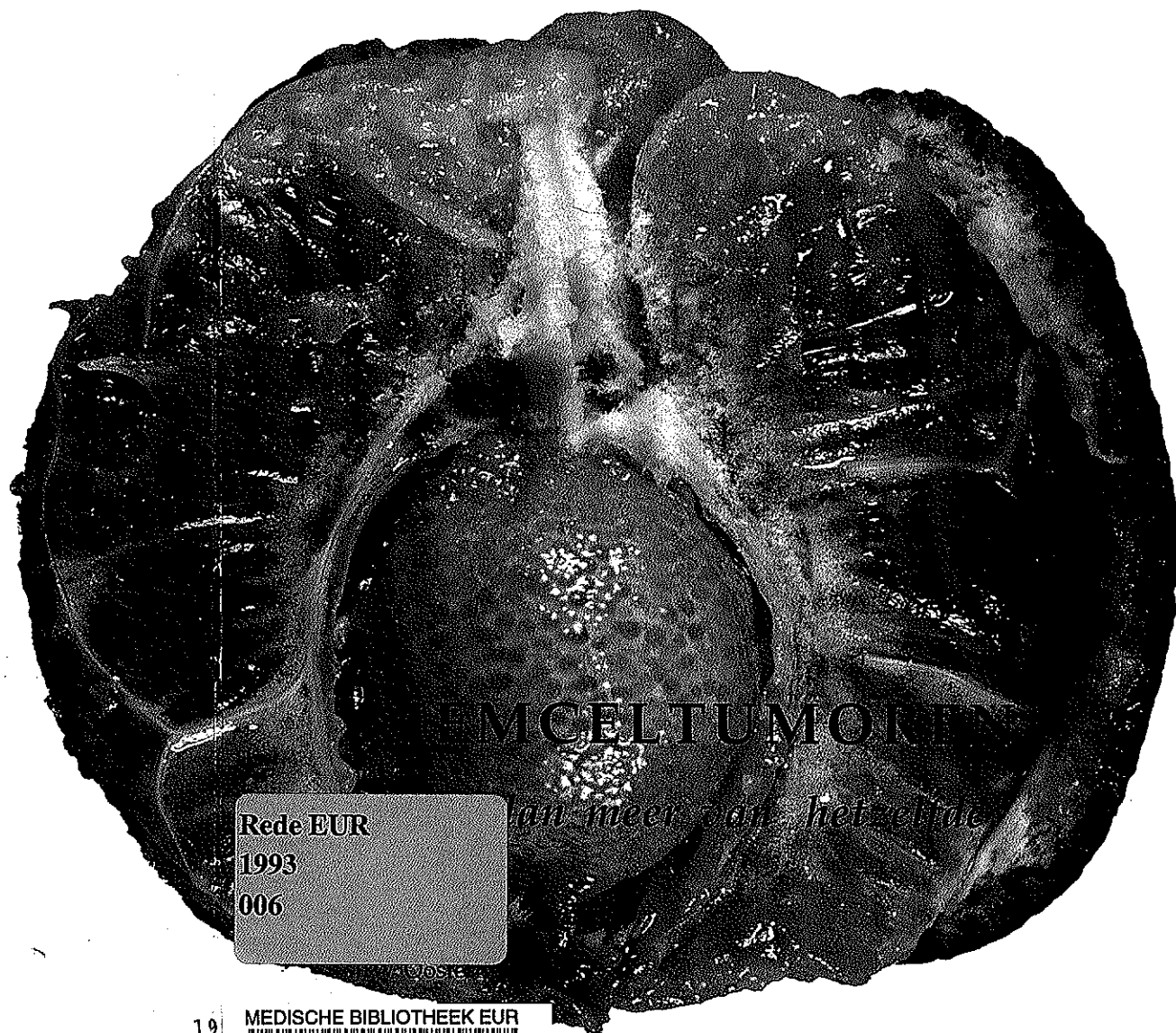




Rede EUR

1993

006

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 2878

19
re
04

~~1993 Rede 040~~
Rede Eur 1990: 006

KIEMCELTUMOREN

"meer dan meer van hetzelfde"

J.W.Oosterhuis

Medische Bibliotheek

E.R.

Meneer de rector, dames en heren,

Bij de keuze van het onderwerp voor vanmiddag heb ik mij laten leiden door de "gossip test" van Francis Crick. Deze hielp hem het onderwerp te bepalen waarover hij onderzoek ging doen toen hij na de tweede wereldoorlog opnieuw moest beginnen (1).

