

USO DE FRAGMENTOMAS DE ADN LIBRE CIRCULANTE EN LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE PACIENTES CON SIGNOS Y SÍNTOMAS INDICATIVOS DE CÁNCER

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad en virtud del título 35 del U.S.C., artículo 119(e), con respecto a la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos con el núm. de serie 63/341,323 presentada el 12 de mayo de 2022. La descripción de la solicitud anterior se considera parte de esta solicitud y se incorpora en el presente documento por referencia en la descripción en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La presente invención se refiere en general al diagnóstico del cáncer y más específicamente al análisis de patrones del genoma completo de ADN libre circulante (ADNlc) fragmentado en conjunción con características clínicas y demográficas de pacientes individuales.

ANTECEDENTES

[0003] Los individuos pueden presentar síntomas o resultados anormales en estudios que indican la presencia de determinados tipos de cáncer, pero no son definitivos. Por ejemplo, los individuos, especialmente los que tienen antecedentes de tabaquismo, pueden presentar síntomas o tener resultados anormales en imágenes de tórax que indican la presencia de carcinoma broncopulmonar, pero no son definitivos. El estudio diagnóstico puede resultar complicado para estos individuos, lo que retrasa la resolución diagnóstica. Los retrasos en el diagnóstico definitivo pueden provocar ansiedad en los pacientes y retrasos en el tratamiento, lo que puede afectar negativamente a los resultados clínicos, especialmente para los que podrían beneficiarse de cirugía.

[0004] Las razones del retraso en el diagnóstico son diversas y a menudo están relacionadas con la naturaleza inespecífica de los síntomas del carcinoma broncopulmonar. Los pacientes con carcinoma broncopulmonar avanzado pueden presentar síntomas graves que conducen rápidamente a un diagnóstico definitivo, pero los que padecen carcinoma broncopulmonar en fases más iniciales pueden presentar síntomas generales (por ejemplo, dolores, tos, cansancio, disnea y pérdida de peso) que no alarman a los pacientes lo suficiente como para buscar atención médica o que pueden confundirse fácilmente con una afección crónica o benigna. En consecuencia, los pacientes pueden someterse a tratamientos innecesarios antes de ser evaluados por carcinoma broncopulmonar, lo que prolonga el tiempo hasta la resolución diagnóstica. Aunque estas razones pueden afectar a cualquier paciente, el camino a menudo complicado hasta el diagnóstico puede ser particularmente perjudicial para los grupos que ya se enfrentan a resultados mejorables de carcinoma broncopulmonar en función de la raza/etnia, el nivel socioeconómico y/o el sexo.

[0005] Reconociendo la necesidad de mejorar la vía diagnóstica del carcinoma broncopulmonar, las sociedades médicas de todo el mundo han elaborado directrices para el estudio diagnóstico de pacientes con síntomas respiratorios inespecíficos o sospecha de carcinoma broncopulmonar (Tabla 3). Aunque las directrices coinciden en cierta medida en los signos y síntomas que deben desencadenar los procedimientos de seguimiento (por ejemplo, dolor torácico, tos, cansancio, dedos en palillo de tambor, hemoptisis, disnea y pérdida de peso), difieren en los signos/síntomas específicos desencadenantes, el tipo de paciente en el que aparecen los signos/síntomas y el seguimiento que debe realizarse. Estas variaciones en las directrices probablemente reflejan el valor limitado de estos síntomas como factores predisponentes de carcinoma broncopulmonar, solos o en combinación.

COMPENDIO DE LA INVENCION

[0006] La presente invención se basa en el descubrimiento seminal de que la caracterización de patrones del genoma completo de fragmentación de ADN libre circulante (ADNlc) en plasma mediante secuenciación del genoma completo de baja

cobertura puede mejorar el diagnóstico del cáncer cuando se analiza junto con determinadas características clínicas y demográficas de pacientes individuales.

[0007] En una modalidad, la presente invención proporciona métodos para procesar fragmentos de ADNlc de una muestra obtenida de un sujeto y generar genotecas de secuenciación; someter las genotecas de secuenciación a secuenciación del genoma completo para obtener fragmentos secuenciados, en donde la cobertura del genoma es de aproximadamente $9\times$ a $0,1\times$; mapear los fragmentos secuenciados en un genoma para obtener intervalos genómicos de secuencias mapeadas; analizar los intervalos genómicos de secuencias mapeadas para determinar las longitudes y cantidades de los fragmentos de ADNlc para establecer un perfil compuesto de fragmentación de ADNlc utilizando las longitudes y cantidades de los fragmentos de ADNlc; analizar una o más características demográficas o clínicas del sujeto que estén asociadas con un tipo de cáncer a identificar; y detectar un perfil compuesto de fragmentación de ADNlc en función de las longitudes y cantidades que sea variable en relación con un perfil de fragmentación de ADNlc de referencia de un sujeto sano, en donde una mayor variabilidad del perfil de fragmentación de ADNlc y la presencia de una o más características demográficas o clínicas indiquen que el sujeto tiene el tipo de cáncer.

[0008] En algunos aspectos, los intervalos genómicos de secuencias mapeadas no se solapan. En determinados aspectos, los intervalos genómicos incluyen cada uno de miles a millones de pares de bases.

[0009] En otros aspectos, se determina un perfil de fragmentación de ADNlc dentro de cada intervalo genómico. En algunos de tales aspectos, el perfil de fragmentación de ADNlc incluye un tamaño de fragmento mediano. En otros aspectos, el perfil de fragmentación de ADNlc incluye una distribución del tamaño de los fragmentos.

[0010] En aspectos adicionales, el tipo de cáncer a identificar se selecciona del grupo que consiste en cáncer de las vías respiratorias y digestivas altas, carcinoma

broncopulmonar, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de vías biliares, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de ovario y cáncer de endometrio. En tales determinados aspectos, el tipo de cáncer a identificar es carcinoma broncopulmonar.

[0011] En más aspectos, la una o más características clínicas se seleccionan del grupo que consiste en dolor, pérdida involuntaria de peso, fiebre, cansancio, cambios en la piel, disnea, tos, disfonía, disfagia, hemorragia inusual, anemia, cambio en los hábitos intestinales o urinarios, o hinchazón o bultos en cualquier parte del cuerpo del sujeto.

[0012] En más aspectos, la una o más características demográficas se selecciona del grupo que consiste en edad, sexo y situación de tabaquismo.

