

Aus der
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Sven Mahner

**Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung der
Prostaglandinrezeptoren EP1 und EP4 im Vulvakarzinom**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anna Maria Luisa Buchholz

aus
Starnberg

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Udo Jeschke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Anne-Laure Boulesteix
PD Dr. Bernd Kost

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Helene Heidegger

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2026

Affidativ



Eidesstattliche Versicherung

Buchholz, Anna Maria Luisa

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung der Prostaglandinrezeptoren EP1 und EP4
im Vulvakarzinom**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 14.02.2026

Ort, Datum

Anna Buchholz

Unterschrift Anna Maria Luisa Buchholz

Inhaltsverzeichnis

Affidativ.....	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Publikationsliste	6
1. Beitrag zu den Veröffentlichungen.....	7
1.1. Publikation 1	7
1.2. Publikation 2	7
2. Einleitung	9
2.1. Epidemiologie des Vulvakarzinoms.....	9
2.2. Ätiologie und Risikofaktoren des Vulvakarzinoms	9
2.3. Präkanzerosen und Histologische Formen des Vulvakarzinoms	10
2.4. Klinik und Diagnostik des Vulvakarzinoms	11
2.5. Therapie des Vulvakarzinoms	12
2.6. Rolle der Inflammation in der Karzinogenese	12
2.7. Prostaglandine und ihre Rezeptoren.....	13
2.8. Rolle der Prostaglandinrezeptoren EP1 und EP4 in der Karzinogenese	14
2.9. Zielsetzung der Arbeit.....	15
3. Publikationen der Dissertation	16
3.1. Publikation 1	16
3.2. Publikation 2	17
4. Zusammenfassung.....	18
5. Abstract (English)	20
Literaturverzeichnis.....	21
Danksagung.....	26

Abkürzungsverzeichnis

cAMP	cyclic adenosine monophosphate
COX	Cyclooxygenase
CREB	cAMP Response Element-Binding Protein
EGF	Epidermal growth factor
EP1 - 4	Prostaglandin E Rezeptoren 1 - 4
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humane Papillomaviren
HSIL	High grade intraepithelial lesion
IP3	Inositol 1,4,5-Triphosphat
IRS	Immunreaktiver Score
ISSVD	International Society for the Study of Vulvovaginal Disease
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
PGE2	Prostaglandin E2
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
WHO	World Health Organization

Publikationsliste

Die vorliegende Dissertation wurde als kumulative Arbeit eingereicht. Grundlage dieser Arbeit sind die folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Anna Buchholz, Aurelia Vattai, Sophie Fürst, Theresa Vilsmaier, Christina Kuhn, Elisa Schmoeckel, Doris Mayr, Christian Dannecker, Sven Mahner, Udo Jeschke, Helene Heidegger

EP4 as a Negative Prognostic Factor in Patients with Vulvar Cancer

Cancers (Basel), 2021 Mar 19;13(6):1410. doi: [10.3390/cancers13061410](https://doi.org/10.3390/cancers13061410)

Publikation 2:

Anna Buchholz, Aurelia Vattai, Sophie Fürst, Theresa Vilsmaier, Alaleh Zati Zehni, Alexander Steger, Christina Kuhn, Elisa Schmoeckel, Christian Dannecker, Sven Mahner, Udo Jeschke, Helene Heidegger

Prostaglandin E2 receptor EP1 expression in vulvar cancer

J Cancer Res Clin Oncol, 2023 Jul;149(8):5369-5376. doi: 10.1007/s00432-022-04487-z. Epub 2022 Nov 27.

1. Beitrag zu den Veröffentlichungen

1.1. Publikation 1

Mein Beitrag im Rahmen der Publikation „EP4 as a Negative Prognostic Factor in Patients with Vulvar Cancer” (1) umfasste die Konzeption der Studie, Versuchsplanung, die Versuchsdurchführung sowie die Datenauswertung und Anfertigung des Manuskripts.

Die Konzeption der Studie, Formulierung der Hypothese und Planung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente erfolgten in gemeinsamer Absprache mit Herrn Prof. Dr. Udo Jeschke und Frau PD Dr. Helene Heidegger.

Nach Einarbeitung in die Methodik durch Christina Kuhn sind alle Experimente (Immunhistochemische- und Immunofluoreszenzfärbungen, mikroskopische Auswertung, Zellkulturversuche) von mir selbstständig und eigenverantwortlich durchgeführt worden. Die mikroskopische Auswertung der Immunhistochemischen Färbungen erfolgte zum Teil in Kooperation mit Dr. Elisa Schmöckel.

Die statistische Analyse erfolgte durch mich, beratend begleitet durch Herrn Prof. Dr. Udo Jeschke und Frau Dr. Helene Heidegger.

Das gesamte Manuskript der Publikation 1 sowie alle darin eingefügten Tabellen und Grafiken habe ich eigenständig verfasst und angefertigt und überarbeitete diese mit Hilfe des Inputs von Koautoren und Reviewern. PD Dr. med. Helene Heidegger ist als Verantwortliche für die konzeptionelle Arbeit Letztautorin dieser Publikation. Prof. Dr. Udo Jeschke, der an der Konzeption, Versuchsplanung und der Auswertung beteiligt war, ist Coautor und als Leiter des Labors der „*Corresponding Author*“.

1.2. Publikation 2

Mein Beitrag im Rahmen der Publikation „Prostaglandin E2 receptor EP1 expression in vulvar cancer” (2) bestand ebenfalls in der Konzeption der Studie, Versuchsplanung, der Versuchsdurchführung sowie der Datenauswertung und Anfertigung des Manuskripts.

