

**EXACT
SCIENCES** is now  **ABBOTT**

Genomic Health, Inc. Sede Secondaria n. MI/1
Via Gianfranco Zuretti, 34
20125 Milano MI

Milano, 30/06/2026
Prot.N.: 035.2026

Spett.le
A. O. U. P. GIACCONE
VIA DEL VESPRO 129
90133 - PALERMO (PA)

Oggetto: AVVISO DI INDAGINE DI MERCATO PER LA FORNITURA TRIENNALE DI N. 210 TEST ONCOTYPE DX BREAST RECURRENCE SCORE CHE VERRÀ INTERAMENTE RIMBORSATO COME PREVISTO DALL'ALLEGATO D.A. 852 DEL 01/09/2021 RELATIVO AL DECRETO DEL MINISTERO DELLA SALUTE DEL 18/05/2021 DA DESTINARE ALL'UOC DI ONCOLOGIA MEDICA, DELL'A.O.U.P. PAOLO GIACCONE

Genomic Health, Inc. Sede Secondaria n. MI/1 con sede legale in Via Gianfranco Zuretti, 34 – 20125 Milano, P.IVA nr. 11040480961, Indirizzo Pec genomichealthinc@legalmail.it, rappresentata da Peter Klein, residente in Alte Landstrasse 136, 6314 Unterägeri, Switzerland, codice fiscale KLNPTR78D07Z112D

dichiara

che l'offerta economica per la fornitura del servizio di esecuzione del test Oncotype Dx Breast Recurrence Score® è la seguente:

Ragione Sociale	Genomic Health, Inc. Sede Secondaria n. MI/1
Sede Legale	Via Gianfranco Zuretti, 34 – 20125 Milano
Email	gabenzi@exactsciences.com
Tel	02 99990189
Pec	genomichealthinc@legalmail.it
P.IVA/Codice Fiscale	11040480961
Prezzo Unitario	€ 1.990,00
Test nr	210
Durata	36
Importo Complessivo	€ 417.900,00
IVA	Esente ai sensi dell'art 10 comma 18 del D.P.R. n. 633 del 1972 (decreto IVA)
Fatturazione	trimestrale con applicazione della marca da bollo da € 2,00 come previsto dall' Art. 13, n. 1 della Tariffa, Parte I, allegata al D.P.R. 26 ottobre 1972 n. 642 ("Disciplina dell'imposta di bollo") a seguito di ricevimento mensile di un report ordini riepilogativo

Cordiali saluti,

Genomic Health, Inc. Sede Secondaria n. MI/1
Peter Klein
Legale Rappresentante

Relazione Tecnica del test
Oncotype DX Breast Recurrence Score®

oncotype DX®
by **EXACT SCIENCES**

**Test genomico con capacità prognostiche e predittive per guidare il
trattamento nel carcinoma mammario in fase iniziale**

INDICE

1. Introduzione	2
2. Caratteristiche tecniche del test Oncotype DX® Breast Recurrence Score®	3
Popolazione target per il test Oncotype DX® Breast Recurrence Score e interpretazione del report	5
3. Il test Oncotype DX® è fornito attraverso un servizio di analisi centralizzata.....	7
4. Modalità organizzativa della gestione del campione.....	8
5. Controllo qualità	8
6. Canali di supporto e affiancamento	8
7. Evidenze scientifiche a supporto delle capacità predittive e prognostiche del test Oncotype DX®.....	9
Studio TAILORx	13
Studio RxPONDER	15
Esperienze “Real Life” – Studi di impatto decisionale.....	15
8. Test disponibili sul mercato italiano	20
9. Linee Guida e HTA.....	23
10. Certificazione IVDR	26
ALLEGATI	33

1. Introduzione

Nelle pazienti operate di carcinoma mammario deve essere preso in considerazione il trattamento sistemico adiuvante effettuato con la chemioterapia, con la terapia endocrina o con le terapie biologiche, con l'obiettivo di ridurre il rischio di recidiva e di morte.

La scelta del trattamento adiuvante in queste pazienti deve essere effettuata solo dopo un'attenta valutazione di fattori clinico-patologici di natura prognostica (età, dimensioni del tumore, presenza di metastasi linfonodali, grado istologico) e di fattori predittivi di risposta ai trattamenti specifici. In particolare, l'espressione dei recettori ormonali **ER** (*Recettore degli estrogeni*) e **PR** (*Recettore del progesterone*) orienta la decisione sulla terapia endocrina, mentre lo stato di **HER2** (*Recettore di tipo 2 del fattore di crescita epidermico umano*) è determinante per l'impiego di anticorpi monoclonali mirati contro HER2. A questi si aggiungono la stima dei benefici assoluti attesi, le comorbidità e le preferenze della paziente. Tali variabili possono essere integrate in algoritmi decisionali, che supportano il clinico nella scelta delle opzioni terapeutiche più appropriate.

Come terapia adiuvante, la chemioterapia è spesso indispensabile per i carcinomi HER2-positivi e/o triplo-negativi. Nei carcinomi con recettori ormonali positivi (ER e/o PR positivi) e HER2-negativo, invece, il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina adiuvante è controverso nelle pazienti non ad alto rischio di recidiva.

Pertanto, al fine di definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per ogni singola paziente, sono stati elaborati test di analisi dei profili di espressione genica. La valutazione del profilo di espressione genica consente la misurazione del grado di espressione dei geni di una cellula o in un tessuto attraverso il calcolo simultaneo dei singoli livelli di trascritto di materiale genetico (mRNA). Utilizzando il profilo di espressione genica si può osservare il comportamento delle cellule metastatiche, inclusa la loro crescita e proliferazione, per determinare le caratteristiche specifiche del cancro e fornire potenziali bersagli per il trattamento.

Il beneficio evidenziato dall'uso di test genomici, utilizzati in associazione agli indicatori prognostici clinico-patologici, consiste nell'avere un'informazione aggiuntiva (tipicamente espressa tramite livelli di rischio o punteggi/score) in termini di rischio genomico (non sempre allineato al rischio clinico). **Il loro utilizzo potrebbe quindi permettere una selezione ottimale della terapia più appropriata per ogni paziente e potrebbe evitare gli effetti tossici della chemioterapia adiuvante in coloro che non ne avrebbero beneficio.**

2. Caratteristiche tecniche del test Oncotype DX Breast Recurrence Score®

Il test Oncotype DX® è un test multigenico di biologia molecolare, clinicamente validato, che fornisce informazioni prognostiche e predittive per supportare il processo decisionale nella scelta della terapia più appropriata. È indicato per pazienti con carcinoma mammario HR+, HER2- in stadio precoce, senza coinvolgimento linfonodale (N0) o con coinvolgimento linfonodale fino a 3 linfonodi positivi (N1). Gli istotipi di carcinoma mammario valutabili dal test sono: duttale, lobulare (di tipo classico, solido o alveolare, pleomorfo), mucinoso, tubulare, papillare, micropapillare, cribriforme, midollare, papillare solido e metaplastico.⁽¹⁾

Il test viene effettuato a partire da un campione di tessuto mammario tumorale, derivante sia da escissione chirurgica che da procedura di core biopsy, fissato in formalina e incluso in paraffina, analizzato con la tecnica della reazione a catena della polimerasi successiva alla retrotrascrizione, quantitativa e in tempo reale (nota come “qRT-PCR”). Il campione da analizzare deve essere inviato sotto forma di vetrini non colorati, ciascuno contenente una sezione di tessuto tumorale di 5 µm di spessore. In subordine, è possibile inviare direttamente il blocchetto di tessuto tumorale fissato in formalina e incluso in paraffina, preparato secondo la tecnica Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded (FFPE).

Il test misura i livelli di espressione genica di uno specifico gruppo di 21 geni (vedi Tabella 1) di cui 16 geni associati al carcinoma mammario e 5 geni di riferimento, che consentono di normalizzarne l'espressione e di ridurre al minimo la variabilità delle fonti pre-analitiche, attribuibile ai diversi fissativi impiegati e/o alla degradazione di proteine/RNA nel tempo.

Tabella 1 – Geni di cui viene misurato il livello di espressione dal test Oncotype DX®

Categoria genica	Gene	Abbreviazione
Proliferazione	Ki-67	MKI67
	Serina/treonina chinasi 15 (STK-15)	AURKA
	Survivin (SURV)	BIRC5
	Ciclina-B1	CCNB1
	Proteina B correlata a Myb (MYBL-2)	MYBL2
Invasione	Stromelisina-3	MMP11
	Catepsina-L2	CTSL2
Recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER-2)	Proteina 7 legata al recettore del fattore di crescita (GRB-7)	GRB7
	Recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2)	ERBB2
Estrogeno	Recettore degli estrogeni (ER)	ESR1
	Recettore del progesterone (PR)	PGR
	Linfoma a cellule B 2 (BCL-2)	BCL2
	Peptide segnale, dominio CUB, fattore di crescita epidermico-simile al 2 (SCUBE-2)	SCUBE2

Altro	Glutathione S-transferasi mu 1 (GSTM-1)	GSTM1
	Gruppo di differenziazione 68 (CD-68)	CD68
	Atanogene 1 associato a BCL2 (BAG-1)	BAG1
Riferimento	Beta-actina (β -actina)	ACTB
	Gliceraldeide 3-fosfato deidrogenasi (GAPDH)	GAPDH
	Proteina ribosomiale grande (RPLP0)	RPLP0
	Beta-glucuronidasi (GUS)	GUSB
	Recettore della transferrina (TFRC)	TFRC

L'RNA è estratto dal tessuto tumorale fissato in formalina e incluso in paraffina. Successivamente, una volta sottoposto a trattamento con DNasi I, misurato il contenuto totale di RNA e accertata l'assenza di contaminazione del DNA, si esegue la retro-trascrizione, seguita dalle reazioni previste dal metodo quantitativo qRT-PCR. L'espressione di ciascuno dei 16 geni è misurata in triplicato e successivamente normalizzata in relazione ai cinque geni di riferimento.

Questi valori quantitativi dei singoli geni sono poi incorporati in un **algoritmo** di proprietà esclusiva di Exact Sciences. Tale algoritmo, **cl clinicamente validato**, viene applicato ai risultati di espressione genica per calcolare un punteggio individuale su una scala da 0 a 100, il risultato Recurrence Score®.

Più nel dettaglio, il processo di realizzazione del test consiste in una fase pre-analitica (istologica e anatomo-patologica), una fase analitica (analisi di laboratorio) e una fase post-analitica (risultati generati tramite sistemi informatici). Tutti gli aspetti di queste fasi, compresi i reagenti, i robot per la gestione dei liquidi, gli strumenti e i metodi analitici, sono standardizzati e rigorosamente controllati.

1. Fase pre-analitica:

- Esame patologico del campione di tessuto FFEP da parte di un patologo certificato

2. Fase analitica:

- Estrazione e quantificazione dell'RNA
- Test di contaminazione da DNA genomico
- Trascrizione inversa
- PCR quantitativa

3. Fase post-analitica:

- Calcolo del risultato Recurrence Score®
- Preparazione del rapporto paziente

Un elemento fondamentale del processo di controllo è fornito dal Laboratory Information Management System (LIMS) che consente di controllare l'intero processo di realizzazione del test tracciando tutti i reagenti/forniture di laboratorio qualificati e i campioni dei pazienti utilizzando codici a barre. Il sistema di codici a barre del LIMS garantisce la tracciabilità di ogni campione di paziente durante il suo viaggio, attraverso le diverse fasi del processo di test all'interno del laboratorio. Il LIMS tiene traccia anche dei lotti di reagenti, dei robot di gestione dei liquidi, degli strumenti analitici, delle date, degli orari e degli operatori coinvolti nelle diverse fasi del processo, consentendo di tracciare i risultati generati in ogni fase del test. I controlli in corso di esecuzione vengono utilizzati per verificare l'identità, la quantità e la data di scadenza dei reagenti utilizzati in ogni fase di lavorazione. Durante la fase più cruciale, quella analitica, che include: l'estrazione e la quantificazione dell'RNA; un test per cercare la contaminazione da DNA genomico; trascrizione inversa PCR quantitativa e controllo della

qualità dei dati, la standardizzazione dell'estrazione dell'RNA è fondamentale. In effetti, questa fase può introdurre gradi significativi di variabilità / distorsione analitica nei risultati del test, specialmente quando i campioni utilizzati sono rivestiti con paraffina.

