

Van eenheid naar verscheidenheid

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. MIREILLE BROEDERS

inau-
gurele
rede

Radboud Universiteit



INAUGURELE REDE

PROF. DR. MIREILLE BROEDERS



Het doel van screening is om kanker in een vroeg stadium op te sporen met zo min mogelijk nadelen voor de deelnemers. Een belangrijke vraag is of de bevolkingsonderzoeken naar kanker kunnen worden verbeterd door rekening te houden met de kans van een individuele deelnemer op kanker. Ook andere innovaties, bijvoorbeeld op het gebied van kunstmatige intelligentie, kunnen mogelijk helpen om de screening verder te optimaliseren. Van groot belang daarbij is te onderzoeken of deze innovaties acceptabel zijn voor de doelgroep, dus de mensen die voor screening worden uitgenodigd, en voor professionals in de zorg. Communicatie speelt daarbij een belangrijke rol. In haar oratie schetst Mireille Broeders een toekomstbeeld van het bevolkingsonderzoek borstkanker, waarin het bevolkingsonderzoek meer gepersonaliseerd, dus op maat, wordt aangeboden. Dat levert een uitdagende puzzel op waar Broeders zich de komende jaren voor wil inzetten, samen met andere onderzoekers en stakeholders, want – aldus haar motto – onderzoek doe je nooit alleen!

Mireille Broeders (1970) studeerde Gezondheidswetenschappen aan de Radboud Universiteit. Ze raakte voor het eerst betrokken bij kankerscreening tijdens haar promotieonderzoek in Nijmegen, waarin ze de impact evalueerde van het Nijmeegse borstkankerscreeningsprogramma, dat al halverwege de jaren zeventig van de vorige eeuw tot stand kwam. In de afgelopen tien jaar heeft ze een onderzoekslijn ontwikkeld om de meerwaarde te bepalen van gepersonaliseerde en op risico gebaseerde benaderingen ten opzichte van de huidige kankerscreeningprogramma's, die op leeftijd zijn gebaseerd. Daarbij ligt de nadruk op borstkankerscreening. Daarnaast is zij verbonden aan het Landelijk Expertisecentrum voor Bevolkingsonderzoek in Nijmegen, waar zij met haar onderzoek een bijdrage levert aan het borgen en verder verbeteren van de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek borstkanker.

Radboud Universiteit



VAN EENHEID NAAR VERSCEIDENHEID

Van eenheid naar verscheidenheid

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Personalized Cancer Screening aan de Faculteit der Medische Wetenschappen van de Radboud Universiteit en het Radboudumc op vrijdag 14 oktober 2022

door prof. dr. Mireille Broeders

Opmaak en productie: Radboud Universiteit
Fotografie omslag: Bert Beelen
Afbeelding op pagina 9: Chervil en Kiirurri

© Prof. dr. Mireille Broeders, Nijmegen, 2022

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Meneer de rector magnificus,
Gewaardeerde aanwezigen en toehoorders,*

SCREENING OP MAAT

Het jaar 2020 was een bijzonder jaar, in veel opzichten. Het was namelijk het jaar waarin ik 50 werd. Een feestje zat er door de coronapandemie helaas niet in. Ik mocht deze mijlpaal maar met vijf personen vieren. Ook het feestje ter gelegenheid van mijn benoeming als hoogleraar, per 1 mei 2020, kon ik jammer genoeg niet vieren.

2020 was ook het jaar dat ik een bepaalde brief had moeten ontvangen. Maar die brief viel een jaar later op de mat, ook door corona. Een brief met 5 gekleurde ringen erop. Helaas, geen uitnodiging voor de Olympische Spelen, daar ligt mijn talent niet. Deze brief kwam met een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek borstkanker, waar de 5 ringen staan voor de 5 screeningsregio's in ons land. Een bevolkingsonderzoek waar ik al meer dan 25 jaar onderzoek naar doe, maar waar ik nog te jong voor was om uitgenodigd te worden. Nu stond ik voor het eerst zelf voor de keuze of ik mee ging doen aan dit bevolkingsonderzoek. Daar heb ik niet lang over nagedacht, ik ging meedoen. Want ik vind dat we in Nederland een goed bevolkingsonderzoek hebben. Tegelijkertijd ben ik ook een onderzoeker. En wat mij in onderzoek drijft is de vraag of het nog beter kan. Ik denk van wel, en ik verwacht dat we in de nabije toekomst naar een bevolkingsonderzoek gaan dat veel meer op maat is, dus afgestemd op de individuele vrouw.

Waarom is dat belangrijk? Stel, je bent zoals ik 50 geworden. Dan krijg je vanaf dat moment elke twee jaar een uitnodiging voor een borstfoto. Dat geldt voor mij, maar ook voor de buurvrouw van 74. Maar is dat wel logisch? We weten heel goed dat vrouwen op allerlei manieren van elkaar verschillen, ook in hun kans om borstkanker te krijgen. Alleen gebruiken we die kennis niet. Alle vrouwen tussen de 50 en 75 jaar krijgen dezelfde uitnodiging en dezelfde screening. Zou het niet beter zijn om rekening te houden met het individuele risico op borstkanker van deze vrouwen? Kunnen we daarmee zorgen dat de voordelen van de screening groter worden en de nadelen kleiner? Want screening heeft niet alleen voordelen. We willen vrouwen met borstkanker zo vroeg mogelijk vinden en behandelen, maar daar kleven ook nadelen aan. Het kan bijvoorbeeld gebeuren dat een vrouw vanuit de screening naar het ziekenhuis wordt verwezen, maar dat er geen borstkanker wordt gevonden. Ze heeft dan wel allerlei onderzoeken ondergaan, met alle ongerustheid waarmee dat gepaard gaat.

Uiteindelijk gaat het om de balans tussen de voor- en de nadelen van screening. Kunnen we die verder verbeteren als we meer op maat gaan screenen? Willen we daar een antwoord op kunnen geven, dan moeten we eerst twee belangrijke vragen beantwoorden:

- 1) Wat is het individuele risico op borstkanker van een vrouw?
- 2) Welke screeningsstrategie past bij dat risico?