De test was overigens niets nieuws, slechts de herontdekking van de waarheid van het spreekwoord: "waar het hart vol van is, daar loopt de mond van over". Mijn oratie gaat daarom over het onderwerp waar ik het liefst over redeneer: kiemceltumoren en hun veelzijdige differentiatie. Gelukkig hebt u zich daardoor niet laten afschrikken.

Mijn betoog krijgt een meer algemene betekenis als ik aan de hand van ons onderzoek aan kiemceltumoren illustreer hoe divers de intellectuele inbreng moet zijn voor dit soort tumorbiologisch onderzoek. Tenslotte zal ik stilstaan bij de activiteiten die in Rotterdam gaande zijn om komen tot een optimale infrastructuur voor de oncologie en dus ook voor oncologisch onderzoek.

Het refrein van deze openbare les is: *"meer dan meer van hetzelfde"*.

Kiemceltumoren

Lokalisaties

Teratoom, Grieks voor monstergezwel, is de verzamelnaam voor een groep tumoren waartoe kiemceltumoren in al hun verschijningsvormen behoren. De eerste beschrijving van een teratoom is gevonden op kleitabletten opgegraven in Ninive uit omstreeks 650 voor Christus (2). Waarzeggers baseerden toekomstvoorspellingen in die dagen onder andere op de bestudering van aangeboren afwijkingen bij pasgeborenen: de foetoscopie. Ze beschikten daarvoor over een lijst van 62 afwijkingen, waarschijnlijk gekopieerd van geschriften die 2000 jaar eerder waren ontstaan. Nummer 31 van de inventarisatie beschrijft een gezwel bij het heiligbeen met de omtrekken van een voet. De geboorte van een kind met een "derde voet in het midden" voorspelde grote voorspoed voor het land. Zulke teratomen zijn zeldzaam, ze komen voor bij één op de 40.000 pasgeborenen, vooral bij meisjes. Het is heel uitzonderlijk dat in zo'n gezwel duidelijk een voet te herkennen is. Zelf heb ik éénmaal een tumor gezien die heel precies overeenkomt met de beschrijving in spijkerschrift.

Het bovengenoemde teratoom maakt deel uit van een zeer gevarieerde familie van tumoren, die op verschillende plaatsen in het lichaam kunnen ontstaan. Het vaakst in de gonaden: de eierstok (ovarium) bij de vrouw, minder vaak maar vrijwel altijd als een kwaadaardig gezwel in de teelbal (testis) bij de man, bovendien bij beide geslachten op verschillende plaatsen in de middellijn van het lichaam: in de hersenen, in de hals, in de borstkas, achter in de buik en bij het heiligbeen, zoals de "derde voet in het midden."

Ontstaan

Over de ontstaanswijze van teratomen bestaan verschillende hypothesen (3). Waarschijnlijk hebben niet alle typen teratomen dezelfde oorsprong. Eén theorie veronderstelt dat een teratoom in wezen een karikaturaal ontwikkelde ééneiige tweeling van de patiënt is. Heel vroeg in de embryonale ontwikkeling van het individu hebben cellen zich onttrokken aan de normale organisatie en zijn een eigen leven gaan leiden. Zoals te verwachten van embryonale cellen vor-

men ze complexe tumoren die zijn opgebouwd uit de verschillende weefsels die ook in het normale embryo voorkomen. Zeker bij aangeboren teratomen, zoals de "derde voet in het midden" is een dergelijk mechanisme goed voorstelbaar. Maar ook voor tumoren die pas op latere leeftijd ontstaan zou deze theorie kunnen gelden, aangenomen dat de ontregelde embryonale cellen een lange tijd kunnen sluimeren voordat ze tot een tumor uitgroeien. De tumoren zijn eigenlijk een vrucht binnen een vrucht zoals bij een navelsinaasappel. Ieder weet uit ervaring dat de tweede vrucht binnen een navelsinaasappel meestal gebrekkig is ontwikkeld maar soms heel fraai, bijna als een normale vrucht.

