

## **CieBOD advies – EGFR exon-20 insertie detectie bij stadium IIIb/IV niet-kleincellig longcarcinoom**

### **Leeswijzer:**

- 5 *Het streven wordt om onderstaande tekst te publiceren in het NVVP bulletin, Medische Oncologie (NVMO) en PulmoScript op te nemen in de Richtlijnen database ([www.richtlijnen database.nl](http://www.richtlijnen database.nl)), bij richtlijnmodules over middelen waarvoor de onderzochte test wordt ingezet in het kader van doelgerichte therapie.*
- 10 *De methodiek van de cieBOD is gebaseerd op de methodiek voor diagnostische testaccuratesse van GRADE, maar met een aantal aanpassingen. Omdat er geen/weinig studies te verwachten zijn waarin verschillende 'test-treatment' strategieën worden vergeleken (maar alleen studies over concordantie tussen testen, zoals hieronder beschreven) is*
- 15 *het niveau van het bewijs hoe dan ook zeer laag. Daarom is de GRADE-waardering achterwege gelaten: het heeft geen onderscheidend vermogen.*

### **Uitgangsvraag**

- 20 Wat zijn de randvoorwaarden voor het betrouwbaar detecteren van *EGFR* exon-20 insertie mutaties bij patiënten met stadium IIIb/IV niet-kleincellig longcarcinoom?

### **Inleiding**

- 25 Patiënten met stadium IIIb/IV niet-kleincellig longcarcinoom met een epidermale groeifactorreceptor (*EGFR*) mutatie komen in aanmerking voor behandeling met o.a. tyrosine kinase remmers (TKI's). In ~10% van de tumoren met *EGFR* mutaties is er sprake van een exon-20 insertie mutatie.(1–3) In deze groep patiënten is de behandeling met TKI's minder
- 30 effectief gebleken. Amivantamab geeft een relevant klinisch voordeel bij deze patiënten (4). Voor de behandeling van NSCLC patiënten met Amivantamab is het daarom essentieel dat *EGFR* exon-20 insertie mutaties betrouwbaar worden gedetecteerd. Daarom worden in dit advies de randvoorwaarden voor betrouwbare detectie van *EGFR* exon-20
- 35 inserties bij stadium IIIb/IV niet-kleincellig longcarcinoom beschreven.

### **Methode**

- Omdat de randvoorwaarden van het uitvoeren van *EGFR* exon-20 insertie detectie geen directe vergelijking van verschillende testen betreft, is geen
- 40 systematisch literatuuronderzoek verricht. Dit advies betreft daarom expert opinion.