Ik ga verderop nader in op deze twee vragen en hoe ik die denk te kunnen beantwoorden voor het bevolkingsonderzoek borstkanker. Vergelijkbare vragen kun je in principe stellen voor alle bevolkingsonderzoeken naar kanker die we al hebben of die nog gaan starten. Waarom kies ik dan specifiek voor het bevolkingsonderzoek borstkanker? Dat doe ik omdat screening op borstkanker als een van de eerste bevolkingsonderzoeken werd ingevoerd. Het programma bevindt zich in een stabiele fase en we weten inmiddels veel over de resultaten ervan. Dat geeft ruimte om te onderzoeken of en hoe het nog beter kan. Wat we hieruit leren, vindt vervolgens ongetwijfeld zijn weg naar de andere bevolkingsonderzoeken en krijgt daar waarschijnlijk ook veel sneller een plek, omdat de kennis en ervaring er dan al zijn. Vergelijk het maar met speelgoed dat je koopt voor je oudste kind op een leeftijd waarop het er in jouw ogen aan toe is; vervolgens kom je erachter dat kind nummer twee of drie al veel eerder met dat speelgoed aan de haal gaat.

Maar voor ik u meer ga vertellen over mijn toekomstbeeld, screening op maat, wil ik u meenemen in het huidige bevolkingsonderzoek borstkanker. Ook in het huidige bevolkingsonderzoek zijn we namelijk bezig om te kijken hoe we de verschillende stappen nog verder kunnen verbeteren.

HET SCREENINGSONDERZOEK

Terug dus naar de eerste stap, de brief die bij mij op de mat viel. Ja, ik wilde meedoen en heb dus een afspraak gemaakt. Om eerlijk te zijn was ik vooral benieuwd hoe ik het onderzoek zou ervaren. Als ik benaderd word voor een interview is de eerste vraag vaak waarom er nog geen pijnloze screening is. De populaire vrouwenbladen gaan vaak nog een stap verder met berichten over 'de martelgang' of 'pijnlijke pletsessie' die vrouwen moeten ondergaan om een borstfoto te laten maken. Het levert pakkende koppen op. Maar het zorgt er ook voor dat vrouwen de screeningseenheid al binnenkomen met het idee 'dat het wel pijn zal doen', terwijl dat voor de meeste vrouwen helemaal niet waar is. Als onderzoeker heb ik echt moeite met die berichten. We hebben in verschillende studies gevraagd naar de pijn die vrouwen hebben ervaren bij het maken van de borstfoto. Op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (de ergst denkbare pijn) vinden we een gemiddelde score van rond de 4. Dat kan nog steeds betekenen dat er vrouwen zijn die een 10 hebben gegeven. Maar het kunnen er niet heel veel zijn. Als ik zelf een cijfer had moeten geven, zou ik een 3 hebben gescoord. Het is geen leuk onderzoek, maar ik vond het prima te doen. Mijn ervaring is ook dat het enorm helpt als de screeningsmedewerker die het onderzoek uitvoert je goed voorbereidt op wat er gaat komen. Dus laten we ophouden met die indianenverhalen over de 'pletterette', want daarmee helpen we elkaar niet. Dan beloof ik dat we doorgaan met onze studies, om te kijken of we het screeningsonderzoek comfortabeler kunnen maken voor de vrouwen die het wel heel pijnlijk vinden.

DE BEOORDELING VAN DE BORSTFOTO

De tweede stap in het bevolkingsonderzoek is het beoordelen van de borstfoto. Die stap speelt zich buiten het zicht van de deelnemer af. De screeningsmedewerker die de foto had gemaakt kon mij wel vertellen dat de foto gelukt was, maar niet of er iets verdachts op te zien was. Dus in de week na mijn screeningsonderzoek kreeg ik weer een brief met 5 ringen erop, gelukkig met een goede uitslag: er waren op de foto's 'geen aanwijzingen gevonden voor borstkanker'. Voor deze uitslag hebben twee radiologen naar mijn foto gekeken. Waarom twee? Simpelweg omdat twee meer zien dan één. Screeningsradiologen doen dit voor alle screeningsonderzoeken in Nederland, bijna één miljoen vrouwen per jaar. Dat is dus best een tijdrovende klus. Radiologen gaan in de borstfoto op zoek naar aanwijzingen voor borstkanker. Alleen een foto geeft de radiologen echter vaak onvoldoende informatie om met zekerheid te kunnen zeggen dat er borstkanker aanwezig is. Ze moeten dus elke keer de afweging maken of een afwijking die ze zien verdacht genoeg is om de vrouw naar het ziekenhuis te verwijzen. Om hoeveel vrouwen gaat het dan eigenlijk? Stel, we hebben 1000 vrouwen die het screeningsonderzoek ondergaan. Bij 24 van deze 1000 vrouwen vinden de radiologen een afwijking verdacht genoeg om deze vrouwen te verwijzen. Van deze 24 vrouwen wordt in het ziekenhuis bij 7 vrouwen de diagnose borstkanker gesteld. Bij de resterende 17 vrouwen, wordt geen borstkanker gevonden. Deze laatste groep vrouwen, bij wie het vals alarm blijkt te zijn, maar die wel allerlei onderzoeken hebben moeten ondergaan en zich ongerust hebben gemaakt, willen we zo klein mogelijk houden.

Daarom zijn we ook voor deze stap in het bevolkingsonderzoek, het beoordelen van de borstfoto's, op zoek naar verbeteringen. Dat doen we bijvoorbeeld in het aiREAD-project, onder leiding van Ioannis Sechopoulos, waarin we onder andere proberen uit te zoeken hoe de koppels van radiologen die dezelfde set foto's beoordelen, het beste kunnen worden samengesteld. Moet een radioloog die veel vrouwen naar het ziekenhuis verwijst bijvoorbeeld gekoppeld worden aan een radioloog die ook veel verwijst of juist niet? Een andere vraag in dit project is welke informatie een radioloog kan helpen bij het beoordelen. Informatie die bijvoorbeeld ook door een computer kan worden gegeven. Want een computer kan in de borstfoto misschien al vroege tekenen van borstkanker vinden die voor het oog van de radioloog nog niet of nog niet duidelijk te zien zijn. Misschien kan de computer ook al inschatten wat voor soort borstkanker er gevonden zal worden. In het IMAGINE-project onderzoeken we of de computer kan voorspellen of er een levensbedreigende borstkanker gevonden zal worden of juist een borstkanker die niet agressief is. Een levensbedreigende kanker wil je natuurlijk zo vroeg mogelijk vinden en behandelen. Maar van een niet-agressieve borstkanker zou een vrouw misschien haar hele leven nooit last hebben gekregen. Dan spreken we van overdiagnose en overbehandeling. Je hebt dan eigenlijk geen voordeel van de diagnose en de behandeling, maar ervaart er wel de nadelen van.