Een voor de hand liggende gedachte is dat teratomen uitgaan van kiemcellen (eicellen en zaadcellen) en de voorlopers daarvan. De hoge frequentie van voorkomen van teratomen in de gonaden, het ovarium en in de testis, de organen waarin de kiemcellen zijn gelegen en worden aangemaakt, pleit voor deze veronderstelling. Een tweede argument is het voorkomen van kwaadaardige tumoren die uitsluitend bestaan uit tumorcellen met kenmerken van primitieve kiemcellen, zogenaamde seminomen. Ze worden vooral aangetroffen in de testis, veel minder vaak in het ovarium en ook zij het zelden in de borstkas in samenhang met de zwezerik (thymus) en in de hersenen in de pijnappelklier. Van deze laatste tumoren wordt aangenomen dat ze ontstaan uit voorlopers van kiemcellen die tijdens de embryonale ontwikkeling langs een verkeerde route zijn gemigreerd, niet naar de aanleg van de testis en het ovarium, maar naar de thymus en de pijnappelklier. Alleen op deze teratomen die uit kiemcellen zijn ontstaan is de naam kiemceltumor van toepassing.

Andere teratomen, zoals de "derde voet in het midden" ontstaan uit vroege embryonale cellen, die in staat zijn verschillende embryonale weefsels te vormen, een eigenschap die pluripotentie wordt genoemd. Het verschil is meer dan semantisch. Kiemcellen zijn gespecialiseerde cellen die juist niet pluripotent zijn, maar die bij de conceptie tot pluripotente embryonale cellen worden geactiveerd (gereprogrammeerd), terwijl van vroege embryonale cellen pluripotentie het kenmerk bij uitstek is.

Het is nog maar kort geleden dat vanuit de tumorcytogenetica, de tak van wetenschap die zich bezighoudt met de bestudering van chromosomen in tumoren, gegevens beschikbaar zijn gekomen die de bovenstaande speculaties onderbouwen. In 1982 beschreven Atkin en Baker een afwijkend chromosoom, opgebouwd uit twee korte armen van chromosoom 12 (isochromosoom 12p) (4), dat kenmerkend is voor teratomen die ontstaan uit kiemcellen. Atkin en Baker identificeerden het isochromosoom in kiemceltumoren van de testis en het ovarium, onderzoekers van het Memorial Sloan Kettering Instituut in New York vonden hetzelfde isochromosoom in kiemceltumoren van de thymus (5), wij demonstreerden het in het voorstadium van kiemceltumoren van de testis (carcinoma in situ) (6) en in een kiemceltumor van de pijnappelklier (7). In andere teratomen werd dit afwijkende chromosoom tot dusverre niet aangetoond, maar worden juist andere chromosomale afwijkingen gevonden met een heterogeen patroon waarin verschillende subtypen zijn te onderscheiden. In samenwerking met Bauke de Jong uit Groningen hebben wij een subtype gedefinieerd dat wordt gekenmerkt door zeer specifieke afwijkingen van de chromosomen 6 en 11 (8). De twee patiënten met deze tumoren vertoonden ook een typisch pathologisch beeld en een uitzonderlijk klinisch beloop, zodat van een nieuw ziektebeeld kan worden gesproken.

De resultaten van de samenwerking tussen tumorcytogenetici en pathologen hebben belangrijk bijgedragen tot het inzicht in de oorsprong en het ontstaan van teratomen. Deze ontwikkeling illustreert hoe een multidisciplinaire benadering, dikwijls in een netwerk van samenwerkingsverbanden, onderzoek op een onverwachte manier verder kan brengen.

De samenwerking tussen genetici en pathologen gaat heel ver op het terrein van de zogenaamde interfase cytogenetica. Tot voor kort werd voor de analyse van chromosomen uitsluitend gebruik gemaakt van losliggende chromosomen die worden aangetroffen in delende cellen. Voor deze techniek, die nog steeds de gouden standaard is, zijn levende, delende cellen nodig. Dit legt grote beperkingen op aan de toepassing van de methode. Bovendien bestaat het gevaar dat de kweekprocedure de tumorcellen op een ongewenste

manier selecteert. Interfase cytogenetica maakt het mogelijk, zij het minder diepgaand dan met de conventionele methode, chromosomale analyses te doen op niet-delende cellen, gebruikmakend van hetzelfde materiaal waar pathologen routinematig mee omgaan: coupes van weefsels en preparaten van losse cellen. Pathologie en cytogenetica zijn hier technisch en inhoudelijk onlosmakelijk met elkaar verbonden.

Het is met behulp van interfase cytogenetica dat wij hopen verder te komen met de analyse van zeldzame kiemceltumoren en teratomen, die nog niet conventioneel konden worden gekaryotypeerd. Met name kunnen we in principe, gebruikmakend van tumorweefsel dat al in pathologielaboratoria voorhanden is, nagaan of de tumoren het isochromosoom 12p bevatten.