[0013] En otros aspectos, a un sujeto identificado como que tiene un tipo de cáncer se le administra un agente terapéutico adecuado para el tratamiento del tipo de cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0014] La **Figura 1** ilustra que la mediana de las puntuaciones DELFI es mayor para los individuos con carcinoma broncopulmonar que para los que no tienen cáncer, para cualquier síntoma informado.

[0015] La **Figura 2** ilustra que la mediana de las puntuaciones DELFI es mayor para los individuos con carcinoma broncopulmonar que para los que no tienen cáncer, para la cantidad de síntomas informados.

[0016] La **Figura 3** ilustra que los métodos descritos que utilizan la puntuación DELFI predicen el carcinoma broncopulmonar mejor que los síntomas por sí solos.

[0017] La **Figura 4** ilustra una modalidad ilustrativa del flujo de trabajo descrito.

[0018] La **Figura 5** muestra una comparación de los perfiles de fragmentación de ADNlc en pacientes sin carcinoma broncopulmonar, sin carcinoma broncopulmonar pero con nódulos benignos y con carcinoma broncopulmonar, lo que ilustra que DELFI discrimina el carcinoma broncopulmonar frente a la ausencia de cáncer incluso en una

cohorte sintomática, lo que indica una utilidad clínica para agilizar el estudio diagnóstico en esta población de pacientes.

[0019] La **Figura 6** es una computadora de ejemplo 800 que puede utilizarse para implementar los métodos descritos en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0020] La presente invención se basa en el descubrimiento seminal de que la caracterización de patrones del genoma completo de fragmentación de ADN libre circulante (ADNlc) en plasma mediante secuenciación del genoma completo de baja cobertura mejora el diagnóstico del cáncer cuando se analiza junto con determinadas características clínicas y demográficas de pacientes individuales.

[0021] Se describen en el presente documento métodos para procesar fragmentos de ADNlc de una muestra obtenida de un sujeto y generar genotecas de secuenciación; someter las genotecas de secuenciación a secuenciación del genoma completo para obtener fragmentos secuenciados, en donde la cobertura del genoma es de aproximadamente $9\times$ a $0,1\times$; mapear los fragmentos secuenciados en un genoma para obtener intervalos genómicos de secuencias mapeadas; analizar los intervalos genómicos de secuencias mapeadas para determinar las longitudes y cantidades de los fragmentos de ADNlc para establecer un perfil compuesto de fragmentación de ADNlc utilizando las longitudes y cantidades de los fragmentos de ADNlc; analizar una o más características demográficas o clínicas del sujeto que estén asociadas con un tipo de cáncer a identificar; y detectar un perfil compuesto de fragmentación de ADNlc en función de las longitudes y cantidades que sea variable en relación con un perfil de fragmentación de ADNlc de referencia de un sujeto sano, en donde una mayor variabilidad del perfil de fragmentación de ADNlc y la presencia de una o más características demográficas o clínicas indiquen que el sujeto tiene el tipo de cáncer.

[0022] En algunos aspectos, los intervalos genómicos de secuencias mapeadas no se solapan. En determinados aspectos, los intervalos genómicos incluyen cada uno de miles a millones de pares de bases.

[0023] En otros aspectos, se determina un perfil de fragmentación de ADNlc dentro de cada intervalo genómico. En algunos de tales aspectos, el perfil de fragmentación de ADNlc incluye un tamaño de fragmento mediano. En otros aspectos, el perfil de fragmentación de ADNlc incluye una distribución del tamaño de los fragmentos.

[0024] En aspectos adicionales, el tipo de cáncer a identificar se selecciona del grupo que consiste en cáncer de las vías respiratorias y digestivas altas, carcinoma broncopulmonar, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de vías biliares, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de ovario y cáncer de endometrio. En tales determinados aspectos, el tipo de cáncer a identificar es carcinoma broncopulmonar.

[0025] En más aspectos, la una o más características clínicas se seleccionan del grupo que consiste en dolor, pérdida involuntaria de peso, fiebre, cansancio, cambios en la piel, disnea, tos, disfonía, disfagia, hemorragia inusual, anemia, cambio en los hábitos intestinales o urinarios, o hinchazón o bultos en cualquier parte del cuerpo del sujeto.

[0026] En más aspectos, la una o más características demográficas se seleccionan del grupo que consiste en edad, sexo y situación de tabaquismo.

[0027] En otros aspectos, a un sujeto identificado como que tiene un tipo de cáncer se le administra un agente terapéutico adecuado para el tratamiento del tipo de cáncer.

[0028] Antes de describir las presentes composiciones y métodos, debe entenderse que la presente invención no se limita a los métodos y sistemas particulares descritos, ya que tales métodos y sistemas pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene el fin de describir solamente modalidades particulares y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.

[0029] Como se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares «un», «una» y «el/la», incluyen

referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, las referencias a «el método» incluyen uno o más métodos y/o etapas del tipo que se describió en el presente documento, lo que resultará evidente para los expertos en la técnica tras leer la presente descripción y en lo sucesivo.

[0030] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Si bien en la puesta en práctica o la evaluación de la invención puede utilizarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, a continuación se describen los métodos y materiales preferidos.

Implementación de hardware de ejemplo

[0031] La **Figura 6** ilustra una computadora de ejemplo 800 que puede utilizarse para implementar los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, la computadora 800 puede incluir un sistema de aprendizaje automático que entrene un modelo de aprendizaje automático para generar un perfil de fragmentación de ADNlc, un diagnóstico de cáncer o cualquier combinación de estos, como se describió anteriormente o una parte o combinación de estos en algunas modalidades. La computadora 800 puede ser cualquier dispositivo electrónico que ejecute aplicaciones de software derivadas de instrucciones compiladas, incluidos, entre otros, computadoras personales, servidores, teléfonos inteligentes, reproductores multimedia, tabletas electrónicas, consolas de juegos, dispositivos de correo electrónico, etc. En algunas implementaciones, la computadora 800 puede incluir uno o más procesadores 802, uno o más dispositivos de entrada 804, uno o más dispositivos de visualización 806, una o más interfaces de red 808, y uno o más medios legibles por computadora 812. Cada uno de estos componentes puede estar acoplado por bus 810, y en algunas modalidades, estos componentes pueden estar distribuidos entre múltiples ubicaciones físicas y acoplados por una red.