Die Konzeption der Studie, Formulierung der Hypothese und Planung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente erfolgten in gemeinsamer Absprache mit Herrn Prof. Dr. Udo Jeschke und Frau PD Dr. Helene Heidegger.

Nach Einarbeitung in die Methodik durch Christina Kuhn sind alle Experimente (Immunhistochemische- und Immunofluoreszenzfärbungen, mikroskopische Auswertung) von mir selbstständig und eigenverantwortlich durchgeführt worden. Die mikroskopische Auswertung der Immunhistochemischen Färbungen erfolgte zum Teil in Kooperation mit Dr. Elisa Schmöckel.

Die statistische Analyse erfolgte durch mich, beratend begleitet durch Herrn Prof. Dr. Udo Jeschke und Frau Dr. Helene Heidegger.

Ich erstellte die Rohfassung der Publikation 2 sowie alle darin eingefügten Tabellen und Grafiken und überarbeitete diese anhand der Kommentare von Koautoren und Reviewern. PD Dr. med. Helene Heidegger ist als Verantwortliche für die konzeptionelle Arbeit Letztautorin dieser Publikation. Prof. Dr. Udo Jeschke, der an der Konzeption, Versuchsplanung und der Auswertung beteiligt war, ist Coautor und als Leiter des Labors der „*Corresponding Author*“.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie des Vulvakarzinoms

Das Vulvakarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung des äußeren weiblichen Genitales und kann neben den äußeren und inneren Labien, Teile der Klitoris, den Harnröhrenausgang, den Scheidenvorhof sowie den Damm befallen. (3) Mit einer Inzidenz von 3700 Fällen im Jahr 2022 in Deutschland ist es ein eher seltener Tumor und belegt die fünfte Stelle unter den häufigsten geschlechtsspezifischen Karzinomen der Frau hinter dem Mamma-, Endometrium-, Ovarial- und Cervixkarzinom. (4) Epidemiologische Daten werden in Deutschland durch das Zentrum für Krebsdaten des Robert Koch Instituts zusammengeführt. Zwischen den Jahren 1999 und 2011 verdoppelten sich die altersstandardisierten Inzidenzraten nahezu von 2,2/100 000 auf 4,0/100 000. (5) Seitdem kam es zu keinem weiteren nennenswerten Anstieg der Neuerkrankungsraten. Die stärkste Zunahme ließ sich bei jüngeren Frauen unter 70 Jahren feststellen. Es lässt sich eine zweigipflige Altersverteilung feststellen, welche mit unterschiedlichen ätiologischen Faktoren in Zusammenhang steht. Das relative Überleben 5 Jahre nach Diagnosestellung beträgt 70 Prozent.(4)

2.2. Ätiologie und Risikofaktoren des Vulvakarzinoms

Die Entstehung von Malignomen steht unter dem Einfluss verschiedener genetischer, Lebensstil- und Umweltfaktoren. Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen sind unter anderem die Infektion mit humanen Papillomaviren, chronische dystrophische Erkrankungen der Vulva (z. B. Lichen sclerosus), Immunsuppression (z. B. im Rahmen einer HIV-Infektion oder unter Immunsuppressiver Therapie nach Organtransplantation) und das Rauchen. (6-8)

Verschiedene große Metaanalysen zeigten, dass bei circa 40 % aller Vulvakarzinome eine vorhergehende HPV-Infektion festgestellt werden konnte. In einer Analyse der Subtypen war der high-risk Typ 16 am häufigsten vertreten, gefolgt von Typ 33 und 18. (9, 10) In der Pathogenese der HPV-assoziierten Karzinome kommt der viralen Expression der Onkoproteine E6 und E7 eine Schlüsselrolle zu. Diese fördern durch funktionelle Inaktivierung der Tumorsuppressoren p53 und Retinoblastom-Protein die maligne Transformation epithelialer Zellen, was mit einer unkontrollierten Zellproliferation und Apoptoseresistenz der Tumorzellen einhergeht. (11-13) Die Ursache der Zunahme der Krankheitsinzidenz besonders in jüngeren Altersgruppen ist bisher nicht abschließend geklärt. Ein Erklärungsansatz könnte eine erhöhte

Rate an HPV-Infektionen durch Veränderungen im Sexualverhalten sein. (14) Seit dem Jahr 2006 gibt es in Deutschland die Möglichkeit einer Primärprävention durch eine Impfung gegen die wichtigsten high-risk HPV-Subtypen. Im Jahr 2019 wurde die Impfempfehlung auf Kinder und Jugendliche aller Geschlechter im Alter von 9 – 17 Jahren erweitert. (15) Real World Data aus dem dänischen Gesundheitsdatenregister zur Wirksamkeit der HPV-Impfung zeigt bereits eine deutliche Reduktion an intraepithelialen vulvären Neoplasien oder dem Vulvakarzinom nach einer HPV-Impfung. (16)

Einen weiteren pathogenetisch wichtigen Risikofaktor stellen chronisch entzündliche Erkrankungen wie der Lichen sclerosus dar. Hierbei begünstigen die chronische Inflammation und die wiederholten Reparaturmechanismen die Entstehung von DNA-Schäden in den Basalzellen. Molekulargenetisch zeigen sich hier häufig Mutationen im Tumorsuppressor-Gen TP53, welche zu einer Überexpression von p53 führen. (17, 18)

Eine spezifische Screening-Methode vergleichbar mit der zytologischen Untersuchung zur Früherkennung des Zervixkarzinoms steht für das Vulvakarzinom bisher nicht zu Verfügung. Im Rahmen jeder gynäkologischen Krebsfrüherkennungsuntersuchung sollte allerdings immer eine genaue Inspektion des gesamten Anogenitalbereichs und bei auffälligen Befunden auch eine Kolposkopie erfolgen. (19)

