



**Papel protector de los antiagregantes plaquetarios frente al desarrollo de metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña: estudio de cohortes retrospectivo**

Autor: María García Gil

Tutor: José Luis González Mora

Cotutor: Dr. Julio Plata Bello

**Grado en Medicina**

Servicio de Neurocirugía

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

Convocatoria: mayo de 2024

San Cristóbal de La Laguna

Curso 2023/2024

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer de pulmón es la neoplasia que más muertes ocasiona. Entre las causas de mortalidad secundarias a este se incluyen las metástasis al cerebro. Algunas investigaciones han sugerido un posible vínculo entre el uso de antiagregantes y una menor incidencia de metástasis cerebrales. El objetivo de este estudio es investigar esta posible asociación.

**MÉTODOS:** Realizamos un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de célula no pequeña, diagnosticados desde enero de 2015 hasta diciembre de 2018. Los datos se extrajeron de las historias clínicas. Se emplearon pruebas no paramétricas para comparar a los pacientes que recibieron tratamiento con antiagregantes plaquetarios y los que no. Además, el análisis de supervivencia se realizó mediante análisis de regresión COX y curvas de Kaplan-Meier con el test de Log-Rank.

**RESULTADOS:** El estudio incluyó un total de 650 pacientes categorizados en dos grupos: pacientes que no recibieron tratamiento antiagregante en ningún momento (n=446), y pacientes que recibieron tratamiento antiagregante (antes y/o después del diagnóstico) (n=204). El grupo de pacientes expuestos a tratamiento antiagregante plaquetario presentó mayor prevalencia de comorbilidades cardiovasculares y metabólicas. La incidencia de metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico fue del 12.1% en los pacientes que no estuvieron expuestos a antiagregantes, mientras que en los pacientes con antiagregación fue significativamente menor, del 3.9%. En particular, los pacientes antiagregados mostraron menor riesgo de desarrollar metástasis cerebrales en comparación con los no antiagregados (4,2% frente a 10,9%; valor de p 0,019). Además, el período de supervivencia libre de progresión (SLP) fue mayor en el grupo expuesto (1497 frente a 1161 días; valor de p 0.004). Se realizó un análisis estratificado por estadio tumoral, concluyendo que los pacientes mayormente beneficiados por la terapia antiagregante fueron aquellos en estadio IV.

**CONCLUSIÓN:** El uso de medicamentos antiagregantes puede actuar como un factor protector contra el desarrollo de metástasis cerebrales en pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de célula no pequeña.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Lung cancer is the leading cause in cancer-related mortality. Among the causes of mortality secondary to this are metastases to the brain. Some studies have suggested a possible link between the use of antiplatelets and a lower incidence of brain metastases. The objective of this study is to investigate this possible association.

**METHODS:** We performed a retrospective analysis of a cohort of patients diagnosed with non-small cell lung cancer, diagnosed from January 2015 to December 2018. Data were extracted from medical records. Nonparametric tests were used to compare patients who received antiplatelet treatment and those who did not. In addition, survival analysis was performed using COX regression analysis and Kaplan-Meier curves with the Log-Rank test.

**RESULTS:** The study included a total of 650 patients categorized into two groups: patients who did not receive antiplatelet treatment at any time (n=446), and patients who received antiplatelet treatment (before and/or after diagnosis) (n=204). The group of patients exposed to antiplatelet treatment had a higher prevalence of cardiovascular and metabolic comorbidities. The incidence of brain metastases at the time of diagnosis was 12.1% in patients who were not exposed to antiplatelet agents, while in patients with antiplatelet agents it was significantly lower, at 3.9%. Antiplatelet users showed a lower risk of developing brain metastases compared to non-antiplatelet patients (4.2% vs. 10.9%; p value 0.019). Furthermore, the progression-free survival (PFS) period (1497 vs 1161 days; p value 0.004) was longer in the exposed group. A subgroup analysis by tumor stages was performed, concluding that the patients who benefited most from antiplatelet therapy were those in stage IV.

**CONCLUSION:** The use of antiplatelet medications can act as a protective factor against the development of brain metastases in patients diagnosed with lung cancer.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVO .....	8
METODOLOGÍA.....	9
<i>TIPO DE ESTUDIO</i> .....	9
<i>ASPECTOS ÉTICOS</i> .....	9
<i>PACIENTES</i> .....	9
<i>VARIABLES DEL ESTUDIO</i> .....	10
<i>VARIABLE DE RESULTADO</i> .....	11
<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i> .....	11
DISCUSIÓN.....	23
LIMITACIONES .....	24
CONCLUSIÓN .....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el tumor maligno con mayor incidencia a nivel mundial y el que más mortalidad produce, siendo responsable de un 20,8% de la mortalidad por cáncer (1). En 2022, en España se produjeron 30196 nuevos diagnósticos de cáncer de pulmón y 22712 muertes por esta causa (2). La mayoría de las muertes por cáncer de pulmón son atribuibles a las metástasis. Concretamente, las metástasis cerebrales son frecuentes en el cáncer de pulmón y se dan aproximadamente en un 20% de los pacientes (3). Además, el cáncer de pulmón es el tumor primario que más frecuentemente produce metástasis al cerebro y representa un 40-50% de todas las metástasis cerebrales (4).

Según sus características anatomopatológicas, el cáncer de pulmón se divide en dos grupos: cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). El primer grupo se subclasifica en escamoso, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, adenoescamoso o carcinoma de glándulas bronquiales. Los más frecuentes son el escamoso y el adenocarcinoma. Este grupo produce metástasis al cerebro en un 40-50% de los casos (4). Por otro lado, el cáncer de pulmón microcítico tiene gran tendencia a producir metástasis cerebral. El 15-20% de los pacientes las presentan al diagnóstico y un 40-60% se manifiestan durante el curso de la enfermedad (5). Aunque la aparición de metástasis cerebrales tiene un impacto negativo en la supervivencia, los tratamientos contribuyen a mejorar el pronóstico. Entre ellos se incluyen la cirugía, la radiocirugía estereotáctica, la radioterapia holocraneal, la irradiación craneal profiláctica y las terapias dirigidas, como los inhibidores de la *tirosin kinasa* que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica.

Sin embargo, a pesar de la alta frecuencia de las metástasis cerebrales en el cáncer de pulmón, no se conocen aún con exactitud los mecanismos moleculares involucrados en el proceso metastásico. Por ello, se requieren más estudios que permitan entender mejor el proceso metastásico y que conduzcan a avances diagnósticos y terapéuticos en este grupo de pacientes.

La alta tasa de metástasis cerebrales procedentes de tumores primarios de pulmón se explica porque las células tumorales pulmonares presentan “organotropismo” por el cerebro, favorecido por la diseminación de las células cancerosas en la circulación, la distribución vascular cerebral y la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) e integrarse en el sistema nervioso central (6). La mayoría de las metástasis cerebrales se producen por diseminación hematológica, por lo que los lugares más frecuentes de asiento son aquellos con mayor flujo sanguíneo. Cuando la célula tumoral se desprende del tumor primario, puede invadir la pared arterial, entrar al torrente sanguíneo y alcanzar la circulación cerebral. En este proceso, el escalón limitante es el paso a través de la BHE, que debe ser hiperpermeable. Aunque no se conocen con certeza los mecanismos que conducen al compromiso de la barrera, algunos estudios demuestran que las células neoplásicas liberan moléculas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otras citoquinas que aumentan la permeabilidad de los vasos (7).

