

Aus der Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie der Universität Bern (Inselspital), Schweiz

## Molekulare Veränderungen beim Pankreaskarzinom

H. Friess, P. Berberat und M. W. Büchler

**Schlüsselwörter:** Pankreaskarzinom – Wachstumsfaktoren – Wachstumsfaktor-Rezeptoren – Genmutationen.

**Key-words:** Pancreatic cancer – growth factors – growth factor receptors – gene mutations.

**Zusammenfassung: Grundlagen:** Das Pankreaskarzinom hat eine infauste Prognose. Die Ursachen für das aggressive Tumorstadium und die frühe Metastasierung sind nur unzureichend bekannt. Mit Hilfe von modernen molekularbiologischen Untersuchungstechniken ist es in den vergangenen Jahren gelungen, einen Einblick in die Pathophysiologie dieser Erkrankung zu gewinnen.

**Methodik:** Im Rahmen dieser Übersicht wird die pathogenetische Bedeutung von Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGFR, c-erbB-2, c-erbB-3), Wachstumsfaktoren (EGF, TGF- $\alpha$ , Amphiregulin, Betacellulin, TGF- $\beta$ s, FGFs) sowie von Genmutationen (p53, K-ras) und Adhäsionsmolekülen beim humanen Pankreaskarzinom dargestellt.

**Ergebnisse:** In einer signifikanten Anzahl der Pankreaskarzinome sind Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFR, c-erbB-2, c-erbB-3), Wachstumsfaktoren (EGF, TGF- $\alpha$ , Amphiregulin, Betacellulin, TGF- $\beta$ s, FGFs) und Adhäsionsmoleküle (ICAM-1, ELAM-1) überexprimiert sowie Genmutationen (p53, K-ras) vorhanden. Allerdings sind nicht alle diese molekularen Veränderungen mit einem schnelleren Tumorstadium und einer schlechteren Prognose nach Tumorstadium vergesellschaftet.

**Schlussfolgerungen:** Molekulare Störungen in Pankreaskarzinomzellen tragen zum malignen Phänotyp bei. Diese Veränderungen erklären, warum die Pankreaskarzinomzellen schnell proliferieren und nur eine geringe Ansprechbarkeit auf adjuvante onkologische Behandlungen zeigen.

(Acta Chir. Austriaca 1997;29:245-247)

### Molecular Alterations in Pancreatic Cancer

**Summary: Background:** Pancreatic cancer is a devastating disease with poor prognosis. The reasons for its aggressive growth behavior and early metastases are unknown. In the past years molecular studies have contributed to a better understanding of the pathophysiology of this disease.

**Methods:** In the present review we describe the role of growth factor receptors (EGFR, c-erbB-2, c-erbB-3), growth factors (EGF, TGF- $\alpha$ , Amphiregulin, Betacellulin, TGF- $\beta$ s, FGFs), gene mutations (p53, K-ras) and adhesion molecules in human pancreatic cancer.

**Results:** Overexpression of growth factor receptors (EGFR, c-erbB-2, c-erbB-3), growth factors (EGF, TGF- $\alpha$ , Amphiregulin, Betacellulin, TGF- $\beta$ s, FGFs), gene mutations (p53, K-ras) and adhesion molecules (ICAM-1, ELAM-1) are present in a significant number of these tumors. However, not all of these molecular changes contribute to faster tumor growth and poorer prognosis following tumor resection.

**Conclusions:** Molecular alterations in pancreatic cancer cells contribute to the malignant phenotype. These changes explain why pancreatic cancer cells grow rapidly and exhibit low sensitivity to adjuvant oncological treatment.

Korrespondenzanschrift: Dr. H. Friess, Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie, Universität Bern (Inselspital), Murtenstraße 35, CH-3010 Bern, Schweiz.