Per il test Oncotype DX®, la standardizzazione dell'RNA analizzato mediante la procedura PCR in tempo reale (qRT-PCR) è assicurata attraverso un metodo di estrazione dell'RNA ottimizzato e validato che consente di ottenere una grande quantità di RNA di alta qualità (il metodo è automatizzato per massimizzarne la riproducibilità) e garantire la quantificazione dell'RNA estratto. L'RNA è anche sottoposto a un test estremamente sensibile per la presenza di DNA genomico contaminante, poiché la presenza di tale DNA introdurrebbe distorsioni nei risultati. Il LIMS inoltre rende anche più facile identificare eventuali distorsioni/anomalie che potrebbero verificarsi in qualsiasi fase del processo di realizzazione del test, poiché tutti i dati sono centralizzati (al contrario, quando il test è decentralizzato, è più difficile identificare tali anomalie). Grazie al numero molto elevato di test Oncotype DX® eseguiti finora (ad oggi oltre due milioni di test in più di 90 paesi), Genomic Health ha acquisito esperienza e perfezionato la sua capacità di identificare e trattare eventuali anomalie correlate al test. Per tracciare e controllare la riproducibilità del test, rispetto a ciascuna delle reazioni qRT-PCR e al test nel suo complesso, la procedura viene eseguita tre volte. A ciascun gene viene assegnato un valore di espressione soltanto quando 2 delle 3 reazioni qRT-PCR forniscono risultati accettabili (i controlli PCR vengono eseguiti in ciascuna piastra di prova e i risultati inaccettabili sono identificati dalle loro curve di amplificazione). Per poter calcolare il risultato Recurrence Score®, è necessario che tutti i 21 geni inclusi nel test Oncotype DX abbiano un valore di espressione assegnato.

Questa analisi evidenzia quindi che il risultato Recurrence Score® non è determinato unicamente dall'espressione dei recettori ormonali (HR), ma è il risultato di un'interazione complessa tra diversi gruppi genici, il che lo rende uno strumento più preciso rispetto ai metodi tradizionali per stratificare il rischio di recidiva e personalizzare la terapia adiuvante.

Il test Oncotype DX® non solo fornisce un'analisi genomica dettagliata, ma offre anche una **quantificazione precisa di HER2, ER e PR**. Questa caratteristica rappresenta un **valore aggiunto significativo**, permettendo non solo una migliore stratificazione prognostica e predittiva, ma anche una validazione con tecnica **complementare dei risultati ottenuti con l'immunohistochimica (IHC)**, riducendo il rischio di discrepanze nell'interpretazione dei biomarcatori.^{(2) (3)}

Il test Oncotype DX® è in grado di stimare, con i più alti livelli di evidenza, se l'aggiunta della chemioterapia adiuvante all'endocrinoterapia riduca il rischio di recidiva a distanza (significato prognostico) e il beneficio assoluto dall'aggiunta della chemioterapia (significato predittivo).

Popolazione target per il test Oncotype DX Breast Recurrence Score® e interpretazione del report

Il referto del test Oncotype DX Breast Recurrence Score® è uno strumento fondamentale per la gestione del carcinoma mammario. L'analisi con il test Oncotype DX® è indicata nelle pazienti in stadio precoce **HR+, HER2-NO o N1** (N1= da 1 a 3 linfonodi coinvolti) e fornisce informazioni dettagliate sulla prognosi e sul potenziale beneficio della chemioterapia, aiutando i clinici a personalizzare il trattamento delle pazienti. L'utilizzo del test non è raccomandabile nei tumori HER2-positivi o triplo-negativi (TNBC).

Il referto varia a seconda della condizione linfonodale della paziente e del suo stato menopausale:

Pazienti NO (linfonodo-negative)

Per le pazienti senza coinvolgimento linfonodale, il referto include:

- **Risultato Recurrence Score® (RS):** un valore da 0 a 100, calcolato mediante qRT-PCR su un pannello di 21 geni;

- Rischio di recidiva a distanza, calcolato per pazienti trattate con solo terapia endocrina (**Informazione Prognostica**);
- Beneficio assoluto della chemioterapia, in relazione al valore di RS e all'età della paziente (**Informazione Predittiva**);
- **Punteggi quantitativi per ER, PR e HER2**, forniti come ulteriore supporto alla validazione dei risultati di IHC forniti dall'amministrazione contraente;
- **Tabelle e grafici** specifici per interpretare i risultati, con suddivisione delle pazienti in fasce di rischio stimato in base agli studi clinici di riferimento **TAILORx⁽⁴⁾** e **NSABP B-20⁽⁵⁾**

Pazienti N1 (1-3 linfonodi positivi)

Per le pazienti con coinvolgimento limitato dei linfonodi, il referto include:

- Risultato Recurrence Score® (**RS**) con specifiche divise per pazienti in **pre e post-menopausa**, aggiornato con i nuovi cut-off dello studio RxPONDER;
- Rischio **individualizzato** di recidiva a distanza o mortalità a distanza, calcolato per pazienti trattate con terapia endocrina;
- Beneficio stimato della chemioterapia, suddiviso in base allo **stato menopausale e al valore di RS**;
- Punteggi quantitativi per ER, PR e HER2, forniti come ulteriore supporto alla validazione dei risultati di IHC forniti dall'amministrazione contraente;
- Tabelle e grafici specifici per interpretare i risultati, con suddivisione delle pazienti in fasce di rischio stimato in base agli studi clinici di riferimento **RxPONDER⁽⁶⁾** e **SWOG 8814⁽⁷⁾**.

Il report è reso disponibile all'interno di un portale protetto e ad accesso riservato garantito mediante username e password fornite esclusivamente al medico richiedente e/o il responsabile del Centro di Senologia e/o i suoi delegati, e/o mediante spedizione, nel rispetto della normativa vigente in materia di trattamento e protezione dei dati sensibili.

3. Il test Oncotype DX® è fornito attraverso un servizio di analisi centralizzata

Genomic Health Inc., garantisce un processo strutturato e tempestivo per la presa in carico delle richieste del test Oncotype DX®, assicurando un flusso operativo efficiente e conforme agli **standard di qualità e sicurezza.**

Il test Oncotype DX®, fornito da Genomic Health Inc., è eseguito in un **laboratorio centralizzato**, (effettuato presso i laboratori del produttore situati a Redwood City California sui campioni spediti dal centro richiedente) evitando quindi la necessità di acquistare kit specifici, di dotarsi di apparecchiature dedicate e di addestramento del personale, a differenza di altri test di analisi dei profili di espressione genica nel carcinoma mammario che invece vengono offerti anche come test in house (effettuati autonomamente presso i laboratori dal centro richiedente). È importante considerare che, nel caso di un utilizzo dei test in house, alcune apparecchiature e ulteriori kit specifici sono ritenuti necessari e chiaramente raccomandati dai produttori, i quali si occupano anche di erogare la formazione specifica con costi e modalità varie. **In questo caso, vanno quindi considerati i costi relativi alla strumentazione necessaria e ai requisiti dei laboratori, oltre che il costo del personale e la formazione necessaria.**⁽⁸⁾

Il full service consente la gestione del campione biologico dal luogo del prelievo al laboratorio autorizzato per l'analisi e recapita al medico curante la relazione completa dei risultati dell'analisi. I dettagli sulle modalità di preparazione e invio del campione sono indicati nell'*allegato 2*.

L'offerta include tutti i servizi relativi alla fornitura e garantisce una risposta in tempi utili e tali da consentire una pianificazione terapeutica nel rispetto degli intervalli temporali definiti da linee guida nazionali ed internazionali:

- ✓ *Kit di raccolta del campione biologico e invio al laboratorio;*
- ✓ *Esame per la validazione del campione, con revisione da parte di esperti anatomo-patologi in USA;*
- ✓ *Esecuzione del test secondo criteri di qualità standardizzati e restituzione del materiale biologico rimanente alla struttura che ha inoltrato il campione;*
- ✓ *Elaborazione della relazione clinica destinata al medico richiedente;*
- ✓ *Disponibilità del report all'interno di un portale protetto e ad accesso riservato e/o spedizione al medico richiedente generalmente entro 6-10 giorni dalla data di ricezione del campione presso il nostro laboratorio;*
- ✓ *Possibilità, in caso di tumori bilaterali o multifocali, di effettuare un test multiplo senza costi aggiuntivi;*
- ✓ *Servizio di assistenza clienti, disponibile al numero 06 89970196 mail europesupport@exactsciences.com destinato agli operatori sanitari, in lingua italiana, disponibili dal lunedì al venerdì dalle 8.00 alle 18.00.*
- ✓ *Assistenza tecnica, training e attività di informazione scientifica condotta mediante il personale di Genomic Health ;*
- ✓ *Supporto e affiancamento all'azienda sanitaria mediante il dipartimento di Direzione Medica sito in Italia.*

4. Modalità organizzativa della gestione del campione

La richiesta viene ricevuta tramite il **portale web dedicato** e verificata per completezza e correttezza dei dati. Il campione va inviato dall'amministrazione contraente, come vetrini non colorati con una sezione da 5 µm di spessore per ogni vetrino (o in subordine come campione di tessuto tumorale fissato in formalina e incluso in paraffina preparato secondo tecnica FFPE). Ulteriori informazioni possono essere trovate nel sito web www.oncotypeiq.com. Le caratteristiche del test sono sintetizzate nella scheda tecnica allegata (*allegato 1*). Il personale di Genomic Health parte di Exact Sciences, fornisce gratuitamente il **kit di raccolta** per il trasporto dei campioni preventivamente alla preparazione del campione. Il campione biologico viene prelevato e conservato in condizioni idonee per garantirne l'integrità, (es. temperatura controllata, confezionamento secondo normativa) e il trasporto è affidato al servizio **DHL Medical Express**, che permette una **spedizione sicura e conforme ai più recenti standard normativi**, poiché in linea con le GDP- Goods Distribution Practice, insieme di norme che regolamentano la gestione della catena distributiva. Ogni **campione** sarà identificato univocamente tramite **codice a barre** associato al paziente e alla richiesta del test. In osservanza della normativa di sicurezza per il trasporto del prodotto, attraverso il portale messo a disposizione da Genomic Health Inc. per inoltrare gli ordini del test Oncotype DX® utilizzando il **tracking number**, è possibile ottenere le informazioni relative alla tracciabilità e rintracciabilità del campione. Le procedure di tracking/tracing sono disponibili su richiesta.

Ogni **spedizione** sarà tracciata e identificabile univocamente **tramite codice a barre o QR code** associato al paziente e alla richiesta del test.

5. Controllo qualità

L'analisi centralizzata del test Oncotype DX® è effettuata sotto la responsabilità di Genomic Health, Inc. nel laboratorio situato in California (USA). In ottemperanza a questo modello, il test Oncotype DX® rispetta gli adempimenti previsti dall'autorità federale che negli Stati Uniti è responsabile della sicurezza dei laboratori clinici, ovvero il Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), in accordo a quanto previsto dai Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA). Genomic Health, Inc. ha comunque ottenuto anche l'**accreditamento ISO 15189:2022** per l'analisi del test Oncotype DX®, prodotto da A2LA, membro USA dell'ILAC Mutual Recognition Arrangement. Il corrispondente Ente italiano è ACCREDIA, anch'esso membro dell'ILAC Mutual Recognition Arrangement. Su queste basi, l'accreditamento A2LA è riconosciuto anche in Italia. Il test Oncotype DX® è marcato CE IVDR, come da certificato CE allegato.