En el parénquima cerebral, la supervivencia tumoral depende de la capacidad para mantener un suministro adecuado de oxígeno y nutrientes, lo que permite la proliferación celular. Con este fin, las células metastásicas desencadenan cambios que producen lisis de las uniones intercelulares, aumento de los espacios perivasculares y fenestraciones en los capilares, de forma que modifican el ambiente del cerebro para hacerlo más afín al microambiente pulmonar (8).

En los últimos años, el estudio del microambiente tumoral ha ganado peso. La experiencia reciente sugiere que la progresión tumoral no depende únicamente de la célula tumoral, sino que el entorno interacciona con las células neoplásicas para favorecer la progresión tumoral. Este microambiente lo forman la matriz extracelular, citoquinas, moléculas de adhesión, fibroblastos, células inmunes, adipocitos, pericitos, células epiteliales, células linfáticas y endoteliales y plaquetas (9). Más concretamente, las plaquetas juegan un papel crítico en la cascada metastásica, ya que promueven la migración y posterior invasión de células cancerosas desde el tumor primario. Además, estimulan la proliferación celular en el tumor primario y en el sitio de metástasis. Por ejemplo, en el cáncer de pulmón, las micropartículas plaquetarias, que son fragmentos circulares que se desprenden de las membranas superficiales de las plaquetas activadas, son capaces de promover la actividad de las proteínas quinasas activadas por mitógenos para favorecer el crecimiento tumoral (10).

Por otro lado, las plaquetas también son promotoras de la angiogénesis tumoral, ya que contienen factores como VEGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento básico de fibroblastos, factor plaquetario 4, angiopoyetina-1 o IL-6 (11). Esto induce la formación y estabilización de vasos sanguíneos que suministran al tumor. También facilitan la evasión inmunológica de las células tumorales circulantes. En 1999, se publicó un estudio que demostraba cómo las plaquetas protegen directamente a las células tumorales de la lisis de células *natural killer* (NK) tanto *in vitro* como *in vivo*. Utilizando modelos murinos de metástasis, los autores observaron que la implantación de células tumorales en los órganos diana fue menor cuando el ratón tenía escasez de plaquetas, pero únicamente cuando el tumor era sensible a NK. Además, la agregación plaquetaria en torno a las células tumorales inhibía la función de las NK (12).

Además, las plaquetas fomentan la transformación a fenotipo mesenquimal, lo que favorece la invasión metastásica. Paralelamente, participan activamente en la formación de los nichos metastásicos, ya que se requieren señales plaquetarias para el reclutamiento de granulocitos y así lograr la formación de nichos metastásicos tempranos. El reclutamiento de granulocitos se basa en la secreción de quimiocinas CXCL5 y CXCL7 tras el contacto entre las plaquetas y las células tumorales. Basándose en esto, M. Labelle *et. al* demostraron que el bloqueo del receptor CXCL5/7 CXCR2, o el agotamiento de plaquetas previene la formación estos nichos metastásicos y reduce significativamente la formación de metástasis (13).

Teniendo en cuenta el papel de las plaquetas en el cáncer, parece lógico pensar que los antiagregantes puedan ser una herramienta terapéutica en pacientes oncológicos, ya que inhiben las vías de activación plaquetaria y/o estimulan las vías de inhibición. Dentro de este grupo, destaca el ácido acetilsalicílico, que produce la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa (COX), lo que conduce a una disminución de los prostanoïdes. Más específicamente, la enzima COX-1 está presente en las plaquetas y permite la síntesis de tromboxano A2 a partir del ácido araquidónico. La expresión de COX-2 se encuentra aumentada en las células cancerosas (14). En el cáncer existe un aumento de la síntesis de prostaglandina E2 mediada por estas enzimas, lo que implica una mayor proliferación celular, angiogénesis, inflamación y evasión inmunológica (15).

El ácido acetilsalicílico tiene efecto anticancerígeno mediante la inhibición de estas dos enzimas y la consecuente disminución de la producción de sus derivados prostanoïdes. Por ejemplo, se ha observado que reduce el riesgo de cáncer colorrectal en aquellos pacientes con sobreexpresión de COX-2 (16). Otros estudios sugieren que la acción antineoplásica es debida a la inactivación permanente de COX-1 (17). Además, la inhibición de la COX-1 regula negativamente la sobreexpresión de COX-2 en las células del propio tumor (18).

Por otro lado, los inhibidores del receptor plaquetario P2Y1 para adenosín difosfato también parecen tener un papel en el tratamiento del cáncer. Se incluyen en este grupo las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel y prasugrel) y los antagonistas directos y reversibles (ticagrelor, cangrelor y elinogrel). El ADP plaquetario participa en la formación de agregados plaquetarios y en la secreción de los gránulos. De esta forma, en modelos animales de metástasis pulmonar se ha demostrado que la deficiencia del receptor P2Y1 se relaciona con menor riesgo de metástasis (19).

En 2017 Ming-Ke Tang *et al.* realizaron un estudio para determinar el efecto del ácido acetilsalicílico en la reducción de metástasis cerebral del cáncer de pulmón (20). Mediante radioinmunoensayo, midieron el nivel de expresión de la prostaglandina E2 en células tratadas con y sin ácido acetilsalicílico. Realizaron un modelo de barrera hematoencefálica al que agregaron células pulmonares neoplásicas. También observaron el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la metástasis cerebral del cáncer de pulmón en ratones *nude*. Los resultados demostraron que el tratamiento con ácido acetilsalicílico produjo una disminución de los niveles de prostaglandina E2, de la permeabilidad y de las células cancerígenas pulmonares que traspasaron la barrera hematoencefálica. Paralelamente, este fármaco redujo significativamente la incidencia de metástasis cerebral de cáncer de pulmón en modelos animales.

Otro estudio de 2023 sugiere que el ácido acetilsalicílico puede inhibir las metástasis cerebrales del cáncer de pulmón (21). Los investigadores establecieron un modelo de barrera hematoencefálica *in vitro* y estudiaron la expresión de varias proteínas (HSP 70, proteína de unión estrecha-1 (ZO-1), ocludina) en células endoteliales de la microvasculatura del cerebro de ratas. Los resultados demostraron que el ácido

acetilsalicílico logra una regulación positiva de las proteínas nombradas, lo que conlleva una disminución de la permeabilidad de la BHE y que este efecto puede ser contrarrestado por TNF-  $\alpha$ .

Sin embargo, todavía queda por dilucidar el papel que la modulación de la actividad plaquetaria pueda tener en el riesgo de desarrollar metástasis cerebrales. A pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos que impulsan la propagación de células cancerosas al cerebro, queda un vacío significativo en cuanto al papel exacto que juega la actividad plaquetaria en este proceso. La capacidad de las plaquetas para influir en la formación de metástasis cerebrales abre nuevas perspectivas para la investigación y el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a mitigar este riesgo. Es necesario realizar estudios más profundos para desentrañar la compleja interacción entre las plaquetas y las células cancerosas en el contexto específico de las metástasis cerebrales, lo que podría tener implicaciones importantes en la mejora de los tratamientos y la calidad de vida de los pacientes con cáncer.



## **OBJETIVO**

Determinar la posible asociación entre la toma de antiagregantes plaquetarios y el desarrollo de metástasis cerebral en pacientes con CPCNP.

## METODOLOGÍA

### *Tipo de estudio*

Estudio retrospectivo observacional de una cohorte de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) diagnosticados y tratados en un único centro.