COMPUTERS IN HET BEVOLKINGSONDERZOEK

Het inzetten van een computer als informatieleverancier in het bevolkingsonderzoek, dat wil zeggen, het inzetten van kunstmatige intelligentie, levert ook nieuwe vragen op. Mag of kan een computer ook in zijn eentje een borstfoto beoordelen? Of moet er toch altijd een radioloog meekijken? Hoe zeker willen we weten dat de computer de juiste informatie geeft? Deze vragen kunnen we beantwoorden als we weten of het 'veilig' is dat de computer de foto beoordeelt of een voorspelling geeft. Maar dat betekent wat mij betreft niet dat de computer perfect moet zijn. Want radiologen zijn ook niet perfect. We moeten uitzoeken hoe de computer en de radioloog het beste kunnen samenwerken. Daar is onderzoek voor nodig. Daarnaast moeten wij het acceptabel vinden dat we de computer beslissingen laten nemen. En met 'wij' bedoel ik dan niet alleen de vrouwen die uitgenodigd worden, maar ook de professionals die in de screening werken en de beleidsmakers die verantwoordelijk zijn voor het bevolkingsonderzoek. Er zijn nog belangrijke stappen te zetten om ervoor te zorgen dat kunstmatige intelligentie ook echt zijn weg naar de samenleving en naar de zorg gaat vinden. Ook binnen de bevolkingsonderzoeken zullen we ons daarop moeten voorbereiden.

WAT LEVERT HET HUIDIGE BEVOLKINGSONDERZOEK ONS OP?

Hoe doen we het nu eigenlijk in Nederland? Die miljoen screeningsonderzoeken per jaar, en dus twee miljoen beoordelingen, wat leveren die ons op?

We bereiken daarmee dat we elk jaar rond de 6500 vrouwen met borstkanker eerder vinden dan de vrouw zelf gedaan zou hebben, omdat we met screening in staat zijn om borstkanker te ontdekken voordat de vrouw klachten krijgt en zelf naar de huisarts gaat. Als de diagnose borstkanker eerder wordt gesteld, kan de behandeling ook eerder starten. Dat betekent over het algemeen een minder intensieve behandeling en een betere overlevingskans voor de vrouw. Dankzij de screening overlijden er in Nederland naar schatting elk jaar 1000 vrouwen minder aan borstkanker. Zoals eerder uitgelegd, vinden we echter ook vrouwen met borstkanker die zonder screening nooit aan het licht was gekomen, bijvoorbeeld omdat deze kanker heel langzaam groeit en geen klachten geeft, of omdat deze vrouwen aan iets anders overlijden voordat ze klachten ontwikkelen. Omdat we op het moment van de diagnose niet weten voor welke vrouwen dit precies opgaat, gaan we deze vrouwen behandelen en is er dus sprake van overbehandeling. Naar schatting gaat het hierbij in Nederland om 650 vrouwen per jaar.

Er zijn ook andere nadelen. Ik heb al genoemd dat sommige vrouwen naar het ziekenhuis worden verwezen vanwege een verdachte afwijking op de screeningsfoto, maar uiteindelijk geen borstkanker blijken te hebben. Daarnaast vinden we niet alle borstkankers bij de screening: 1 op de 4 borstkankers wordt tussen twee screeningsronden in gevonden. Het is dus belangrijk dat we de voor- en nadelen goed tegen elkaar afwegen. Voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek borstkanker vind ik dat de balans gunstig is, maar dat is niet iedereen met mij eens. Er zijn ook onderzoekers die al jaren claimen

dat borstkankerscreening nauwelijks voordeel oplevert en wel veel nadelen. Wat mij daarbij opvalt, is dat die onderzoekers zelden geïnteresseerd zijn in een open dialoog over de feiten en er soms zelfs een persoonlijk conflict van maken. Ik vind dat je van echte onderzoekers anders mag verwachten. Verschil van mening is prima, maar iemand beschuldigen van bijvoorbeeld 'leugens' en 'fake science' niet.

WAAROM SCREENING OP MAAT?

Moet het bevolkingsonderzoek dan anders of niet? Ik vind van wel. Want ook al gaat het goed, we kunnen beter. Daar wil ik me met mijn onderzoek naar screening op maat op richten. Want vrouwen tussen de 50 en 75 jaar hebben niet allemaal hetzelfde risico op borstkanker. Daar moeten we dus rekening mee houden.

Hoe zou de screening er dan uit komen te zien? Daarvoor wil ik u meenemen naar de toekomst; een toekomst die we nog niet kennen, maar waar ik wel een aantal voorspellingen over wil doen. Maar eerst even een zijstap. Zijn er hier in de zaal mensen die het leuk vinden om legpuzzels te maken? Steek uw hand even omhoog. En wie van u maakt wel eens een Wasgij-puzzel? Dan snapt u misschien al wat ik bedoel met het doen van voorspellingen. Voor de niet-legpuzzelaars onder u: 'Wasgij' klinkt wel Nederlands, maar is het niet. Wasgij is 'jigsaw' (het Engelse woord voor puzzel), maar dan van achteren naar voren gelezen. Deze puzzels zijn anders, want je hebt je eigen verbeelding nodig om



ze op te lossen, en dat is precies waarom ik ze zo leuk vind. Normaal gesproken kijk je op de doos en weet je hoe een puzzel eruit gaat zien. Maar op de doos van een Wasgij-puzzel staat alleen maar een groep mensen die ergens naar kijken en daar bijvoorbeeld van schrikken of om moeten lachen. Je hebt dan je eigen fantasie nodig om te bedenken wáár ze precies naar kijken, want dat is de afbeelding die je gaat maken. Ik heb een hele stapel van deze puzzels op zolder staan. Het duurt steeds wel even voor je een idee hebt van de uiteindelijke puzzel die je moet gaan leggen. Gelukkig gaat het bij dit soort puzzels dan om een tijdsbestek van een paar dagen of weken. De grotere puzzel van screening op maat vraagt om veel meer geduld. Het zal zeker nog jaren duren voor we deze puzzel compleet hebben. Maar ik ga toch een poging wagen.

HOE ZIET SCREENING OP MAAT ERUIT?

