

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 247**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011** **E 16153090 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018** **EP 3032261**

54 Título: **Biomarcadores para la predicción de nuevos casos de cáncer**

30 Prioridad:

18.06.2010 EP 10166536

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.07.2018

73 Titular/es:

B.R.A.H.M.S GMBH (100.0%)
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, DE

72 Inventor/es:

BERGMANN, ANDREAS;
STRUCK, JOACHIM y
MELANDER, OLLE

74 Agente/Representante:

INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP

ES 2 676 247 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Biomarcadores para la predicción de nuevos casos de cáncer

5 Es objeto de la presente invención un método para evaluar la susceptibilidad de un sujeto de sexo masculino para contraer cáncer, que comprende las etapas de:

- Determinar el nivel de MR-pro-ADM con la SEQ ID NO: 4 o fragmentos de la misma, que tiene al menos una longitud de 12 aminoácidos, en una muestra obtenida de dicho sujeto
- 10 • Correlacionar dicho nivel de MR-pro-ADM con la SEQ ID NO: 4 o fragmentos de la misma, con el riesgo de dicho sujeto de sexo masculino de contraer cáncer, en donde dicho sujeto de sexo masculino no tiene cáncer y en donde dicho sujeto tiene una edad entre 45,9 - 57,9 años.

15 Preferentemente, es objeto de la presente invención un método para el control de la prevención (que significa controlar el éxito de medidas preventivas) para un sujeto de sexo masculino, que no tiene cáncer clínicamente manifiesto en el momento de aplicar este método, que comprende las etapas de:

- Determinar el nivel de MR-pro-ADM o fragmentos de la misma, teniendo dichos fragmentos al menos unas longitudes de 12 aminoácidos, en una muestra obtenida de dicho sujeto,
- 20 • usar dicho nivel de MR-pro-ADM o fragmentos de la misma para la evaluación de si dicho sujeto tiene o no susceptibilidad para contraer cáncer.

25 En la técnica anterior, se ha descrito que la pro-ADM se puede usar para la predicción, el pronóstico y el control de la terapia para otras enfermedades además del cáncer. El documento WO 2004/028352 divulga métodos y usos de la pro-adrenomedulina (pro-ADM) y fragmentos de la misma para la predicción, el pronóstico y el control de la terapia, en donde la edad y el género pueden utilizarse para mejorar la capacidad pronóstica. Adicionalmente, el documento WO 2004/028352 enseña que muchos tumores secretan ADM. El documento WO 2007/062676 divulga métodos y usos de la pro-ADM y fragmentos de la misma para la predicción, el pronóstico y el control de la terapia, y describe péptidos de al menos 12 aminoácidos. El documento WO 2010/049178 (2010) divulga el uso de la MR-pro-ADM en un método para el diagnóstico, el pronóstico, el control y el seguimiento de la terapia de los trastornos asociados con el síndrome metabólico, una enfermedad cardiovascular y/o la resistencia a la insulina. Gegenhuber *et al.* (2007) describen el uso de la MR-pro-ADM como un marcador pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca desestabilizada aguda. Oehler *et al.* (2002) describen una actividad protumorigénica para la ADM.

35 Los métodos de la presente invención son especialmente valiosos en el contexto de la evaluación de la susceptibilidad de un sujeto para contraer cáncer y son, por lo tanto, especialmente preferentes.

40 El cáncer es, por definición, una enfermedad genética iniciada por la activación de oncogenes y/o la inactivación de genes supresores, lo que da lugar al fenotipo típico de células cancerosas. En las últimas décadas, sin embargo, se ha hecho evidente que la progresión de transformación maligna a enfermedad tumoral manifiesta depende en gran medida de las células no malignas del huésped, quizás de manera significativa a través del reclutamiento de vasos sanguíneos, es decir, el "interruptor angiogénico". Se ha sugerido que el desequilibrio en la angiogénesis es importante para el desarrollo de la hipertensión arterial a través de la formación reducida de arteriolas y capilares, aumentando de este modo la resistencia vascular periférica total. Confirmando esta hipótesis, la hipertensión es un efecto secundario bien conocido del tratamiento antiangiogénico de pacientes con cáncer. A nivel epidemiológico, sin embargo, la hipertensión se ha asociado con un riesgo ligeramente aumentado de cáncer, aunque la causa de esta relación es desconocida. Curiosamente, se ha demostrado que las hormonas sensibles a la tensión sanguínea y vasoactivas adrenomedulina, péptido natriurético auricular y vasopresina, tienen efectos reguladores sobre la angiogénesis y las células cancerosas en modelos experimentales. En el presente caso, los autores plantean la hipótesis de que la adrenomedulina, el péptido natriurético auricular y/o la vasopresina pueden tener un papel predictivo para el cáncer. Para abordar esta cuestión, los autores midieron fragmentos estables de los precursores de estas hormonas [región media de la proadrenomedulina (MR-pro-ADM), región media del péptido natriurético proauricular (MR-pro-ANP) y pre-pro-Vasopresina C-terminal (copeptina)] en plasma en ayunas en un gran estudio de cohortes prospectivo sueco y relacionaron los niveles iniciales de estos tres biomarcadores con la incidencia de

50

55

Además, se divulga en el presente documento un método para evaluar la susceptibilidad de un sujeto para contraer cáncer y/o evaluar el riesgo de mortalidad por cáncer para un sujeto, que no ha tenido cáncer clínicamente manifiesto y/o que no tiene cáncer clínicamente manifiesto en el momento de aplicar este método, que comprende las etapas de:

60

- Determinar el nivel de pro-ANP o fragmentos del mismo, y/o de pro-Vasopresina o fragmentos de la misma y/o de pro-ADM o fragmentos de la misma, teniendo cualquiera de dichos fragmentos al menos una longitud de 12 aminoácidos, en una muestra obtenida de dicho sujeto,
- 65 • Correlacionar dicho nivel de pro-ANP o fragmentos del mismo, pro-Vasopresina o fragmentos de la misma y/o pro-ADM o fragmentos de la misma, con el riesgo de que dicha persona contraiga cáncer y/o con el riesgo de

mortalidad por cáncer para dicho sujeto, respectivamente.

Después de haber evaluado la susceptibilidad y/o el riesgo de mortalidad por cáncer, los sujetos pueden estratificarse dependiendo de la necesidad de medidas preventivas.

5 Preferentemente, es objeto de la presente invención un método para el control de la prevención para un sujeto de sexo masculino, que no tiene cáncer clínicamente manifiesto en el momento de aplicar este método, que comprende las etapas de:

- 10 • Determinar el nivel de MR-pro-ADM o fragmentos de la misma, teniendo dichos fragmentos al menos unas longitudes de 12 aminoácidos, en una muestra obtenida de dicho sujeto,
 • usar dicho nivel de MR-pro-ADM o fragmentos de la misma para la evaluación de si dicho sujeto tiene o no susceptibilidad para contraer cáncer,
 15 • o controlar la susceptibilidad de dicho sujeto de sexo masculino para contraer cáncer repitiendo la determinación del nivel de MR-pro-ADM o fragmentos de la misma, teniendo cualquiera de dichos fragmentos al menos unas longitudes de 12 aminoácidos.

Es objeto de la presente invención un método para evaluar la susceptibilidad de un sujeto de sexo masculino para contraer cáncer, que comprende las etapas de:

- 20 • Determinar el nivel de MR-pro-ADM con la SEQ ID NO: 4 o fragmentos de la misma, teniendo dichos fragmentos al menos unas longitudes de 12 aminoácidos, en una muestra obtenida de dicho sujeto,
 • Correlacionar dicho nivel de MR-pro-ADM o fragmentos de la misma con el riesgo de dicha persona de contraer cáncer y en donde dicho sujeto de sexo masculino no tiene cáncer, y en donde dicho sujeto tiene una edad de
 25 entre 45,9 y 57,9 años.

En una realización especial del método anterior de evaluación de la susceptibilidad de un sujeto de sexo masculino para contraer cáncer, aún no se ha diagnosticado a dicho sujeto como que tiene cáncer y/o no tiene cáncer.

30 Un sujeto al que aún no se le ha diagnosticado cáncer es un sujeto sin un cáncer anterior. El cáncer anterior o actual se puede confirmar mediante histopatología (biopsia o tejido examinado después de una operación). Esto significa que una persona que no ha tenido cáncer o no tiene cáncer es una persona sin cáncer diagnosticado y/o confirmado, preferentemente por histopatología (biopsia o tejido examinado después de una operación).

35 Los métodos de la presente invención son especialmente preferentes si el sujeto es un sujeto de sexo masculino. De acuerdo con los datos recogidos, los métodos de la presente invención son especialmente adecuados para un sujeto de raza blanca, más preferentemente un sujeto europeo de raza blanca, más preferentemente un sujeto de Europa del Norte de raza blanca. Como se manifiesta anteriormente, los métodos de la presente invención son especialmente valiosos en el contexto de la evaluación de la susceptibilidad de un sujeto para contraer cáncer y son,
 40 por lo tanto, especialmente preferentes.

En el método anterior de acuerdo con la invención, un sujeto puede estratificarse o bien como que tiene una susceptibilidad (potenciada) o como que tiene una susceptibilidad (potenciada) para adquirir cáncer, o bien como que tiene un riesgo (potenciado) de mortalidad por cáncer o bien como que no. Como alternativa a tal estratificación
 45 de sí/no de los sujetos de acuerdo con el riesgo y/o la susceptibilidad, la estratificación de acuerdo con los métodos de la invención puede conducir a más de dos grupos de riesgo/susceptibilidad, preferentemente más de tres riesgos/grupos con riesgos crecientes y/o susceptibilidad. Pueden definirse en correlación con un determinado riesgo/susceptibilidad determinados umbrales para los biomarcadores y/o combinaciones matemáticas de biomarcadores, otros parámetros de laboratorio y clínicos.