Twee belangrijkste klassen kiemceltumoren

We hebben gezien dat er teratomen zijn die uitgaan van pluripotente embryonale cellen en teratomen uitgaande van kiemcellen. In de laatste komt het isochromosoom 12p voor. Daarnaast zijn er in de gonaden teratomen die uitgaan van kiemcellen maar toch niet het kenmerkende isochromosoom bezitten. Een voorbeeld is de dermoidcyste van het ovarium, een goedaardige kiemceltumor met een centrale holte. Het gezwell is opgebouwd uit opvallend mooi uitgerijpte weefsels waaronder haren en tanden, zoals ze in het volgroeide organisme voorkomen. Het is denkbaar dat ook buiten de testis en het ovarium kiemceltumoren voorkomen zonder isochromosoom 12p. Dergelijke tumoren laat ik buiten beschouwing en ik zal me beperken tot die kiemceltumoren waarvan we met grote zekerheid weten dat ze uit kiemcellen zijn ontstaan omdat ze het kenmerkende isochromosoom bevatten. Deze tumoren komen dus voor in de gonaden en in samenhang met de thymus en de pijnappelklier.

De meest frequente lokalisatie is de testis. Hoewel zeldzaam, slechts 1% van alle kwaadaardige tumoren bij de man, zijn ze de meest frequente boosaardige tumor van mannen in de kracht van hun leven.

De kiemceltumoren met een isochromosoom 12p hebben twee verschijningsvormen: het seminoom en het nonseminoom.

Het seminoom werd al eerder genoemd als het gezwel dat geheel bestaat uit tumorcellen met de kenmerken van primitieve kiemcellen. Deze kiemceltumor heeft net als de meeste goed- en kwaadaardige tumoren een zeer monotoon beeld, zowel voor het blote oog als bij microscopische beschouwing. Het is een ophoping van steeds dezelfde cellen: voortdurend "*meer van hetzelfde*". Hij is relatief goedaardig, want gaat pas in een laat stadium tot uitzaaiing over, en kan zelfs na uitzaaiing goed worden behandeld met bestraling.

Het nonseminoom is radicaal anders. Het heeft een boeiend, afwisselend beeld, omdat in een min of meer organoïde samenhang allerlei weefsels kunnen worden gevormd die voorkomen in het eigenlijke embryo, en in de vruchtvliezen: dooierzakweefsel en placenta-weefsel. De tumor maakt "*meer dan meer van hetzelfde*". Het meest spectaculair zijn wel structuurtjes die sprekend lijken op kleine, enkele dagen oude embryos. Het is nog maar twintig jaar geleden dat de diagnose nonseminoom voor een jonge man praktisch een doodvonnis was. Slechts 20% van de patiënten overleefde de tumor. Sinds de introductie in het midden van de jaren zeventig door Einhorn van chemotherapie-combinaties met platina-verbindingen (9), blijft 80% van de patiënten in leven. Dankzij de moderne chemotherapie is het behandelingsresultaat bij nonseminomen bijna net zo goed als het bij seminoom.

U kunt zich voorstellen dat het klinici en laboratorium-onderzoekers heeft geïntrigeerd hoe de samenhang is tussen deze twee typen kiemceltumoren, die zo verschillend zijn terwijl ze uitgaan van dezelfde primitieve kiemcel. Bovendien hebben ze in de testis een identiek voorstadium: het zogenaamde carcinoma in situ. Vanaf Ewing, in het begin van deze eeuw, is er een discussie gaande, vooral onder pathologen, waarin de ene partij het standpunt verdedigt dat het seminoom losstaat van het nonseminoom, terwijl de andere argumenten aanvoert dat het seminoom kan overgaan in nonseminoom (10). Dergelijke discussies hebben een vrijblijvend, en mogelijk zelfs futiel karakter als geen nieuwe feiten worden ingebracht. Op grond van resultaten van ons eigen onderzoek (11, 12) en argumenten uit de literatuur (13) denken wij dat een seminoom kan overgaan in een nonseminoom. Ik zal u de argumentatie besparen, maar wil u wel de elegantie van dit progressie-model laten zien. Eerder heb ik verteld

dat seminoomcellen een grote gelijkenis hebben met primitieve kiemcellen. Het is verleidelijk om aan te nemen dat deze cellen net als een bevruchte eicel, kunnen worden geactiveerd tot een pluripotent programma. Heel recent is experimentele steun voor deze gedachte aangedragen. Verschillende onderzoekers hebben aangetoond dat primitieve kiemcellen van de muis - vergelijkbaar met de primitieve kiemcellen waar seminoomcellen uit ontstaan - in weefselkweek, kunnen worden gereprogrammeerd tot pluripotente embryonale cellen (14).