[0032] El dispositivo de visualización 806 puede ser cualquier tecnología de visualización conocida, incluidos, entre otros, dispositivos de visualización que utilicen tecnología de pantalla de cristal líquido (LCD) o diodos emisores de luz (LED). El procesador o procesadores 802 pueden utilizar cualquier tecnología de procesador conocida, incluidos, entre otros, procesadores gráficos y procesadores multinúcleo. El dispositivo de entrada 804 puede ser cualquier tecnología conocida de dispositivo de entrada, incluidos, entre otros, un teclado (incluido un teclado virtual), ratón, seguibola, cámara, y almohadilla o pantalla táctil. El bus 810 puede ser cualquier tecnología de bus interna o externa conocida, incluidos, entre otros, ISA, EISA, PCI, PCI Express, USB, Serial ATA o FireWire. El medio legible por computadora 812 puede ser cualquier medio no transitorio que participe en el suministro de instrucciones a procesador o procesadores 804 para su ejecución, incluidos, entre otros, medios de almacenamiento no volátiles (por ejemplo, discos ópticos, discos magnéticos, unidades flash, etc.), o medios volátiles (por ejemplo, SDRAM, ROM, etc.).

[0033] El medio legible por computadora 812 puede incluir diversas instrucciones 814 para implementar un sistema operativo (por ejemplo, Mac OS®, Windows®, Linux). El sistema operativo puede ser multiusuario, multiprocesamiento, multitarea, multihilo, en tiempo real y similares. El sistema operativo puede realizar tareas básicas, incluidas, entre otras: reconocer la entrada desde el dispositivo de entrada 804; enviar la salida al dispositivo de visualización 806; realizar un seguimiento de los archivos y directorios en el medio legible por computadora 812; controlar los dispositivos periféricos (por ejemplo, unidades de disco, impresoras, etc.) que pueden ser controlados directamente o a través de un controlador de E/S; y gestionar el tráfico en el bus 810. Las instrucciones de comunicaciones de red 816 pueden establecer y mantener conexiones de red (por ejemplo, software para implementar protocolos de comunicación, tales como TCP/IP, HTTP, Ethernet, telefonía, etc.).

[0034] Las instrucciones de aprendizaje automático 818 pueden incluir instrucciones que permiten a la computadora 800 funcionar como un sistema de aprendizaje automático y/o entrenar modelos de aprendizaje automático para generar

valores DMS como se describe en el presente documento. Las aplicación o las aplicaciones 820 pueden ser una aplicación que utiliza o implementa los procesos descritos en el presente documento y/u otros procesos. Los procesos también pueden implementarse en el sistema operativo 814. Por ejemplo, la aplicación 820 y/o el sistema operativo pueden crear tareas en las aplicaciones como se describe en el presente documento.

[0035] Las características descritas pueden implementarse en uno o más programas informáticos que pueden ser ejecutables en un sistema programable que incluye al menos un procesador programable acoplado para recibir datos e instrucciones de, y transmitir datos e instrucciones a, un sistema de almacenamiento de datos, al menos un dispositivo de entrada, y al menos un dispositivo de salida. Un programa informático es un conjunto de instrucciones que pueden utilizarse, directa o indirectamente, en una computadora para realizar una determinada actividad o producir un determinado resultado. Un programa informático puede estar escrito en cualquier tipo de lenguaje de programación (por ejemplo, Objective-C, Java), incluidos lenguajes compilados o interpretados, y puede desplegarse en cualquier forma, incluso como un programa independiente o como un módulo, componente, subrutina u otra unidad adecuada para su uso en un entorno informático.

[0036] Los procesadores adecuados para la ejecución de un programa de instrucciones pueden incluir, a modo de ejemplo, microprocesadores tanto de propósito general como especial, y el procesador único o uno de múltiples procesadores o núcleos, de cualquier tipo de computadora. En general, un procesador puede recibir instrucciones y datos de una memoria de solo lectura, de una memoria de acceso aleatorio o de ambas. Los elementos esenciales de una computadora pueden incluir un procesador para ejecutar instrucciones y una o más memorias para almacenar instrucciones y datos. En general, una computadora también puede incluir, o estar acoplada operativamente para comunicarse con, uno o más dispositivos de almacenamiento masivo para almacenar archivos de datos; tales dispositivos incluyen discos magnéticos, tales como discos duros internos y discos extraíbles; discos magnetoópticos; y discos ópticos. Los dispositivos de

almacenamiento adecuados para incorporar de forma tangible instrucciones y datos de programas informáticos pueden incluir todas las formas de memoria no volátil, incluidos, a modo de ejemplo, dispositivos de memoria semiconductores, tales como EPROM, EEPROM y dispositivos de memoria flash; discos magnéticos, tales como discos duros internos y discos extraíbles; discos magneto-ópticos; y discos CD-ROM y DVD-ROM. El procesador y la memoria pueden complementarse con ASIC (circuitos integrados para aplicaciones específicas) o incorporarse a ellos.

[0037] Para permitir la interacción con el usuario, las características pueden implementarse en una computadora que tiene un dispositivo de visualización, tales como un monitor LED o LCD, para mostrar información al usuario, y un teclado y un dispositivo señalador, tal como un ratón o una seguidora, mediante los cuales el usuario puede introducir datos en la computadora.

[0038] Las características pueden implementarse en un sistema informático que incluye un componente *back-end*, tal como un servidor de datos, o que incluye un componente middleware, tal como un servidor de aplicaciones o un servidor de Internet, o que incluye un componente *front-end*, tal como una computadora cliente con una interfaz gráfica de usuario o un navegador de Internet, o cualquier combinación de estos. Los componentes del sistema pueden estar conectados por cualquier forma o medio de comunicación digital de datos, tal como una red de comunicación. Ejemplos de redes de comunicación incluyen, por ejemplo, una red telefónica, una LAN, una WAN, y las computadoras y redes que forman Internet.

[0039] El sistema informático puede incluir clientes y servidores. Un cliente y servidor pueden estar generalmente alejados el uno del otro y pueden interactuar típicamente a través de una red. La relación de cliente y servidor puede surgir en virtud de los programas informáticos que se ejecutan en las respectivas computadoras y que tienen una relación cliente-servidor entre sí.

[0040] Una o más características o etapas de las modalidades descritas pueden implementarse utilizando una interfaz de programación de aplicación (API). Una API

puede definir uno o más parámetros que se pasan entre una aplicación de llamada y otro código de software (por ejemplo, un sistema operativo, rutina de biblioteca, función) que proporciona un servicio, que proporciona datos, o que realiza una operación o un cálculo.