2.3. Präkanzerosen und Histologische Formen des Vulvakarzinoms

Bei dem Großteil aller Vulvakarzinome (ca. 95 %) handelt es sich um Plattenepithelkarzinome, gefolgt vom basaloiden Vulvakarzinom und dem Vulvakarzinom vom kondylomatösen Typ. Plattenepithelkarzinome können in verhornende und unverhornende Formen unterteilt werden. (10)

Unverhornende Plattenepithelkarzinome der Vulva sind größtenteils HPV-assoziiert und treten gehäuft bei jüngeren Patientinnen auf. Sie entwickeln sich häufig über usual type vulväre intraepitheliale Neoplasien (u-VIN). (20, 21) Hierbei handelt es sich nach der Nomenklatur der WHO und ISSVD von 2014 um eine high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) und obligate Präkanzerose. Eine Vorstufe hierzu ist die low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), welche einer fakultativen Präkanzerose entspricht und bei hoher Regressions- und niedriger Progressionsrate bei Symptomfreiheit oftmals zunächst keiner Behandlung bedarf. (22)

Verhornende Plattenepithelkarzinome entstehen häufig bei älteren Patientinnen HPV-unabhängig über die differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie (d-VIN) und werden durch chronisch dystrophische Erkrankungen der Vulva (z. B. Lichen sclerosus) begünstigt. (21, 23, 24) Lichen sclerosus (LS) ist eine systemische, chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut, welche meist die Haut des Genitalbereichs betrifft. Sie stellt keine obligate Präkanzerose dar, dennoch entwickeln bis zu 5 % aller Patientinnen mit Lichen sclerosus im Verlauf ein invasives Vulvakarzinom. (24) Das Risiko einer Progression einer d-VIN zu einem invasiven Karzinom ist im Vergleich zur Progressionsrate einer u-VIN deutlich höher. (25) Die frühe Erkennung ist daher entscheidend, allerdings ist die Differenzierung zu dystrophischen Hautveränderungen bei einer bestehenden entzündlichen Grunderkrankung wie beim Lichen sclerosus oft schwierig.

2.4. Klinik und Diagnostik des Vulvakarzinoms

Die Symptomatik des Vulvakarzinoms ist besonders in frühen Stadien der Erkrankung sehr unspezifisch. Langanhaltender Juckreiz, Schmerzen oder Miktionsbeschwerden sind häufige Frühsymptome, circa die Hälfte der Patientinnen ist in frühen Stadien jedoch asymptomatisch. Aufgrund der zahlreichen häufigeren Differenzialdiagnosen wie Infektionen des Genitalbereichs besteht die Gefahr einer Verschleppung der Diagnosestellung. Eine genaue Inspektion und ggf. ergänzend die Vulvoskopie mit Essigsäureprobe sind daher essenziell zum Stellen einer ersten Verdachtsdiagnose. Bei verdächtigen Läsionen sollte immer eine Biopsieentnahme und histologische Untersuchung des Gewebes erfolgen. Nach gesichertem Malignitätsnachweis bedarf es eines ausführlichen prätherapeutischen Stagings. Hierzu zählen neben der histologischen Untersuchung des Gewebes mit Bestimmung der Infiltrationstiefe eine genaue Inspektion des gesamten Anogenitalbereichs mit Spekulumuntersuchung und Kolposkopie zur Beschreibung der exakten Tumorausdehnung sowie zum Ausschluss von Zweittumoren. Gegebenenfalls kann zusätzlich eine Zysto- und Rektoskopie durchgeführt werden. Darüber hinaus können besonders bei fortgeschrittenen Befunden bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomografie für die weitere Therapieplanung von Nutzen sein, um die Ausbreitung in umliegende Organe sowie inguinale, femorale und pelvine Lymphknoten darzustellen. Untersuchungen mittels Computertomographie zur Suche von Fernmetastasen werden in der aktuellen Version der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe erst ab einem FIGO Stadium ≥ 3 empfohlen. Die Infiltrationstiefe beeinflusst entscheidend die Wahrscheinlichkeit einer

Lymphknotenmetastasierung: Bei einer sehr geringen Infiltrationstiefe ≤ 1 mm kann eine Metastasierung ausgeschlossen werden. (26)

2.5. Therapie des Vulvakarzinoms

Trotz medizinischer Fortschritte in den letzten Jahrzehnten bleibt die Behandlung des Vulvakarzinoms eine Herausforderung, insbesondere aufgrund der komplexen Anatomie und fehlenden randomisierten kontrollierten Studien. Es stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Hierzu zählen die radikale lokale Exzision bis zur Vulvektomie, ggf. mit inguinaler und pelviner Lymphonodektomie sowie die Radiotherapie und Chemotherapie. (27) Schwerwiegende Nebenwirkungen und Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, sexuelle Dysfunktion, Miktionsbeschwerden, Lymphödeme und Schmerzen führen insbesondere nach radikalen chirurgischen Eingriffen häufig zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Frauen. (28-30)

Bisher gibt es nur wenige gesicherte Prognosefaktoren. Hierzu zählen Tumorstadium, Lymphknotenmetastasierung sowie Größe, Anzahl und extrakapsuläres Wachstum der Metastasen. Um Nebenwirkungen und Komplikationen zu minimieren, werden weitere Prognosefaktoren zur genaueren Therapieplanung benötigt. (26)