### Einleitung

Das Pankreaskarzinom ist eine der bösartigsten Tumorerkrankungen des Menschen, und die Mehrzahl der Patienten verstirbt 3 bis 6 Monate nach der Diagnosestellung (12, 16). Es scheint, daß seine Inzidenz in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat, und das Pankreaskarzinom ist momentan die viert- bzw. fünfhäufigste Todesursache bei Tumorerkrankungen in den westlichen Industriestaaten. Zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung ist der Tumor bei 75 bis 85% der Patienten nicht mehr resektabel (5). Auch konservative onkologische Strategien, wie Chemotherapie, Bestrahlung, antihormonale Modalitäten und Therapieansätze mit monoklonalen Antikörpern (4, 9), haben zu keiner wesentlichen Verbesserung der Prognose geführt (20). Aber auch Patienten mit resektablen Tumorstadien versterben trotz Resektion frühzeitig an den Folgen einer Fernmetastasierung oder eines lokalen Tumorrezidivs.

Die Ursachen für das aggressive Wachstum und die frühe Metastasierung des Pankreaskarzinoms ist bisher nur wenig verstanden. Untersuchungen an menschlichen Pankreaskarzinomzelllinien zeigten, daß die Expression bzw. Überexpression von Wachstumsfaktor-Rezeptoren und ihrer Liganden in der Tumorphathogenese eine wichtige Rolle spielen könnten. Im nachfolgenden werden vor allem eigene Untersuchungsergebnisse zur Expression von Wachstumsfaktoren und Wachstumsfaktor Rezeptoren beim humanen Pankreaskarzinom vorgestellt. Diese Resultate unterstreichen, daß molekulare Veränderungen in der Pathophysiologie des Pankreaskarzinoms eine wichtige Rolle zuzukommen scheint.

### Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren beim Pankreaskarzinom

#### EGF-Rezeptor, c-erbB-2 und c-erbB-3

Der Epidermal Growth Factor (EGF)-Rezeptor – auch bekannt als HER-1 (Human Epidermal Growth Factor Receptor) – ist der wohl bekannteste und am besten erforschte Wachstumsfaktor-Rezeptor bei Malignomen des Gastrointestinaltraktes. Zu dieser Rezeptorfamilie gehören auch c-erbB-2 (HER-2), c-erbB-3 (HER-3) und der erst kürzlich geklonte c-erbB-4 (HER-4) (7). Bisher wurden mit dem EGF, dem Transforming Growth Factor Alpha (TGF- $\alpha$ ), Amphiregulin, Betacellulin und dem Heparin-binding-EGF fünf den EGF-Rezeptor aktivierende Liganden näher charakterisiert (22).

Untersuchungen an Zellkulturen zeigten, daß eine Überexpression des EGF-Rezeptors zur malignen Transformation der Zellen führt, und daß die zusätzliche Anwesenheit von TGF- $\alpha$  die Proliferation dieser entarteten Zellen weiter stimuliert (1).

Studien in unserem und in anderen Labors haben mit Hilfe immunohistochemischer Analysen in Kombination mit modernen molekularbiologischen Untersuchungstechniken gezeigt, daß der EGF-Rezeptor und auch seine Liganden EGF, TGF- $\alpha$ , Amphiregulin und Betacellulin beim humanen Pankreaskarzinom überexprimiert sind (8, 18, 29, 31, 32). Viele Krebszellen überexprimieren den Rezeptor und die Liganden gleichzeitig, was darauf hindeuten könnte, daß autokrine und/oder parakrine Mechanismen dieses Rezeptor-Liganden-Systems im Wachstumsverhalten des Pankreaskarzinoms eine entscheidende Rolle spielen. Die immunohistochemischen Untersuchungen an 87 Pankreaskarzinomen unterstützen diese Hypothese, indem gezeigt werden konnte, daß Patienten, die gleichzeitig den EGF-Rezeptor und EGF und/oder TGF- $\alpha$  und/oder Amphiregulin im Tumorgewebe überexprimierten, früher postoperativ verstarben, als Patienten, bei denen diese Faktoren nicht koexprimiert waren (29).

