Tumore > 5 cm	N0	M0
Stadium IIIB	T4 = Beteiligung größerer Äste der Portal-/Lebervenen, Invasion der Nachbarorgane	N0	M0
Stadium IVA	Jedes T	N1 = Regionäre Lymphknotenmetastasen	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1 = Fernmetastasen

Aufbauend auf dem TNM-System wurde das Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-System entwickelt, das speziell der Klassifikation des HCCs dient. Im Gegensatz zum normalen TNM-System berücksichtigt das BCLC-System auch die Leberfunktion und den Gesundheitsleistungsstatus der Patient\*innen und bietet somit eine ganzheitlichere Betrachtung an (Leitlinienprogramm Onkologie, 2024, S. 59). Da das BCLC - System in den Daten dieser Arbeit nicht ausreichend gemeldet ist, wird im weiteren Verlauf nicht näher darauf eingegangen.

Nachdem nun die verschiedenen Klassifikationssysteme des HCCs – darunter das ICD-10, das ICD-O-3, das TNM-System, die UICC-Stadieneinteilung und das BCLC-System erläutert wurden, wird im folgenden Kapitel die HCC-Entstehung näher beschrieben.

## 2.1.2 Entstehung & Risikofaktoren

Die Entstehung des HCCs und die damit verbundenen Risikofaktoren bilden den wesentlichen Kontext für das Verständnis über die verspäteten Erstdiagnosen. Krebs entsteht infolge genetischer Mutationen in den Zellen des menschlichen Körpers. Die betroffenen Zellen vermehren sich schnell und unkontrolliert. Dabei wird das gesunde KörpERGEWEBE verdrängt. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 20)

Bei über 70 % der HCC-Patient\*innen liegt dem Krebs eine vorherige Leberzirrhose zugrunde (Schmidt & Vogel, 2016, S. 193). Die Leberzirrhose stellt das Endstadium einer fortgeschrittenen Leberfibrose dar. Bei dieser Erkrankung wird das Lebergewebe dauerhaft geschädigt, bis die Leberzellen absterben (Nekrose) und zunehmend durch Bindegewebe ersetzt werden (Fibrose). Dadurch kommt es zur Vernarbung der Leber (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 22). Kohortenstudien zeigen, dass ca. eine bis acht von 100 Personen mit Leberzirrhose später ein HCC entwickeln (Leitlinienprogramm Onkologie, 2024, S. 33).

Die Risikofaktoren für ein HCC überschneiden sich daher mit denen der Leberzirrhose (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 22). Global gesehen stellt eine chronische Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion einen der bedeutendsten Risikofaktoren, insbesondere in den Ländern Südostasiens und Afrikas dar. In Deutschland gehört die Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion zu den häufigsten Faktoren. Etwa 3–8 % der HCV-Patient\*innen und ca. 2 % der HBV-Patient\*innen entwickeln später ein HCC (Leitlinienprogramm Onkologie, 2024, S. 33).

Auch ein hoher Alkoholkonsum gehört zu den häufigsten Risikofaktoren und ist mit etwa 10 % der HCC-Fälle assoziiert (Schmidt & Vogel, 2016, S. 194). Darüber hinaus gilt auch Adipositas als Risikofaktor, insbesondere wenn es infolge erhöhter Fetteinlagerungen in der Leber zur nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) oder mit einer Leberentzündung zur nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis (NASH) kommt. Diabetes mellitus erhöht auch das Risiko, vor allem bei gleichzeitigem Vorliegen des metabolischen Syndroms (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 24). Der Konsum von Kaffee wirkt sich bei einer chronischen Lebererkrankung schützend aus. Ein täglicher Konsum von mehr als drei Tassen am Tag reduziert das HCC-Risiko um 41–50 % (Leitlinienprogramm Onkologie, 2024, S. 41).

Zusammengefasst lassen sich für das HCC bekannte Risikogruppen erkennen. Die Leberzirrhose als bedeutendster Risikofaktor sowie auch das HCC bleiben jedoch häufig zunächst asymptomatisch (Deutsche Leberhilfe, 2020; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 31). Eine detaillierte Darstellung der HCC-Symptomatik erfolgt im folgenden Kapitel.

### 2.1.3 Symptomatik & Diagnostik

Erste Beschwerden treten beim HCC meist erst in fortgeschrittenen Stadien auf. Zu ihnen zählen Appetitlosigkeit, Fieber, Übelkeit und anhaltende Müdigkeit. Diese unspezifische Symptomatik erschwert die Diagnosestellung (Schmidt & Vogel, 2016, S. 195). Im weiteren Verlauf können deutlichere Symptome auftreten, wie Schmerzen im rechten Oberbauch, Flüssigkeitsansammlungen in der Bauchhöhle oder Gelbfärbung der Haut und Augen (Gelbsucht) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 31). Allerdings werden diese Symptome häufig fälschlicherweise der meist zugrunde liegenden Lebererkrankung, wie einer Leberzirrhose zugeschrieben, was zusätzlich die Diagnosestellung erschwert (Schmidt & Vogel, 2016, S. 195). Die Diagnostik des HCCs folgt mehreren Schritten. Nach der Anamnese werden bildgebende Verfahren wie eine Ultraschalluntersuchung (Sonographie), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) eingesetzt. Bei Bestätigung des Verdachts wird meist ein weiteres CT durchgeführt, um das Tumorstadium festzustellen. Zur Bestimmung der Histologie folgt meist eine Gewebeentnahme (Biopsie) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 31–39).

Gemäß der S3-Leitlinie zum HCC wird für bestimmte Risikogruppen mit einer Lebererkrankung alle sechs Monate eine Früherkennungsuntersuchung mittels Sonographie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2024, S. 44–45). Zu diesen Erkrankungen gehören eine Leberzirrhose, eine HBV- oder HCV-Infektion und eine

NASH. Mithilfe dieser Screenings kann ein HCC häufig im frühen Stadium diagnostiziert werden. Für die Allgemeinbevölkerung existieren derzeit keine Screening-Empfehlungen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 25–27). Die Häufigkeit von HCC-Diagnosen wird im folgenden Kapitel dargestellt.

## 2.1.4 Epidemiologie

In diesem Kapitel wird die Epidemiologie zu Leberkrebs im Generellen (ICD-10: C22) dargestellt, da für das HCC nicht genügend Daten verfügbar sind. Leberkrebs steht weltweit bezüglich ihrer Inzidenz an sechster Stelle mit 866.136 Neuerkrankungen pro Jahr. Bezuglich ihrer Mortalität steht sie mit 758.725 Todesfällen an dritter Stelle, nach Lungen- und kolorektalem Krebs. (Ferlay et al., 2024)

Für die epidemiologischen Angaben in Deutschland wird die Publikation „*Krebs in Deutschland für 2019/2020*“ vom RKI und GEKID (2023) genutzt. In Deutschland macht Leberkrebs ca. 1-3 % aller Krebsneuerkrankungen aus (ebd., S. 16). Trotz dieser, im Vergleich zu anderen Krebsentitäten eher geringen Inzidenz gehört Leberkrebs aufgrund ihrer hohen Sterblichkeit zu den fünfhäufigsten krebsbedingten Todesursachen bei Männern und zu den neunthäufigsten bei Frauen in Deutschland (ebd.). 2020 verstarben 2.781 Frauen und 5.676 Männer daran (ebd., S. 44).

In Tabelle 2 sind die wichtigsten Kennzahlen zur Epidemiologie von Leberkrebs für 2020 dargestellt. Auffällig ist die fast doppelt so hohe Inzidenz bei Männern im Vergleich zu Frauen. Es erkrankten ca. 3.030 Frauen und 6.740 Männer daran neu. Die altersstandardisierte Inzidenzrate nimmt seit 1990 bei beiden Geschlechtern leicht zu. Diese Rate rechnet Unterschiede im Altersaufbau der Bevölkerung im Zeitverlauf heraus (RKI & GEKID, 2023, S. 13). 1990 betrug sie bei Männern ca. 7,5 und 2020 ca. 10 Fälle pro 100.000 Personen. Bei den Frauen lag sie 1990 bei ca. 3 und 2020 bei ca. 3,9 Fällen pro 100.000 Personen. Die 5-Jahres-Prävalenz, welche die Anzahl der Personen beschreibt, bei denen in den letzten fünf Jahren Leberkrebs diagnostiziert wurde und die noch nicht verstorben sind (ebd. S. 15), liegt bei 4.300 weiblichen Fällen und bei doppelt so vielen männlichen Fällen. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate, die beschreibt, welcher Anteil der Erkrankten fünf Jahre nach Diagnose noch lebt (ebd. S. 14), beträgt bei beiden Geschlechtern 14 – 15 %. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, welche die Überlebensrate der Allgemeinbevölkerung (hier nach alter Europabevölkerung) mitberücksichtigt und so nur den Effekt der Krebserkrankung auf das Überleben angibt (ebd.), beträgt bei beiden Geschlechtern 17 %. Genaue Zahlen sind in Tabelle 2 abgebildet. (ebd., S. 44–45)

Tabelle 2 Epidemiologische Maßzahlen zum Leberkrebs für Deutschland 2020, eigene Darstellung in Anlehnung an RKI & GEKID, 2023, S. 44

Indikatoren	Frau	Mann
<b>Inzidenz, Prävalenz</b>		
Neuerkrankungen (absolut)	3.030	6.740
Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate <sup>1</sup>	3,7	10,0
5-Jahres-Prävalenz	4.300	9.600
Mittleres Diagnosealter in Jahren (Median)	74	72
<b>Mortalität</b>		
Sterbefälle (absolut)	2.781	5.676
Altersstandardisierte Sterberate <sup>1</sup>	3,1	8,0
<b>Überleben</b>		
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate	15	14
Relative 5-Jahres-Überlebensrate	17	17

<sup>1</sup> je 100.000 Personen

Für Hamburg sind im Jahr 2023 genau 76 Frauen und 133 Männer neu an Leberkrebs erkrankt. Gestorben sind 51 Frauen und 88 Männer. Von 2014 bis 2023 ist die altersstandardisierte Inzidenzrate bei den Frauen mit einer Rate von ca. 2,6 per 100.000 Personen gleichgeblieben und bei den Männern von 7,8 auf 6,8 per 100.000 Personen gesunken. (Hamburgisches Krebsregister [HKR], 2025)

Zusammengefasst wurden unter diesem Kapitel die grundlegenden Informationen zum HCC dargestellt. Darunter gehören ihre Klassifikation unter dem ICD-10-Code C22.0 und die Risikogruppen – darunter insbesondere Patient\*innen mit einer Leberzirrhose, für die eine Screening-Empfehlung besteht. Außerdem wurden die meist erst im fortgeschrittenen Stadium auftretende Symptomatik dargestellt, sowie die etablierten diagnostischen Methoden und schließlich auch die epidemiologischen Kennzahlen. Mit Blick auf die Fragestellung dieser Arbeit wird nun das metastasierte Krebsstadium genauer beschrieben, insbesondere dessen Bedeutung als Proxy für verspätete Erstdiagnosen.

## 2.2 Das metastasierte Krebsstadium als Proxy verspäteter Erstdiagnosen

In diesem Kapitel wird das metastasierte Krebsstadiums als Proxy für verspätete Erstdiagnosen beschrieben und ist in zwei Abschnitte gegliedert. Begonnen wird mit den theoretischen Grundlagen zum metastasierten Krebsstadium einschließlich ihrer Klassifikation, Entstehung, Ausbreitung und Häufigkeit. Schließlich wird die prognostische Relevanz frühzeitiger Diagnosen erläutert.

### 2.2.1 Theoretische Grundlagen

Metastasen entstehen, da sich die Erbinformation der Krebszellen und auch ihre Eigenschaften mit der Zeit verändern können. So können Krebszellen entstehen, die den Kontakt zu anderen Körperzellen überleben, das Ursprungsgewebe verlassen und sich im Körper ausbreiten. Die Ausbreitungswege verlaufen über Blutgefäße (hämatogen) oder über Lymphgefäße (lymphogen). (Deutsches Krebsforschungszentrum [DKFZ], 2024)

Wie bereits in Kapitel 2.1.1 zur Definition und Klassifikation des HCCs erwähnt, wird dem TNM-System zufolge das Vorhandensein von Metastasen als M1 definiert und das Fehlen als M0 (Wittekind, 2017, S. 109). Gemäß der UICC-Stadieneinteilung wird das metastasierte Krebsstadium als Stadium IVB klassifiziert, was dem letzten Stadium entspricht (ebd.). Das Stadium wird auch als fortgeschrittenes Krebsstadium bezeichnet (DKFZ, 2024). Wichtig zu betonen ist, dass sich der Begriff „Metastasen“ in dieser Arbeit auf Fernmetastasen bezieht und nicht auf lokale bzw. regionäre Metastasen. Letzteres bezieht sich auf Tumore, die sich in angrenzendes Gewebe oder Lymphknoten ausgebreitet haben und dem Stadium III gehören. Bei Fernmetastasen breiten sich die Krebszellen in entfernt gelegenem Gewebe aus (ebd.).

Wie bereits erwähnt ist die Metastasierungsrate zum Diagnosezeitpunkt beim Leberkrebs im Vergleich zu anderen Krebsentitäten deutlich erhöht (RKI & GEKID, 2023, S. 46, 66, 80). Im Jahre 2020 wiesen in Deutschland 41 % der Frauen und 35 % der Männer mit HCC zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen auf. Eine Darstellung zu den genauen Anteilen der UICC-Stadien getrennt nach Geschlecht ist in Abbildung 1 dargestellt. Die beiden linken Säulen beinhalten zudem die Anteile fehlender Angaben (NA) und Anteile von Fällen, bei denen lediglich eine Todesbescheinigung vorgefunden wurde (Death Certificate Only [DCO]).

## UICC-Stadien des HCC zum Diagnosezeitpunkt

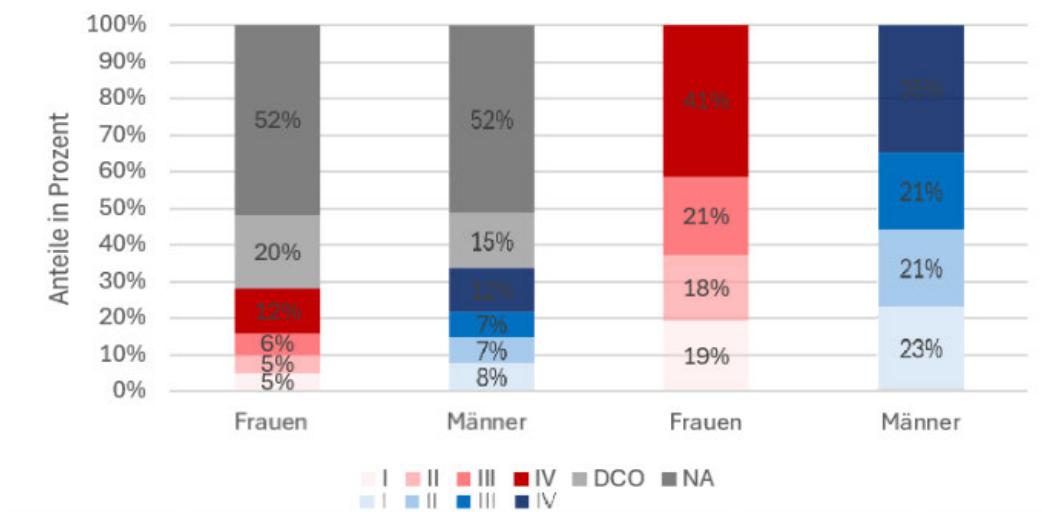


Abbildung 1 Anteile der UICC-Stadien zum Diagnosezeitpunkt der HCC-Fälle in Deutschland von 2019–2020, nach Geschlecht, eigene Darstellung in Anlehnung an RKI & GEKID, 2023, S. 46

Die Metastasierungsrate zum Diagnosezeitpunkt ist je nach Land unterschiedlich. Die Studie von Shan et al. (2023) verglich die Raten in China und den USA. Genutzt wurden Daten aus 13 Krankenhäusern Chinas und aus 18 Registern der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Datenbank, welche fast 30 % der US-Population umfasst. In der chinesischen Stichprobe wiesen 27,6 % der HCC-Patient\*innen Metastasen auf. In der US-Population waren es 25,9 %. In Vergleich zu den Daten des RKIs & GEKID basieren diese Daten jedoch nicht auf bevölkerungsbasierten Vollerhebungen. (Shan et al., 2023, S. 8–10)

Wie bereits erwähnt liegt bei einem Großteil der HCC-Patient\*innen eine Leberzirrhose vor, für die eine regelmäßige, sechsmonatige Screening-Empfehlung existiert. Das Screening soll dazu dienen, einen potenziellen Tumor bereits im frühen, nicht metastasierten Stadium zu detektieren (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 26). Daher wird der Einfluss eines schnellen Tumorwachstums bei HCC-Diagnosen in metastasierten Stadien als weniger bedeutend betrachtet. Viel mehr wird das Stadium als Proxy für verspätete Erstdiagnosen verwendet. Die Relevanz dieser verspäteten Erstdiagnosen für die Prognose der HCC-Patient\*innen wird nun genauer beschrieben.

## 2.2.2 Prognostische Relevanz

Die Relevanz frühzeitiger Diagnosen wird besonders bei den je nach Stadium unterschiedlichen Therapien deutlich. Wenn der Krebs lokal begrenzt und vollständig entfernt ist, kann eine kurative Therapie erfolgen. Dafür stehen drei Verfahren zur Verfügung, die Resektion, Lebertransplantation und Ablation. Bei der Resektion wird der Tumor und das umliegende Gewebe operativ entfernt. Dabei können auch Teile der Leber entfernt werden, da sich Leber regenerieren und neues Gewebe bilden kann. Bei der Thermoablation wird das Tumorgewebe mit Hitze zerstört. Wenn allerdings zusätzlich eine Leberzirrhose besteht, wird diese durch die Resektion oder Ablation nicht therapiert, wodurch das Risiko einer erneuten Erkrankung (Rezidiv) besteht. In diesem Fall kann eine Lebertransplantation durchgeführt werden. Wenn der Krebs nicht vollständig entfernt werden kann, werden palliative Verfahren genutzt. Sie dienen dazu, die Beschwerden der Patient\*innen zu lindern, die Lebensqualität zu verbessern und die Überlebenszeit zu verlängern. Beim Vorliegen von Fernmetastasen kann lediglich eine Systemtherapie, wie bspw. eine Chemotherapie durchgeführt werden. Dabei werden Medikamente eingesetzt, die auf den gesamten Körper wirken und das Tumorwachstum verlangsamen. Eine vollständige Heilung ist hier meist nicht möglich. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S.61–81)

Wie bereits erwähnt liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Leberkrebs bei unter 20 %, was auf eine ungünstige Prognose hinweist (RKI & GEKID, 2023, S. 44). Jedoch variiert die Überlebensrate stark je nach Krebsstadium bei Diagnose (ebd., 2021, S. 54). In Abbildung 2 sind die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für jedes UICC-Stadium dargestellt. Während im Stadium I noch mehr als die Hälfte der Patient\*innen nach fünf Jahren, unter Berücksichtigung der Allgemeinsterblichkeit der Bevölkerung, am Leben sind, liegt die Rate im metastasierten Krebsstadium bei etwa 1–3 %. (ebd., 2021, S. 54)

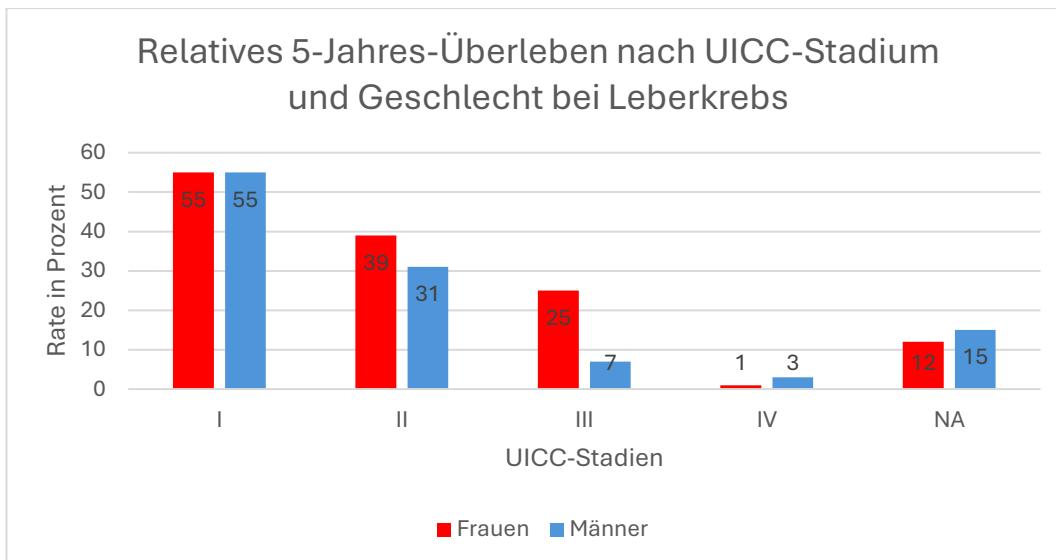


Abbildung 2 Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für Leberkrebs in Deutschland von 2016 bis 2018, eigene Darstellung in Anlehnung an RKI & GEKID, 2021, S. 54

De Toni et al. (2020) untersuchten in ihrer Studie das Überleben von HCC-Patient\*innen mit und ohne Metastasen zum Diagnosezeitpunkt mit Daten aus dem Krebsregister München. Die Autor\*innen kamen zu dem Ergebnis, dass sich das mediane Überleben von 1998 bis 2016 verdoppelt hat. Die Verbesserungen im Überleben zeigten sich jedoch nur für Patient\*innen ohne Metastasen zum Diagnosezeitpunkt. Daher vermuten die Autor\*innen, dass der Anstieg des Überlebens vor allem auf die Zunahme frühzeitiger Diagnosen in nicht-metastasierten Stadien zurückzuführen ist. Die Studie unterstreicht den Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnose und betont die Bedeutung der Sekundärprävention und des Screenings (De Toni et al., 2020, S. 168). Das nächste Kapitel beschäftigt sich mit den theoretischen Hintergründen zu den Einflussfaktoren auf die verspäteten Diagnosen.

## 2.3 Einflussfaktoren auf eine verspätete Erstdiagnose

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels werden die theoretischen Grundlagen zu verspäteten Erstdiagnosen erläutert. Daraufhin werden die für diese Arbeit ausgewählten Einflussfaktoren mit ihrer aktuellen Studienlage vorgestellt.

### 2.3.1 Theoretische Grundlagen

In diesem Kapitel wird genauer beschrieben, welche Einflüsse bei verspäteten Erstdiagnosen eine Rolle spielen könnten. Dafür wird das Modell der Einflussebenen auf eine verspätete Diagnose im Zeitverlauf genutzt, das in Abbildung 3 dargestellt ist.

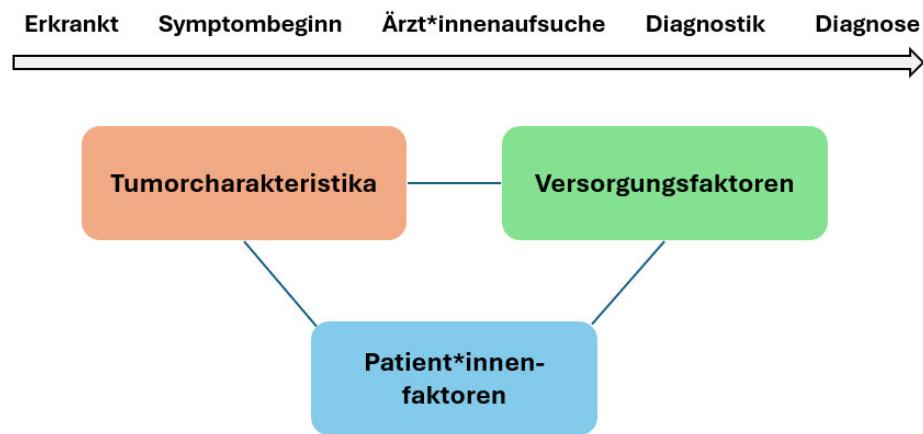


Abbildung 3 Modell der Einflussebenen auf eine verspätete Erstdiagnose im Zeitverlauf, eigene Darstellung in Anlehnung an Walter et al., 2013, S. 116

Oben auf der Zeitachse des Modells ist der sog. diagnostische Pfad dargestellt, den die Patient\*innen von Erkrankungsbeginn bis zur Diagnose durchlaufen. In der ersten Phase bis zum Symptombeginn ist es für die Patient\*innen noch nicht möglich, ihre Erkrankung wahrzunehmen. Erst nach Eintritt der ersten Symptome kann die Erkrankung bemerkt und Ärzt\*innen aufgesucht werden. Meist folgt nach dem ersten Kontakt mit der Primärversorgung eine Überweisung für weitere diagnostische Untersuchungen, bis eine Diagnose gestellt werden kann. Der Krebs kann jedoch durch ein Screening noch vor Symptombeginn entdeckt werden. (Emery et al., 2013, S. 543)

Die zeitliche Dauer für das Durchlaufen des diagnostischen Pfads beeinflusst das Krebsstadium bei Diagnose maßgeblich. Faktoren, die diese zeitliche Dauer verlängern, können sowohl biologische Tumorcharakteristika als auch patient\*innen- und versorgungsbezogene Faktoren betreffen. Diese drei Einflussebenen sind in dem Modell in unterschiedlichen Farben abgebildet. Wenn ein Krebs ausschließlich aufgrund ihrer Tumorcharakteristika im metastasierten Stadium diagnostiziert wird, wie bspw. aufgrund eines aggressiven, schnellen Tumorwachstums, wird nicht von verspäteten Diagnosen gesprochen. Patient\*innenfaktoren umfassen demographische Aspekte wie das Alter und Geschlecht, frühere Krebserkrankungen, sowie auch der sozioökonomische Status und die Staatsbürgerschaft der Patient\*innen und können bspw. die Ärzt\*innenauftreten oder den Zugang zur Versorgung beeinflussen. Zu möglichen versorgungsbezogenen Aspekten zählen bspw. die zeitliche und örtliche Verfügbarkeit von Ärzt\*innen. (Emery et al., 2013, S. 543)

Die Studienlage zu den ausgewählten potenziellen Einflussfaktoren wird im nächsten Kapitel dargestellt.

### 2.3.2 Studienlage zu potenziellen Einflussfaktoren

Im Folgenden wird die aktuelle Studienlage zu den potenziellen Einflussfaktoren dargestellt, darunter zum Alter, Geschlecht, zur Tumorhistorie, zum sozioökonomischen Status, zur ausländischen Staatsbürgerschaft und zur Entfernung des Wohnortes der Patient\*innen zu einem zertifizierten Leberkrebszentrum.

Das Alter von Krebspatient\*innen könnte aus mehreren Gründen einen Einfluss auf verspätete Erstdiagnosen haben. Gibson et al. (2013) untersuchten in ihrer qualitativen Studie die Erfahrungen junger Patient\*innen zwischen 16 und 24 Jahren mit unterschiedlichen Krebserkrankungen durch Interviews. Sie stellten fest, dass in dieser Altersgruppe verspätete Erstdiagnosen häufig wahrgenommen werden. Als Begründung wurde das fehlende Bewusstsein über die Erkrankung aufgrund der geringeren Krebsinzidenz in dieser Altersgruppe und die Normalisierung erster Krebssymptome erwähnt (Gibson et al., 2013, S. 2585–2589). Darüber hinaus untersuchte Studie von Swann et al. (2020) Daten des englischen National Cancer Diagnosis Audit (NCDA) von 17.042 Patient\*innen mit unterschiedlichen Krebserkrankungen aus 2014. Mittels einer logistischen Regression fanden die Autor\*innen heraus, dass insbesondere ältere Patient\*innen ab 85 Jahren signifikant häufiger vermeidbare Diagnoseverzögerungen hatten als jüngere Patient\*innen (OR 1,59; 95%-KI 1,20–2,11). Die Vermeidbarkeit wurde durch eine subjektive Bewertung durch die jeweils behandelnden Primärversorger\*innen eingeschätzt (Swann et al., 2020, S. 1–5). Auch die bereits erwähnte Studie von Shan et al. (2023) mit HCC-Patient\*innen aus chinesischen Krankenhäusern stellte einen Zusammenhang zwischen einem fortgeschrittenen Krebsstadium (Stadium III–IV) und einem höheren Alter ab 60 Jahren fest (OR 1,4; 95%-KI 1,2–1,6). Als möglicher Grund wurde das häufig gleichzeitige Vorliegen weiterer Erkrankungen in dieser Altersgruppe (Multimorbidität) erwähnt, was den Fokus vom Krebs während der Diagnostik ablenken könnte (Shan et al., 2023, S. 11). Die Studien verdeutlichen, dass das Alter ein potenzieller Risikofaktor für verspätete Erstdiagnosen sein könnte.