Een deel van ons onderzoek is gericht op de samenhang van seminoom en nonseminoom. We benaderen het probleem op twee manieren. In de eerste plaats door vergelijkend onderzoek te doen tussen seminoom, nonseminoom en carcinoma in situ, onder andere gebruikmakend van de methode van interfase cytogenetica. Daarbij hebben wij voor het eerst aangetoond dat er verschillen zijn tussen het carcinoma in situ van seminoom en nonseminoom (15). Deze bevinding zou erop kunnen wijzen dat de tumorcellen soms al in het voorstadium van de tumorontwikkeling voorbestemd zijn om de richting van seminoom of nonseminoom op te gaan. In de tweede benadering proberen we seminoomcellen in kweek te brengen. Op dit punt komen de eerste resultaten (16, 17). Als we zouden beschikken over seminoomcellen in een kweekbakje kunnen we nagaan of ze spontaan of door manipulatie kunnen veranderen in nonseminoomcellen. We zouden daarmee een model hebben waarin de reprogrammering bij de conceptie kan worden bestudeerd.

Sturing van differentiatie

Nonseminomen zo werd eerder gezegd, hebben in tegenstelling tot seminomen, een bont beeld van weefsels die in verschillende richtingen zijn gedifferentieerd. Onderling kunnen de tumoren ook weer sterk verschillen. Sommige tumoren maken embryonaal somatisch weefsel, andere maken vooral dooierzakweefsel, en weer andere vooral of uitsluitend placenta-achtig weefsel. Tenslotte zijn er tumoren die in wisselende verhoudingen alle drie de typen weefsel produceren. Wat zijn de factoren die de differentiatie in een nonseminoom een bepaalde kant op sturen?

Het zijn weer experimenten met muizen, die de richting aangeven waarin de verklaring zou kunnen worden gezocht (18). Aan-

getoond is dat kiemcellen bij hun ontwikkeling een stempel meekrijgen op hun genetische code: de eicellen een vrouwelijk stempel en de zaadcellen een mannelijk stempel. Het mannelijk stempel is noodzakelijk voor een goede ontwikkeling van de vruchtvliezen (de extra embryonale weefsels) en het vrouwelijk stempel voor een goede ontwikkeling van het embryo zelf (somatische weefsels). Beide zijn nodig voor een normale embryonale ontwikkeling. Het ontbreken van het goede evenwicht tussen de vrouwelijke en de mannelijke invloed is de oorzaak van de abnormale ontwikkeling in het tumorweefsel. Overwicht van de mannelijke invloed stuurt wellicht de ontwikkeling in de richting van extra-embryonale weefsels, terwijl overwicht van de vrouwelijke invloed resulteert in de ontwikkeling van embryonale, somatische weefsels. Dit model kan verklaren waarom de eerdergenoemde dermoidcyste van het ovarium uitsluitend bestaat uit somatische weefsels (haren en tanden etc.). De tumoren ontstaan uit uitgerijpte kiemcellen waarin de afstempeling van de genetische code uitsluitend vrouwelijk is.

De voorloper van seminoom en nonseminoom in de testis

Seminoom en non-seminoom van de testis hebben een gemeenschappelijke voorloper, het eerder genoemde carcinoma in situ dat lang voordat de tumor kan worden ontdekt al aanwezig is. Carcinoma in situ is het beste te beschrijven als een seminoom, waarvan de tumorcellen nog keurig binnen de zaadbuisjes blijven. De groep Deense onderzoekers onder leiding van Niels Skakkebaek in Kopenhagen heeft intensief onderzoek gedaan naar deze voorloper van seminoom en non-seminoom. In het begin van de jaren zeventig toonden zij aan dat carcinoma in situ in 50% van de gevallen binnen vijf jaar wordt gevolgd door een seminoom of een nonseminoom (19). Later hebben ze aannemelijk gemaakt dat carcinoma in situ altijd, vroeger of later wordt gevolgd door seminoom of nonseminoom, en dat carcinoma in situ in de puberteit al vast te stellen is.