Copia delle altre certificazioni sono disponibili al link [Licenses | Precision Oncology](#)

6. Canali di supporto e affiancamento

Il test Oncotype DX® è fornito in full service centralizzato e comprende un servizio di assistenza clienti dedicato, disponibile per gli operatori sanitari al numero 06 89970196 e via email all'indirizzo europesupport@exactsciences.com. Il supporto è fornito in lingua italiana, dal lunedì al venerdì, dalle 8.00 alle 18.00.

Il servizio clienti assiste le Aziende Sanitarie nella fase di raccolta del campione, fornendo istruzioni dettagliate

e aggiornamenti sulle tempistiche di elaborazione. Inoltre, è disponibile per rispondere a eventuali quesiti inerenti al referto, assicurando un canale diretto di comunicazione con i laboratori di analisi.

Per un supporto tecnico e scientifico più approfondito, Genomic Health Inc. mette a disposizione un team di esperti dedicati:

- **Key Account Manager**
- **Medical Scientific Liaison (MSL)**

L'azienda offre inoltre un affiancamento costante all'Azienda Sanitaria attraverso il Dipartimento di Direzione Medica, situato in Italia, che fornisce consulenza specialistica e gestione di richieste complesse:

- **Direttore Medico**
- **Medical Affairs Information** – email: medinfointl@exactsciences.com

Le richieste vengono gestite con un protocollo strutturato, che assicura una risposta tempestiva e un'escalation diretta al personale qualificato in caso di necessità specifiche.

7. Evidenze scientifiche a supporto delle capacità predittive e prognostiche del test Oncotype DX®

La validazione clinica è stata condotta nell'ambito di studi prospettici randomizzati, studi prospettici-retrospettivi randomizzati e ampi studi real world evidence (vedi Tabella 2 e 3).

Oncotype DX è un test genomico validato clinicamente per il suo valore prognostico da studi clinici prospettici e prospettici-retrospettivi ed è l'unico test a possedere studi prospettici e randomizzati specificatamente disegnati per valutare il beneficio della chemioterapia verso il solo trattamento ormonale^(4,7,9-13). Questi studi rappresentano il massimo standard scientifico in oncologia, a differenza di studi osservazionali o analisi secondarie di studi prospettici con altri obiettivi primari. Nessun altro test dispone di un livello di evidenza così solido, validato su ampie popolazioni di pazienti con criteri rigorosi di arruolamento. Il test Oncotype DX® è quindi un importante strumento per la gestione personalizzata del carcinoma mammario HR+, HER2- in stadio precoce, poiché fornisce un risultato che ha sia valore prognostico che predittivo. Dal punto di vista prognostico, il test restituisce un risultato Recurrence Score®, un valore numerico compreso tra 0 e 100, che indica il rischio di recidiva a distanza nelle pazienti trattate con sola terapia endocrina. Per le pazienti N0 (senza coinvolgimento linfonodale), questo rischio è basato sui risultati dello studio TAILORx su più di 9000 pazienti. Per le pazienti N1 (con 1-3 linfonodi positivi), invece, il rischio viene stimato grazie ai dati raccolti dallo studio RxPONDER su più di 5000 pazienti. Oltre a fornire un'indicazione sul rischio di recidiva, il test Oncotype DX® ha anche un valore predittivo, poiché aiuta a comprendere se la paziente può trarre un beneficio dall'aggiunta della chemioterapia adiuvante. Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che le pazienti con un risultato Recurrence Score basso hanno un beneficio minimo o nullo dall'aggiunta della chemioterapia, mentre quelle con un punteggio più alto possono ottenere una significativa riduzione del rischio di recidiva a distanza. Queste informazioni predittive sono state validate in studi clinici di riferimento come NSABP B-20, TAILORx e RxPONDER e SWOG 8814. Un aspetto particolarmente rilevante riguarda la differenza tra pazienti pre-menopausa e post-menopausa, soprattutto per le donne con coinvolgimento linfonodale (N1). Secondo i dati dello studio RxPONDER, nelle pazienti post-menopausa con risultato Recurrence Score ≤ 25 , la chemioterapia non porta un beneficio aggiuntivo rispetto alla sola terapia endocrina. Questo significa che, in questa popolazione, il trattamento può essere ottimizzato evitando terapie inutilmente aggressive. Tuttavia, nelle pazienti pre-menopausa con lo stesso range di Recurrence Score, i dati suggeriscono che la chemioterapia può comunque offrire un beneficio significativo, e quindi deve essere considerata come opzione terapeutica anche per punteggi Recurrence Score

più bassi. Grazie alla combinazione di queste informazioni, il Recurrence Score si configura come un vero e proprio indice prognostico-predittivo, che permette di stimare sia il rischio di recidiva sia la probabilità di risposta alla chemioterapia in un'unica valutazione.

Questo rende il test un elemento chiave per supportare i medici nella scelta del trattamento più appropriato, tenendo conto non solo delle caratteristiche biologiche del tumore, ma anche delle specifiche condizioni della paziente.

Questo capitolo si focalizza nella descrizione degli studi clinici più significativi nella dimostrazione del beneficio clinico del test Oncotype DX®.

Tabella 2 - Riepilogo degli studi clinici che dimostrano il valore prognostico e predittivo del test Oncotype DX®

Referenza	Tipologia Studio	N° Pazienti	Trattamento	Status Linfonodale	Valore Prognostico	Valore Predittivo
Haider et al. 2025 ⁽¹⁵⁾	Registro retrospettivo	1325	ET adiuvante o ET+CT	pN0 pN1	Si	-
Ashok Kumar et al. 2024 ⁽¹⁶⁾	Registro retrospettivo	15.792	ET adiuvante o ET+CT	pN0: 100%	Si	-
Kalinsky et al. 2021 ⁽⁶⁾	Prospettico Randomizzato	5083	ET o CT + ET	pN1 100%	Si	-
Sparano et al. 2018 ⁽⁴⁾	Prospettico Randomizzato	10.273	ET adiuvante o ET+CT	pN0: 100%	Si	Si
Mamounas et al. 2017 ⁽¹⁷⁾	Prospettico Retrospettivo	1.065	ET+CT adiuvante	pN+: 100%	Si	-
Stemmer et al. 2017 ⁽¹⁸⁾	Registro prospettico	1.365	ET adiuvante o ET+CT	pN1: 100%	Si	-
Roberts et al. 2017 ⁽¹⁹⁾	Registro prospettico	6.768	ET adiuvante o ET+CT	pN+: 100%	Si	-
Nitz et al. 2017 ⁽¹³⁾	Prospettico	2.553 1.931	ET adiuvante	pN0: 80% pN+: 20%	Si	-
Stemmer et al. 2017 ⁽¹²⁾	Registro prospettico	1.801	ET adiuvante o ET+CT	pN0: 100%	Si	-
Petkov et al. 2016 ⁽²⁰⁾	Registro prospettico	38.568	ET adiuvante o ET+CT	pN0: 100%	Si	-
Dowsett et al. 2010 ⁽¹¹⁾	Retrospettivo	1.231	ET adiuvante	pN0: 71% pN+: 25%	Si	-
Albain et al. 2010 ⁽⁷⁾	Prospettico-Retrospettivo, randomizzato	367	ET adiuvante o ET+CT	pN+: 100%	Si	Si

Paik et al. 2006 ⁽¹⁰⁾	Prospettico-Retrospettivo, randomizzato	651	ET adiuvante o ET+CT	pNO: 100%	Si	Si
Paik et al. 2004 ⁽⁹⁾	Prospettico Retrospettivo	668	ET adiuvante	pNO: 100%	Si	Si

L'efficacia prognostica e predittiva del test è stata dimostrata nell'ambito di studi clinici randomizzati prospettici e prospettici-retrospektivi, attraverso analisi statistiche condotte "ad hoc"; attualmente il test Oncotype DX® è l'unico test al quale viene attribuita la capacità di predire il beneficio assoluto indotto dal trattamento chemioterapico.⁽²¹⁾

Il valore predittivo del test Oncotype DX® riguardo alla risposta del solo trattamento ormonoterapico è stato valutato per la prima volta nel 2004 su pazienti con carcinoma mammario ormono-responsivo, con linfonodi negativi, trattati con tamoxifene adiuvante nell'ambito dello studio prospettico-retrospektivo **NSABP B-14**.⁽⁹⁾ Su 668 blocchetti relativi a 675 pazienti dello studio, è stata condotta una RT-PCR dei 21 geni del test Oncotype DX® e sulla base della loro espressione è stato calcolato il rischio di recidiva (risultato Recurrence Score®), classificando le pazienti in rischio basso, intermedio e alto. L'endpoint primario è stato quello di verificare se la proporzione di pazienti libere da recidive a distanza a 10 anni fosse maggiore nel gruppo a basso rischio rispetto a quello ad alto rischio. Il secondo obiettivo era definire se ci fosse una relazione statisticamente significativa tra lo score definito dal test Oncotype DX® e il rischio di recidiva a distanza. Le recidive a distanza a 10 anni erano nel basso, intermedio e alto rischio pari al 6,8%, 14,3 % e 30,5 %, rispettivamente (p<0,001 tra basso e alto rischio). il risultato Recurrence Score®, in analisi multivariata, risultava avere un valore predittivo di recidiva a distanza indipendente dall'età della paziente e alla dimensione del tumore alla dimensione del tumore

Il valore predittivo del test, inteso come beneficio assoluto indotto dal trattamento chemioterapico vs la sola ormonoterapia, è stato dimostrato attraverso un'analisi statistica ad hoc (test di interazione tra chemioterapia e risultato Recurrence Score®), condotta negli studi prospettici-retrospektivi randomizzati NSABP-B20⁽¹⁰⁾ e SWOG 8814⁽⁷⁾ illustrati qui di seguito.

Studio NSABP B-20: sono stati osservati 651 pazienti con tumore ormono-responsivo e linfonodi negativi per valutare l'efficacia del trattamento CMF (chemioterapia contenente Ciclofosfamide, Metotrexate e 5-Fluorouracile) o MF (Metotrexate e 5-Fluorouracile) in aggiunta alla terapia per 5 anni con tamoxifene. Lo studio si prefiggeva di valutare il beneficio della chemioterapia in termini di Distant-Disease Free Survival (DDFS) valutato a 10 anni. Sulla base del risultato Recurrence Score®, sono state considerate le curve di DDFS. Il test d'interazione tra chemioterapia e risultato Recurrence Score per valutare il valore predittivo di Oncotype DX® è risultato statisticamente significativo (p = 0,038): **le pazienti con alto Recurrence Score (≥ 31) avevano un grande vantaggio dall'aggiunta della chemioterapia** [Rischio relativo (RR), 0,26; 95% Intervallo di confidenza (IC) 0,13-0,53; Riduzione assoluta del rischio di recidiva a distanza a 10 anni del 27,6%] Le pazienti con rischio intermedio non avevano un vantaggio significativo, mentre quelle a basso rischio sembravano trarre uno svantaggio dall'aggiunta della chemioterapia.⁽¹⁰⁾

Studio SWOG 8814: è stato condotto su 367 donne in post-menopausa con carcinoma mammario con recettori ormonali positivi e linfonodi positivi. Nello studio è stato evidenziato un vantaggio del regime CAF (ciclofosfamide, doxorubicina e fluorouracile) associato alla terapia ormonale con tamoxifene rispetto alla sola terapia ormonale.