Kronenfeld et al. (2021) verglichen in ihrer Studie HCC-Patient\*innen, die ihre Erstdiagnose ambulant bekamen mit denen, die erstmals in einer Notaufnahme diagnostiziert wurden und meist fortgeschrittenere Krebsstadien hatten. Für die Analyse wurden Daten von 1620 Patient\*innen aus US-amerikanischen Krankenhäusern verwendet. Die Autor\*innen stellten mittels logistischer Regression einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und einer Erstdiagnose in der Notfallaufnahme fest (OR 1,6; 95%-KI 1,1–2,2). Die genauen Gründe bleiben jedoch

unklar (Kronenfeld et al., 2021, S. 1929–1932). Bei der zuvor erwähnten Studie von Swann et al. (2020) wurde jedoch das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für vermeidbare Diagnoseverzögerungen identifiziert, jedoch ohne Signifikanz (OR 1,11; 95 %-KI 1,01–1,22) (ebd., S. 4). Auch in der zuvor erwähnten Studie von Shan et al. (2023) stellte sich das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für HCC-Erstdiagnosen in den Stadien III–IV heraus (OR 1,5; 95 %-KI 1,2–1,8). Als möglicher Grund wurde die Rolle geschlechtsspezifischer Sexualhormone diskutiert, die das Tumorwachstum beeinflussen könnten (ebd., S. 11). Insgesamt geben die genannten Studien uneinheitliche Ergebnisse wieder. Es bleibt unklar, welches Geschlecht mit einem höheren Risiko für verspätete Erstdiagnosen assoziiert sein könnte.

Eine positive Tumorhistorie beschreibt das Vorliegen einer bereits in der Vergangenheit durchlebten Krebserkrankung. Studien wie die von Schumacher et al. (2012) deuten darauf hin, dass sich so eine frühere Krebserkrankung auf das Gesundheitsbewusstsein der betroffenen Personen auswirken könnte. Die Autor\*innen zeigen, dass Personen mit einer positiven Tumorhistorie häufiger Krebsscreening-Empfehlungen wahrnahmen als die ohne vorherige Krebserkrankung. Wenn jedoch die Teilnehmenden mit spezifischen Krebsentitäten, für die bereits Screening-Empfehlungen existieren ausgeschlossen wurden, gab es keinen signifikanten Unterschied in der Inanspruchnahme von Screenings zwischen den Gruppen. Die erhöhte Inanspruchnahme von Screenings für die Patient\*innen mit positiver Tumorhistorie galt zudem vor allem für die Screenings der Krebsentität, an der die Patient\*innen selbst bereits erkrankt waren (Schumacher et al., 2012, S. 465–466).

Die bereits erwähnte Studie von Shan et al. (2023) untersuchte den Einfluss einer familiären Tumorhistorie auf eine HCC-Erstdiagnose im Stadium III bis IV im Vergleich zu Erstdiagnosen im Stadium I bis II. Eine positive familiäre Tumorhistorie war vorhanden, wenn die Patient\*innen mindestens eine blutverwandte Person aufzählen konnten, die in der Vergangenheit an Krebs erkrankt war. Die Autor\*innen kamen zu dem Ergebnis, dass Patient\*innen mit einer familiären Tumorhistorie seltener im Stadium III bis IV diagnostiziert wurden als Patient\*innen ohne familiäre Tumorhistorie (OR 0,8; 95%-KI: 0,6–1,0). Als mögliche Gründe wurden ein höheres Bewusstsein für Krebs und daher eine höhere Inanspruchnahme von Screenings vermutet (ebd., S. 8–11). Aus der aktuellen Studienlage kann vermutet werden, dass eine positive Tumorhistorie ein Schutzfaktor für verspätete HCC-Erstdiagnosen sein könnte. Allerdings konnten keine Studien identifiziert werden, die den Zusammenhang zwischen einer positiven Tumorhistorie und HCC-Erstdiagnosen untersuchen.

Der sozioökonomische Status (SES) ist ein Konstrukt, das sich häufig durch das Bildungsniveau, die berufliche Stellung und das Einkommen einer Person zusammensetzt. Allerdings gibt es keine einheitliche Operationalisierung für die Variable. Menschen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status haben ein höheres Risiko für körperliche und psychische Erkrankungen (Lampert et al., 2013, S. 814). Studien zufolge könnte der Status auch einen Einfluss auf verspätete Erstdiagnosen beim HCC haben. Die Studie von Shen et al. (2017) untersuchte Daten von ca. 1.500 HCC-Patient\*innen aus einem chinesischen Krankenhaus und kam dabei zum Ergebnis, dass ein geringes Bildungsniveau und ein geringes Einkommen signifikant mit einem fortgeschritteneren Stadium (hier mit regionären- bzw. Fernmetastasen) assoziiert ist. Als möglicher Grund wurde ein weniger ausgeprägtes gesundheitsrelevantes Wissen und finanzielle Hürden bei den Screeningangeboten genannt (Shen et al., 2017, S. 3072–3075). Der Studie zufolge kann vermutet werden, dass ein geringer sozioökonomischer Status ein Risikofaktor für verspätete Erstdiagnosen sei.

Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) zeigt, dass Menschen mit Migrationshintergrund, von denen ein Elternteil mindestens nicht in Deutschland geboren ist, einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand aufweisen könnten und seltener medizinische Leistungen in Anspruch nehmen als Menschen ohne Migrationshintergrund. Zwei Drittel dieser Gruppe stellten Menschen dar, die nach Deutschland zugewandert sind (Rommel et al., 2015, S. 545). Bezogen auf verspätete HCC-Erstdiagnosen untersuchten Rich et al. (2024) in ihrer Studie den Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf das Krebsstadium bei Diagnose von 2.263 HCC-Patient\*innen aus den USA. Die ethnische Zugehörigkeit wurde dabei durch die Selbsteinschätzung der Patient\*innen bestimmt. Die Autor\*innen kamen mittels einer logistischen Regression zu dem Ergebnis, dass Patient\*innen mit heller Hautfarbe signifikant eher Diagnosen in einem früheren Stadium ohne Metastasen erhielten als Patient\*innen mit dunkler Hautfarbe (OR 0,63; 95% KI 0,45–0,89). Als Grund wurde ein potenzielles Misstrauen der Patient\*innen mit dunkler Hautfarbe gegenüber dem Gesundheitssystem und eine verringerte Nutzung von Screeningangeboten vermutet (Rich et al., 2024, S. 8–10). Die genannten Studien geben Hinweise darauf, dass eine ausländische Staatsbürgerschaft ein Risikofaktor für verspätete HCC-Erstdiagnosen sein könnte. Allerdings wurde in den Studien nicht die ausländische Staatsbürgerschaft untersucht, sondern der Migrationshintergrund und die ethnische Zugehörigkeit, da keine Studien zur Staatsbürgerschaft identifiziert werden konnten.

Die geografische Wohnortlage von Krebspatient\*innen wird in Studien immer häufiger untersucht. Palmer et al. (2023) analysierten Personen aus einer ländlichen Region, die in der Vergangenheit an Krebs erkrankt waren. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass insbesondere ältere Personen mit ländlichem Wohnort eher auf ihre Nachsorgeuntersuchungen verzichteten als Personen aus dem urbanen Raum. Als Gründe wurden Schwierigkeiten bei der Anreise und finanzielle Hürden vermutet (ebd., S. 1672–1673). Dementsprechend könnte der Effekt der geographischen Wohnortlage in Abhängigkeit des Alters der Patient\*innen und ihres sozioökonomischen Status, bezogen auf die finanziellen Hürden, anders ausgeprägt sein. Suraju et al. (2024) untersuchten 1.877 Patient\*innen mit HCC aus dem Iowa Krebsregister. Sie fanden heraus, dass die Patient\*innen mit ländlichem Wohnsitz eher in nicht für Krebs zertifizierten Krankenhäusern behandelt wurden als Patient\*innen mit urbanem Wohnsitz (22,2 % vs. 12,6 %). Auch hier wurde als Grund ein verringelter Zugang durch verlängerte Anreisezeiten vermutet. Zudem hatten die Patient\*innen aus den nicht zertifizierten Krankenhäusern signifikant seltener Operationen und eine höheres Mortalitätsrisiko als die Patient\*innen aus den zertifizierten Krankenhäusern, auch wenn das Krebsstadium mitberücksichtigt wurde. Allerdings untersuchte die Studie nicht den Einfluss der Entfernung auf potenziell verspätete Erstdiagnosen in fortgeschrittenen Krebsstadien (Suraju et al., 2024, S. 1997–1999). Williams et al. (2016) untersuchten über eine systematische Literaturrecherche den Effekt der geographischen Lage auf das Tumorstadium bei Erstdiagnose von Brustkrebspatient\*innen. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Patient\*innen aus ländlichen Regionen eher im metastasierten Stadium diagnostiziert wurden als Patient\*innen aus dem urbanen Raum (ebd. S. 1357).

Aus den genannten Studien kann vermutet werden, dass auch bei HCC-Patient\*innen eine höhere Entfernung des Wohnortes zu einem zertifizierten Leberkrebszentrum ein Risikofaktor für verspätete Erstdiagnosen sein könnte. Allerdings befassen sich die genannten Studien nicht mit der Entfernung der Patient\*innen zu einem Leberkrebszentrum, sondern mit dem Vergleich zwischen ländlich und urban gelegenen Wohnorten und je nach Studie unterscheidet sich die geographische Lage der zertifizierten Kliniken. Studien zur ausgewählten Variable dieser Arbeit konnten nicht identifiziert werden.

Zusammengefasst zeigt der wissenschaftliche Hintergrund dieser Arbeit die Grundlagen dieses Themas auf. Dazu gehören die Hintergründe zum HCC, insbesondere die Häufigkeit verspäteter Erstdiagnosen trotz bestehender Screeningempfehlungen und bekannter Risikogruppen.

Außerdem gehören dazu die Darstellung der Relevanz frühzeitiger Diagnosen für die Überlebenschancen der Patient\*innen sowie die Beschreibung der aktuellen Studienlage zu dem Thema. Aus dieser zeigen sich Hinweise auf bestimmte Faktoren, die mit den verspäteten Erstdiagnosen in Verbindung stehen könnten. Allerdings beziehen sich viele der Studien nicht auf das HCC, sondern auf andere Krebsentitäten. Auch das Outcome war nicht immer auf verspätete Diagnosen bezogen. Die Studien liefern zudem teilweise uneindeutige Ergebnisse. Außerdem wurden die genannten potenziell relevanten Einflussfaktoren bisher nicht gemeinsam in einem multivariaten Modell betrachtet. Ein weiterer Aspekt betrifft die verwendeten Daten. Nur wenige Studien nutzten populationsbasierte Krebsregisterdaten. Die genutzten Daten stammen zudem aus den USA und China, jedoch nicht aus Deutschland. Dies ist relevant, da je nach Land unterschiedliche sozioökonomische und versorgungsbezogene Rahmenbedingungen existieren.

Auf Grund der beschriebenen Forschungslücke zeigt sich der Bedarf, die potenziellen Effekte der genannten Faktoren auf verspätete Erstdiagnosen beim HCC in einem multivariaten Modell im deutschen Kontext mittels Krebsregisterdaten zu untersuchen. Im nächsten Kapitel wird daher die zentrale Forschungsfrage dieser Arbeit formuliert.

### 3. Fragestellung und Hypothesen

Aus der zuvor beschriebenen Forschungslücke und dem Forschungsbedarf heraus wird folgende Forschungsfrage formuliert:

*Welche Faktoren beeinflussen eine verspätete Erstdiagnose im bereits metastasierten Krebsstadium beim HCC in der Hamburgischen Wohnbevölkerung von 1990 bis 2023?*

Die ausgewählten potenziellen Einflussfaktoren umfassen:

1. Alter
2. Geschlecht
3. Tumorhistorie
4. Sozioökonomischer Status
5. Ausländische Staatsbürgerschaft
6. Entfernung des Wohnortes der Patient\*innen zum nächsten Leberkrebszentrum (abgekürzt als: Entfernung)

Anhand der Forschungsfrage werden folgende Hypothesen formuliert:

Nullhypothese ( $H_0$ ):

*Es gibt keinen Zusammenhang zwischen den genannten Einflussfaktoren und einer verspäteten Erstdiagnose im bereits metastasierten Krebsstadium beim HCC in der Hamburgischen Wohnbevölkerung von 1990 bis 2023.*

Alternativhypothese ( $H_1$ ):

*Es gibt einen Zusammenhang zwischen den genannten Einflussfaktoren und einer verspäteten Erstdiagnose im bereits metastasierten Krebsstadium beim HCC in der Hamburgischen Wohnbevölkerung von 1990 bis 2023.*

Die Arbeit verfolgt mit der Beantwortung der Forschungsfrage das Ziel, Einflussfaktoren für verspätete Erstdiagnosen von HCC-Patient\*innen aus der Hamburgischen Bevölkerung zu identifizieren. Um die Forschungsfrage zu beantworten, wird nun auf die Methodik der Arbeit eingegangen.

## 4. Methodisches Vorgehen

Unter diesem Kapitel wird das methodische Vorgehen der Arbeit beschrieben, gegliedert nach der Beschreibung der Datenerhebung im Hamburgischen Krebsregister, der Stichprobenzusammensetzung, der Variablenauswahl und der Methodik zur deskriptiven, bivariaten und multivariaten Analyse. Für die gesamte Analyse dieser Arbeit wurde das Programm R, Version 4.3.2 verwendet.

### 4.1 Datenquelle: Hamburgisches Krebsregister

Für diese Arbeit wurden Daten des Hamburgischen Krebsregisters (HKR) zur Verfügung gestellt. Das HKR sammelt seit 1927 Daten zu Krebs und gilt damit als ältestes bevölkerungsbezogenes Krebsregister weltweit. Zu Beginn sammelte das HKR epidemiologische Daten zum Aufkommen und zur Häufigkeit von Krebserkrankungen. Seit 1985 ist das Hamburgische Krebsregistergesetz (HmbKrebsRG) die gesetzliche Grundlage hierfür. Seit 2014 werden zudem auch klinische Daten zur Therapie der in Hamburg behandelten Krebspatient\*innen erhoben. Hierzu gelten das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) sowie § 65c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Somit gilt das HKR heute als integriertes klinisch-epidemiologisches Krebsregister für alle in Hamburg wohnenden und behandelten Krebspatient\*innen. (Freie und Hansestadt Hamburg (FHH), Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke (BWFG), 2024, S. 6–9)

Zu den Aufgaben des HKRs gehören das kontinuierliche und flächendeckende Erfassen, Verarbeiten und Bereitstellen von Daten zur Diagnose, Therapie und Verlauf der Krebspatient\*innen für die Forschung, Qualitätsverbesserung der onkologischen Versorgung und Evaluation von Krebsfrüherkennungsprogrammen. Die Datenerhebung erfolgt durch die gesetzliche Meldepflicht. Zu den Meldeanlässen gehören die Diagnosestellung, die histologische Sicherung der Diagnose, der Therapiebeginn, der Therapieabschluss, eine therapierelevante Änderung des Erkrankungsstatus und der Tod. Meldende Einrichtungen sind Krankenhäuser, ambulante Praxen, medizinische Versorgungszentren und andere ärztlich geleitete Einrichtungen der Krebsversorgung. Meldungen erfolgen über ein Melderportal durch den bundesweit einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (oBDS). Zudem werden dem HKR alle Todesbescheinigung Hamburgs gesendet, um Verstorbene zu erfassen, die vorher nicht gemeldet waren. Zudem übermittelt das Einwohnermeldeamt Daten, um Änderungen in personenbezogenen Angaben zu korrigieren. Die Daten werden zudem pseudonymisiert bzw. anonymisiert. (FHH, BWFG, 2025)

Um eine hohe Datenqualität sicher zu stellen, werden zudem sog. Plausibilitätsprüfungen durchgeführt. Dazu gehören bspw. die Prüfung auf Doppelmeldungen oder die Prüfung der zeitlichen Abfolge der Datumsangaben. Darüber hinaus werden bestimmte Indikatoren berechnet, wie etwa die Vollzähligkeit der Daten. Diese wird durch das ZfKD über ein Modell geschätzt, welches die tatsächlichen Krebserkrankungen für Hamburg auf Grundlage der Daten mehrerer Referenzregister schätzt. Die vom Krebsregister erfassten Fälle sollten bei etwa 90 bis 95 % der tatsächlichen Erkrankungsfälle liegen. Bei Mehrfachmeldungen zur selben Krebserkrankung werden diese zusammengeführt, um die sog. beste Information („Best-of“) zu bekommen. Mithilfe der Best-of-Daten werden schließlich Auswertungen durchgeführt. (FHH, BWFGB, 2021, S. 101–108)

Das HKR wurde als Datenquelle für diese Arbeit ausgewählt, da es als Landeskrebsregister auf Wohnortebene eine hohe Datenvollständigkeit aufweist, bei Leberkrebs (C22) von etwa 90 % (FHH, BWFGB, 2021, S. 33). So kann das Risiko eines Selektionsbias reduziert und die Repräsentativität der Daten für die Hamburgische Wohnbevölkerung erhöht werden. Durch die regelmäßigen Plausibilitätsprüfungen wird zudem das Risiko für ein Informationsbias reduziert. Aufgrund des langen Beobachtungszeitraums des HKRs können zudem Daten von vor über 30 Jahren genutzt werden. Im nächsten Abschnitt wird auf die Stichprobenzusammensetzung eingegangen.

## 4.2 Stichprobenzusammensetzung

Für diese Arbeit wird eine Stichprobe basierend auf Patient\*innen aus dem HKR mit HCC-Diagnose (ICD-10: C22.0) ausgewählt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 3 dargestellt. Der Wohnsitz der Patient\*innen wird auf das Bundesland Hamburg beschränkt. Fälle, die außerhalb Hamburgs wohnen, aber in Hamburg ihre Diagnose bekommen werden ausgeschlossen, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch regionale Unterschiede, bspw. in der sozioökonomischen Struktur oder in dem geographischen Versorgungszugang der anderen Bundesländer zu vermeiden. Das Diagnosejahr der Patient\*innen wird auf 1990 bis 2023 beschränkt, einerseits um eine große Datengrundlage zu ermöglichen, andererseits um eine gute Datenqualität sicherzustellen. Daten bis 1990 können genutzt werden, da für die Analyse keine Variablen genutzt werden, die erst ab der klinischen Registrierung 2014 erhoben werden. Daten von vor 1990 mangeln allerdings an Vollständigkeit. Das Jahr 2023 entspricht dem zur Zeit der Analyse verfügbaren vollständigen und auf Plausibilität geprüften Datenstand. Das Alter der Patient\*innen ist auf mindestens 18 Jahren beschränkt.

Tabelle 3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation, eigene Darstellung

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>HCC-Diagnose (C22.0)</i>	Metastasenstatus unbekannt
<i>Wohnsitz Hamburg</i>	Registerübergreifende Meldung
<i>01.01.1990 bis 31.12. 2023</i>	Ausschließliche Pathologiemeldung
<i>Alter ab 18 Jahren</i>	Ausschließliche ambulante Meldung
	Ausschließliche Todesbescheinigung

Meldungen, in denen der Metastasenstatus unbekannt ist werden ausgeschlossen, da dieser das Outcome der Analyse darstellt. Zudem werden Meldungen aus dem registerübergreifenden Datenaustausch ausgeschlossen, da diese Fälle häufig keinen Hamburger Wohnsitz aufweisen. Fälle, bei denen eine Todesbescheinigung oder ausschließlich Meldungen aus der Pathologie oder dem ambulanten Sektor vorliegen, werden auch ausgeschlossen, da in diesen Meldungen häufig nicht alle nötigen Angaben vollständig vorliegen.

Für die vorliegende Arbeit ist kein Ethikvotum notwendig, da anonymisierte Einzelfalldaten aus dem HKR beantragt worden sind, die keine Rückschlüsse auf die jeweiligen Patient\*innen ermöglichen. Die Beschreibung der ausgewählten Variablen erfolgt im nächsten Kapitel.

### 4.3 Variablenbeschreibung

Unter diesem Kapitel werden die zuvor erwähnten Variablen beschrieben. Für jede Variable wird erläutert, was sie darstellt, wie sie operationalisiert wird und welches Datenniveau sie zugeordnet werden kann.

Der Metastasenstatus gibt an, ob zum Zeitpunkt der Erstdiagnose diagnostisch erkennbare Fernmetastasen vorliegen oder nicht. Die Variable hat damit ein nominales bzw. dichotomes Datenniveau mit den Ausprägungen 0 = keine Fernmetastasen und 1 = Fernmetastasen. Im Datensatz des HKRs sind fehlende oder unklare Angaben als „NA“, „x“ oder „u“ gemeldet. Diese wurden für die Analyse unter „NA“ zusammengefasst. Die Fälle wurden ausgeschlossen.

Das Alter stellt das Alter der Patient\*innen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dar. Es wird in Jahren und als ganze Zahlen angegeben. Das Alter kann direkt aus dem Datensatz des HKRs entnommen werden und hat ein metrisches Datenniveau.

Aufgrund des in der Literatur vermuteten nicht-linearen Zusammenhangs zwischen dem Alter und verspäteten Erstdiagnosen, mit potenziell erhöhtem Risiko bei jüngeren und bei älteren Patient\*innen, wird die Variable für die Regressionsanalyse in eine ordinale Variable umgewandelt, mit den Gruppen 18–44 Jahre, 45–54, 55–64, 65–74 und 75+ Jahre. Da in den jüngeren Altersgruppen und in den Altersgruppen ab 75 Jahren jeweils nur wenige Fälle vorkommen, wurden diese Altersbereiche jeweils in einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst. Die Gruppierung orientiert sich an der Einteilung des HKRs.

Das Geschlecht stellt eine dichotome Variable mit den Ausprägungen „männlich“ und „weiblich“ dar. Die Variable kann direkt aus dem HKR-Datensatz entnommen werden.

Die Tumorhistorie stellt dar, ob Patient\*innen bereits vor ihrer Diagnose an Krebs erkrankt waren. Die Variable wird über einen Abgleich von Vielfachmeldungen derselben Patient\*innen innerhalb des HKRs ermittelt und liegt im Datensatz als metrische Variable mit natürlichen Zahlen wie folgt vor:

*0 = keine weiteren Tumorerkrankungen,*

*1 = ein weiterer gleichzeitiger anderer Primärtumor*

*2, 3, 4... = eine, zwei, drei... frühere Krebserkrankungen.*

Für diese Arbeit werden Werte ab 2 als >1 zusammengefasst. Die Ausprägung >1 steht somit für eine positive Tumorhistorie. Nach der Umkodierung liegt daher ein ordinales Datenniveau mit den drei Ausprägungen 0, 1 und >1 vor.

Der sozioökonomische Status der Patient\*innen ist keine Variable, die dem HKR direkt gemeldet wird. Sie wird von der Hamburger Sozialbehörde auf Stadtteilebene zur Verfügung gestellt und mit den Wohnortstadtteilen der Patient\*innen im HKR verknüpft. Dadurch erhalten alle Patient\*innen innerhalb desselben Stadtteils denselben Wert, was eine Annäherung an den eigentlichen sozioökonomischen Status der Patient\*innen darstellt. Die Behörde operationalisiert den Status über den Hamburger Sozialindex. Dieser setzt sich zusammen aus dem Anteil an Arbeitslosen, an Sozialwohnungen und an Leistungsempfänger\*innen nach Sozialgesetzbuch (SGB) II, die durchschnittliche Wohngröße und das durchschnittliche Einkommen pro Person. Die Werte für jedes der fünf Merkmale werden z-transformiert und aufsummiert. Dabei sind das Einkommen und die Wohnungsgröße positive Werte und die restlichen Werte negativ. Das Ergebnis wird schließlich durch fünf dividiert (Sozialbehörde Hamburg, 2025).

Das HKR nutzt die z-Werte aus dem Sozialindex aus den Jahren 2011 und 2020. Die z-Werte für beide Jahre werden nach ihrer Größe sortiert und in drei gleichgroße Terzile eingeteilt, die als „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ klassifiziert werden. Wenn das Diagnosedatum der Patient\*innen vor 2016 liegt, wird ihnen der Status von 2011 zugewiesen, wenn das Datum 2016 oder jünger ist, wird der Status von 2020 zugewiesen. Die Variable ist dementsprechend eine ordinale Variable mit drei Ausprägungen. Im fortlaufenden Text wird die Variable Individuen bezogen formuliert, auch wenn sie auf Stadtteilen basiert.

Die ausländische Staatsbürgerschaft ist auch keine Variable aus dem HKR, sondern wird von dem Statistischen Amt für Hamburg und Schleswig-Holstein auf Stadtteil-ebene genutzt. Das Amt erhebt für jeden Stadtteil den prozentualen Anteil an Einwohner\*innen mit ausländischer Staatsbürgerschaft. Für diese Arbeit wurden die Daten aus dem Jahre 2020 verwendet (Statistisches Amt für Hamburg und Schleswig-Holstein, 2021). Über die Stadtteilvariable des HKRs wird jedem Fall ein prozentualer Anteilswert zugewiesen. Somit bezieht sich die Variable nicht auf die tatsächliche Staatsbürgerschaft der einzelnen Patient\*innen, sondern sie stellt eine aggregierte Annäherung dar. Die Variable hat demnach ein metrisches Datenniveau. Auch diese Variable wird im fortlaufenden Text Individuen bezogen formuliert. Im Anhang 1 ist eine tabellarische Übersicht mit den Anteilen der ausländischen Staatsbürgerschaft und dem sozioökonomischen Status pro Hamburger Stadtteil dargestellt.

Die Entfernung gibt den Luftlinien-Abstand zwischen dem Wohnort der Patient\*innen und dem nächstgelegenen Leberkrebszentrum in Hamburg an. Da diese Variable nicht im HKR-Datensatz vorkommt, muss sie vorher gebildet werden. Dafür liegen im HKR die UTM-Koordinaten für jeden Wohnort der Patient\*innen vor. Aus Datenschutzgründen sind die Koordinaten auf mehrere Meter gerundet. Es gibt zwei Leberkrebszentren in Hamburg, das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) und die Asklepios Klinik Barmbek (OnkoZert, 2025). Die Koordinaten für die Zentren wurden vorab recherchiert. Für die Berechnung der Entferungsvariable wird für jeden Patienten und jede Patientin die Luftliniendistanz zu den beiden Zentren berechnet und die kleinere der beiden Entfernung wird für die Entferungsvariable verwendet. Für die Berechnung wird die euklidische Distanz-Formel verwendet. Dabei gilt für die Luftliniendistanz  $d$  zwischen den zwei UTM-Nord- und Ost-Koordinatenpunkten der Patient\*innen  $(x^1, y^1)$  und der Zentren  $(x^2, y^2)$  folgende Formel:

$$d = \sqrt{(x^1 - x^2)^2 + (y^1 - y^2)^2}$$

(Black, 2004).

Die Entfernung wird in Kilometern angegeben. Da die UTM-Koordinaten Meterangaben sind, wird das Ergebnis  $d$  durch 1000 geteilt und auf zwei Nachkommastellen gerundet. Die Variable der Entfernung hat somit ein metrisches Datenniveau.