Hoe zou het bevolkingsonderzoek eruit kunnen zien tegen de tijd dat ik 70 ben, dus over zo'n twintig jaar? Laten we weer beginnen met de eerste stap in het programma, de uitnodiging. Ik kan me eigenlijk niet voorstellen dat ik tegen die tijd nog een brief op de mat zal zien vallen. Het lijkt me veel meer voor de hand liggen dat ik dan een app op mijn telefoon heb die me vertelt wanneer ik weer aan de beurt ben voor de screening. Wat gaat die app mij dan vertellen? Ik kom dan weer terug op de twee vragen die ik ook aan het begin van mijn verhaal heb gesteld:

- 1) Wat is mijn risico op borstkanker?
- 2) Welke screeningsstrategie past het beste bij mijn risico?

Wanneer ik die volgende uitnodiging voor het screeningsonderzoek krijg en hoe dat onderzoek er uitziet, zal dus afhangen van mijn risico op borstkanker. Als ik een hoge kans heb om borstkanker te krijgen, dan word ik bijvoorbeeld vaker uitgenodigd. Waarschijnlijk hoef ik tegen die tijd geen borstfoto meer te laten maken, maar kan ik gewoon thuis een test doen om te bepalen of ik borstkanker heb. Als ik juist een kleine kans heb om borstkanker te krijgen, dan word ik bijvoorbeeld minder vaak uitgenodigd, zodat er meer tijd tussen twee screeningsonderzoeken zit. U vraagt zich nu misschien af of die laatste situatie wel eerlijk is. Waarom zou ik dan minder screening krijgen, terwijl andere vrouwen juist meer screening krijgen? Het antwoord ligt weer in de balans. Als mijn kans op borstkanker klein is, dan is er voor mij weinig voordeel te halen bij de screening. De nadelen blijven echter hetzelfde, want elke screeningstest die ik doe kan een uitslag geven die achteraf niet blijkt te kloppen. Door rekening te houden met het risico op borstkanker willen we zorgen dat de voordelen en de nadelen nog beter in balans zijn.

HET RISICO OP BORSTKANKER VOORSPELLEN

Ik wil nu wat dieper ingaan op de eerste vraag: wat is mijn risico op borstkanker? Mijn voorspelling is zoals gezegd dat in de toekomst het risico op borstkanker een belangrijke rol gaat spelen in het bevolkingsonderzoek. Dat klinkt mooi, maar hoe weet die app

nou wat mijn risico op borstkanker is? Waar komt die informatie vandaan? Om die vraag te beantwoorden, moet ik u eerst wat meer vertellen over factoren die het risico op borstkanker bepalen en kunnen beïnvloeden.

Er zijn vormen van kanker waarbij er duidelijk één factor uitspringt die een groot deel van het risico bepaalt. Denk bijvoorbeeld aan roken en longkanker. Voor borstkanker is het helaas niet zo simpel. Er zijn veel factoren die het risico op borstkanker een beetje verhogen, maar iedere factor levert maar een kleine bijdrage aan het uiteindelijke risico. U kunt dan bijvoorbeeld denken aan vroeg ongesteld worden, laat je eerste kind krijgen of geen kinderen krijgen, genetische factoren, veel klierweefsel in de borst hebben, overgewicht, alcohol drinken en weinig bewegen. Op sommige factoren heb je zelf geen invloed, maar er zijn ook factoren waar je wel zelf iets aan kunt doen. Als u het laatste deel van het rijtje risicofactoren hebt onthouden, namelijk overgewicht, alcohol en lichaamsbeweging, dan zal het duidelijk zijn dat een gezonde leefstijl belangrijk is. Dat geldt voor heel veel ziekten en aandoeningen en ook voor borstkanker.

Als ik mijn risico op borstkanker wil weten, dan zijn al deze factoren belangrijk. Daar zouden we informatie over kunnen verzamelen, bijvoorbeeld via een vragenlijst in de app of via je smartwatch. Maar hoe breng je al die informatie dan bij elkaar? Daarvoor maken we gebruik van modellen die de informatie over alle risicofactoren omrekenen naar de kans om borstkanker te krijgen. We noemen die modellen ook wel risicopredictiemodellen. Eigenlijk zijn die helemaal niet zo nieuw. Dit soort modellen wordt al langer gebruikt, bijvoorbeeld in de voorlichting over erfelijkheid aan mensen bij wie kanker veel voorkomt in de familie en die graag willen weten wat hun risico is. Wat wel nieuw is, is dat we deze modellen nu ook willen gebruiken in het bevolkingsonderzoek. Dat brengt een aantal nieuwe uitdagingen met zich mee.

WAT IS ER NODIG OM HET RISICO TE VOORSPELLEN?

We weten niet veel over de vrouwen die we uitnodigen voor het bevolkingsonderzoek en dat is op dit moment ook niet van belang voor de screening. Maar als we het risico van vrouwen op borstkanker willen bepalen, is er veel meer informatie nodig. Daarom ben ik in 2014 de PRISMA-studie gestart, in nauwe samenwerking met het Universitair Medisch Centrum Utrecht, het Nederlands Kanker Instituut, het Erasmus MC, het Landelijk Expertisecentrum voor Bevolkingsonderzoek en vier regionale screeningsorganisaties. Voor deze studie vroegen we aan vrouwen die meededen aan het bevolkingsonderzoek borstkanker of ze ons informatie over alle belangrijke risicofactoren wilden geven. Voor veel factoren kon dat via een vragenlijst op internet. Maar we hebben ook toestemming gevraagd om de borstfoto's van de PRISMA-deelnemers op te slaan voor de studie zodat we daarin de hoeveelheid klierweefsel in de borst, ook wel borstdensiteit genoemd, kunnen bepalen. Een hoge borstdensiteit is namelijk een belangrijke risicofactor voor borstkanker, maar zorgt er ook voor dat

borstkanker minder makkelijk gezien wordt op een borstfoto. Daarnaast hebben we aan een kleinere groep vrouwen gevraagd of ze bloed of speeksel wilden geven voor de PRISMA-studie. Daarmee willen we gaan kijken naar kleine variaties in de genen die iets kunnen zeggen over het risico op borstkanker. Er wordt ook al veel onderzoek gedaan naar stofjes in het bloed, zogenaamde biomarkers, zoals tumor-DNA, die mogelijk de kans op borstkanker kunnen voorspellen. Die zouden bijvoorbeeld in de toekomst de basis kunnen vormen voor de thuistest die ik eerder noemde. Ook daar gaan we binnenkort in de PRISMA-studie naar kijken.