[0041] La API puede implementarse como una o más llamadas en el código de programa que envían o reciben uno o más parámetros a través de una lista de parámetros u otra estructura basada en una convención de llamada definida en un documento de memoria descriptiva de la API. Un parámetro puede ser una constante, una clave, una estructura de datos, un objeto, una clase de objeto, una variable, un tipo de datos, un puntero, una matriz, una lista u otra llamada. Las llamadas API y los parámetros pueden implementarse en cualquier lenguaje de programación. El lenguaje de programación puede definir el vocabulario y la convención de llamada que un programador empleará para acceder a las funciones que soportan la API.

[0042] En algunas implementaciones, una llamada API puede informar a una aplicación de las capacidades de un dispositivo que ejecuta la aplicación, tal como la capacidad de entrada, la capacidad de salida, la capacidad de procesamiento, la capacidad de energía, la capacidad de comunicación, etc.

[0043] Aunque se han descrito anteriormente diversas modalidades, debe entenderse que se han presentado a modo de ejemplo y no de limitación. Será evidente para los expertos en las técnicas pertinentes que se pueden realizar diversos cambios de forma y detalle en ellas sin apartarse del espíritu y el alcance. De hecho, después de leer la descripción anterior, será evidente para un experto en las técnicas pertinentes cómo implementar modalidades alternativas. Por ejemplo, pueden proporcionarse otras etapas, o pueden eliminarse etapas, de los flujos descritos, y pueden añadirse otros componentes a los sistemas descritos o eliminarse de estos. En consecuencia, otras implementaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

[0044] Además, debe entenderse que las figuras que resaltan la funcionalidad y las ventajas se presentan solamente a modo de ejemplo. La metodología y el sistema

descritos son lo suficientemente flexibles y configurables como para que puedan utilizarse de formas distintas a la mostrada.

[0045] Aunque el término «al menos uno» puede utilizarse a menudo en la memoria descriptiva, las reivindicaciones y los dibujos, los términos «un», «una», «el/la», «dicho/a», etc. también significan «al menos uno» o «el al menos uno» en la memoria descriptiva, las reivindicaciones y los dibujos.

[0046] Por último, la intención del solicitante es que solo las reivindicaciones que incluyan la terminología expresa «medio para» o «etapa para» se interpreten en virtud del título 35 del U.S.C., artículo 112(f). Las reivindicaciones que no incluyen expresamente la frase «medio para» o «etapa para» no deben interpretarse en virtud del título 35 del U.S.C., artículo 112(f).

[0047] Los presentes métodos y sistemas descritos son útiles para detectar el cáncer en un sujeto y, opcionalmente, tratar al sujeto con cáncer. Cualquier sujeto adecuado, tal como un mamífero, puede ser evaluado y/o tratado como se describe en el presente documento. Ejemplos de algunos mamíferos que pueden evaluarse y/o tratarse como se describe en el presente documento incluyen, sin limitación, seres humanos, primates tales como monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas, ratones y ratas. Por ejemplo, un ser humano que tiene o se sospeche que tiene cáncer puede ser evaluado mediante un método descrito en el presente documento y, opcionalmente, puede ser tratado con uno o más tratamientos contra el cáncer como se describe en el presente documento. Los métodos descritos en el presente documento pueden incluir la administración al sujeto identificado como que tiene el tipo de cáncer, de un agente terapéutico adecuado para el tratamiento del tipo de cáncer.

[0048] Un sujeto que tiene o se sospecha que tiene cualquier tipo adecuado de cáncer puede ser evaluado, y/o tratado (por ejemplo, administrando uno o más tratamientos contra el cáncer al sujeto) mediante los métodos y sistemas descritos en el presente documento. Un cáncer puede estar en cualquier fase. En algunos aspectos, un cáncer puede ser un cáncer en fase inicial. En algunos aspectos, un cáncer puede ser

un cáncer asintomático. En algunos aspectos, un cáncer puede ser una enfermedad residual y/o una recidiva (por ejemplo, después de la resección quirúrgica y/o después de la terapia contra el cáncer). Un cáncer puede ser cualquier tipo de cáncer. Ejemplos de tipos de cáncer que pueden evaluarse y/o tratarse como se describe en el presente documento incluyen, sin limitación, carcinoma broncopulmonar, cáncer colorrectal, de próstata, de mama, de páncreas, de vías biliares, de hígado, del SNC, de estómago, de esófago, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), de útero y de ovario. Otros tipos de cáncer incluyen, sin limitación, mieloma, mieloma múltiple, linfoma de células B, linfoma folicular, leucemia linfocítica, leucemia y leucemia mielógena. En algunos aspectos, el cáncer es un tumor sólido. En algunos aspectos, el cáncer es un sarcoma, carcinoma o linfoma. En algunos aspectos, el cáncer es broncopulmonar, colorrectal, de próstata, de mama, de páncreas, de vías biliares, de hígado, del SNC, de estómago, de esófago, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), de útero o de ovario. En algunos aspectos, el cáncer es un cáncer hemático. En algunos aspectos, el cáncer es mieloma, mieloma múltiple, linfoma de células B, linfoma folicular, leucemia linfocítica, leucemia o leucemia mielógena.

[0049] Cuando se trata a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene cáncer como se describe en el presente documento, al sujeto se le puede administrar uno o más tratamientos contra el cáncer. Un tratamiento contra el cáncer puede ser cualquier tratamiento contra el cáncer adecuado. Uno o más tratamientos contra el cáncer descritos en el presente documento pueden administrarse a un sujeto con cualquier frecuencia adecuada (por ejemplo, una o múltiples veces durante un período de tiempo que varía de días a semanas). Los ejemplos de tratamientos contra el cáncer incluyen, sin limitación, la intervención quirúrgica, la quimioterapia posquirúrgica, la quimioterapia prequirúrgica, la radioterapia, la terapia hormonal, la terapia citotóxica, la inmunoterapia, la terapia de células T adoptivas (por ejemplo, receptores de antígenos quiméricos y/o células T con receptores de células T naturales o modificados), la terapia dirigida tal como la administración de inhibidores de la cinasa (por ejemplo, inhibidores de la cinasa dirigidos a una lesión genética particular, tal como una translocación o mutación), (por ejemplo, un inhibidor de la cinasa, un anticuerpo, un anticuerpo biespecífico), inhibidores

de la transducción de señales, anticuerpos biespecíficos o fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, BiTE), anticuerpos monoclonales, inhibidores del punto de control inmunitario, cirugía (por ejemplo, resección quirúrgica), o cualquier combinación de los anteriores. En algunos aspectos, un tratamiento contra el cáncer puede reducir la gravedad del cáncer, reducir un síntoma del cáncer y/o reducir la cantidad de células cancerosas presentes en el sujeto.