Neben dem EGF-Rezeptor fand sich auch für c-erbB-2, daß seine Überexpression eine maligne Transformation der Zelle zur

Folge haben kann (17, 30). Dieser transmembranöse Rezeptor, der durch spezifische Liganden, wie NDF (neu differentiation factor), Glial Growth Factors und Heregulin aktiviert wird, war in unserem Krankengut in 34 von 76 (45%) Pankreaskarzinomen erhöht. Dabei war der vermehrte immunohistochemische Rezeptornachweis mit der Hochregulation der entsprechenden mRNA gekoppelt. In der statistischen Analyse von 76 Patienten wurde schließlich deutlich, daß die c-erbB-2 Überexpression beim Pankreaskarzinom, im Gegensatz zum EGF-Rezeptor, mit einer besseren Tumordifferenzierung, nicht aber mit einem fortgeschrittenem Tumorstadium oder einer schlechteren postoperativen Überlebensprognose vergesellschaftet ist (30).

Auch ein verstärkter Nachweis von c-erbB-3 wurde mittlerweile in ersten immunohistochemischen Studien beschrieben; und es deutet sich an, daß auch dieser transmembranöse Tyrosinkinase-rezeptor beim Pankreaskarzinom eine prognostische Bedeutung hat (15).

### TGF- $\beta$ s- und TGF- $\beta$ -Rezeptoren

Die Gruppe der Transforming Growth Factor Betas (TGF- $\beta$ s) ist eine weitere wichtige Familie von Wachstumsfaktoren. In den letzten Jahren wurden verschiedene Funktionsbereiche dieser Wachstumsfaktoren beschrieben, wie Proliferationshemmung bei vielen epithelialen Zellen, Aufbau der extrazellulären Matrix, Stimulation der Angiogenese und Suppression des Immunsystems (24).

In einer kürzlich publizierten Studie konnte aufgezeigt werden, daß alle 3 beim Menschen bekannten Isoformen – TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 und TGF- $\beta$ 3 – bei einer Vielzahl von Pankreaskarzinomen überexprimiert sind (14). Dieses Mehr an mRNA war auch mit einer vermehrten Synthese der Peptide in den Tumorzellen verbunden, wie immunohistochemische Untersuchungen zeigten. Die zusätzliche Analyse der Überlebensdaten von 60 Patienten ergab, daß die Überexpression von TGF- $\beta$ s mit einem aggressiveren Wachstumsverhalten des Tumors und einem signifikant kürzeren postoperativen Überleben der Patienten einherging. Diese Resultate zeigten auf, daß die TGF- $\beta$ s beim Pankreaskarzinom eine tumorwachstumsstimulierende Wirkung haben (14).

TGF- $\beta$ s vermitteln ihre Funktion über spezifische transmembranöse Rezeptoren (Transforming Growth Factor Beta Receptors = T $\beta$ R), von welchen bisher 3 näher beschrieben wurden: T $\beta$ R-I, T $\beta$ R-II und T $\beta$ R-III (13, 26). Es zeigte sich, daß die Signalübermittlung von TGF $\beta$ s an die Anwesenheit von T $\beta$ R-I gebunden ist. Damit TGF- $\beta$ s überhaupt an den T $\beta$ R-I binden können, ist die Anwesenheit von T $\beta$ R-II notwendig. T $\beta$ R-III (Proteoglykan) ist hingegen nicht direkt in die Signalübermittlung eingebunden, und seine Funktion scheint sich auf die „Lagerung“ von TGF- $\beta$ s im Gewebe zu beschränken.

Im normalen humanen Pankreas sind alle 3 T $\beta$ Rs nachweisbar. Studien an humanen Pankreaskarzinomen zeigten eine Überexpression von T $\beta$ R-I und T $\beta$ R-II, nicht aber von T $\beta$ R-III mRNA. Mit In-situ-Hybridisierung fand man diese T $\beta$ R-II mRNA vor allem in den Karzinomzellen und im desmoplastischen, den Tumor umgebenden Gewebe. Diese Resultate sprechen dafür, daß TGF- $\beta$ s ähnlich wie EGF und TGF- $\alpha$  über eine autokrine und/oder parakrine Aktivierung von T $\beta$ R-I/T $\beta$ R-II zum neoplastischen Prozeß und zur verstärkten Tumorpheriferation beim humanen Pankreaskarzinom beitragen könnten (13, 14, 27).