50 En lugar de la estratificación en determinados grupos de riesgo, la estratificación del riesgo puede llevarse a cabo mediante una gradación continua según una escala.

Después de haber estratificado a un sujeto como que tiene una susceptibilidad (potenciada) para contraer cáncer o
 55 que tiene un riesgo (potenciado) de mortalidad por cáncer, se pueden tomar varias medidas para prevenir y/o retrasar la manifestación clínica del cáncer.

Estas medidas pueden abarcar, pero sin limitación, las siguientes medidas:

60 Intensificación y/o potenciación de la frecuencia de las medidas diagnósticas, medicación preventiva, cambio de actividades de ejercicio, cambio de hábitos, cambio de alimentación.

Una vez que se ha estratificado a una persona como un sujeto que tiene una susceptibilidad (potenciada) para contraer cáncer o que tiene un riesgo (potenciado) de mortalidad por cáncer, el método para evaluar la
 65 susceptibilidad de dicho sujeto para contraer cáncer puede realizarse otra vez y/o realizarse varias veces para controlar el progreso de la prevención.

El grupo de sujetos que no han tenido cáncer clínicamente manifiesto y/o que no tienen cáncer clínicamente manifiesto puede abarcar sujetos con preformas de cáncer que, sin embargo, no son un cáncer clínicamente manifiesto. Un sujeto que no ha tenido cáncer clínicamente manifiesto es un sujeto que no tenía cáncer anterior definido mediante diagnóstico clínico e histológico; un sujeto que no tiene cáncer clínicamente manifiesto es un sujeto en donde se excluye el cáncer de acuerdo con el examen inicial a través del examen físico y el cuestionario de acuerdo con los Ejemplos. En cualquier caso, aún no se ha diagnosticado a dicho sujeto como que tiene cáncer y/o no tiene cáncer.

Es también objeto de la presente invención un método para controlar el éxito de medidas preventivas para un sujeto de sexo masculino que no tiene cáncer clínicamente manifiesto en el momento de aplicar este método, que comprende las etapas de:

- Determinar el nivel de MR-pro-ADM o fragmentos de la misma, teniendo dichos fragmentos al menos unas longitudes de 12 aminoácidos, en una muestra obtenida de dicho sujeto,
- usar dicho nivel de MR-pro-ADM o fragmentos de la misma para controlar el éxito de medidas preventivas.

En una realización especial del método anterior de la presente invención, aún no se ha diagnosticado a dicho sujeto como que tiene cáncer y no tiene cáncer.

En un análisis mostrado en los Ejemplos, los marcadores que se usan de acuerdo con los métodos de la presente invención, en concreto pro-ANP o fragmentos del mismo, y/o pro-Vasopresina o fragmentos de la misma y/o pro-ADM o fragmentos de la misma, teniendo cualquiera de dichos fragmentos al menos unas longitudes de 12 aminoácidos, predicen nuevos casos de cáncer, tanto cuando se considera que todos los nuevos casos de cáncer se producen dentro de los próximos 15 años después del examen de los biomarcadores como, notablemente, también cuando los primeros cuatro años del período de seguimiento de 15 años se omiten del análisis. Si los métodos de la presente invención se pudieran utilizar solo para sujetos que tienen preformas de cáncer, entonces habría sido de esperar que la predicción de un nuevo caso de cáncer no funcionase para predecir cánceres en los años 5-15 del período de seguimiento. Por lo tanto, está claramente demostrado que los métodos de la presente invención son igualmente predictivos para sujetos que podrían tener determinadas preformas de cáncer, pero también para sujetos que no tienen preformas de cáncer.

En una realización preferente, dicho sujeto es un varón.

En otra realización preferente del método de acuerdo con la invención, dicho método se utiliza en un método de cribado para sujetos, preferentemente sujetos de la población de sexo masculino.

Dichos fragmentos son cualquier fragmento que puede proceder de las prohormonas de Adrenomedulina, Vasopresina y ANP (proAdrenomedulina, pro-Vasopresina, pro-ANP). Los fragmentos conocidos de pro-ADM incluyen PAMP, MR-pro-ADM, ADM, CT-pro-ADM (Adrenotensina). Los fragmentos conocidos de pro-Vasopresina incluyen Vasopresina (AVP, hormona antidiurética, ADH), Neurofisina II, coceptina. Los fragmentos conocidos de pro-ANP incluyen ANP, NT-pro-ANP, MR-pro-ANP.

Las secuencias de las pre-pro-hormonas son las siguientes:

SEQ ID NO:1 (pre-pro-ADM)

```

      10      20      30      40      50      60
MKLVSVAlMY LGSLAFLGAD TARLDVASEF RKKWNKWALS RGKRELRMSS SYPTGLADV
      70      80      90     100     110     120
AGPAQTLIRP QDMKGASRSP EDSSPDAARI RVKRYRQSMN NFQGLRSFGC RFGTCTVQKL
     130     140     150     160     170     180
AHQIYQFTDK DKDNVAPRSK ISPQGYGRRR RRSLEAGPG RTLVSSKPQA HGAPAPPSGS
APHFL
  
```

SEQ ID NO:2 (pre-pro-Vasopresina)

ES 2 676 247 T3

```

    10      20      30      40      50      60
MPDTMLPACF LGLLAFSSAC YFQNCPRGGK RAMSDLELRQ CLPCGPGGKG RCFGPSICCA

    70      80      90     100     110     120
DELGCFVGTG EALRCQEENY LPSPCQSGQK ACGSGGRCAA FGVCCNDESC VTEPECREGF

    130     140     150     160
HRRARASDRS NATQLDGPAG ALLLRLVQLA GAPEPFEPAY PDAY
```

SEQ ID NO:3 (pre-pro-ANP)

```

    10      20      30      40      50      60
MSSFSTTTVS FLLLLAFQLL GQTRANPMYN AVSNADLMDF KNLLDHLEEK MPLEDEVVPP

    70      80      90     100     110     120
QVLSEPNEEA GAALSPLPEV PPWTGEVSPA QRDGGALGRG PWDSSDRSAL LKSKLRALLT

    130     140     150
APRSLRRSSC FGGRMDRIGA QSGLGCSNFR YRR
```

5

Información adicional de las secuencias:

10 pre-pro-ADM: <http://www.uniprot.org/uniprot/P35318>
pre-pro-Vasopresina: <http://www.uniprot.org/uniprot/P01185>
pre-pro-ANP: <http://www.uniprot.org/uniprot/P01160>

En una realización especialmente preferente, se determina el nivel de MR-pro-ADM con la SEQ ID NO: 4.

15 En otra realización especialmente preferente, se determina el nivel de copeptina con la SEQ ID NO: 5. En otra realización especialmente preferente, se determina el nivel de MR-pro-ANP con la SEQ ID NO: 6.

SEQ ID NO: 4 (MR-pro-ADM)

```

    10      20      30      40
ELRMSSSYPT GLADVKAGPA QTLIRPQDMK GASRSPEDSS PDAARIRV
```

20

SEQ ID NO: 5 (CV-proAVP - copeptina)

```

    10      20      30
ASDRSNATQL DGPAGALLR LVQLAGAPEP FEPAQPDAY
```

25

SEQ ID NO: 6 (MR-pro-ANP)

```

    10      20      30
PEVPPWTGEV SPAQRDGGAL GRGPWDSSDR SALLKSKL
```

30 La combinación de marcadores puede proporcionar información adicional. Por lo tanto, es también una realización

preferente de acuerdo con los métodos de la presente invención el uso de los niveles de pro-ANP o fragmentos del mismo y de pro-Vasopresina o fragmentos de la misma, especialmente preferente es el uso de MR-pro-ANP y de Copeptina para los métodos de la presente invención.

- 5 Es también una realización preferente de acuerdo con los métodos de la presente invención el uso del nivel de pro-ADM o fragmentos de la misma y de pro-ANP o fragmentos del mismo, es especialmente preferente el uso de MR-pro-ANP y de MR-pro-ADM como una combinación de marcador.

- 10 Se analizó en modelos de riesgos instantáneos proporcionales de Cox si dos marcadores proporcionarían información predictiva independiente y significativa sobre el desarrollo de nuevos casos de cáncer y si, así, una combinación de ambos proporcionaría más información que cualquiera de ellos solo. El análisis se realizó de forma ejemplar para todos los hombres.

MR-pro-ANP + Copeptina:

$-t$	Coef. de riesgos instantáneos	Error típ.	z	P> z	[Intervalo de conf. del 95 %]	
ZLNMRANP	,8566241	,0467314	-2,84	0,005	,7697588	,9532918
ZLNCOPEPTIN	1,178183	,0704958	2,74	0,006	1,047808	1,32478

MR-pro-ADM + MR-pro-ANP

$-t$	Coef. de riesgos instantáneos	Error típ.	z	P> z	[Intervalo de conf. del 95 %]	
ZMRADM	1,152457	,0596426	2,74	0,006	1,041292	1,275488
ZLNMRANP	,8313844	,0465412	-3,30	0,001	,7449914	,9277959

- 20 En otra realización preferente de acuerdo con los métodos de la presente invención, se determina el nivel de pro-ANP o fragmentos del mismo, de coceptina o fragmentos de la misma y de pro-ADM o fragmentos de la misma. Es especialmente preferente que el nivel de MR-pro-ADM con la SEQ ID NO: 4, de coceptina con la SEQ ID NO: 5 y de MR-pro-ANP con la SEQ ID NO: 6, de los mismos, se determine y utilice en los métodos de acuerdo con la presente invención.