Het is de verdienste van Skakkebaek dat hij de grote tumorbiologische betekenis van het carcinoma in situ heeft aangetoond. Hij was bepaald niet de eerste die het carcinoma in situ zag. De seminoomcellen in de zaadbuisjes werden voor het eerst beschreven door Wilms in 1896 (20). Dat pathologen vóór de publikaties van Skakke-

bæk met het fenomeen op de hoogte waren, wordt anecdotisch geïllustreerd door een rapport uit de Afdeling Pathologie van de rijksuniversiteit te Groningen in de jaren zestig. Een assistent beschrijft de atypische cellen in de zaadbuisjes, maar de supervisor laat de passage doorstrepren, mogelijk omdat hij de informatie niet relevant vindt voor de kliniek.

Het verhaal van het carcinoma in situ onderstreept het belang van een multidisciplinaire aanpak in dit soort onderzoek. Pathologen hebben tientallen jaren carcinoma in situ gezien in testikels die waren verwijderd vanwege een kiemceltumor. Het carcinoma in situ blijft namelijk naast de tumor bestaan en kan bij microscopisch onderzoek bijna altijd in het operatiepreparaat worden gevonden. Toch hebben ze de betekenis ervan onvoldoende begrepen. Het was Skakkebæk, geen patholoog maar een specialist op het gebied van infertiliteit bij de man, die de afwijking in de juiste context plaatste omdat hij carcinoma in situ ontdekte in testisbiopten bij mannen die een infertiliteitsprobleem hadden maar geen tumor.

Het is nu al mogelijk om bij patienten met een hoog risico door middel van een biopsie het carcinoma in situ zo vroeg op te sporen dat de ontwikkeling van een tumor kan worden voorkomen door middel van geringe bestraling, zonder de testis op te offeren (21). De diagnostiek door middel van een biopsie is te ingrijpend om op grote schaal te worden toegepast. Verder cytogenetisch en moleculair onderzoek naar de genetische basis van carcinoma in situ, die mogelijk moet worden gezocht in de korte arm van chromosoom 12, geeft wellicht aanknopingspunten voor de ontwikkeling van een methode waarmee in het kader van een bevolkingsonderzoek, jongens vroeg in de puberteit kunnen worden gescreend voor de afwijking. Met zo'n screeningsmethode moet het mogelijk zijn om de ontwikkeling van seminoma en non-seminoma vrijwel altijd te voorkomen.

De Werkgroep Kiemceltumoren

Vanuit Nederland is in het afgelopen decennium een belangrijke bijdrage geleverd aan het onderzoek op het gebied van kiemceltumoren. Een belangrijke reden is naar mijn mening het goede functioneren van de Werkgroep Kiemceltumoren. Deze volsterkt informele werkgroep komt al sinds 1985 in wisselende samenstelling, regelma-

tig samen in het Hubrecht Laboratorium in Utrecht. Participatie wordt op geen enkele andere manier beloond dan door intellectuele voldoening. Eigenlijk een ideaal onderzoeksschooltje zonder overheads. Iedere deelnemer heeft in de loop van de jaren nieuwe expertise ingebracht: telkens "*meer dan meer van hetzelfde*". De werkgroep heeft met inbreng vanuit de ontwikkelingsbiologie, celbiologie, cytogenetica, en moleculaire genetika en met deskundigheid op het gebied van reproductieve endocrinologie en spermatogenese alles in huis voor ondersteuning van celbiologisch onderzoek aan kiemceltumoren. Ik prijs mij gelukkig dat ik als patholoog bij de groep betrokken ben.

In de werkgroep worden ideeën voor nieuwe projecten naar voren gebracht en verder uitgewerkt, met name als ze participatie van meerdere instituten uit het samenwerkingsverband vereisen. De groep heeft een goede werfkracht voor externe financiering zoals dat heet. Regelmatig worden nieuwe subsidies verkregen met name van de Nederlandse Kankerbestrijding (NKB).

Ik wil hier graag van de gelegenheid gebruik maken om de cruciale, stimulerende rol die de NKB in het Nederlandse kankeronderzoek heeft, nadrukkelijk te vermelden. Die rol is bepaald niet alleen financieel ondersteunend. De centrale beoordeling van onderzoeksprojecten door de Wetenschappelijke Raad voor de Kankerbestrijding heeft een belangrijke coördinerende invloed. Onproductieve dubblures in het onderzoek worden voorkomen. Het systeem van toewijzing van subsidies door de NKB bevordert de kwaliteit en de landelijke afstemming van het onderzoek.