Eine Übersicht der Variablen dieser Arbeit ist in Anhang 2 abgebildet. Nun wird auf die Methodik der Datenanalyse eingegangen.

## 4.4 Beschreibung der Analyseschritte

Unter diesem Abschnitt wird die Vorgehensweise der univariaten, bivariaten und multivariaten Analyse beschrieben. Bei dem Studiendesign dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Querschnittsstudie, da Daten aus der Vergangenheit verwendet werden und die zeitliche Entwicklung der Variablen nicht berücksichtigt wird. Dieses Studiendesign bietet sich für die Beantwortung der Forschungsfrage an, da sie die Analyse des Ist-Zustandes zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermöglicht und damit geeignet ist, um einen ersten Eindruck über mögliche Einflussfaktoren auf verspätete HCC-Erstdiagnosen zu gewinnen. (Döring & Bortz, 2016, S. 210)

Im Rahmen der Datenaufbereitung wird zunächst der Best-of-Datensatz der epidemiologischen Registrierung des HKRs in R geladen. Daraufhin werden die für die Arbeit notwendigen Variablen in ein eigenes Objekt hinzugefügt. Zudem werden die Fälle nach den Diagnosejahren gefiltert und Fälle außerhalb des Zeitraumes von 1990 bis 2023 ausgeschlossen. Danach werden mithilfe der ICD-Variable alle Fälle ausgeschlossen, die nicht dem ICD-Code C22.0 entsprechen. Außerdem wird der Histologie-Code der HCC-Fälle überprüft. Anschließend wird der Datensatz gefiltert nach dem Hamburger Wohnort der Patient\*innen und der Meldungsart. Fälle mit reinen ambulanten Meldungen oder Pathologiemeldungen, DCO-Fälle oder Fälle aus dem registerübergreifenden Datenaustausch werden ausgeschlossen. Schließlich erfolgt der Ausschluss aller Fälle mit unbekanntem Metastasenstadium. Zudem wird über die Fall-ID geprüft, ob jeder Fall genau einmal im Datensatz vorkommt. Anschließend werden die Daten zum sozioökonomischen Status und zur ausländischen Staatsbürgerschaft geladen und über die Stadtteilvariable mit den Daten verknüpft. Zudem werden die Gruppen zum Alter und zur Tumorhistorie klassifiziert. Schließlich wird die EntfernungsvARIABLE, wie zuvor beschrieben, über die Koordinaten gebildet.

Für die **univariate Analyse** werden die Maße der zentralen Tendenz und die Streuungsmaße berechnet. Zudem werden Fälle mit fehlenden Werten für die Berechnungen ausgeschlossen, die Anzahl der Fälle wird dabei festgehalten. In Tabelle 4 ist abgebildet, welche Maße in Abhängigkeit zum Datenniveau berechnet werden.

*Tabelle 4 Statistische Kennzahlen der deskriptiven Analyse nach Datenniveau, eigene Darstellung*

<i>Datenniveau</i>	<i>Berechnungen</i>
<i>Dichotom</i>	Absolute und relative Häufigkeiten, Modus
<i>Ordinal</i>	Modus, Median, Quartile, Min., Max., Range
<i>Metrisch</i>	Modus, Median, Quartile, Min., Max., Range, Mittelwert, SD

Für die metrischen Daten werden Histogramme gebildet, um ihre Verteilung zu visualisieren. Diese und alle weiteren Graphiken werden in R über das Paket ggPlot erstellt.

Für die **bivariate Analyse** werden zunächst deskriptive Tabellen und Graphiken zu den Prädiktoren unterteilt nach Metastasenstatus erstellt. Dazu gehört eine Tabelle über das R-Paket tableone, welche die absoluten und relativen Häufigkeiten der Prädiktoren in Abhängigkeit zum Metastasenstatus wiedergibt. Für die metrischen Variablen wird der Median mit dem Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Anschließend wird in R eine geographische Karte Hamburgs mit den aufgerundeten Wohnortdaten der Patient\*innen nach Metastasenstatus erstellt, um einen Überblick über die Wohnortverteilung zu erlangen. Schließlich wird ein Liniendiagramm für die HCC-Fälle nach Diagnosejahr und Metastasenstatus erstellt, um einen Eindruck vom zeitlichen Ursprung der Daten zu gewinnen. Diese deskriptiven Analysen dienen dazu, einen ersten Überblick über die Verteilung der Daten zu gewinnen und ein grundlegendes Verständnis über Studienpopulation zu erhalten.

Anschließend werden mögliche Zusammenhänge und Unterschiede getestet. Es wird vorab ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt (Döring & Bortz, 2016, S. 614). Welche Tests und Effektstärken berechnet werden, kann aus der Tabelle 5 entnommen werden. In Tabelle 6 werden zusätzlich die Testarten pro Variablenkombination anhand der in der Tabelle 5 festgelegten Farben und Nummern für die Tests dargestellt.

Tabelle 5 Auswahl des bivariaten Hypothesentests nach Datenniveau, eigene Darstellung in Anlehnung an Kuckartz et al., 2013, S. 222

Nr.	Datenniveau	Hypothesentest	Maß der Effektstärke
1	Dichotom & dichotom Dichotom & ordinal Ordinal & ordinal	Pearson-Chi-Quadrat-Test Punktbiseriale Korrelation, t-Test, Mann-Whitney-Test	Cramer's V $r^{pb}$ , $r^t, r^{mw}$
2	Dichotom & metrisch	Spearman Korrelation	$r^{roh}$
3	Ordinal & metrisch	Pearson Korrelation	$r^p$ ,
4	Metrisch & metrisch	Spearman Korrelation	$r^{roh}$

Tabelle 6 Art der bivariaten Hypothesentests pro Variablenkombination, eigene Darstellung

	Alter	Ge-schlecht	Tumor-historie	SES	Ausl. Staats.	Ent-fernung
<b>M</b>	2	1	1	1	2	2
<b>Alter</b>		2	3	3	4	4
<b>Geschlecht</b>			1	1	2	2
<b>Tumorhist.</b>				1	3	3
<b>SES</b>					3	3
<b>Ausl. Staats.</b>						4
<b>Entfernung</b>						

Der Zusammenhang von zwei dichotomen Variablen wird durch den Pearson-Chi-Quadrat-Test getestet. Der Test vergleicht die beobachteten Häufigkeiten mit den theoretisch zu erwarteten Häufigkeiten. Als Voraussetzung für diesen Test gilt, dass die erwarteten Werte größer als Null sind. Zudem dürfen höchstens 20 % der erwarteten Werte kleiner als fünf sein. Außerdem sollte eine Zufallsstichprobe vorliegen und die Beobachtungseinheiten sollten unabhängig voneinander sein (Kuckartz et al., 2013, S. 232). Für die Effektstärke wird der Cramer's V bestimmt. Dabei wird ein Wert zwischen 0 und 1 berechnet. Je näher sich der Wert der 1 annähert, desto größer ist der Zusammenhang (Kim H, 2017, S. 154). Die genaue Interpretation ist in Tabelle 7 abgebildet.

Tabelle 7 Interpretation des Cramer's V, eigene Darstellung, modifiziert nach Kim H, 2017, S. 154

Df	Gering	Mittel	Stark
1	0,1	0,3	0,5
2	0,07	0,21	0,35
3	0,06	0,17	0,29
4	0,05	0,15	0,25
5	0,04	0,13	0,22

Für eine dichotome und eine ordinale Variable wird auch der Pearson-Chi-Quadrat-Test mit dem Cramer's V berechnet, da die ordinalen Variablen, sozioökonomischer Status und Tumorhistorie lediglich drei Ausprägungen besitzen. Daher wird auch bei zwei ordinalen Variablen der Pearson-Chi-Quadrat-Test verwendet.

Für eine dichotome und eine metrische Variable kann entweder eine punktbiseriale Korrelation, ein t-Test oder ein Mann-Whitney-Test durchgeführt werden. Die punktbiseriale Korrelation eignet sich für die Untersuchung eines potenziellen Zusammenhangs. Dabei werden die Ausprägungen der dichotomen Variable in 1 und 2 umcodiert. Für die Effektstärke  $r$  gilt: Ein Wert von 0 steht für keinen Zusammenhang, ein Wert von -1 für einen perfekten negativen Zusammenhang und ein Wert von 1 für einen perfekten positiven Zusammenhang. Die genaue Interpretation erfolgt nach dem Schema in Tabelle 8. (Schober et al., 2018, S. 1765)

Tabelle 8 Interpretation des Korrelationskoeffizienten, eigene Darstellung, modifiziert nach Schober et al., 2018, S. 1765

Korrelationskoeffizient	Interpretation
0 bis 0,1 bzw. -0,1	Sehr geringe Korrelation
0,1 bis 0,39 bzw. -0,1 bis -0,39	Geringe Korrelation
0,4 bis 0,69 bzw. -0,4 bis -0,69	Moderate Korrelation
0,7 bis 0,89 bzw. -0,7 bis -0,89	Starke Korrelation
0,9 bis 1 bzw. -0,9 bis -1	Sehr starke Korrelation

Wird der Unterschied der Mittelwerte zwischen den Gruppen der zwei Ausprägungen untersucht, eignet sich ein der t-Test oder Mann-Whitney-Test. Ist die metrische Variable in den Gruppen normalverteilt, kann der t-Test verwendet werden. Weitere Voraussetzungen sind eine Zufallsstichprobe, annähernd gleiche Gruppengrößen und eine Varianzhomogenität in den Gruppen. Letzteres wird durch den Levene-Test geprüft. Von einer Normalverteilung kann dem zentralen Grenzwerttheorem zufolge ab einer Stichprobengröße von 30 ausgegangen werden (Döring & Bortz, 2016, S. 641).

Allerdings wird die Normalverteilung zusätzlich graphisch über Histogramme und qqPlots sowie über den Shapiro-Wilk-Test geprüft. Die Effektstärke  $r$  wird wie in Tabelle 7 interpretiert. Sind die Variablen in den Gruppen nicht normalverteilt, wird der Mann-Whitney-Test verwendet, der auf Rangdaten basiert. Bei Gruppengrößen die kleiner als 30 sind, muss die exakte Wahrscheinlichkeit berechnet werden. Auch bei diesem Test wird die Effektstärke  $r$  wie in Tabelle 7 interpretiert. In dieser Arbeit werden vornehmlich der t-Test und der Mann-Whitney-Test berechnet. Die punktbiserial Korrelation wird unterstützend bei hohen Effektstärken durchgeführt. (Kuckartz et al., 2013, S. 161–169)

Für zwei metrische Variablen wird bei Vorliegen einer Normalverteilung in beiden Variablen eine Pearson Korrelation durchgeführt und die Effektstärke über den Korrelationskoeffizienten  $r$  berechnet. Die Voraussetzungen für diesen Test sind eine Zufallsstichprobe und ein linearer Zusammenhang. Letzteres wird über ein Streudiagramm überprüft. Liegt keine Normalverteilung vor oder handelt es sich um eine metrische und eine ordinale Variable, wird eine Spearman Korrelation durchgeführt, die auf Rangdaten basiert. Die Effektstärke  $r$  kann auch hier berechnet werden. (Kuckartz et al., 2013, S. 210–219)

Insgesamt werden 21 bivariate Tests durchgeführt. Die Tests sollen dazu dienen, einen ersten Eindruck über mögliche Zusammenhänge zwischen den Variablen zu erhalten. Darüber hinaus liefert die Analyse Hinweise auf mögliche Multikollinearitäten zwischen den Prädiktoren, die für die multivariate Analyse von Bedeutung sind (Kuckartz et al., 2013, S. 271).

Für die **multivariate Analyse** wird eine binär-logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Diese Methode schätzt die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein bestimmtes Ereignis, in diesem Fall eine verspätete Erstdiagnose bzw. das Vorhandensein von Metastasen eintritt, in Abhängigkeit zu den im Modell vorhandenen Prädiktoren. Die Wahrscheinlichkeit wird nicht direkt modelliert, sondern über die Logits, die logarithmierten Odds der Prädiktoren dargestellt. Dadurch kann die logistische Regression auch nichtlineare Zusammenhänge zwischen den Prädiktoren und der Wahrscheinlichkeit abbilden. Die vom Modell errechneten Regressionskoeffizienten können exponentiell werden, um Odds Ratios (OR) zu erhalten. Diese geben an, wie sich der Chance für eine verspätete Erstdiagnose im Gegensatz zur Chance für keine verspätete Erstdiagnose verändert, bei der Erhöhung des Prädiktors um eine Einheit (Kuckartz et al., 2013, S. 273–277). Für das Modell der logistischen Regression wird von mehreren Annahmen ausgegangen, die in Tabelle 9 abgebildet sind:

Tabelle 9 Annahmen für die binär-logistische Regression, eigene Darstellung in Anlehnung an Schendera, 2014, S. 170–174

Annahme	Erläuterung
<b>VariablenTyp</b>	Dichotomes Outcome, Metrische oder dichotome Prädiktoren, Ordinale Prädiktoren als Dummy-Variablen
<b>Referenzkategorie</b>	Vorabfestlegung der Referenzausprägung des Outcomes und der Prädiktoren
<b>Kausale Ursache-Wirkungsbeziehung</b>	Vorabfestlegung der Ursache und der Wirkungen
<b>Varianz ist nicht null</b>	Vorliegen von Variationen innerhalb der Prädiktoren
<b>Keine Multikollinearität</b>	Keine perfekte Korrelation zwischen den Prädiktoren
<b>Keine Korrelation mit anderen Variablen</b>	Miteinbezug aller Variablen, die mit den Prädiktoren korrelieren, zur Vermeidung von Confounding-Effekten
<b>Unabhängigkeit</b>	Voneinander unabhängige Werte des Outcomes
<b>Linearität</b>	Zwischen den Logits des Outcomes und der metrischen Prädiktoren
<b>Additivität</b>	Die Effekte der Prädiktoren sind additiv, sonst Modellierung als Interaktion
<b>Notwendige Fallzahl</b>	Mind. 25 Fälle in den Ausprägungen der Prädiktoren, Anzahl der selteneren Ausprägung des Outcomes bei 6 Prädiktoren: 60

Dummy-Variablen sind binäre Variablen, durch die ordinale Prädiktoren mit in das Modell aufgenommen werden können. Die Varianzen der Prädiktoren sowie die notwendige Mindestfallzahl werden innerhalb der deskriptiven Analyse geprüft. Auf Multikollinearität wird in der bivariaten Analyse geprüft. Zusammenhänge über einen Wert von 0,9 deuten auf Multikollinearität hin. Zudem werden die Variationsinflationskoeffizienten (VIF) berechnet. Werte über 10 deuten auf eine Multikollinearität hin. Außerdem werden die Toleranzwerte berechnet; diese sollten bei über 0,2 liegen (Schendera, 2014, S. 105). Auf Linearität wird zunächst graphisch geprüft. Anschließend wird ein zusätzlicher Interaktionsterm zwischen dem Prädiktor und ihrer logarithmierten Form in das Modell aufgenommen. Wenn der Effekt des Interaktionsterms signifikant ist, deutet dies auf eine Abweichung von der Linearität hin (ebd., S.148).

Vor der Erstellung der Regressionsmodelle wurden alle Fälle mit fehlenden Werten ausgeschlossen, da diese Fälle nicht verwendet werden können. Es wurde vorab sichergestellt, dass lediglich Variablen in die Analyse miteingeschlossen werden, die einen Anteil von fehlenden Werten von unter 10 % aufweisen. Zunächst werden für jeden Prädiktor jeweils einfache binär logistische Modelle berechnet, um erste Hinweise auf mögliche Zusammenhänge zu erhalten. Das Modell wird in r erstellt und die Koeffizienten exponiert, um die ORs zu erhalten. Zusätzlich werden die Konfidenzintervalle berechnet. Anschließend wird ein multiples logistisches Modell mit allen Prädiktoren erstellt. In dem Modell werden die Prädiktoren gegenseitig adjustiert, sodass nur die direkten Effekte der einzelnen Variablen geschätzt werden. Die ORs des Modells werden mit den ORs der einfachen Modelle verglichen. Die berechneten ORs werden schließlich visuell über einen Forest-Plot dargestellt. Daraufhin werden Interaktionen zwischen der Entfernung und dem sozioökonomischen Status bzw. dem Alter getestet, um zu überprüfen, ob sich der Effekt je nach Ausprägung des jeweils anderen Prädiktors unterscheidet.

Für jedes Modell werden bestimmte **Gütekriterien** überprüft. Zu ihnen gehören der Omnibus Test, die Varianzaufklärung, der Hosmer-Lemeshow Anpassungstest und die Klassifizierung. Der **Omnibustest** untersucht, ob das Modell mit den Prädiktoren besser geeignet ist als das Basismodell, welches keine Prädiktoren enthält. Die Grundlage für diesen Test ist die sog. Deviance, die auf dem -2 Log-Likelihood (-2LL) basiert. Letzteres stellt die Wahrscheinlichkeit dar, die beobachteten Daten unter Annahme des Modells zu erhalten. Aus der Differenz der Deviance-Werte zwischen dem Nullmodell und dem Modell der Arbeit ergibt sich eine Chi<sup>2</sup>-Teststatistik, wodurch ein p-Wert bestimmt werden kann. Ein kleinerer Deviance-Wert weist auf eine bessere Modellanpassung hin. Wenn der p-Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau ist, kann davon ausgegangen werden, dass das Modell der Arbeit besser geeignet ist als das Basismodell. (Kuckartz et al., 2013, S. 278)

Die **Varianzaufklärung** gibt an, welcher Anteil der Abweichungen im Outcome durch die Prädiktoren im Modell erklärt werden kann. Da bei der logistischen Regression das Outcome dichotom ist und damit keine klassische Varianz vorliegt, wird das sog. Pseudo-R<sup>2</sup> berechnet. Dazu werden mehrere R<sup>2</sup> bestimmt, die aufeinander aufbauen und auf der Deviance und dem Nullmodell basieren: Das Hosmer Lemeshow R<sup>2</sup>, das Cox and Snell R<sup>2</sup> und das Nagelkerke R<sup>2</sup>. Letzteres wird in dieser Arbeit für die Interpretation der Varianzaufklärung verwendet. (Schendlera, 2014, S. 158)

Der **Hosmer-Lemeshow Anpassungstest** überprüft die Übereinstimmung zwischen den beobachteten Werten und den erwarteten Werten des Modells. Dafür werden die Daten nach den vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten in zehn Gruppen eingeteilt. Anschließend werden die beobachteten und erwarteten Fallzahlen innerhalb jeder Gruppe verglichen. Der Test gibt einen p-Wert heraus. Wenn die Unterschiede zwischen den erwarteten und beobachteten Häufigkeiten als zufällig zu betrachten sind, spricht das für eine gute Modellanpassung. (Schendera, 2014, S. 158)

Die **Klassifizierung** gibt an, wie gut das Modell das Outcome voraussagen kann. Dazu wird die Sensitivität und Spezifität des Modells bestimmt. Die Sensitivität misst den Anteil der Fälle mit verspäteten Erstdiagnosen, die vom Modell auch als diese erkannt werden. Die Spezifität misst den Anteil der rechtzeitigen Diagnosen, die auch als diese erkannt werden. Für die Klassifizierung wird ein Cut-off-Wert festgelegt, der die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit angibt, mit der verspätete Erstdiagnosen vorliegen. Dafür werden alle vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten berechnet; der Median dieser Werte wird als Cut-off-Wert bestimmt. Liegt eine vorhergesagte Wahrscheinlichkeit unter diesem Wert, wird angenommen, dass keine verspätete Diagnose vorliegt. Anschließend wird eine Klassifikationstabelle erstellt, die in den Zeilen die vorhergesagten und in den Spalten die beobachteten Werte zeigt. Aus dieser Tabelle lassen sich die Sensitivität und Spezifität des Modells berechnen (Schendera, 2014, S. 174). Schließlich wird auch eine Graphik zur Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve erstellt. Diese zeigt die Sensitivität in Abhängigkeit zur 1-Spezifität bei verschiedenen Cut-off-Werten an. Zudem wird die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Ein höherer AUC-Wert deutet auf eine bessere Unterscheidungskraft des Modells hin. (Çorbacıoğlu & Aksel, 2023, S. 195) Für einen Vergleich der Modelle wird das Akaike-Informationskriterium (AIC) genutzt. Ein niedrigerer AIC-Wert deutet auf ein besseres Modell hin. Abschließend wird die Güte der einfachen Modelle zusammenfassend dargestellt. (Schendera, 2014, S. 374)

Diese Arbeit orientiert sich an den Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) Kriterien (Strobe, 2025). Diese sind in Anhang 3 abgebildet. Im nächsten Kapitel werden die Ergebnisse dieser Arbeit präsentiert.

# 5. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse dargestellt, gegliedert nach der Selektion der Studienpopulation, der univariaten Analyse, der bivariaten Analyse und der multivariaten Analyse.

## 5.1 Selektion der Studienpopulation

Zu Beginn konnten im Datensatz des HKRs 5.286 Fälle mit der Diagnose HCC (ICD-10: C22.0) aus dem Zeitraum 1990 bis 2023 identifiziert werden. Fälle mit einem Diagnosealter von unter 18 Jahren waren nicht vorhanden. Nach der Selektion des Wohnortes blieben 3.755 Fälle mit Hamburgischem Wohnsitz über. Anschließend wurden alle Fälle mit ausschließlichen pathologischen und ambulanten Meldungen sowie DCO-Fälle und Fälle aus dem registerübergreifenden Datensatz ausgeschlossen. Dadurch blieben insgesamt 1.992 Fälle über. Schließlich erfolgte die Filterung nach bekanntem Metastasenstatus, sodass alle Fälle ohne Angaben zu diesem Status ausgeschlossen wurden. Insgesamt wurden 926 Fälle in die Analyse eingeschlossen. Da keine Patient\*innen doppelt erfasst wurden, entspricht ein Fall jeweils einem Patienten bzw. einer Patientin. In Abbildung 4 ist der Selektionsprozess in Form eines Flussdiagramms dargestellt.

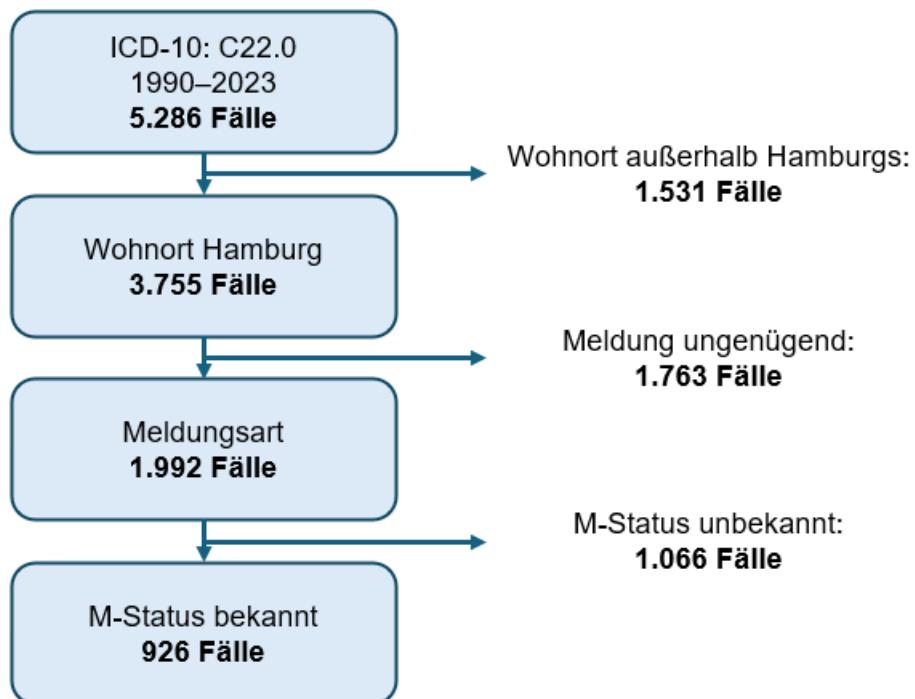


Abbildung 4 Flussdiagramm der Fallselektion der Studienpopulation, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

## 5.2 Ergebnisse der univariaten Analyse

In diesem Kapitel werden die deskriptiven statistischen Kennzahlen für jede Variable dargestellt, um ein besseres Verständnis von der Studienpopulation zu erhalten.

Von den insgesamt  $n = 926$  Patient\*innen weisen 350 bereits zum Diagnosezeitpunkt Metastasen auf. Dies entspricht einem Anteil von 37,8 %. Zudem sind 72,25 % der Patient\*innen männlich und die verbleibenden 27,7 % weiblich. Der Mittelwert im Diagnosealter liegt bei 67,98 Jahren (SD: 11,8 Jahre). Ein Histogramm für das Alter ist in Abbildung 5 dargestellt.

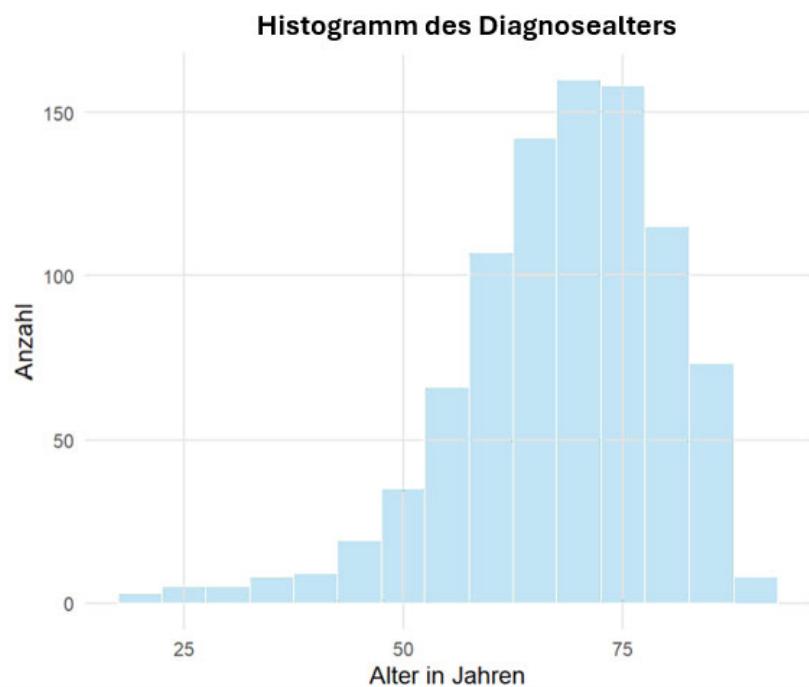


Abbildung 5 Histogramm für das Diagnosealter der Studienpopulation, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

Aus der Abbildung lässt sich eine rechtssteile Verteilung erkennen. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Altersgruppen sind in Tabelle 10 dargestellt. Der Modus und somit die häufigste Altersgruppe ist die Gruppe von 65 bis 74 Jahren und schließt 327 Patient\*innen ein. Nur 4 % der Studienpopulation sind 18 bis 44 Jahre alt.

Tabelle 10 Absolute und relative Häufigkeiten der Altersgruppen, eigene Darstellung (Datenquelle: HKR)

Kategorie	18–44 J	45–54 J	55–64 J	65–74 J	75+ J
<b>Abs. Häufigkeit</b>	37	76	189	327	297
<b>Rel. Häufigkeit</b>	4 %	8,21 %	20,41 %	35,31 %	32,07 %

Für 693 der Patient\*innen stellt das HCC ihre erste Krebserkrankung dar. Dies entspricht einem Anteil von 74,84 %. 140 Patient\*innen (15,12 %) waren bereits vorher an Krebs erkrankt. In 93 Fällen (10,04 %) wurde das HCC gleichzeitig mit einer weiteren Tumorerkrankung diagnostiziert. Mehr als die Hälfte der Patient\*innen hat einen mittleren sozioökonomischen Status (505 Patient\*innen bzw. 54,6 %). 240 Patient\*innen (25,9 %) haben einen niedrigen sozioökonomischen Status. Die übrigen 180 Patient\*innen (19,5 %) haben daher einen hohen sozioökonomischen Status.