2.6. Rolle der Inflammation in der Karzinogenese

Die Karzinogenese beschreibt einen Mehrstufenprozess, bei dem es zu genetischen Veränderungen auf Zellebene sowie zu Veränderungen im umliegenden Gewebe, dem „micro tumor environment“ kommt, welche zur Progression des Malignoms führen. Im Verlauf erlangen die Krebszellen hierbei zunehmend spezifische Merkmale, die sie von gesunden Zellen unterscheiden. Im Jahr 2000 definierten Hanahan und Weinberg sechs dieser Merkmale in ihrem Artikel „hallmarks of cancer“: Eigenständiges Erhalten der Proliferation („sustaining proliferative signaling“), Unempfindlichkeit gegenüber Wachstumsinhibitoren („evading growth suppressors“), Umgehen der Apoptose („resisting cell death“), Unlimitiertes Replikationspotenzial („enabling replicative immortality“), Induktion der Angiogenese („inducing angiogenesis“), Aktivierung der Gewebeinvasion und Metastasierung („activating invasion and metastasis“). (31) Es ist bereits lange bekannt, dass neoplastische Läsionen von Immunzellen infiltriert werden. Zunächst ging man davon aus, dass diese Zellen der Bekämpfung des wachsenden Tumors dienen. Weitere Forschung führte jedoch zur Erkenntnis, dass chronische Entzündungen die Progression von malignen Tumoren stattdessen auch

begünstigen können. 2011 wurde die „tumor promoting inflammation“ (Tumor begünstigende Entzündung) in einem Update in das Konzept der „hallmarks of cancer“ als „enabling characteristic“ (ermöglichende Bedingung) mit aufgenommen. (32) Chronisch entzündliche Prozesse fördern die Erlangung der spezifischen Merkmale von Krebszellen, indem infiltrierende Immunzellen die Freisetzung von Signalmolekülen fördern, die die Tumorprogression begünstigen. Hierzu zählen unter anderem Wachstumsfaktoren (z. B. EGF, VEGF), Chemokine und Zytokine. Darüber hinaus können sie freie Sauerstoffradikale freisetzen, die zusätzliches mutagenes Potential bergen. (33-35)

2.7. Prostaglandine und ihre Rezeptoren

Prostaglandine stellen wichtige pro-inflammatorische Gewebshormone dar. Sie sind im Körper ubiquitär zu finden und können von fast allen Körperzellen gebildet werden. Zunächst wird aus den Membranphospholipiden der Zellen durch das Enzym Phospholipase A2 die vierfach ungesättigte Carbonsäure Arachidonsäure freigesetzt. Durch die Enzyme Cyclooxygenase-1 (COX-1) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) wird nachfolgend das zyklische Prostaglandin H2 (PGH2) synthetisiert. Spezifische Isomerasen und die Thromboxan-Synthase wandeln PGH2 schließlich in verschiedene Prostaglandine (Prostaglandin D2, Prostaglandin F2, Prostaglandin E2) Prostacyclin und Thromboxan A2 um. (36, 37)

COX-1 wird konstitutiv exprimiert und spielt eine wichtige Rolle für das physiologische Gleichgewicht im Gewebe. Im Gegensatz dazu lassen sich höhere COX-2 und Prostaglandin E2 Spiegel besonders in inflammatorischen und kanzerösen Prozessen nachweisen (38). Ihre Expression wird durch diverse Mediatoren wie Zytokine, Wachstumsfaktoren und durch positive Rückkopplung über Prostaglandine selbst induziert. (39) Bedeutende spezifische Induktoren der COX-2 sind proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 β (IL-1 β), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6), die über Aktivierung des NF- κ B-Signalwegs die Transkription des Prostaglandin-Endoperoxide-Synthase 2-Gens fördern. (40, 41) Weiterhin führen Wachstumsfaktoren wie der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) und der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) über MAPK-abhängige Signalwege (v. a. ERK1/2) zur Hochregulation von COX-2. (42, 43) Darüber hinaus aktiviert Prostaglandin E₂ (PGE₂) durch Bindung an EP2- und EP4-Rezeptoren den cAMP/PKA-Signalweg und fördert so über positive Rückkopplung die eigene Synthese durch erneute COX-2-Expression. (44, 45) Schließlich kann auch Retinsäure, ein Metabolit des Vitamins A über nukleäre Retinsäurerezeptoren (RAR/RXR) COX-2 aktivieren. (46)

Prostaglandin E₂ vermittelt seine Wirkung neben den nuklearen PPARs über spezifische membranständige G-Protein gekoppelte Rezeptoren (EP1 – EP4), welche unterschiedliche Signalkaskaden aktivieren. Sie besitzen unterschiedliche Bindungsaffinitäten, welche sich in folgender Reihenfolge ordnen lassen: EP3 > EP4 > EP2 > EP1. (47)

Der EP1-Rezeptor koppelt mit dem G_q Protein, welches die Phospholipase C (PLC) aktivieren kann. Die Aktivierung der PLC führt über die Synthese von Diacylglycerol (DAG) und Inositol 1,4,5-Trisphosphat (IP₃) zu einem Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration und einer Aktivierung der Proteinkinase C (PKC). (48)

Die EP2- und EP4-Rezeptoren sind gekoppelt mit der G_s-Untereinheit. Nach Rezeptorbindung kommt es zu einer Aktivierung der Adenylatcyclase und damit einhergehend zu erhöhten intrazellulären cAMP-Konzentrationen. Dies führt zu einer Aktivierung der Proteinkinase A (PKA), welche Transkriptionsfaktoren wie das cAMP response element-binding protein (CREB) aktiviert und beim EP2-Rezeptor den GSK3/β-catenin-Signalweg aktiviert. Im Gegensatz dazu aktiviert EP4 β-catenin vornehmlich über den Akt/PI3K-Signalweg. (48, 49)

Zudem kann PGE₂ die Expression des Immuncheckpoints programmed cell death protein 1 (PD-1) in CD8-positiven T-Zellen und Makrophagen über den EP4-PI3K-Akt-NF-κB-Signalweg fördern. Konsekutiv wird die Proliferation und zytotoxische Aktivität der CD8-positiven T-Zellen unterdrückt und die Phagozytosefähigkeit der Makrophagen gegenüber Tumorzellen beeinträchtigt. (50)