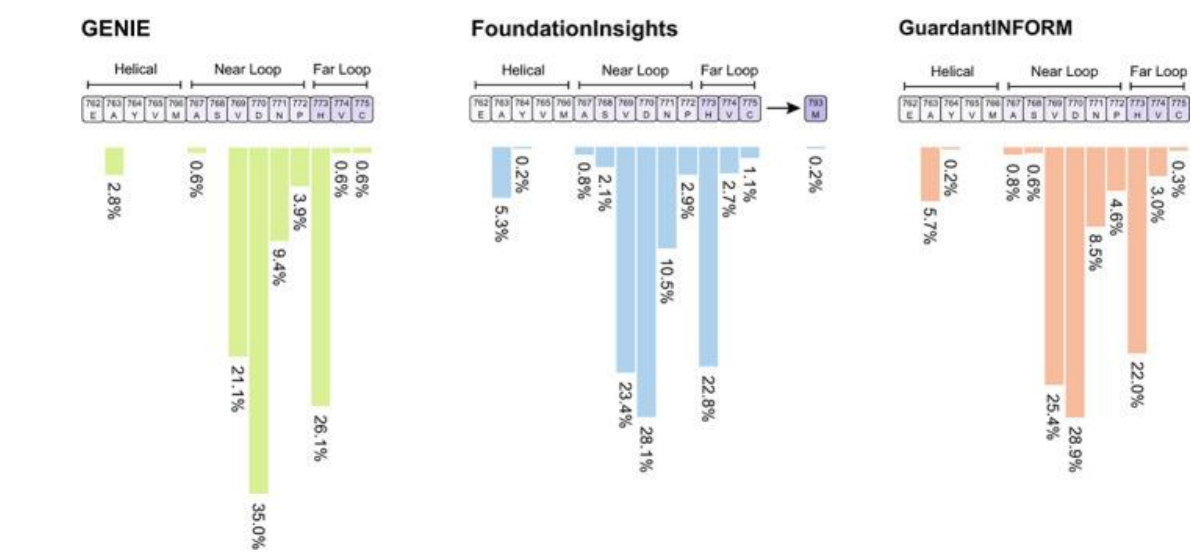
### **Overwegingen**

- Binnen de Nederlandse pathologie laboratoria worden veelal verschillende
- 45 (NGS-gebaseerde) testen gebruikt voor de detectie van *EGFR* mutaties in exon-20. Deze testen zijn vaak vrij specifiek en worden frequent geüpdatet of aangepast door de laboratoria. Systematisch literatuuronderzoek is daarom niet zinvol, aangezien literatuur over specifieke testen (kits) vaak ontbreekt of verouderd is. Er is daarom
- 50 besloten om geen systematisch vergelijkend literatuuronderzoek te verrichten, maar een aantal recente publicaties te beschouwen en de

Nederlandse praktijk te inventariseren. Hieronder staan relevante studies en andere bronnen beschreven voor het interpreteren van de Nederlandse situatie.

5 **Relevante literatuur**

Bij behandeling van NSCLC met *EGFR* exon-20 inserties gaat het specifiek om insertie mutaties binnen de regio van aminozuren 762-766 (helical region), 767-772 (near loop) en 773-775 (far loop).(2,5) In figuur 1 is een schematisch overzicht van de positie en frequentie van de insertie mutaties in *EGFR* exon-20 op basis van drie grote genomische datasets met longkankerpatiënten.



15 **Figuur 1. Schematisch overzicht van de positie en frequentie van de insertie mutaties in *EGFR* exon-20 op basis van drie grote genomische datasets met longkankerpatiënten (afbeelding afkomstig uit Viteri et al.(2))**

Op basis van de figuur is duidelijk dat de positie en frequentie van de mutaties erg variabel zijn. Daarnaast worden binnen de drie datasets respectievelijk 41, 102 en 96 unieke *EGFR* insertie mutaties gerapporteerd, waarvan slechts 33 mutaties overlappend zijn tussen de drie datasets. Dit ter illustratie hoe divers de exacte mutaties zijn en dat de gerapporteerde mutaties waarschijnlijk een onderrepresentatie zijn van het aantal potentiële mutaties.

25 Testen die specifiek *EGFR* (exon-20) mutaties detecteren, zijn vaak beperkt in het aantal en type mutaties dat gedetecteerd kan worden. Drie voorbeelden van dit soort testen die op de Nederlandse markt gebruikt worden zijn de Idylla *EGFR* mutation Test, de Therascreen *EGFR* RGQ PCR kit en de COBAS *EGFR* Mutation Test v2. Volgens de productspecificaties van de leveranciers (dd 10-08-2023) kunnen met de Idylla test vijf en met de Therascreen test twee specifieke insertie mutaties in *EGFR* exon-20 worden aangetoond. Voor de COBAS test wordt dat niet duidelijk gespecificeerd.

30 Uit recente publicaties (2,5-7) blijkt ook duidelijk dat bovengenoemde *EGFR*-specifieke testen suboptimaal zijn voor het detecteren van *EGFR*

5 exon-20 mutaties. Viteri, et al. hebben bijvoorbeeld gekeken welke *EGFR*  
exon-20 mutaties uit de genomische datasets gedetecteerd hadden  
kunnen worden met de Therascreen en COBAS test. Zij concluderen dat  
ongeveer 50% van de *EGFR* exon-20 varianten die met NGS waren  
geïdentificeerd, ook zouden zijn gedetecteerd met deze specifieke assays.  
10 Ou, et al.(5) komen tot vergelijkbare conclusie bij het heranalyseren van  
data van klinische studies, medische dossiers en genetische databases. Zij  
hebben zes commerciële *EGFR* testen geanalyseerd, waaronder de Idylla,  
COBAS en Therascreen testen. Zij concluderen dat het percentage  
15 patiënten waarvan de *EGFR* exon-20 inserties door een enkele  
commerciële test kon worden gedetecteerd, varieerde van 11,8% tot  
58,9% in de verschillende datasets. Alle publicaties (2,5–7) komen dan  
ook tot dezelfde conclusie: de mogelijkheid van specifieke *EGFR* testen om  
*EGFR* exon-20 inserties te identificeren is beperkt. NGS is geschikter om  
patiënten te identificeren die waarschijnlijk baat zouden hebben bij  
therapieën gericht op *EGFR* exon-20 insertie mutaties.