Der Mittelwert der Anteile der ausländischen Staatsbürgerschaft liegt bei 18,18 % (SD: 7,21 %). Der Median liegt bei 17 %. Bei einem Fall liegt keine Angabe vor. Bezuglich der Entfernung liegt der Mittelwert der Wohnorte der Patient\*innen zum nächstgelegenen Leberkrebszentrum bei 6,94 km (SD: 4,19 km). Die minimale Entfernung liegt bei 0,25 km und die maximale Entfernung bei 25,25 km. Zu 12 Patient\*innen konnten keine Angaben getroffen werden. Weitere Kennzahlen zu den metrischen Variablen sind der Tabelle 11 zu entnehmen. Zudem sind die Histogramme zur ausländischen Staatsbürgerschaft und zur Entfernung im Anhang 4 abgebildet.

*Tabelle 11 Ergebnisse der deskriptiven Kennzahlen zu den metrischen Variablen, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)*

Variable	Statistische Kennzahlen
<b>Diagnosealter</b>	MW: 67,98 (SD: 11,8); Median: 69 (1. Quartil: 61; 3. Quartil: 69); Min: 21; Max: 92; Spannweite: 71
<b>Ausl. Staatsbürgerschaft</b>	MW: 18,18 (SD: 7,21); Median: 17 (1. Quartil: 13,6; 3. Quartil: 21,8); Min: 4,5; Max: 74,4; Spannweite: 69,9
<b>Entfernung</b>	MW: 6,94 (SD: 4,19); Median: 6,04 (1. Quartil: 4,03; 3. Quartil: 8,72); Min: 0,25; Max: 25,25; Spannweite: 25

Zusammengefasst umfasst die Studienpopulation n = 926 Patient\*innen, von denen ca. 37,8 % Metastasen aufweisen. Die Mehrheit der Fälle ist männlich, aus dem mittleren sozioökonomischen Status und hatte keine vorherige Krebserkrankung. Die am häufigsten vorkommende Altersgruppe ist die von 65–74 Jahre. Der Anteil der ausländischen Staatsbürgerschaft liegt im Durchschnitt bei 18,2 % (SD: 7,2 %) und die durchschnittliche Entfernung zum Leberkrebszentrum liegt bei 6,94 km (SD: 4,19 km). Im nächsten Kapitel wird die bivariate Analyse vorgestellt.

### 5.3 Ergebnisse der bivariaten Analyse

Unter diesem Kapitel werden die einzelnen Variablen auf mögliche Zusammenhänge und Unterschiede geprüft. Zunächst jedoch wird in Tabelle 12 die sog. Tableone dargestellt, welche die Verteilung der Prädiktoren in Abhängigkeit zum Metastasenstatus wiedergibt.

*Tabelle 12 Tableone: Verteilung der Prädiktoren nach Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)*

Kategorie	Overall (n = 926)	Keine Metastasen	Mit Metastasen
		(m = 0)	(m = 1)
<b>n</b>	926	576	350
<b>Altersgruppe: 18–44</b>	37 (4.0%)	17 (3.0%)	20 (5.7%)
<b>Altersgruppe: 45–54</b>	76 (8.2%)	48 (8.3%)	28 (8.0%)
<b>Altersgruppe: 55–64</b>	189 (20.4%)	113 (19.6%)	76 (21.7%)
<b>Altersgruppe: 65–74</b>	327 (35.3%)	210 (36.5%)	117 (33.4%)
<b>Altersgruppe: 75+</b>	297 (32.1%)	188 (32.6%)	109 (31.1%)
<b>Geschlecht: w</b>	257 (27.8%)	154 (26.7%)	103 (29.4%)
<b>Tumorhistorie: 0</b>	693 (74.8%)	418 (72.6%)	275 (78.6%)
<b>Tumorhistorie: 1</b>	93 (10.0%)	53 (9.2%)	40 (11.4%)
<b>Tumorhistorie: &gt;1</b>	140 (15.1%)	105 (18.2%)	35 (10.0%)
<b>SES: niedrig</b>	240 (25.9%)	146 (25.3%)	94 (26.9%)
<b>SES: mittel</b>	505 (54.5%)	309 (53.6%)	196 (56.0%)
<b>SES: hoch</b>	180 (19.4%)	121 (21.0%)	59 (16.9%)
<b>SES: NA</b>	1 (0.1%)	0	1 (0.3%)
<b>Ausl. Staatsbürg.</b>	17.00	16.25	18.30
<b>[Median, IQR]</b>	[13.60, 21.80]	[13.30, 21.40]	[13.90, 21.80]
<b>Entfernung</b>	6.04	6.26	5.73
<b>[Median, IQR]</b>	[4.03, 8.72]	[4.22, 8.96]	[3.73, 8.47]

In der Gruppe mit metastasierten Fällen ist ein höherer Anteil jüngerer Patient\*innen von 18–44 Jahren zu erkennen (5,7 %) als in der Gruppe ohne Metastasen (3 %). Zudem ist der Anteil weiblicher Patient\*innen in den metastasierten Fällen ebenfalls erhöht (29,4 % vs. 26,7 %). Bei der Tumorhistorie ist zu erkennen, dass die Patient\*innen in der Gruppe mit Metastasen seltener vorherige Krebserkrankung aufweisen als in der Gruppe ohne Metastasen (10,0 % vs. 18,2 %). Zudem ist der Anteil mit hohem sozioökonomischem Status niedriger in der Gruppe mit Metastasen (16,9 %) als in der Gruppe ohne Metastasen (21 %). Der Anteil der Patient\*innen mit ausländischer

Staatsbürgerschaft ist auch häufiger unter den metastasierten Fällen vertreten als in den nicht metastasierten Fällen (18,3 % vs. 16,25 %). Der Median der Entferungsvariable ist in der Gruppe ohne Metastasen leicht höher als in der Gruppe mit Metastasen (6,26 vs. 5,73). Die Interquartilsabstände der metrischen Variablen überschneiden sich jedoch zwischen den Gruppen.

Eine geographische Karte mit den gerundeten Wohnortdaten der Patient\*innen ist in Abbildung 6 zu sehen. Die blauen Markierungen stellen die Patient\*innen ohne Metastasen, und die roten die Patient\*innen mit Metastasen zum Diagnosezeitpunkt dar. Die zwei grünen Dreiecke markieren die beiden Leberkrebszentren Hamburgs, das UKE und die Asklepios Klinik Barmbek.

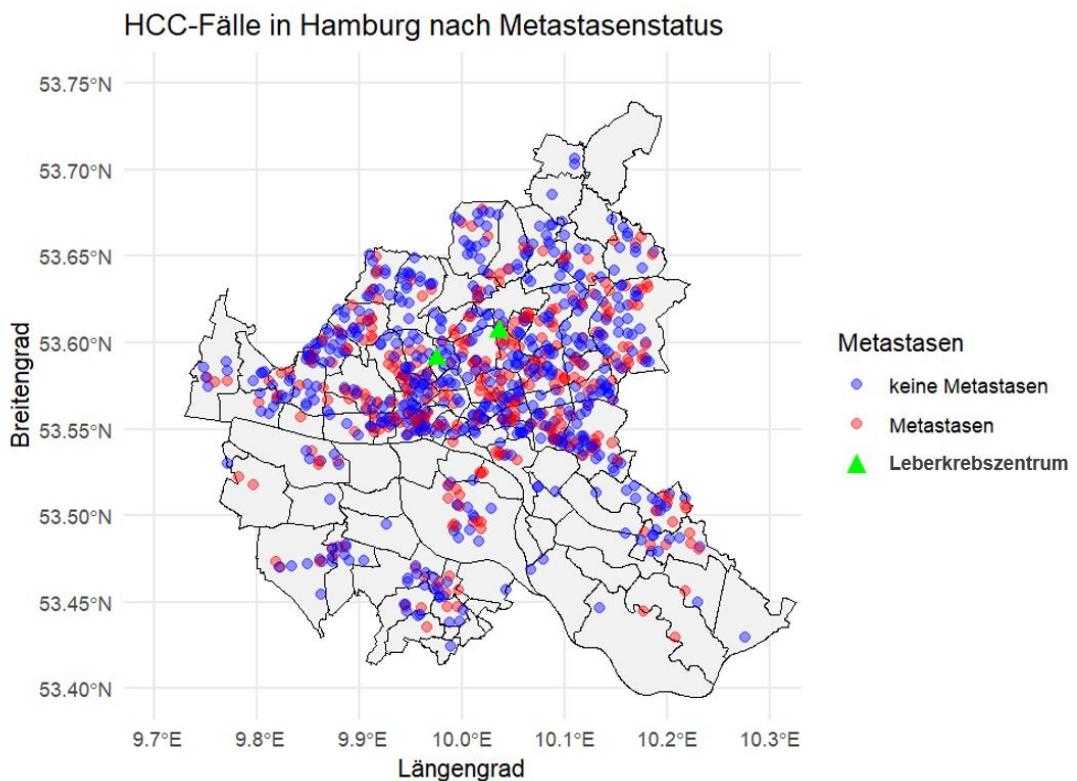


Abbildung 6 Karte der gerundeten Wohnortdaten der HCC-Patient\*innen Hamburgs von 1990 bis 2023, unterteilt nach Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

Auf der Karte ist zu erkennen, dass ein Großteil der Patient\*innen nördlich der Elbe wohnt. Die beiden Leberkrebszentren liegen zentral in einem Bereich mit hoher Patient\*innendichte. Ein Unterschied in der Wohnortverteilung zwischen den Patient\*innen mit und ohne Metastasen lässt sich anhand der Karte nicht erkennen.

In Abbildung 7 werden nun ergänzend die absoluten Häufigkeiten der HCC-Fälle für die Diagnosejahre in Abhängigkeit zum Metastasenstatus dargestellt, um einen Überblick zur zeitlichen Entwicklung der Inzidenz und Verteilung der verspäteten Erstdiagnosen zu bekommen.

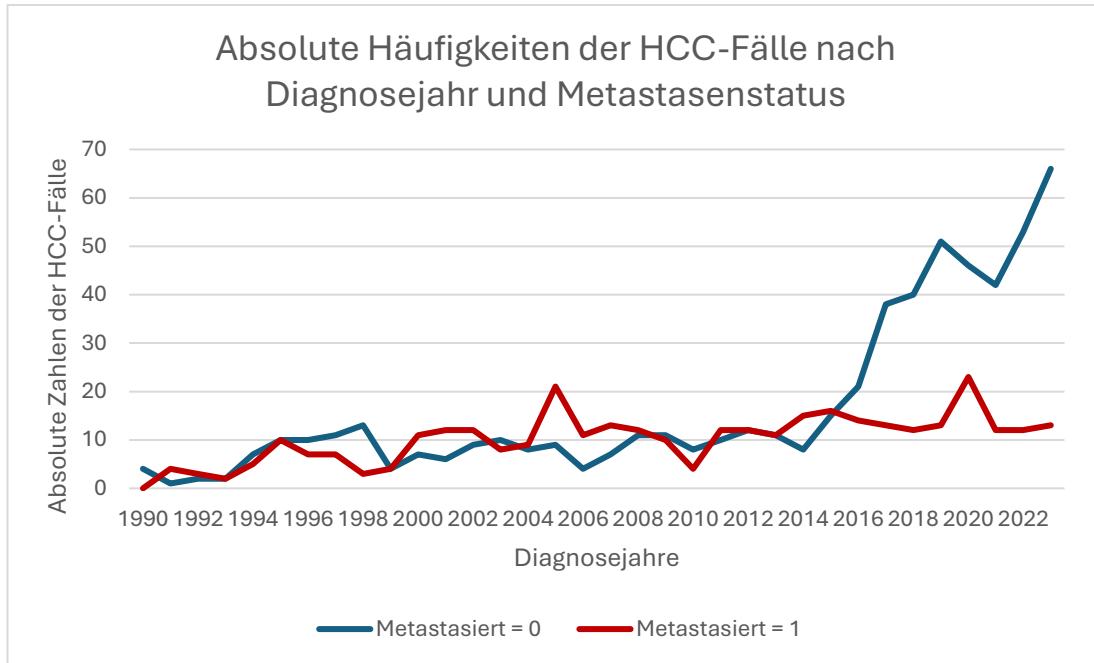


Abbildung 7 Liniendiagramm der absoluten Häufigkeiten der HCC-Fälle Hamburgs, nach Diagnosejahr und Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

In der Abbildung ist zu erkennen, dass die Inzidenz für die zum Diagnosezeitpunkt nicht metastasierten Fälle bis 2014 überwiegend bei unter 15 Fällen pro Jahr liegt. Ab 2015 ist ein Anstieg auf fast 70 Fälle für das Jahr 2022 zu erkennen. Im Vergleich hierzu zeigt sich für die metastasierten Fälle ab 2015 kein deutlicher Anstieg. Die Inzidenz bleibt überwiegend bei unter 20 Fällen pro Jahr. Lediglich in den Jahren 2005 und 2020 werden Werte von knapp über 20 Fällen erreicht.

Im Rahmen der Hypothesentests wurden zunächst die Voraussetzungen für die Tests geprüft. Es kann für diese Analyse von keiner Zufallsstichprobe ausgegangen werden, da die Daten des HKRs eine Annäherung einer Vollerhebung darstellen. Zudem kann nicht von unabhängigen Beobachtungseinheiten ausgegangen werden, da für den sozioökonomischen Status und die ausländische Staatsbürgerschaft alle Patient\*innen desselben Stadtteils dieselben Werte erhalten. Die erwarteten Zellwerte der Kreuztabellen für die Chi-Quadrat-Tests sind stets größer als fünf. Bezuglich der Korrelationen wurde ein linearer Zusammenhang der Variablen graphisch geprüft und liegt vor.

Da es bei den metrischen Variablen sowohl generell als auch innerhalb der Gruppen des Metastasenstatus graphisch leichte Abweichungen von der Normalverteilung gibt, wurde bei zwei metrischen Variablen stets der Pearson und die Spearman Korrelation berechnet, bzw. bei einer metrischen und einer dichotomen Variable stets der t-Test und der Mann Whitney Test. Da sich die Ergebnisse allerdings decken, werden nur die Ergebnisse der Pearson Korrelationen und der t-Tests berichtet. Bezüglich der t-Tests sind die Gruppengrößen der dichotomen Variable ungleich. Auch die Varianzhomogenität innerhalb der Gruppen ist nicht in allen Fällen gegeben.

Die genauen Ergebnisse der Prüfung der Voraussetzungen, wie die erwarteten Werte, die Scatter Plots und die Normalverteilungen sind im Anhang 5 abgebildet. Zudem sind die Ergebnisse aller durchgeführten Tests mit all ihren dazugehörigen Kennwerten in Anhang 6 dargestellt. Für dieses Kapitel wurde der Fokus auf die Effektstärken gelegt. Diese sind für alle Variablenkombinationen als Übersicht in Tabelle 13 zu erkennen. Die Werte mit Sternchen stellen mindestens geringe Effektstärken dar. Diese sind zugleich auch statistisch signifikant und werden im Folgenden näher erläutert.

*Tabelle 13 Effektstärken der bivariaten Analyse, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)*

	Alter	Ge-schlecht.	Tumor-historie	SES	Ausl. Staatsbür.	Ent-fernung
M	$r^t = 0,05$	$V = 0,03$	$V = 0,1^*$	$V = 0,05$	$r^t = 0,06$	$r^t = 0,04$
Alter		$r^t = 0,05$	$r^{rho} = 0,09$	$r^{rho} = 0,12^*$	$r^p = -0,11^*$	$r^p = 0,02$
Gesch-lecht			$V = 0,06$	$V = 0,11^*$	$r^t = 0,02$	$r^t = 0,03$
Tumor-hist.				$V = 0,02$	$r^{rho} = -0,05$	$r^{rho} = 0,04$
SES					$r^{rho} = -0,86^*$	$r^{rho} = -0,3^*$
Ausl. Staats.						$r^p = 0,2^*$
Entfernung						

Zwischen dem Metastasenstatus und den Prädiktoren wurde lediglich bei der Tumорhistorie ein signifikanter Zusammenhang mit einer geringen Effektstärke des Cramer's V von 0,1 festgestellt ( $\chi^2 = 10,83$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,01$ ). Patient\*innen, die bereits vorher an Krebs erkrankt waren sind daher statistisch signifikant seltener metastasiert als Patient\*innen ohne vorherigen Tumor.

Zwischen den Prädiktoren untereinander wurden mehrere Zusammenhänge identifiziert. Darunter ergab die Spearman Korrelation zwischen dem sozioökonomischen Status und der ausländischen Staatsbürgerschaft eine starke negative Korrelation  $r^{\text{rho}}$  von  $-0,86$  ( $p < 0,01$ ). Je höher der sozioökonomische Status, desto geringer ist der Anteil der ausländischen Staatsbürger\*innen und andersrum.

Zwischen dem sozioökonomischen Status und dem Geschlecht wurde anhand des Chi-Quadrates ein geringes Cramer's V von  $0,11$  festgestellt ( $\chi^2 = 10,99$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,01$ ). Die dazugehörige Kreuztabelle ist in Tabelle 14 zu sehen.

*Tabelle 14 Kreuztabelle sozioökonomische Status  $\times$  Geschlecht, eigene Darstellung (Datenquelle: HKR)*

SES	Männer	Frauen
<b>Niedrig</b>	29,14 %	18,5 %
<b>Mittel</b>	51,75 %	61 %
<b>Hoch</b>	19,11 %	20,5 %
<b>Gesamt</b>	100 %	100 %

Die Männer der Studienpopulation weisen häufiger einen niedrigen sozioökonomischen Status auf als die Frauen (29,1 % vs. 18,5 %), während die Frauen häufiger einen mittleren sozioökonomischen Status aufweisen (61,02 % vs. 51,7 %).

Zwischen dem sozioökonomischen Status und der Entfernung wurde über die Spearman Korrelation ein signifikanter Zusammenhang mit einem geringen negativen Effekt des  $r^{\text{rho}}$  von  $-0,3$  ( $p < 0,01$ ) berechnet. Je niedriger der sozioökonomische Status, desto weiter entfernt liegt der Wohnort der Patient\*innen von einem der beiden Leberkrebszentren und andersrum. Auch zwischen der ausländischen Staatsbürgerschaft und der Entfernung wurde über die Pearson Korrelation ein signifikanter Zusammenhang mit einem geringen Effekt des  $r^p$  von  $0,2$  (95%-KI:  $0,13$ ;  $0,26$ ,  $p < 0,01$ ) festgestellt. Je höher der Anteil der ausländischen Staatsbürger\*innen desto weiter entfernt liegt der Wohnort der Patient\*innen von einem der beiden Leberkrebszentren. Zwischen dem Alter und dem sozioökonomischen Status wurde über die Spearman Korrelation ein signifikanter Zusammenhang mit einem geringen Effekt des  $r^{\text{rho}}$  von  $0,12$  festgestellt ( $p < 0,01$ ). Je höher der sozioökonomische Status, desto älter sind die Patient\*innen und andersrum. Auch zwischen dem Alter und der ausländischen Staatsbürgerschaft wurde ein signifikanter Zusammenhang mit einem geringen negativen Effekt des  $r^p$  von  $-0,11$  festgestellt (95%-KI:  $-0,17$ ;  $-0,04$ ,  $p < 0,01$ ). Je höher der Anteil der ausländischen Staatsbürger\*innen, desto jünger sind die Patient\*innen und andersrum.

Zusammengefasst konnten in der bivariaten Analyse mehrere signifikante Zusammenhänge mit überwiegend geringen Effektstärken identifiziert werden. Zwischen dem Metastasenstatus und der Tumorhistorie zeigte sich eine geringe Effektstärke. Weitere Zusammenhänge zwischen dem Metastasenstatus und den Prädiktoren wurden nicht identifiziert. Innerhalb der Prädiktoren wurde ein starker Effekt zwischen dem sozioökonomischen Status und der ausländischen Staatsbürgerschaft festgestellt. Auch der sozioökonomischen Status und das Geschlecht hängen mit einer geringen Effektstärke zusammen. Zudem wurden geringe Effekte zwischen dem sozioökonomischen Status bzw. der ausländischen Staatsbürgerschaft und der Entfernung sowie zwischen dem sozioökonomischen Status bzw. der ausländischen Staatsbürgerschaft und dem Alter festgestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der multivariaten Analyse dargestellt.

## 5.4 Ergebnisse der multivariaten Analyse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse dargestellt. Zunächst werden die Annahmen für die Analyse geprüft. Anschließend werden die Ergebnisse der einfachen Regressionsmodelle und des Gesamtmodells präsentiert. Schließlich werden die Gütekriterien der Modelle bewertet.

Die Annahme der Variablentypen ist nicht verletzt, da der Metastasenstatus als Outcomevariable dichotom ist und die ordinalen Prädiktoren in Dummy-Variablen umgewandelt wurden. Dabei wurden vorab die Referenzkategorien festgelegt. Für den sozioökonomischen Status wurde die Ausprägung „mittel“ als Referenz festgelegt, um Vergleiche jeweils mit den Kategorien „niedrig“ und „hoch“ zu ermöglichen. Für die Tumorhistorie dienen die Patient\*innen, die in der Vergangenheit noch nicht an Krebs erkrankt waren als Referenz. Für die Geschlechtsvariable wurde das männliche Geschlecht als Referenz festgelegt. Für die Altersgruppenvariable dient die Gruppe der 65- bis 74- Jährigen als Referenz, da diese Gruppe das häufigste Diagnosealter der Studienpopulation darstellt (RKI & GEKID, 2023, S. 44). Für den Metastasenstatus stellt das nicht-Vorhandensein von Metastasen die Referenz dar. Bezüglich der Annahme der kausalen Ursache-Wirkungsbeziehung wurde im wissenschaftlichen Hintergrund festgelegt, dass der Metastasenstatus das Outcome und die verbleibenden Variablen die Prädiktoren darstellen. Die Annahme des Vorliegens von Variationen innerhalb der Prädiktoren konnte in der deskriptiven Analyse bestätigt werden.

Von einer Unabhängigkeit der einzelnen Werte kann nicht ausgegangen werden, da die Prädiktoren sozioökonomischer Status und ausländische Staatsbürgerschaft auf Stadtteilebene erhoben wurden. Dementsprechend erhalten Patient\*innen, die im selben Stadtteil wohnen, für diese Variablen identische Werte. Von additiven Effekten der Prädiktoren wird aufgrund der Studienlage aus dem wissenschaftlichen Hintergrund ausgegangen. Davon abweichende Interaktionen werden geprüft. Die notwendige Fallzahl von mindestens 25 Fällen in den Ausprägungen der Prädiktoren sowie mindestens 60 Fällen in der selteneren Ausprägung des Outcomes sind erreicht. Auf die Multikollinearität und Linearität wird im Anschluss an die Modelle eingegangen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einfachen Regressionsmodelle mit jeweils einem Prädiktor dargestellt. Eine Übersicht ist in Tabelle 15 abgebildet.

*Tabelle 15 Ergebnisse der einfachen logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)*

Modell	Kategorien	OR	95 %-KI	Std. Fehler	z-Wert	p-Wert
<b>M1: Alter</b> <i>Ref: 65–74 J.</i> (AIC=1232,76)	18–44 J.	2,11*	1,07–4,23	0,35	2,14	<b>0,03</b>
	45–54 J.	1,05	0,62–1,75	0,26	0,17	0,86
	55–64 J.	1,21	0,83–1,74	0,19	1,00	0,32
	75+ J.	1,04	0,75–1,44	0,17	0,24	0,81
<b>M2: Geschlecht</b> <i>Ref: männlich</i> (AIC=1231,2)	weiblich	1,14	0,85–1,53	0,15	0,89	0,38
<b>M3: Tumорhist.</b> <i>Ref: Tumhist.=0</i> (AIC=1221,54)	Tumhist.=1	1,15	0,74–1,77	0,22	0,62	0,54
	Tumhist.>1	0,51*	0,33–0,76	0,21	-3,24	<b>&lt;0,01</b>
<b>M4: SES</b> <i>Ref: mittel</i> (AIC=1214,96)	niedrig	1,01	0,73–1,38	0,16	0,06	0,96
	hoch	0,75	0,52–1,08	0,18	-1,54	0,12
<b>M5: Ausl. Staat.</b> (AIC=1227,1) (Df = 2)	/	1,02	1,0–1,04	0,01	1,72	0,09
<b>M6: Entfernung</b> (AIC=1216,1)	/	0,98	0,91–1,01	0,02	-1,22	0,22

Anmerkung: Ein \* kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ )

Die im Folgenden genannten ORs beziehen sich stets auf die Chance, zum Diagnosezeitpunkt Metastasen vorliegen zu haben, im Gegensatz zum Nicht-Vorliegen. Zudem wurden 13 Fälle zu Beginn der Analyse aufgrund fehlender Angaben ausgeschlossen.

Das erste Modell beinhaltet die Altersgruppenvariable. Dem Modell zufolge haben die jüngsten Patient\*innen von 18–44 Jahren im Vergleich zur Referenzgruppe von 65–74 Jahren signifikant eine 2,11-mal höhere Chance für das Vorliegen von Metastasen (OR 2,11; 95%-KI 1,07–4,23; p=0,03). Für die Altersgruppe von 55–64 Jahren wurde eine um 21 % erhöhte Chance festgestellt, jedoch ohne statistische Signifikanz (OR 1,21; 95%-KI 0,83–1,74; p>0,05). Die ORs in den restlichen Gruppen liegen gering über 1 und sind auch nicht signifikant. Zudem ist das Konfidenzintervall der Altersgruppe von 18–44 Jahren ca. dreimal so breit wie die Intervalle der anderen Gruppen.

Das zweite Modell betrifft das Geschlecht. Dem Modell zufolge haben weibliche Patient\*innen im Vergleich zu männlichen Patient\*innen eine 1,14-mal höhere Chance für das Vorliegen von Metastasen. Das Ergebnis ist nicht signifikant (OR 1,14; 95%-KI 0,85–1,53; p>0,05). Das dritte Modell betrifft die Tumorhistorie. Es wurde festgestellt, dass die Patient\*innen, die bereits vorher an Krebs erkrankt waren eine signifikant halb so große Chance für das Vorliegen von Metastasen haben wie die Patient\*innen, die nicht vorher an Krebs erkrankt waren (OR 0,51; 95%-KI 0,33–0,76; p<0,01). Das OR für die Patient\*innen, die gleichzeitig einen anderen Tumor haben ist gering über 1 und nicht signifikant (OR 1,15; 95%-KI 0,74–1,77; p>0,05).

Das vierte Modell betrifft den sozioökonomischen Status. Hier weist die Gruppe mit hohem sozioökonomischem Status im Vergleich zur Gruppe mit mittlerem sozioökonomischem Status eine 25 % geringere Chance für das Vorliegen von Metastasen auf (OR 0,75; 95%-KI 0,52–1,08; p>0,05). Für die Gruppe mit niedrigem sozioökonomischen liegt eine fast unveränderte Chance vor (OR 1,01; 95% KI 0,73–1,38; p>0,05). Beide Ergebnisse sind nicht signifikant. Das fünfte Modell umfasst die ausländische Staatsbürgerschaft. Mit jedem Prozentpunktanstieg der ausländischen Staatsbürgerschaft erhöht sich die Chance für das Vorliegen von Metastasen um das 1,02-fache (OR 1,02; 95%-KI 1,0–1,04; p>0,05). Bei einem Anstieg um mehrere Einheiten wird das OR durch Potenzieren des ORs pro Einheit berechnet (Szumilas, 2010, S. 227). Bei einem Anstieg um bspw. 10 Prozentpunkte entspricht dies einem OR von 1,22, was einer um 22 % erhöhten Chance entspricht<sup>2</sup>. Der Effekt ist nicht signifikant. Das letzte Modell betrachtet die Entfernung. Mit jedem Kilometeranstieg sinkt die Chance um den Faktor 0,98 und ist nicht signifikant (OR 0,98; 95%-KI 0,91–,01; p>0,05). Bei einem Anstieg um bspw. 10 km entspricht dies einem OR von ca. 0,82 bzw. einer um 18 % reduzierten Chance.<sup>3</sup>

---

<sup>2</sup>  $(1,02)^{10} \approx 1,22$

<sup>3</sup>  $(0,98)^{10} \approx 0,82$

Insgesamt zeigen sich in den einfachen Regressionsmodellen vor allem geringe Effekte, mit Ausnahme der Effekte der Altersgruppe von 18–44 Jahren und der Patient\*innen mit vorheriger Krebserkrankung. Anschließend werden die Ergebnisse mit denen des multiplen Modells verglichen und sind in Tabelle 16 abgebildet. Die genauen Ergebnisse des Modells befinden sich im Anhang 7.