Gli obiettivi primari dello studio erano la valutazione dell'eventuale valore prognostico e dell'eventuale valore predittivo del test, conducendo un'analisi statistica ad hoc, attraverso il test di interazione tra chemioterapia e il risultato Recurrence Score®. Sul tessuto tumorale è stato valutato il valore del risultato Recurrence Score sulla Disease Free Survival (DFS) per i due gruppi di trattamento, aggiustando la regressione di Cox per numero di linfonodi. Nel gruppo di pazienti trattate con sola ormonoterapia il valore del risultato Recurrence Score rappresentava un fattore prognostico: la DFS a 10 anni era pari al 60%, 49% e 43% per le categorie con risultato Recurrence Score® < 18, risultato Recurrence Score® 18-30, risultato Recurrence Score® > 30, rispettivamente (p=0,017). Anche per l'Overall Survival (OS) è stata dimostrata una correlazione significativa con i gruppi di rischio (p=0,003).

L'analisi statistica per il valore predittivo del test ha evidenziato che il Recurrence Score era un forte fattore predittivo per il beneficio indotto dal CAF per quanto riguarda la DFS valutata a 10 anni: non c'era alcun beneficio per valori di Recurrence Score inferiori a 18 e tra 18 e 30, mentre veniva evidenziato un vantaggio significativo del CAF-T vs tamoxifene per le pazienti con un Recurrence Score maggiore di 30 (stratified log-rank p=0,033).

Per quanto riguarda il valore predittivo per l'OS valutata a 10 anni sono stati evidenziati risultati simili: nessun vantaggio per il gruppo di pazienti trattato con CAF-tamoxifene vs tamoxifene con Recurrence Score basso e intermedio, mentre è stato evidenziato un vantaggio significativo per il gruppo CAF-tamoxifene vs tamoxifene nelle pazienti con Recurrence Score maggiore di 30 (stratified log-rank p=0,027).

Studio TransATAC: il test Oncotype DX è stato valutato su 1231 pazienti con carcinoma mammario ormono-responsivo con e senza coinvolgimento linfonodale in post-menopausa. Sulla base del risultato Recurrence Score, è stato calcolato il rischio di recidiva.

Le pazienti con risultato Recurrence Score superiore a 31 hanno più rischio di insorgenza di recidiva a distanza a 9 anni, rispetto alle pazienti con risultato Recurrence Score inferiore a 18.

Lo studio TransATAC dimostra il valore prognostico per le recidive a distanza del test Oncotype DX.

Tra gli studi di real world evidence sicuramente da menzionare sono i due studi del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER); nel primo, pubblicato nel 2016⁽²²⁾, viene condotta una valutazione su oltre 38.000 pazienti con linfonodi negativi, con l'obiettivo di valutare la relazione tra i valori di Recurrence Score e la Breast Cancer Specificity Mortality (BCSM). La BCSM era correlata in modo significativo con il risultato Recurrence Score ($p < 0,001$). La BCSM stimata a 5 anni era del 0,4% (95% CI, 0.3–0.6%), 1.4% (95% CI, 1.1–1.7%), e 4.4% (95% CI, 3.4–5.6%) rispettivamente per le pazienti con Recurrence Score < 18 , $18-30$, and ≥ 31 .

Il secondo⁽¹⁹⁾, pubblicato nel 2017, riguarda un'indagine esplorativa eseguita su oltre 6.000 pazienti con linfonodi positivi, sottoposti al trattamento con il test Oncotype DX®. In questo studio è stata valutata la Breast Cancer Specificity Survival (BCSS) a 5 anni di follow-up. Dall'analisi multivariata con il modello di Cox (aggiustata per le dimensioni del tumore, grado istologico, età e razza) è emerso che sia il numero di linfonodi coinvolti che i valori di RS sono correlati in modo significativo con la BCSS ($p < 0,001$).

Nel 2017 è stato pubblicato uno studio prospettico⁽¹³⁾ con l'obiettivo di valutare l'impatto prognostico del RS sul DFS OS, valutati a 5 anni di follow-up su oltre 2.500 pazienti ad alto rischio clinico. Il DFS nelle pazienti con un Recurrence Score < 11 era del 94% (senza trattamento chemioterapico), nelle pazienti con RS $12-25$ era del 94%, e nelle pazienti con Recurrence Score > 25 (trattate con la chemioterapia) era dell'84% ($p < 0,001$). L'OS a 5 anni era 99% vs. 97% e 93% rispettivamente ($p < 0,001$). Nell'analisi statistica, univariata e multivariata, il Recurrence Score risultava un fattore prognostico significativo ($p < 0,001$) sia per il DFS e sia per l'OS.

Nel 2024 è stato pubblicato uno studio retrospettivo del National Cancer Database⁽¹⁶⁾ degli Stati Uniti (NCDB) su oltre 15.000 pazienti N0 in premenopausa. L'uso della chemioterapia è stato evitato nel 69,5% delle pazienti. L'analisi multivariata ha dimostrato che, nelle pazienti N0 in premenopausa, le pazienti con un Recurrence Score fino a 20 non evidenziano un beneficio indotto dal trattamento chemioterapico, per quanto riguarda la sopravvivenza. Un beneficio in termini di sopravvivenza è stato osservato nelle pazienti con Risultato Recurrence Score® di 21 [Hazard ratio (HR) 1,953 ; IC 95%, tra 1,295 e 2,945].

Studio TAILORx⁽⁴⁾

Lo studio prospettico più significativo nella definizione del beneficio clinico del test Oncotype DX® è stato TAILORx⁽⁴⁾, che rappresenta attualmente il più ampio studio sul trattamento adiuvante del tumore della mammella. Sono state arruolate 10.273 pazienti affette da tumore della mammella linfonodo-negativo; lo studio è stato condotto in modo indipendente da ECOG-ACRIN Cancer Research Group con il patrocinio del National Cancer Institute. Questo studio clinico randomizzato si è rivolto a pazienti con carcinoma mammario operato con i recettori positivi e i linfonodi negativi, ed è stato disegnato con l'obiettivo di confermare, in modo prospettico, che il risultato Recurrence Score® 0-10 si associa a un basso rischio di recidiva a distanza quando i pazienti sono trattati con la sola terapia endocrina e dimostrare la non inferiorità della sola terapia endocrina rispetto all'aggiunta di chemioterapia in termini di sopravvivenza libera da malattia invasiva (iDFS) nelle pazienti definite a rischio intermedio (risultato Recurrence Score® 11-25). Il gruppo a basso rischio veniva trattato con sola terapia ormonale, quello intermedio veniva randomizzato a sola terapia ormonale oppure chemioterapia

e terapia ormonale, mentre il gruppo con risultato Recurrence Score® alto riceveva chemioterapia e ormonoterapia. Il range dei cut-off è stato modificato rispetto agli studi precedenti per ridurre al minimo il potenziale sotto-trattamento nelle pazienti ad alto e intermedio rischio. Dalle stime dei nuovi range, il risultato Recurrence Score® di 11 si associa ad un rischio di recidive locali e a distanza pari al 10%, che viene comunemente utilizzato per raccomandare la chemioterapia secondo le linee guida NCCN⁽²¹⁾. Il primo risultato pubblicato durante lo studio TAILORx ha riguardato la popolazione a basso rischio (risultato Recurrence Score® ≤10). Delle 10.273 donne eleggibili arruolate, 1.626 (15,9%) avevano un Recurrence score compreso tra 0 e 10 e avevano ricevuto solo ormonoterapia. A 5 anni, in questa coorte di pazienti, il tasso di Invasive Disease Free Survival (IDFS) era pari al 93,8% (95% IC, 92,4 - 94,9), il tasso di pazienti libere da recidiva a distanza era 99,3% (95% IC 98,7 - 99,6), il tasso di pazienti libere da qualunque recidiva era 98,7% (95% IC 97,9 - 99,2), il rate of sopravvivenza totale era 98,0% (95% IC 97,1 - 98,6).⁽²³⁾

Il secondo risultato pubblicato nel contesto dello studio TAILORx è stata la dimostrazione che nel gruppo di pazienti con tumore ormonoresponsivo e linfonodi negativi, a rischio intermedio (Recurrence Score=11-25), non vi è alcuna differenza tra la sola ormonoterapia e l'aggiunta della chemioterapia alla terapia ormonale in termini di IDFS (92,8% vs. 93,1%, p=0,26) e sopravvivenza libera da recidiva a distanza (98% vs. 98%, p=0,48). Il beneficio della chemioterapia per l'IDFS variava però con l'età. Infatti, considerando le pazienti più giovani di 50 anni e con risultato Recurrence Score® compreso tra 16 e 25, è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa in IDFS a favore dell'aggiunta della chemioterapia rispetto alla sola terapia endocrina.⁽⁴⁾

Successivamente alla pubblicazione dello studio prospettico TAILORx, sono state riportate diverse analisi secondarie con intento esplorativo. Uno studio di confronto tra il TAILORx e il rischio clinico definito dal tumor size e dal grading tumorale, è stato presentato su 9.427 donne con tumore ormonoresponsivo/HER2 negativo e linfonodi negativi. Il rischio clinico basso era definito o da T≤1cm e G3, o da T≤2 cm e G2 oppure da T≤3 cm e G1. L'alto rischio clinico era definito da tutti gli altri criteri. Per i livelli di risultato Recurrence Score® alto, confrontati con il livello di risultato Recurrence Score® basso, l'HR era 2,73 (95% IC, 1,93-3,87) per il gruppo randomizzato alla sola terapia ormonale, 2,41 (95% IC, 1,66-3,48) per il gruppo randomizzato alla chemioterapia e ormonoterapia e 3,17 (95% IC, 1,94-5,19) per il risultato Recurrence Score® >25 che aveva ricevuto chemioterapia e ormonoterapia. Tra le donne con età ≤ 50 anni, che avevano ricevuto la sola terapia ormonale, le stime di recidiva a distanza a 9 anni con risultato Recurrence Score® ≤11 erano inferiori al 5% (1,8±0,9%) indipendentemente dal rischio clinico, e del 4,7±1,0% con risultato Recurrence Score® intermedio e basso rischio clinico. Nello stesso gruppo di età delle pazienti, in caso di risultato Recurrence Score® intermedio e rischio clinico alto, la recidiva a 9 anni era del 12,3% con solo terapia ormonale e 15,2% in caso di chemioterapia e ormonoterapia. Valutando le pazienti di età ≤ 50 anni e risultato Recurrence Score® compreso tra 21 e 25, vi era un vantaggio con la chemioterapia in termini di riduzione del rischio di recidiva/morte indipendentemente dal rischio clinico (vantaggio del 6,4 e 8,7% in riduzione del rischio rispetto alla sola terapia ormonale).⁽²⁴⁾

Nello studio TAILORx è stato evidenziato che 1.389 pazienti (14%) avevano un risultato Recurrence Score® >25 di cui 598 (42%) aveva un risultato Recurrence Score® di 26-30 e 791 (58%) aveva un risultato Recurrence Score® > 30 fino a 100. A 5 anni, l'assenza di recidiva a distanza di tumore mammario era pari al 93,0%, per tutte le sedi (locale e a distanza) del 91%, l'IDFS dell'87,6% e l'overall survival del 95,9%⁽²⁵⁾. Tali risultati dimostrano una prognosi migliore con la chemioterapia rispetto alla sola ormonoterapia nel gruppo con risultato Recurrence Score® alto.