### *Aspectos éticos*

El estudio obtuvo el consentimiento del Comité de Investigación de nuestro centro (código: CHUC\_2019\_59), respetando todos los principios de la Declaración de Helsinki. No se obtuvo consentimiento de los pacientes, ya que la investigación se basa en el análisis de datos ya existentes y no requería de intervenciones o seguimiento adicionales. Esta decisión se ajusta a la naturaleza no intervencionista del estudio.

### *Pacientes*

Se evaluaron 722 casos de neoplasia pulmonar diagnosticados en nuestro centro desde enero de 2015 a diciembre de 2018 (mínimo 4 años de seguimiento). Se excluyeron 72 casos de carcinoma de pulmón de células pequeñas, resultando una muestra final de 650 pacientes. Las características de los pacientes se registran en la Tabla 1.

<b>Tabla 1. Características iniciales de los pacientes incluidos en el estudio.</b>		
<b>Variable</b>	<b>Media (SD) Porcentaje (%)</b>	
<b>Edad al diagnóstico</b>	67.23 (SD=10.94)	
<b>Sexo (Hombre:Mujer)</b>	459: 192	
<b>Hipertensión</b>	313 (48.1%)	
<b>Diabetes</b>	169 (26.0%)	
<b>Fallo cardiaco</b>	87 (13.4%)	
<b>Fallo renal</b>	37 (5.7%)	
<b>Hipercolesterolemia</b>	252 (38.7%)	
<b>EPOC</b>	189 (29.0%)	
<b>Paquete/año</b>	45.81 (SD=31.55)	
<b>Síntoma inicial</b>	Asintomático	264 (40.6%)
	Respiratorio	212 (32.6%)
	Respiratorio y empeoramiento del estado general	50 (7.7%)
	Neurológico	40 (6.1%)
	Dolor	40 (6.1%)

	Empeoramiento del estado general	36 (5.5%)
	Síndrome de la vena cava superior	1 (0.2%)
	Afonía	2 (0.3%)
	Disfagia	3 (0.5%)
	Derrame pleural	3 (0.5%)
<b>Diagnóstico histológico</b>	Adenocarcinoma	413 (63.4%)
	Epidermoide	178 (27.3%)
	Otros	60 (9.2%)
<b>Mutación en EGFR (n=398)</b>		55 (12.4%)
<b>Mutación en ALK (n=364)</b>		9 (2.2%)
<b>Expresión de ROS1 (n=168)</b>		1 (0.6%)
<b>Expresión de PDL1 (n=121)</b>		52 (39.4%)
<b>Mutación en BRAF (n=51)</b>		5 (9.8%)
<b>Estadio tumoral</b>	Estadio 0 y I	148 (22.8%)
	Estadio II	43 (6.6%)
	Estadio III	154 (23.8%)
	Estadio IV	303 (46.8%)
<b>Tratamiento</b>	Cirugía	114 (17.5%)
	Quimioterapia (CT)	203 (31.2%)
	Radioterapia (RT)	26 (4.0%)
	CT + RT	60 (9.2%)
	Paliativo	119 (18.3%)
	Cirugía + CT	61 (9.4%)
	Cirugía + CT + RT	6 (0.9%)
	Cirugía + RT	2 (0.3%)
	Sin tratamiento	40 (6.2%)
	Tratamiento con láser	1 (0.2%)
Seguimiento	4 (0.6%)	
<b>Desarrollo de metástasis cerebrales</b>		103 (15.8%)
<b>Metástasis cerebrales al diagnóstico</b>		62 (9.5%)

### *Variables del estudio*

Se registraron variables epidemiológicas, clínicas y moleculares (Tabla 1). Dado el objetivo del estudio de determinar la influencia del uso de antiagregantes en el desarrollo de metástasis cerebrales, estas variables se documentaron adecuadamente. Además, se determinó la presencia de metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico de CPCNP y se registró la fecha de inicio de la terapia antiagregante, distinguiendo entre exposición antes del diagnóstico (más de 30 días antes del diagnóstico) o después del diagnóstico (hasta 30 días antes del diagnóstico). Si el inicio de la antiagregación se produjo después

de la aparición de lesiones metastásicas, se clasificó al paciente como no expuesto a antiagregación (esta situación se presentó solo en un caso). También se registró el tipo de tratamiento antiagregante. En este sentido, el 75% de los pacientes antiagregados estuvieron expuestos al ácido acetilsalicílico, seguido del clopidogrel (5,9%), triflusal (2,5%) y cilostazol (0,5%), todos en monoterapia. El 16,2% de los pacientes recibieron una combinación de los anteriores. Debido a la heterogeneidad en la distribución de esta última variable, se decidió no incluirla en análisis posteriores.

La muestra mostró heterogeneidad en la determinación de variables moleculares (en 398 pacientes se determinó la mutación de EGFR; en 364 pacientes la mutación en ALK; en 168 pacientes la expresión de ROS1; en 121 pacientes la expresión de PDL1; y en 51 pacientes la mutación en BRAF). Estas variaciones se deben a que en el momento del diagnóstico dicha determinación no era obligatoria ni formaba parte del protocolo estándar de evaluación clínica.

Entre las variables de pronóstico utilizadas en el estudio se encuentran la supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el período durante el cual no se observa evidencia de progresión de la enfermedad, y la supervivencia general (SG), definida como el período hasta que el paciente muere o finaliza el seguimiento.

#### *Variable de resultado*

La variable principal en nuestro estudio es el porcentaje de pacientes con CPCNP que desarrollan metástasis cerebrales en cualquier momento de la enfermedad. Como se mencionó anteriormente, para análisis específicos se hizo una distinción entre pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico y aquellos con metástasis durante el seguimiento.

#### *Análisis estadístico*

Se realizaron análisis comparativos entre grupos de pacientes expuestos o no expuestos al tratamiento antiagregante mediante pruebas estadísticas no paramétricas (Chi-cuadrado/prueba exacta de Fisher para variables categóricas; U de Mann-Whitney para variables continuas). Además, se utilizaron la prueba Log-Rank y las curvas de Kaplan-Meier para determinar y comparar la SLP y la SG, así como el tiempo medio hasta el desarrollo de metástasis cerebrales en los grupos de estudio. Se complementó con un análisis estratificado (por estadio tumoral), realizando una regresión COX univariante para cada estadio con el fin de analizar el papel de los antiagregantes plaquetarios como factor pronóstico. Finalmente, se realizó un análisis de regresión logística binaria para identificar factores de riesgo asociados a la presencia de metástasis cerebrales al diagnóstico de CPCNP. Se estableció un nivel de significación en  $p < 0,05$  para todos los análisis.