De meeste Nederlandse laboratoria gebruiken al voornamelijk NGS-  
gebaseerde assays om mutaties in *EGFR* aan te tonen (8). Op de PALGA  
website (<https://www.palga.nl/professionals/moleculaire-bepaling.html>) is  
20 voor een gedeelte van de Nederlandse laboratoria te vinden welke testen  
er worden gebruikt en welke genen/regio's worden geanalyseerd. Deze  
inventarisatie laat zeker niet het volledige beeld zien, maar geeft goed  
weer hoe divers het testaanbod is voor de Nederlandse situatie. Hoewel  
op basis van deze website niet alle technische informatie kan worden  
25 achterhaald (o.a. primer/probe-posities en gebruikte analysesoftware) en  
niet altijd up-to-date is, kan wel een inschatting worden gemaakt of de  
relevante posities voor *EGFR* exon-20 insertie mutaties (AA 762-775)  
worden geanalyseerd. Daarmee is nog niet gezegd dat alle mutaties ook  
daadwerkelijk gedetecteerd worden. Dat is onder andere afhankelijk van  
30 de gebruikte analyse software. Op basis van de beschikbare informatie  
kunnen de relevante posities in *EGFR* exon-20 (AA 762-775) worden  
geanalyseerd met de meerderheid van de panels die op de PALGA website  
zijn gepubliceerd. Er zijn echter ook panels gepubliceerd die niet de  
volledige regio van *EGFR* exon-20 kunnen analyseren. Het is niet altijd  
35 duidelijk of deze panels op het moment van inventarisatie nog in gebruik  
zijn.

Ondanks het feit dat NGS de voorkeurstest is voor het detecteren van  
*EGFR* exon-20 insertie mutaties, blijkt uit bovenstaande, beperkte,  
inventarisatie dat ook niet alle NGS testen de relevante regio van *EGFR*  
40 exon-20 (AA 762-775) per definitie volledig analyseren. Hierdoor kunnen  
exon-20 insertie mutaties worden gemist. Daarmee blijkt het dus van  
belang dat de individuele laboratoria kritisch hun testen evalueren en  
valideren voor de detectie van (zeldzame) *EGFR* exon-20 insertie  
mutaties. Een relevante eerste stap is het controleren van de dekking van  
45 het panel en de instelling van de software te evalueren. Vervolgens kan  
door het gebruik van controlemateriaal met bekende, zeldzame *EGFR*  
exon-20 insertie mutaties (patiëntmateriaal, cellijnen, commerciële  
referenties) een validatie worden uitgevoerd.

50

### Efficiënt gebruik van weefsel

Voor stadium IIIb/IV NSCLC moeten meerdere targets worden gedetecteerd (o.a. *EGFR*, *HER2*, *KRAS*, *BRAF*, *ROS*, *ALK*, *NRG1* en *NTRK1/2/3*, en *MET* exon 14-skipping, zie ook de richtlijn [niet kleincellig longcarcinoom](#)).

Voor de moleculaire diagnostiek van gemetastaseerd longkanker wordt tumormateriaal over het algemeen verkregen via transthoracale naaldbiopsies of bronchusbiopsies waarbij de hoeveelheid tumorweefsel vaak beperkt is. De grootte van het aangeleverde materiaal (aantal en type monsters) voor predictieve testen is gerelateerd aan de kans op een betrouwbare uitslag (zie ook de richtlijn [niet kleincellig longcarcinoom](#)).

Het is mogelijk dat getrapte analyse efficiënter uitpakt qua kosten en tijd, maar dit geldt slechts voor een deel van de gevonden targets. Een nadeel van getrapte analyses kan juist ook zijn dat deze voor een deel van de patiënten tot inefficiënt gebruik van het beschikbare tumorweefsel kan leiden omdat voor alle verschillende testen steeds tumorweefsel nodig is. Het gevaar is dat er voor de laatste testen in de sequentie geen tumorweefsel meer beschikbaar is en nieuw tumormateriaal verkregen zal moeten worden om de predictieve analyse compleet te maken. Een recente internationale studie (9) laat zien dat NGS-gebaseerd parallelle analyse gemiddeld een efficiënter weefselmanagement heeft dan trapsgewijze analyse van single-gene methoden. Efficiënt gebruik van het beschikbare tumorweefsel wordt daarom als belangrijk gezien om een volledige analyse te garanderen.