[0050] En algunos aspectos, un tratamiento contra el cáncer puede ser un antineoplásico. Ejemplos no limitantes de antineoplásicos incluyen: amsacrina, azacitidina, axatioprina, bevacizumab (o un fragmento de unión al antígeno de este), bleomicina, busulfano, carboplatino, capecitabina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, epirubicina, clorhidratos de erlotinib, etopósido, fludarabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, irinotecán, lomustina, mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, procarbazona, tretinoína, estreptozocina, tafluposida, temozolomida, teniposida, tioguanina, topotecán, uramustina, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina y combinaciones de estos. Otros ejemplos de terapias contra el cáncer son conocidos en la técnica; véanse, por ejemplo, las directrices terapéuticas de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) o la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN).

[0051] En una modalidad, los métodos y sistemas descritos en el presente documento también pueden utilizarse para monitorizar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene cáncer como se describe en el presente documento. En algunos aspectos, la monitorización puede realizarse antes, durante y/o después del transcurso de un tratamiento contra el cáncer. Los métodos de monitorización descritos en el presente documento pueden utilizarse para determinar la eficacia de uno o más tratamientos contra el cáncer y/o para seleccionar a un sujeto para una mayor monitorización.

[0052] En algunos aspectos, la monitorización puede incluir técnicas convencionales capaces de monitorizar uno o más tratamientos contra el cáncer (por ejemplo, la eficacia de uno o más tratamientos contra el cáncer). En algunos aspectos, a un sujeto seleccionado para una mayor monitorización se le puede administrar una prueba diagnóstica (por ejemplo, cualquiera de las pruebas diagnósticas descritas en el presente documento) con una mayor frecuencia en comparación con un sujeto que no ha sido seleccionado para una mayor monitorización. Por ejemplo, a un sujeto seleccionado para una mayor monitorización se le puede administrar una prueba diagnóstica con una frecuencia de dos veces al día, diaria, quincenal, semanal, bimensual, mensual, trimestral, semestral, anual, o cualquiera de estas frecuencias.

[0053] En diversos aspectos, el ADN está presente en una muestra biológica tomada de un sujeto y utilizada en la metodología de la invención. La muestra biológica puede ser virtualmente cualquier tipo de muestra biológica que incluya ADN. La muestra biológica suele ser un líquido, tal como sangre entera o una porción de esta con ADNlc circulante. En modalidades, la muestra incluye ADN de un tumor o de una biopsia líquida, tal como, entre otros, líquido amniótico, humor acuoso, humor vítreo, sangre, sangre entera, sangre fraccionada, plasma, suero, leche materna, líquido cefalorraquídeo (CSF), cerumen, quilo, quimo, endolinfa, perilinfa, heces, aliento, ácido gástrico, jugo gástrico, linfa, moco (incluidos drenaje nasal y flema), líquido pericárdico, líquido peritoneal, líquido pleural, pus, legañas, saliva, condensados de aliento exhalado, sebo, semen, esputo, sudor, líquido sinovial, lágrimas, vómito, líquido prostático, líquido de aspirado de pezón, líquido lacrimal, transpiración, hisopos de mejilla, lisado celular, fluido gastrointestinal, tejido de biopsia y orina u otro líquido biológico. En un aspecto, la muestra incluye ADN de una célula tumoral circulante.

[0054] Como se ha descrito anteriormente, la muestra biológica puede ser una muestra de sangre. La muestra de sangre puede obtenerse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como la punción digital o la flebotomía. Convenientemente, la muestra de sangre es de aproximadamente 0,1 a 20 ml, o alternativamente de aproximadamente 1 a 15 ml, donde el volumen de sangre es de aproximadamente 10 ml. También pueden

utilizarse cantidades menores, así como ADN libre circulante en sangre. El micromuestreo y el muestreo por punción biopsica, catéter, excreción o producción de líquidos corporales que contienen ADN también son fuentes potenciales de muestras biológicas.

[0055] Los métodos y sistemas de la descripción utilizan información de secuencias de ácidos nucleicos y, por lo tanto, pueden incluir cualquier método o dispositivo de secuenciación para realizar la secuenciación de ácidos nucleicos, incluida la amplificación de ácidos nucleicos, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la secuenciación de nanoporos, la secuenciación 454, la secuenciación marcada por inserción. En algunos aspectos, la metodología o los sistemas de la descripción utilizan sistemas tales como los proporcionados por Illumina, Inc, (incluidos, entre otros, los sistemas HiSeq™ X10, HiSeq™ 1000, HiSeq™ 2000, HiSeq™ 2500, Genome Analyzers™, MiSeq™, NextSeq, NovaSeq 6000), Applied Biosystems Life Technologies (SOLiD™ System, Ion PGM™ Sequencer, ion Proton™ Sequencer) o Genapsys o BGI MGI y otros sistemas. El análisis de ácidos nucleicos también puede llevarse a cabo mediante sistemas proporcionados por Oxford Nanopore Technologies (GridiON™, MiniON™) o Pacific Biosciences (Pacbio™ RS II o Sequel I o II).

[0056] La presente invención incluye sistemas para llevar a cabo etapas de los métodos descritos y se describe en parte en términos de componentes funcionales y diversas etapas de procesamiento. Tales componentes funcionales y etapas de procesamiento pueden llevarse a cabo mediante cualquier cantidad de componentes, operaciones y técnicas configuradas para llevar a cabo las funciones especificadas y lograr los diversos resultados. Por ejemplo, la presente invención puede emplear diversas muestras biológicas, biomarcadores, elementos, materiales, computadoras, fuentes de datos, sistemas y medios de almacenamiento, técnicas y procesos de recopilación de información, criterios de procesamiento de datos, análisis estadísticos, análisis de regresión y similares, que pueden llevar a cabo diversas funciones.

[0057] En consecuencia, la invención proporciona además un sistema para detectar, analizar y/o evaluar el cáncer. En diversos aspectos, el sistema incluye: (a) un

secuenciador configurado para generar un conjunto de datos de secuenciación de genoma completo de baja cobertura para una muestra; y (b) un sistema informático y/o procesador con funcionalidad para llevar a cabo un método de la invención.