- 25 Adicionalmente, también se puede incluir un marcador en los métodos de la presente invención, como el Péptido activador de tejido conectivo III, publicado como un nuevo marcador en sangre para la detección temprana del cáncer de pulmón (Yee *et al.*, Connective Tissue-Activating Peptide III: A Novel Blood Biomarker for Early Lung Cancer Detection, J. Clin Onco 2009, Vol. 27:17, 2786-2792). Un marcador adicional puede ser la proteína activadora de neutrófilos 2 (NAP-2) y la haptoglobina, así como la Procalcitonina y fragmentos de la misma (documento EP 09011073.5), y los niveles de la Proteína reactiva con C. (Zhang *et al.*, C-Reactive Protein Levels Are Not Associated with Increased Risk for Colorectal Cancer in Women, Annals Int. Med 2005, 142:6, 425-432).
 30 Puede añadirse a los métodos de acuerdo con la presente invención al menos uno de estos marcadores o a más de estos marcadores seleccionados del grupo que comprende el Péptido activador de tejido conectivo III, proteína activadora de neutrófilos 2, haptoglobina, Procalcitonina y fragmentos de la misma, y Proteína reactiva con C.
 35

Para mejorar la precisión de los métodos de la presente invención, se pueden incluir en dichos métodos marcadores/factores de riesgo adicionales. Dicho marcador puede seleccionarse del grupo que comprende tabaquismo, herencia del cáncer, pro-BNP o fragmentos del mismo, Cistatina C o fragmentos de la misma, edad.

- 40 En una realización preferente de la invención, dicho sujeto (o sujetos) es menor de 60 años. En otra realización preferente, el método de cribado se realiza en sujetos que son menores de 60 años.

La inclusión del factor de riesgo edad en los métodos de la presente invención es especialmente preferente.

- 45 A continuación, se proporciona un ejemplo específico en donde se utilizan determinados parámetros para calcular el riesgo de un individuo de enfermar de cáncer. Un experto en la materia entenderá que los métodos de la presente invención no se limitan al siguiente cálculo específico. Un experto en la materia puede realizar variaciones de este cálculo. Por ejemplo, se puede añadir u omitir un marcador/factor de riesgo con respecto al siguiente ejemplo de cálculo.
 50

Fórmula:

- 55 Basándose en el modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox, se puede obtener una fórmula, que se puede utilizar para calcular el riesgo de un individuo de enfermar de cáncer. Dicho procedimiento se ha utilizado de

forma análoga en el pasado para desarrollar la escala de riesgo de Framingham para el cálculo del riesgo de un individuo de padecer futuros sucesos cardiovasculares. Las fórmulas particulares pueden diferir dependiendo de qué variables, y cuántas, se han analizado en los modelos de Cox, y qué período de seguimiento se considera. Principalmente, la fórmula dice:

5 Riesgo individual de alcanzar el criterio de evaluación de interés en un determinado período [%] = $1 - S_0^{\exp(xb)}$. En esta fórmula, S_0 representa la proporción de todos los individuos en una población que no alcanza el criterio de evaluación de interés en este determinado período, o más precisamente: $S_0(T)$ es la función de supervivencia en T años para un sujeto para el que cada variable independiente es igual al valor promedio de esa variable para el conjunto completo de sujetos en el estudio. En esta fórmula, xb representa la suma del coeficiente β ponderado de las variables del correspondiente modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox, o más precisamente: Xb es la suma de todos los factores de riesgo menos el promedio de esa variable en la población ponderada por los coeficientes de regresión de un modelo de regresión de riesgos instantáneos proporcionales de Cox.

15 En un ejemplo, en este caso la fórmula para calcular el riesgo de un individuo de enfermar de cáncer durante un período de 16 años después de la evaluación de las variables se ha desarrollado para todos los varones en el estudio, basándose en el modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox 1.

Se introdujeron en el modelo las siguientes variables:

20 smoke = actual fumador (1/0)
her_cancer = herencia del cáncer: Uno o más familiares de primer grado tuvieron cáncer (1/0)
LNNTBNP = NT-BNP [pg/ml] (transformado logarítmicamente)
CYSTC = Cistatina C [mg/l] (transformado logarítmicamente)
25 AGE = edad
LNCOPEPTIN = Copeptina [pmol/l] (transformado logarítmicamente)
MRADM = MR-pro-ADM [nmol/l]
LNMRANP = MR-pro-ANP [pmol/l] (transformado logarítmicamente)

30 Los coeficientes β de estas variables del modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox fueron (las Betas se proporcionan para un aumento de 1 unidad para las variables continuas y para la condición presente en las variables dicotómicas):

35 b_smoke = 0,15546
b_her_cancer = 0,09054
b_LNNTBNP = 0,00965
b_CYSTC = -0,02697
b_AGE = 0,07018
b_LNCOPEPTIN = 0,17058
40 b_MRADM = 0,96756
b_LNMRANP = -0,39251

xb era:

45 $xb = 0,155457 * (\text{CURRENT_SMOKER} - 0,274887) + 0,090539 * (\text{HER_CANCER} - 0,444005) + 0,009652 * (\text{LNNTBNP} - 3,860854) - 0,026975 * (\text{cystC} - 0,795469) + 0,070179 * (\text{AGE} - 57,530925) + 0,170579 * (\text{LNCOPEPTIN} - 1,881057) + 0,967559 * (\text{MRADM} - 0,451704) - 0,392512 * (\text{LNMRANP} - 4,127731)$

50 La contribución cuantitativa de cada variable al resultado se refleja directamente en el tamaño absoluto del coeficiente con el que se multiplica la variable.

S_0 (la proporción de todos los individuos en una población que no enfermaron de cáncer en el período de seguimiento de 16 años) fue 0,80.

55 El riesgo a 16 años para los varones se puede calcular como $1 - 0,80 \exp(\beta(X - \text{media}(X)))$.

Ejemplos

Métodos:

60 Población de estudio y procedimiento de examen inicial

65 El estudio Malmö Diet and Cancer (MDC) es una cohorte poblacional, epidemiológica prospectiva de 28449 hombres (nacidos entre 1923-1945) y mujeres (nacidas entre 1923-1950) de la ciudad de Malmö, en el sur de Suecia, que se sometieron a exámenes iniciales entre 1991 y 1996. De esta cohorte, 6103 personas se seleccionaron al azar entre de 1991-1994 para participar en la Cohorte Cardiovascular de MDC (MDC-CC), que fue diseñada para investigar la

epidemiología de la enfermedad de las arterias carótidas. Las muestras de plasma obtenidas en ayunas estaban disponibles en el MDC-CC para un total de 5543 sujetos y 336 sujetos tenían cáncer antes del examen inicial (84 varones y 252 mujeres). Los sujetos en el MDC-CC que tenían plasma en ayunas disponible, no tenían cáncer anterior o prevalente y tenían datos sobre el conjunto completo de covariables incluidas en el modelo 2 (véanse los métodos estadísticos), se incluyeron en el conjunto de datos analizados en el estudio actual (4061 individuos; 1768 varones y 2293 mujeres). El cáncer prevalente clínicamente manifestado en el examen inicial se excluyó mediante el examen físico y el cuestionario.

De acuerdo con los estudios, como se indica en el presente documento, todos los sujetos sin cáncer anterior son personas que no fueron informadas al Registro sueco del cáncer. El Registro sueco del cáncer se inició en 1958 e incluye el 99 % de todos los tumores de todo el país. Como el 98 % tiene pruebas histopatológicas (=morfológicas), el registro es de buena calidad.

Cáncer subclínico: Todos los participantes se sometieron a una cuidadosa anamnesis y a la obtención de las muestras de sangre habituales, que incluían hemoglobina y hemogramas, lípidos y glucosa. La anamnesis, que incluía el cáncer, fue realizada por personal de enfermería. Los resultados de la muestra de sangre o los síntomas anómalos dieron lugar a la consulta al médico en el consultorio y el médico decidía entonces si se realizaba una evaluación adicional, si se consultaba a un especialista, etc. Por lo tanto, el contexto sería un cribado basado en el personal de enfermería con la consulta al médico cuando estuviera indicado, en base a los análisis de sangre o síntomas anómalos.

La presión arterial se midió con un esfigmomanómetro de columna de mercurio después de 10 minutos de reposo en posición de decúbito supino. Los datos sobre tabaquismo, herencia del cáncer y el uso de medicamentos antihipertensivos y antidiabéticos, se determinaron a partir de un cuestionario. La herencia del cáncer se definió como tener al menos un familiar en primer grado al que se le diagnosticó cáncer. Tabaquismo actual se definió como cualquier tabaquismo en el último año. La diabetes *mellitus* se definió como tener una glucemia en ayunas de > 6,0 mmol/l, un diagnóstico de diabetes realizado por un médico y facilitado por el paciente o el uso de medicamentos antidiabéticos. El índice de masa corporal (IMC) se definió como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros. El infarto de miocardio anterior al examen inicial se definió y obtuvo como se describe anteriormente.

Las muestras de ensayo de plasma con EDTA en ayunas se congelaron inmediatamente después de la recolección en el examen inicial del MDC-CC, se midieron MR-pro-ANP, MR-pro-ADM y copeptina usando ensayos inmunoluminométricos de tipo sándwich, como se describió anteriormente (BRAHMS, AG, Alemania) (Morgenthaler *et al.*, Measurement of Midregional Proadrenomedullin in Plasma with an Immunoluminometric Assay, Clinical Chemistry 51:10, 1823-1829 (2005)). El pro-péptido natriurético tipo B N-terminal (N-BNP) se determinó utilizando el método automatizado para N-BNP Dimension RxC (Siemens Diagnostics, Nuremberg, Alemania) y la cistatina C se midió utilizando un ensayo inmunonefelométrico mejorado con partículas (N Latex Cystatin C, Dade Behring, Deerfield, Illinois).

