

Kyra Viola Moser  
Dr.med.

## **Diagnostischer und prognostischer Wert des Akute-Phase-Proteins C-reaktives Protein im Serum bei Patienten mit fernmetastasierten Melanom**

Geboren am 13.08.1981 in Stuttgart  
Staatsexamen am 19.06.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Dermatologie  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. A. Enk

Aufgrund seiner prognostischen Aussagekraft wurde vor wenigen Jahren der Serum-Marker LDH in die Systematik des Melanom-Stagings nach AJCC aufgenommen. Neben seines prognostischen Wertes postulieren wir, dass dieser Serum-Marker auch einen diagnostischen Wert bei Eintritt einer Fernmetastasierung des Melanoms, d.h. bei Neudiagnose des AJCC Stadiums IV haben könnte. In einer ersten prospektiven Studie bestimmen wir den diagnostischen Wert von Bestimmungen der Serum-LDH bei 91 Melanom-Patienten mit Erstdiagnose AJCC Stadium IV (Fernmetastasierung) im Vergleich zu 125 Patienten der AJCC Stadien I, II und III (keine Fernmetastasierung). Die Ergebnisse für die LDH vergleichen wir mit dem diagnostischen Wert von CRP als zweiten Serum-Marker, für den bei Melanom-Patienten ebenfalls prognostische Aussagekraft beschrieben ist. Unerwarteterweise ist die LDH bei Melanom-Patienten mit Neudiagnose AJCC Stadium IV (Fernmetastasierung) im Vergleich zu Patienten in den Stadien I, II oder III (keine Fernmetastasierung) nicht signifikant erhöht ( $p = 0.785$ , Mann-Whitney-Test), jedoch CRP ( $p < 0.001$ ). ROC-AUC-Analysen ergeben, dass LDH-Messungen im Serum die Gruppe der Melanom-Patienten mit Neudiagnose Stadium IV von den Melanom-Patienten in den Stadien I, II oder III nach AJCC nicht unterscheiden kann ( $AUC = 0.491$ ; 95%-Konfidenzintervall, 0.410, 0.581), wogegen CRP hierzu in der Lage ist ( $AUC = 0.933$ ; 0.900, 0.966;  $p < 0.001$ ). Unter Anwendung der logistischen Regressionsanalyse kann die diagnostische Aussagekraft von CRP durch Hinzunahme der LDH-Daten nicht statistisch signifikant erhöht werden. Bei einem Schwellenwert von 3.0 mg/l erreicht CRP eine Sensitivität von 0.769 und eine Spezifität von 0.904 bei Melanom-Patienten mit der Neudiagnose AJCC Stadium IV.

In einer zweiten prospektiven Studie mit 118 Melanom-Patienten bestimmen wir zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Melanom-Stadium IV nach AJCC den prognostischen Wert von Serum-LDH im Vergleich mit den Serum-Werten von CRP. Das multivariate Cox Regressionsmodell ergibt, dass bei Melanom-Patienten zum Zeitpunkt der Neudiagnose von Fernmetastasen LDH ( $p = 0.001$ ) und CRP ( $p = 0.006$ ) gleichermaßen signifikante prognostische Faktoren darstellen.

In einer dritten prospektiven Studie wird bei 139 Patienten im Melanom-Stadium IV nach AJCC zum Zeitpunkt nach einem abgeschlossenen Therapiezyklus ebenfalls der prognostische Wert von LDH-Serumwerten mit dem von CRP-Serumwerten verglichen. Das multivariate Cox Regressionsmodell ergibt, dass bei Melanom-Patienten mit AJCC Stadium IV zum Zeitpunkt nach einem abgeschlossenen Therapiezyklus sowohl LDH ( $p < 0.001$ ) als auch CRP ( $p < 0.001$ ) signifikante prognostische Faktoren darstellen. Im Rahmen dieser Studie

wird bei 78 Patienten die prognostische Wertigkeit der LDH- und CRP-Daten mit der des S-100 $\beta$ -Proteins verglichen. Für die Überlebenszeit erweist sich das S-100 $\beta$  jedoch als nicht prognostisch signifikant ( $p = 0.399$ ).

Zusammenfassend bestätigen unsere Daten den prognostischen Wert von LDH-Serumwerten bei Patienten im AJCC Melanom-Stadium IV. Sowohl zum Zeitpunkt der Neudiagnose AJCC Stadium IV als auch zum Zeitpunkt nach einem abgeschlossenen Therapiezyklus zeigen CRP-Bestimmungen eine vergleichbar hohe prognostische Aussagekraft wie die der LDH. Unerwarteterweise zeigt sich CRP als der bessere diagnostische Marker: Zum Zeitpunkt der Neudiagnose AJCC Stadium IV ist dieses Akute-Phase-Protein der konventionellen LDH deutlich überlegen, sodass wir CRP-Bestimmungen bei Nachsorge-Untersuchungen von Melanom-Patienten empfehlen.