[0058] En algunos aspectos, el sistema informático incluye además uno o más módulos adicionales. Por ejemplo, el sistema puede incluir uno o más de una unidad de extracción y/o aislamiento operable para seleccionar análisis de componentes genéticos adecuados, por ejemplo, fragmentos de ADNlc de un tamaño particular.

[0059] En algunos aspectos, el sistema informático incluye además un dispositivo de visualización. El dispositivo de visualización puede ser operable para mostrar una línea de ajuste de curva, una línea de ajuste de curva de referencia, y/o una comparación de ambas.

[0060] Los métodos de detección y análisis de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención pueden implementarse de cualquier manera adecuada, por ejemplo, utilizando un programa informático que opere en el sistema informático. Como se analiza en el presente documento, un sistema ilustrativo, de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención, puede ser implementado junto con un sistema informático, por ejemplo, un sistema informático convencional que comprende un procesador y una memoria de acceso aleatorio, tal como un servidor de aplicaciones de acceso remoto, servidor de red, computadora personal o estación de trabajo. El sistema informático también incluye convenientemente dispositivos de memoria o sistemas de almacenamiento de información adicionales, tales como un sistema de almacenamiento masivo y una interfaz de usuario, por ejemplo un monitor, un teclado y un dispositivo de seguimiento convencionales. No obstante, el sistema informático puede incluir cualquier sistema informático adecuado y equipo asociado, y puede configurarse de cualquier manera adecuada. En una modalidad, el sistema informático comprende un sistema independiente. En otra modalidad, el sistema informático forma parte de una red de computadoras que incluye un servidor y una base de datos.

[0061] El software necesario para recibir, procesar y analizar la información puede implementarse en un único dispositivo o puede implementarse en varios dispositivos. El software puede ser accesible a través de una red de manera que el almacenamiento y procesamiento de la información tiene lugar de forma remota con respecto a los usuarios. El sistema de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención y sus diversos elementos proporcionan funciones y operaciones para facilitar la detección y/o el análisis, tales como la recopilación de datos, el procesamiento, el análisis, la notificación y/o el diagnóstico. Por ejemplo, en el presente aspecto, el sistema informático ejecuta el programa informático, que puede recibir, almacenar, buscar, analizar y comunicar información en relación con el genoma humano o a una región de este. El programa informático puede comprender múltiples módulos que realizan diversas funciones u operaciones, tales como un módulo de procesamiento para procesar datos brutos y generar datos complementarios y un módulo de análisis para analizar datos brutos y datos complementarios para generar evaluaciones cuantitativas de un modelo de estado de enfermedad y/o información de diagnóstico.

[0062] Los procedimientos realizados por el sistema pueden comprender cualquier proceso adecuado para facilitar el análisis y/o el diagnóstico del cáncer. En una modalidad, el sistema está configurado para establecer un modelo de estado de la enfermedad y/o determinar el estado de la enfermedad en un paciente. Determinar o identificar el estado de la enfermedad puede incluir la generación de cualquier información útil sobre el estado del paciente en relación con la enfermedad, tal como realizar un diagnóstico, proporcionar información útil para un diagnóstico, evaluar la fase o la evolución de una enfermedad, identificar una afección que pueda indicar una predisposición de contraer la enfermedad, identificar si se pueden recomendar más pruebas, predecir y/o evaluar la eficacia de uno o más programas de tratamiento, o evaluar de otro modo el estado de la enfermedad, la probabilidad de enfermedad, u otro aspecto de la salud del paciente.

[0063] El siguiente ejemplo se proporciona para ilustrar mejor las ventajas y características de la presente invención, pero no pretende limitar el alcance de la

invención. Aunque este ejemplo es típico de los que podrían utilizarse, pueden utilizarse alternativamente otros procedimientos, metodologías o técnicas conocidos por los expertos en la técnica.

EJEMPLO 1

[0064] Uso del método basado en ADNlc circulante DELFI para la detección del cáncer para la evaluación diagnóstica de pacientes con síntomas de carcinoma broncopulmonar

[0065] Se presentan resultados ilustrativos que demuestran que estos métodos pueden distinguir quienes tienen carcinoma broncopulmonar y quienes no tienen cáncer en una cohorte de alto riesgo que presenta signos y síntomas bien establecidos indicativos de carcinoma broncopulmonar.

[0066] Los participantes fueron adultos remitidos al Departamento de Neumología del Hospital Bispebjerg de Copenhague, Dinamarca (cohorte LUCAS) con resultados positivos en estudios de radiografía de tórax o TAC torácica. Mathios, D., et al., Detection and characterization of lung cancer using cell-free DNA fragmentomes. Nat Commun. 20 de agosto de 2021;12(1):5060. La información sobre los síntomas en el momento de la presentación se extrajo de los motivos de derivación documentados en las historias clínicas. Se excluyó a los individuos que tenían un diagnóstico de cáncer o una enfermedad activa conocida, que estaban en tratamiento en el momento de la inscripción o cuyo cáncer se determinó que había sido una metástasis de origen no pulmonar. El estudio abarcó el período de septiembre de 2012 a marzo de 2013, y el seguimiento de los participantes continuó hasta su fallecimiento o hasta abril de 2020, lo que ocurriera primero. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Regional de Ética de Dinamarca y la Agencia Danesa de Protección de Datos.

[0067] Diseño del estudio

[0068] Se tomaron muestras de sangre de cada participante en la visita clínica inicial antes de realizar un diagnóstico. Las muestras se procesaron en las 2 horas siguientes a la extracción y se almacenaron a -80 °C antes de los análisis de ADNlc mediante el método DELFI, como se ha descrito previamente [Mathios Nat Commun 2021]. En resumen, el ADNlc se aisló de 2-4 ml de plasma y se almacenó a -80 °C. Se prepararon genotecas de secuenciación de última generación en lotes a partir del ADNlc de individuos con carcinoma broncopulmonar y sin cáncer. Las genotecas se secuenciaron utilizando secuenciaciones de ambos extremos de 100 pb en la plataforma Illumina HiSeq2500 (Illumina, Inc., San Diego, CA) con una cobertura de 1-2× por genoma. Se utilizó un modelo predictivo de aprendizaje automático para detectar el cáncer basándose en composiciones de señales epigenéticas a gran escala en fragmentos de ADNlc secuenciados a lo largo de 2,4 GB del genoma autosómico en pacientes con carcinoma broncopulmonar y en controles sin cáncer (**Figura 4**).