Infrastructuur voor oncologisch onderzoek

Met goede plannen kun je weinig beginnen, zelfs als er projectfinanciering voor is, zonder infrastructuur. Bij dit aspect van wetenschappelijk onderzoek ben ik in hoge mate bepaald toen ik op 1 mei 1990 werd aangesteld als wetenschappelijk directeur van de Dr. Daniel den Hoedkliniek.

Ik ben in Rotterdam van de ene dag op de andere betrokken geraakt bij de ontwikkeling en de uitvoering van de plannen om de oncologische activiteiten zo te orkestreren dat "meerwaarde" zou worden bereikt. Het Rotterdamse plan is even sterk als eenvoudig:

combineer de voordelen van de DDHK met de voordelen van de academische oncologie. Deze combinatie kan pas slagen als er integratie plaats vindt van de DDHK in het AZR, echter met behoud van de fysieke concentratie van toponcologische activiteiten (patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs) in een nieuwe behuizing (entiteit), waarin de integrale, multidisciplinaire behandeling van de patiënt met kanker behouden blijft (identiteit). Met dit concept wordt een hogere differentiatiegraad bereikt dan wanneer de DDHK wordt opgelost in het AZR: er ontstaat *"meer dan meer van hetzelfde"*. De onvermijdelijke consequentie van het plan is nieuwbouw voor een kankercentrum in Rotterdam op de lokatie van het AZR, en academisering van de DDHK.

Ervaringen vanuit mijn eigen onderzoek maken het mij makkelijk enthousiast te zijn voor de plannen. Het nieuwe Rotterdamse kankercentrum heeft aan de ene kant via het Integrale Kankercentrum Rotterdam goede, geformaliseerde contacten met specialisten in de regionale ziekenhuizen zonder wier bijdrage het onderzoek onmogelijk is. Aan de andere kant wordt in het derde-echelons kankercentrum de behandeling van zeldzame tumorsoorten, zoals de teratomen en kiemceltumoren in de middellijn van het lichaam, geconcentreerd, zodat ze beschikbaar zijn voor onderzoek. De bundeling van patiëntenzorg en patiëntgebonden onderzoek in de nieuwe entiteit creëert de korte lijnen die noodzakelijk zijn voor de optimale verwerking van het tumormateriaal. Academisering van de DDHK en de organisatorische integratie in AZR en faculteit garanderen optimale ondersteuning door de veelzijdige expertise en de uitgebreide faciliteiten die in Rotterdam bestaan op het gebied van tumorbiologisch onderzoek. Al deze factoren werken in het voordeel van mijn eigen onderzoek. Ze zullen ook profijtelijk zijn voor andere onderzoekers in de DDHK en daarmee indirect de patiëntenzorg ten goede komen.

Van kiemceltumoren naar de Daniel

De weg van kiemceltumoren naar de Daniel den Hoedkliniek loopt via het Hubrecht Laboratorium in Utrecht, waar de werkgroep vergadert. Daar kwam ik in contact kwam met Dick Bootsma, die september 1989 voor het eerst mijn aandacht vestigde op de DDHK.

In zijn functie van lid van de Raad van Commissarissen van de DDHK verzekerde mij later in de sollicitatieprocedure dat de DDHK met mij een groot risico nam. Ik beschouw het als een blijk van vertrouwen dat het bestuur van de Stichting Dr. Daniel den Hoedkliniek mij heeft willen voordragen voor de door de Stichting ingestelde bijzondere leerstoel en dat faculteit en universiteit mij hebben willen benoemen met de leeropdracht "Celbiologische Aspecten van de Onco-pathologie". Ik mag eraan herinneren dat ikzelf met de ingrijpende ontwikkelingen in de Rotterdamse oncologie ook een zeker risico heb geaccepteerd.

Vrienden uit Groningen vragen mij nog af en toe waarom ik eigenlijk ben weggegaan en of ik er geen spijt van heb. Immers, er gaat niets boven Groningen. Het antwoord is eenvoudig. In de samenwerking die ik nog steeds heb met Groningen, en heel speciaal met Bauke de Jong, een echte Fries, heb ik het beste in Groningen behouden. Tegelijk heb ik met mijn enthousiaste medewerker Leendert Looijenga, echt een schaap met vijf poten uit Drente, het beste uit Groningen meegenomen naar Rotterdam. Leendert, het werken met jou en met de andere mensen van LEPO is voor mij een dagelijks weerkerende vreugde.

Ik heb in deze openbare les sterk de nadruk gelegd op mijn onderzoek. Dat betekent niet dat ik de andere taken waarvoor ik gesteld ben lager waardeer. Ik geniet evenzeer van het werk van wetenschappelijk directeur en van de zeer uiteenlopende contacten met heel bijzondere mensen die dat werk met zich meebrengt.