Alle informatie die we bij deze vrouwen hebben verzameld kun je in zo'n risicopredictiemodel stoppen om te voorspellen wie er borstkanker zal krijgen. En als je dan bijhoudt bij welke vrouwen er inderdaad borstkanker wordt gevonden in de jaren erna, dan weet je hoe goed dat model werkt.

Wat hebben we dan uiteindelijk verzameld in de PRISMA-studie? We hebben van meer dan 67.000 vrouwen de borstfoto opgeslagen, bijna 39.000 vrouwen hebben de vragenlijst ingevuld en iets meer dan 10.000 vrouwen hebben bloed of speeksel afgestaan. Dat zijn enorme aantallen en ongelooflijk veel informatie. Daar is het PRISMA-team al druk mee bezig, maar er is nog heel veel werk te doen. De voorlopige resultaten laten zien dat de verschillende al bestaande risicopredictiemodellen nog niet zo goed in staat zijn om onderscheid te maken tussen vrouwen met en zonder borstkanker. Maar we denken dat deze modellen verbeterd kunnen worden door nieuwe informatie toe te voegen, bijvoorbeeld over borstdensiteit, kleine variaties in genen en mogelijk biomarkers.

Het kan echter ook zijn dat de risicofactoren uit de bestaande modellen niet de beste voorspelling geven. In de afgelopen jaren is er ook veel onderzoek gedaan naar het voorspellen van het risico op borstkanker, waarbij gekeken wordt naar de informatie in de borstfoto. Ook dit zijn predictiemodellen, waarbij met behulp van kunstmatige intelligentie gezocht wordt of er in een borstfoto aanwijzingen zijn voor borstkanker. Heb ik dan al dat werk met mijn PRISMA-team voor niets gedaan? Zeker niet! De PRISMA-studie is uniek in Nederland en gaat ons heel veel waardevolle informatie opleveren. Wat deze nieuwe ontwikkelingen laten zien, is dat de wetenschap niet op één paard wedt. En dat is maar goed ook, want je weet van tevoren nooit wat de grootste winst oplevert. Misschien blijkt wel dat juist de combinatie van kunstmatige intelligentie en een aantal risicofactoren de kans op borstkanker het beste kan voorspellen. Dat blijft de komende jaren nog zeker een vraag die niet alleen mij, maar ook veel andere onderzoekers zal bezighouden.

HET BEPALEN VAN DE BESTE SCREENINGSSTRATEGIE

Kan ik nu toch al meer zeggen over de toekomst, over hoe screening er straks uitziet? Laat ik ervan uitgaan dat we erin slagen om het risico op borstkanker op een goede manier in te schatten. Dan komt de tweede vraag die ik eerder heb gesteld. Als ik weet

wat mijn risico op borstkanker is, hoe gaat de screening er dan voor mij persoonlijk uitzien? Om dat te kunnen bepalen ligt er ook nog een taak voor onderzoekers. Ik hoop dat we op mijn 70ste een biomarkertest hebben die ik gewoon thuis kan doen. Maar voorlopig is beeldvorming nog de eerste test.

We weten dat een borstfoto een goede screeningstest is voor een groot deel van de vrouwen die aan het bevolkingsonderzoek borstkanker meedoen. Maar we weten ook dat een borstfoto voor sommige vrouwen niet zo'n goede test is. Dat geldt vooral voor vrouwen met veel klierweefsel in de borst. Dit heb ik al eerder genoemd, maar ik wil dat graag nog wat verder uitleggen. Klierweefsel zie je op de borstfoto als een wit gekleurd gebied en vetweefsel als een zwart gebied. Borstkanker zie je ook als een wit gekleurd gebied. Dat maakt het voor een radioloog moeilijker om in een borst met veel klierweefsel een al aanwezige borstkanker te herkennen. Andere beeldvormende technieken zijn daar veel beter in, dus waarom gebruiken we die niet?

Voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel

We weten uit de DENSE-studie, geleid door Carla van Gils van het UMC Utrecht, dat een MRI met contrastvloeistof bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel veel beter in staat is om een borstkanker op te sporen dan een borstfoto. De DENSE-studie laat ook zien dat er bij gebruik van MRI minder vrouwen met borstkanker gevonden worden tussen twee screeningsronden in. Maar ook de MRI heeft nadelen. Vergelijken met de borstfoto worden meer vrouwen naar het ziekenhuis verwezen bij wie na aanvullend onderzoek geen borstkanker wordt gevonden. Daarnaast leidt een MRI vaker tot overdiagnose en overbehandeling dan het huidige programma. Het zijn vooral deze nadelen, maar ook de hogere kosten, die de minister van VWS hebben doen besluiten dat de tijd nog niet rijp is om MRI op te nemen in het bevolkingsonderzoek voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel. In plaats daarvan wil de minister, op advies van de Gezondheidsraad, eerst weten of een borstfoto met contrastvloeistof voor deze vrouwen een goed alternatief zou kunnen zijn. Deze aanpak lijkt veel op de borstfoto die we al gebruiken, maar het verschil is dat er van tevoren een contrastmiddel wordt ingespoten, vergelijkbaar met de MRI. Dit contrastmiddel kan, net als bij de MRI, aanwijzen waar mogelijk een kanker zit in de borst. Maar ook aan dit onderzoek zitten nadelen en u voelt vast al aankomen dat er dus eerst een studie moet worden uitgevoerd om zowel de voor- als nadelen van deze techniek goed in kaart te brengen en die te vergelijken met de MRI en de gewone borstfoto. Hoe zinvol dit ook is, zo'n studie gaat wel weer jaren duren, zonder duidelijkheid over wat deze nu precies aan bewijs moet leveren om wel een afgewogen keuze te kunnen maken. En in de tussentijd gebeurt er niets. Want recent heeft de minister besloten om geen tijdelijke MRI-screening mogelijk te maken, met name vanwege capaciteitsproblemen. Ik vind dat een enorme teleurstelling; vrouwen met zeer dicht borstweefsel moeten nu nog langer wachten op een screeningsonderzoek dat bij hen past.