[0069] Análisis estadísticos

[0070] Se describieron las características demográficas y clínicas según el estado del cáncer. Se utilizó la prueba de la χ^2 para comparar variables categóricas y la prueba de la t de Student para comparar variables continuas. Se informó de la mediana de las puntuaciones DELFI según el resultado del carcinoma broncopulmonar, la cantidad de síntomas informados y los síntomas individuales informados, y se visualizó la distribución de las puntuaciones DELFI según los mismos subgrupos. Se utilizó la prueba de la χ^2 de Kruskal Wallis para comparar las distribuciones de las puntuaciones DELFI. Se construyeron curvas operativas del receptor a partir de modelos de regresión logística que evaluaban la asociación entre los síntomas individuales informados (con y sin puntuación DELFI) y el resultado del carcinoma broncopulmonar. Se estimó el área bajo la curva y los intervalos de confianza del 95 % para cada curva operativa del receptor.

[0071] Resultados

[0072] La cohorte LUCAS comprendía 365 participantes, de los cuales 346 individuos fueron incluidos en estos análisis: 114 con carcinoma broncopulmonar y 232

sin cáncer (**Figura 4**). Los 19 pacientes restantes se excluyeron de los análisis actuales porque tenían metástasis pulmonares de tumores primarios que se originaron de tejidos distintos del pulmón. Las características demográficas y clínicas de la cohorte LUCAS se muestran en la Tabla 4. Tanto la cohorte con carcinoma broncopulmonar como la cohorte sin cáncer presentaban signos y síntomas antes del diagnóstico que suelen asociarse al carcinoma broncopulmonar, y los dos grupos presentaban una distribución equilibrada de la cantidad de signos y síntomas.

[0073] La mediana de la puntuación DELFI fue significativamente mayor en el grupo con carcinoma broncopulmonar que en el grupo sin cáncer (0,871 frente a 0,203; $p < 0,001$). Entre los 232 individuos sin cáncer, se confirmó que 67 tenían nódulos pulmonares benignos tras un resultado anómalo de imágenes de tórax. La mediana de las puntuaciones DELFI fue similar en los individuos sin cáncer que tenían y no tenían nódulos benignos (0,208 frente a 0,198; $p = 0,299$).

[0074] Para cada síntoma, la mediana de la puntuación DELFI fue significativamente mayor para los individuos con carcinoma broncopulmonar que tenían ese síntoma que para los individuos sin cáncer que tenían ese síntoma (**Figura 4**; Tabla 1).

[0075] **Tabla 1.** Mediana de las puntuaciones DELFI por estado del cáncer y síntoma específico documentado.

Síntoma documentado	Mediana de la puntuación DELFI	
	Sin cáncer	Carcinoma broncopulmonar
Dolor torácico	0,146	1,000
Tos	0,179	0,965
Disnea	0,253	0,926
Cansancio	0,181	0,976
Hemoptisis	0,216	0,999

Pérdida de peso	0,208	1,000
-----------------	-------	-------

[0076] La mediana de la puntuación DELFI varió de 0,926 a 1,000 en el grupo con cáncer y de 0,146 a 0,253 en el grupo sin cáncer, dependiendo del síntoma. Cuando la cohorte se estratificó por número de síntomas, la mediana de la puntuación DELFI fue significativamente mayor entre los pacientes con carcinoma broncopulmonar que sin cáncer en cada estrato de número de síntomas (**Figura 2**; Tabla 2). La mediana de la puntuación DELFI varió de 0,604 a 1,000 en el grupo con cáncer y de 0,140 a 0,212 en el grupo sin cáncer, dependiendo del número de síntomas.

[0077] **Tabla 2.** Mediana de las puntuaciones DELFI por estado del cáncer y número de síntomas documentados.

Núm. de síntomas documentados	Mediana de la puntuación DELFI	
	Sin cáncer	Carcinoma broncopulmonar
Ninguno	0,140	0,604
1	0,212	0,727
2	0,211	0,993
3-4	0,147	1,000

[0078] En un modelo de regresión logística de síntomas combinados para predecir la presencia de carcinoma broncopulmonar, el área bajo la curva fue de 0,62 (intervalo de confianza del 95 %, 0,55 a 0,68; **Figura 3**). La adición de la puntuación DELFI a un modelo con síntomas combinados mejoró el área bajo la curva hasta 0,89 (intervalo de confianza del 95 %, 0,85 a 0,93; **Figura 3**).

[0079] Análisis

[0080] En el presente documento demostramos el valor potencial del método DELFI para detectar el carcinoma broncopulmonar en una cohorte que se presentó para evaluación con signos o síntomas indicativos de carcinoma broncopulmonar. Mediante el análisis de los patrones de fragmentación de ADNlc presentes en el plasma sanguíneo, la plataforma DELFI distinguió a los individuos con carcinoma broncopulmonar de los individuos sin cáncer en individuos con un riesgo relativamente alto, es decir, aquellos con resultados positivos en estudios y una variedad de síntomas sospechosos. Nuestros resultados proporcionan pruebas de eficacia de que el uso del método DELFI en el estudio diagnóstico de individuos con signos y síntomas podría acortar el tiempo hasta la resolución diagnóstica. Incluso entre un grupo con características de alto riesgo, la puntuación DELFI podría clasificar mejor a aquellos con probabilidades relativamente mayores y menores de carcinoma broncopulmonar. Aquellos con una mayor probabilidad de carcinoma broncopulmonar podrían ser dirigidos con mayor urgencia para someterse a un cribado LDCT y posterior biopsia. Se necesitarían investigaciones adicionales del rendimiento (por ejemplo, especificidad, sensibilidad, valores predictivos positivos y negativos) del método DELFI para definir la utilidad clínica de una prueba basada en DELFI para tal toma de decisiones.

[0081] El método DELFI clasificó correctamente los nódulos pulmonares benignos como no cancerosos. Los nódulos pulmonares son hallazgos incidentales frecuentes en imágenes de tórax. Aunque con frecuencia son benignos, los nódulos pulmonares requieren estudios adicionales, tales como exploraciones de imágenes o biopsia, que conllevan un riesgo de daño para el paciente. La clasificación de los nódulos como benignos mediante la puntuación DELFI tiene el potencial de reducir la cantidad de procedimientos innecesarios que, de otro modo, muchos tendrían que soportar.

[0082] Nuestro estudio mostró la viabilidad de aplicar el método DELFI a muestras de sangre archivadas que se extrajeron y procesaron sistemáticamente de individuos atendidos en la práctica habitual.