Der EP3-Rezeptor kann mit verschiedenen G-Proteinen koppeln. Über die Kopplung mit dem G_i-Protein kommt es zu einer Inhibition der Adenylatcyclase und zur Aktivierung der Ras/Raf- und MAPK-Signalwege. Darüberhinaus führt die Kopplung mit den G₁₂/G₁₃ Proteinen zur Aktivierung von Protein Rho. (48)

2.8. Rolle der Prostaglandinrezeptoren EP1 und EP4 in der Karzinogenese

Die Rolle des Prostaglandinstoffwechsels in der Karzinogenese wurde in vielen verschiedenen Tumorentitäten untersucht. Die Expression des EP1 Rezeptors konnte in unterschiedlichen Tumorgeweben nachgewiesen werden, darunter zählen das Mammakarzinom (51), das Hepatozelluläre Karzinom (52) und Kolonkarzinom (53). Seine Aktivierung fördert die Tumorzellmigration und Invasion, während seine Antagonisierung das Tumorstadium hemmt und die Immunsuppression im Tumorgewebe vermindert. (54-56)

EP4 konnte ebenfalls in diversen Tumorgeweben nachgewiesen werden, hierzu zählen das Kolonkarzinom, das Cervixkarzinom und Mammakarzinom. (57-59) Im Bereich des Mammakarzinoms konnten Studien zeigen, dass insbesondere durch die Aktivierung von EP4 die Migration und Invasion von Brustkrebszellen sowie die Angiogenese und Lymphangiogenese gefördert wird. (60).

Es gibt bereits diverse Studien, die zeigen konnten, dass Cyclooxygenase-Inhibitoren (insbesondere Coxibe) neben ihrer Anwendung zur Entzündungshemmung und Schmerzlinderung auch wirksam in Therapie von Malignomen sein können. In ersten klinischen Studien wurde Celecoxib vor allem in Kombination mit bereits bewährten Chemotherapeutika eingesetzt in der Hoffnung, Resistenzbildung zu vermindern. (61) Durch das Auftreten ernsthafter kardiovaskulärer Nebenwirkungen bei effektiver Dosierung ist eine Anwendung in diesem Bereich jedoch bisher stark limitiert. (62)

Die gezielte Inhibierung von nachgeschalteten Targets wie den Prostaglandinrezeptoren könnte daher einen vielversprechenden neuen Therapieansatz darstellen. Erste Studien konnten bereits positive Effekte von EP4 Antagonisten in der Behandlung verschiedener Tumoren feststellen. Insbesondere in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wie PD-1-Inhibitoren konnten synergistische Effekte gezeigt werden. (63-65)

2.9. Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Expression der Prostaglandinrezeptoren EP1 und EP4 erstmalig in Tumorgewebe des Vulvakarzinoms sowie die EP4-Expression in stromalen Immunzellen in dessen Tumorumgebung zu untersuchen und diese im Kontext mit klinischen Daten zu analysieren. Die Expression wurde mit klinisch pathologischen Parametern korreliert und Überlebensanalysen durchgeführt. Darüber hinaus erfolgten Zellkulturexperimente mit dem Ziel, die Auswirkungen eines EP4-Antagonisten auf die Zellviabilität und -proliferation zu untersuchen.

Die beiden Publikationen verbindet die Betrachtung der Tumorimmunologie des Vulvakarzinoms und die Fragestellung, inwiefern Prostaglandinrezeptoren als mögliche prognostische Faktoren und Therapietargets für das Vulvakarzinom dienen können.

3. Publikationen der Dissertation

3.1. Publikation 1

Titel:

EP4 as a Negative Prognostic Factor in Patients with Vulvar Cancer

Autoren:

Anna Buchholz, Aurelia Vattai, Sophie Fürst, Theresa Vilsmaier, Christina Kuhn, Elisa Schmoeckel, Doris Mayr, Christian Dannecker, Sven Mahner, Udo Jeschke, Helene Heidegger

Journal:

Cancers (Basel), 2021 Mar 19;13(6):1410. doi: [10.3390/cancers13061410](https://doi.org/10.3390/cancers13061410)

3.2. Publikation 2

Titel:

Prostaglandin E2 receptor EP1 expression in vulvar cancer

Autoren:

Anna Buchholz, Aurelia Vattai, Sophie Fürst, Theresa Vilsmaier, Alaleh Zati Zehni, Alexander Steger, Christina Kuhn, Elisa Schmoeckel, Christian Dannecker, Sven Mahner, Udo Jeschke, Helene Heidegger

Journal:

J Cancer Res Clin Oncol, 2023 Jul;149(8):5369-5376. doi: 10.1007/s00432-022-04487-z. Epub 2022 Nov 27.

4. Zusammenfassung

Das Vulvakarzinom ist eine seltene, jedoch zuletzt zunehmend häufiger diagnostizierte Tumorerkrankung. Da therapeutische Optionen begrenzt sind und die Morbidität hoch ist, bedarf es dringend neuer prognostischer Marker und therapeutischer Zielstrukturen. Die Prostaglandin-E2-Rezeptoren (EP1–EP4) im Rahmen des COX-2/PGE2-Signalwegs sind in verschiedenen Tumorentitäten an inflammatorischen Prozessen und der Karzinogenese beteiligt.