### Waarden en voorkeuren van patiënten (in overleg met NFK)

De patiëntenverenigingen zijn algemeen van mening dat er getest moet worden voor alle targets waarvoor doelgerichte therapie beschikbaar is inclusief voor klinische studies.

Met betrekking tot doorlooptijden geven patiëntenverenigingen aan dat doorlooptijden erg belangrijk zijn en dat het wachten op de volledige uitslag van moleculaire NGS-testen bijna altijd mogelijk en daarmee wenselijk is.

Een completer beeld geeft een grotere kans op de best passende behandeling. Wanneer de arts het doel van het testen uitlegt, zal de patiënt begrijpen waarom de behandeling niet meteen kan starten als het beeld niet compleet is. Daarom hebben patiëntenverenigingen voorkeur voor brede en complete analyse in een keer, boven single gene testen/getrapte analyse.

### Kosten (middelenbeslag)

Een recente Nederlandse kosten-effectiviteitsstudie (10) laat zien dat NGS-gebaseerde parallelle analyse voor de huidige 13 predictieve markers gemiddeld €158 goedkoper is dan trapsgewijze analyse met single-gene methoden. NGS-gebaseerde parallelle analyse detecteert aanvullende genetische afwijkingen relevant voor doelgerichte therapie in 20,5% van de gevallen met als gevolg dat therapeutische kosten stegen met €8.358 en 0,12 QALY's waren gewonnen, wat leidt tot een incrementele kosteneffectiviteitsratio van €69.614/QALY voor parallelle versus sequentiële testen inclusief therapeutische consequenties. In deze studie

werd DNA-NGS parallel met RNA-NGS getest. Als kan worden voldaan aan een acceptabele totale doorlooptijd, zouden kosten verder te besparen zijn door sequentieel eerst een DNA-NGS gevolgd door een RNA-NGS uit te voeren. Of er kosten kunnen worden bespaard is afhankelijk van meerdere factoren en zal per situatie moeten worden beoordeeld. Dat NGS-gebaseerde aanpak over alle patiënten gemiddeld goedkoper is, wordt ook door andere studies ondersteund (11).

### Doorlooptijd

10 Internationaal wordt een doorlooptijd van 10 werkdagen gehanteerd vanaf ontvangst materiaal in het moleculair laboratorium tot rapportage van alle resultaten (12). In Nederland is in de SONCOS normen gedefinieerd dat het totale diagnostische traject maximaal drie weken mag duren met voor longkanker een totale doorlooptijd van eerste polibezoek tot aan start  
15 behandeling van 7 weken (14). In de NVVP kwaliteitsstandaard moleculaire diagnostiek staat dat voor alle moleculaire diagnostiek bij minimaal 80% de eerste uitslag binnen 10 werkdagen bekend moet zijn (van aanvraag patholoog tot uitslag in EPD) (13). Gezien het verkrijgen van beeldvorming en een biopt veel tijd in beslag kan nemen is het van  
20 groot belang om de doorlooptijden van moleculaire diagnostiek zo kort mogelijk te houden.

Een recente Nederlandse kosten-effectiviteitsanalyse (10) laat zien dat NGS-gebaseerd parallel analyse voor de huidige 13 predictieve markers gemiddeld een kortere doorlooptijd hebben dan trapsgewijze analyse van  
25 single-gene methoden. De kans dat de maximale doorlooptijd van twee weken voor alle patiënten gehaald wordt met de NGS analyse is groter dan wanneer er een getrapte analyse wordt ingezet. Dat NGS-gebaseerde aanpak over alle patiënten sneller is wordt ook door andere studies  
30 ondersteund. (9,11,15). Voor de parallelle NGS-analyse kan worden overwogen voor een sequentiële analyse met eerst de DNA-NGS gevolgd door de RNA-NGS als kan worden voldaan aan een acceptabele totale doorlooptijd, met name om daarmee kosten mogelijk verder te besparen. Dit is afhankelijk van meerdere factoren en zal per situatie moeten  
35 worden beoordeeld.

### Plaatsbepaling, haalbaarheid en implementatie

Binnen NSCLC stadium IV is binnen de richtlijn vastgesteld dat naast de *EGFR* mutatie detectie de volgende 11 predictieve genen worden  
40 geanalyseerd: *KRAS*, *ALK*, *RET*, *ROS1*, *BRAF*, *MET*, *ERBB2*, *NTRK1/2/3* en *NRG1*. Verder wordt ook IHC voor PDL1 aanbevolen.