Van de beslissing om weg te gaan uit Groningen hebben wij, ik spreek ook voor mijn gezin, geen spijt. Rotterdam is voor ons wel een ingrijpende verandering, kortom, *"meer dan meer van hetzelfde"*.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Crick F. What Mad Pursuit. A Personal View of Scientific Discovery. Basic Books Inc., New York, 1988, p 17.
2. Wheeler JE. History of teratomas. In: The Human Teratomas. Damjanov I, Solter D, Knowles BB, (eds.). Humana Press, Clifton, NJ, 1983, pp 1-3.
3. Damjanov I. Pathobiology of Human Germ Cell Neoplasia. In: Recent Results in Cancer Research; vol 123. Oosterhuis JW, Walt H, Damjanov I, (eds.) Springer Verlag, Berlin, 1991, pp 1-19.
4. Atkin NB, Baker MC. Specific chromosome change, i(12p), in testicular tumors? Lancet 1982; ii: 1349.
5. Chaganti RSK, Ladanyi M, Samaniego F, Offit K, Reuter VE, Jhanwar SC, Bosl GJ. Leukemic differentiation of a mediastinal germ cell tumor. Genes, Chromosomes & Cancer. 1989; 1: 83-87.
6. Vos A, Oosterhuis JW, De Jong B, Buist J, Schraffordt Koops H. Cytogenetics of carcinoma in situ of the testis. Cancer Genet Cytogenet 1990; 46: 75-81.
7. De Bruin TWA, Slater RM, Geurts van Kessel A, Suijkerbuijk R, Jansen G, De Jong B, Oosterhuis JW. Isochromosome 12p positive pineal germ cell tumor (submitted).
8. Van Echten J, De Jong B, Wiersema J, Schraffordt Koops H, Sleijfer DTh, Oosterhuis JW. Definition of a new entity of malignant extragonadal germ cell tumors (submitted).
9. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med 1977; 87: 293-298.
10. Damjanov I. Editorial. Is seminoma a relative or a precursor of embryonal carcinoma? Lab Invest 1989; 60: 1-3.
11. Oosterhuis JW, Castedo SMMJ, De Jong B, Cornelisse CJ, Dam A, Sleijfer DTh, Schraffordt Koops H. Ploidy of subtypes of primary germ cell tumors of the testis. Pathogenetic and clinical relevance. Lab Invest 1989; 60: 14-21.
12. De Jong B, Oosterhuis JW, Castedo SMMJ, Vos AM, Te Meerman GJ. Pathogenesis of adult testicular germ cell tumors. A cytogenetic model. Cancer Genet Cytogenet 1990; 48: 143-167.
13. Oliver RTD. Clues from natural history and results of treatment supporting the monoclonal origin of germ cell tumors. Cancer Surveys 1990; 9: 333-368.
14. Matsui Y, Zsebo K, Hogan BLM: Derivation of pluripotent embryonic stem cells from primordial germ cells in culture. Cell 1992; 70: 841-847.
15. Looijenga LHJ, Gillis AJM, Van Putten WLJ, Oosterhuis JW. In situ numeric analysis of centromeric regions of chromosomes 1, 12, and 15 of seminomas, nonseminomatous germ cell tumors and carcinoma in situ of the human testis. Lab Invest 1993; 68: 211-219.
16. Berends JC, Schutte SE, Dissel-Emiliani FM van, Rooij DG de, Looijenga LH, Oosterhuis JW. Significant improvement of the survival of seminoma cells in vitro by use of a rat sertoli cell feeder layer and serum-free medium. JNCI 1991; 83: 1400-1403.
17. Olie RA, Looijenga LHJ, Dekker MC, De Jong FH, De Rooij DG, Oosterhuis JW. In vitro survival and proliferation of human seminoma cells (submitted).
18. Solter D. Differential imprinting and expression of maternal and paternal genomes. Annu Rev Genet 1988; 22: 127-146.
19. Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. Lancet 1972; ii: 516-517.
20. Wilms M. Die teratoiden Geschwülste des Hoden, mit Einschluss der sog. Cystoide und Enchondrome. Beit Path Anat Allg Path 1896; 19: 233-366.
21. Von der Maase H, Giwercman A, Skakkebaek NE. Radiation treatment of carcinoma-in-situ of testis. Lancet 1986; i: 624-625.