## RESULTADOS

*Los pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios presentan más comorbilidades, pero menor riesgo de desarrollo de metástasis cerebrales.*

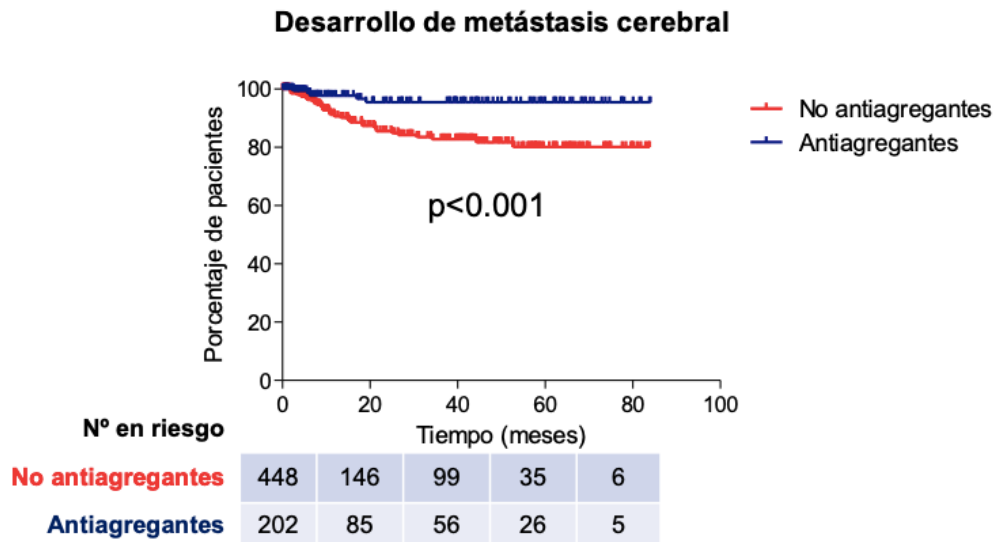
Como era de esperar, el grupo de pacientes expuestos a tratamiento antiagregante plaquetario presentaba mayor prevalencia de comorbilidades cardiovasculares (hipertensión, insuficiencia cardíaca y renal) y metabólicas (diabetes y dislipidemia) (Chi-cuadrado,  $p < 0,05$ ). Además, la edad media de este grupo de pacientes fue mayor que la de los no expuestos a antiagregantes plaquetarios (71,66 vs. 65,19;  $p < 0,001$ ) (Tabla 2). También, se observaron diferencias en la distribución del estadio tumoral al diagnóstico entre ambos grupos, siendo los estadios 0 y I más frecuentes en el grupo de pacientes que tomaban antiagregantes (32,8% vs. 18,1%) y el estadio IV más común en los no expuestos a antiagregantes (51,2% vs 37,3%) (Tabla 2).

**Tabla 2. Comparación entre pacientes con y sin tratamiento antiagregante plaquetario.**

	<b>Sin tratamiento antiagregante (n=446)</b>	<b>Con tratamiento antiagregante (n=204)</b>	<b>p-valor</b>	
<b>Variable</b>	<b>Media (SD) Porcentaje (%)</b>	<b>Media (SD) Porcentaje (%)</b>		
<b>Edad al diagnóstico</b>	65.19 (SD=10.97)	71.66 (SD=9.51)	<0.001	
<b>Sexo (Hombre:Mujer)</b>	300: 146	158: 46	0.009	
<b>Hipertensión</b>	175 (39.2%)	137 (67.2%)	<0.001	
<b>Diabetes</b>	89 (20.0%)	79 (38.7%)	<0.001	
<b>Fallo cardíaco</b>	29 (6.5%)	57 (27.9%)	<0.001	
<b>Fallo renal</b>	15 (3.4%)	22 (10.8%)	<0.001	
<b>Hipercolesterolemia</b>	144 (32.3%)	107 (52.5%)	<0.001	
<b>EPOC</b>	122 (27.4%)	67 (32.8%)	0.163	
<b>Paquete-año</b>	44.93 (SD=31.31)	47.89 (SD=32.08)	0.220	
<b>Síntoma inicial</b>	Asintomático	175 (39.2%)	88 (43.1%)	0.442
	Respiratorio	148 (33.2%)	64 (31.4%)	
	Respiratorio y empeoramiento del estado general	35 (7.8%)	15 (7.4%)	
	Neurológico	33 (7.4%)	7 (3.4%)	
	Dolor	28 (6.3%)	12 (5.9%)	

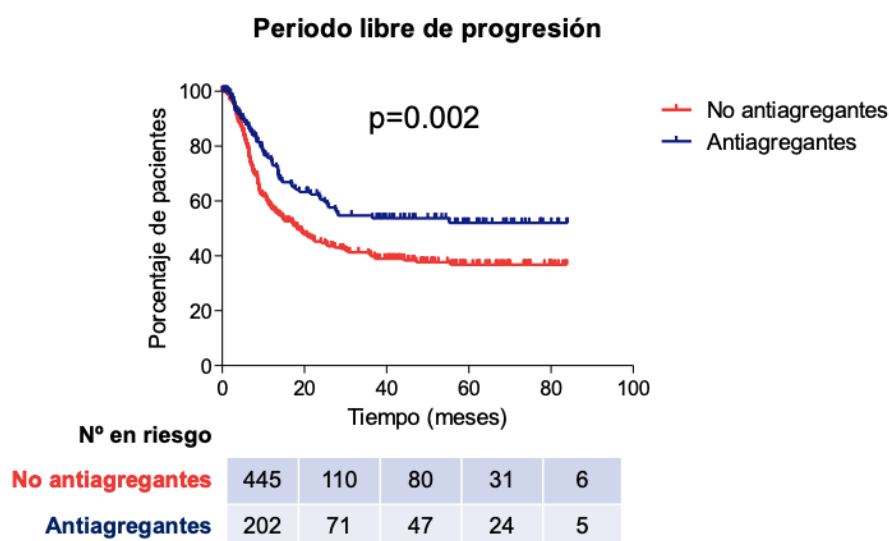
	Empeoramiento del estado general	23 (5.2%)	13 (6.4%)	
	Síndrome de vena cava superior	1 (0.2%)	-	
	Afonía	1 (0.2%)	1 (0.5%)	
	Disfagia	1 (0.2%)	2 (1.0%)	
	Derrame pleural	1 (0.2%)	2 (1.0%)	
<b>Diagnóstico histológico</b>	Adenocarcinoma	285 (63.9%)	127 (62.3%)	0.809
	Epidermoide	122 (27.4%)	56 (27.5%)	
	Otros	39 (8.7%)	21 (10.3%)	
<b>Mutación en EGFR (n=398)</b>		40 (13.1%)	15 (10.9%)	0.539
<b>Mutación en ALK (n=364)</b>		7 (2.5%)	2 (1.6%)	0.726
<b>Expresión de ROS1 (n=168)</b>		1 (0.8%)	-	1.000
<b>Expresión de PDL1 (n=121)</b>		34 (36.2%)	17 (45.9%)	0.325
<b>Mutación en BRAF (n=51)</b>		4 (9.8%)	2 (13.3%)	0.654
<b>Estadio tumoral</b>	Estadio 0 y I	80 (18.1%)	67 (32.8%)	<0.001
	Estadio II	31 (7.0%)	12 (5.9%)	
	Estadio III	105 (23.7%)	49 (24.0%)	
	Estadio IV	227 (51.2%)	76 (37.3%)	
<b>Tratamiento</b>	Cirugía	72 (16.2%)	41 (20.1%)	0.026
	Quimioterapia (CT)	154 (34.6%)	49 (24.0%)	
	Radioterapia (RT)	11 (2.5%)	15 (7.4%)	
	CT + RT	52 (11.7%)	21 (10.3%)	
	Paliativo	76 (17.1%)	43 (21.1%)	
	Cirugía + CT	40 (9.0%)	20 (9.8%)	
	Cirugía + CT + RT	3 (0.7%)	3 (1.5%)	
	Cirugía + RT	2 (0.4%)	-	
	Sin tratamiento	31 (7.0%)	9 (4.4%)	
	Terapia con láser	-	1 (0.5%)	
	Seguimiento	2 (0.4%)	2 (1.0%)	
<b>Desarrollo de metástasis cerebral</b>		89 (20.0%)	14 (6.9%)	<0.001
<b>Metástasis cerebral al diagnóstico</b>		54 (12.1%)	8 (3.9%)	<0.001
<b>Periodo de metástasis cerebral (media, meses)</b>		62.6 [58.7 – 66.6]	77.5 [74.0 – 81.0]	<0.001
<b>Supervivencia libre de progresión (media, meses)</b>		38.7 [34.3 – 43.2]	49.9 [43.5 – 56.3]	0.004
<b>Supervivencia general (mediana, meses)</b>		8.2 [6.8 – 9.6]	10.6 [5.8 – 15.3]	0.090