Voor alle vrouwen die meedoen aan screening

Zijn er voor vrouwen zonder zeer dicht borstweefsel nog andere, nieuwe screeningstests die mogelijk deel gaan uitmaken van het bevolkingsonderzoek? Zo ja, voor wie zijn die dan geschikt? Op de korte termijn zie ik één screeningstest die de borstfoto zou kunnen vervangen voor alle vrouwen die meedoen aan het bevolkingsonderzoek. Dat is de tomosynthese. Eigenlijk is dat ook een borstfoto, maar in plaats van één foto worden er wel 50 of 60 foto's gemaakt met een zeer lage stralingsdosis. Uit deze beelden worden dan plakjes gemaakt, waardoor je een soort driedimensionaal beeld van de borst krijgt. Aan de hand van dit beeld kan de radioloog makkelijker zien of er afwijkingen in de borst zijn. Uit buitenlandse studies weten we dat er dan ook vaker borstkanker gevonden wordt. Maar wat we nog niet weten, is hoeveel vrouwen er naar het ziekenhuis zouden worden verwezen zonder dat er borstkanker wordt gevonden. Daarnaast is nog onduidelijk of borstkanker met behulp van tomosynthese echt in een eerder stadium gevonden wordt, waardoor bij minder vrouwen borstkanker in een laat stadium of tussen twee screeningsronden in wordt aangetroffen.

Een nadeel van tomosynthese is dat screeningsradiologen veel meer beelden moeten lezen dan bij een gewone borstfoto. Dit betekent dat ze veel meer tijd kwijt zijn aan de beoordeling. We moeten dus op zoek naar een efficiëntere manier om deze beelden te lezen, zodat we niet heel veel extra screeningsradiologen nodig hebben. Een optie is om te kijken of de computer ook tomosynthese-beelden kan lezen, bijvoorbeeld ter vervanging van een van de twee radiologen. Dat zijn allemaal vragen die we voor het Nederlandse bevolkingsonderzoek gaan beantwoorden in de STREAM-studie. De voorbereidingen voor deze studie zijn in volle gang. In 2023 hopen we te kunnen starten met het uitnodigen van vrouwen voor deze studie.

EEN UITDAGENDE PUZZEL

Ik heb laten zien dat er nog veel onderzoek nodig is om te achterhalen welke screeningstest het beste aansluit bij vrouwen met een bepaald risico op borstkanker of een bepaalde borstdensiteit. Op de korte termijn zullen dit vooral beeldvormende technieken zijn, zoals ik net heb beschreven. Maar als we goede biomarkers kunnen vinden, bijvoorbeeld in het bloed, dan komen er ook andere tests in beeld voor de screening, net als bij andere vormen van kanker. Ik noemde eerder ook al de optie dat vrouwen bij een laag risico op borstkanker minder vaak voor het bevolkingsonderzoek worden uitgenodigd. Het bevolkingsonderzoek kan ook op maat worden gemaakt door de start- en de stopleeftijd voor screening te variëren of door het screeningsinterval langer of korter te maken dan twee jaar. En dan is er ook nog de mogelijkheid om bij deze opties kunstmatige intelligentie in te zetten om het risico op borstkanker te voorspellen en de screeningsradioloog te ondersteunen of misschien zelfs te vervangen.

WAT IS ER NOG MEER NODIG?

Ik heb nu de twee belangrijkste vragen met u besproken die beantwoord moeten worden als we rond mijn 70ste een screeningsprogramma op maat willen hebben: hoe kan mijn risico op borstkanker worden bepaald? En wat is voor mij dan de beste screeningstrategie? Ik denk dat u inmiddels wel doorhebt dat die twee vragen alleen al een ingewikkelde en uitdagende puzzel opleveren. Maar zijn we er dan? Zijn dit alle vragen waar we een antwoord op moeten vinden? Dat denk ik niet. Er ontbreken nog meer stukjes van de puzzel, dus moeten we nog meer vragen beantwoorden, bijvoorbeeld:

- Wat zijn de resultaten van screening op maat op de lange termijn?
- Wat kost zo'n programma?
- Willen vrouwen wel meedoen aan screening op maat?
- Hoe gaat de organisatie van het bevolkingsonderzoek er dan uitzien?

De eerste vraag gaat over de resultaten op de lange termijn – hoeveel borstkankeroverlijdens kunnen we voorkomen en bij hoeveel vrouwen is er sprake van overdiagnose en overbehandeling? Als we deze resultaten in een studie willen bepalen, dan zijn we zeker 10 tot 15 jaar bezig. Gezien het aantal mogelijke variaties zouden we niet één studie, maar misschien wel 15 studies moeten uitvoeren. Bovendien kunnen er in de tussentijd weer nieuwe screeningstests in beeld komen. Want de ontwikkelingen in de gezondheidszorg gaan razendsnel. Wat nu nieuw is, kan over vijf jaar compleet achterhaald zijn. Kortom, we hebben een efficiëntere manier nodig om de voor- en de nadelen van screening op maat op de lange termijn te kunnen bepalen. Dat doen we in Nederland vaak met een model dat is ontwikkeld door de groep van Harry de Koning in het Erasmus MC in Rotterdam. Met dit model, dat MISCAN wordt genoemd, kun je simuleren wat er in een grote groep vrouwen gebeurt als zij niet gescreend worden en wat er gebeurt als zij wel gescreend worden. Zo kunnen we voor allerlei screeningstrategieën inzicht krijgen in de voor- en de nadelen ervan op de lange termijn.

MISCAN kan ook de tweede vraag beantwoorden, namelijk wat een screeningsprogramma op maat gaat kosten en hoe kosteneffectief zo'n programma is. Ik vind dat we daarbij moeten voorkomen dat screening op maat gezien wordt als een bezuiniging op de kosten voor screening.

