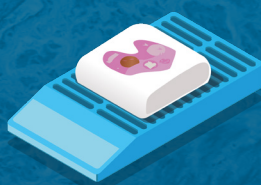
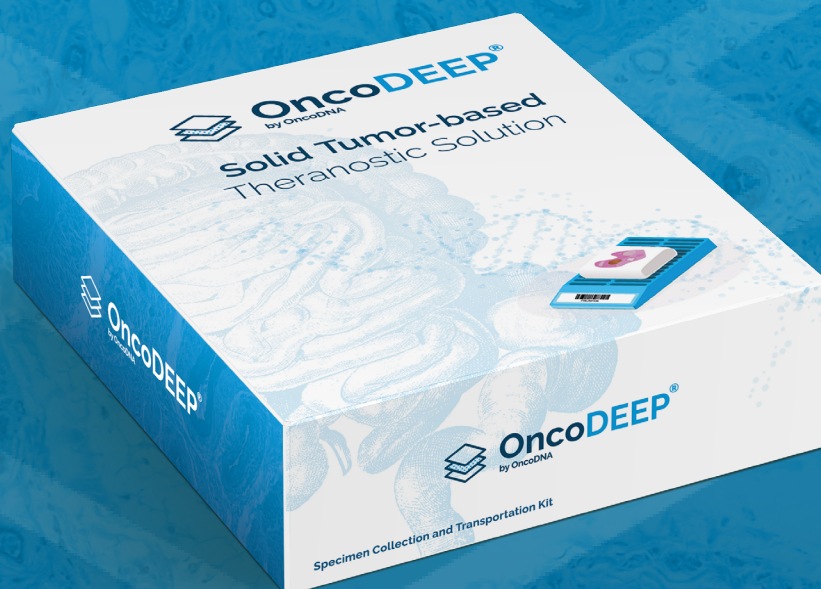




OncoDEEP® CUP

by OncoDNA

Tratamientos más eficaces con un
Diagnóstico Personalizado del Cáncer



BIOPSIA SÓLIDA



OncoDNA
THE CANCER THERANOSTIC COMPANY

Información OncoDEEP® CUP

Los tumores de origen primario desconocido (**Cancer of Unknown Primary Site, CUP**), son un grupo heterogéneo de tumores metastásicos que suele representar entre el 2-10% de todos los tumores malignos. Se caracterizan por su agresividad y diseminación temprana, que suele ir acompañada por un patrón metastásico impredecible. Estas características hacen que una mejora en el diagnóstico del tejido de origen sea clave para poder tratar a los pacientes de la forma más específica posible.

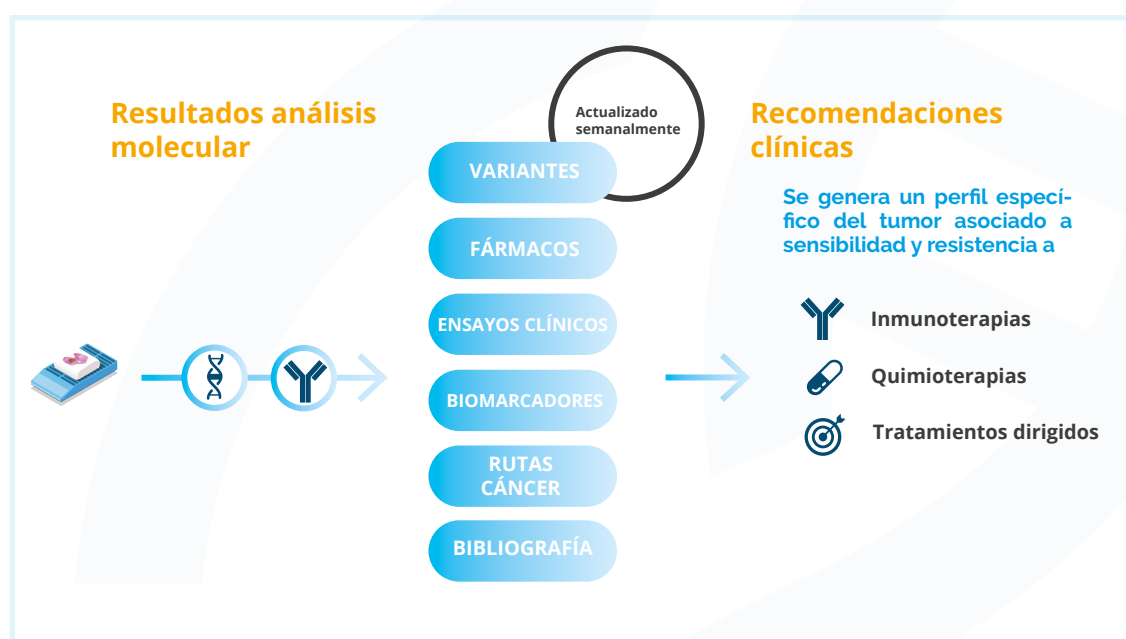
En la era de la medicina personalizada, donde el enfoque para la excelencia en la atención al paciente **exige la individualización del tratamiento**, se requiere la implementación de todas las herramientas disponibles, como el uso de técnicas de imagen cada vez más sofisticadas, la inmunohistoquímica (IHC) y el desarrollo de las **nuevas herramientas de diagnóstico molecular** (next-generation sequencing, NGS), lo que ha permitido un cambio en el enfoque del tratamiento de los CUP que puede aportar beneficios reales en estos pacientes.