Los inventores midieron en ayunas el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), la insulina y los triglicéridos, de acuerdo con los procedimientos habituales, en el Departamento de química clínica, Hospital Universitario de Malmö, y el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se calculó de acuerdo con la fórmula de Friedewald.

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Lund, Lund, Suecia.

Resultados

Se definieron los sucesos de cáncer y se subdividieron de acuerdo con la definición de la European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition (Investigación prospectiva europea sobre cáncer y nutrición) (EPIC), con la excepción de que el cáncer de cuello uterino *in situ* no se consideró como un suceso de cáncer. La información sobre sucesos de cáncer (sucesos prevalentes y nuevos casos) se obtuvo hasta el 31 de diciembre de 2007 mediante un cruce de datos con el Swedish Cancer Register (Registro sueco de cáncer) (SCR) utilizando un número de registro civil individual de 10 cifras. El SCR se estableció en 1958 y deben informarse todos los tumores malignos. El sitio del tumor se registró de acuerdo con la CIE-7 (clasificación internacional de enfermedades 7) y la versión de la CIE utilizada en el momento del diagnóstico. El tipo histopatológico se codificó de acuerdo con la clasificación C24 (REF.). Aproximadamente el 99 % de todos los tumores diagnosticados en los hospitales suecos están registrados en el SCR y el 98 % están morfológicamente confirmados (REF.).

La información sobre la mortalidad total y la mortalidad por cáncer durante el seguimiento se obtuvo al vincular el número de registro civil individual de 10 cifras con el Registro nacional sueco de causas de muerte (Swedish National Cause of Death Register) (SNCDR) con los códigos CIE10 C00-D48 como causa principal de muerte (o los códigos correspondientes de versiones anteriores de CIE), que definen mortalidad por cáncer.

Análisis estadísticos

Las comparaciones de las características clínicas entre los sexos se realizaron con la prueba de la t o la prueba de Mann-Whitney, dependiendo de la normalidad para las variables continuas, y con la prueba de la χ^2 al cuadrado para las variables dicotómicas. Los inventores analizaron el tiempo transcurrido hasta el primer suceso en relación con los niveles iniciales de los biomarcadores utilizando modelos de riesgos instantáneos proporcionales de Cox, con la edad inicial como variable de la escala de tiempo. Además de este ajuste de la edad, los tres biomarcadores solos y en combinación siempre se introdujeron en el modelo junto con el tabaquismo actual, la herencia del cáncer, la cistatina C (como marcador del volumen de plasma filtrado por los capilares glomerulares por unidad de tiempo) y el N-BNP (como marcador de insuficiencia cardíaca subclínica) (covariables del modelo 1), a menos que se especifique otra cosa en el texto. El motivo para el ajuste de la cistatina C fue que los tres biomarcadores son moléculas pequeñas que se eliminan del plasma principalmente mediante filtración glomerular. El motivo para introducir el N-BNP en el modelo, como un marcador sensible para la insuficiencia cardíaca subclínica y la disfunción ventricular izquierda, fue probar y ajustar cualquier posible relación entre la insuficiencia cardíaca y cáncer, dado que se ha encontrado anteriormente que los tres biomarcadores están aumentados en la insuficiencia cardíaca.

Los biomarcadores con distribuciones sesgadas (MR-pro-ANP, copeptina y N-BNP) se transformaron logarítmicamente antes del análisis y la relación entre los niveles de biomarcadores y los nuevos casos de cáncer, la mortalidad por cáncer y la mortalidad total se expresa como el cociente de riesgos instantáneos por aumento de 1 desviación típica en el biomarcador respectivo y en el análisis de cuartiles como cociente de riesgos instantáneos para cada cuartil, con el cuartil más bajo definido como la referencia (cociente de riesgos instantáneos 1,0) y como cociente de riesgos instantáneos por aumento de cuartil para obtener el valor de p para la tendencia a lo largo de los cuartiles.

Para obtener una estimación del efecto sumado de la relación entre los tres biomarcadores y los nuevos casos de cáncer, la mortalidad por cáncer y la mortalidad total, los inventores sumaron las puntuaciones Z para los tres biomarcadores ponderados por su respectivo coeficiente β del correspondiente modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox (MR-pro-ADM, MR-pro-ANP y copeptina se introdujeron simultáneamente junto con las covariables del modelo 1) y la suma ponderada de las puntuaciones Z se denominó "puntuación de biomarcadores".

Todos los modelos de riesgos instantáneos proporcionales de Cox que eran significativos después del ajuste del modelo 1 se ajustaron adicionalmente para las covariables del modelo 2 (aparte de en los análisis de subtipos de cáncer), que incluyeron todas las covariables del modelo 1 junto con el IMC, las tensiones arteriales sistólica y diastólica, tratamiento antihipertensivo, infarto de miocardio anterior al inicio, diabetes *mellitus*, LDL, HDL e insulina en ayunas.

En los modelos de riesgos instantáneos proporcionales de Cox para el análisis de subtipos de cáncer, los tamaños muestrales difieren de los tamaños muestrales totales y varían entre los distintos análisis de subtipos de cáncer, dado que los sujetos con subtipos de nuevos casos de cáncer diferentes al analizado específicamente se excluyeron del "grupo de control" y el número de sucesos para cada subtipo difiere de la distribución general de los primeros sucesos (Tabla 2), dado que se permitió que un primer suceso de subtipo de cáncer fuera precedido por otro subtipo de cáncer sin ser censurado.

En todos los modelos de riesgos instantáneos proporcionales de Cox, los sujetos se censuraron en el momento del suceso, del fallecimiento, de la emigración de Suecia o al final del seguimiento. La hipótesis de la proporcionalidad de los riesgos se confirmó utilizando la prueba global de Schoenfeld.

Se crearon curvas de Kaplan-Meier sin ajustar de los nuevos casos acumulados (comenzando en el inicio) para la comparación de los cuartiles de puntuación de los biomarcadores en el análisis de nuevos casos de cáncer.

Todos los análisis se realizaron con el programa informático Stata versión 8.0 (Stata Corp) y con un valor de p bilateral de $<0,05$ se consideró en todo momento estadísticamente significativo.

Resultados

Características iniciales y desarrollo de cáncer durante el seguimiento

En la Tabla 1 se muestran las características de la población de estudio sin cáncer anterior y en el momento del examen inicial. La concentración plasmática inicial de N-BNP, MR-pro-ANP y MR-pro-ADM fue significativamente mayor, mientras que la copeptina fue menor en las mujeres, en comparación con los varones.

Durante el período de seguimiento [mediana (rango intercuartil) 14,6 (13,6-15,2) años en varones y 14,8 (14,1-15,6) años en mujeres], en varones se produjeron 366 primeros sucesos de cáncer y en mujeres 368. En la Tabla 2 se muestra el espectro completo de los diversos subtipos de sucesos de nuevos casos de cánceres. En varones, las formas más comunes de nuevos casos de cáncer fueron cáncer de próstata (40,4 %), cáncer colorrectal (10,4 %), cáncer pulmonar y traqueal (8,5 %) y cáncer de vías urinarias (7,7 %), mientras que en las mujeres predominaron el

cáncer de mama (37,5 %), el cáncer colorrectal (12,0 %), el cáncer pulmonar y traqueal (7,1 %), el cáncer de vías urinarias (3,8 %), el cáncer de cuerpo uterino (5,2 %), el cáncer de cuello uterino (3,5 %) y el cáncer de ovario (3,8 %).

5 Biomarcadores y nuevos casos de cáncer

En todos los análisis se cumplió la hipótesis de proporcionalidad de los riesgos. En varones, hubo una relación independiente entre MR-pro-ANP y coceptina, respectivamente, y los nuevos casos de cáncer y una relación en el límite de la significación estadística entre MR-ADM y nuevos casos de cáncer (Tabla 4). Como se muestra en los análisis de cuartiles, la relación con nuevos casos de cáncer pareció estar graduada a lo largo de la distribución de MR-pro-ANP, coceptina y MR-ADM (Tabla 4). En contraste, el N-BNP no tuvo relación con nuevos casos de cáncer con un cociente de riesgos instantáneos (intervalo de confianza del 95 %) por aumento de la desviación típica en N-BNP de 1,01 (0,90-1,13; $p=0,931$). Cuando MR-pro-ANP, coceptina y MR-ADM se introdujeron simultáneamente en el modelo junto con las covariables del modelo 1 y se aplicó una eliminación hacia atrás con un valor p de retención de $<0,10$, los tres biomarcadores se conservaron y se relacionaron significativamente con el desarrollo futuro de cáncer con el aumento de la desviación típica en el cociente de riesgos instantáneos del nivel de biomarcador de 0,83 (0,75-0,93; $p=0,001$) para MR-pro-ANP, 1,14 (1,01-1,29; $p=0,028$) para coceptina y 1,12 (1,00-1,24; $p=0,042$) para MR-pro-ADM. Para obtener una estimación del efecto sumado de la relación entre los tres biomarcadores y los nuevos casos de cáncer, la puntuación de biomarcadores (que tenía un componente negativo para MR-pro-ANP pero positivo para coceptina y MR-pro-ADM) se introdujo en el modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox con las covariables del modelo 1. El aumento por desviación típica del cociente de riesgos instantáneos de la puntuación de biomarcadores para nuevos casos de cáncer fue muy significativo y el cuartil superior frente al inferior de la puntuación de biomarcadores identificó una diferencia de casi el doble en el riesgo de futuro cáncer (Tabla 4 y Figura 1). El ajuste adicional en el modelo 2 no modificó estos resultados (no se muestra). En contraste, los inventores no encontraron evidencia de una asociación entre ninguno de los tres biomarcadores o la puntuación de biomarcadores entre las mujeres (Tabla 6). Debe analizarse en estudios de validación si este hallazgo es cierto en general, ya que no hay una explicación inmediata y plausible de por qué la asociación de los biomarcadores funciona para los varones, pero no para las mujeres.