### aFGF und bFGF

Der acidic Fibroblast Growth Factor (aFGF) und der basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) stellen die Prototypen einer 3. Wachstumsfaktoren-Familie dar. Sie beeinflussen die Zelldifferenzierung, die Zellmigration und die Angiogenese. aFGF wurde im Nervengewebe, im Herz, in der Prostata und in der Leber nachgewiesen, während bFGF ubiquitär im Körper verbreitet ist. Beide Faktoren binden in Gegenwart von Heparinsulfat-Proteoglykanen, welche normalerweise an der Zelloberfläche und in der extrazellulären Matrix zu finden sind, an mindestens 4 hochaffine FGF-Rezeptoren. Im Tierexperiment zeigte sich, daß beide Faktoren bei der Regulation der exokrinen Pankreasfunktion eine

physiologische Bedeutung besitzen. FGF-Rezeptoren I bis IV und aFGF und bFGF konnten auch im normalen menschlichen Pankreas nachgewiesen werden (11). Unsere Untersuchungen beim Pankreaskarzinom zeigten deutlich erhöhte aFGF- und bFGF-mRNA-Spiegel im Vergleich zum gesunden Gewebe (28). Die In-situ-Hybridisierung demonstrierte, daß diese Überexpression in den Tumorzellen und den umgebenden Arealen, mit chronischen Pankreatitis-ähnlichen Alterationen, lokalisiert ist. Mittels Immunoblotting und Immunhistochemie fanden sich signifikant erhöhte Spiegel der korrespondierenden Proteine. Im Tumorgewebe waren zudem nieder- und hochmolekulare Formen von aFGF und bFGF auffindbar, die im gesunden Pankreas nicht synthetisiert werden. Bei den niedermolekularen Formen könnte es sich dabei um Abbauprodukte von aFGF und bFGF handeln, die durch ihre erhöhte Affinität zu Heparin, eine vermehrte biologische Potenz besitzen. Die Überexpression von bFGF, nicht aber die von aFGF, ist beim Pankreaskarzinom mit einer schlechteren Prognose verbunden (28).

### Genmutationen beim Pankreaskarzinom

#### p53-Mutationen

p53 ist ein nukleäres Protein, welches auf die Gentranskription einen negativen Einfluß ausübt. Mutationen des Tumorsuppressorgens p53 führen zu einem Verlust dieser regulierenden Funktionen, was zu einer malignen Transformation beitragen könnte. p53-Mutationen sind die häufigsten genetischen Alterationen bei Tumorerkrankungen. Ihre Prävalenz liegt beim Pankreaskarzinom zwischen 40 und 60% (3). Im Gegensatz zum Pankreaskarzinom finden sich bei der chronischen Pankreatitis keine p53-Mutationen. Dies scheint einer der bisher wichtigsten molekularen Unterschiede zwischen dem Pankreaskarzinom und der chronischen Pankreatitis zu sein. p53-Mutationen sind beim Pankreaskarzinom mit fortgeschrittenem Tumorstadium und lokalem Lymphknotenbefall verbunden. Diese Ergebnisse bestätigen die Vermutung, daß p53-Mutationen ein relativ spätes Ereignis in der Kanzerogenese des Pankreaskarzinoms sind und zu einer schnelleren Progredienz der Krankheit führen (33). Neuere Untersuchungen zeigten, daß p53-Antikörper im Serum sehr spezifisch für maligne Pankreas- und Gallenwegserkrankungen sind. Die geringe Sensitivität der verfügbaren Tests reduziert jedoch ihren klinischen Wert als Tumormarker auf ein Minimum (19).

#### K-ras-Mutationen

Punktmutationen des K-ras-Protoonkogens sind mit einer Prävalenz von 85 bis 95% eine der häufigsten genetischen Veränderungen beim Pankreaskarzinom (2).