OncoDEEP® CUP combina diferentes tecnologías para conseguir dicho objetivo:

1. Predicción de origen primario mediante pruebas de inmunohistoquímica.
2. Pruebas adicionales asociadas a sensibilidad o resistencia a distintos tipos de quimioterapias e inmunoterapias mediante pruebas específicas por tipo de tumor (IHC, traslocaciones, metilación...)
3. Panel de NGS de 313 genes que incluye mutaciones clínicamente accionables relacionadas con tratamientos dirigidos.

Este servicio ofrece importante información individual en relación con el desarrollo y progresión del tumor, y una predicción de respuesta más consistente sobre todo tipo de tratamientos.

Perfil molecular del paciente usando múltiples tecnologías



Ventajas del estudio OncoDEEP® CUP :

- Optimización del bloque tumoral: pruebas diagnósticas para predecir el origen del tumor primario recomendadas por las guías clínicas oficiales
- Aumento de las opciones terapéuticas: quimioterapias, tratamientos dirigidos, inmunoterapias, etc. aprobadas o en ensayos clínicos

Pruebas moleculares y panel genómico

Primero se llevan a cabo diversos análisis inmunohistoquímicos con el fin de **intentar precisar el tipo de tumor primario** de la muestra analizada. Para ello se realizarían estudios de expresión escalonados empezando con la expresión de CDK7 y CDK20. Posteriormente, dependiendo del resultado de éstas se analizará la expresión de CK7, CK20, CEA, CDX2, TTF1, ER, PR, GCDFP-15, CK19, Urothelin, WT-1, Hep PAR-1 y/o PSA.



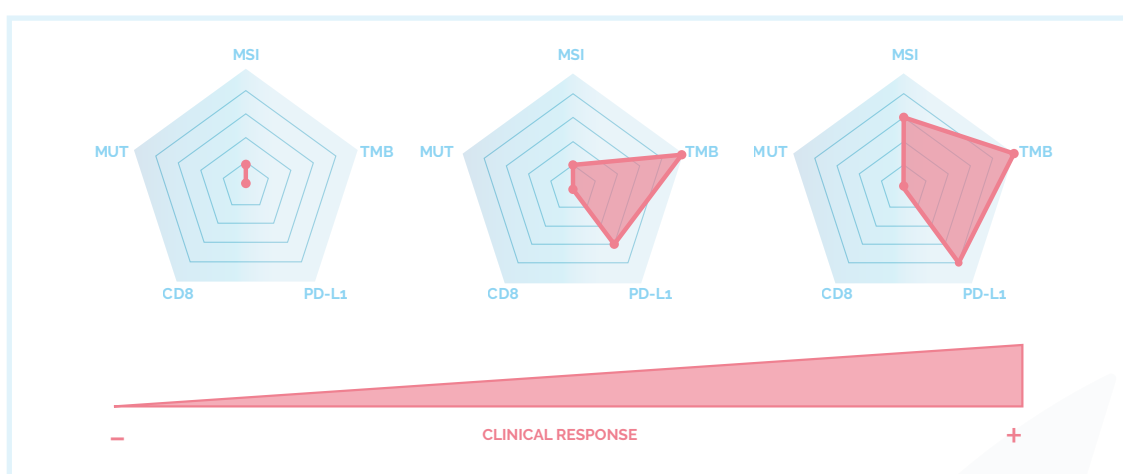
Marcador primario	ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUIMICA	Marcadores adicionales
CK 7-/CK 20+	Colorectal and Merkel cell carcinoma	CEA and CDX-2
CK 7+/CK 20-	Lung, Breast, thyroid, endometrial, cervical, and pancreatic carcinoma and cholangiocarcinoma	TF1-1, ER, PR, GCDFP-15, and CK 19
CK 7+/CK 20+	Urothelial, ovarian, and pancreatic cancer and cholangiocarcinoma	Urothelin and WT-1
CK 7-/CK 20-	Hepatocellular, renal cell, prostate, squamous cell	Hep Par-1 and PSA