30 Biomarcadores y subtipos de cáncer

Para probar si la relación entre los biomarcadores y la susceptibilidad al cáncer en varones estaba guiada por un subtipo específico de cáncer, los inventores realizaron un subanálisis de las principales formas de cáncer. Ninguno de los biomarcadores individuales se relacionó significativamente con ninguno de los principales subtipos de cáncer en varones (próstata, colorrectal, vías urinarias y cáncer pulmonar/traqueal) (Tabla 7), lo que sugiere que los biomarcadores están relacionados con la susceptibilidad general al cáncer. En línea con esto, las estimaciones puntuales de los cocientes de riesgos instantáneos por desviación típica para las puntuaciones de biomarcadores de subtipos específicos de cáncer estuvieron todas por encima de 1,0 (entre 1,13-1,25) y la de la forma más común de cáncer masculino, es decir, el cáncer de próstata fue significativa ($p=0,041$) (Tabla 7). En mujeres, como en los análisis de la relación entre los biomarcadores y la susceptibilidad general al cáncer, los inventores no encontraron en las mujeres pruebas de una asociación con los principales subtipos de cáncer (Tabla 3).

Relaciones de los biomarcadores con nuevos casos de cáncer en los subconjuntos poblacionales de personas más jóvenes y más mayores

El cribado y cualquier posible prevención del cáncer es probable que sean más significativos en sujetos con un tiempo de vida restante relativamente largo. Además, las afecciones cardiovasculares que afectan los niveles de los biomarcadores estudiados, tal como la insuficiencia cardíaca y la hipertensión, así como el uso de medicamentos antihipertensivos, aumentan abruptamente con la edad y pueden enmascarar cualquier relación entre los biomarcadores y el cáncer. Por lo tanto, los inventores estudiaron los tres biomarcadores en relación con nuevos casos de cáncer, por separado en sujetos por debajo de la mediana de edad (intervalo de 45,9-57,9 años para varones y de 45,9-57,7 años para mujeres) ("varones jóvenes" y "mujeres jóvenes") y en sujetos por encima de la mediana de edad (intervalo de 57,9-68,0 años para varones y de 57,7-67,9 años para mujeres) ("varones mayores" y "mujeres mayores").

En varones jóvenes ($n=884$ sujetos que desarrollaron $n=133$ primeros sucesos de nuevos casos de cáncer durante el seguimiento), los cocientes de riesgos instantáneos por aumento de desviación típica del biomarcador fueron significativos para los tres biomarcadores y claramente más altos que en la población de sexo masculino en su conjunto (Tabla 4). El cociente de riesgos instantáneos de la puntuación de biomarcadores fue casi el doble que entre todos los hombres. En el análisis de cuartiles, se demostró que el riesgo de cáncer aumentaba gradualmente con la puntuación de biomarcadores y la diferencia en el riesgo de cáncer entre el cuartil superior y el inferior fue de más de 3 veces. El ajuste adicional en el modelo 2 no modificó estos resultados (no se muestra). En hombres mayores ($n=884$ sujetos que desarrollaron $n=233$ primeros sucesos de nuevos casos de cáncer durante el seguimiento) los inventores no encontraron asociaciones significativas entre los biomarcadores y nuevos casos de cáncer (Tabla 4). Por lo tanto, cada uno de los tres biomarcadores estudiados, y en particular la combinación de los tres, predice fuerte e independientemente el cáncer en la mitad más joven de la población de sexo masculino del

estudio, una relación que parece guiar la asociación observada en todo el grupo de varones. De forma similar a los resultados del análisis de las asociaciones de los biomarcadores con los principales subtipos de cáncer en todos los varones, los análisis correspondientes en hombres por debajo de la mediana de edad no revelaron ningún subtipo específico de cáncer que guiara la asociación de biomarcadores observada con la susceptibilidad general al cáncer.

5 Sin embargo, como se esperaba, las estimaciones puntuales de los cocientes de riesgos instantáneos por aumento de la desviación típica en las puntuaciones de biomarcadores fueron más altas (variando entre 1,27-2,57) y los correspondientes valores de p para los cuatro subtipos principales de cáncer fueron $<0,10$ (variando entre 0,031-0,093) (Tabla 7).

10 En las mujeres, los inventores no detectaron ninguna relación de los biomarcadores con cáncer, ya sea se estudiaran las mujeres más jóvenes ($n=1147$ sujetos que desarrollaron $n=150$ sucesos de primeros casos de cáncer durante el seguimiento) o las más mayores ($n=1146$ sujetos que desarrollaron $n=218$ sucesos de primeros casos de cáncer durante seguimiento) (Tabla 6).

15 Exclusión de sucesos tempranos

Para probar si la relación entre los tres biomarcadores y los primeros casos de cáncer en los varones está vinculada con los mecanismos que preceden al desarrollo del cáncer o si en realidad está guiada por el cáncer subclínico y aún no diagnosticado, los inventores excluyeron todos los sucesos de cáncer diagnosticados dentro de los primeros cuatro años de seguimiento en los análisis de todos los varones (67 de 366 casos excluidos) y de varones jóvenes (20 de 133 casos excluidos). Después de estas exclusiones, los resultados fueron similares a los resultados obtenidos sin excluir los sucesos tempranos, con un cociente de riesgos por aumento de desviación típica de 0,82 (0,71-0,95; $p=0,009$) para MR-pro-ANP, 1,16 (1,02-1,33; $p=0,023$) para coceptina, 1,13 (0,99-1,29; $p=0,081$) para MR-pro-ADM y 1,28 (1,13-1,44; $p<0,001$) para la puntuación de biomarcadores en todos los hombres. En varones jóvenes, los cocientes de riesgos instantáneos correspondientes por desviación típica fueron 0,71 (0,58-0,86; $p=0,001$) para MR-pro-ANP, 1,24 (1,01-1,54; $p=0,037$) para coceptina, 1,19 (0,99-1,44; $p=0,069$) para MR-pro-ADM y 1,49 (1,24-1,79; $p<0,001$) para la puntuación de biomarcadores. Por lo tanto, los resultados de los inventores indican que los niveles disminuidos de MR-pro-ANP y los niveles aumentados de coceptina y MR-pro-ADM preceden al desarrollo del cáncer en lugar de ser marcadores de cáncer ya existente pero no diagnosticado.

30 Biomarcadores y mortalidad por cáncer

A continuación, los inventores probaron si los biomarcadores están relacionados con el riesgo de mortalidad por cáncer (Tabla 8). Entre 1768 varones, 107 sujetos murieron de cáncer durante el seguimiento. Mientras que MR-pro-ANP y coceptina no estaban relacionadas significativamente con la mortalidad por cáncer, un aumento de una desviación típica de MR-pro-ADM se asoció con un riesgo de mortalidad por cáncer aumentado 1,25 veces y los varones en el cuartil superior frente al cuartil inferior de MR-pro-ADM tenían un riesgo de mortalidad por cáncer casi del doble (Tabla 8). La puntuación de biomarcadores también se relacionó con el riesgo de mortalidad por cáncer en varones, aunque esa asociación se explicó principalmente por MR-pro-ADM (Tabla 8). Después del ajuste del modelo 2, la relación entre MR-pro-ADM y la mortalidad por cáncer en varones estaba en el límite de la significación estadística ($p=0,085$), mientras que la puntuación de biomarcadores se mantuvo significativa ($P=0,031$). En varones, se produjeron un total de 259 fallecimientos (independientemente de la causa) durante el seguimiento y después del ajuste del modelo 2, un aumento de una desviación típica del nivel de MR-pro-ADM predijo significativamente la mortalidad total con un cociente de riesgos instantáneos de 1,16 (1,01-1,34; $p=0,035$) mientras que MR-pro-ANP [1,04 (0,89-1,21); $p=0,655$], coceptina [1,02 (0,89-1,16); $p=0,790$] y la puntuación de biomarcadores [1,06 (0,93-1,21; $p=0,404$)] no lo hicieron.

En la mitad más joven de la población de sexo masculino, 33 sujetos murieron de cáncer durante el seguimiento. Un aumento de una desviación típica de MR-pro-ADM se asoció con un riesgo de mortalidad por cáncer aumentado 1,55 veces y el riesgo de morir de cáncer fue 2,5 veces mayor en la parte superior en comparación con el cuartil inferior de MR-pro-ADM y 4 veces mayor en la parte superior en comparación con el cuartil inferior de la puntuación de biomarcadores (Tabla 8), mientras que MR-pro-ANP y coceptina no se relacionaron significativamente de forma individual con la mortalidad por cáncer (Tabla 8). Después del ajuste del modelo 2, MR-pro-ADM ($p=0,003$) y la puntuación de biomarcadores ($p=0,002$) se mantuvieron significativamente relacionadas con la mortalidad por cáncer. Entre los varones jóvenes, se produjeron un total de 66 fallecimientos (independientemente de la causa) durante el seguimiento y después del ajuste del modelo 2, un aumento de una desviación típica del nivel de MR-pro-ADM predijo significativamente la mortalidad total con un cociente de riesgos instantáneos de 1,35 (1,04-1,75) ($p=0,023$), mientras que MR-pro-ANP [1,04 (0,78-1,38); $p=0,792$], coceptina [1,05 (0,81-1,37); $p=0,702$] y la puntuación de biomarcadores [1,17 (0,91-1,52); $p=0,227$] no lo hicieron.