Un importante aggiornamento dello studio TAILORx è stato presentato al congresso SABCS nel 2022 e pubblicato nel 2024 sulla rivista NEJM Evidence.⁽²⁶⁾ I risultati ad un follow up di 12 anni confermano i precedenti

dati a 9 anni per quanto riguarda gli endpoints dello studio, ovvero invasive disease-free survival (iDFS) per la Terapia Endocrina (ET) vs. Chemioterapia associata alla Terapia Endocrina (CET), distant recurrence-free interval (DRFI) per ET vs CET, recurrence-free interval (RFI) e overall survival (OS) per le pazienti trattate con ET vs. CET. **In conclusione, i risultati dello studio TAILORx, se trasferiti nella pratica clinica, eviterebbero a circa l'85% delle pazienti un trattamento chemioterapico del tutto inutile ed ingiustificato, ed associato invece ad importanti effetti collaterali.**

Studio RxPONDER⁽⁶⁾

Sono stati recentemente pubblicati (2021) i risultati dello studio clinico prospettico randomizzato RxPONDER, sponsorizzato dal National Cancer Institute (NCI) - Cancer Therapy Evaluation e coordinato dallo SWOG. Lo studio aveva come obiettivo primario quello di determinare l'effetto della chemioendocrinoterapia vs la sola endocrinoterapia sulla iDFS e valutare se l'effetto era correlato al risultato Recurrence Score[®]. Sono state quindi arruolate 5083 pazienti con linfonodi positivi (fino a 3 linfonodi), di cui 33,2% in premenopausa e 66,8% in post-menopausa e sono state randomizzate 5018 pazienti con un Recurrence Score fino a 25. Alla terza analisi ad interim prespecificata, il beneficio indotto dalla chemioendocrinoterapia sulla sopravvivenza libera da malattia invasiva, differiva in base dallo stato menopausale, e sono state quindi condotte ulteriori analisi separate prespecificate. Tra le donne in post-menopausa, la sopravvivenza libera da malattia invasiva a 5 anni è stata del 91,9% nel gruppo con sola endocrinoterapia e del 91,3% nel gruppo con chemioendocrinoterapia, senza alcun beneficio della chemioterapia. Tra le donne in premenopausa, la sopravvivenza libera da malattia invasiva a 5 anni era dell'89,0% con la sola terapia endocrina e del 93,9% con la terapia chemioendocrina, con un aumento simile della sopravvivenza libera da recidiva a distanza. In conclusione, nelle pazienti in premenopausa con un Recurrence Score tra 0-25, è stata evidenziata una maggiore sopravvivenza libera da malattia invasiva e da recidiva a distanza, per il gruppo che ha ricevuto la chemioendocrinoterapia rispetto al gruppo che aveva ricevuto la sola endocrinoterapia. Nelle pazienti in post-menopausa trattate con la chemioendocrinoterapia, non è stato evidenziato un vantaggio in termini di iDFS rispetto al gruppo trattato con la sola endocrinoterapia. I risultati di RxPONDER supportano quindi i risultati dello studio SWOG-8814, il quale ha stabilito il test Oncotype DX[®] come predittivo del beneficio della chemioterapia nelle pazienti N1 in post-menopausa.

Esperienze “Real Life” – Studi di impatto decisionale

Nei contesti di “real life”, sono numerose le evidenze dell'uso nella pratica clinica in Italia e all'estero del servizio di analisi centralizzata del test Oncotype DX[®]. In tutti gli studi è stata evidenziata una significativa riduzione della prescrizione del trattamento chemioterapico, dopo l'uso del test, rispetto alla decisione pre-test Oncotype DX[®]. Alcuni di questi studi sono stati condotti prima dei risultati del TAILORx; applicando ai dati raccolti in Italia i nuovi cut-off dello studio, la riduzione dell'impiego della chemioterapia per le pazienti NO potrebbe arrivare al 60%. Nel complesso, il risparmio di chemioterapia descritto nella tabella sottostante rispecchia la popolazione e la metodologia applicata nei vari studi (per approfondimenti vedere dettaglio nei paragrafi sottostanti).

Tabella 3 - Principali studi di real life e di impatto decisionale

Autore - Anno	Nazione	Tipologia Studio	N°Pazienti Status Linfonodale	Riduzione uso CT
Freeman et al. 2025 ⁽¹⁴⁾	USA	Registro retrospettivo	504.937 N0-N+	Vedi paragrafo
De Placido et al. 2025 ⁽²⁷⁾	Italia	Prospettivo Multicentrico	248 N0 – N+	47,7%
Capozzi et al. 2025 ⁽²⁸⁾	Italia	Retrospettivo Monocentrico	313 N0 – N+	24,2%
Browne et al. 2024 ⁽²⁹⁾	Irlanda	Retrospettivo Multicentrico	828 N+	58 %
Holt et al. 2024 ⁽³⁰⁾	U.K.	Prospettivo Multicentrico	680 N+	51.5%
Hassan et al. 2022 ⁽³¹⁾	Canada	Prospettivo Multicentrico	71 N+	67%
Cognetti et al. 2021 ⁽³²⁾	Italia	Prospettivo Multicentrico	1738 N0 – N+	36%
Zambelli et al. 2020 ⁽³³⁾	Italia	Prospettivo Multicentrico	394 N0 – N+	51%
Dieci et al. 2019 ⁽³⁴⁾	Italia	Prospettivo Multicentrico	251 N0 – N+	30%
Loncaster et al. 2017 ⁽³⁵⁾	U.K.	Prospettivo Multicentrico	201 N0 – N+	63.2%
Holt et al. 2013 ⁽³⁶⁾	U.K.	Prospettivo Monocentrico	142 N0	45.6%

In particolare, per le esperienze condotte in Italia si segnalano i seguenti studi:

Lo studio multicentrico, prospettico **ROXANE**⁽³⁴⁾ ha valutato l’impatto dell’utilizzo del risultato Recurrence Score® nella decisione riguardo il trattamento adiuvante per le pazienti con carcinoma mammario in fase precoce. Un totale di 251 pazienti è stato incluso nello studio e valutato prima e dopo la disponibilità del risultato Recurrence Score®. Il tasso di cambiamento nella decisione di trattamento è stato del 30% (n = 75), soprattutto da chemioterapia più terapia ormonale (CT + HT) a terapia ormonale (HT; 76%, n = 57/75). La proporzione di pazienti a cui è stata raccomandata la CT + HT è stata significativamente ridotta dal pre-risultato

Recurrence Score al post-risultato Recurrence score (dal 52% al 36%, $p < .0001$). La riduzione dell'uso della CT era più evidente per i pazienti N1 (dal 55% al 27%) che per i pazienti N0 (dal 50% al 42%) ed è stata osservata solo nei casi di risultato Recurrence Score® ≤17. Questo studio dimostra quindi che, anche in un contesto in cui i medici raccomandano un'alta percentuale di pazienti al solo trattamento endocrino prima di conoscere il risultato Recurrence Score®, **l'uso del test ogni volta che c'è incertezza sulla raccomandazione del trattamento adiuvante, contribuisce significativamente a ridurre ulteriormente l'uso della chemioterapia, soprattutto per le pazienti N1.**

Lo studio **BONDx**⁽³³⁾ multicentrico e prospettico, è andato a valutare l'efficacia del test Oncotype DX® nel panorama terapeutico di Regione Lombardia in pazienti T1-T3, N0-N1a, ed ER+/HER2- eBC con "rischio intermedio" clinico-patologico di recidiva. L'obiettivo di questo studio è stato quello di stimare il tasso di modifica della decisione di trattamento adiuvante influenzato dal risultato Recurrence Score®, e il conseguente impatto sul budget. Il cambiamento delle raccomandazioni di trattamento è stato valutato prima e dopo la disponibilità dal risultato Recurrence Score®. Nello studio sono state arruolate 394 pazienti: la percentuale complessiva di raccomandazioni di CT è stata ridotta dal 24,6% al 15,2% dopo il test, con un impatto maggiore nelle pazienti inizialmente considerate per CT più terapia ormonale (CHT). In particolare, senza l'uso del test 97 pazienti erano candidate al trattamento con CHT; dopo l'uso del test solo 48 pazienti hanno ricevuto CHT e quindi 49 casi (51%) hanno evitato il trattamento chemioterapico.

In questi pazienti, il budget totale è stato ridotto, portando a un risparmio netto di -81.017 euro. **In conclusione quindi, con una più attenta e consapevole prescrizione delle terapie tumorali, si può stimare un grande risparmio per il Sistema Sanitario sia regionale che nazionale.**

Lo studio multicentrico, prospettico e osservazionale **PONDx**⁽³²⁾ ha valutato l'utilizzo in real life nel panorama terapeutico italiano del risultato Recurrence Score® e il suo impatto sulle decisioni di trattamento. Le raccomandazioni di trattamento dei medici (HT ± CT) sono state documentate prima e dopo la disponibilità del risultato Recurrence Score®, e sono stati determinati i cambiamenti nelle raccomandazioni. Nella popolazione HR+ HER2- eBC studiata (N = 1738), i medici hanno raccomandato CT + HT nel 49% dei pazienti prima del risultato Recurrence Score®. Le decisioni di trattamento guidate dal risultato RS hanno portato a una riduzione del 36% delle raccomandazioni di CT. **Lo studio PONDx conferma che il risultato Recurrence Score® fornisce informazioni clinicamente rilevanti per la raccomandazione del CT nel tumore al seno in stadio iniziale, con una riduzione di oltre un terzo dell'uso del CT.**

Un recente studio retrospettivo monocentrico, svolto presso il Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma,⁽²⁸⁾ ha analizzato 313 pazienti con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo, con rischio clinico patologico intermedio, arruolate e trattate tra il 2020 e il 2024.

L'obiettivo dello studio era duplice: da un lato quello di valutare l'impatto del test Oncotype DX® sulle decisioni terapeutiche, dall'altro quello sulle implicazioni economiche per il Sistema Sanitario Nazionale. Quest'analisi è stata possibile attraverso il confronto tra le indicazioni basate sul test Oncotype DX® e quelle ottenute tramite l'algoritmo clinico PREDICT 2.2.

Per quanto riguarda i risultati sulla riduzione della chemioterapia:

- Basandosi sui risultati del test **Oncotype DX®**, il **71,2% delle pazienti** (223/313 pazienti) non ha ricevuto indicazione a fare la chemioterapia perchè avevano ottenuto un rischio genomico basso.

- Basandosi invece sui risultati dell'algoritmo clinico **PREDICT 2.2**, solo il **47%** delle suddette pazienti (147/313) avrebbe ridotto la prescrizione di chemioterapia adiuvante.

Per quanto riguarda i risultati sull'impatto economico:

comparando i valori mediani tra le pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia e quelle che non l'hanno ricevuta, si evidenzia una **differenza di €2811/paziente**, come risultato di una diminuzione non solo del costo della chemioterapia stessa ma in generale di minori accessi ospedalieri e servizi sanitari necessari per ogni paziente.

Lo studio **PROBONO**⁽²⁷⁾ è uno studio prospettico, multicentrico e osservazionale che ha analizzato 248 pazienti con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo in stadio precoce. I risultati evidenziano il ruolo del test Oncotype DX® nel processo decisionale terapeutico per il carcinoma mammario.

L'obiettivo principale è stato confrontare le raccomandazioni terapeutiche fornite alle pazienti prima e dopo l'esecuzione del test Oncotype DX®. Prima del test, le decisioni dell'oncologo si basavano esclusivamente su fattori clinico-patologici. Dal confronto tra le decisioni terapeutiche prima e dopo il test Oncotype DX® è emerso che:

- la concordanza tra le raccomandazioni terapeutiche pre e post Oncotype DX era limitata al 62,4%, con un tasso complessivo di variazione terapeutica del 37,6% e un numero netto di 63 raccomandazioni CT evitate in base al risultato RS, che corrispondeva al 47,7% di tutte le raccomandazioni pre-test di CT;
- al contrario, solo il 5,8% dei pazienti inizialmente candidati a ricevere solo ET ha ricevuto la raccomandazione di ricevere CT adiuvante dopo il test Oncotype DX.