*Tabelle 16 Ergebnisse des Gesamtmodells der logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)*

Prädiktor	Kategorien	95 %-KI einfaches Modell	OR einfaches Modell	OR multiples Modell	95 %-KI multiples Modell	p-Wert multiples Modell
<b>Alter</b> <i>Ref: 65–74 J.</i>	18–44 J.	1,07–4,23	2,11	1,88	0,94–3,81	0,07
	45–54 J.	0,62–1,75	1,05	1,02	0,59–1,72	0,95
	55–64 J.	0,83–1,74	1,21	1,14	0,78–1,62	0,5
	75+ J.	0,75–1,44	1,04	1,08	0,77–1,52	0,64
<b>Geschlecht</b> <i>Ref: männlich</i>	weiblich	0,85–1,53	1,14	1,14	0,84–1,55	0,4
<b>Tumorhistorie</b> <i>Ref: 0</i>	Tumhist.=1	0,74–1,77	1,15	1,16	0,74–1,8	0,52
	Tumhist.>1	0,33–0,76	0,51*	0,54*	0,35–0,81	<b>&lt;0,01</b>
<b>SES</b> <i>Ref: mittel</i>	niedrig	0,73–1,38	1,01	0,85	0,55–1,33	0,49
	hoch	0,52–1,08	0,75	0,89	0,59–1,34	0,57
<b>Ausl. Staat.</b>	/	1,0–1,04	1,02	1,02	0,99–1,05	0,16
<b>Entfernung</b>	/	0,91–1,01	0,98	0,98	0,94–1,01	0,19

Anmerkung: Ein \* kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ )

Bezüglich der Altersvariable wird deutlich, dass das Konfidenzintervalle für die Altersgruppe von 18–44 Jahren im multiplen Modell die 1 umfasst und daher im Vergleich zum einfachen Modell nicht mehr signifikant ist. Das OR hat sich zudem von 2,11 auf 1,88 verringert. Die Chance für Metastasen in dieser Altersgruppe ist demnach nur noch um das 1,88-fache erhöht (OR 1,88; 95%-KI 0,94–3,81,  $p=0,07$ ). In den anderen Altersgruppen bleiben die Effekte ähnlich. Auch beim Geschlecht, der Tumorhistorie, der ausländischen Staatsbürgerschaft und der Entfernung bleiben die Effekte fast unverändert.

Für die Gruppe mit niedrigem sozioökonomischem Status hat sich das OR von 1,01 auf 0,85 verringert und bleibt nicht signifikant (95%-KI 0,55–1,33). Damit verringert sich nun die Chance für Metastasen für die Gruppe mit niedrigem sozioökonomischem Status im Vergleich zur Gruppe mit mittlerem sozioökonomischem Status um 15 %. Das OR für die Gruppe mit hohem Status ist von 0,75 auf 0,89 angestiegen und bleibt nicht signifikant (95%-KI 0,59–1,34). Der AIC-Wert für das multiple Modell liegt bei 1213,6 und ist damit geringer als die AIC-Werte der einfachen Modelle.

Um den Effekt des Alters genauer zu untersuchen, wurde zusätzlich ein Graph erstellt, welcher die geschätzte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Metastasen in Abhängigkeit vom Alter, unter Adjustierung auf die anderen Prädiktoren darstellt. Dafür wurde die metrische Altersvariable genutzt, um auch die Effekte innerhalb der Altersgruppen sichtbar zu machen. Der Graph ist in Abbildung 8 dargestellt.

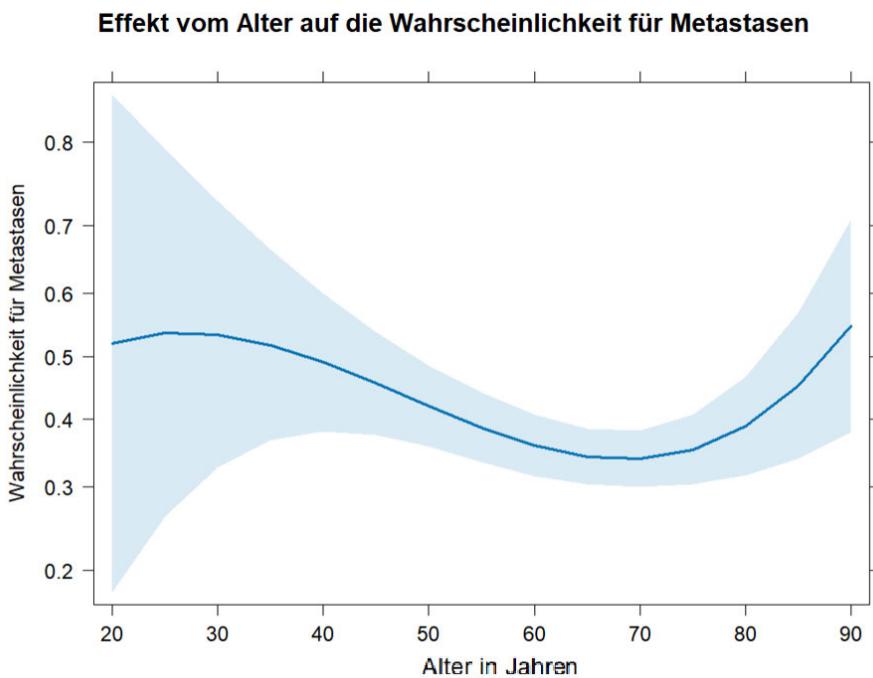


Abbildung 8 Geschätzte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Metastasen in Abhängigkeit vom Alter, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

In der Abbildung ist zu erkennen, dass die Wahrscheinlichkeiten in einem Wertebereich von ca. 35 % bis 50 % variieren. Die höchsten Wahrscheinlichkeiten liegen im Alter von ca. 20 Jahren sowie 90 Jahren, jeweils bei etwa 50 %. Ab einem Alter von ca. 30 Jahren nimmt die Wahrscheinlichkeit kontinuierlich ab und erreicht ihren Tiefpunkt bei ca. 70 Jahren mit etwa 35 %, bis sie wieder auf 50 % ansteigt. Zudem ist das Konfidenzintervall im jüngsten Altersbereich am breitesten, mit einer Spannweite von ca. 20 % bis 80 %.

Schließlich wurde für einen besseren Vergleich der Effekte ein Forest Plot erstellt. Dieser ist in Abbildung 9 zu sehen.

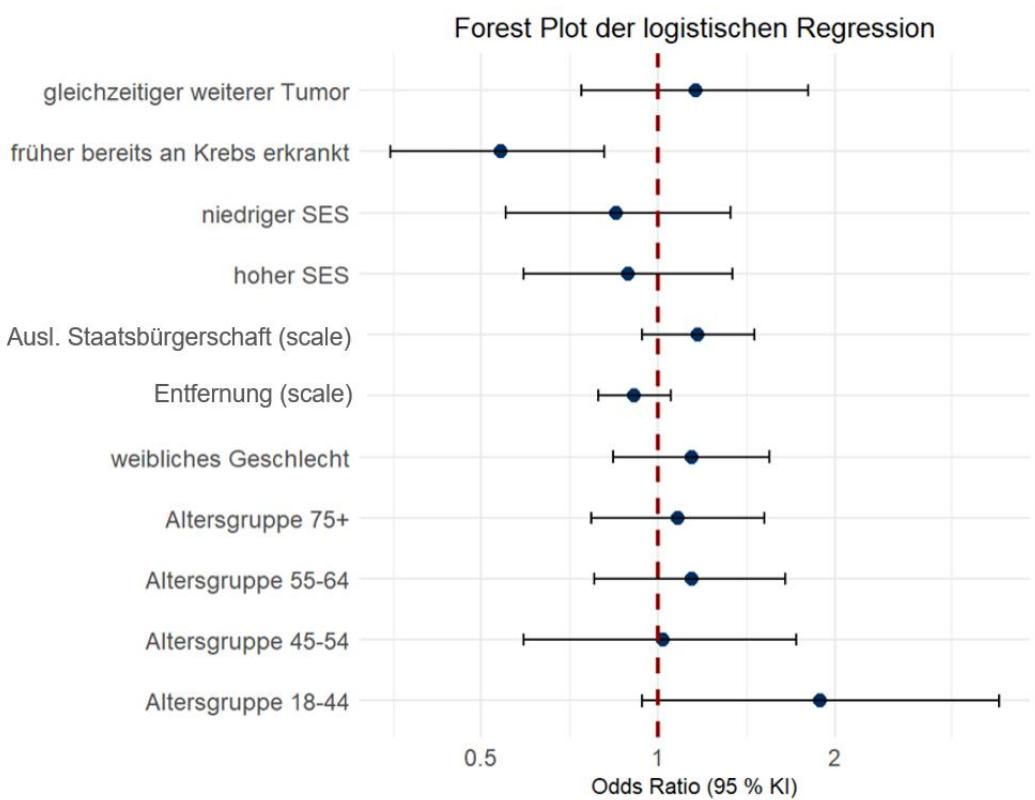


Abbildung 9 Forest Plot für das Gesamtmodell der logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

In dem Forest Plot wird für jeden Prädiktor das OR als Punkt angezeigt und das Konfidenzintervall als horizontale Linie. Die Werte der beiden Prädiktoren „Ausländische Staatsbürgerschaft“ und „Entfernung“ wurden vorab auf eine Standardabweichung normiert. Durch die Standardisierung beziehen sich die ORs dieser Prädiktoren nicht mehr auf die Veränderung um eine Einheit, sondern um eine Standardabweichung. Bei der ausländischen Staatsbürgerschaft entspricht dies 7,21 % und bei der Entfernung 4,19 km. Diese Veränderung wurde vorgenommen, da Veränderungen um eine Einheit bei den metrischen Variablen eine geringere Aussagekraft haben als bei den kategorialen Variablen. Die Abbildung verdeutlicht insbesondere den Effekt einer bereits bestehenden Krebserkrankung, sowie auch der Effekt der Altersgruppe von 18–44 Jahren. Zudem wird deutlich, dass lediglich der Effekt der vorbestehenden Krebserkrankung signifikant ist, da ihr Konfidenzintervall nicht die rote vertikale Linie bei OR = 1 umschließt.

Zur Überprüfung der **Linearität** zwischen den Logits des Metastasenstatus und den metrischen Prädiktoren „Ausländische Staatsbürgerschaft“ und „Entfernung“ wurden Graphiken erstellt, welche diesen Zusammenhang verdeutlichen. Diese sind im Anhang 8 dargestellt. In der Graphik wird sowohl der Trend der partiellen Residuen als auch die geschätzte Regressionsgerade dargestellt. In beiden Grafiken weicht der beobachtete Trend von der geschätzten Regressionsgerade ab. Daraufhin wurde ein zusätzlicher Interaktionsterm zwischen den Prädiktoren und ihrer logarithmierten Form für jeden Prädiktor einzeln in das Modell aufgenommen. Der Effekt des Interaktionsterms ist sowohl bei der ausländischen Staatsbürgerschaft als auch bei der Entfernung nicht signifikant. Daher kann bei diesen Prädiktoren von einer Linearität ausgegangen werden. Dieses Verfahren wurde zusätzlich auch für die metrische Altersvariable durchgeführt, um die zuvor beschriebene Annahme der Nicht-Linearität des Alters zu überprüfen. Der Effekt des Interaktionsterms ist signifikant. Die metrische Altersvariable ist somit wie vermutet nicht linear.

Anschließend wird eine mögliche Multikollinearität in den Prädiktoren über ihre VIF-Werte und Toleranzwerte überprüft. Diese sind in Tabelle 17 abgebildet.

*Tabelle 17 VIF-Werte und Toleranzwerte des multiplen Modells der logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung (Datenquelle: HKR)*

Prädiktor	VIF-Wert	Toleranzwert
Altersgruppe	1,01	0,93
Geschlecht	1,02	0,96
Tumorhistorie	1,01	0,96
SES	1,27	0,38
Ausl. Staat.	1,62	0,38
Entfernung	1,03	0,94

Es liegen keine VIF-Werte über 10 sowie Toleranzwerte unter 0,2 vor. Im Rahmen der bivariaten Analyse wurden keine Zusammenhänge oder Unterschiede mit einem Effekt von über 0,9 identifiziert. Damit wird von keiner Multikollinearität ausgegangen.

Für die Interaktionsanalysen wurden zwei Regressionsmodelle mit den Interaktionen zwischen der Entfernung und den Altersgruppen bzw. dem sozioökonomischen Status erstellt. Die ORs der Interaktionsterme können nicht direkt für die Chance für Metastasen interpretiert werden, da sie nur die Veränderung des Effekts des Prädiktors in Abhängigkeit des anderen Prädiktors abbilden (Chen, 2003, S. 1376). Die Konfidenzintervalle umfassen jedoch jeweils die 1, und die p-Werte weisen auf keine statistisch signifikanten Effekte hin. Die Interaktionsmodelle sind im Anhang 9 dargestellt.

Schließlich werden die Gütekriterien des multiplen Regressionsmodells vorgestellt. Bezuglich des Omnibustests beträgt die Deviance des Modells 1189,6, im Vergleich zur Deviance des Nullmodells von 1211,7. Die geringere Deviance des Einflussmodells spricht für eine bessere Modellanpassung an die Daten. Der  $\chi^2$ -Wert des Tests beträgt 22,06. Bei 11 Freiheitsgraden entspricht dies einem p-Wert von 0,024. Damit wird von einem signifikanten Unterschied zwischen dem Nullmodell und dem Einflussmodell ausgegangen.

Der Hosmer Lemeshow  $R^2$  ergibt einen Wert von 1,8 %, der Cox and Shell  $R^2$  einen Wert von 2,4 % und der Nagelkerke  $R^2$  einen Wert von 3,2 %. Durch die Prädiktoren können daher 3,2 % der Unterschiede in dem Vorliegen von Metastasen erklärt werden. Im Rahmen des Hosmer-Lemeshow Anpassungstests wurden zehn Gruppen basierend auf den vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten erstellt. Diese sind im Anhang 10 aufgelistet. Anschließend wurden die beobachteten Werte mit den erwarteten Werten des Metastasenstatus verglichen. Der Test ergibt bei 8 Freiheitsgraden einen  $\chi^2$ -Wert von 3,7 und einen p-Wert von 88,32 %. Die Unterschiede zwischen den erwarteten und beobachteten Werten können damit als zufällig betrachtet werden. Dies spricht für eine gute Übereinstimmung zwischen den vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten und den beobachteten Werten.

Bezuglich der Klassifizierung wurde anhand des Medians der Wahrscheinlichkeitswerte ein Cut off Wert von 0,38 festgelegt. Darauf basierend wurde eine Vierfeldertafel mit den tatsächlichen Beobachtungen für den Metastasenstatus und den vom Modell über den Cut off Wert vorhergesagten Häufigkeiten erstellt. Die Vierfeldertafel ist in Tabelle 18 abgebildet.

*Tabelle 18 Vierfeldertafel zur Beurteilung der Klassifikationsgüte des multiplen logistischen Regressionsmodells zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)*

	<i>Keine Metastasen (beobachtet)</i>	<i>Metastasen (beobachtet)</i>
<i>Keine Metastasen (vorhergesagt)</i>	267	126
<i>Metastasen (vorhergesagt)</i>	300	220

Auf Grundlage dieser Tabelle wurde eine Sensitivität von 63,5 % und eine Spezifität von 47,1 % errechnet<sup>4</sup>. Das Modell erkennt damit etwa 63,5 % von den metastasierten Fällen korrekt und 47,1 % von den nicht metastasierten Fällen korrekt.

Schließlich wurde die ROC-Kurve erstellt und ist im Anhang 11 abgebildet. Der zugehörige AUC-Wert beträgt 0,59. Das Modell unterscheidet damit metastasierte von nicht metastasierten Fällen mit einer Wahrscheinlichkeit von 59 % besser als das Nullmodell. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zur Überprüfung Güte des multiplen Modells ist in Tabelle 19 dargestellt.

*Tabelle 19 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Güte des multiplen Modells der logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)*

<b>Kennwert</b>	<b>Wert</b>	<b>Interpretation</b>
<i>p</i> -Wert (Omnibustest)	0,024	Signifikant → Modell verbessert die Vorhersage
Nagelkerke $R^2$	0,032	3,2 % der Unterschiede erklärt
HL-Test ( $\chi^2$ , $df = 8$ )	3,7	Gute Modellanpassung ( $p = 0,8832$ )
Sensitivität	63,5 %	Korrekt-positive Rate
Spezifität	47,1 %	Korrekt-negative Rate

Bezüglich der Güte der einfachen Regressionsmodelle zeigte der Omnibustest bei keinen der Modelle einen signifikanten Unterschied zum Nullmodell. Das Nagelkerke  $R^2$  war in allen einfachen Modellen niedriger als das  $R^2$  des multiplen Modells. Der Hosmer-Lemeshow Anpassungstest konnte für die einfachen Modelle mit kategorialen Prädiktoren nicht durchgeführt werden, da aufgrund der geringen Anzahl unterschiedlicher vorhergesagter Wahrscheinlichkeiten keine Aufteilung der Daten in zehn Gruppen möglich war. Bei den einfachen Modellen mit metrischen Variablen ist der Test nicht signifikant. Es kann daher von einer guten Übereinstimmung ausgegangen werden. Bezüglich der Klassifizierung zeigten sich bei den einfachen Modellen überwiegend geringere Sensitivitäts- und Spezifitätswerte als beim multiplen Modell. Bei keinem der einfachen Modelle überschritten sie Werte über 50 %. Die genauen Ergebnisse zu den Gütekriterien der einfachen Regressionsmodelle befinden sich im Anhang 12.

<sup>4</sup>  $220 / (220 + 126) = 63,5\%$  (Sensitivität) und  
 $267 / (267 + 300) = 47,1\%$  (Spezifität)

In diesem Kapitel wurden die Ergebnisse der deskriptiven und bivariaten Analyse, sowie der multivariaten Analyse dargestellt. Die univariate Analyse umfasste die Ergebnisse zu den Maßen der zentralen Tendenz und den Streuungsmaßen, während in der bivariaten Analyse Zusammenhangs- und Unterschiedstests zwischen dem Outcome und den Prädiktoren einerseits und zwischen den Prädiktoren untereinander andererseits durchgeführt wurden. In der multivariaten Analyse wurden sowohl einfache logistische Regressionsmodelle als auch ein multiples Regressionsmodell erstellt, unter Berücksichtigung der Modellannahmen und Gütekriterien. Im nächsten Kapitel werden diese Ergebnisse zusammengefasst und diskutiert.

## 6. Diskussion

Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Fragestellung, welche Faktoren eine verspätete Erstdiagnose im bereits metastasierten Krebsstadium beim HCC in der Hamburgischen Wohnbevölkerung von 1990 bis 2023 beeinflussen. Analysiert wurden die Prädiktoren Alter, Geschlecht, Tumorhistorie, sozioökonomischer Status, ausländische Staatsbürgerschaft und Entfernung. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen.

Insgesamt konnten Daten von 926 HCC-Patient\*innen ausgewertet werden. 39 % der Patient\*innen erhielten eine verspätete Erstdiagnose im metastasierten Stadium. Die logistische Regression ergab, dass eine vorangegangene Krebserkrankung die Chance für das Vorliegen von Metastasen signifikant um das 0,51-fache reduzierte. Die Altersgruppe von 18 bis 44 Jahren hingegen war mit einer Verdopplung der Chance (OR = 2,11) assoziiert, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die übrigen Prädiktoren wiesen lediglich geringe Effekte auf. Zudem konnten keine signifikanten Interaktionen identifiziert werden. Die Gütekriterien sprechen für eine gute Modellanpassung und einen signifikanten Unterschied des multiplen Modells zum Nullmodell, jedoch ist die Varianzaufklärung mit 3,2 % gering. Auch die Sensitivität und Spezifität liegen mit jeweils knapp über 50 % niedrig. In der bivariaten Analyse wurde zudem eine signifikante, starke negative Spearman Korrelation zwischen dem sozioökonomischen Status und der ausländischen Staatsbürgerschaft von -0,86 festgestellt.

Diese Ergebnisse werden nun unter Bezugnahme der bestehenden Literatur interpretiert und diskutiert. Außerdem wird die verwendete Methodik dieser Arbeit kritisch reflektiert. Dabei werden sowohl die Stärken als auch die Limitationen beleuchtet.

### 6.1 Diskussion der Ergebnisse

Bevor die Ergebnisse der einzelnen Prädiktoren interpretiert und diskutiert werden, erfolgt zunächst eine Betrachtung der Metastasierungsrate. Diese beträgt in der Studienpopulation 37,8 %. Wie bereits in Kapitel 2.2 zum metastasiertem Krebsstadium erwähnt, liegen die Raten deutschlandweit bei 41 % bei den Frauen und bei 35 % bei den Männern und stimmen damit weitgehend mit der Rate der Studienpopulation überein (RKI & GEKID, 2023, S. 46). In der Studie von Shan et al. wurden, wie erwähnt, deutlich geringere Anteile von 27,6 % für die Population aus chinesischen Krankenhäusern, und von 25,9 % für die US-Population aus der SEER-Datenbank

festgestellt (Shan et al., 2023, S. 8–10). Allerdings basieren diese Daten nicht auf eine Vollerhebung wie im HKR, sodass schwere Fälle möglicherweise untererfasst worden sind. Zudem umfasst der Zeitraum der Studienpopulation dieser Arbeit deutlich frühere Jahre, in denen die Metastasierungsrate, wie in der univariaten Analyse beschrieben, noch deutlich höher war.

Das OR der Tumorhistorie von 0,51 (95%-KI 0,35–0,81) im Regressionsmodell deutet auf einen schützenden Effekt bzgl. verspäteter Erstdiagnosen hin, wenn bereits zuvor eine Krebserkrankung durchlebt wurde. Wie bereits im Kapitel 2 zum wissenschaftlichen Hintergrund erwähnt, konnte keine vergleichbare Studie identifiziert werden, welche die Tumorhistorie untersucht. Allerdings berechneten Shan et al. (2023) für die Variable „familiäre Tumorhistorie“ ein ähnliches OR von 0,8 (95%-KI: 0,6–1,0). Als Erklärung für diesen schützenden Effekt dient vermutlich die, wie in der Studie beschriebene erhöhte Sensibilisierung für Krebs und die daraus resultierende erhöhte Inanspruchnahme von Nachsorge- und Vorsorgeuntersuchungen (ebd., S. 8–11). Dies könnte auch die Inanspruchnahme der sechsmonatigen HCC-Screening-Empfehlung für die Patient\*innen mit Leberzirrhose betreffen. Es bleibt allerdings unklar, ob der Effekt sich je nach Entität der vorherigen Krebserkrankung unterscheidet.

Die Altersgruppe von 18 bis 44 Jahren deutet im Regressionsmodell aufgrund ihres ORs von 1,88 auf einen Risikofaktor für verspätete Erstdiagnosen hin. Darüber hinaus gibt der Effektpunkt für das Alter Hinweise auf eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit für verspätete Erstdiagnosen für Patient\*innen ab ca. 70 Jahren. Letzteres deckt sich mit den Studien von Swann et al. (2020) und Shan et al. (2023), in denen auch ein höheres Alter ab 60 bzw. 85 Jahren mit verspäteten Diagnosen assoziiert war. Als mögliche Erklärung könnte das wie in Shan et al. (2023) erwähnte häufige Vorkommen von Multimorbidität in dieser Altersgruppe dienen, wodurch sich der Fokus vermehrt auf bereits bekannte Erkrankungen statt auf das HCC richten könnte (ebd., S. 11). Die ORs der Studien von 1,59 (95%-KI 1,20–2,11) und 1,4 (95%-KI 1,2–1,6) sind allerdings nicht mit denen dieser Arbeit vergleichbar, da in den Studien das Alter als metrische Variable modelliert wurde. Daher sind auch keine vergleichbaren Werte für die Altersgruppe von 18 bis 44 Jahren vorhanden. Jedoch könnte der in dieser Arbeit beobachtete Effekt in dieser Altersgruppe, wie in der zuvor erwähnten Studie von Gibson et al. (2013) beschrieben, mit einer fehlenden Sensibilisierung für Krebs aufgrund der geringen Inzidenz in dieser Altersgruppe zusammenhängen (ebd., S. 2585–2589; RKI & GEKID, 2023, S. 46). Da das HCC zudem häufig erst asymptomatisch verläuft, könnte dies zu einem unbemerkten Fortschreiten der Erkrankung führen.

Weiterhin bleibt unklar, inwiefern die bekannten Risikofaktoren für das HCC, wie erhöhter Alkoholkonsum oder Adipositas auch in dieser Altersgruppe eine Rolle spielen. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass der Effekt dieser Altersgruppe im multiplen Regressionsmodell im Vergleich zum einfachen Modell nicht mehr signifikant ist. Dies könnte ein Hinweis auf Konfundierung durch andere Variablen sein und sollte weiter untersucht werden. Die breiten Konfidenzintervalle der Altersvariable deuten zudem auf eine hohe Unsicherheit in der Schätzung hin, die durch eine geringe Fallzahl pro Gruppe bedingt sein könnte.

Das OR des weiblichen Geschlechts von 1,14 deutet auf ein leicht erhöhtes Risiko für verspätete Erstdiagnosen bei Frauen hin. Die Studie von Shan et al. (2023) berechnete ein höheres OR von 1,5 (95 %-KI 1,2–1,8). Als potenzieller Erklärungsansatz wurden mögliche hormonelle Einflüsse bei Frauen erwähnt, die in der Entstehung des HCCs eine Rolle spielen könnten (ebd. S. 11). In der Studie von Kronenfeld et al. (2021) wurde jedoch das männliche Geschlecht als Risikofaktor identifiziert (OR 1,6; 95%-KI 1,1–2,2). Der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und verspäteten HCC-Erstdiagnosen bleibt daher uneindeutig und bedarf weiterer Forschung.

Ein hoher sozioökonomischer Status weist mit einem OR von 0,89 auf einen tendenziell schützenden Effekt hin, es handelt sich allerdings um einen eher geringen und nicht signifikanten Effekt. Das Ergebnis deckt sich weitgehend mit der Studie von Shen et al. (2017), in der ein geringes Bildungsniveau und ein geringes Einkommen mit verspäteten HCC-Erstdiagnosen zusammenhingen. Ein OR wurde allerdings nicht berechnet. Zu berücksichtigen ist zudem, dass der sozioökonomische Status in dieser Arbeit, wie im Kapitel 4 zur Methodik beschrieben, anders operationalisiert worden ist. Zu den Gründen für die Ergebnisse von Shen et al. wurden ein möglicherweise geringeres Gesundheitsbewusstsein, eine geringere Inanspruchnahme von Screenings sowie finanzielle Hürden erwähnt (ebd., 2017, S. 3072–3075). Ein hoher sozioökonomischer Status könnte demnach umgekehrt über diese Faktoren schützen. Allerdings ist auffällig, dass in dieser Arbeit auch bei Patient\*innen mit niedrigem sozioökonomischem Status ein OR von 0,85 und damit ein tendenziell schützender Zusammenhang festgestellt wurde. Der Zusammenhang sollte daher in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Das OR der ausländischen Staatsbürgerschaft von 1,02 ist pro Anstieg des Prädiktors um eine Einheit, hier um einen Prozentpunkt, zu betrachten. Ein Anstieg um zehn Prozentpunkte entspricht daher wie bereits erwähnt einem OR von 1,22.