En cuanto al análisis del desarrollo de metástasis cerebrales, 89 pacientes (20,0%) del grupo expuesto a antiagregantes desarrollaron metástasis, frente a 14 (6,9%) del grupo no expuesto. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Chi-cuadrado;  $p < 0,001$ ) (Tabla 2). Además, el tiempo medio hasta el desarrollo de metástasis cerebrales fue mayor en el grupo de pacientes expuestos a la terapia antiagregante (62,6 vs. 77,5 meses; Log-Rank,  $p < 0,001$ ) (Tabla 2; Figura 1a).

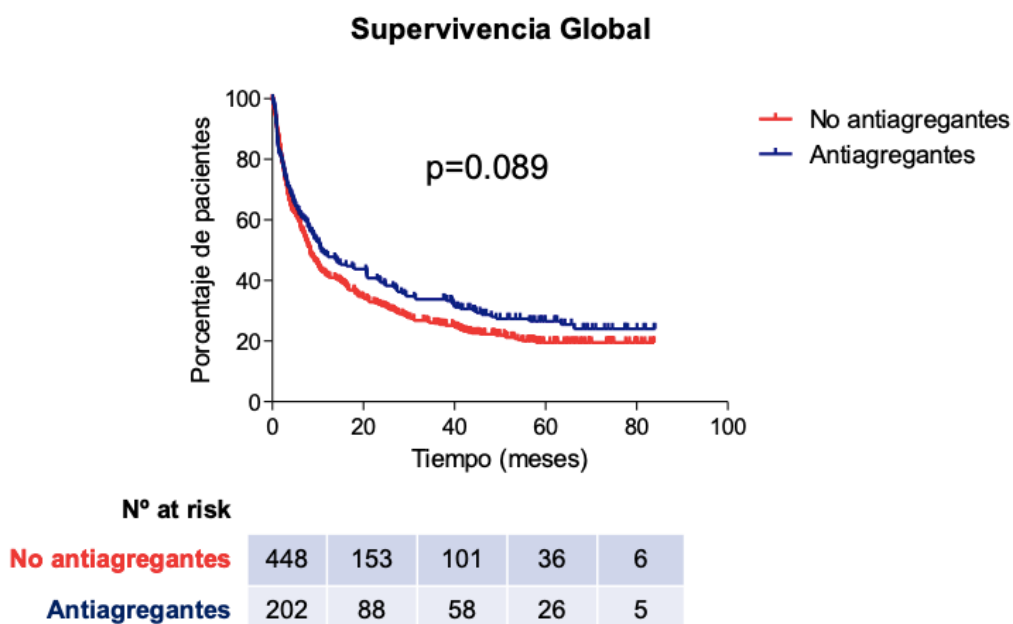


**Figura 1a.** Curva de Kaplan-Meier que representa la mediana del periodo de desarrollo de metástasis cerebrales en los pacientes expuestos y no expuestos a la terapia antiagregante.

Finalmente, los pacientes en tratamiento antiagregante mostraron una SLP más prolongada (49,9 frente a 38,7 meses; Log-Rank;  $p = 0,040$ ) (Figura 1b, Tabla 2). Aunque se observó una SG más alta en este grupo (10,6 frente a 8,2 meses), esta diferencia no alcanzó la significación estadística (Log-Rank;  $p = 0,090$ ) (Figura 1c; Tabla 2).



**Figura 1b.** Curva de Kaplan-Meier que representa la mediana de la supervivencia libre de progresión en los pacientes expuestos y no expuestos a la terapia antiagregante.

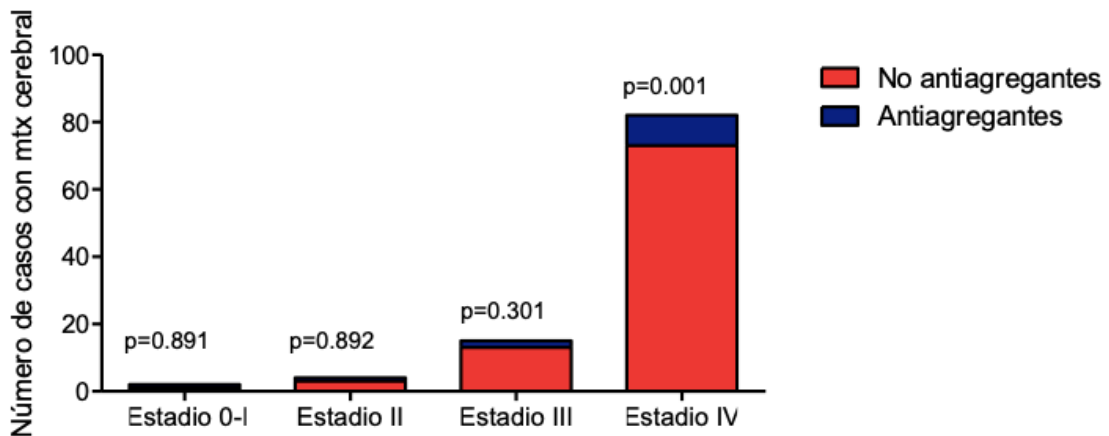


**Figura 1c.** Curva de Kaplan-Meier que representa la mediana de la supervivencia general en los pacientes expuestos y no expuestos a la terapia antiagregante.

Los pacientes mayormente beneficiados por la terapia antiagregante fueron aquellos con estadio avanzado al diagnóstico.

Considerando las diferencias en la distribución de los estadios tumorales en los pacientes de los grupos con y sin exposición a la terapia antiagregante, se realizó un análisis estratificado para evaluar el efecto de la exposición sobre el riesgo de desarrollar metástasis cerebrales en cualquier momento de la enfermedad. De los pacientes diagnosticados con estadios 0 y I (147 pacientes, 66 expuestos a tratamiento antiagregante), se registraron dos casos de metástasis cerebrales, uno en cada grupo (Chi-cuadrado,  $p=0,891$ ; HR=1,25, I.C. 95% [0,08- 20,09];  $p=0,872$ ) (Figura 2a). De los pacientes en estadio II (43 pacientes, 12 expuestos a terapia antiagregante), se identificaron cuatro casos de metástasis cerebrales. Solo uno de los casos estuvo expuesto al tratamiento antiagregante (Chi-cuadrado;  $p=0,892$ ; HR=0,84, I.C. 95% [0,09-9,12];  $p=0,882$ ) (Figura 2a). En pacientes en estadio III (154 pacientes, 49 expuestos a tratamiento antiagregante), se diagnosticaron 15 casos de metástasis cerebrales, tres de ellos pertenecientes al grupo tratado con antiagregantes plaquetarios (Chi-cuadrado,  $p=0,301$ ; HR=0,50, I.C. 95% [0,14-1,79];  $p=0,288$ ) (Figura 2a). Finalmente, entre los pacientes en estadio IV (303 pacientes, 76 expuestos a tratamiento antiagregante), se diagnosticaron 82 casos de metástasis cerebrales, de los cuales solo 9 pertenecían al grupo expuesto a antiagregantes (Chi-cuadrado;  $p=0,001$ ; HR =0,380, IC 95% [0,19-0,76];  $p=0,006$ ) (Figura 2a).