Se realizan una serie de **pruebas complementarias** (IHQ, FISH, análisis de traslocaciones, etc.) que se seleccionan en función de los resultados obtenidos en los análisis previos, historia clínica del paciente, tratamientos previamente recibidos, comorbilidades, etc. y con las se detectan **toda clase de alteraciones genómicas** (sustituciones de bases, inserciones, deleciones, variaciones y reordenamientos) obteniendo información **sobre sensibilidad o resistencia a distintos tipos de quimioterapias u otros fármacos**.



Además, en esta versión mejorada se ha incluido por un lado, el **análisis de regiones altamente polimórficas para detectar hemizigosis o LOH** (perdida de heterozigosis) y así predecir respuesta a terapias dirigidas o pronóstico y, por otro, un **inmunograma** con el que se predice de forma muy visual la respuesta clínica a tratamiento inmunoterápico. Esto se consigue mediante la integración de la información obtenida a través de:

1. Análisis de **genes** asociados a sensibilidad o resistencia a inmunoterapias
2. Análisis del porcentaje de células con expresión positiva de **PD-L1**
3. Análisis del porcentaje del porcentaje de células T con infiltración de **CD8 +**
4. Estudio de la presencia o ausencia de **MSI** (Microsatellite Instability)
5. Análisis del **TMB** (Tumor Mutational Burden)



Por último, el estudio utiliza la técnica de PCR múltiple junto con la ultrasecuenciación (**Next Generation Sequencing**) para analizar un panel de mutaciones presentes en genes directamente relacionados con el cáncer (que incluye mutaciones clínicamente accionables).



NGS

El ADN genómico extraído de la muestra tumoral del paciente (ver Requisitos Anexo I) se amplifica mediante PCR múltiple de 313 genes claves para el cáncer con el AmpliSeq™ v2 Kit. La secuenciación de segunda generación se realiza con el Ion Torrent Personal Genome Machine y se analiza con el Torrent Suite Software.



Panel de secuenciación de 313 genes:

ABL1	BTG2	EP300	HIST1H3B	MSH3	PPP2R1A	SCAF4	TP53
ACVR1	BTK	EPHA2	HNFB1A	MSH6	PPP6C	SETBP1	TPMT
ACVR1B	CARD11	EPHA3	HRA5	MTOR	PRKAR1A	SETD2	TRAF3
ACVR2A	CASP8	EPHA5	IDH1	MUC6	PRKCI	SF1	TSC1
AJUBA	CBL	ERBB2	IDH2	MYC	PRKDC	SF3B1	TSC2
AKT1	CCND1	ERBB3	IGF1R	MYCL	PSIP1	SIN3A	TSHR
AKT2	CCND2	ERBB4	IL6	MYCN	PMS2	SLX4	TXNIP
AKT3	CCND3	ERCC2	IL6ST	MYD88	PTCH1	SMAD2	U2AF1
ALB	CCNE1	ESR1	IL7R	MYO18A	PTEN	SMAD4	UGT1A1
ALK	CD44	EZH2	INSR	NCOR1	PTMA	SMARCA1	UNCX
AMER1	CD70	FANCA	JAK1	NF1	PTPDC1	SMARCA4	USP9X
APC	CD79B	FANCC	JAK2	NF2	PTPN11	SMARCB1	VHL
APEX1	CDH1	FANCD2	JAK3	NFE2L2	PTPRC	SMC1A	WHSC1
APLN	CHD3	FANCE	KDM6A	NKX2-1	PTPRD	SMC3	WT1
APOB	CHD8	FANCF	KDR	NKX2-8	RAC1	SMO	XPO1
AR	CDK12	FANCI	KEAP1	NOTCH1	RAD21	SOS1	ZFXH3
ARAF	CDK2	FANCL	KIT	NOTCH2	RAD50	SOX17	
ARHGAP35	CDK4	FAS	KNSTRN	NOTCH3	RAD51	SOX2	
ARID1A	CDK6	FAT1	KRAS	NPM1	RAD51B	SOX9	
ARID2	CDKN2A	FBXW7	KMT2A	NRAS	RAD51C	SPOP	
ARID5B	CDKN2B	FGF3	KMT2B	NSD1	RAD51D	SPTA1	
ATF7IP	CEBPA	FGFR1	KMT2C	NTRK1	RAF1	SPTAN1	
ATM	CHD4	FGFR2	KMT2D	NTRK2	RARA	SRC	
ATP11B	CHEK2	FGFR3	LYN	NTRK3	RASA1	SRSF2	
ATR	COL5A1	FGFR4	MAGOH	NUP133	RB1	STAG2	
ATRX	CREBBP	FLCN	MAP2K1	NUP93	RBM10	STAT3	
ATXN3	CSF1R	FLT1	MAP2K2	PALB2	RET	STK11	
AURKA	CSNK2A1	FLT3	MAP2K4	PAX5	RFC1	TAF1	
AXIN1	CTNNA1	FLT4	MAP3K1	PBRM1	RHEB	TBL1XR1	
AXIN2	CTNND1	FOXA1	MAP3K4	PD-1	RHOA	TBX3	
B2M	CUL1	FOXA2	MAPK1	PDGFRA	RHOB	TCEB1	
BAP1	CUL3	FOXQ1	MDM2	PDGFRB	RICTOR	TCF12	
BCL2	CYP2C19	GAS6-AS1	MDM4	PD-L1	RNF43	TCF7L2	
BCL2L1	CYP2D6	GATA1	MECOM	PD-L2	ROS1	TET2	
BCL2L11	DACH1	GATA2	MED12	PIK3CA	RPS6KA3	TGFB2	
BCL9	DCUN1D1	GATA3	MEN1	PIK3CB	RPS6KB1	TGIF1	
BCOR	DDR2	GATA6	MET	PIK3CG	RPTOR	THRAP3	
BIRC2	DICER1	GNA11	MGA	PIK3R1	RQCD1	TLR4	
BIRC3	DNMT3A	GNAQ	MLH1	PIK3R2	RRAS2	TMSB4X	
BRAF	DPYD	GNAS	MPL	PIM1	RUNX1	TNFAIP3	
BRCA1	EEF2	H3F3A	MRE11A	POLD1	RUNX1T1	TOP1	
BRCA2	EGFR	H3F3C	MSH2	POLE	RXRA	TOP2A	
BRD7	ELF3	HGF					