Das Ergebnis deutet daher auf ein leicht erhöhtes, nicht signifikantes Risiko bei Patient\*innen mit ausländischer Staatsbürgerschaft hin. Weitere Studien, welche die Rolle dieses Prädiktors untersuchten, konnten wie erwähnt nicht identifiziert werden. Rich et al. (2024) untersuchten die Rolle der ethnischen Zugehörigkeit in den USA und kamen zu dem Schluss, dass Patient\*innen mit heller Hautfarbe mit einem OR von 0,63 (95% KI 0,45–0,89) signifikant eher frühzeitige HCC-Diagnosen erhielten als Patient\*innen mit dunkler Hautfarbe. Als mögliche Gründe wurden unter anderem ein verringelter Versorgungszugang aufgrund des Versicherungsstatus sowie potenzielles Misstrauen zum Gesundheitssystem bei Patient\*innen mit dunkler Hautfarbe genannt (Rich et al., 2024, S. 8–10). Allerdings sind die gesellschaftlichen und versorgungsbezogenen Strukturen in den USA nicht mit denen in Deutschland zu vergleichen. Zudem bleiben in dieser Arbeit die Herkunftsländer der Patient\*innen mit ausländischer Staatsbürgerschaft unbekannt. Es bedarf daher weitere Forschung, um den Effekt besser einordnen zu können.

Das OR der Entfernungsvariable von 0,98 ist pro Anstieg der Entfernung um einen Kilometer zu betrachten. Ein Anstieg um 10 km entspricht einem OR von 0,82. Das Ergebnis deutet daher auf einen leichten und nicht signifikanten schützenden Effekt einer höheren Entfernung hin. Wie bereits erwähnt konnten bislang keine Studien identifiziert werden, welche explizit die Entfernung zu einem Leberkrebszentrum untersuchen. Stattdessen wurde vermehrt der Einfluss von ländlichen und urbanen Wohnsitzten untersucht. Williams et al. (2016) zufolge war ein ländlicher Wohnsitz eher mit verspäteten Brustkrebsdiagnosen assoziiert (ebd., S. 1357). Wird eine größere Entfernung als Indikator für einen ländlichen Wohnsitz interpretiert, deckt sich das Ergebnis der Studie nicht mit dem Ergebnis dieser Arbeit, da hier eine größere Entfernung mit einem leicht reduzierten Risiko einhergeht. Es ist jedoch zu beachten, dass die vorliegende Arbeit ausschließlich Patient\*innen aus der urbanen Großstadt Hamburg umfasst. Es bedarf weiterer Forschung, um den Einfluss dieses Prädiktors besser zu verstehen.

Abschließend kann die Fragestellung dieser Arbeit damit beantwortet werden, dass es Hinweise auf Einflussfaktoren für verspätete Erstdiagnosen beim HCC in der Hamburgischen Wohnbevölkerung von 1990 bis 2023 gibt. Zu ihnen gehören potenziell die Tumorhistorie, genauer gesagt vorher durchlebte Krebserkrankungen, welche sich schützend auf verspätete Erstdiagnosen auswirken könnten. Weitere nicht signifikante und eher schützende Effekte wurden bei einem niedrigen und hohen sozio-ökonomischen Status und bei einer höheren Entfernung zum nächstgelegenen zertifizierten Leberkrebszentrum festgestellt.

Das weibliche Geschlecht, eine ausländische Staatsbürgerschaft und die Altersgruppe von 18 bis 44 Jahren sowie ein Alter ab ca. 70 Jahren waren mit geringen risikobehafteten Effekten assoziiert. Damit kann die Nullhypothese, dass kein Zusammenhang zwischen den Prädiktoren und verspäteten HCC-Erstdiagnosen besteht, widerlegt werden und die Alternativhypothese wird angenommen. In Bezug auf das im wissenschaftlichen Hintergrund dargestellte Modell der Einflussebenen auf eine verspätete Diagnose im Zeitverlauf zeigte sich, dass mögliche Verzögerungen bis zur Diagnose mit den Patient\*innenfaktoren zusammenhängen könnten, etwa bei der Inanspruchnahme von Screenings. Außerdem wurden auch biologische Erklärungsansätze wie hormonelle Unterschiede bei Frauen und versorgungsbezogene Ansätze thematisiert. Methodisch weisen wie bereits erwähnt die breiten Konfidenzintervalle in der Altersvariable auf eine eingeschränkte Aussagekraft hin. Weitere methodische Limitationen werden im Folgenden diskutiert.

## 6.2 Diskussion der Methodik

Unter diesem Kapitel werden die methodischen Limitationen mitsamt möglicher Lösungsansätze erläutert. Abschließend werden die Stärken dieser Arbeit aufgezeigt.

Eine zentrale Limitation dieser Studie ist ihr Studiendesign. Da es sich um eine retrospektive Querschnittsstudie handelt und nur Assoziationen zwischen den Prädiktoren und dem Outcome festgestellt wurden, können keine kausalen Aussagen getroffen werden. Es bleibt unklar, ob die Prädiktoren tatsächlich ursächlich mit verspäteten Erstdiagnosen in Verbindung stehen. In Zukunft bietet es sich daher an, Längsschnittstudien durchzuführen, bspw. in Form einer Kohortenstudie, in der eine definierte Risikogruppe über einen Zeitraum beobachtet wird. So könnte der genaue Zeitpunkt und der potenzielle Grund einer möglichen Diagnoseverzögerungen besser verstanden werden. Zudem könnten auch qualitative Studien durchgeführt werden, um die individuelle Wahrnehmung der Patient\*innen miteinzubeziehen. Eine weitere Limitation ergibt sich aus dem langen Untersuchungszeitraum dieser Studie. Die Daten umfassen Patient\*innen aus 1990 bis 2023, sie wurden jedoch in der Arbeit aufgrund ihres Querschnittsdesigns wie eine Momentaufnahme behandelt. Dadurch bleibt unberücksichtigt, dass sich über diesen Zeitraum Faktoren wie die diagnostischen Methoden oder andere Versorgungsstrukturen, die Screening-Empfehlung oder das gesundheitsrelevante Verhalten der Patient\*innen verändert haben könnten. Die Veränderungen könnten die Ergebnisse verzerrten und zum sog. temporalen Bias führen. Daher bietet es sich an, in Zukunft die Daten in mehrere Zeitabschnitte zu unterteilen.

Als weitere Limitation kann die Vollständigkeit der Datenquelle aufgeführt werden. Die Krebsmeldepflicht in Hamburg gilt erst seit 2014, weshalb eine Unvollständigkeit in den gemeldeten HCC-Fällen für die Jahre zuvor zu erwarten ist (FHH & BWFGB, 2025). Zudem wurden von den zu Beginn ca. 3.700 eingeschlossenen Fällen mit hamburgischem Wohnort über 1.700 Fälle aufgrund einer ungenügenden Meldung ausgeschlossen. Dazu gehören Fälle, bei denen ausschließlich Meldungen aus der Pathologie, dem ambulanten Sektor oder eine Todesbescheinigung vorlagen, da hier die notwendigen Angaben nicht vollständig vorlagen. Von den übrigen ca. 2.000 Fällen wurde anschließend über die Hälfte ausgeschlossen, da der Metastasenstatus unbekannt war. Damit besteht das Risiko eines Selektionsbias, durch den systematisch bestimmte Gruppen, wie möglicherweise besonders schwer erkrankte Fälle ausgeschlossen wurden. Bezuglich der Datenquelle ist außerdem zu beachten, dass ausschließlich Patient\*innen mit Hamburgischem Wohnsitz berücksichtigt worden sind. Die Ergebnisse sind daher nicht auf andere Bundesländer oder auf Deutschland übertragbar. Es bietet sich daher an, eine Analyse mit Daten aus weiteren Bundesländern oder mit den deutschlandweiten Daten des ZfKDs durchzuführen, um die externe Validität der Ergebnisse zu erhöhen.

Bezuglich der Operationalisierung des Outcomes wurde davon ausgegangen, dass verspätete Erstdiagnosen über den Metastasenstatus gemessen werden können. Diese Annahme wurde getroffen, da für das HCC bekannte Risikogruppen mit entsprechenden Screening-Empfehlungen existieren. Daher wurde vermutet, dass Erstdiagnosen in metastasierten Stadien überwiegend im Zusammenhang mit diagnostischen Verzögerungen stehen, etwa durch das Patient\*innenverhalten oder durch versorgungsbezogene Defizite. Jedoch ist nicht auszuschließen, dass Patient\*innen Metastasen aufweisen, ohne dass es sich um eine verspätete Erstdiagnose handelt, bspw. durch ein besonders aggressives Tumorwachstum. Ein möglicher Ansatz zur verbesserten Operationalisierung verspäteter Erstdiagnosen könnte darin bestehen, genauere Patient\*inneninformationen zu erheben, die bspw. leberbezogene Vorerkrankungen, die Inanspruchnahme von Screenings oder auch die Dauer der Symptomatik bis zur Diagnose betreffen. Zudem wird für die Klassifikation des HCC-Stadiums häufiger die im wissenschaftlichen Hintergrund erwähnte BCLC-Klassifikation verwendet, welche auch die Leberfunktion und den Gesundheitsleistungsstatus der Patient\*innen umfassen. Daten zu dieser Klassifikationsart könnten ein differenzierteres Bild über eine verspätete Erstdiagnose liefern. Sobald diese Daten häufiger gemeldet werden, könnte sich die BCLC-Klassifikation eher als Proxy für verspätete Erstdiagnosen anbieten, als der Metastasenstatus.

Das Diagnosealter wurde für diese Arbeit aufgrund ihrer Nichtlinearität als Altersgruppenvariable kategorisiert. Diese Kategorisierung geht jedoch mit einem Informationsverlust einher, da Unterschiede innerhalb einer Alterskategorie nicht gemessen werden können. In Zukunft könnte daher eine alternative Transformation der Variable, wie z. B. ein Polynom des Alters verwendet werden. Dadurch lassen sich auch mögliche Verzerrungen durch kleine Fallzahlen in einzelnen Alterskategorien reduzieren.

Die beiden Variablen sozioökonomischer Status und ausländische Staatsbürgerschaft beinhalten die Limitationen, dass sie auf Stadtteilebene erhoben wurden. Daher erhalten alle Patient\*innen desselben Stadtteils dieselbe Ausprägung, sodass Unterschiede innerhalb eines Stadtteils nicht abgebildet werden können. Es besteht somit das Risiko, dass Patient\*innen nicht die auf sie zutreffenden Merkmalsausprägungen zugeschrieben wurden. Zudem wurden Stadtteilwerte aus den Jahren 2011 und 2020 verwendet, obwohl die Daten von 1990 bis 2023 stammen. Die Werte stellen damit lediglich eine Annäherung an die tatsächlichen Merkmalsausprägungen der Patient\*innen dar. In Zukunft bietet es sich daher an, diese Daten direkt von den Patient\*innen zu erheben. Damit könnte sich auch die starke Korrelation zwischen den beiden Prädiktoren reduzieren und damit auch das Risiko von Multikollinearität.

Für die Variable der Entfernung ist zu betonen, dass lediglich der Luftlinienabstand zum nächstgelegenen Leberkrebszentrum beachtet wurde. Ein möglicher Lösungsansatz wäre es daher, den tatsächlichen Reiseweg, bspw. getrennt nach Bus, Bahn, Auto, Rad- und Fußweg in die Analyse miteinzubeziehen. Zudem betrachtet die Variable nur die Entfernung zu zertifizierten Leberkrebszentren. HCC-Diagnosen können allerdings auch in allgemeinen Krankenhäusern gestellt werden, wodurch diese Variable lediglich einen Teilaспект der Versorgungssituation darstellt. Die Standardabweichung der Variable ist mit 4,19 km zudem eher gering, weshalb es sich insgesamt anbieten könnte, die Analyse auf urbane und ländliche Regionen auszuweiten und die Anzahl an Krankenhäusern in einem bestimmten Umkreis zu erfassen, um einen besseren Eindruck über den geographischen Zugang zur Versorgung zu erhalten.

Bezüglich der statistischen Auswertung ist zu beachten, dass es sich bei den Daten um keine Stichprobe, sondern um eine Vollerhebung durch das HKR handelt. Die durchgeföhrten Hypothesentests und errechneten p-Werte sind damit nicht wie in der Inferenzstatistik für eine Grundgesamtheit interpretierbar. Stattdessen wurden sie zur Bewertung der Zusammenhänge innerhalb der analysierten Gruppe herangezogen. Der Fokus dieser Arbeit wurde daher auch auf die Interpretation der Effektstärken gelegt.

Eine weitere Limitation betrifft die Annahme der Unabhängigkeit der Werte in den Daten. Aufgrund der stadtteilbezogenen Variablen sozioökonomischer Status und ausländische Staatsbürgerschaft erhalten alle Patient\*innen desselben Stadtteils dieselben Werte, weshalb von keiner Unabhängigkeit in den Daten ausgegangen werden kann. Bezuglich der logistischen Regressionsanalyse weist das geringe Nagelkerke  $R^2$  von 3,2 % darauf hin, dass es deutlich mehrere, in der Analyse unberücksichtigte Einflussfaktoren gibt. Die Spezifität des Modells von 47,1 % weist darauf hin, dass mehr als die Hälfte der Patient\*innen ohne Metastasen von dem Modell fälschlicherweise als metastasiert klassifiziert werden. Auch die Sensitivität von 63,5 % ist eher gering. Die Ergebnisse der Gütekriterien sprechen dafür, dass das Modell nur begrenzt zur Vorhersage verspäteter Erstdiagnosen geeignet ist und wichtige erklärende Variablen in der Analyse fehlen. Dadurch lässt sich vermuten, dass auch mögliche Confounder nicht in die Analyse miteinbezogen wurden, was die interne Validität der Ergebnisse einschränkt. Daher könnten in Zukunft weitere Faktoren in die Analyse miteinzubeziehen. Zu diesen Faktoren zählen bspw. der Versicherungstyp der Patient\*innen (gesetzlich oder privat), das Bildungsniveau, Kenntnisse der deutschen Sprache, Lebensstilfaktoren wie bspw. das Alkoholverhalten, die Wartezeit bis zur Überweisung in die spezialisierte Diagnostik, oder wie bereits erwähnt das Vorhandensein von Lebervorerkrankungen und die Inanspruchnahme von Screenings.

Eine weitere Limitation betrifft die bivariate Analyse. In dieser Analyse wurden insgesamt 21 statistische Tests für dieselbe Untersuchung durchgeführt, ohne eine Korrektur des Family-wise Error vorzunehmen. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens eine Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt wurde (Fehler 1. Art), weshalb in Zukunft eine Korrekturmethode wie bspw. die Bonferroni-Korrektur angewendet werden sollte (Döring & Bortz, 2016, S. 723).

Neben diesen Limitationen sollen auch die Stärken dieser Arbeit hervorgehoben werden. Zu ihnen gehört, dass bisher keine vergleichbaren Studien mit derselben Fragestellung im deutschen Kontext identifiziert werden konnten und diese Studie möglicherweise die erste dieser Art sein könnte. Aufgrund der hohen Sterblichkeit und Metastasierungsrate des HCCs besitzt diese Arbeit eine hohe Public-Health-Relevanz. Zudem konnten keine Studien identifiziert werden, die bevölkerungsbasierte Krebsregisterdaten mit einer Vollständigkeit von über 90 % untersucht haben. Das HKR als Datenquelle zeichnet sich wie beschrieben durch eine kontinuierliche, flächendeckende Erfassung seit 1990 aus und stellt eine große und repräsentative Datenbasis für die Hamburgische Wohnbevölkerung bereit. Für diese Arbeit konnten Daten ab 1990 verwendet werden.

Die Daten des HKRs werden standardisiert über den OBDS erhoben und haben vielfache Plausibilitätsprüfungen, wodurch Hinweise auf eine hohe Reliabilität gegeben sind. Daten, die nicht primär aus dem HKR stammen, wie die Daten zum sozioökonomischen Status und zur ausländischen Staatsbürgerschaft wurden mit den Daten des HKRs verknüpft. Die Prädiktoren Tumorhistorie und Entfernung wurden bisher in den Studien kaum berücksichtigt. Die EntfernungsvARIABLE wurde zudem auf Basis von Koordinaten selbst gebildet. Der Omnibustest und der Hosmer-Lemeshow Anpassungstest geben Hinweise auf eine gute Modellanpassung. Insgesamt liefert diese Arbeit somit einen relevanten Beitrag für die Forschung verspäteter HCC-Erstdiagnosen. Abschließend wird auf Basis dieser Diskussion eine Schlussfolgerung gezogen, aus der sich Implikationen für die Praxis ableiten lassen.

## 7. Fazit

Zusammengefasst wurden im Rahmen dieser Arbeit Hinweise auf Einflussfaktoren für verspätete Erstdiagnosen im bereits metastasierten Stadium bei Patient\*innen mit HCC aus der hamburgischen Wohnbevölkerung entdeckt. Es zeigte sich, dass eine vorausgegangene Krebserkrankung mit einem geringeren Risiko für eine verspätete Erstdiagnose assoziiert sein könnte. Zudem könnte ein jüngeres Alter (18–44 Jahre) und ein höheres Alter (ab ca. 70 Jahren) mit einem höheren Risiko verbunden sein.

Die Ergebnisse geben Hinweise darauf, bestimmte Patient\*innengruppen stärker für präventive Maßnahmen miteinzubeziehen. Das geringere Risiko bei Patient\*innen mit vorangegangener Krebserkrankung könnte auf eine höhere Inanspruchnahme von Nachsorgeuntersuchungen zurückzuführen sein. Daher bietet es sich an, Patient\*innen ohne vorangegangener Krebserkrankung, insbesondere die mit höherem Alter und bekannten Risikofaktoren wie einer Leberzirrhose, gezielter für HCC-Früherkennungsuntersuchungen zu sensibilisieren. Praktisch bietet sich die Implementierung von gezielten HCC-Screening-Einladungen für diese Patient\*innen an. Ergänzend kann die Verbreitung des Leberzellkrebs-Früherkennungspasses der Deutschen Leberstiftung, welche Patient\*innen sowie Ärzt\*innen eine strukturierte Übersicht über ihre Früherkennungsuntersuchungen ermöglicht, dazu beitragen, dass Screenings häufiger in Anspruch genommen werden (Deutsche Leberstiftung, 2025). Ein weiteres niederschwelliges Instrument zur Sekundärprävention des HCCs stellt der Online-Risikotest der Leberhilfe dar, durch den Personen ihre individuellen Risikofaktoren für Lebererkrankungen besser einschätzen können (Deutsche Leberhilfe, o. J.).

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit ergibt sich weiterer Forschungsbedarf. Insbesondere sollten in künftigen Studien der Einfluss des Geschlechts und des sozioökonomischen Status weiter analysiert werden. Für die Prädiktoren ausländische Staatsbürgerschaft und Entfernung zum nächstgelegenen Leberkrebszentrum bietet sich eine Analyse im deutschlandweiten Kontext unter Berücksichtigung urbaner und ländlicher Gebiete an. Darüber hinaus sollten künftige Analysen um zusätzliche potenzielle Einflussfaktoren erweitert werden. Dazu zählen insbesondere die Inanspruchnahme von HCC-Screenings sowie das Vorliegen vorbestehender Lebererkrankungen. Um einen tieferen Einblick über die möglichen Ursachen der verspäteten Erstdiagnosen zu erhalten, bietet es sich zudem an, Längsschnittstudien durchzuführen und über Interviews die Patient\*innenperspektive mit einzubeziehen. Schließlich kann die Analyse auf andere Leberkrebsentitäten wie auf das Cholangiokarzinom (ICD-10, C22.1) ausgeweitet werden, um ein umfassenderes Bild für verspätete Erstdiagnosen beim Leberkrebs zu gewinnen.

Wie bereits erwähnt weist das HCC eine erhöhte Metastasierungsrate im Vergleich zu anderen Krebsentitäten auf und zählt gleichzeitig zu den zehn häufigsten krebsbedingten Todesursachen Deutschlands (RKI & GEKID, 2023, S. 46; Statistisches Bundesamt, 2024). Aus gesundheitswissenschaftlicher Perspektive ist es daher relevant, die Ursachen hinter den verspäteten Erstdiagnosen zu erforschen, um sie langfristig zu verhindern. Dies gilt insbesondere, da jede frühzeitige Diagnose entscheidend sein kann, um die Überlebenschancen der Krebspatient\*innen zu verbessern.

# Literaturverzeichnis

Black, P. E. (2004). *Euclidean distance*. In Black, P.E. (Hrsg.), Dictionary of Algorithms and Data Structures. National Institute of Standards and Technology. <https://www.nist.gov/dads/HTML/euclidndstnc.html> (zuletzt abgerufen am 26.06.2025)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2020). *ICD-O-3 Zweite Revision, Kapitel M Morphologie (800–999), Adenome und Adenokarzinome (814–838)*. <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-o-3/icd03rev2html/block-814-838.htm> (zuletzt abgerufen am 14.04.2025)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2024). *ICD-10-GM Version 2025, Kapitel II, Neubildungen (C00–D48), Bösartige Neubildungen (C00–C97), Bösartige Neubildungen an genau bezeichneten Lokalisationen, als primär festgestellt oder vermutet, ausgenommen lymphatisches, blutbildendes und verwandtes Gewebe (C00–C75), Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane (C15–C26)*. <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-su-che/htmlgm2025/block-c15-c26.htm> (zuletzt abgerufen am 14.04.2025)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2025). *ICD-O-3: Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe*. [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-O-3/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-O-3/_node.html) (zuletzt abgerufen am 14.04.2025)

Chen J. J. (2003). Communicating complex information: the interpretation of statistical interaction in multiple logistic regression analysis. *American journal of public health*, 93(9), 1376–1377. <https://doi.org/10.2105/ajph.93.9.1376-a>

Çorbacıoğlu, Ş. K., & Aksel, G. (2023). Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turkish journal of emergency medicine*, 23(4), 195–198. [https://doi.org/10.4103/tjem.tjem\\_182\\_23](https://doi.org/10.4103/tjem.tjem_182_23)

De Toni, E. N., Schlesinger-Raab, A., Fuchs, M., Schepp, W., Ehmer, U., Geisler, F., Ricke, J., Paprottka, P., Friess, H., Werner, J., Gerbes, A. L., Mayerle, J., & Engel, J. (2020). Age independent survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) without metastases at diagnosis: a population-based study. *Gut*, 69(1), 168–176. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318193>

Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (o. J.). *Leberkrebs / Hepatozelluläres Karzinom*. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs.html#basisinfos> (zuletzt abgerufen am 14.04.2025)

Deutsche Leberhilfe (o. J.) *Online-Lebertest*. <https://www.leberhilfe.org/online-lebertest/> (zuletzt abgerufen am 27.07.2025)

Deutsche Leberhilfe (2020). *Lebererkrankungen Leberzirrhose*. <https://www.leberhilfe.org/lebererkrankungen/leberzirrhose/> (zuletzt abgerufen am 15.04.2025)

Deutsche Leberstiftung (2025). *Pässe für Betroffene*. <https://www.deutsche-leberstiftung.de/service/informationsmaterialien/fuer-betroffene-und-angehoe-rige/paesse-fuer-betroffene/> (zuletzt abgerufen am 27.07.2025)

Deutsches Krebsforschungszentrum (2024). *Metastasen bei Krebs*. <https://www.krebsinformationsdienst.de/metastasen#:~:text=Absiedlungen%20in%20der%20Umgebung%20des,sind%2C%20bezeichnet%20man%20als%20Fernmetastasen> (zuletzt abgerufen am 24.04.2025)

Döring, N. & Bortz, J. (2016). *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften* (5. Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer.

Emery, J. D., Walter, F. M., Gray, V., Sinclair, C., Howting, D., Bulsara, M., Bulsara, C., Webster, A., Auret, K., Saunders, C., Nowak, A., & Holman, D. (2013). Diagnosing cancer in the bush: a mixed methods study of GP and specialist diagnostic intervals in rural Western Australia. *Family practice*, 30(5), 541–550. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmt016>

Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Laversanne, M., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2024). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/11-liver-and-intrahepatic-bile-ducts-fact-sheet.pdf> (zuletzt abgerufen am 22.04.2025)

Freie und Hansestadt Hamburg, Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke (2021). *Hamburger Krebsdokumentation 2016–2018*. <https://www.hamburg.de/re-source/blob/196572/29e5b10a67ca464827b5300b1c039923/hkr-krebsdokumentation-2016-bis-2018-data.pdf> (zuletzt abgerufen am 24.06.2025)

Freie und Hansestadt Hamburg, Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke (2024). *Infos für Patientinnen und Patienten*.