In der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie wurde die Expression der Prostaglandinrezeptoren EP1 und EP4 in Vulvakarzinomgewebe von 157 Frauen, welche zwischen 1990 und 2008 an der Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Grund eines Vulvakarzinoms behandelt wurden mittels Immunhistochemie untersucht. Die Auswertung erfolgte anhand des gut etablierten Immunreaktivitätsscores (IRS). Die Expression der Rezeptoren wurde mit klinisch-pathologischen Parametern sowie Überlebensdaten korreliert und im Hinblick auf ihre prognostische Rolle untersucht. Zusätzlich wurden in-vitro-Experimente zur Bewertung der Auswirkungen eines EP4-Antagonisten auf Zellviabilität und -proliferation durchgeführt.

EP4 konnte in einem Hauptteil der untersuchten Gewebeschnitte nachgewiesen werden und korrelierte signifikant mit der Tumorgroße und höherem FIGO-Stadium. Darüber hinaus konnte unsere Analyse zeigen, dass eine vermehrte EP4-Expression im Vulvakarzinom signifikant mit dem Gesamtüberleben korrelierte und hierfür einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt. In Zellkulturexperimenten zeigte sich nach Behandlung der Vulvakarzinomzellen mit dem EP4-Antagonisten L-161,982 ein signifikant negativer Einfluss auf die Zellviabilität und Zellproliferation. (1)

Die Expression von EP1 konnte ebenfalls in einem Großteil der untersuchten Gewebeproben dargestellt werden, jedoch weniger und schwächer im Vergleich zur Expression von EP4. Die Expression von EP1 korrelierte nicht signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben, lediglich in einer Subgruppenanalyse bei Patientinnen mit bekannten Lymphknotenmetastasen konnte ein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden. (2)

Zusammenfassend stellt insbesondere EP4 ein mögliches individuelles tumorspezifisches Target dar, um die Therapie des Vulvakarzinoms in Zukunft effektiver zu gestalten. Ergänzend zu den bereits etablierten Therapien könnten neue zielgerichtete Therapieansätze zu einer besseren Prognose mit der Hoffnung auf bessere Verträglichkeit und verbesserte Lebensqualität

unter der Therapie führen. Hierzu sind weitere Studien notwendig, um die komplexen Prozesse des Tumormicroenvironment besser zu verstehen.

5. Abstract (English)

Vulva carcinoma is a rare cancer entity, but one that has recently been diagnosed with increasing frequency. Due to limited therapeutic options and high morbidity, there is an urgent need for new prognostic markers and therapeutic targets. The prostaglandin E2 receptors (EP1–EP4), as part of the COX-2/PGE2 signaling pathway, are involved in inflammatory processes and carcinogenesis in various tumor entities.

In the study underlying this dissertation, immunohistochemistry was performed to investigate the expression of the prostaglandin receptors EP1 and EP4 in vulvar carcinoma tissue from 157 women treated for vulvar carcinoma at the Department of Obstetrics and Gynecology of Ludwig-Maximilians-University Munich between 1990 and 2008. The evaluation was based on the well-established immunoreactivity score (IRS). The receptor expression was correlated with clinicopathological parameters as well as survival data, and its prognostic role was investigated. Additionally, in vitro experiments were conducted to evaluate the effects of an EP4 antagonist on cell viability and proliferation.

EP4 could be detected in the majority of the examined tissue sections and correlated significantly with tumor size and higher FIGO stage. Moreover, our analysis showed that increased EP4 expression in vulvar carcinoma was significantly associated with overall survival, representing an independent prognostic factor. Cell culture experiments with the EP4 antagonist L-161,982 demonstrated a significant negative effect on cell viability and cell proliferation of vulvar carcinoma cells. (1)

The expression of EP1 was also detectable in a large proportion of the examined tissue samples, although to a lesser and weaker extent compared to EP4 expression. EP1 expression did not show a significant correlation with poorer overall survival, except in a subgroup analysis of patients with known lymph node metastases, where a negative impact on overall survival was observed. (2)

In summary, particularly EP4 appears to be a potential individual tumor-specific target to make the treatment of vulvar carcinoma more effective in the future. In addition to established therapies, new targeted treatment approaches could lead to a better prognosis, with the hope of improved tolerability and enhanced quality of life during therapy. Further studies are needed to better understand the complex processes of the tumor microenvironment.

Literaturverzeichnis

1. Buchholz A, Vattai A, Fürst S, Vilsmaier T, Kuhn C, Schmoeckel E, et al. EP4 as a Negative Prognostic Factor in Patients with Vulvar Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1410.
2. Buchholz A, Vattai A, Fürst S, Vilsmaier T, Zati Zehni A, Steger A, et al. Prostaglandin E2 receptor EP1 expression in vulvar cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(8):5369-76.
3. Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Prometheus Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 6. Aufl. Berlin: Thieme, 2022
4. Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts. Krebs der Vulva (Vulvakarzinom) ICD-10 C51 [Internet]. 2022. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Vulvakrebs/vulvakrebs_node.html , abgerufen am 07.06.2025.
5. Buttman-Schweiger N, Klug SJ, Luyten A, Holleczer B, Heitz F, du Bois A, et al. Incidence patterns and temporal trends of invasive nonmelanotic vulvar tumors in Germany 1999-2011. A population-based cancer registry analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128073.
6. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol*. 2009;113(4):917-24.
7. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, Maden C, Mandelson MT, Beckmann AM, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol*. 1992;135(2):180-9.
8. Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, Natarajan S. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol*. 2018;148(1):126-31.
9. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(7):1626-36.
10. Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjaer SK, Verdoodt F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1161-9.
11. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell*. 1990;63(6):1129-36.
12. Dyson N, Howley PM, Münger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science*. 1989;243(4893):934-7.
13. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(8):550-60.
14. Kang YJ, Smith M, Barlow E, Coffey K, Hacker N, Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. *Int J Cancer*. 2017;141(11):2174-86.
15. Wojcinski M. [14 years of HPV vaccination: what has been achieved?]. *Gynakologe*. 2021;54(11):801-9.