En la mitad de sujetos mayores de la población de sexo masculino y entre las mujeres (todas las mujeres, mujeres jóvenes y mujeres mayores), no hubo relación entre los niveles de biomarcadores y la mortalidad por cáncer, excepto en los análisis de cuartiles de MR-pro-ADM (Tabla 8 y Tabla 5), y no hubo una relación significativa con la mortalidad total en ninguna de estas poblaciones (no se muestra).

65 Tabla 1: Características clínicas de las muestras de estudio de sexo masculino y femenino al inicio

Tabla 2: Subtipos de los primeros casos nuevos de cáncer en hombres y mujeres

Tabla 3: Biomarcadores en relación con los principales subtipos de nuevos casos de cáncer en mujeres

Tabla 4: Biomarcadores en relación con nuevos casos de cáncer en todos los hombres y en hombres por debajo y por encima de la mediana de edad

5 Tabla 5: Niveles de biomarcadores en relación con la mortalidad por cáncer en todas las mujeres y en mujeres por debajo y por encima de la mediana de edad

Tabla 6: Biomarcadores en relación con nuevos casos de cáncer en todas las mujeres y en mujeres por debajo y por encima de la mediana de edad

10 Tabla 7: Biomarcadores en relación con los principales subtipos de nuevos casos de cáncer en todos los hombres y en hombres por debajo de la mediana de edad al inicio

Tabla 8: Niveles de biomarcadores en relación con la mortalidad por cáncer en todos los varones y en varones por debajo y por encima de la mediana de edad

15 Figura 1: Representación de Kaplan-Meier que demuestra la acumulación de primeros casos clínicamente manifestos a lo largo del tiempo por cuartil de la puntuación de biomarcadores, calculado a partir de la medición de MR-pro-ADM, MR-pro-ANP y coceptina al inicio (puntuaciones Z para los tres biomarcadores ponderados por su coeficiente β respectivo del correspondiente modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox).

Tabla 1

20 Características clínicas de las muestras de estudio de sexo masculino y femenino al inicio

Características	Hombres (n=1768)	Mujeres (n=2293)	p
Edad (años)	57,5 ± 6,0	57,4 ± 5,8	0,55
Actual fumador, n (%)	486 (27,5)	558 (24,3)	0,023
Herencia del cáncer, n (%)	786 (44,4)	1031 (45,0)	0,74
Cistatina C (ml/l)	0,80 ± 0,15	0,76 ± 0,14	<0,001
N-BNP (pg/ml)	46,8 (25,0-90,0)	70,0 (42,0-122)	<0,001
MR-proANP (pmol/l)	60,6 (46,9-79,5)	70,1 (55,1-89,3)	<0,001
MR-proADM (nmol/l)	0,45 ± 0,12	0,46 ± 0,13	0,018
Copeptina (pmol/l)	7,06 (4,58-10,5)	4,20 (2,66-6,33)	<0,001
Índice de masa corporal (m/kg ²)	26,1 ± 3,4	25,4 ± 4,1	<0,001
Tensión arterial sistólica (mmHg)	143 ± 19	140 ± 19	<0,001
Tensión arterial diastólica (mmHg)	88,6 ± 9,5	85,6 ± 8,9	<0,001
Tratamiento antihipertensivo, n (%)	312 (17,6)	369 (16,1)	0,19
Infarto de miocardio prevalente, n (%)	55 (3,1)	12 (0,5)	<0,001
Diabetes <i>mellitus</i>	183 (10,3)	127 (5,5)	<0,001
Lipoproteínas de baja densidad (mmol/l)	4,13 ± 0,90	4,19 ± 1,04	0,028
Lipoproteínas de alta densidad (mmol/l)	1,21 ± 0,30	1,52 ± 0,37	<0,001
Insulina (mU/l)	7,0 (5,0-10)	6,0 (4,0-8,0)	<0,001

Los datos con distribución normal se proporcionan como la media ± DT. Las variables sesgadas se proporcionan como la mediana (IIC).

Tabla 2 Subtipos de los primeros sucesos de nuevos casos de cáncer en hombres y mujeres

Subtipo de cáncer	Todos los hombres (n=1768, 366 primeros sucesos)	Hombres jóvenes (n=884, 133 primeros sucesos)	Hombres mayores (n=884, 233 primeros sucesos)
Próstata, n (% de primeros sucesos)	148 (40,4)	50 (37,6)	98 (42,1)
Colorrectal, n (% de primeros sucesos)	38 (10,4)	15 (11,3)	23 (9,9)
Pulmonar*, n (% de primeros sucesos)	31 (8,5)	13 (9,8)	18 (7,7)

Subtipo de cáncer	Todos los hombres (n=1768, 366 primeros sucesos)	Hombres jóvenes (n=884, 133 primeros sucesos)	Hombres mayores (n=884, 233 primeros sucesos)
Vías urinarias**, n (% de primeros sucesos)	28 (7,7)	5 (3,8)	23 (9,9)
Piel***, n (% de primeros sucesos)	20 (5,5)	9 (6,8)	11 (4,7)
Melanoma, n (% de primeros sucesos)	14 (3,8)	5 (3,8)	9 (3,9)
Riñón, n (% de primeros sucesos)	11 (3,0)	6 (4,5)	5 (2,2)
Páncreas, n (% de primeros sucesos)	11 (3,0)	5 (3,8)	6 (2,6)
Linfoma, n (% de primeros sucesos)	9 (2,5)	3 (2,3)	6 (2,6)
Estómago, n (% de primeros sucesos)	7 (1,9)	2 (1,5)	5 (2,2)
Sistema nervioso, n (% de primeros sucesos)	6 (1,6)	4 (3,0)	2 (0,9)
Mama, n (% de primeros sucesos)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,4)
No determinado, n (% de primeros sucesos)	42 (11,5)	16 (12,3)	26 (11,2)
Subtipo de cáncer	Todas las mujeres (n=2293, 368 primeros sucesos)	Mujeres jóvenes (n=1147, 150 primeros sucesos)	Mujeres mayores (n=1146, 218 primeros sucesos)
Mama, n (% de primeros sucesos)	138 (37,5)	71 (47,3)	67 (30,7)
Colorrectal, n (% de primeros sucesos)	44 (12,0)	9 (6,0)	35 (16,1)
Pulmonar*, n (% de primeros sucesos)	26 (7,1)	10 (6,7)	16 (7,3)
Cuerpo uterino, n (% de primeros sucesos)	19 (5,2)	8 (5,3)	11 (5,1)
Vías urinarias**, n (% de primeros sucesos)	14 (3,8)	5 (3,3)	9 (4,1)
Ovario, n (% de primeros sucesos)	14 (3,8)	7 (4,7)	7 (3,2)
Cuello uterino, n (% de primeros sucesos)	13 (3,5)	8 (5,3)	5 (2,3)
Páncreas, n (% de primeros sucesos)	12 (3,3)	4 (2,7)	8 (3,7)
Sistema nervioso, n (% de primeros sucesos)	9 (2,5)	4 (2,7)	5 (2,3)
Piel***, n (% de primeros sucesos)	8 (2,2)	2 (1,3)	6 (2,8)
Melanoma, n (% de primeros sucesos)	8 (2,2)	3 (2,0)	5 (2,3)
Linfoma, n (% de primeros sucesos)	7 (1,9)	2 (1,3)	5 (2,3)
Riñón, n (% de primeros sucesos)	4 (1,1)	1 (0,7)	3 (1,4)
Estómago, n (% de primeros sucesos)	4 (1,1)	2 (1,3)	2 (0,9)
No determinado, n (% de primeros sucesos)	48 (13,0)	14 (9,3)	34 (15,6)
*Incluye cáncer pulmonar y traqueal **No incluye cáncer de riñón ***No incluye melanoma Hombres y mujeres jóvenes se refiere a la proporción de sujetos por debajo y por encima de la mediana de edad en la situación inicial y hombres y mujeres mayores se refiere a la proporción de sujetos por encima de la mediana de edad al inicio.			

Tabla 3 Biomarcadores en relación con los principales subtipos de primeros casos de cáncer en mujeres
Todas las mujeres

		MR-proANP	Copeptina	MR-proADM	
	Primeros sucesos/tamaño muestral (n)*	CRI por DT (IC del 95 %)	p	CRI por DT (IC del 95 %)	Valor de p
Mama	142/2067	0,92 (0,76-1,10)	0,351	0,98 (0,84-1,16)	0,867
Colorrectal	47/1972	1,12 (0,80-1,57)	0,520	0,97 (0,73-1,28)	0,816
Pulmonar	28/1953	1,04 (0,68-1,57)	0,868	1,00 (0,70-1,43)	0,995
Vías urinarias	16/1941	1,37 (0,78-2,42)	0,227	0,81 (0,58-1,15)	0,244
Cuerpo uterino	19/1944	1,01 (0,60-1,71)	0,971	1,40 (0,72-2,72)	0,328
Ovario	16/1941	1,00 (0,56-1,79)	1,00	1,24 (0,65-2,35)	0,508
Cuello uterino	2/1927	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

*El tamaño muestral difiere de la muestra total de mujeres (n=2293) y varía entre los distintos análisis de subtipos de cáncer, dado que los sujetos con subtipos de nuevos casos de cáncer diferentes al analizado específicamente se excluyeron del "grupo de control" y el número de sucesos para cada subtipo difiere de la distribución general de los primeros sucesos (Tabla 2), dado que se permitió que un primer suceso de subtipo de cáncer fuera precedido por otro subtipo de cáncer.