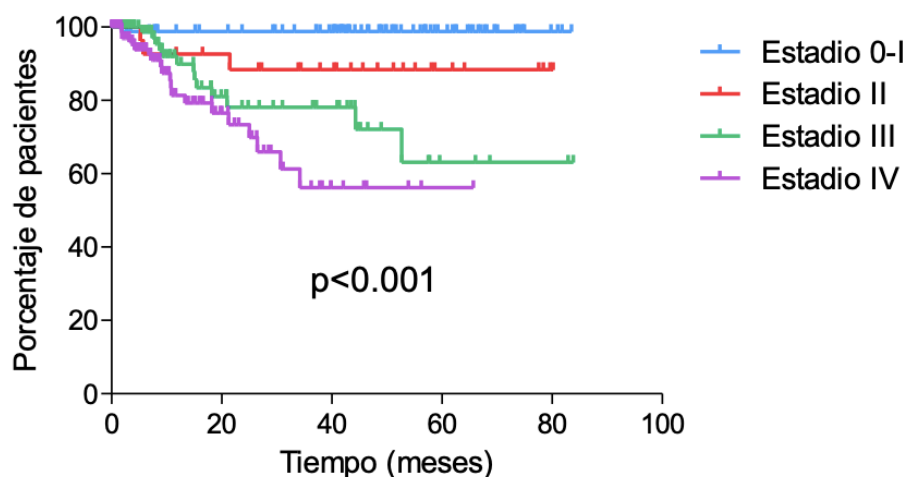




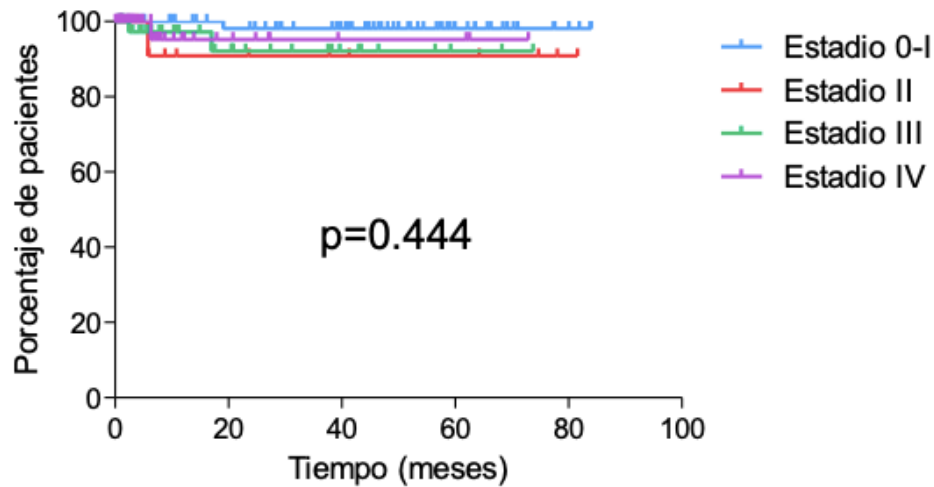
**Figura 2a.** Desarrollo de metástasis cerebrales en cualquier momento de la enfermedad. Distribución de casos de metástasis cerebrales en pacientes expuestos o no expuestos a tratamiento antiagregante, clasificados por estadio tumoral

Asimismo, se observó que el tiempo medio de aparición de metástasis cerebrales difería en los grupos expuestos a tratamiento antiagregante plaquetario dependiendo del estadio del tumor. En los pacientes no expuestos a la terapia antiagregante, el período de aparición de metástasis cerebrales mostró diferencias significativas entre los diferentes estadios del tumor (Figura 2b), mientras que estas diferencias no fueron tan evidentes en el grupo de pacientes expuestos a la terapia antiagregante. Centrándonos en los pacientes con estadio IV, el tiempo medio de aparición de metástasis cerebrales en el grupo de pacientes con tratamiento antiagregante fue significativamente mayor que en los pacientes sin esta medicación (62,4 vs. 34,5 meses; Log-Rank,  $p=0,002$ ).

### Desarrollo de metástasis cerebral (sin antiagregantes)



## Desarrollo de metástasis cerebral (con antiagregantes)



**Figura 2b.** Desarrollo de metástasis cerebrales en cualquier momento de la enfermedad. Curvas de Kaplan-Meier que representan el período medio de desarrollo de metástasis cerebrales en cada etapa del tumor en pacientes no expuestos a la terapia antiagregante (arriba) y aquellos expuestos a la terapia antiagregante durante la enfermedad (abajo).

*La terapia con antiagregantes disminuye el riesgo de presentar metástasis cerebrales al diagnóstico.*

Si consideramos únicamente a los pacientes con metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico de CPCNP (62 casos), solo 8 (12,9%) habían estado expuestos a tratamiento antiagregante (Chi-cuadrado;  $p=0,014$ ) y con un tiempo medio de exposición de 49,25 meses ( $SD=40,83$ ). El período de exposición al tratamiento antiagregante no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes sin metástasis cerebrales al diagnóstico (51,4 meses;  $SD=36,7$ ) (U Mann-Whitney,  $p=0,803$ ).

Además, se realizó un análisis de regresión logística binaria para analizar posibles factores de riesgo asociados con la presencia de metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico de CPCNP. El análisis univariante mostró que tanto la edad ( $OR=0,968$ ; I.C. 95% [0,946-0,991];  $p=0,006$ ), como la exposición a antiagregantes plaquetarios previa al diagnóstico ( $OR=0,396$ ; I.C. 95% [0,185-0,851];  $p=0,018$ ) fueron factores protectores para la presencia de metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico (Tabla 3).

**Tabla 3. Análisis de regresión logística binaria para analizar los factores de riesgo asociados a la presencia de metástasis al diagnóstico de la enfermedad**

<b>Univariable</b>							
<b>Variable</b>	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>OR</b>	<b>95% I.C. para EXP(B)</b>		<b>Sig.</b>	
				<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>		
<b>Edad</b>	-0.033	0.012	0.968	0.946	0.991	<b>0.006</b>	
<b>Sexo (hombre)</b>	-0.149	0.286	0.602	0.491	1.510	0.602	
<b>Paquetes-año</b>	0.004	0.004	1.004	0.996	1.004	0.345	
<b>EPOC</b>	-0.275	0.310	0.759	0.414	1.394	0.375	
<b>Hipertensión</b>	-0.426	0.273	0.653	0.382	1.117	0.120	
<b>Diabetes</b>	-0.205	0.318	0.815	0.437	1.519	0.519	
<b>Fallo cardiaco</b>	-0.868	0.530	0.420	0.148	1.187	0.102	
<b>Fallo renal</b>	-0.641	0.740	0.527	0.124	2.244	0.527	
<b>Hipercolesterolemia</b>	-0.227	0.281	0.797	0.459	1.384	0.421	
<b>Histología</b>	Adenocarcinoma	0.466	0.297	1.594	0.890	2.854	0.117
	Epidermoide	-0.494	0.334	0.610	0.317	1.175	0.139
	Otros	-0.162	0.487	0.850	0.327	2.210	0.739
<b>Mutación en EGFR</b>	0.210	0.437	1.234	0.524	2.907	0.630	
<b>Mutación en ALK</b>	-	-	-	-	-	-	
<b>Mutación en ROS1</b>	-	-	-	-	-	-	
<b>Expresión de PDL1</b>	-0.288	0.640	0.750	0.214	2.630	0.653	
<b>Mutación en BRAF</b>	0.588	1.193	1.800	0.174	18.638	0.622	
<b>Tratamiento con antiagregantes</b>	-0.926	0.390	0.396	0.185	0.851	<b>0.018</b>	
<b>Multivariable</b>							
<b>Variable</b>	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>OR</b>	<b>95% I.C. para EXP(B)</b>		<b>Sig.</b>	
				<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>		
<b>Edad</b>	-0.026	0.012	0.974	0.951	0.998	<b>0.033</b>	
<b>Tratamiento con antiagregantes</b>	-0.732	0.401	0.481	0.219	1.056	0.068	