xxx : Usual hospitals routine

xxx : New in OncoDEEP V6

xxx : Already in previous version



Análisis e Interpretación clínica de los resultados

El **análisis genómico por ultrasecuenciación, las pruebas moleculares adicionales y la interpretación** de los resultados los realiza OncoDNA (Bélgica), equipo formado por expertos en biología molecular y diagnóstico médico en oncología con más de 60 años de experiencia.

El estudio **OncoDEEP® CUP** genera muchos tipos de datos: secuencias, variantes, amplificación del ADN, deleciones o traslocaciones, metilación del ADN, expresión o activación de proteínas... Por ello se ha desarrollado **OncoKDO**, un software que integra todos estos resultados, analiza los hallazgos de las últimas publicaciones y genera un informe clínico completo y detallado. **OncoKDO** genera recomendaciones de tratamiento en base a las características clínicas específicas del paciente incluyendo fármacos aprobados para el tipo de tumor, fármacos que han mostrado eficacia en otras indicaciones y ensayos clínicos de fármacos en desarrollo y que están clasificados en función de la ubicación del paciente.

Aplicaciones y Forma de Entrega

APLICACIONES

- **Servicio clínico de ayuda al diagnóstico oncológico:**
 - Mejora la efectividad terapéutica
 - Ofrece nuevas opciones no consideradas anteriormente
- **Servicio de apoyo a ensayos clínicos**
- **Servicio de apoyo a la investigación**

El **plazo de entrega** del servicio es de **aproximadamente 10-12 días laborables** (una vez recibida y comprobada la calidad de la muestra). Las pruebas de predicción del origen desconocido se realizan de forma escalonada y en ocasiones, se solicitan segundas opiniones de otros patólogos colaboradores, lo que puede originar un aumento del plazo de entrega de pocos días.

El **resultado** final consta del siguiente contenido:

- Análisis de expresión específico para averiguar/orientar el origen del tumor
- Mutaciones presentes en la secuencia analizada del tumor
- Asociación de las mutaciones con el desarrollo y progresión tumoral
- Asociación de las mutaciones con tratamientos específicos
- Asociación de las mutaciones con ensayos clínicos
- Asociación de resultado de IHQ, FISH... con sensibilidad o resistencia a distintos tipos de quimioterapias u otros fármacos

El informe final se entrega en dos versiones:

- En **formato papel (.pdf)** con un resumen de los principales hallazgos encontrados y la asociación con tratamientos.
- En **formato interactivo** con un informe detallado integrado en nuestra plataforma **OncoSHARE®**, una interfaz que le permite al oncólogo **almacenar, consultar y compartir los resultados** de todos sus pacientes. Además todos los resultados, bibliografía asociada, ensayos clínicos, etc. **se actualizan periódicamente** para tener siempre la información más actual del perfil molecular tumoral y su implicación terapéutica.