Das Produkt des K-ras-Gens ist ein Plasmamembranprotein mit GTPase-Aktivität. Nach der Mutation scheint das Protein seine GTPase-Aktivität zu verlieren, wodurch es zu Störungen der Signalübertragung kommt, was die Kanzerogenese unterstützt. Verschiedene Studien zeigten, daß K-ras-Mutationen früh in der Pathogenese des Pankreaskarzinoms erfolgen und häufig bei präkanzerösen Veränderungen bereits zu finden sind. Diese Befunde sprechen dafür, daß K-ras-Mutationen ihre Wirkung mehr bei der Initiierung der Kanzerogenese besitzen, und daß p53-Mutationen vor allem für die Progression der Krankheit verantwortlich sein könnten (21). Andererseits ist es auch möglich, das nicht die Reihenfolge der genetischen Alterationen, sondern ihre Akkumulation, in der Kanzerogenese eine größere Bedeutung besitzen.

Die Tatsache, daß K-ras-Mutationen ein frühes Ereignis in der Transformation der Pankreaszellen sind, macht diese zu vielversprechenden Kandidaten als Tumormarker, um noch kurativ resektable Stadien des Pankreaskarzinoms zu entdecken.

Mit Hilfe hochsensitiver PCR-Methoden wurde es vor kurzem möglich, K-ras-Mutationen im Pankreassaft und im Stuhl von Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas zu identifizieren. Diesen ersten vielversprechenden Ergebnissen müssen aber noch weitere Studien folgen, um die klinische Wertigkeit dieser Methoden als neue Screening-Tests zur Frühdiagnose des Pankreaskarzinoms abschätzen zu können (6).

## Adhäsionsmoleküle

Das Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1, auch CD54 genannt) und das Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1 (ELAM-1, auch E-selectin-1 genannt) sind an die Zelloberfläche gebundene Glykoproteine, die vor allem im Zell-zu-Zell-Kontakt eine wichtige Rolle spielen. Beide sind Mitglieder der Immunoglobulin-Superfamilie und werden vor allem auf hämatopoetischen Zellen, wie Leukozyten und Lymphozyten gefunden. Sie scheinen bei der Extravasation von Leukozyten und demzufolge bei der Entwicklung von chronischen Entzündungsreaktionen eine wichtige Bedeutung zu haben (25). Adhäsionsmoleküle können auch auf der Oberfläche von Tumorzellen nachgewiesen werden. Beim Pankreaskarzinom zeigten erste Ergebnisse eine starke Überexpression von ICAM-1 (23). Es wird vermutet, daß diese Überexpression von ICAM-1 beim Pankreaskarzinom das Risiko für hämatogene Metastasen erhöhen kann. Auch scheint ICAM-1 von den Tumorzellen ins Blut sezerniert zu werden: so war der mittlere Spiegel von gelöstem ICAM-1 im Serum von Patienten mit Pankreaskarzinom doppelt so hoch wie im Serum von gesunden Probanden.

## Schlußfolgerungen

Der Verlust von wachstumshemmenden Einflüssen (z. B. p53) in Kombination mit einer Zunahme von stimulierenden Mechanismen der Zellproliferation (z. B. Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren) scheinen in der Pathogenese des Pankreaskarzinoms eine wichtige Rolle zu spielen. Die Studien von molekularen Veränderungen geben neue Einblicke in zelluläre Mechanismen, die das Fortschreiten dieser Krankheit unterstützen könnten. Allerdings ist unser Wissen bis heute lückenhaft, und es ist somit schwierig, schon jetzt diagnostische oder sogar therapeutische Konsequenzen hieraus zu ziehen, obwohl erste Ansätze bereits ersichtlich sind.

Das Studium von weiteren molekularen Alterationen beim Pankreaskarzinom ist notwendig, um unser Bild der verschiedenen zellulären Regelkreise zu vervollständigen. Erst dann wird es möglich sein, den sich daraus ergebenden diagnostischen und therapeutischen Ansätzen einen klinischen Wert zuzuordnen.