Una recente pubblicazione di Licata et al. 2024⁽³⁷⁾ sull'uso "real-life" dei test genomici in 6 differenti centri lombardi dimostra che il test Oncotype DX® è il test più usato nel 97% dei casi. Gli autori, infatti, lo ritengono uno strumento decisionale estremamente informativo che ha dimostrato un Recurrence Score basso (≤ 25) nel 73% delle pazienti testate (n=1098). Inoltre, soffermandosi su specifici sottogruppi, è stato notato che nelle pazienti con G3 e Ki67>30% (per le quali in assenza del test si consiglierebbe la chemioterapia) il 39% aveva un Recurrence Score basso, mentre per le pazienti con G1 e Ki67<20% (per le quali in assenza del test si eviterebbe la chemioterapia) il 7% aveva un Recurrence Score alto. Nella medesima pubblicazione, gli autori sottolineano anche come la quota di pazienti di età ≤ 50 anni sia molto rappresentativa (41% del totale) e che di queste il 42% fosse anche positivo per il coinvolgimento linfonodale (N1).

In sintesi, questo studio evidenzia l'uso di MGA nella pratica clinica e ha dimostrato che il test Oncotype DX® era di gran lunga il test preferito adottato dai medici. I risultati confermano che le singole caratteristiche clinico-patologiche non predicono in modo robusto il risultato Recurrence Score® e suggeriscono che i medici percepiscono Oncotype DX come uno strumento potenzialmente utile per guidare le decisioni terapeutiche anche nelle pazienti giovani con malattia con linfonodi positivi.⁽³⁷⁾

Inoltre, uno studio retrospettivo pubblicato da **Freeman et al.** sulla rivista *Jama Network* (dicembre 2025) ha evidenziato l'impatto del test sulle decisioni terapeutiche su 504.937 pazienti N0/N1 in pre e post-menopausa, tutte incluse nel National Cancer Database degli U.S.A. (2010-2022).

Considerando tutte le pazienti incluse nello studio, dopo l'uso di Oncotype Dx, l'81,2% delle pazienti riceveva

un trattamento con l'ormonoterapia, mentre solo il 18,8% delle pazienti è stato sottoposto al trattamento adiuvante con CHT + Ormonoterapia. In particolare in tutte le pazienti N1, dopo l'uso del test, il 70% riceveva la sola ormonoterapia e il 30% un trattamento chemio-ormonoterapico.

Interessante è il dato che viene evidenziato nelle pazienti N1 in pre-menopausa: il 52% riceveva il solo trattamento ormonoterapico e il 48% il trattamento chemio-ormonoterapico.

Lo studio ci fornisce inoltre, dei dati interessanti riguardo il decremento dell'uso della chemioterapia, dopo la pubblicazione degli studi TAILORx e RxPONDER per un più esteso uso del test nelle pazienti N0 e N1:

- Nelle pazienti in pre-menopausa senza coinvolgimento linfonodale, l'uso della chemioterapia adiuvante è diminuito, nel periodo tra il 2010 e 2022, dal 6,5% allo 0,9% nel gruppo a basso rischio genomico e dal 29,6% all'11,1% in quello a rischio genomico intermedio.

Simili andamenti decrescenti dell'uso della chemioterapia adiuvante sono stati osservati tra le pazienti con malattia linfonodale negativa con un RS da 11 a 15, da 16 a 20 o da 21 a 25.

- Nelle pazienti in pre-menopausa con coinvolgimento linfonodale, tra il 2010 e il 2022, l'uso della chemioterapia adiuvante è diminuito dal 33,3% al 25,7% nel gruppo a basso rischio genomico, e dal 55,8% al 48,9% nel gruppo a rischio genomico intermedio.

Evidenze scientifiche nei tumori multifocali

Nelle pazienti con carcinoma mammario bilaterale sincrono o multifocale unilaterale, Oncotype DX evidenzia un'eterogeneità genomica clinicamente rilevante che può modificare le decisioni terapeutiche in una quota significativa di casi, mettendo in discussione il testing di una singola lesione e supportando una strategia di trattamento più personalizzata.

In particolare, lo studio di **Ryu et al.** pubblicato su *"Annals of surgical oncology"* nel 2026⁽³⁸⁾ ha dimostrato che nelle pazienti con carcinoma mammario bilaterale sincrono o multifocale unilaterale, il Recurrence Score (RS) può differire in modo sostanziale tra lesioni sincrone della stessa paziente.

Nel dettaglio, la discordanza di categoria di rischio è stata osservata:

- nel 21% dei casi bilaterali sincrini
- nel 24,7% dei casi multifocali unilaterali

Inoltre, nei casi con discordanza del RS tra le lesioni, la valutazione genomica ha portato a una modifica della raccomandazione terapeutica in circa metà delle pazienti.

Concludendo, lo studio ha dimostrato come Oncotype DX abbia un impatto decisionale concreto, contribuendo a evitare sia undertreatment sia overtreatment nelle pazienti con tumori sincrini.

8. Test disponibili sul mercato italiano

Sono oggi disponibili in commercio principalmente cinque test di analisi dei profili di espressione genica nel carcinoma mammario: test Oncotype DX®, Mammaprint®, Prosigna® (PAM-50), Endopredict® e Breast Cancer Index® le cui caratteristiche e differenze sono descritte nella tabella sottostante.

Tabella 4 – Caratteristiche generali a confronto dei cinque test di analisi dei profili di espressione genica nel carcinoma mammario

Caratteristiche	Oncotype Dx®	EndoPredict®	Prosigna®	MammaPrint®	Breast Cancer Index® (BCI)
Service/Kit	Servizio di test centralizzato full service	- Servizio di test centralizzato - Test in kit per uso locale	Test in kit per uso locale	- Servizio di test centralizzato - Test in kit per uso locale	Servizio di test centralizzato full service
Obiettivo del test	Rischio di recidiva (valore prognostico) a 10 anni in pazienti in trattamento con sola terapia endocrina e beneficio della chemioterapia (valore predittivo)	Rischio di recidiva a 10 anni dalla diagnosi iniziale in pazienti in trattamento con sola terapia endocrina per 5 anni.	Rischio di recidiva a 10 anni dalla diagnosi in pazienti in trattamento con sola terapia endocrina e sottotipo molecolare	Rischio di recidiva a 5 anni e beneficio della chemioterapia (con sottotipizzazione e molecolare)	Rischio di recidiva a 10 anni e beneficio della terapia endocrina adiuvante estesa
Risultato del test	Risultato Recurrence score®	- Molecular score - Epclin score (punteggio molecolare combinato con le dimensioni del tumore/stato dei linfonodi)	ROR (combinazione di dati genetici con dati clinici)	MP INDEX (valore continuo)	MGI e H/I ratio (algoritmo di classificazione)
Caratteristiche popolazione a cui il test è proposto	- Early Breast Cancer (Stadio I o II) - NO;N1(1-3) - ER/PR+	- Early Breast Cancer - NO;N1(1-3) - ER/PR+	- Early Breast Cancer (Stadio I o II) - NO;N1(1-3) - ER/PR+	- Early Breast Cancer (Stadio I o II) - NO;N1(1-3) - ER/PR+	- Early Breast Cancer - NO;N1(1-3) - ER/PR+

	• HER2-negativo • Pre e post menopausa	• HER2-negativo • Pre e post menopausa	• HER2-negativo • Pre e post menopausa	• HER2-negativo • Pre e post menopausa	• HER2-negativo
Necessità di accreditamento e/o formazione specifica del personale	No	Si	Si	Si	No
Numero di geni analizzati	21 (16 oncogeni + 5 geni di controllo)	12 (8 oncogeni + 4 geni di controllo)	58 (50 geni per firma genomica + 5 geni di controllo)	70	7
Tecnica di analisi	qRT-PCR	qRT-PCR	Direct hybridization	NGS	qRT-PCR

Tabella 5 – Caratteristiche cliniche a confronto dei cinque test di analisi dei profili di espressione genica nel carcinoma mammario

Caratteristiche	Oncotype Dx®	EndoPredict®	Prosigna®	MammaPrint®	Breast Cancer Index® (BCI)
Studi clinici prospettici randomizzati	N=17.909 ^(4,6,13)			N=2.187 ⁽³⁹⁾	
Convalidato per la predizione del beneficio della chemioterapia ^(40,41)					
N0 e N1 (1-3)	✓				
Convalidato per prognosi ⁽⁴⁰⁻⁴⁵⁾					
N0 e N1(1-3)	✓	✓	✓	✓	✓
Pre-menopausa	✓			✓	✓
Post-menopausa	✓		✓	✓	✓
Popolazione omogenea	✓		✓		✓
Supportive & Prospective outcomes evidence					
Numero di pazienti N0 e N1 (1-3)	Più di 122.000 ^(4,6,7,9-13,23,45)	Più di 3,000 ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾	Più di 5,000 ⁽⁴⁹⁻⁵²⁾	Più di 8,000 ⁽⁵³⁻⁵⁷⁾	
Ulteriori evidenze cliniche					
	Ductal carcinoma in situ(DCIS),terapia neoadiuvante,recidiva tardiva,beneficio della terapia ormonale adiuvante	Recidiva tardiva	Terapia neoadiuvante, recidiva tardiva	Terapia neoadiuvante	Recidiva tardiva, beneficio della terapia ormonale estesa

9. Linee Guida e HTA

Il test Oncotype DX® è incluso nelle raccomandazioni cliniche di maggior rilievo nazionale e internazionale per il tumore alla mammella (comprese le Linee Guida NCCN, ASCO, ESMO, AJCC, St. Gallen, AIOM) dove il test è classificato con valenza sia prognostica che predittiva con i più alti livelli di evidenza.

Il test inoltre è stato anche considerato favorevolmente dalle principali agenzie di HTA Europee (Agenas, IQWiG e NICE). Infatti, dopo la pubblicazione dello studio TAILORx sono stati diffusi nuovi rapporti a favore dei test genomici, e le principali linee guida internazionali sono state aggiornate.

In particolare:

- Le più recenti linee guida **NCCN**⁽⁵⁸⁾ (National Comprehensive Cancer Network) raccomandano l'impiego dei test genomici per il tumore della mammella. In particolare, le linee guida NCCN forniscono raccomandazioni dettagliate sull'uso del test Oncotype DX® dichiarando che possiede le seguenti specifiche caratteristiche:
 - a. Capacità prognostica**
Il test Oncotype DX® è in grado di predire il rischio di recidiva a distanza nelle pazienti con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo in stadio precoce N0 e N1, sia pre- che post-menopausa.
 - b. Capacità predittiva del beneficio della chemioterapia**
Il test Oncotype DX è l'unico che predice il beneficio della chemioterapia in aggiunta alla terapia endocrina.
 - c. Categoria di Evidenza**
Il test Oncotype DX è classificato con il più alto livello di evidenza (1) per la sua capacità di predire il beneficio della chemioterapia in **tutte le pazienti N0** e nelle **post-menopausali N1**.
 - d. Categoria di Preferenza**
Il test Oncotype DX è l'unico indicato come "preferito" per tutte le pazienti N0 e per le pazienti N1 in post-menopausa.
Sulla base dei risultati degli studi TAILORx e RxPONDER;
- Le linee guida **ASCO**⁽⁵⁹⁾ (American Society of Clinical Oncology) sui biomarkers per la terapia adiuvante nel carcinoma della mammella in fase iniziale dichiarano che:
 - Il test Oncotype DX® è **l'unico** test raccomandato per le pazienti **linfonodo negative pre-menopausa** con un livello di forza della raccomandazione **"Strong"** unitamente a una qualità dell'evidenza **"High"**.
 - Il test Oncotype DX® è **l'unico** con un livello di forza della raccomandazione **"Strong"** unitamente a una qualità dell'evidenza **"High"** per le pazienti **linfonodo negative post-menopausa**.
 - Il test Oncotype DX® è **l'unico** con un livello di forza della raccomandazione **"Strong"** unitamente a una qualità dell'evidenza **"High"** per le pazienti **post-menopausa linfonodo positive** fino a 3 linfonodi coinvolti.
- **AJCC**⁽⁶⁰⁾ (American Joint Committee on Cancer) ha incorporato il test Oncotype DX® nell'AJCC Cancer Staging Manual, insieme ai recettori degli estrogeni (ER), del Progesterone (PR), e allo stato di HER2: il test Oncotype DX® è classificato come unico test con un livello di evidenza 1 e considerato dall'AJCC per effettuare il downstaging;
- Le linee guida **ESMO** nel 2019⁽⁶¹⁾ attribuiscono, esclusivamente al test Oncotype DX®, un livello di evidenza e raccomandazione specifica 1A. Nelle recenti linee guida **ESMO** del 2024⁽⁶²⁾ viene fatta una

raccomandazione generica sull'uso dei test genomici.