*La terapia con antiagregantes disminuye el riesgo de desarrollar metástasis cerebrales durante la enfermedad, especialmente en pacientes con estadios avanzados al diagnóstico.*

Tras excluir a los pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico (62 pacientes) y a los que no recibieron tratamiento activo tras el diagnóstico de CPCNP (141 pacientes), se realizó un análisis comparativo entre los pacientes con y sin tratamiento antiagregante plaquetario. Al igual que la comparación anterior de estos grupos que incluía a todos los pacientes, los expuestos a tratamiento antiagregante tuvieron una mayor prevalencia de comorbilidades cardiovasculares (hipertensión, insuficiencia cardíaca y renal) y metabólicas (diabetes y dislipidemia) (Chi-cuadrado,  $p < 0,05$ ) (Tabla 4). Además, la media de las edades de este grupo de pacientes fue mayor (70,27 vs. 64,44; U Mann-Whitney,  $p < 0,001$ ). Finalmente, la distribución del estadio tumoral fue significativamente diferente entre los dos grupos (Tabla 4). En concreto, la principal diferencia entre pacientes sin y con uso de antiagregantes plaquetarios se encontró en el porcentaje de pacientes en estadio 0 y I (25,5% vs. 43,4%, respectivamente) y en estadio IV (38,4% vs. 25,9%, respectivamente) (Chi-cuadrado,  $p = 0,001$ ). En consecuencia, la distribución en el tipo de tratamiento recibido también mostró diferencias significativas (Chi-cuadrado,  $p = 0,020$ ).

**Tabla 4. Análisis comparativo entre pacientes expuestos y no expuestos al tratamiento con antiagregantes, excluyendo aquellos con metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico y aquellos que no recibieron tratamiento activo.**

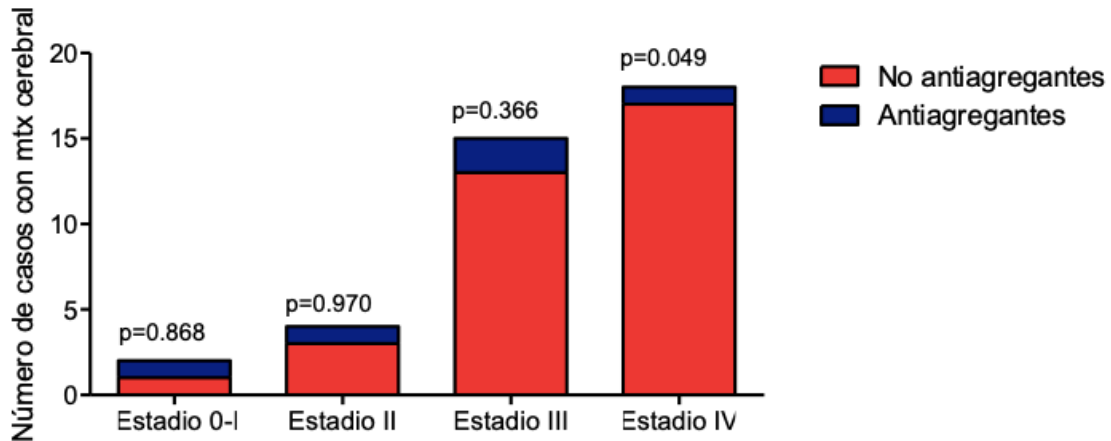
	<b>Sin tratamiento antiagregante (n=302)</b>	<b>Con tratamiento antiagregante (n=143)</b>	<b>p-valor</b>	
<b>Variable</b>	<b>Media (SD) Porcentaje (%)</b>	<b>Media (SD) Porcentaje (%)</b>		
<b>Edad al diagnóstico</b>	64.44 (SD=10.99)	70.27 (SD=9.03)	<0.001	
<b>Sexo (Hombre:Mujer)</b>	203:99	108:35	0.078	
<b>Hipertensión</b>	120 (39.7%)	96 (67.1%)	<0.001	
<b>Diabetes</b>	60 (19.9%)	58 (40.6%)	<0.001	
<b>Fallo cardíaco</b>	20 (6.6%)	36 (25.2%)	<0.001	
<b>Fallo renal</b>	11 (3.6%)	15 (10.5%)	0.008	
<b>Hipercolesterolemia</b>	102 (33.8%)	80 (55.9%)	<0.001	
<b>EPOC</b>	81 (26.8%)	47 (32.9%)	0.217	
<b>Paquetes-año</b>	43.25 (SD=32.26)	49.14 (SD=31.44)	0.038	
<b>Síntoma inicial</b>	Asintomático	143 (47.4%)	76 (53.1%)	0.548
	Respiratorio	102 (33.8%)	41 (28.7%)	
	Respiratorio y empeoramiento del estado general	21 (7.0%)	12 (8.4%)	

	Neurológico	4 (1.3%)	1 (0.7%)	
	Dolor	17 (5.6%)	7 (4.9%)	
	Empeoramiento del estado general	12 (4.0%)	3 (2.1%)	
	Síndrome de la vena cava superior	1 (0.3%)	-	
	Afonía	1 (0.3%)	-	
	Disfagia	-	1 (0.7%)	
	Derrame pleural	1 (0.3%)	2 (1.4%)	
<b>Diagnóstico histológico</b>	Adenocarcinoma	195 (64.6%)	85 (59.2%)	0.501
	Epidermoide	81 (26.8%)	46 (32.2%)	
	Otros	26 (8.6%)	12 (8.4%)	
<b>Mutación en EGFR (n=307)</b>		33 (15.6%)	11 (11.5%)	0.383
<b>Mutación en ALK (n=281)</b>		6 (3.1%)	2 (2.3%)	1.000
<b>Expresión de ROS1 (n=132)</b>		1 (1.0%)	-	1.000
<b>Expresión de PDL1 (n=101)</b>		28 (39.4%)	14 (46.7%)	0.516
<b>Mutación en BRAF (n=38)</b>		2 (7.7%)	1 (8.3%)	1.000
<b>Estadio tumoral</b>	Estadio 0 y I	77 (25.5%)	62 (43.4%)	0.001
	Estadio II	25 (8.3%)	8 (5.6%)	
	Estadio III	84 (27.8%)	36 (25.2%)	
	Estadio IV	116 (38.4%)	37 (25.9%)	
<b>Tratamiento</b>	Cirugía	72 (16.2%)	41 (28.7%)	0.020
	Quimioterapia (CT)	128 (42.4%)	44 (30.8%)	
	Radioterapia (RT)	11 (3.6%)	15 (10.5%)	
	CT + RT	49 (16.2%)	21 (14.7%)	
	Cirugía + CT	39 (12.9%)	19 (13.3%)	
	Cirugía + CT + RT	2 (0.7%)	3 (2.1%)	
	Cirugía + RT	2 (0.7%)	-	
<b>Desarrollo de metástasis cerebral</b>		33 (10.9%)	6 (4.2%)	0.019
<b>Supervivencia libre de progresión (media, meses)</b>		40.0 [35.4 – 44.7]	50.2 [43.4 – 57.0]	0.012
<b>Supervivencia general (media, meses)</b>		18.2 [13.7 – 22.7]	26.5 [18.3 – 34.7]	0.216