<https://www.hamburg.de/re-source/blob/196620/8557774dd7e02f68e826f5f70a3aecc3/hkr-informations-patienten-data.pdf> (zuletzt abgerufen am 24.06.2025)

Freie und Hansestadt Hamburg, Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke (2025). Krebsregistrierung Hamburgisches Krebsregister. <https://www.hamburg.de/politik-und-verwaltung/behoerden/behoerde-fuer-wissenschaft-forschung-gleichstellung-und-bezirke/einrichtungen/hamburgisches-krebsregister/krebsregistrierung-196604> (zuletzt abgerufen am 24.06.2025)

Gibson, F., Pearce, S., Eden, T., Glaser, A., Hooker, L., Whelan, J. & Kelly, D. (2013). Young people describe their prediagnosis cancer experience. *Psychooncology*, 22(11), 2585–2592. <https://doi.org/10.1002/pon.3325>

Hamburgisches Krebsregister (2025). *Interaktiver Bericht des Krebsregisters Hamburg nach Wohnort. Überblick Hamburg 2023, Leber (ICD-10 C22)*. <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/diagnoses/overview> (Datenstand vom 8.1.2025, zuletzt abgerufen am 23.04.2025)

Kim H. Y. (2017). Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Restorative dentistry & endodontics*, 42(2), 152–155. <https://doi.org/10.5395/rde.2017.42.2.152>

Kronenfeld, J. P., Ryon, E. L., Goldberg, D., Lee, R. M., Yopp, A., Wang, A., Lee, A. Y., Luu, S., Hsu, C., Silberfein, E., Russell, M. C., Livingstone, A. S., Merchant, N. B., & Goel, N. (2021). Disparities in Presentation at Time of Hepatocellular Carcinoma Diagnosis: A United States Safety-Net Collaborative Study. *Annals of surgical oncology*, 28(4), 1929–1936. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09156-4>

Kuckartz, U., Rädiker, S., Ebert, T. & Schehl, J. (2013). Statistik: Eine verständliche Einführung (2. Auflage). Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften. <https://doi.org/10.1007/978-3-531-19890-3>

Lampert, T., Kroll, L. E., Lippe, E. von der, Müters, S., & Stolzenberg, H. (2013). Sozioökonomischer Status und Gesundheit. In *Bundesgesundheitsblatt—Gesundheitsforschung—Gesundheitsschutz* (Bd. 56). Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1695-4>

Leitlinienprogramm Onkologie (2021). *Patientenleitlinie Leberkrebs: Ein Ratgeber für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC)*. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie\\_Leberkrebs-1930022.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Leberkrebs-1930022.pdf) (zuletzt abgerufen am 15.04.2025)

Leitlinienprogramm Onkologie (2024). *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome*. Langversion 5.1. AWMF-Registernummer: 032-053OL. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version\\_5/LL\\_Hepatozell%C3%A4res\\_Karzinom\\_und\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_Langversion\\_5.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/LL_Hepatozell%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_5.1.pdf) (zuletzt abgerufen am 14.04.2025)

Manns, M.P., Cieplik, N. & Schneidewind, S. (2016). Anatomie der Leber. In Manns, M.P. & Schneidewind S. (Hrsg.), *Praxis der Hepatologie* (S. 3–8). Berlin Heidelberg: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-41620-0>

OnkoZert (2025). *Oncomap*. [https://www.oncomap.de/centers?selectedOrgans=\[Leber\]&selectedCountries=\[Deutschland\]&selectedStates=\[Hamburg\]&showMap=1](https://www.oncomap.de/centers?selectedOrgans=[Leber]&selectedCountries=[Deutschland]&selectedStates=[Hamburg]&showMap=1) (zuletzt abgerufen am 26.06.2025)

Palmer, N. R., Geiger, A. M., Lu, L., Case, L. D., & Weaver, K. E. (2013). Impact of rural residence on forgoing healthcare after cancer because of cost. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 22(10), 1668–1676. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0421>

Rich, N. E., Jones, P. D., Zhu, H., Prasad, T., Hughes, A., Pruitt, S., Murphy, C. C., Seif-El-Dahan, K., Daher, D., Figueroa, G., Castaneda, S., Quirk, L., Gonzales, M., Carranza, O., Bourque, S., Baset, N., Yopp, A. C., & Singal, A. G. (2024). Impact of racial, ethnic, and socioeconomic disparities on presentation and survival of HCC: A multicenter study. *Hepatology communications*, 8(11), e0477. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000477>

Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2021). *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. (13. Aufl.). <https://doi.org/10.25646/8353>

Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2023). *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. (14. Aufl.). <https://doi.org/10.25646/11357>

Rommel, A., Saß, A.C., Born, S. & Ellert, U. (2015). Die gesundheitliche Lage von Menschen mit Migrationshintergrund und die Bedeutung des sozioökonomischen Status Erste Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In *Bundesgesundheitsblatt* (Bd. 58). Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring. <https://doi.org/10.1007/s00103-015-2145-2>

Schendera, C. F. G. (2014). Regressionsanalyse mit SPSS (2. Auflage). *De Gruyter Studium*. De Gruyter Oldenbourg. <https://doi.org/10.1524/9783110362527>

Schmidt, S. & Vogel, A. (2016). *Maligne primäre Lebertumoren*. In Manns, M.P. & Schneidewind S. (Hrsg.), *Praxis der Hepatologie* (S. 193–200). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-41620-0>

Schober, P., Boer, C. & Schwarte, L. (2018). Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesthesia & Analgesia* 126(5), 1763–1768. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>

Schumacher, J. R., Witt, W. P., Palta, M., Loconte, N. K., Heidrich, S. M., Trentham-Dietz, A., Pandhi, N., & Smith, M. A. (2012). Cancer screening of long-term cancer survivors. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*, 25(4), 460–469. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2012.04.110118>

Shan, T., Ran, X., Li, H., Feng, G., Zhang, S., Zhang, X., Zhang, L., Lu, L., An, L., Fu, R., Sun, K., Wang, S., Chen, R., Li, L., Chen, W., Wei, W., Zeng, H., & He, J. (2023). Disparities in stage at diagnosis for liver cancer in China. *Journal of the National Cancer Center*, 3(1), 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.12.002>

Shen, Y., Guo, H., Wu, T., Lu, Q., Nan, K. J., Lv, Y., & Zhang, X. F. (2017). Lower Education and Household Income Contribute to Advanced Disease, Less Treatment Received and Poorer Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer*, 8(15), 3070–3077. <https://doi.org/10.7150/jca.19922>

Sozialbehörde Hamburg. (2025). *Gesundheitsberichterstattung. Faktenblatt Regionalisierung. Informationen zu Stadtteilen und Stadtteilclustern.*

<https://www.hamburg.de/politik-und-verwaltung/behoerden/sozialbehoerde/themen/gesundheit/gesundheitsfoerderung/gesundheitsberichterstattung/faktenblaetter/faktenblatt-regionalisierung-32842> (zuletzt abgerufen am 27.06.2025)

Statistisches Amt für Hamburg und Schleswig-Holstein (2021). *Hamburger Stadtteil-Profile. Berichtsjahr 2020.* Statistikamt Nord. [https://www.statistik-nord.de/fileadmin/Dokumente/NORD/regional/Stadtteil-Profile\\_HH-BJ-2020.pdf](https://www.statistik-nord.de/fileadmin/Dokumente/NORD/regional/Stadtteil-Profile_HH-BJ-2020.pdf) zuletzt abgerufen am 27.06.2025)

Statistisches Bundesamt (2024). *Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebs.* <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html> (zuletzt abgerufen am 10.04.2025)

Strobe (2025). STROBE Checklists. <https://www.strobe-statement.org/download/strobe-checklist-cross-sectional-studies-pdf> (zuletzt abgerufen am 28.06.2025)

Suraju, M. O., Kahl, A. R., Nayyar, A., Turaczyk-Kolodziej, D., McCracken, A., Gordon, D., Freischlag, K., Borbon, L., Nash, S., & Aziz, H. (2024). Patterns of care and outcomes for hepatocellular carcinoma and pancreatic cancer based on rurality of patient's residence in a rural midwestern state. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 28(12), 1994–2000. <https://doi.org/10.1016/j.jgassur.2024.09.013>

Swann, R., Lyratzopoulos, G., Rubin, G., Pickworth, E., & McPhail, S. (2020). The frequency, nature and impact of GP-assessed avoidable delays in a population-based cohort of cancer patients. *Cancer epidemiology*, 64, 101617. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101617>

Szumilas M. (2010). Explaining odds ratios. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, 19(3), 227–229.

Walter, F., Webster, A., Scott, S., & Emery, J. (2012). The Andersen Model of Total Patient Delay: a systematic review of its application in cancer diagnosis. *Journal of health services research & policy*, 17(2), 110–118. <https://doi.org/10.1258/jhsrp.2011.010113>

Williams, F., Jeanetta, S., & James, A. S. (2016). Geographical Location and Stage of Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review of the Literature. *Journal of health care for the poor and underserved*, 27(3), 1357–1383.  
<https://doi.org/10.1353/hpu.2016.0102>

Wittekind, C. (2017). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. (8. Aufl.). Wiley-VCH.  
World Health Organization (2025). *Cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (zuletzt abgerufen am 10.04.2025)

Zentrum für Krebsregisterdaten (2016). *Das Krebsrisiko lässt sich beeinflussen*.  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Archiv/weltkrebs-tag\\_2016.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Archiv/weltkrebs-tag_2016.html) (zuletzt abgerufen am 10.04.2025)

# Anhang

## Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Stadtteilwerte zum sozioökonomischen Status und zur ausländischen Staatsbürgerschaft .....	69
Anhang 2: Tabellenübersicht der Variablen.....	71
Anhang 3: STROBE-Kriterien.....	72
Anhang 4: Weitere graphische Abbildungen zur univariaten Statistik .....	73
Anhang 5: Voraussetzungen der bivariaten Hypothesentests .....	74
Anhang 6: Ergebnisse der bivariaten Analyse pro Test.....	80
Anhang 7: Ergebnisse der multiplen logistischen Regression .....	82
Anhang 8: Graphische Überprüfung der Linearität der metrischen Prädiktoren in der logistischen Regression .....	82
Anhang 9: Ergebnisse der Interaktionsanalysen .....	83
Anhang 10: Beobachtete und erwartete Werte nach Wahrscheinlichkeitsgruppen für das multiple logistische Regressionsmodell.	84
Anhang 11: ROC-Kurve für das multiple logistische Regressionsmodell .....	85
Anhang 12: Ergebnisse der Gütekriterien für die einfachen logistischen Regressionsmodelle.....	85

## Anhang 1: Stadtteilwerte zum sozioökonomischen Status und zur ausländischen Staatsbürgerschaft

*Tabelle 20 Z-Werte des sozioökonomischen Status und prozentuale Anteilswerte zur ausländischen Staatsbürgerschaft pro Hamburger Stadtteil, eigene Darstellung (Datenquelle: HKR)*

Stadtteil	SES2011	SES2020	Ausl. Staatsb.	Stadtteil	SES2011	SES2020	Ausl. Staatsb.
Hamburg-Alts	0,16	-0,13	21,4	Ottensen	0,14	0,25	13
Hamburg-Alts	0,16	-0,13	21,4	Ottensen	0,14	0,25	13
HafenCity	1,94	0,78	24,3	Ottensen	0,14	0,25	13
HafenCity	1,94	0,78	24,3	Ottensen	0,14	0,25	13
Hamburg-Alts	-0,35	-0,25	24,3	Bahrenfeld	-0,1	-0,17	19,5
Hamburg-Alts	-0,35	-0,25	24,3	Bahrenfeld	-0,1	-0,17	19,5
Hamburg-Alts	-0,35	-0,25	24,3	Bahrenfeld	-0,1	-0,17	19,5
Hamburg-Alts	-0,35	-0,25	24,3	Groß Flottbek	1,52	1,46	13,4
St.Pauli	-0,88	-0,61	20,6	Nienstedten,I	2,11	1,56	12,6
St.Pauli	-0,88	-0,61	20,6	Lurup	-0,69	-0,72	21,8
St.Pauli	-0,88	-0,61	20,6	Osdorf	-0,21	-0,16	18,8
St.Pauli	-0,88	-0,61	20,6	Nienstedten,I	2,38	1,93	9,6
Borgfelde,St.t	-0,16	0,1	23,2	Blankenese	1,95	1,98	9,5
Borgfelde,St.t	-0,16	0,1	23,2	Blankenese	1,95	1,98	9,5
Billbrook,Han	-0,83	-0,94	34,5	Iserbrook,Süll	0,55	0,49	9,6
Billbrook,Han	-0,83	-0,94	34,5	Iserbrook,Süll	0,45	0,31	13,3
Billbrook,Han	-0,83	-0,94	34,5	Rissen	1,05	0,98	10,9
Billbrook,Han	-0,83	-0,94	34,5	Eimsbüttel	0,4	0,41	11,9
Borgfelde,St.t	-0,03	-0,17	35,1	Eimsbüttel	0,4	0,41	11,9
Borgfelde,St.t	-0,03	-0,17	35,1	Eimsbüttel	0,4	0,41	11,9
Hamm	-0,13	-0,12	18,3	Eimsbüttel	0,4	0,41	11,9
Hamm	-0,13	-0,12	18,3	Eimsbüttel	0,4	0,41	11,9
Hamm	-0,13	-0,12	18,3	Eimsbüttel	0,4	0,41	11,9
Hamm	-0,13	-0,12	18,3	Eimsbüttel	0,4	0,41	11,9
Hamm	-0,13	-0,12	18,3	Eimsbüttel	0,4	0,41	11,9
Hamm	-0,13	-0,12	18,3	Eimsbüttel	0,4	0,41	11,9
Hamm	-0,13	-0,12	18,3	Eimsbüttel	0,4	0,41	11,9
Hamm	-0,13	-0,12	18,3	Eimsbüttel	0,4	0,41	11,9
Hamm	-0,13	-0,12	18,3	Eimsbüttel	0,4	0,41	11,9
Horn	-0,74	-0,68	26,9	Rotherbaum	1,17	1,12	16,4
Horn	-0,74	-0,68	26,9	Rotherbaum	1,17	1,12	16,4
Billstedt	-1,35	-1,22	27,3	Harvestehude	1,46	1,6	12,8
Billbrook,Han	-1,14	-2,22	74,4	Harvestehude	1,46	1,6	12,8
Billbrook,Han	-1,11	-1,19	28,2	Hoheluft-Wes	0,66	0,65	11,2
Billbrook,Han	-1,11	-1,19	28,2	Hoheluft-Wes	0,66	0,65	11,2
Kleiner Grasb	-1,58	-1,54	45,2	Lokstedt	0,23	0,39	14,9
Kleiner Grasb	-1,54	-1,4	31,8	Niendorf	0,65	0,63	9,1
Kleiner Grasb	-1,54	-1,4	31,8	Schnelsen	0,07	0,01	15
Kleiner Grasb	-1,54	-1,4	31,8	Eidelstedt	-0,19	-0,15	20,5
Kleiner Grasb	-0,98	-0,67	31,4	Stellingen	0,23	0,19	19,8
Kleiner Grasb	-0,98	-0,67	31,4	Eppendorf,Ho	0,84	0,83	10,6
Finkenwerder	-0,09	-0,16	18,6	Eppendorf,Ho	0,84	0,83	10,6
Finkenwerder	-0,09	-0,16	18,6	Eppendorf,Ho	0,9	0,91	9,5
Insel Nieuwerk				Eppendorf,Ho	0,9	0,91	9,5
Altona-Altstai	-0,75	-0,53	19,6	Eppendorf,Ho	0,9	0,91	9,5
Altona-Altstai	-0,75	-0,53	19,6	Fuhlsbüttel,G	0,32	0,3	15,8
Altona-Altstai	-0,75	-0,53	19,6	Alsterdorf	0,47	0,37	13,9
Altona-Altstai	-0,75	-0,53	19,6	Winterhude	0,68	0,68	11,9
Altona-Altstai	-0,75	-0,53	19,6	Winterhude	0,68	0,68	11,9
Altona-Altstai	-0,75	-0,53	19,6	Winterhude	0,68	0,68	11,9
Altona-Nord,S	-0,32	-0,29	18,7	Winterhude	0,68	0,68	11,9
Altona-Nord,S	-0,42	-0,43	18,1	Winterhude	0,68	0,68	11,9
Altona-Nord,S	-0,42	-0,43	18,1	Winterhude	0,68	0,68	11,9
Altona-Nord,S	-0,42	-0,43	18,1	Hohenfelde,U	1,08	1,01	12,4

Stadtteil	SES2011	SES2020	Ausl. Staatsb.	Stadtteil	SES2011	SES2020	Ausl. Staatsb.
Hohenfelde,U	1,08	1,01	12,4	Altengamme,I	0,77	0,21	12,5
Hohenfelde,U	0,31	0,31	19,1	Altengamme,I	0,92	0,9	6,4
Hohenfelde,U	0,31	0,31	19,1	Altengamme,I	0,57	0,82	4,6
Barmbek-Süd	0,19	0,19	14,2	Neuallermöhi	-1,88	-1,63	17,9
Barmbek-Süd	0,19	0,19	14,2	Harburg	-0,81	-0,78	40,6
Barmbek-Süd	0,19	0,19	14,2	Harburg	-0,81	-0,78	40,6
Barmbek-Süd	0,19	0,19	14,2	Gut Moor,Lan	0,45	-0,06	32,9
Barmbek-Süd	0,19	0,19	14,2	Gut Moor,Lan	0,45	-0,06	32,9
Barmbek-Süd	0,19	0,19	14,2	Wilstorf	-0,38	-0,43	26,5
Barmbek-Süd	0,19	0,19	14,2	Gut Moor,Lan	0,04	0,32	22,3
Dulsberg	-0,86	-0,83	22,9	Gut Moor,Lan	0,13	-0,02	12,5
Dulsberg	-0,86	-0,83	22,9	Gut Moor,Lan	0,15	-0,26	25,8
Barmbek-Nor	0,05	0,02	14,2	Gut Moor,Lan	0,55	0,55	13,2
Barmbek-Nor	0,05	0,02	14,2	Eißendorf	0,02	0	20,6
Barmbek-Nor	0,05	0,02	14,2	Heimfeld	-0,37	-0,44	25,6
Barmbek-Nor	0,05	0,02	14,2	Altenwerder,(	0,44	0,44	9,5
Ohlsdorf	0,28	0,26	12,5	Altenwerder,(	0,44	0,44	9,5
Fuhlsbüttel,G	0,45	0,41	17,1	Hausbruch	-0,82	-0,52	16,9
Langenhorn	-0,09	-0,17	15,5	Neugraben-Fi	-0,53	-0,3	18,8
Eilbek	0,22	0,19	16,1	Altenwerder,(	0,86	0,89	14,6
Eilbek	0,22	0,19	16,1	Altenwerder,(	-0,14	-0,47	31,1
Eilbek	0,22	0,19	16,1	Altenwerder,(	0,39	0,14	27,4
Wandsbek	0,09	-0,03	18,4				
Wandsbek	0,09	-0,03	18,4				
Wandsbek	0,09	-0,03	18,4				
Wandsbek	0,09	-0,03	18,4				
Wandsbek	0,09	-0,03	18,4				
Marienthal	0,84	0,74	12,8				
Marienthal	0,84	0,74	12,8				
Jenfeld	-1,28	-1,03	27,2				
Tonndorf	0,05	-0,18	19				
Farmsen-Beri	-0,02	-0,01	13,3				

## Anhang 2: Tabellenübersicht der Variablen

Tabelle 21 Übersicht der für die Analyse verwendeten Variablen, eigene Darstellung

Variable	Beschreibung	Ausprägungen	Datenniveau
<b>Metastasenstatus</b>	(Nicht-)Vorliegen von diagnostisch erkennbaren Fernmetastasen	0 = keine Fernmetastasen erkannt 1 = Fernmetastasen erkannt	dichotom
<b>Alter</b>	Alter in Jahren zum Diagnosezeitpunkt	Ganze Zahlen ab 18 bzw. 18–44, 45–54, 55–64, 65–74 und 75+	metrisch / ordinal
<b>Geschlecht</b>	Geschlecht der Patient*innen	M = männlich W = weiblich	dichotom
<b>Tumorhistorie</b>	Zuvor an Krebs erkrankt	0 = keine weiteren Tumorerkrankungen, 1 = ein weiterer gleichzeitiger anderer Primärtumor <1 = zuvor an Krebs erkrankt	ordinal
<b>SES</b>	Sozioökonomischer Status nach dem Hamburger Sozialindex auf Stadtteilebene	Niedrig, mittel, hoch	ordinal
<b>Ausländische Staatsbürger-schaft</b>	Anteil der Einwohner*innen pro Stadtteil mit ausländischer Staatsbürgerschaft	Prozentualer Anteil	metrisch
<b>Entfernung</b>	Luftlinien-Abstand zwischen dem Wohnort der Patient*innen und dem nächstgelegenen Leberkrebszentrum in Hamburg	Kilometerzahl, gerundet auf zwei Nachkommastellen	metrisch

## Anhang 3: STROBE-Kriterien

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses
<b>Results</b>		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Abbildung 10 STROBE-Kriterien (Strobe, 2025)

#### Anhang 4: Weitere graphische Abbildungen zur univariaten Statistik

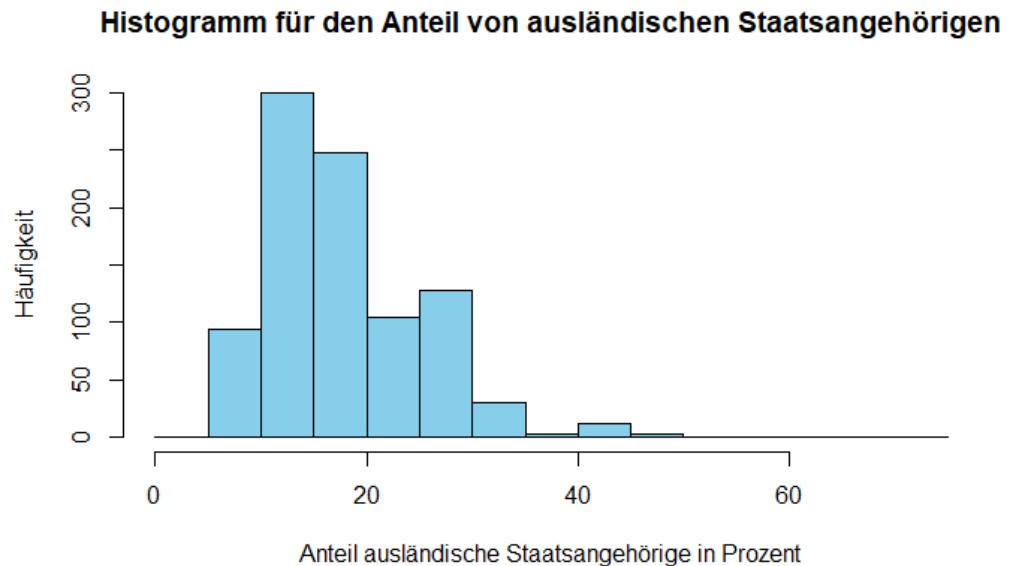


Abbildung 11 Histogramm für den Anteil der Patient\*innen mit ausländischer Staatsbürgerschaft in Prozent der HCC-Fälle zwischen 1990 und 2023, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

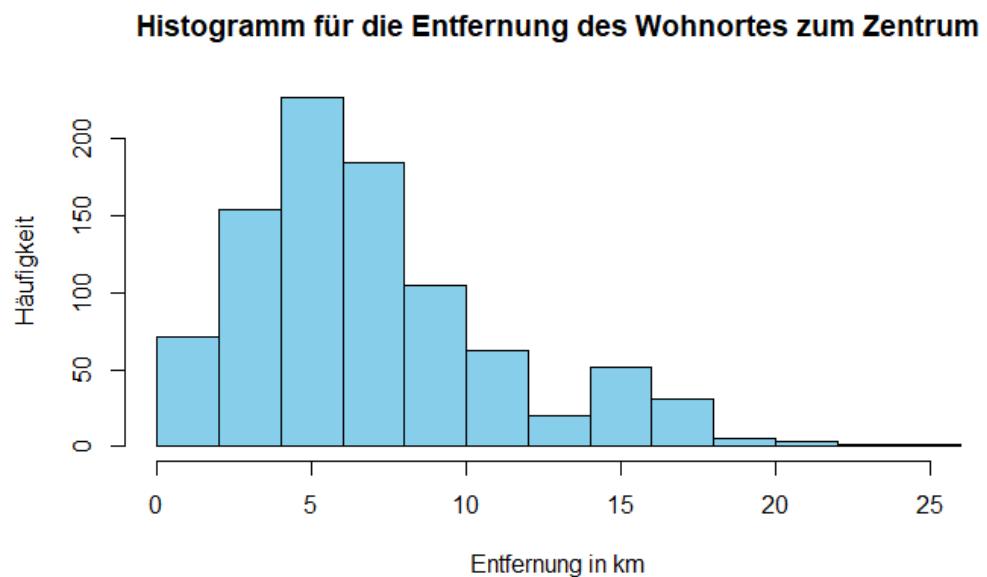


Abbildung 12 Histogramm für die Entfernung des Wohnortes der HCC-Fälle von 1990 bis 2023 zum nächstgelegenen zertifizierten Leberkrebszentrum in km, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

## Anhang 5: Voraussetzungen der bivariaten Hypothesentests

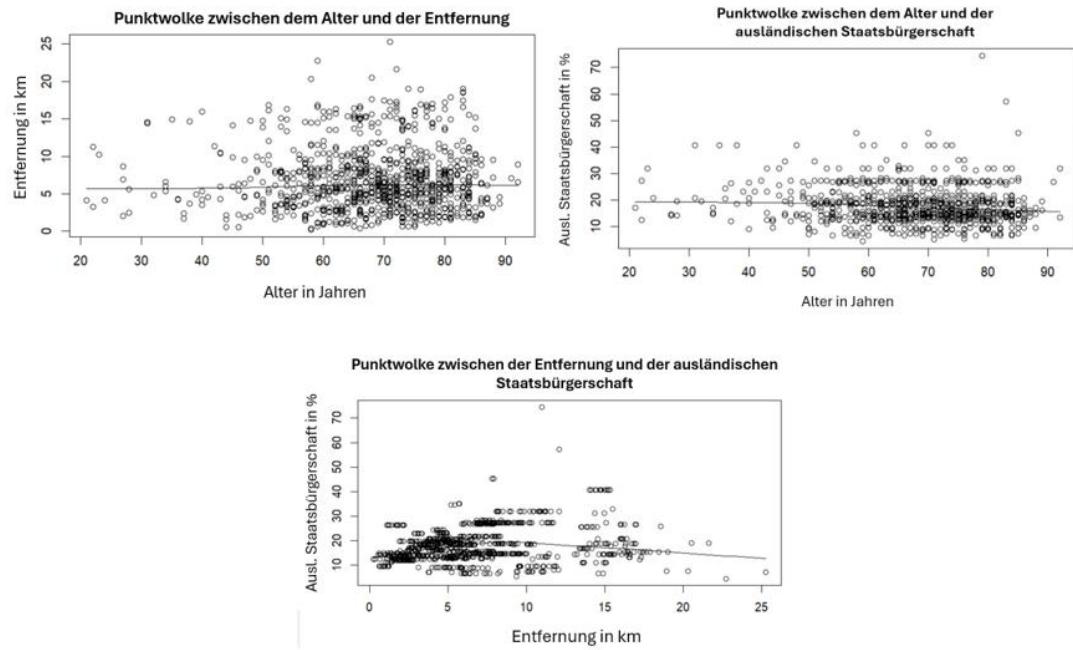


Abbildung 13 Punktfolken zwischen den metrischen Variablen im Rahmen der bivariaten Analyse, eigene Berechnung nach eigener Darstellung (Datenquelle: HKR)

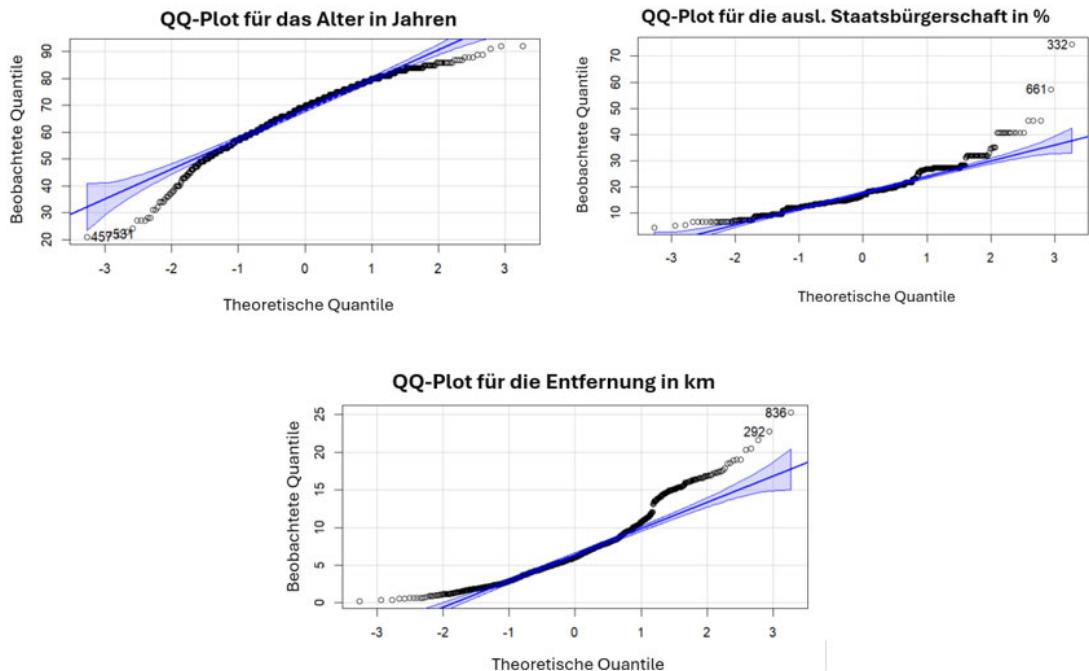


Abbildung 14 QQ-Plots der metrischen Variablen im Rahmen der bivariaten Analyse, eigene Berechnung nach eigener Darstellung (Datenquelle: HKR)

Tabelle 22 Kreuztabellen zwischen den kategorialen Variablen im Rahmen der bivariate Analyse, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

M/Geschlecht

M/SES

	M	W	low	middle	high
0	416	151	0	145	302
1	243	103	1	94	58
0	0.4556407	0.1653888	0	0.15881709	0.33077766
1	0.2661555	0.1128149	1	0.10295728	0.21248631
	M	W	Tow	middle	high
0	0.7336861	0.2663139	0	0.2557319	0.5326279
1	0.7023121	0.2976879	1	0.2716763	0.5606936
Sum	1.4359982	0.5640018	Sum	0.5274082	1.0933215
	M	W	low	middle	high
0	0.6312595	0.5944882	0	0.6066946	0.6088710
1	0.3687405	0.4055118	1	0.3933054	0.3911290
Sum	1.0000000	1.0000000	Sum	1.0000000	1.0000000