Todos los análisis utilizaron la edad como variable de la escala de tiempo y se ajustaron adicionalmente para las covariables del modelo 1 (tabaquismo, herencia del cáncer, N-BNP y cistatina C).

n.a. = no analizado debido al bajo número de sucesos (n=2)

Tabla 4

Biomarcadores en relación con nuevos casos de cáncer en todos los hombres y en hombres por debajo y por encima de la mediana de edad

Todos los hombres (n=1768), número de primeros sucesos (n=366)							
	CRI por 1 DT	Valor de p	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p de tendencia
MR-proANP	0,85 (0,74-0,96)	0,012	1,0 (ref.)	0,98 (0,73-1,32)	0,85 (0,62-1,16)	0,78 (0,56-1,10)	0,111
copeptina	1,17 (1,04-1,32)	0,009	1,0 (ref.)	1,27 (0,93-1,73)	1,36 (1,00-1,84)	1,45 (1,07-1,96)	0,017
MR-proADM	1,12 (0,99-1,26)	0,065	1,0 (ref.)	0,96 (0,70-1,32)	1,05 (0,76-1,43)	1,33 (0,96-1,82)	0,058
Puntuación de biomarcadores	1,26 (1,13-1,41)	<0,001	1,0 (ref.)	1,32 (0,96-1,80)	1,32 (0,96-1,82)	1,91 (1,40-2,60)	<0,001
Hombres jóvenes (n=884), número de primeros sucesos (n=133)							
	CRI por 1 DT	Valor de p	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p de tendencia
MR-proANP	0,75 (0,63-0,90)	0,002	1,0 (ref.)	0,78 (0,50-1,23)	0,64 (0,39-1,04)	0,44 (0,25-0,76)	0,003
copeptina	1,27 (1,04-1,55)	0,017	1,0 (ref.)	1,34 (0,80-2,26)	1,42 (0,85-2,39)	1,68 (1,02-2,77)	0,045
MR-proADM	1,23 (1,03-1,47)	0,019	1,0 (ref.)	1,01 (0,60-1,68)	1,00 (0,59-1,68)	1,62 (1,00-2,62)	0,055
Puntuación de biomarcadores	1,47 (1,23-1,75)	<0,001	1,0 (ref.)	1,45 (0,80-2,62)	2,03 (1,16-3,55)	3,35 (1,94-5,77)	<0,001
Hombres mayores (n=884), número de primeros sucesos (n=233)							
	CRI por 1 DT	Valor de p	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p de tendencia
MR-proANP	0,92 (0,78-1,09)	0,346	1,0 (ref.)	0,95 (0,66-1,38)	1,16 (0,80-1,67)	0,80 (0,51-1,25)	0,608
copeptina	1,11 (0,96-1,29)	0,172	1,0 (ref.)	1,25 (0,86-1,82)	1,19 (0,82-1,74)	1,30 (0,89-1,90)	0,243
MR-proADM	1,05 (0,90-1,24)	0,525	1,0 (ref.)	1,30 (0,89-1,89)	1,41 (0,96-2,05)	1,20 (0,80-1,82)	0,320
Puntuación de biomarcadores	1,14 (0,98-1,32)	0,081	1,0 (ref.)	1,43 (0,97-2,11)	1,28 (0,86-1,91)	1,39 (0,93-2,08)	0,209

Todos los análisis utilizaron la edad como variable de la escala de tiempo y se ajustaron adicionalmente para las covariables del modelo 1 (tabaquismo, herencia del cáncer, N-BNP y cistatina C).

Tabla 5 Niveles de biomarcadores en relación con la mortalidad por cáncer en todas las mujeres y en mujeres por debajo y por encima de la mediana de edad
Todas las mujeres (n=2293), número de fallecimientos por cáncer (n=93)

	CRI por 1 DT	Valor de p	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p de tendencia
MR-proANP	1,00 (0,79-1,26)	0,998	1,0 (ref.)	1,03 (0,55-1,95)	1,09 (0,58-2,06)	1,19 (0,61-2,31)	0,578
copeptina	0,99 (0,81-1,22)	0,945	1,0 (ref.)	0,87 (0,46-1,64)	1,40 (0,80-2,43)	0,93 (0,51-1,70)	0,786
MR-proADM	0,96 (0,76-1,21)	0,725	1,0 (ref.)	1,09 (0,58-2,07)	1,04 (0,55-1,97)	1,11 (0,58-2,15)	0,797
Puntuación de biomarcadores	0,97 (0,78-1,20)	0,783	1,0 (ref.)	1,39 (0,78-2,47)	0,97 (0,51-1,83)	1,00 (0,53-1,91)	0,712
Mujeres jóvenes (n=1147), número de fallecimientos por cáncer (n=32)							
	CRI por 1 DT	Valor de p	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p de tendencia
MR-proANP	0,83 (0,62-1,14)	0,256	1,0 (ref.)	0,54 (0,21-1,42)	0,67 (0,27-1,68)	0,35 (0,11-1,10)	0,106
copeptina	1,03 (0,73-1,45)	0,886	1,0 (ref.)	0,48 (0,16-1,39)	0,99 (0,41-2,37)	0,59 (0,22-1,57)	0,550
MR-proADM	0,84 (0,58-1,23)	0,379	1,0 (ref.)	0,58 (0,22-1,50)	0,46 (0,17-1,27)	0,52 (0,19-1,42)	0,166
Puntuación de biomarcadores	1,24 (0,90-1,71)	0,181	1,0 (ref.)	0,52 (0,13-2,07)	2,28 (0,86-6,04)	1,82 (0,62-5,35)	0,079
Mujeres mayores (n=1146), número de fallecimientos por cáncer (n=61)							
	CRI por 1 DT	Valor de p	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p de tendencia
MR-proANP	1,17 (0,87-1,56)	0,302	1,0 (ref.)	1,16 (0,49-2,76)	2,68 (1,24-5,76)	1,58 (0,65-3,82)	0,101
copeptina	0,97 (0,77-1,24)	0,831	1,0 (ref.)	1,50 (0,71-3,15)	1,44 (0,69-3,02)	1,09 (0,50-2,37)	0,907
MR-proADM	1,05 (0,79-1,39)	0,746	1,0 (ref.)	1,27 (0,57-2,79)	1,35 (0,63-2,90)	1,43 (0,64-3,21)	0,391
Puntuación de biomarcadores	1,14 (0,86-1,52)	0,370	1,0 (ref.)	1,71 (0,74-3,95)	1,85 (0,81-4,25)	1,99 (0,84-4,70)	0,140

Todos los análisis utilizaron la edad como variable de la escala de tiempo y se ajustaron adicionalmente para las covariables del modelo 1 (tabaquismo, herencia del cáncer, N-BNP y cistatina C).

Mujeres jóvenes se refiere a la proporción de sujetos por debajo de la mediana de edad en la situación inicial y mujeres mayores se refiere a la proporción de sujetos por encima de la mediana de edad al inicio.

Tabla 6 Biomarcadores en relación con nuevos casos de cáncer en todas las mujeres y en mujeres por debajo y por encima de la mediana de edad

Todas las mujeres (n=2293), número de primeros sucesos (n=368)						
	CRI por 1 DT	Valor de p	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4
MR-proANP	0,97 (0,87-1,10)	0,683	1,0 (ref.)	1,14 (0,84-1,53)	1,15 (0,84-1,56)	1,08 (0,77-1,52)
copeptina	1,00 (0,91-1,11)	0,954	1,0 (ref.)	0,99 (0,74-1,32)	1,09 (0,82-1,45)	0,89 (0,66-1,20)
MR-proADM	1,00 (0,86-1,12)	0,960	1,0 (ref.)	1,03 (0,76-1,39)	1,25 (0,93-1,68)	0,89 (0,63-1,25)
Puntuación de biomarcadores	1,02 (0,91-1,15)	0,684	1,0 (ref.)	1,12 (0,83-1,50)	1,03 (0,75-1,40)	1,03 (0,74-1,44)
Mujeres jóvenes (n=1147), número de primeros sucesos (n=150)						
	CRI por 1 DT	Valor de p	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4
MR-proANP	0,88 (0,75-1,02)	0,097	1,0 (ref.)	0,92 (0,59-1,43)	0,99 (0,63-1,55)	0,69 (0,41-1,17)
copeptina	1,00 (0,85-1,17)	0,998	1,0 (ref.)	0,77 (0,48-1,23)	0,99 (0,64-1,53)	0,91 (0,58-1,42)
MR-proADM	0,95 (0,80-1,14)	0,593	1,0 (ref.)	0,79 (0,50-1,24)	0,71 (0,45-1,14)	0,91 (0,57-1,46)
Puntuación de biomarcadores	1,14 (0,97-1,33)	0,106	1,0 (ref.)	1,22 (0,75-1,99)	1,24 (0,75-2,04)	1,37 (0,81-2,29)
Mujeres mayores (n=1146), número de primeros sucesos (n=218)						
	CRI por 1 DT	Valor de p	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4
MR-proANP	1,07 (0,92-1,25)	0,381	1,0 (ref.)	1,29 (0,88-1,90)	1,54 (1,03-2,27)	1,21 (0,77-1,90)
copeptina	1,00 (0,88-1,14)	0,975	1,0 (ref.)	1,02 (0,71-1,47)	1,02 (0,71-1,47)	0,74 (0,49-1,10)
MR-proADM	1,03 (0,88-1,20)	0,711	1,0 (ref.)	1,16 (0,80-1,69)	1,05 (0,71-1,54)	1,11 (0,73-1,69)
Puntuación de biomarcadores	0,93 (0,80-1,09)	0,382	1,0 (ref.)	1,26 (0,87-1,84)	0,91 (0,60-1,38)	0,80 (0,51-1,24)

Todos los análisis utilizaron la edad como variable de la escala de tiempo y se ajustaron adicionalmente para las covariables del modelo 1 (tabaquismo, herencia del cáncer, N-BNP y cistatina C).