Dan kom ik bij de derde openstaande vraag: wat vinden vrouwen van screening op maat? We kunnen wel een prachtig bevolkingsonderzoek op maat inrichten, maar wat als vrouwen dat niet willen? Waar nu iedere vrouw hetzelfde aanbod krijgt, zullen er straks verschillen zijn. Het kan zijn dat ik eerder of later word uitgenodigd dan mijn buurvrouw of dat mijn buurvrouw een andere screeningstest krijgt dan ik. Voor ons allebei geldt dat de screeningsstrategie is afgestemd op ons eigen risico op borstkanker en dus voor ons allebei de optimale strategie is, maar voelt dat wel zo? Linda Rainey heeft daar voor haar promotieonderzoek een aantal belangrijke studies naar uitgevoerd. Daardoor weten we dat van deelnemers aan de PRISMA-studie ongeveer 80 procent

haar risico op borstkanker wil weten. Dat betekent dus ook dat we voor 20 procent van de vrouwen geen screeningstrategie op maat kunnen bepalen, omdat zij hun risico niet willen weten. Vrouwen geven verder aan dat ze willen begrijpen waaróm hun risico hoger of lager is dan gemiddeld, welke factoren daaraan bijdragen en wat ze zelf kunnen doen om hun risico te verlagen. Daarnaast is duidelijk dat vrouwen met een hoger risico een intensiever screeningsprogramma waarschijnlijk wel acceptabel vinden. Maar nemen vrouwen met een lager risico ook genoeg met minder screening? Daar ligt de uitdaging. Communicatie en informatie zullen heel belangrijk worden als we screening op maat in de praktijk willen gaan brengen.

Dat brengt ons tot slot bij de vierde vraag, hoe gaat de organisatie van een bevolkingsonderzoek op maat er uitzien? We weten nog niet precies welke informatie we nodig hebben om het risico op borstkanker te schatten en welk screeningsaanbod daarbij zou passen. Als we alle benodigde informatie om het risico op borstkanker vast te stellen uit de borstfoto kunnen halen, dan is het relatief simpel. Maar als we bijvoorbeeld ook informatie over genetische varianten nodig hebben, dan moet een vrouw ook bloed of speeksel afstaan waaruit DNA geïsoleerd kan worden. Dat levert weer nieuwe vragen op, zoals wie er toegang mogen hebben tot deze gegevens en waar ze voor gebruikt mogen worden.

Het schatten van het risico is één ding, maar hoe gaan we deze informatie aan de vrouwen geven? Vrouwen geven zelf aan dat een brief voldoende is als het om een laag of gemiddeld risico op borstkanker gaat. Maar is het risico hoger dan gemiddeld, dan willen ze dat met iemand kunnen bespreken. Dat zou bijvoorbeeld kunnen betekenen dat er binnen het bevolkingsonderzoek medewerkers worden aangesteld die daarvoor zijn opgeleid. Het invoeren van een bevolkingsonderzoek op maat betekent verder dat de organisatie de flexibiliteit moet hebben om verschillende screeningsstrategieën aan te bieden. Als er, naast of in plaats van de borstfoto, andere screeningstests gebruikt worden of als vrouwen met verschillende screeningsintervallen worden gescreend, dan kan dat misschien niet meer worden georganiseerd in de screeningsbussen zoals we die nu kennen. We zullen dan moeten nadenken over andere locaties voor het bevolkingsonderzoek.

Zoals ik al eerder heb gezegd, vormt dit alles bij elkaar een ingewikkelde en uitdagende puzzel waar ik me de komende jaren voor in zal zetten. Het is een Wasgij-puzzel waarvan ik het totaalplaatje nog niet kan overzien. Sterker nog, eigenlijk kan ik niet eens zeggen uit hoeveel stukjes de puzzel bestaat en of dat er in de toekomst nog meer worden. Voor mij is dat nu juist het mooie aan onderzoek, dat je van tevoren niet weet wat er uitkomt.

ONDERZOEK DOE JE NOOIT ALLEEN

Het zal ook duidelijk zijn dat deze puzzel zo complex is dat ik die niet alleen kan maken. Gelukkig hoeft dat ook niet! Onderzoek doe je nooit alleen, maar met een team; met

onderzoekers die kennis meebrengen van allerlei aspecten rond screening op maat, zoals epidemiologen, radiologen, pathologen, fysici, computerwetenschappers, genetici en psychologen. Daarnaast leveren ook onderzoeksassistenten en data-analisten een essentiële bijdrage aan studies. Onderzoek op het gebied van screening kan alleen plaatsvinden in nauwe samenwerking met en ondersteund door Bevolkingsonderzoek Nederland en het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM. Belangrijk daarbij is ook de betrokkenheid van fabrikanten die willen bijdragen aan het verbeteren van het bevolkingsonderzoek, bijvoorbeeld door het ontwikkelen van betere apparatuur of computeralgoritmen. Ik zie het als mijn rol om verbindingen te leggen tussen al deze partijen en daarmee nieuwe studies mogelijk te maken. Helaas heeft de privacywetgeving dit in de afgelopen jaren veel ingewikkelder gemaakt. Ik vind het frustrerend dat een groot deel van mijn tijd tegenwoordig op gaat aan het opstellen van overeenkomsten met allerlei partijen.

Daar staat gelukkig tegenover dat ik in Nederland, maar ook internationaal, kan samenwerken met zeer enthousiaste en gedreven collega's. Het is opvallend hoeveel collega's in binnen- en buitenland al vanaf het begin van de screeningsprogramma's, in de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw, betrokken zijn en blijven bij de evaluatie en optimalisatie van deze programma's. Zelfs als deze pioniers in dit vakgebied met pensioen gaan, kom ik ze vaak nog tegen op congressen en in internationale commissies.

Kortom, zowel nationaal als internationaal geldt: onderzoek is teamwerk!

ERKENNEN EN WAARDEREN

Voor wie niet in de universitaire wereld werkt, is het waarschijnlijk lastig om te begrijpen dat oprechte waardering voor teamwerk relatief nieuw is. Om succesvol te zijn in de wetenschap was het jarenlang heel belangrijk om vooral je eigen prestaties naar voren te schuiven. Meer publicaties in belangrijke tijdschriften, meer subsidies binnenhalen en meer promovendi afleveren waren en zijn nog steeds dingen die tellen in een wetenschappelijke carrière. Het zijn prikkels die moeten leiden tot excellentie en onderzoek van hoge kwaliteit. Mijn ervaring is echter dat ze in de praktijk vooral leiden tot competitie tussen onderzoekers, het vooropstellen van het eigen belang, publicatiedruk en stress. Ik ben erachter gekomen dat deze egocentrische insteek voor mij niet werkt. Ik wil samen met anderen onderzoek kunnen doen dat ertoe doet, zonder me druk te hoeven maken over prestatie-indicatoren. Gelukkig zie ik dat daar de afgelopen jaren steeds meer aandacht voor komt, er wordt steeds vaker gesproken over team science. Er zijn initiatieven die vragen om een nieuwe balans in het erkennen en waarderen van wetenschappers en bijvoorbeeld minder nadruk leggen op aantallen publicaties. Ook de Radboud Universiteit en het Radboudumc hebben 'erkennen en waarderen' omarmd en vragen 'expliciete aandacht voor de balans tussen controle en autonomie en tussen werk en privé'. Dat is een mooie ontwikkeling, maar we zijn er nog lang niet. Een paar weken geleden heeft onderzoeker Ilse Lazaroms op het journalistieke