16. Dehlendorff C, Baandrup L, Kjaer SK. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Vulvovaginal High-Grade Precancerous Lesions and Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):869-74.
17. Rolfe KJ, MacLean AB, Crow JC, Benjamin E, Reid WM, Perrett CW. TP53 mutations in vulval lichen sclerosis adjacent to squamous cell carcinoma of the vulva. *Br J Cancer.* 2003;89(12):2249-53.
18. Rakislova N, Alemany L, Clavero O, Saco A, Torné A, Del Pino M, et al. p53 Immunohistochemical Patterns in HPV-Independent Squamous Cell Carcinomas of the Vulva and the Associated Skin Lesions: A Study of 779 Cases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21).
19. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL). in der Fassung vom 18. Juni 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a in Kraft getreten am 3. Oktober 2009, zuletzt geändert am 19. Dezember 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2025 B1 in Kraft getreten am 20. Februar 2025. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3735/KFE-RL_2024-12-19_iK-5-02-20.pdf, abgerufen am 29.04.25.
20. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology.* 2013;62(1):161-75.
21. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology.* 2016;48(4):291-302.
22. WHO Classification of Tumours Editorial Board, Female genital tumors. 5th Edition, IARC Press; 2020. p. 419 - 34.
23. Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, et al. Vulvar lichen sclerosis and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Hum Pathol.* 1998;29(9):932-48.
24. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LF, van der Zee AG, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosis, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(2):297-305.
25. Allo G, Yap ML, Cuartero J, Milosevic M, Ferguson S, Mackay H, et al. HPV-independent Vulvar Squamous Cell Carcinoma is Associated With Significantly Worse Prognosis Compared With HPV-associated Tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2020;39(4):391-9.
26. AWMF. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vaginalkarzinoms und seiner Vorstufen. Nationale Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) (Sk2-Level, AWMF-Registernummer 032/042) 2015 [Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-042l_S2k_Vaginalkarzinom-Vorstufen-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-11.pdf, abgerufen am 29.04.25.
27. Mahner S, Prieske K, Grimm D, Trillsch F, Prieske S, von Amsberg G, et al. Systemic treatment of vulvar cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(6):629-37.
28. Gitas G, Proppe L, Baum S, Kruggel M, Rody A, Tsolakidis D, et al. A risk factor analysis of complications after surgery for vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(2):511-9.

29. Pilger A, Richter R, Fotopoulou C, Beteta C, Klapp C, Schouli J. Quality of life and sexuality of patients after treatment for gynaecological malignancies: results of a prospective study in 55 patients. *Anticancer Res.* 2012;32(11):5045-9.
30. Ramaseshan AS, Felton J, Roque D, Rao G, Shipper AG, Sanses TVD. Pelvic floor disorders in women with gynecologic malignancies: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2018;29(4):459-76.
31. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
32. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
33. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park).* 2002;16(2):217-26, 29; discussion 30-2.
34. Growdon WB, Boisvert SL, Akhavanfard S, Oliva E, Dias-Santagata DC, Kojiro S, et al. Decreased survival in EGFR gene amplified vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008;111(2):289-97.
35. Woelber L, Hess S, Bohlken H, Tennstedt P, Eulenburg C, Simon R, et al. EGFR gene copy number increase in vulvar carcinomas is linked with poor clinical outcome. *J Clin Pathol.* 2012;65(2):133-9.
36. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231(25):232-5.
37. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):986-1000.
38. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem.* 2000;69:145-82.
39. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb j.* 1998;12(12):1063-73.
40. Alvarez AM, DeOcesano-Pereira C, Teixeira C, Moreira V. IL-1 β and TNF- α Modulation of Proliferated and Committed Myoblasts: IL-6 and COX-2-Derived Prostaglandins as Key Actors in the Mechanisms Involved. *Cells.* 2020;9(9).
41. Chen CC, Sun YT, Chen JJ, Chiu KT. TNF-alpha-induced cyclooxygenase-2 expression in human lung epithelial cells: involvement of the phospholipase C-gamma 2, protein kinase C-alpha, tyrosine kinase, NF-kappa B-inducing kinase, and I-kappa B kinase 1/2 pathway. *J Immunol.* 2000;165(5):2719-28.
42. Finetti F, Paradisi L, Bernardi C, Pannini M, Trabalzini L. Cooperation between Prostaglandin E2 and Epidermal Growth Factor Receptor in Cancer Progression: A Dual Target for Cancer Therapy. *Cancers (Basel).* 2023;15(8).
43. Hamasaki Y, Kitzler J, Hardman R, Nettesheim P, Eling TE. Phorbol ester and epidermal growth factor enhance the expression of two inducible prostaglandin H synthase genes in rat tracheal epithelial cells. *Arch Biochem Biophys.* 1993;304(1):226-34.
44. Hsu HH, Lin YM, Shen CY, Shibu MA, Li SY, Chang SH, et al. Prostaglandin E2-Induced COX-2 Expressions via EP2 and EP4 Signaling Pathways in Human LoVo Colon Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6).