## Literatur

- (1) Aaronson SA: Growth factors and cancer. *Science* 1991;254:1146-1153.
- (2) Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M: Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988;53:549-554.
- (3) Barton CM, Staddon SL, Hughes CM, Hall PA, O'Sullivan C, Klöppel G, Theis B, Russel RCG, Neoptolemos J, Williamson RCN, Lane DP, Lemoine NR: Abnormalities of the p53 tumor suppressor gene in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1991;64:1076-1082.
- (4) Büchler M, Friess H, Schultheiss KH, Gebhardt Ch, Kübel R, Muhrer KH, Winkelmann M, Wagener T, Klapdor R, Kaul M, Müller G, Schulz G, Beger HG: A randomized controlled trial of adjuvant immuno-therapy (murine monoclonal antibody 494/32) in resectable pancreatic cancer. *Cancer* 1991;68:1507-1512.
- (5) Büchler M, Ebert M, Beger HG: Grenzen chirurgischen Handelns beim Pankreaskarzinom. Kongreßbericht. *Langenbecks Arch Chir Suppl* 1993, pp 460-464.
- (6) Caldas C, Hahn SA, Hurban RH, Redston MS, Yeo CJ, Kern SE: Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994;54:3568-3573.
- (7) Coussens L, Yank-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, Seeburg PH, Libermann TA, Schlessinger J, Francke U: Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985;230:1132-1139.
- (8) Ebert M, Yokoyama M, Kobrin MS, Friess H, Lopez M, Büchler MW, Johnson GR, Korc M: Induction and expression of amphiregulin in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1994;54:3959-3962.
- (9) Friess H, Büchler M, Schulz G, Beger HG: Therapie des Pankreaskarzinoms mit dem monoklonalen Antikörper BW 494/32: erste klinische Ergebnisse. *Immun Infekt* 1989;17:24-26.
- (10) Friess H, Büchler M, Krüger M, Beger HG: Treatment of duct carcinoma of the pancreas with the LH-RH analogue busarelin. *Pancreas* 1992;7:516-521.
- (11) Friess H, Kobrin MS, Korc M: Acidic and basic fibroblast growth factors and their receptors are expressed in the human pancreas. *Pancreas* 1992;7:737 (abstr).
- (12) Friess H, Büchler M, Beglinger C, Krüger M, Beger HG: Low-dose octreotide treatment is not effective in patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 1993;8:540-544.
- (13) Friess H, Yamanaka Y, Büchler M, Beger HG, Kobrin MS, Baldwin RL, Korc M: Enhanced expression of the type II transforming growth factor-beta receptor in human pancreatic cancer cells without alteration of type III receptor expression. *Cancer Res* 1993;53:2704-2707.
- (14) Friess H, Yamanaka Y, Büchler M, Ebert M, Beger HG, Gold LI, Korc M: Enhanced expression of transforming growth factor-beta isoforms in pancreatic cancer correlates with decreased survival. *Gastroenterology* 1993;105:1846-1856.