Vanuit het traject moleculaire diagnostiek vanuit het Zorginstituut Nederland is onder andere de lijst klinisch minimaal noodzakelijke targets (LKMNT) voor NSCLC samengesteld, waarbij de NVMO, NVALT en NVVP  
45 betrokken zijn. Deze lijst is recent door de NVALT op hun website gepubliceerd (<https://www.nvalt.nl/vereniging/belangrijke-documenten>) en omvat de volgende targets (versie 2023-1): *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *RET*, *ROS1*, *BRAF*, *MET*, *HER2*, *NTRK1/2/3*, *STK11*, *KEAP1* en *TP53* de tumor mutational burden (TMB). De LKMNT NSCLC zal regelmatig worden  
50 aangepast als er wijzigingen zijn in het behandelen van longkanker in het kader van moleculaire targets. Als er relevante wijzigingen zijn in de

LKMNT voor longkanker, kan dit aanleiding zijn om het huidige advies aan te passen.

5 In het kader van haalbaarheid en implementatie is het relevant om aan te  
geven dat er op dit moment een toename is van de toepassing van  
'breder' NGS-testen. Een bredere test geeft de ruimte voor inzet van  
deze test voor meerdere indicaties (naast de doeltumor ook andere  
maligniteiten) en geeft deze test een aanzienlijke versimpeling van de  
10 workflow. Om het testen duurzaam in te richten kan het daarom  
efficiënter zijn om breder te testen dan strikt noodzakelijk voor de  
doeltumor. Gelijktijdig heeft een brede test de intentie om naast de  
bekende targets ook relevante co-mutaties in beeld te brengen en  
potentiële biomarkers te bepalen die nog niet in de dagelijkse praktijk  
worden gebruikt, maar waar wel veel evidentie over is (bijvoorbeeld  
15 HRD). De inzet van moleculaire diagnostiek nu en in de toekomst wordt  
landelijk geëvalueerd door het Zorginstituut Nederland in opdracht van  
het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

#### Erfelijke aanleg

20 Momenteel zijn er voor NSCLC geen aanwijzingen dat er *EGFR* exon-20  
mutaties in de kiembaan voorkomen. *EGFR* mutaties worden op dit  
moment ook niet vermeld in het advies:

<https://artsengenetica.nl/info/leidraad-voor-verwijzing-na-dna-onderzoek-tumorweefsel>

25

#### **Aanbevelingen**

<b>Samenvatting cieBOD advies: EGFR exon-20 insertie detectie bij patiënten met stadium IIIb/IV NSCLC</b>	
Conclusie wetenschappelijke literatuur (per test)	Niet van toepassing
Betrouwbaarheid bewijs	Expert opinion
Efficiënt gebruik van weefsel	Voordeel voor DNA-NGS wegens efficiënter gebruik van weefsel
Waarden en voorkeuren van patiënten (op indicatie)	Voordeel voor DNA-NGS wegens completere uitslag
Kosten	Voordeel voor DNA-NGS wegens gemiddeld lagere kosten
Doorlooptijd	Voordeel voor DNA-NGS wegens gemiddeld kortere doorlooptijd
Plaatsbepaling	Voordeel voor DNA-NGS wegens detecteren meerdere genetische afwijkingen bij NSCLC (zie LKMNT)
Haalbaarheid en implementatie	Voordeel voor DNA-NGS wegens organisatorische voordelen
Rol van erfelijke aanleg	Niet relevant
<b>Aanbevelingen:</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gebruik DNA-NGS voor het testen op <i>EGFR</i> exon-20 mutaties bij stadium IIIb/IV NSCLC voor zowel analyse op tumorweefsel als op cfDNA.</li></ul>	