[0083] En resumen, la exploración del genoma completo de los patrones de fragmentación de ADNlc mediante el método DELFI representa una herramienta

novedosa, no invasiva, viable y potencialmente útil para ayudar al diagnóstico del carcinoma broncopulmonar en individuos con signos y síntomas indicativos. Al identificar a los individuos que tienen más (y menos) probabilidades de tener carcinoma broncopulmonar, el uso del método DELFI en estas situaciones ambiguas podría permitir derivaciones más informadas y oportunas para estudios de imágenes o biopsias adicionales. Este método podría reducir la cantidad de procedimientos innecesarios y acortar el tiempo hasta la resolución diagnóstica para muchos. Es necesario seguir investigando el método DELFI.

[0084] Tabla 3. Resumen de las directrices para el estudio diagnóstico de individuos que presentan síntomas sospechosos de carcinoma broncopulmonar

Grupo de directrices	Recomendaciones
	Indicaciones para la TAC torácica y/o derivación a un especialista:
Grupo de Trabajo de Derivación de Carcinoma Broncopulmonar de CCO	● Resultados de radiografía de tórax con sospecha de carcinoma broncopulmonar O ● Alta sospecha de carcinoma broncopulmonar basada en juicio clínico a pesar de resultados radiográficos de tórax normales
NICE	● Los resultados de la radiografía de tórax indican carcinoma broncopulmonar O ● ≥40 años de edad con hemoptisis sin causa aparente
NZGG	● Los resultados de la radiografía de tórax indican carcinoma broncopulmonar O ● Alta sospecha de carcinoma broncopulmonar a pesar de resultados radiográficos de tórax normales O ● ≥40 años de edad, fumador alguna vez, con hemoptisis sin causa aparente
	Indicaciones para una radiografía de tórax urgente en caso

	de cualquiera de los siguientes:
Grupo de Trabajo de Derivación de Carcinoma Broncopulmonar de CCO	En el plazo de 2 días laborables en caso de cualquiera de los siguientes: • Disfagia • Dedos en palillo de tambor • Hemoptisis • Linfadenomegalia (sospechosa) • Características indicativas de metástasis de cáncer hacia o desde el pulmón • Características indicativas de síndromes paraneoplásicos
NICE	Si ≥ 40 años de edad con cualquiera de estos síntomas: • Infección torácica (persistente o recurrente) • Signos torácicos compatibles con carcinoma broncopulmonar • Dedos en palillo de tambor • Linfadenomegalia supraclavicular o linfadenomegalia cervical persistente • Trombocitosis
NZGG	• Hemoptisis (sin causa aparente)
	Indicaciones para una radiografía de tórax:
Grupo de Trabajo de Derivación de Carcinoma Broncopulmonar de CCO	En un plazo de 2 semanas (o antes si se conocen factores de riesgo de carcinoma broncopulmonar): • Pérdida de apetito o de peso • Dolor en el pecho o en los hombros • Signos torácicos • Tos • Disfonía • Disnea
NICE	En el plazo de 2 semanas si ≥ 40 años de edad con ≥ 2 síntomas sin causa aparente, o si ha fumado alguna vez y ≥ 1 síntomas sin causa aparente:

	• Pérdida de apetito o pérdida de peso • Dolor torácico • Tos • Cansancio • Disnea
NZGG	Si cualquiera de los siguientes signos/síntomas sin causa aparente dura >3 semanas (o menos si se conocen factores de riesgo de carcinoma broncopulmonar): • Pérdida de apetito o pérdida de peso • Dolor en el pecho o en los hombros • Signos torácicos • Tos • Cansancio • Dedos en palillo de tambor • Disfonía • Disnea • Linfadenomegalia supraclavicular o linfadenomegalia cervical • Características indicativas de metástasis de carcinoma broncopulmonar

CCO = Cancer Care Ontario; NICE = Instituto Nacional de Excelencia Sanitaria y Asistencial; NZGG = New Zealand Guidelines Group

[0085] Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los participantes

Característica		Sin cáncer (n=232)	Carcinoma broncopulmonar (n=114)	Valor de la <i>p</i>
Edad; y	Media (DE)	62,3 (14,2)	69,7 (9,4)	<0,001
	Intervalo de mediana)	64,0 (19,0-96,0)	69,5 (44,0-91,0)	
Sexo, n (%)	Femenino	110 (47,4 %)	61 (53,5 %)	0,341
	Masculino	122 (52,6 %)	53 (46,5 %)	

Núm. de síntomas documentados, n (%)	Ninguno	56 (24,1 %)	23 (20,2 %)	0,188
	1	105 (45,3 %)	43 (37,7 %)	
	2	52 (22,4 %)	33 (28,9 %)	
	3-5	19 (8,2 %)	15 (13,2 %)	
Tipo de síntoma, n (%) ^a	Dolor torácico	32 (13,8 %)	23 (20,2 %)	0,171
	Tos	115 (49,6 %)	55 (48,2 %)	0,907
	Disnea	52 (22,4 %)	32 (28,1 %)	0,308
	Cansancio	3 (1,3 %)	8 (7,0 %)	0,012
	Hemoptisis	27 (11,6 %)	8 (7,0 %)	0,250
	Pérdida de peso	40 (17,2 %)	33 (28,9 %)	0,018
Situación de tabaquismo	Fumador actual, n (%)	71 (30,6 %)	47 (41,2 %)	<0,001
	Exfumador, n (%)	117 (50,4 %)	61 (53,5 %)	
	Nunca fumó, n (%)	44 (19,0 %)	3 (2,6 %)	
	Ausente, n (%)	0 (0 %)	3 (2,6 %)	
Paquete-años	Media (DE)	26,5 (22,8)	44,6 (26,2)	<0,001
	Mediana (intervalo)	25,0 (0-110)	40,0 (0-150)	
Fase del cáncer, n (%)	I	NA	15 (13,2 %)	NA
	II	NA	7 (6,1 %)	

	III	NA	35 (30,7 %)	
	IV	NA	57 (50,0 %)	
Puntuación de prueba DELFI	Mediana (intervalo)	0,203 (0,011-0,896)	0,871 (0,030-1,00)	<0,001

^aLos individuos con más de un síntoma documentado se cuentan más de una vez (una vez por cada síntoma que fue documentado); DELFI = evaluación del ADN de fragmentos para interceptación precoz; NA = no aplicable; DE = desviación estándar.

[0086] Aunque la invención se ha descrito con referencia a la presente modalidad preferida, debe entenderse que pueden realizarse diversas modificaciones sin apartarse del espíritu de la invención.