- (15) Friess H, Yamanaka Y, Kobrin MS, Do AD, Büchler MW, Korc M: Enhanced erbB-3 expression in human pancreatic cancer correlates with tumor progression. *Clin Cancer Res* 1995;1:1413-1420.
- (16) Gudjonsson B: Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 1987;60:2284-2303.
- (17) Hall PA, Hughes CM, Staddon SL, Richman PI, Gullick WJ, Lemoine NR: The c-erbB-2 protooncogene in human pancreatic cancer. *J Pathol* 1990;161:1995-2000.
- (18) Korc M, Chandrasekar B, Yamanaka Y, Friess H, Büchler M, Beger HG: Overexpression of the epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer is associated with concomitant increase in the levels of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha. *J Clin Invest* 1992;90:1352-1360.
- (19) Laurent-Puig P, Lubin R, Semhoun-Ducloux S, Pelletier G, Foure C, Ducreux M, et al: Antibodies against p53 protein in serum of patients with benign or malignant pancreatic and biliary diseases. *Gut* 1995;36:455-458.
- (20) Neoptolemos JP (ed): *Cancer of the pancreas*. Bailliere's Clinical Gastroenterology, London, 1990.
- (21) Pellegata NS, Sessa F, Renault B, Bonato M, Leone BE, Solcia E, Ranzani GN: K-ras and p53 gene mutations in pancreatic cancer: ductal and nonductal tumors progressing through different genetic lesions. *Cancer Res* 1994;54:1556-1560.
- (22) Prigent SA, Lemoine NR: The type I (EGFR-related) family of growth factor receptors and their ligands. *Progr Growth Factor Res* 1992;4:1-24.
- (23) Schwaebel W, Kerlin M, Meyer zum Büschenfelde M, Dippold W: De novo expression of intercellular adhesion molecule-1 in pancreas cancer. *Int J Cancer* 1993;53:328-333.
- (24) Sporn MB, Roberts AB: Transforming growth factor- $\beta$ : Recent progress and new challenges. *J Cell Biol* 1992;119:1017-1021.
- (25) Springer TA, Dustin ML, Kishimoto TK, Marlin SD: The lymphocyte-function-associated LFA-1, CD2 and LFA-3 molecules: cell-adhesion receptors of the immune system. *Am Rev Immun* 1987;5:223-252.
- (26) Wrana JL, Attisano L, Carcamo J, Zentella A, Doody J, Laiho M, Wang X-F, Massague J: TGF- $\beta$  signals through a heteromeric protein kinase receptor complex. *Cell* 1992;71:1003-1014.
- (27) Yamanaka Y, Friess H, Büchler M, Beger HG, Gold LI, Korc M: Synthesis and expression of transforming growth factor-beta 1, beta 2 and beta 3 in the endocrine and exocrine pancreas. *Diabetes* 1993;42:746-756.
- (28) Yamanaka Y, Friess H, Büchler M, Beger HG, Uchida E, Onda M, Kobrin MS, Korc M: Overexpression of acidic and basic fibroblast growth factors in human pancreatic cancer correlates with advanced tumor stage. *Cancer Res* 1993;53:5289-5296.
- (29) Yamanaka Y, Friess H, Kobrin MS, Büchler M, Beger HG, Korc M: Coexpression of epidermal growth factor receptor and ligands in human pancreatic cancer is associated with enhanced tumor aggressiveness. *Anticancer Res* 1993;13:565-570.
- (30) Yamanaka Y, Friess H, Kobrin MS, Büchler M, Kunz J, Beger HG, Korc M: Overexpression of HER2/neu oncogene in human pancreatic cancer. *Human Pathol* 1993;24:1127-1134.
- (31) Yokoyama M, Ebert M, Futatomi H, Friess H, Büchler MW, Johnson GR, Korc M: Amphiregulin is a potent mitogen in human pancreatic cancer cells: correlation with patients survival. *Int J Oncol* 1995;6:625-631.
- (32) Yokoyama M, Funatomi H, Korbin MS, Ebert M, Friess H, Büchler MW, Korc M: Betacellulin, a member of the epidermal growth factor family, is overexpressed in human pancreatic cancer. *Int J Oncol* 1995;7:825-829.
- (33) Yokoyama M, Yamanaka Y, Friess H, Büchler M, Korc M: p53 expression in human pancreatic cancer correlates with enhanced biological aggressiveness. *Anticancer Res* 1994;14:2477-2484.

## Kongreßankündigungen

### 67. Fortbildungsseminar der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie

**Termin und Ort:** 12. und 13. Dezember 1997 – Salzburg.

**Thema:** Wissenswertes aus der proktologischen Praxis • Diagnostik und Therapie perioperativer Gerinnungsstörungen • Adipositas – Chirurgie.

**Organisation:** Prof. Dr. H. W. Waclawiczek (Fortbildungsreferent), A. ö. Landeskrankenanstalten Salzburg, I. Chirurgische Abteilung, Müllner Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg, Tel. +43/662/4482 DW 3103, Fax DW 3104.

### 2. Kongreß der Österreichischen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

**Termin und Ort:** 14. bis 17. Jänner 1998 – Schladming.

**Tagungspräsident:** Prof. Dr. H. Kärcher.

**Tagungssekretariat:** Brigitte Kaube, Landeskrankenhaus Graz, Klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Auenbruggerplatz 12, A-8036 Graz, Tel. 0316 / 385 DW 2565, Fax DW 3511.