M/Tumorhistorie

Geschlecht/SES

	M	W	low	192	47
			middle	341	155
			high	126	52
0	0	1	>1		
0	412	53	102		
1	271	40	35		
0	0	1	>1		
0	0.45125958	0.05805038	0.11171961		
1	0.29682366	0.04381161	0.03833516		
	M	W	low	0.8033473	0.1966527
0	0.72663139	0.09347443	0.17989418	1.0000000	1.0000000
1	0.78323699	0.11560694	0.10115607	1.0000000	1.0000000
Sum	1.50986839	0.20908136	0.28105025	2.0000000	2.0000000
	M	W	low	0.2913505	0.1850394
0	0.6032211	0.5698925	0.7445255	1.9176391	0.4763899
1	0.3967789	0.4301075	0.2554745	1.0823609	1.1276869
Sum	1.0000000	1.0000000	1.0000000	3.0000000	2.0000000

Tumorhistorie/Geschlecht

Tumorhistorie/SES

	M	W	low	middle	high
0	499	184	0	179	374
1	59	34	1	23	52
>1	101	36	>1	37	70
	M	W	low	middle	high
0	0.54654984	0.20153341	0	0.19605696	0.40963855
1	0.06462212	0.03723987	1	0.02519168	0.05695509
>1	0.11062432	0.03943045	>1	0.04052574	0.07667032
	M	W	low	middle	high
0	0.7306003	0.2693997	1.0000000		
1	0.6344086	0.3655914	1.0000000		
>1	0.7372263	0.2627737	1.0000000		
Sum	2.1022352	0.8977648	3.0000000		
	M	W	low	middle	high
0	0.75720789	0.72440945	1.48161734		
1	0.08952959	0.13385827	0.22338786		
>1	0.15326252	0.14173228	0.29499480		
Sum	1.00000000	1.00000000	2.00000000		

*Tabelle 23 Erwartete Werte zwischen den kategorialen Variablen im Rahmen des Chi-Quadrat-Tests, eigene Berechnung nach eigener Darstellung (Datenquelle: HKR)*

M/Geschlecht	männlich	weiblich
m = 0	409,26	157,74
M = 1	249,74	96,26

M/SES	niedrig	mittel	hoch
m = 0	148,43	308,03	110,54
M = 1	90,57	187,97	67,46

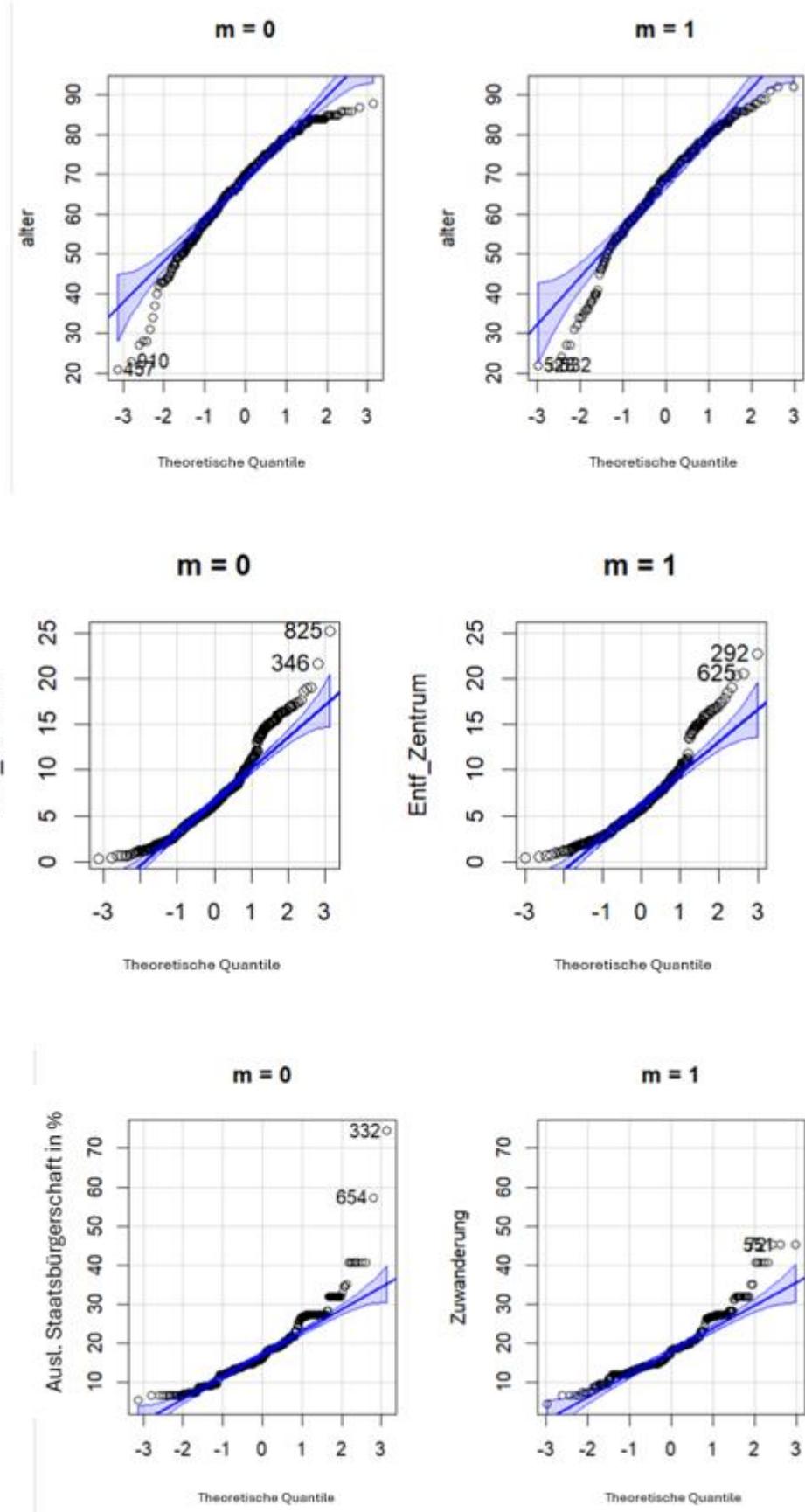
M/Tumorhistorie	0	1	>1
m = 0	424,16	57,76	85,08
M = 1	258,84	35,24	51,92

SES/Geschlecht	männlich	weiblich
Niedrig	172,51	66,49
mittel	358,01	137,99
hoch	128,48	49,52

Tumorhisto- rie/Geschlecht	männlich	weiblich
0	492,98	190,01
1	67,13	25,87
>1	98,89	38,11

SES/ Tumorhistorie	0	1	>1
Niedrig	178,79	24,35	35,86
Mittel	371,05	50,52	74,42
hoch	133,16	18,13	26,71

Tabelle 24 QQ-Plots der metrischen Variablen innerhalb der Gruppen des Metastasenstatus im Rahmen der bivariate Analyse, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)



*Tabelle 25 QQ-Plots der metrischen Variablen innerhalb der Gruppen des Geschlechts im Rahmen der bivariate Analyse, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)*

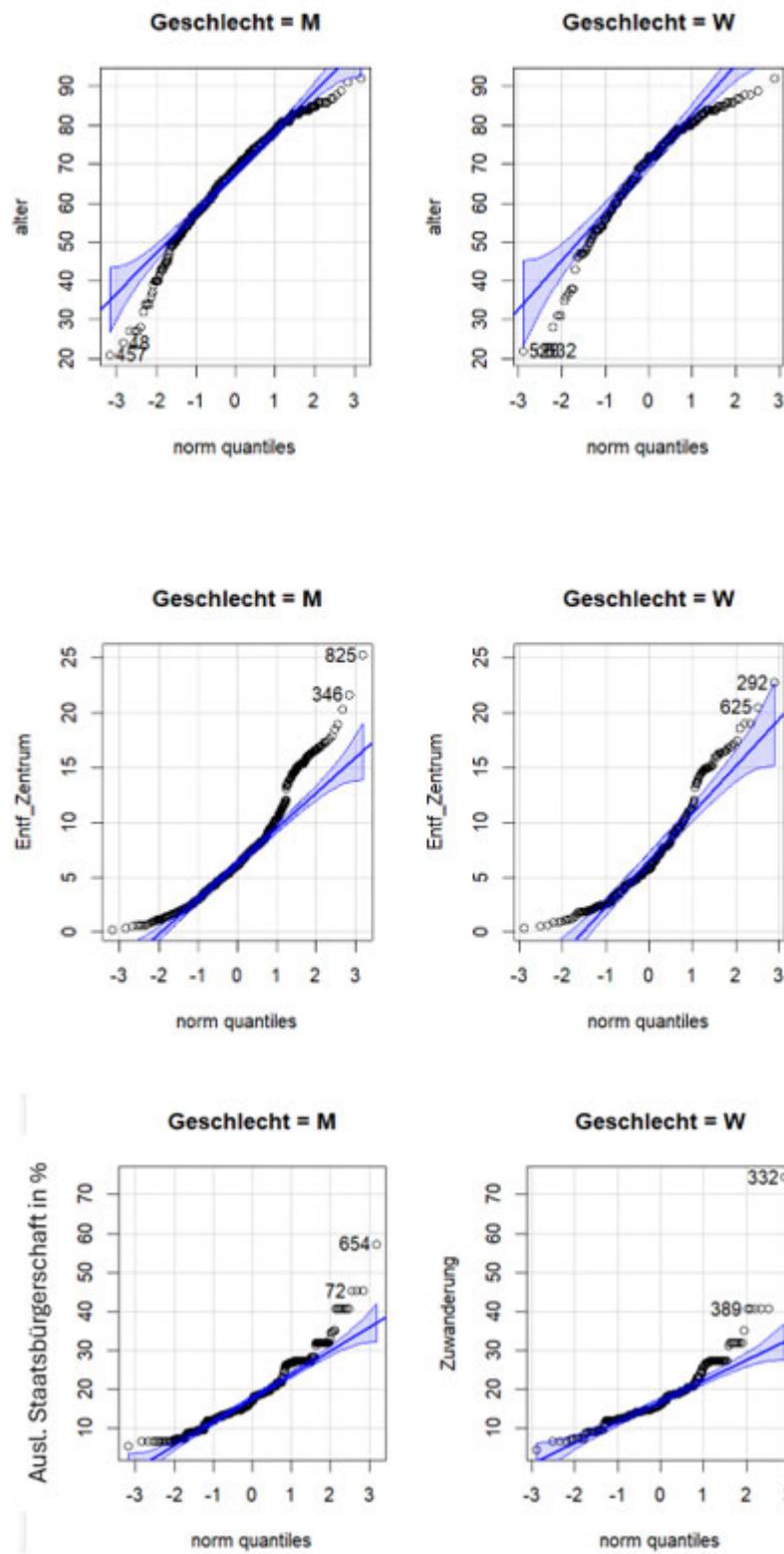


Tabelle 26 Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests für die metrischen Variablen, eigene Berechnung nach eigener Darstellung (Datenquelle: HKR)

Variable	Shapiro-Wilk-Test
Alter	W = 0.95276, p < 0,05
Entfernung	W = 0.92708, p < 0,05
Ausl. Staatsbürg.	W = 0.91435, p < 0,05

Tabelle 27 Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests und Levene-Tests zwischen den metrischen und dichotomen Variablen, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

Variable	Shapiro-Wilk-Test	Levene-Test
Alter / m	Für m=0: W = 0.95309, p<0,05  Für m=1: W = 0.95197, p<0,05	Df=1, F=6,78, p<0,05
Ausl. Staatsbürgerschaft / m	Für m=0: W = 0.89906, p<0,05  Für m=1: W = 0.9278, p<0,05	Df=1, F=0, p=0,99
Entfernung / m	Für m=0: W = 0.93581. p<0,05  Für m=1: W = 0.90962, p<0,05	Df=1, F=0,47, p=0,83
Alter/ Geschlecht	Für m: W = 0.96034, p<0,05  Für w: W = 0.92962, p<0,05	Df = 1, F=6,31, p<0,05
Entf./Geschlecht	Für m: W = 0.92913, p<0,05  Für w: W = 0.92115, p<0,05	Df = 1, F = 5,7, p<0,05
Ausl. Staatsbürgerschaft /Geschlecht	Für m: W = 0.93803, p<0,05  Für w: W = 0.8452, p<0,05	Df=1, F=0,4, p=0,53

## Anhang 6: Ergebnisse der bivariaten Analyse pro Test

Tabelle 28 Ergebnisse der Hypothesentests der bivariaten Analyse, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

Variablen	Test	Ergebnisse
<i>M &amp; Alter</i>	T-Test, Mann Whitney	MW-Differenz: 0,97 [95%-KI: -0,68; 2,62], $r^t = 0,05$ , $p = 0,25$ , $t = 1,16$ , $df = 638,5$ $r^{mw} = -0,02$ , $p = 0,48$ , $w = 10085$
<i>M &amp; Geschlecht</i>	Chi-Quad- rat	$\chi^2 = 0,9$ , $df = 1$ , $p = 0,34$ , Cramers $V = 0,03$
<i>M &amp; Tumorphisto- rie</i>	Chi-Quad- rat	$\chi^2 = 10,83$ , $df = 2$ , $p < 0,01$ , <b>Cramers <math>V = 0,1</math></b>
<i>M &amp; SES</i>	Chi-Quad- rat	$\chi^2 = 2,655$ , $df = 1$ , $p = 0,27$ , Cramers $V = 0,05$
<i>M und Ausl. Staatsbürger.</i>	T-Test, Mann Whitney	MW-Differenz: -0,89 [95%-KI: -1,86; 0,07], $r^t = 0,06$ , $p = 0,07$ , $t = -1,8$ , $df = 911$ $r^{mw} = -0,06$ , $p = 0,06$ , $w = 90855$
<i>M &amp; Entfernung</i>	T-Test, Mann Whitney	MW-Differenz: 0,34 [95%-KI: -0,22; 0,9], $r^t = 0,04$ , $p = 0,23$ , $t = 1,2$ , $df = 911$ $r^{mw} = -0,05$ , $p = 0,11$ , $w = 104164$
<i>Alter &amp; Ges- chlecht</i>	T-Test, Mann Whitney	MW-Differenz: -0,95 [95%-KI: -2,3; 0,89], $r^t = 0,05$ , $p = 0,31$ , $t = -1,01$ , $df = 401,48$ $r^{mw} = -0,07$ , $p = 0,04$ , $w = 76394$
<i>Alter &amp; Tumorphis- tore</i>	Spearman Korrelation	$r^{rho} = 0,09$ , $p = 0,01$ , $S = 116049236$
<i>Alter &amp; SES</i>	Spearman Korrelation	$r^{rho} = 0,12$ , $p < 0,01$ , $S = 110555991$
<i>Alter &amp; Ausl. Staatsbürger.</i>	Pearson + Spearman	$r^p = -0,11$ [95%-KI: -0,17; -0,04], $p < 0,01$ $t = -3,217$ , $df = 911$

	Korrelation	$r^{\text{rho}} = -0,12$ , $p < 0,01$ , $S = 141668341$
<i>Alter &amp; Entfernung</i>	Pearson + Spearman	$r^p = 0,02$ [95%-KI: -0,04; 0,09], $p = 0,51$ , $t = 0,66$ , $df = 911$
	Korrelation	$r^{\text{rho}} = 0,03$ , $p = 0,38$ , $S = 123143122$
<i>Geschlecht &amp; Tumorhistorie</i>	Chi-Quadrat	$X^2 = 3,96$ , $df = 2$ , $p = 0,14$ , Cramers V = 0,06
<i>Geschlecht &amp; SES</i>	Chi-Quadrat	$X^2 = 10,99$ , $df = 2$ , $p < 0,01$ , <b>Cramers V = 0,11</b>
<i>Geschlecht &amp; Ausl. Staatsbürger.</i>	T-Test, Mann Whitney	MW-Differenz: 0,28 [95%-KI: -0,76; 1,33], $r^t = 0,02$ , $p = 0,6$ , $t = 0,53$ , $df = 911$ $r^{\text{mw}} = -0,03$ , $p = 0,4$ , $w = 86939$
<i>Geschlecht &amp; Entfernung</i>	T-Test, Mann Whitney	MW-Differenz: -0,22 [95%-KI: -0,87; 0,42], $r^t = 0,03$ , $p = 0,5$ , $t = -0,68$ , $df = 413,09$ $r^{\text{mw}} = -0,003$ , $p = 0,92$ , $w = 84047$
<i>Tumorhistorie &amp; SES</i>	Chi-Quadrat	$X^2 = 0,92$ , $df = 4$ , $p = 0,92$ , Cramers V = 0,02
<i>Tumorhistorie &amp; Ausl. Staatsbürger.</i>	Spearman Korrelation	$r^{\text{rho}} = -0,05$ , $p = 0,88$ , $S = 127465276$
<i>Tumorhistorie &amp; Entfernung</i>	Spearman Korrelation	$r^{\text{rho}} = 0,04$ , $p = 0,29$ , $S = 122400746$
<i>SES &amp; Ausl. Staatsbürger.</i>	Spearman Korrelation	$r^{\text{rho}} = -0,86$ , $p < 0,01$ , $S = 235712293$
<i>SES und Entfernung</i>	Spearman Korrelation	$r^{\text{rho}} = -0,3$ , $p < 0,01$ , $S = 164370045$
<i>Ausländ. Staatsbürg. &amp; Entfernung</i>	Pearson + Spearman Korrelation	$r^p = 0,2$ [95%-KI: 0,13; 0,26], $p < 0,01$ $t = 6,025$ , $df = 911$ $r^{\text{rho}} = 0,22$ , $p < 0,01$ , $S = 9311601$

## Anhang 7: Ergebnisse der multiplen logistischen Regression

Tabelle 29 Ergebnisse des multiplen Modells der logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

Prädiktor	Kategorien	OR	95 %-KI	Std. Fehler	z-Wert	p-Wert
<b>Alter</b>	18–44 J.	1,88	0,94–3,81	0,35	1,8	0,07
	45–54 J.	1,02	0,59–1,72	0,27	0,06	0,95
	55–64 J.	1,14	0,78–1,62	0,19	0,67	0,5
	75+ J.	1,08	0,77–1,52	0,17	0,46	0,64
<b>Geschlecht</b>	weiblich	1,14	0,84–1,55	0,16	0,85	0,4
<b>Tumорhistorie</b>	Tumhist.=1	1,16	0,74–1,8	0,22	0,65	0,52
	Tumhist.>1	0,54	0,35–0,81	0,21	-2,9	<b>&lt;0,01</b>
<b>SES</b>	<b>niedrig</b>	0,85	0,55–1,33	0,23	-0,69	0,49
	hoch	0,89	0,59–1,34	0,21	-0,56	0,57
<b>Ausl. Staat.</b> (standardisiert)	/	1,02	0,99–1,05	0,02	1,42	0,16
<b>Entfernung</b> (standardisiert)	/	0,98	0,94–1,01	0,02	-1,3	0,19
AIC = 1213,6; Df = 12						

## Anhang 8: Graphische Überprüfung der Linearität der metrischen Prädiktoren in der logistischen Regression

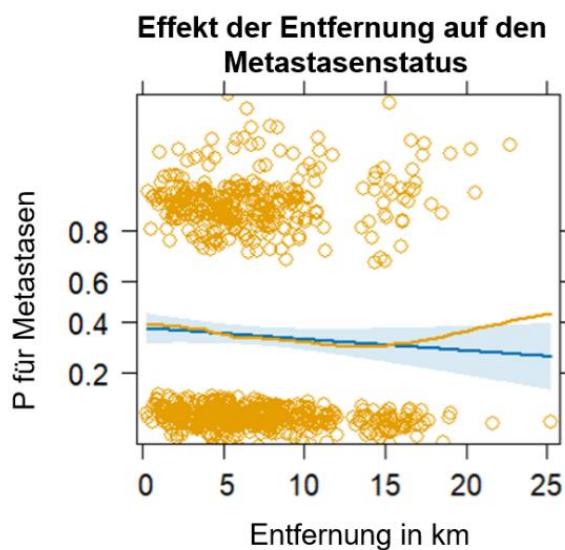


Abbildung 15 Geschätzter Effekt der Entfernung auf den Metastasenstatus, basierend auf dem multiplen logistischen Regressionsmodell, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

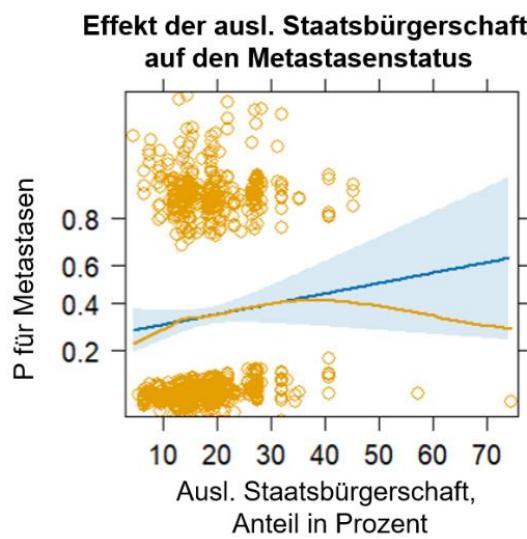


Abbildung 16 Geschätzter Effekt der ausländischen Staatsbürgerschaft auf den Metastasenstatus, basierend auf dem multiplen logistischen Regressionsmodell, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

#### Anhang 9: Ergebnisse der Interaktionsanalysen

Tabelle 30 Ergebnisse der Interaktion zwischen Entfernung und Alter in der multiplen logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

Prädiktor	Kategorien	OR	95 %-KI	Std. Fehler	z-Wert	p-Wert
<b>Alter</b>	18–44 J.	1,03	0,28–3,71	0,66	0,04	0,97
	45–54 J.	1,03	0,36–2,88	0,52	0,05	0,96
	55–64 J.	0,95	0,46–1,94	0,37	-0,15	0,88
	75+ J.	0,72	0,37–1,4	0,34	-0,96	0,34
<b>Entfernung</b>	/	0,95	0,9–1,0	0,03	-1,72	0,09
<b>Interaktion Entf. * Alter</b>	Entf. * 18–44 J.	1,1	0,9–1,31	0,09	1,07	0,29
	Entf. * 45–54 J.	1,0	0,88–1,14	0,07	-0,04	0,97
	Entf. * 55–64 J.	1,03	0,94–1,13	0,05	0,55	0,58
	Entf. * 75+ J.	1,01	0,98–1,15	0,04	1,39	0,16
AIC = 1218,74 ; Df = 16						

Tabelle 31 Ergebnisse der Interaktion zwischen Entfernung und sozioökonomischem Status in der multiplen logistischen Regression zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

Prädiktor	Kategorien	OR	95 %-KI	Std. Fehler	z-Wert	p-Wert
SES	niedrig	1,54	0,7–3,39	0,4	1,09	0,28
	hoch	0,99	0,52–1,89	0,33	-0,03	0,97
Entfernung	/	0,99	0,95–1,04	0,02	-0,26	0,79
Interaktion Entf. * SES	Entf. * niedrig	0,92	0,83–1,0	0,05	-1,79	0,07
	Entf. * hoch	0,99	0,91–1,07	0,04	-0,25	0,79
AIC = 1218,74 ; Df = 16						

Anhang 10: Beobachtete und erwartete Werte nach Wahrscheinlichkeitsgruppen für das multiple logistische Regressionsmodell

Tabelle 32 Beobachtete und erwartete Werte nach Wahrscheinlichkeitsgruppen im Rahmen des Hosmer-Lemeshow-Tests für das multiple logistische Regressionsmodell zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

Wahrscheinlichkeitsgruppe	Beobachtet y = 0	Beobachtet y = 1	Erwartet y = 0	Erwartet y = 1
[0.178, 0.267]	71	21	70.30	21.70
(0.267, 0.319]	63	28	64.37	26.63
(0.319, 0.357]	61	30	60.10	30.90
(0.357, 0.375]	55	36	57.60	33.40
(0.375, 0.391]	62	30	56.75	35.25
(0.391, 0.403]	55	36	54.87	36.13
(0.403, 0.416]	50	41	53.71	37.29
(0.416, 0.430]	57	34	52.54	38.46
(0.430, 0.453]	48	43	50.98	40.02
(0.453, 0.672]	45	47	45.78	46.22

Anhang 11: ROC-Kurve für das multiple logistische Regressionsmodell

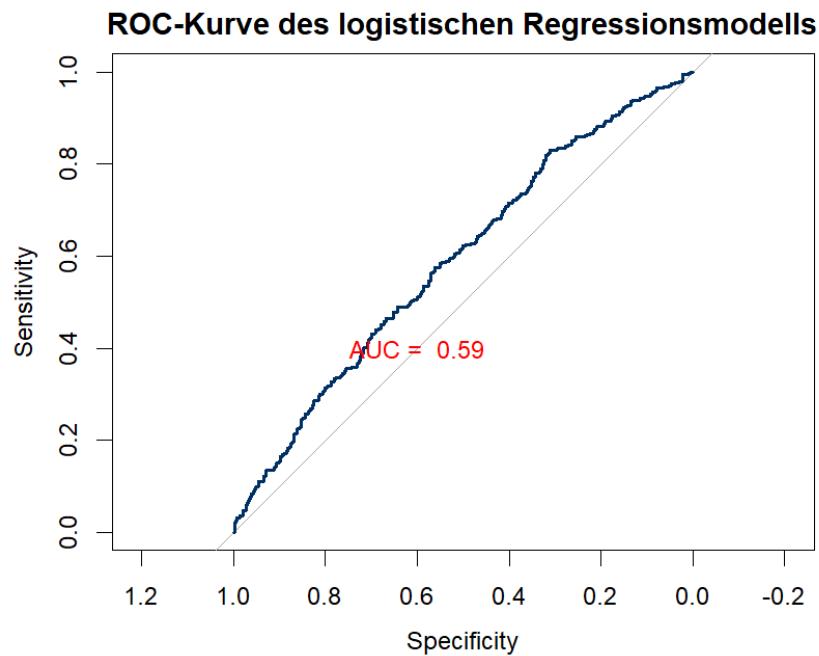


Abbildung 17 ROC-Kurve für das multiple logistische Regressionsmodell zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

Anhang 12: Ergebnisse der Gütekriterien für die einfachen logistischen Regressionsmodelle

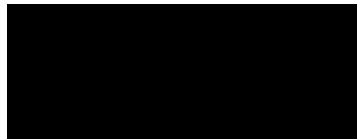
Tabelle 33 Ergebnisse der Gütekriterien für die einfachen logistischen Regressionsmodelle zum Metastasenstatus, eigene Darstellung nach eigener Berechnung (Datenquelle: HKR)

	Alter	Ge- schlecht	Tumor- historie	SES	Ausl. Staatsb.	Entfer- nung
<b>Omni- bus-test</b>	$\chi^2=4,98$ Df=4 p=0,29	$\chi^2=1,05$ Df=1 p=0,31	$\chi^2=11,33$ Df=2 p=0,003	$\chi^2=2,7$ Df=2 p=0,26	$\chi^2=3,26$ Df=1 p=0,07	$\chi^2=1,46$ Df=1 p=0,23
<b>Nagel- kerke <math>R^2</math></b>	$R^2=0,7\%$	$R^2=0,2\%$	$R^2=1,7\%$	$R^2=0,4\%$	$R^2=0,5\%$	$R^2=0,2\%$
<b>Hosmer- Le- meshow- Test</b>	/	/	/	/	$\chi^2=12,73$ Df=8 p=0,12	$\chi^2=6,15$ Df=8 p=0,63
<b>Klassifi- zierung</b>	Sensitiv- tät = 35,5 %	Sensitiv- tät = 29,8 %	Sensitiv- tät = 11,6 %	Sensitiv- tät = 83,2 %	Sensitiv- tät = 56,6 %	Sensitiv- tät = 58,4 %
	Spezifität = 69 %	Spezifität = 73,4 %	Spezifität = 90,7 %	Spezifität = 21,2 %	Spezifität = 48,5 %	Spezifität = 46 %

# **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ausschließlich unter Benutzung der angegebenen Hilfsmittel ohne Nutzung einer gKI-Anwendung (wie z.B. ChatGPT) angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht und die Arbeit war in gleicher oder ähnlicher Fassung noch nicht Bestandteil einer Studien- oder Prüfungsleistung.

Hamburg, den 14.08.2025



Eri Marie Kreusel