45. Hinz B, Brune K, Pahl A. Prostaglandin E(2) upregulates cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;272(3):744-8.
46. Alique M, Herrero JF, Lucio-Cazana FJ. All-trans retinoic acid induces COX-2 and prostaglandin E2 synthesis in SH-SY5Y human neuroblastoma cells: involvement of retinoic acid receptors and extracellular-regulated kinase 1/2. *J Neuroinflammation*. 2007;4:1.
47. Abramovitz M, Adam M, Boie Y, Carrière M, Denis D, Godbout C, et al. The utilization of recombinant prostanoid receptors to determine the affinities and selectivities of prostaglandins and related analogs. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1483(2):285-93.
48. O'Callaghan G, Houston A. Prostaglandin E2 and the EP receptors in malignancy: possible therapeutic targets? *Br J Pharmacol*. 2015;172(22):5239-50.
49. Yokoyama U, Iwatsubo K, Umemura M, Fujita T, Ishikawa Y. The Prostanoid EP4 Receptor and Its Signaling Pathway. *Pharmacological Reviews*. 2013;65(3):1010-52.
50. Wei J, Zhang J, Wang D, Cen B, Lang JD, DuBois RN. The COX-2-PGE2 Pathway Promotes Tumor Evasion in Colorectal Adenomas. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2022;15(5):285-96.
51. Thorat MA, Morimiya A, Mehrotra S, Konger R, Badve SS. Prostanoid receptor EP1 expression in breast cancer. *Mod Pathol*. 2008;21(1):15-21.
52. Bai X, Wang J, Zhang L, Ma J, Zhang H, Xia S, et al. Prostaglandin E₂ receptor EP1-mediated phosphorylation of focal adhesion kinase enhances cell adhesion and migration in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol*. 2013;42(5):1833-41.
53. Gustafsson A, Hansson E, Kressner U, Nordgren S, Andersson M, Wang W, et al. EP1-4 subtype, COX and PPAR gamma receptor expression in colorectal cancer in prediction of disease-specific mortality. *Int J Cancer*. 2007;121(2):232-40.
54. O'Callaghan G, Ryan A, Neary P, O'Mahony C, Shanahan F, Houston A. Targeting the EP1 receptor reduces Fas ligand expression and increases the antitumor immune response in an in vivo model of colon cancer. *Int J Cancer*. 2013;133(4):825-34.
55. Kawamori T, Uchiya N, Nakatsugi S, Watanabe K, Ohuchida S, Yamamoto H, et al. Chemopreventive effects of ONO-8711, a selective prostaglandin E receptor EP(1) antagonist, on breast cancer development. *Carcinogenesis*. 2001;22(12):2001-4.
56. Santiso A, Heinemann A, Kargl J. Prostaglandin E2 in the Tumor Microenvironment, a Convolved Affair Mediated by EP Receptors 2 and 4. *Pharmacol Rev*. 2024;76(3):388-413.
57. Chell SD, Witherden IR, Dobson RR, Moorghen M, Herman AA, Qualtrough D, et al. Increased EP4 receptor expression in colorectal cancer progression promotes cell growth and anchorage independence. *Cancer Res*. 2006;66(6):3106-13.
58. Sales KJ, Katz AA, Davis M, Hinz S, Soeters RP, Hofmeyr MD, et al. Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E(2) synthesis are up-regulated in carcinomas of the cervix: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):2243-9.
59. Kundu N, Ma X, Kochel T, Goloubeva O, Staats P, Thompson K, et al. Prostaglandin E receptor EP4 is a therapeutic target in breast cancer cells with stem-like properties. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143(1):19-31.

60. De Paz Linares GA, Opperman RM, Majumder M, Lala PK. Prostaglandin E2 Receptor 4 (EP4) as a Therapeutic Target to Impede Breast Cancer-Associated Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5).
61. Li S, Jiang M, Wang L, Yu S. Combined chemotherapy with cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in treating human cancers: Recent advancement. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110389.
62. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of Cardiovascular Events Associated With Selective COX-2 Inhibitors. *JAMA*. 2001;286(8):954-9.
63. Pietrantonio F, Morano F, Nigam M, Ghelardi F, Chiodoni C, Palazzo M, et al. The Prostaglandin EP4 Antagonist Vorbipirant Combined with PD-1 Blockade for Refractory Microsatellite-Stable Metastatic Colorectal Cancer: A Phase Ib/IIa Trial. *Clin Cancer Res*. 2025;31(4):649-58.
64. Guo M, Hu P, Xie J, Tang K, Hu S, Sun J, et al. Remodeling the immune microenvironment for gastric cancer therapy through antagonism of prostaglandin E2 receptor 4. *Genes Dis*. 2024;11(4):101164.
65. Iwasa S, Koyama T, Nishino M, Kondo S, Sudo K, Yonemori K, et al. First-in-human study of ONO-4578, an antagonist of prostaglandin E(2) receptor 4, alone and with nivolumab in solid tumors. *Cancer Sci*. 2023;114(1):211-20.

Danksagung

Zuallererst danke ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. Udo Jeschke und Frau Dr. Helene Heidegger für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung meiner Dissertation und die immerwährende Unterstützung, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ebenfalls möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Sven Mahner für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation an der von ihm geleiteten Klinik für Frauenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München danken.

Frau Prof. Dr. med. Doris Mayr und Frau Dr. med. Elisa Schmoeckel vom Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München danke ich für die vertrauensvolle Zusammenarbeit.

Zudem danke ich den anderen DoktorandInnen und MitarbeiterInnen des Forschungslabors der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in der Maistraße für die angenehme und hilfsbereite Arbeitsatmosphäre. Die Arbeit im Labor hat mit euch großen Spaß gemacht!

Ganz herzlichst möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Partner Denis und meinen engsten Freunden bedanken, die mir während meines Medizinstudiums und der Promotion immer den notwendigen Rückhalt gegeben haben. Meinen Eltern möchte ich für die Ermöglichung meines Werdegangs und die immerwährende, bedingungslose Unterstützung danken. Ich danke meiner Mutter mich immer wieder zur Erreichung meiner Ziele zu ermutigen.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Buchholz, Anna

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung der Prostaglandinrezeptoren EP1 und EP4 im Vulvakarzinom

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 14.02.2026

Ort, Datum

Anna Buchholz

Unterschrift Anna Buchholz