- Durante il Consensus meeting di **St. Gallen's** nel 2019⁽⁶³⁾ "International Expert Consensus on the primary treatment of early breast cancer", un'ampia maggioranza del panel di esperti ha espresso una forte raccomandazione ad utilizzare i test multigenici per orientare la scelta del trattamento nelle pazienti T1/T2 N0, T3 N0 & TxN1. In particolare, il panel ha specificamente menzionato l'impiego del test Oncotype DX® nelle pazienti N0 (utilizzando i cut-off dello studio TAILORx). Nell'aggiornamento delle linee guida St. Gallen del 2023⁽⁶⁴⁾, sulla base dello studio RxPONDER, si sottolinea come nelle pazienti N1 post-menopausali a basso rischio genomico la chemioterapia non produca un beneficio, mentre nelle pazienti N1 in stato premenopausale a basso rischio genomico vi possa essere un beneficio probabilmente dovuto all'amenorrea indotta dalla chemioterapia stessa. Nel più recente aggiornamento del 2025, il panel di esperti ha delineato esempi più specifici di raccomandazione per donne in premenopausa in funzione dello stato linfonodale e del risultato del test Oncotype DX confermando l'utilità del test nel raccomandare la terapia adiuvante più appropriata.⁽⁶⁵⁾
- Anche le linee guida **AIOM**⁽⁶⁶⁾ (Associazione Italiana di Oncologia Medica) citano l'importanza dell'ausilio dei test genomici e riportano in particolare i dati dei trial TAILORx e RxPONDER. Il test Oncotype DX®, con il risultato Recurrence Score® è riconosciuto essere il classificatore molecolare oggi meglio validato e più estesamente utilizzato nella pratica clinica, con livello di evidenza 1A;
- Nel report HTA di **Agenas**⁽⁸⁾ si legge che "l'unico studio RCT che riporta una non inferiorità della sola terapia ormonale rispetto alla chemioterapia adiuvante, in associazione con quella ormonale con un follow-up a 9 anni, è lo studio TAILORx che utilizza il test Oncotype DX®";
- il **NICE**⁽⁶⁷⁾ ha definito il test Oncotype DX® come "l'unico test considerato in grado di predire il beneficio della chemioterapia e offrire pertanto un'opzione economicamente vantaggiosa nelle pazienti affette da tumore della mammella linfonodo negativo e micrometastatico allo stadio iniziale". Recentemente il NICE, ha raccomandato l'uso esteso del test Oncotype DX Breast Recurrence Score per indirizzare in modo più efficace il trattamento chemioterapico per le donne che hanno un tumore al seno HR+ HER2- in fase iniziale con un massimo di tre linfonodi positivi e sono in post-menopausa. Inoltre, il NICE ha confermato che i pazienti con cancro al seno di sesso maschile e trans, non binari o intersessuali, possono trarre beneficio dal test a seconda del loro profilo ormonale.

A seguire, sono state messe a confronto le raccomandazioni delle linee guida nazionali e internazionali per il test Oncotype DX® ed i principali competitor sul mercato italiano. Da questa tabella si evince come il test Oncotype DX® sia il test più fortemente raccomandato.

Tabella 6 - Raccomandazioni a confronto sui test multigenici per le decisioni terapeutiche nell'early breast cancer

Linee guida	Oncotype Dx®	EndoPredict®	Prosigna®	MammaPrint®
NCCN 2026	Predittivo: SI Prognostico: SI NCCN Categoria: Preferito Livelli di Evidenza: 1	Predittivo: NO Prognostico: SI NCCN Categoria: Altro Livelli di Evidenza: 2A	Predittivo: NO Prognostico: SI NCCN Categoria: Altro Livelli di Evidenza: 2A	Predittivo: NO Prognostico: SI NCCN Categoria: Altro Livelli di Evidenza: 1
ASCO 2022	Raccomandazione Forte Quality of Evidence (EQ): Alta (ER/PgR+,HER2-, N0 pre e post menopausa e N1 in post menopausa)	Raccomandazione Moderata (EQ): Intermedia (ER/PgR+,HER2-, N0 post menopausa e N1 post menopausa)	Raccomandazione Moderata (EQ): Intermedia (ER/PgR+,HER2-, N0 post menopausa)	Raccomandazione Forte (EQ): Intermedia (N0 post menopausa e N1 post menopausa solo per pazienti ad alto rischio)
AJCC 2017	Livello 1	Livello 2	Livello 2	Livello 2
ESMO 2019	Livello di Evidenza & grado di raccomandazione(GoR): 1,A (ER+,HER2-,N0/N1)	Livello di Evidenza & GoR: 1,B (ER+,HER2-,N0/N1)	Livello di Evidenza & GoR: 1,B (ER+,HER2-,N0/N1)	Livello di Evidenza & GoR: 1,A (ER+,HER2-,N0/N1)
Ref. 2023	Raccomandazione generica per l'uso dei test 1,A senza il riferimento specifico al livello di evidenza e al grado di raccomandazione di ciascun test.			
St. Gallen 2019	Specifica forte raccomandazione per pazienti T1-T3 N0 (TAILORX cut-off) Generica Forte raccomandazione per l'uso in CT in pazienti TxN1	Generica raccomandazione (tutti i MGAs sono fortemente raccomandati in CT in pazienti T1-T3 N0&TxN1)	Generica raccomandazione (tutti i MGAs sono fortemente raccomandati in CT in pazienti T1-T3 N0&TxN1)	Generica raccomandazione (tutti i MGAs sono fortemente raccomandati in CT in pazienti T1-T3 N0&TxN1)

St. Gallen 2023	Multigene assay 21-gene RS is standard of care for characterizing the heterogeneity of ER-positive early-stage breast cancer next to clinical-pathological criteria.			Multigene assay 70-gene signature tests is standard of care for characterizing the heterogeneity of ER-positive early-stage breast cancer next to clinical-pathological criteria.
AIOM 2021	Validazione prospettica con RCTs [I,A]	Validazione retrospettiva	Validazione retrospettiva	Validazione prospettica con RCTs [I,A]
AgeNaS 2020	Valore predittivo e prognostico(ER+,HER2-,N-,N1 per pazienti pre e post-menopausa)	Valore prognostico(ER+,HER2-,N-,N1 per pazienti pre e post-menopausa)	Valore prognostico e sottotipo molecolare (per pazienti post menopausa)	Valore prognostico con sottotipo molecolare(solo per pazienti con stadio I/II T1-T2)
NICE 2018	Predittivo e prognostico (ER+,HER2-,N0, eBC Pre e post menopausa)	Prognostico indicato per invasive ER+,HER2-,N0, eBC Pre e post menopausa	Prognostico indicato per ER+,HER2-,N0, eBC post menopausa	Considerato “non costo-efficace”
2024	Per ER+,HER2-,N1 (post menopausa) 54% riduzione CT	Per ER+,HER2-,N1 (post menopausa) 4% riduzione CT	Per ER+,HER2-,N1 (post menopausa) 4% riduzione CT	Considerato “non costo-efficace”

10. Certificazione IVDR

La certificazione IVDR è riportata nell'*allegato 3*.

BIBLIOGRAFIA

1. Can NT, Flannery CA, Hoag J, Akkunuri A, Bailey H, Baehner F. Abstract P2-23-11: Quantitative gene expression by RT-PCR in histologic subtypes of invasive breast carcinoma: an update in nearly one million cases. *Cancer Res.* 2023 Mar 1;83(5_Supplement):P2-23-11-P2-23-11. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-P2-23-11
2. Badve SS, Baehner FL, Gray RP, Childs BH, Maddala T, Liu ML, et al. Estrogen- and Progesterone-Receptor Status in ECOG 2197: Comparison of Immunohistochemistry by Local and Central Laboratories and Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction by Central Laboratory. *Journal of Clinical Oncology.* 2008 May 20;26(15):2473–81. doi:10.1200/JCO.2007.13.6424
3. Baehner FL, Achacoso N, Maddala T, Shak S, Quesenberry CP, Goldstein LC, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Assessment in a Case-Control Study: Comparison of Fluorescence In Situ Hybridization and Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Performed by Central Laboratories. *Journal of Clinical Oncology.* 2010 Oct 1;28(28):4300–6. doi:10.1200/JCO.2009.24.8211
4. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018 Jul 12;379(2):111–21. doi:10.1056/nejmoa1804710 PubMed PMID: 29860917.
5. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2006 Aug 10;24(23):3726–34. doi:10.1200/JCO.2005.04.7985
6. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2021 Dec 16;385(25):2336–47. doi:10.1056/NEJMoa2108873
7. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):55–65. doi:10.1016/S1470-2045(09)70314-6
8. Paone S, Amicosante AMV, Maria E. Test prognostici multigenici (TPM) per guidare la decisione sulla chemioterapia adiuvante nel trattamento del tumore alla mammella in stadio precoce. 2020.
9. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2004 Dec 30;351(27):2817–26. doi:10.1056/NEJMoa041588
10. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2006 Aug 10;24(23):3726–34. doi:10.1200/JCO.2005.04.7985
11. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of Risk of Distant Recurrence Using the 21-Gene Recurrence Score in Node-Negative and Node-Positive Postmenopausal Patients With Breast Cancer Treated With Anastrozole or Tamoxifen: A TransATAC Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2010 Apr 10;28(11):1829–34. doi:10.1200/JCO.2009.24.4798
12. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, Soussan-Gutman L, Ben-Baruch N, Bareket-Samish A, et al. Clinical