platform De Correspondent in verschillende stukken aandacht besteed aan dit onderwerp. Een quote uit een van haar stukken: 'Constante onzekerheid, torenhoge verwachtingen en een tekort aan geld en mensen: de ene na de andere onderzoeker geeft op en verlaat de wetenschap.' Herkenbaar, helaas. Aandacht en waardering voor verscheidenheid, in de vorm van ieders bijdrage aan onderzoek, onderwijs, zorg en impact, zijn nodig en zullen voorlopig nodig blijven.

Hiermee kom ik naar het einde van mijn oratie. Ik heb u meegenomen in mijn toekomstbeeld van screening op maat en wie en wat we daarvoor nodig hebben. Ik ben, misschien net als u inmiddels, heel benieuwd hoe de puzzel er uit zal gaan zien. Voor de komende periode is er veel werk aan de winkel, waar ik me samen met alle belangrijke partijen voor ga inzetten. Van eenheid naar verscheidenheid, dat vraagt inzet en tijd.

DANKWOORD

Tot slot wil ik graag een woord van dank uitspreken. Er zijn veel mensen die belangrijk voor mij zijn of zijn geweest, zowel in mijn werk als privé. Zij hebben allen bijgedragen aan het feit dat ik hier vandaag sta, maar ik kan slechts een aantal mensen bij naam noemen.

Ik dank het college van bestuur van de Radboud Universiteit en de raad van bestuur van het Radboudumc voor het in mij gestelde vertrouwen en mijn benoeming.

In het tot stand komen van mijn benoeming, maar ook in mijn persoonlijke ontwikkeling, hebben Bart Kiemeney en André Verbeek, vanuit de afdeling Health Evidence van het Radboudumc, en Ruud Pijnappel, Piet van Kalken, Ard den Heeten en Roland Holland, vanuit het Landelijk Expertisecentrum voor Bevolkingsonderzoek, een belangrijke rol gespeeld. Jullie hebben mij, ieder op geheel eigen wijze, geïnspireerd en hebben bijgedragen aan het aanscherpen van mijn missie en visie op onderzoek, maar ook in bredere zin.

Medewerkers van de groep Kankerscreening en nacontrole bij de afdeling Health Evidence, het is duidelijk, zonder jullie zou ik hier niet staan. Samen kunnen we uitdagende projecten aan, zowel in onderzoek als onderwijs. Ik ben heel blij met jullie inzet en betrokkenheid, niet alleen bij de projecten, maar ook bij elkaar. Een speciaal woord van dank aan Daniëlle van der Waal en Monique Eijgenberger voor jullie hulp bij alle voorbereidingen voor mijn oratie.

Ik wil ook de groepen AXTI (van Ioannis Sechopoulos) en BIG (van Ritse Mann) bij de afdeling Medische beeldvorming bedanken. Er ontstaan steeds meer dwarsverbanden tussen onze groepen en dat levert prachtige projecten op. Ioannis, my only sentences in English are for you: I greatly value your enthusiasm and creativity in research. I look forward to many more exciting projects.

Mijn collega's bij het Landelijk Expertisecentrum voor Bevolkingsonderzoek, door jullie sta ik in direct contact met de screeningspraktijk. Jullie ervaringen en verhalen, de contacten met screeningsradiologen en screeningsmedewerkers en onze gezamenlijke focus op kwaliteit maken dat het bevolkingsonderzoek gaat leven en leveren weer nieuwe vragen en daarmee nieuwe studies op!

Collega-onderzoekers op het gebied van de borstkankerscreening, we komen elkaar in allerlei studies en commissies tegen. Het is inspirerend om met jullie te blijven zoeken naar nieuwe mogelijkheden om het bevolkingsonderzoek nog beter te maken. Met velen van jullie werk ik, met veel plezier, al jaren samen. Met sommige zelfs al heel lang, zoals Carla van Gils. Carla, dat we al bijna dertig jaar samen onderzoek doen, hadden we niet kunnen voorspellen op onze eerste werkdag in 1994 in Nijmegen!

Een studie uitvoeren binnen het bevolkingsonderzoek is onmogelijk zonder samenwerking met Bevolkingsonderzoek Nederland en het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM. Bij elke nieuwe studie realiseer ik me dat die invloed gaat hebben op het werk op de screeningseenheid. Dat we er toch bijna altijd in

slagen om studies mogelijk te maken, geeft aan dat we een gezamenlijk doel voor ogen hebben, namelijk het verbeteren van het bevolkingsonderzoek.

Vanwege de focus op het bevolkingsonderzoek borstkanker doe ik in deze oratie een aantal samenwerkingen op andere onderzoeksgebieden tekort. Zoals de PREFER-studie naar baarmoederhalskankerscreening, de ACCEPT-studie naar slokdarmkankerscreening, de initiatieven op het gebied van de longkankerscreening en de studies naar kanker en beroerte op jonge leeftijd. Dit zijn zonder uitzondering prachtige projecten, waarin ik aan de ene kant gebruik kan maken van mijn ervaringen in de borstkankerscreening, maar aan de andere kant ook weer heel veel nieuwe dingen leer.

Lieve familie – mijn ouders, Theo, Angélique en Christiaan, Dennis en Linnet – jullie vormen mijn basis. Zeker in de afgelopen periode heb ik weer ervaren hoe waardevol het is om er echt voor elkaar te zijn. Lieve papa en mama, jullie onvoorwaardelijke liefde en vertrouwen in mij hebben mij gevormd tot wie ik ben. Ik ben dankbaar dat jullie er op deze bijzondere dag bij zijn.

Lieve Roan en Iona, als laatste genoemd worden, betekent dat jullie het allerbelangrijkst voor mij zijn. Ik ben ontzettend trots op hoe jullie je ontwikkelen en hoe jullie ieder je eigen pad zoeken in het leven. Het is mooi om jullie op dat pad te mogen volgen.

Ik heb gezegd.