Mujeres jóvenes se refiere a la proporción de sujetos por debajo de la mediana de edad en la situación inicial y mujeres mayores se refiere a la proporción de sujetos por encima de la mediana de edad al inicio.

Tabla 7
Biomarcadores en relación con los principales subtipos de nuevos casos de cáncer en todos los hombres y en hombres por debajo de la mediana de edad al inicio

Todos los hombres									
	Primeros sucesos/tamaño muestral (n)*	MR-proANP		Copeptina		MR-proADM		Puntuación de biomarcadores	
		CRI por DT (IC del 95 %)	p	CRI por DT (IC del 95 %)	Valor de p	CRI por DT (IC del 95 %)	p	CRI por DT (IC del 95 %)	p
Próstata	157/1559	0,87 (0,71-1,06)	0,172	1,15 (0,96-1,37)	0,131	1,03 (0,86-1,24)	0,722	1,20 (1,01-1,43)	0,041
Colorrectal	42/1444	0,97 (0,68-1,43)	0,872	1,13 (0,80-1,60)	0,487	1,02 (0,71-1,45)	0,925	1,13 (0,80-1,59)	0,495
Pulmonar	33/1435	0,95 (0,62-1,47)	0,825	1,22 (0,81-1,85)	0,341	1,17 (0,78-1,74)	0,445	1,25 (0,86-1,82)	0,249
Vías urinarias	33/1435	0,86 (0,55-1,33)	0,493	1,02 (0,73-1,41)	0,916	0,98 (0,67-1,45)	0,932	1,15 (0,76-1,73)	0,516
Hombres jóvenes									
	Primeros sucesos/tamaño muestral (n)*	MR-proANP		Copeptina		MR-proADM		Puntuación de biomarcadores	
		CRI por DT (IC del 95 %)	p	CRI por DT (IC del 95 %)	Valor de p	CRI por DT (IC del 95 %)	p	CRI por DT (IC del 95 %)	p
Próstata	52/803	0,82 (0,60-1,10)	0,184	1,17 (0,86-1,58)	0,317	1,09 (0,82-1,45)	0,550	1,28 (0,96-1,70)	0,093
Colorrectal	16/767	0,67 (0,42-1,05)	0,081	1,13 (0,66-1,55)	0,658	0,93 (0,55-1,58)	0,782	1,53 (0,93-2,49)	0,091
Pulmonar	15/766	0,73 (0,42-1,28)	0,268	1,56 (0,82-2,97)	0,172	1,51 (0,93-2,45)	0,092	1,81 (1,09-3,01)	0,022
Vías urinarias	7/758	0,61 (0,27-1,39)	0,241	1,39 (0,56-3,41)	0,475	0,52 (0,22-1,53)	0,137	2,57 (1,09-6,08)	0,031

*El tamaño muestral difiere de la muestra total de varones (n=1768) y varones jóvenes (884), y varía entre los distintos análisis de subtipos de cáncer, dado que los sujetos con subtipos de nuevos caso de cáncer diferentes al analizado específicamente se excluyeron del "grupo de control" y el número de sucesos para cada subtipo difiere de la distribución general de los primeros sucesos (Tabla 2), dado que se permitió que un primer suceso de subtipo de cáncer fuera precedido por otro subtipo de cáncer sin ser censurado.

Todos los análisis utilizaron la edad como variable de la escala de tiempo y se ajustaron adicionalmente para las covariables del modelo 1 (tabaquismo, herencia del cáncer, N-BNP y cistatina C).

Tabla 8

Niveles de biomarcadores en relación con la mortalidad por cáncer en todos los varones y en varones por debajo y por encima de la mediana de edad
 Todos los hombres (n=1768), número de fallecimientos por cáncer (n=107)

	CRI por 1 DT	Valor de p	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p de tendencia
MR-proANP	0,86 (0,68-1,10)	0,231	1,0 (ref.)	1,18 (0,68-2,07)	0,91 (0,51-1,64)	0,80 (0,42-1,53)	0,348
copeptina	1,13 (0,91-1,40)	0,272	1,0 (ref.)	1,00 (0,56-1,79)	1,23 (0,71-2,12)	1,29 (0,75-2,22)	0,271
MR-proADM	1,25 (1,00-1,56)	0,047	1,0 (ref.)	1,09 (0,57-2,09)	1,51 (0,82-2,79)	1,91 (1,02-3,57)	0,020
Puntuación de biomarcadores	1,28 (1,05-1,56)	0,014	1,0 (ref.)	1,64 (0,89-3,02)	2,17 (1,19-3,93)	1,94 (1,06-3,58)	0,025
Hombres jóvenes (n=884), número de fallecimientos por cáncer (n=33)							
	CRI por 1 DT	Valor de p	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p de tendencia
MR-proANP	0,81 (0,55-1,19)	0,278	1,0 (ref.)	1,14 (0,47-2,79)	0,56 (0,18-1,77)	0,78 (0,27-2,25)	0,436
copeptina	1,25 (0,85-1,83)	0,266	1,0 (ref.)	0,73 (0,26-2,04)	0,85 (0,31-2,30)	1,26 (0,52-3,05)	0,552
MR-proADM	1,55 (1,11-2,15)	0,009	1,0 (ref.)	0,88 (0,27-2,90)	1,66 (0,57-4,79)	2,53 (0,91-7,04)	0,035
Puntuación de biomarcadores	1,65 (1,18-2,30)	0,003	1,0 (ref.)	1,07 (0,27-4,32)	3,02 (0,95-9,58)	4,01 (1,28-12,6)	0,003
Hombres mayores (n=884), número de fallecimientos por cáncer (n=74)							
	CRI por 1 DT	Valor de p	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p de tendencia
MR-proANP	0,89 (0,66-1,19)	0,427	1,0 (ref.)	0,73 (0,37-1,43)	1,10 (0,59-2,06)	0,52 (0,23-1,15)	0,302
copeptina	1,08 (0,83-1,41)	0,568	1,0 (ref.)	1,16 (0,58-2,30)	1,58 (0,82-3,01)	1,14 (0,56-2,30)	0,510
MR-proADM	1,13 (0,85-1,51)	0,390	1,0 (ref.)	1,85 (0,87-3,93)	2,05 (0,97-4,33)	2,51 (1,17-5,39)	0,021
Puntuación de biomarcadores	1,18 (0,92-1,53)	0,196	1,0 (ref.)	1,57 (0,74-3,32)	2,66 (1,31-5,42)	1,63 (0,74-3,59)	0,109

Todos los análisis utilizaron la edad como variable de la escala de tiempo y se ajustaron adicionalmente para las covariables del modelo 1 (tabaquismo, herencia del cáncer, N-BNP y cistatina C).

REIVINDICACIONES

1. Un método para evaluar la susceptibilidad de un sujeto de sexo masculino para contraer cáncer, que comprende las etapas de:

- 5 - Determinar el nivel de MR-pro-ADM con la SEQ ID NO: 4 o fragmentos de la misma, teniendo dichos fragmentos al menos unas longitudes de 12 aminoácidos, en una muestra obtenida de dicho sujeto,
- Correlacionar dicho nivel de MR-pro-ADM con la SEQ ID NO: 4 o fragmentos de la misma, con el riesgo de dicho sujeto de sexo masculino de contraer cáncer, y en donde dicho sujeto de sexo masculino no tiene cáncer y en donde dicho sujeto tiene una edad de entre 45,9 - 57,9 años.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, utilizado para controlar el éxito de medidas preventivas para un sujeto de sexo masculino, que no tiene cáncer clínicamente manifestado en el momento de aplicar este método, que comprende las etapas de:

- 15 - Determinar el nivel de MR-pro-ADM o fragmentos de la misma, teniendo dichos fragmentos al menos unas longitudes de 12 aminoácidos, en una muestra obtenida de dicho sujeto,
- utilizar dicho nivel de MR-pro-ADM o fragmentos de la misma para la evaluación de si dicho sujeto de sexo masculino tiene o no susceptibilidad para contraer cáncer,
- 20 - o controlar la susceptibilidad de dicho sujeto de sexo masculino para contraer cáncer repitiendo la determinación del nivel de MR-pro-ADM o fragmentos de la misma, teniendo cualquiera de dichos fragmentos al menos unas longitudes de 12 aminoácidos.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde una vez que una persona de sexo masculino se ha evaluado como un sujeto que tiene una susceptibilidad (potenciada) para contraer cáncer, el método de evaluación de la susceptibilidad de dicho sujeto de sexo masculino para contraer cáncer de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 puede realizarse otra vez y/o varias veces para controlar el progreso de la prevención.

4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde este método se utiliza en un método de cribado para sujetos de sexo masculino.

5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde se determinan el nivel de MR-pro-AN con la SEQ ID NO: 6 y de copeptina con la SEQ ID NO: 5, y se correlacionan con el riesgo de dicha persona de sexo masculino de contraer cáncer.

6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la edad del sujeto (o de los sujetos) de sexo masculino se incluye en la determinación del riesgo de contraer cáncer.

7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde al menos uno de los siguientes parámetros se incluye en la determinación del riesgo de contraer cáncer: tabaquismo (1/0), herencia del cáncer, cáncer de uno o más cánceres de familiares de primer grado.

Fig. 1