- outcomes in patients with node-negative breast cancer treated based on the recurrence score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer*. 2017 Sep 8;3(1):33. doi:10.1038/s41523-017-0034-6
13. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Oct 29;165(3):573–83. doi:10.1007/s10549-017-4358-6
 14. Freeman JQ, Saha P, Peiffer DS, Chen N, Shubeck SP, Yarlagadda SR, et al. Adjuvant Chemotherapy Use for Hormone Receptor–Positive, *ERBB2* -Negative Breast Cancer After RxPONDER Trial. *JAMA Netw Open*. 2025 Dec 23;8(12):e2549109. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.49109
 15. Haider AJ, Kazmi M, Chang K, Haque WM, Polychronopoulou E, Cummock JS, et al. Oncotype DX Recurrence Score Predicts Survival in Invasive Micropapillary Breast Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. *Current Oncology*. 2025 Oct 5;32(10):559. doi:10.3390/curroncol32100559
 16. Ashok Kumar P, Wang D, Huang D, Sivapiragasam A. Adjuvant Chemotherapy in Premenopausal Patients With Hormone-Positive Breast Cancer With a Recurrence Score of 16-25: A Retrospective Analysis Using the National Cancer Database. *JCO Precis Oncol*. 2024 Mar;8(8). doi:10.1200/PO.23.00390 PubMed PMID: 38564683.
 17. Mamounas EP, Tang G, Paik S, Baehner FL, Liu Q, Jeong JH, et al. 21-Gene Recurrence Score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: results from NSABP B-28/NRG Oncology. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb 11;168(1):69–77. doi:10.1007/s10549-017-4550-8
 18. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, Geffen DB, Nisenbaum B, Peretz T, et al. Clinical outcomes in ER+ HER2 -node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer*. 2017 Sep 8;3(1):32. doi:10.1038/s41523-017-0033-7
 19. Roberts MC, Miller DP, Shak S, Petkov VI. Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor-positive invasive breast cancer and Oncotype DX Recurrence Score results in the SEER database. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jun 27;163(2):303–10. doi:10.1007/s10549-017-4162-3
 20. Petkov VI, Miller DP, Howlader N, Gliner N, Howe W, Schussler N, et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer*. 2016 Jun 8;2(1):16017. doi:10.1038/npjbcancer.2016.17
 21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) NCCN Evidence Blocks[™] Breast Cancer [Internet]. 2024. Available from: www.nccn.org/patents
 22. Petkov VI, Miller DP, Howlader N, Gliner N, Howe W, Schussler N, et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer*. 2016 Jun 8;2(1):16017. doi:10.1038/npjbcancer.2016.17
 23. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 19;373(21):2005–14. doi:10.1056/NEJMoa1510764
 24. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 20;380(25):2395–405. doi:10.1056/NEJMoa1904819

25. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Albain KS, Saphner TJ, Badve SS, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy. *JAMA Oncol.* 2020 Mar 1;6(3):367. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4794
26. Sparano JA, Crager M, Gray RJ, Tang G, Hoag J, Baehner FL, et al. Clinical and Genomic Risk for Late Breast Cancer Recurrence and Survival. *NEJM Evidence.* 2024 Jul 23;3(8). doi:10.1056/EVIDoa2300267
27. De Placido P, Di Rienzo R, Pietroluongo E, Martinelli C, Tafuro M, Formisano P, et al. Insights on the association of anthropometric and metabolic variables with tumor features and genomic risk in luminal early breast cancer: Results of a multicentric prospective study. *Eur J Cancer.* 2025 May;221:115409. doi:10.1016/j.ejca.2025.115409
28. Capozzi A, Rossi SM, Sabarese G, Germani M, Gullotta G, Sfregola S, et al. Oncotype DX in clinical practice: impact on treatment decisions and healthcare system economy. *Pathologica.* 2025 Oct;117(4):374–83. doi:10.32074/1591-951X-N1139
29. Browne IM, McLaughlin RA, Weadick CS, O’Sullivan S, McSorley LM, Hadi DK, et al. Irish national real-world analysis of the clinical and economic impact of 21-gene oncotype DX® testing in early-stage, 1-3 lymph node-positive, oestrogen receptor-positive, HER2-negative, breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2024. doi:10.1007/S10549-024-07486-5 PubMed PMID: 39365509.
30. Holt S, Verrill M, Pettit L, Rigg A, Hickish T, Archer C, et al. A UK prospective multicentre decision impact, decision conflict and economic evaluation of the 21-gene assay in women with node+ve, hormone receptor+ve, HER2-ve breast cancer. *Br J Cancer.* 2024 Apr 20;130(7):1149–56. doi:10.1038/S41416-024-02588-9 PubMed PMID: 38308000.
31. Hassan S, Younan R, Patocskai E, Provencher L, Poirier B, Sideris L, et al. Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay on Treatment Decisions and Cost in Patients with Node-Positive Breast Cancer: A Multicenter Study in Quebec. *Oncologist.* 2022 Oct 1;27(10):822–31. doi:10.1093/ONCOLO/OYAC123 PubMed PMID: 35830543.
32. Cognetti F, Masetti R, Fabi A, Bianchi G, Santini D, Rognone A, et al. PONDx: real-life utilization and decision impact of the 21-gene assay on clinical practice in Italy. *NPJ Breast Cancer.* 2021 May 5;7(1):1–8. doi:10.1038/s41523-021-00246-4
33. Zambelli A, Simoncini E, Giordano M, Laverde N, Farina G, Torri V, et al. Prospective observational study on the impact of the 21-gene assay on treatment decisions and resources optimization in breast cancer patients in Lombardy: The BONDx study. *Breast.* 2020 Aug 1;52:1–7. doi:10.1016/J.BREAST.2020.04.003 PubMed PMID: 32325372.
34. Dieci MV, Guarneri V, Zustovich F, Mion M, Morandi P, Bria E, et al. Impact of 21-Gene Breast Cancer Assay on Treatment Decision for Patients with T1-T3, N0-N1, Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2-Negative Breast Cancer: Final Results of the Prospective Multicenter ROXANE Study. *Oncologist.* 2019 Nov 1;24(11):1424–31. doi:10.1634/THEONCOLOGIST.2019-0103 PubMed PMID: 31152079.
35. Loncaster J, Armstrong A, Howell S, Wilson G, Welch R, Chittalia A, et al. Impact of Oncotype DX breast Recurrence Score testing on adjuvant chemotherapy use in early breast cancer: Real world experience in Greater Manchester, UK. *Eur J Surg Oncol.* 2017 May 1;43(5):931–7. doi:10.1016/J.EJSO.2016.12.010 PubMed PMID: 28111076.
36. Holt S, Bertelli G, Humphreys I, Valentine W, Durrani S, Pudney D, et al. A decision impact, decision conflict and economic assessment of routine Oncotype DX testing of 146 women with node-negative or pN1mi, ER-positive breast cancer in the U.K. *Br J Cancer.* 2013;108(11):2250–8.

doi:10.1038/BJC.2013.207 PubMed PMID: 23695023.

37. Licata L, De Sanctis R, Vingiani A, Cosentini D, Iorfida M, Caremoli ER, et al. Real-world use of multigene signatures in early breast cancer: differences to clinical trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2024 May 1;205(1):39–48. doi:10.1007/S10549-023-07227-0 PubMed PMID: 38265569.
38. Ryu HH, Lee YJ, Yoo TK, Kim J, Chung IY, Ko BS, et al. Clinical Utility of Oncotype DX Testing in Synchronous Bilateral and Unilateral Multifocal Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2026 Feb 16. doi:10.1245/s10434-026-19243-7
39. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2016 Aug 25;375(8):717–29. doi:10.1056/NEJMoa1602253
40. Markopoulos C, van de Velde C, Zarca D, Ozmen V, Masetti R. Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer: Do all genomic tests provide the same information? *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2017 May;43(5):909–20. doi:10.1016/j.ejso.2016.08.012
41. Hyams DM, Schuur E, Angel Aristizabal J, Bargallo Rocha JE, Cabello C, Elizalde R, et al. Selecting postoperative adjuvant systemic therapy for early stage breast cancer: A critical assessment of commercially available gene expression assays. *J Surg Oncol.* 2017 May 17;115(6):647–62. doi:10.1002/jso.24561
42. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, et al. A New Molecular Predictor of Distant Recurrence in ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Adds Independent Information to Conventional Clinical Risk Factors. *Clinical Cancer Research.* 2011 Sep 15;17(18):6012–20. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0926
43. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2– breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Research.* 2014 Apr 12;16(2):R38. doi:10.1186/bcr3642
44. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1067–76. doi:10.1016/S1470-2045(13)70387-5
45. Zhang XHF, Giuliano M, Trivedi M V., Schiff R, Osborne CK. Metastasis Dormancy in Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research.* 2013 Dec 1;19(23):6389–97. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0838
46. Filipits M, Dubsky P, Rudas M, Greil R, Balic M, Bago-Horvath Z, et al. Prediction of Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with ER+, HER2– Node-Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endocrine Therapy Only. *Clin Cancer Res.* 2019;25(13):3865–72. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-0376 PubMed PMID: 31064782.
47. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2– breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Research.* 2014 Apr 12;16(2):R38. doi:10.1186/bcr3642
48. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2016 Nov 1;108(11). doi:10.1093/JNCI/DJW149 PubMed PMID: 27400969.
49. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of Risk of Distant Recurrence

- Using the 21-Gene Recurrence Score in Node-Negative and Node-Positive Postmenopausal Patients With Breast Cancer Treated With Anastrozole or Tamoxifen: A TransATAC Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Apr 10;28(11):1829–34. doi:10.1200/JCO.2009.24.4798
50. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*. 2014;25(2):339–45. doi:10.1093/ANNONC/MDT494 PubMed PMID: 24347518.
 51. Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):735–40. doi:10.1200/JCO.2017.74.6586 PubMed PMID: 29369732.
 52. Ohnstad HO, Borgen E, Falk RS, Lien TG, Aaserud M, Sveli MAT, et al. Prognostic value of PAM50 and risk of recurrence score in patients with early-stage breast cancer with long-term follow-up. *Breast Cancer Res*. 2017 Nov 14;19(1). doi:10.1186/S13058-017-0911-9 PubMed PMID: 29137653.
 53. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Aug 25;375(8):717–29. doi:10.1056/NEJMoa1602253
 54. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer*. 2013 Aug 15;133(4):929–36. doi:10.1002/ijc.28082
 55. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and Clinical Utility of a 70-Gene Prognostic Signature for Women With Node-Negative Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2006 Sep 6;98(17):1183–92. doi:10.1093/jnci/djj329
 56. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002 415:6871. 2002 Jan 31;415(6871):530–6. doi:10.1038/415530a PubMed PMID: 11823860.
 57. Esserman LJ, Yau C, Thompson CK, van't Veer LJ, Borowsky AD, Hoadley KA, et al. Use of Molecular Tools to Identify Patients With Indolent Breast Cancers With Ultralow Risk Over 2 Decades. *JAMA Oncol*. 2017 Nov 1;3(11):1503. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1261
 58. NCCN Guidelines Version 2026 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1419>.
 59. Andre F, Nofisat Ismaila, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update [Internet]. 2022. Available from: www.asco.org/breast-cancer-guidelines.
 60. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar 17;67(2):93–9. doi:10.3322/caac.21388
 61. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2019 Aug 1;30(8):1194–220. doi:10.1093/ANNONC/MDZ173 PubMed PMID: 31161190.
 62. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical

Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology*. 2024 Feb 1;35(2):159–82. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016 PubMed PMID: 38101773.

63. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*. 2019 Oct;30(10):1541–57. doi:10.1093/annonc/mdz235
64. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. In: *Annals of Oncology*. Elsevier Ltd; 2023. p. 970–86. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.017 PubMed PMID: 37683978.
65. Burstein HJ, Curigliano G, Gnant M, Loibl S, Regan MM, Loi S, et al. Tailoring treatment to cancer risk and patient preference: the 2025 St Gallen International Breast Cancer Consensus Statement on individualizing therapy for patients with early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2025 Dec;36(12):1433–46. doi:10.1016/j.annonc.2025.09.007
66. Linee guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA AIOM 2021 [Internet]. 2021 [cited 2024 Dec 19]. Available from: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-della-mammella/>
67. National Institute for Health and Care Excellence. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer Diagnostics guidance [Internet]. 2024. Available from: www.nice.org.uk/guidance/dg58

ALLEGATI

- 1- Riassunto delle Caratteristiche Tecniche del Prodotto (IFU – RCP)*
- 2- Linee Guida per la preparazione e spedizione dei Campioni*
- 3- Certificazione IVDR*