

REIVINDICACIONES

- 1.** Un método no invasivo para subtipificar el cáncer de pulmón microcítico en un sujeto como cáncer de pulmón microcítico neuroendócrino de bajo grado o neuroendócrino de alto grado que comprende:

procesar fragmentos de cfDNA de una muestra obtenida del sujeto y generar bibliotecas de secuenciación;

someter las bibliotecas de secuenciación a la secuenciación del genoma completo para obtener fragmentos secuenciados, donde la cobertura del genoma es de alrededor de 30× a 0,1×;

mapear los fragmentos secuenciados a un genoma para obtener intervalos genómicos de secuencias mapeadas en sitios de unión de factores de transcripción especificados;

analizar los intervalos genómicos de secuencias mapeadas para determinar las longitudes y cantidades de fragmentos de cfDNA para establecer una puntuación de cobertura de fragmentos de cfDNA en sitios específicos de unión a factores de transcripción mediante el uso de las longitudes y cantidades de fragmentos de cfDNA; y

subtipificación del cáncer de pulmón microcítico en el sujeto basada en la activación de factores de transcripción; donde una disminución de las puntuaciones agregadas de cobertura de fragmentos de cfDNA en los sitios de unión a factores de transcripción especificados es indicativa de un subtipo de cáncer de pulmón microcítico neuroendócrino de alto grado.
- 2.** El método de la reivindicación 1, donde el factor de transcripción especificado es ASCL1, NEUROD1, POUF23, YAP1, o cualquier combinación de estos.
- 3.** El método de la reivindicación 1, donde el método utiliza aprendizaje automático para subtipificar el cáncer de pulmón microcítico en el sujeto.
- 4.** El método de la reivindicación 1, donde la subtipificación se realiza al calcular log2 (relación de profundidad de lectura) a través de ventanas de 20 pb que comienzan a 2 kb de los sitios de unión del factor de transcripción especificados.
- 5.** El método de la reivindicación 4, donde el log2 (relación de profundidad de lectura) es la cobertura total sobre un factor de corrección de cobertura calculado mediante el uso de la cobertura mediana de anclajes de 5' y 3' 500pb en los extremos de la ventana de 2kb (es decir, $\log_2(\text{profundidad de lectura}/\text{factor de corrección})$).
- 6.** El método de la reivindicación 5, donde todos los cálculos de cobertura se desplazan

en 1 para evitar divisiones por 0.

7. El método de la reivindicación 5, donde el $\log_2$ (relación de profundidad de lectura) se calcula para cada sitio de unión del factor de transcripción y luego se agrega al calcular la mediana de cada ventana para obtener una puntuación de cobertura del fragmento.
8. El método de la reivindicación 1, que comprende además el uso de un modelo aditivo general para suavizar la cobertura y corregir el sesgo de GC.
9. El método de la reivindicación 1, donde los intervalos genómicos no se solapan.
10. El método de la reivindicación 1, donde cada uno de los intervalos genómicos comprende de miles a millones de pares de bases.
11. El método de la reivindicación 1, donde se determina un perfil de fragmentación del cfDNA dentro de cada intervalo genómico.
12. El método de la reivindicación 11, donde el perfil de fragmentación del cfDNA comprende un tamaño de fragmento mediano.
13. El método de la reivindicación 11, donde el perfil de fragmentación del cfDNA comprende una distribución del tamaño de fragmento.
14. El método de la reivindicación 1, que comprende además administrarle al sujeto que se identificó que tiene un subtipo de cáncer de pulmón microcítico neuroendócrino de alto grado, un agente terapéutico adecuado para el tratamiento del subtipo de cáncer.
15. El método de la reivindicación 14, donde el agente terapéutico es una inmunoterapia.
16. Un método no invasivo para subtipificar el cáncer de pulmón no microcítico en un sujeto como adenocarcinoma o carcinoma escamoso que comprende:
 procesar fragmentos de cfDNA de una muestra obtenida del sujeto y generar bibliotecas de secuenciación;
 someter las bibliotecas de secuenciación a la secuenciación del genoma completo para obtener fragmentos secuenciados, donde la cobertura del genoma es de alrededor de 30× a 0,1×;
 mapear los fragmentos secuenciados a un genoma para obtener intervalos genómicos de secuencias mapeadas en sitios de unión de factores de transcripción especificados;
 analizar los intervalos genómicos de secuencias mapeadas para determinar las longitudes y cantidades de fragmentos de cfDNA para establecer una puntuación de cobertura de fragmentos de cfDNA en sitios específicos de unión a factores de transcripción mediante el uso de las longitudes y cantidades de fragmentos de cfDNA; y

subtipificación del cáncer de pulmón microcítico en el sujeto basada en la activación de factores de transcripción; donde una disminución de las puntuaciones agregadas de cobertura de fragmentos de cfDNA en los sitios de unión a factores de transcripción especificados es indicativa de un subtipo de adenocarcinoma o carcinoma escamoso.

17. El método de la reivindicación 16, donde el factor de transcripción especificado es ASCL1, NEUROD1, POUF23, YAP1, o cualquier combinación de estos.

18. El método de la reivindicación 16, donde el método utiliza aprendizaje automático para subtipificar el cáncer de pulmón microcítico en el sujeto.

19. El método de la reivindicación 16, donde la subtipificación se realiza al calcular $\log_2$ (relación de profundidad de lectura) a través de ventanas de 20 pb que comienzan a 2 kb de los sitios de unión del factor de transcripción especificados.

20. El método de la reivindicación 19, donde el $\log_2$ (relación de profundidad de lectura) es la cobertura total sobre un factor de corrección de cobertura calculado mediante el uso de la cobertura mediana de anclajes de 5' y 3' 500pb en los extremos de la ventana de 2kb (es decir, $\log_2(\text{profundidad de lectura}/\text{factor de corrección})$).

21. El método de la reivindicación 19, donde todos los cálculos de cobertura se desplazan en 1 para evitar divisiones por 0.

22. El método de la reivindicación 19, donde el $\log_2$ (relación de profundidad de lectura) se calcula para cada sitio de unión del factor de transcripción y luego se agrega al calcular la mediana de cada ventana para obtener una puntuación de cobertura del fragmento.

23. El método de la reivindicación 16, que comprende además el uso de un modelo aditivo general para suavizar la cobertura y corregir el sesgo de GC.

24. El método de la reivindicación 16, donde los intervalos genómicos no se solapan.

25. El método de la reivindicación 16, donde cada uno de los intervalos genómicos comprende de miles a millones de pares de bases.

26. El método de la reivindicación 16, donde se determina un perfil de fragmentación del cfDNA dentro de cada intervalo genómico.

27. El método de la reivindicación 26, donde el perfil de fragmentación del cfDNA comprende un tamaño de fragmento mediano.

28. El método de la reivindicación 26, donde el perfil de fragmentación del cfDNA comprende una distribución del tamaño de fragmento.

29. El método de la reivindicación 16, que comprende además administrarle al sujeto que

se identificó que tiene un subtipo de adenocarcinoma o carcinoma escamoso un agente terapéutico adecuado para el tratamiento del tipo de cáncer.

30. El método de la reivindicación 29, donde el agente terapéutico es una inmunoterapia.

31. El método de la reivindicación 16, que comprende cuantificar una fracción tumoral circulante, que refleja el rendimiento de la frecuencia del alelo mayor (MAF) en relación con la evaluación de los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) tanto en adenocarcinoma como en carcinoma escamoso.