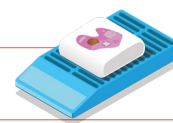
BioSequence-OncoDNA ofrece un **servicio exclusivo a profesionales y pacientes** para facilitar la gestión de los casos, la interpretación de los resultados y su uso clínico:

- Servicio de Atención al Paciente
- Administración y Logística
- Revisión de las opciones terapéuticas disponibles en Europa y España
- Colaboración con los oncólogos para la búsqueda de la máxima utilidad clínica y apoyo en el seguimiento de los casos
- Soporte científico para el desarrollo de proyectos de investigación y publicaciones



ANEXO I: Requisitos de las muestras e Información de envío

MUESTRA SÓLIDA



Únicamente se enviará un bloque tumoral y, preferentemente, el bloque que ha sido usado para determinar el diagnóstico (si queda suficiente material) o el bloque más representativo del diagnóstico del paciente. Si se envían varios bloques, el proceso se interrumpirá hasta identificar el bloque más representativo del diagnóstico del paciente. Para que una muestra se considere como válida debe cumplir que:

El porcentaje de células tumorales sea $> 10\%$ de la muestra completa

El tamaño de la región donde las células tumorales están localizadas sea $> 5\text{mm}^2$

El porcentaje de linfocitos no sea demasiado alto ($< 20\%$ en la región donde están situadas las células tumorales)

INSTRUCCIONES DE ENVÍO

Cuando se envíe un bloque tumoral

SOLUCIÓN PREFERIDA

- 1

Añada un código identificativo autoadhesivo al bloque
- 2

Sitúe el bloque tumoral en la pequeña bolsa transparente que les proporcionamos y que lleva el código de barras pegado
- 3

Sitúe el bloque tumoral envuelto en la esponjilla del Kit de envío OncoDEEP-CUP / Adjunte el correspondiente **Informe de Anatomía Patológica, Solicitud y Consentimiento Informado** cumplimentados

Cuando se envíen láminas

Por favor, tenga en cuenta que por conveniencia técnica es preferible recibir bloque FFPE. Los restos del bloque que no se utilicen serán enviados de vuelta al final del proceso.

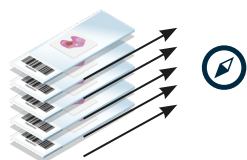
1



Prepare los instrumentos para H&E y láminas sin teñir

- Use una nueva cuchilla del micrótopo para cada caso
- Lave el agua de baño entre los casos
- Lleve guantes y cámbielos frecuentemente para prevenir la contaminación de las muestras

2



- Prepare 20 láminas de 5 µm en portaobjetos Superfrost® Plus
- Asegúrese de que las secciones de cada lámina están orientadas de forma similar
- No coloque cubreobjetos en las láminas sin teñir

3



- Inserte las láminas en los contenedores incluidos en el Kit de envío de OncoDEEP-CUP
- Añada un código identificativo autoadhesivo a los contenedores de láminas
- Adjunte el correspondiente Informe de Anatomía Patológica, Solicitud y Consentimiento Informado cumplimentados

4

Por último comuníquese con BioSequence-OncoDNA llamando al **96 071 91 34** para que el mensajero recoja la muestra.



NOTA

Las muestras óseas descalcificadas NO son aptas para nuestros estudios. Este tratamiento degrada el ADN.

Recomendaciones de procesado:

- Todas las muestras FFPE deben ser fijadas en formalina neutralmente tamponada al 10% durante 30 minutos después de la escisión quirúrgica.
- El tiempo entre la escisión de la biopsia y la fijación debe ser lo más corto posible (menos de 15 min).
- El tiempo óptimo para la fijación es de 24h en formol (entre 18 y 24 horas como máximo) y después ser empapadas en parafina IHC-grade.

IMPORTANTE:

Por favor asegúrese de que se cumplen los criterios mencionados. Estas directrices son cruciales para asegurar la mejor calidad de resultados para sus pacientes. Si no está familiarizado con ellas, por favor coméntelo con su patólogo o contáctenos directamente. En caso de que la muestra no cumpla los requisitos de calidad establecidos, se aplicará una tasa fija no reembolsable de 230€ para cubrir los gastos de transporte, recepción y patología de la muestra.





OncoDNA
THE CANCER THERANOSTIC COMPANY

Gracias

Avenida Amado Granell Mesado nº75
oficina 8B • 46013 Valencia • Spain

*

+34 96 071 91 34

*

infos@oncodna.com

www.oncodna.com