- Controleer of het NGS panel inserties in de regio AA 762-775 kan detecteren, aangezien niet alle NGS panels alle mogelijke *EGFR* exon-20 inserties kunnen detecteren.
- Evalueer daarbij de dekking van het panel, de calling en filtering van de varianten door de analysesoftware.
- Analyseer *EGFR* exon-20 mutaties bij stadium IIIb/IV NSCLC alleen in dezelfde NGS-test waarin tenminste ook de analyse van de overige targets die moeten worden gedetecteerd middels DNA-NGS (volgens de actuele lijst klinisch minimaal noodzakelijke targets\*).
- Bespreek patiënten met stadium IIIb/IV NSCLC en een positieve test voor *EGFR* exon-20 mutatie gezien de zeldzaamheid in een regionale moleculaire tumorboard, zonder dat dit leidt tot een langere doorlooptijd anders dan voor niet-zeldzame afwijking.
- Op de PALGA website kunnen individuele pathologie laboratoria de test-specificaties van de door hun aangeboden moleculaire testen publiceren. Wij adviseren de laboratoria daar gebruik van te maken, zodat het voor externe zorgverleners duidelijk is wat op verschillende locaties getest wordt.

\* De lijst klinisch minimaal noodzakelijke targets (LKMNT versie 2023-1) is te vinden op de website van de NVALT: [https://www.nvalt.nl/vereniging/belangrijke-documenten/\\_/Minimaal%20Klinisch%20Noodzakelijke%20Targets/NSCLC\\_MKNT\\_lijst\\_v.2023\\_1.pdf](https://www.nvalt.nl/vereniging/belangrijke-documenten/_/Minimaal%20Klinisch%20Noodzakelijke%20Targets/NSCLC_MKNT_lijst_v.2023_1.pdf).

### Kennislacunes

Vanuit methodologisch perspectief worden idealiter volledige test-treatment strategieën met elkaar vergeleken. Dergelijke studies zijn voor  
 5 actuele, individuele testen feitelijk niet te vinden, waardoor de kwaliteit van het bewijs laag is.

### Referenties

1. Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, Madison R, Peled N, Bufill JA, et al. Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2018 Oct;13(10):1560–8.
2. Viteri S, Minchom A, Bazhenova L, Ou SHI, Bauml JM, Shell SA, et al. Frequency, underdiagnosis, and heterogeneity of epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations using real-world genomic datasets. *Mol Oncol*. 2023 Feb;17(2):230–7.
3. Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247620.
4. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Oct 20;39(30):3391–402.

5. Ou SHI, Hong JL, Christopoulos P, Lin HM, Vincent S, Churchill EN, et al. Distribution and Detectability of EGFR Exon 20 Insertion Variants in NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2023 Jun;18(6):744–54.
- 5 6. Batra U, Nathany S, Sharma M, Jain P, Mehta A. Next generation sequencing for detection of EGFR alterations in NSCLC: is more better? *J Clin Pathol*. 2022 Mar;75(3):164–7.
7. Malapelle U, Pilotto S, Reale ML, Passiglia F, Pisapia P, Pepe F, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 insertion variants in non-small cell lung cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Jan;169:103536.
- 10 8. Steeghs EMP, Groen HJM, Schuurung E, Aarts MJ, Damhuis RAM, Voorham QJM, et al. Mutation-tailored treatment selection in non-small cell lung cancer patients in daily clinical practice. *Lung Cancer Amst Neth*. 2022 May;167:87–97.
9. Dall’Olio FG, Conci N, Rossi G, Fiorentino M, De Giglio A, Grilli G, et al. Comparison of Sequential Testing and Next Generation Sequencing in advanced Lung Adenocarcinoma patients - A single centre experience. *Lung Cancer Amst Neth*. 2020 Nov;149:5–9.
- 15 10. Wolff HB, Steeghs EMP, Mfumbilwa ZA, Groen HJM, Adang EM, Willems SM, et al. Cost-Effectiveness of Parallel Versus Sequential Testing of Genetic Aberrations for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer in the Netherlands. *JCO Precis Oncol*. 2022 Jul;6:e2200201.
- 20 11. Pennell NA, Mutebi A, Zhou ZY, Ricculi ML, Tang W, Wang H, et al. Economic Impact of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing to Detect Genomic Alterations in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Using a Decision Analytic Model. *JCO Precis Oncol*. 2019 Dec;3:1–9.
- 25 12. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Mar;142(3):321–46.
13. Nederlandse Vereniging van Pathologie (NVVP). Kwaliteitsstandaard organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek in de oncologie. 2023.
14. SONCOS normeringsrapport, versie 11.
- 30 15. Matsuda H, Ogawa T, Sadatsuki Y, Tsujino T, Wada S, Kim SW, et al. Budget impact analysis of next-generation sequencing versus sequential single-gene testing in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Respir Investig*. 2023 Jan;61(1):61–73.