En cuanto al desarrollo de metástasis cerebrales, 33 casos (10,9%) en el grupo de pacientes que no tomaban antiagregantes desarrollaron esta complicación, frente a 6 casos (4,2%) en el grupo de pacientes que tomaban antiagregantes. Esta diferencia alcanzó la significación estadística (Chi-cuadrado,  $p=0,019$ ).

Como se hizo anteriormente, se llevó a cabo un análisis estratificado por estadio tumoral para confirmar la relación entre el uso de antiagregantes y el desarrollo de metástasis cerebrales. De los pacientes en estadio 0 y I, 2 pacientes desarrollaron metástasis cerebrales (1 caso en cada grupo [1,3% vs. 1,6%]) (Chi-cuadrado,  $p=0,868$ ; HR=1,28, I.C. 95% [0,08-20,59];  $p=0,858$ ) (Figura 3a). De los pacientes en estadio II, 4 pacientes

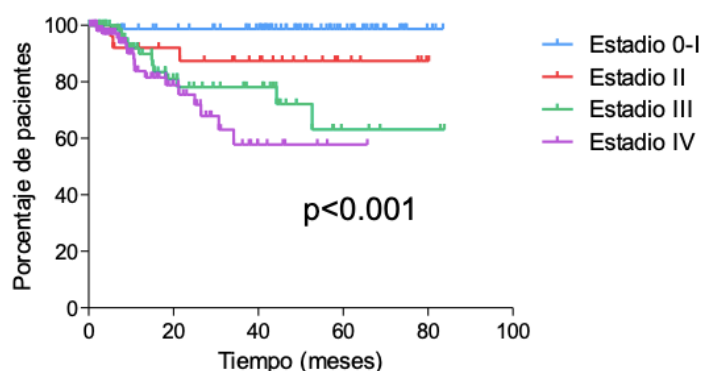
(12,1%) desarrollaron metástasis cerebrales (3 casos en el grupo que no utilizó terapia antiagregante [12,0% vs. 12,5%]) (Chi-cuadrado,  $p=0,970$ ; HR=1,07, I.C. 95%. [0,11-10,31];  $p=0,954$ ) (Figura 3a). De los pacientes en estadio III, 15 pacientes desarrollaron metástasis cerebrales (12 casos en el grupo que no usaba terapia antiagregante [14,3% vs. 8,3%]) (Chi-Cuadrado,  $p=0,366$ ; HR=0,57, I.C. 95% [0,16-2,03];  $p=0,387$ ) (Figura 3a). Finalmente, en el grupo de pacientes en estadio IV, 18 pacientes presentaron metástasis cerebrales (17 casos en el grupo sin tratamiento antiagregante [14,7% vs. 2,7%]) (Chi-Cuadrado,  $p=0,049$ ; HR=0,236, 95% IC [0,03-1,77];  $p=0,161$ ) (Figura 3a).



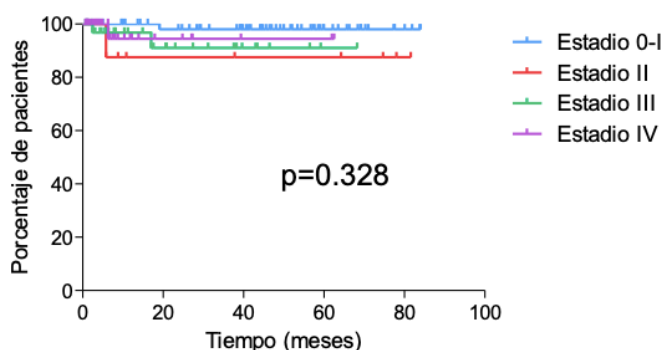
**Figura 3a.** Desarrollo de metástasis cerebrales post-diagnóstico (excluyendo pacientes que no recibieron tratamiento). Distribución de casos de metástasis cerebrales en pacientes expuestos o no a antiagregación plaquetaria, clasificados por estadio tumoral

La media de los tiempos hasta la aparición de metástasis cerebrales difirió en los grupos de exposición a antiagregantes, dependiendo del estadio del tumor. Para los pacientes no expuestos a la terapia antiagregante, el período de aparición de las metástasis cerebrales mostró diferencias significativas entre los diferentes estadios del tumor (Log-Rank,  $p<0,001$ ) (Figura 3b), mientras que estas diferencias no se identificaron en el grupo de pacientes expuestos a la terapia antiagregante (Log-Rank,  $p = 0,317$ ) (Figura 3b). El tiempo medio de desarrollo de metástasis cerebrales en pacientes en estadio IV no expuestos a antiagregantes fue de 46,0 meses, frente a 59,4 meses en el grupo de pacientes expuestos al tratamiento (Log-Rank test,  $p=0,127$ ).

### Desarrollo de metástasis cerebral (sin antiagregantes)



### Desarrollo de metástasis cerebral (con antiagregantes)



**Figura 3b.** Desarrollo de metástasis cerebrales post-diagnóstico (excluyendo pacientes que no recibieron tratamiento). Curvas de Kaplan-Meier que representan el período medio de desarrollo de metástasis cerebrales en cada etapa del tumor para pacientes no expuestos a la antiagregación plaquetaria (arriba) y aquellos expuestos a la antiagregación plaquetaria durante la enfermedad (abajo).

*El uso de terapia antiagregante tras el diagnóstico de CPCNP puede tener un efecto positivo en la prevención del desarrollo de metástasis cerebrales*

Se realizó un análisis comparativo entre pacientes que nunca estuvieron expuestos a la terapia antiagregante ( $n = 302$ ) y aquellos que iniciaron el tratamiento después del diagnóstico de NSCLC ( $n = 34$ ; tiempo medio hasta el inicio de la terapia antiagregante tras el diagnóstico de 2,98 meses [DE = 12,2]). Se excluyeron los pacientes con metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico, los que no recibieron tratamiento para el cáncer después del diagnóstico y los expuestos a terapia antiagregante durante al menos un mes antes del diagnóstico de la enfermedad. En este grupo de pacientes se diagnosticaron 34 casos con metástasis cerebrales. Todos los casos pertenecían al grupo que no utilizaba tratamiento antiagregante plaquetario (Chi-Cuadrado,  $p=0,032$ ). No se realizó un análisis estratificado por estadio del tumor debido a la diferencia significativa en el tamaño de los grupos para la comparación.

## DISCUSIÓN

En este estudio se ha realizado un análisis retrospectivo de una cohorte de 650 pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de célula no pequeña para comparar la incidencia de metástasis cerebrales entre aquellos que recibieron tratamiento con antiagregantes plaquetarios y aquellos que no lo recibieron. Según los resultados, la terapia antiagregante parece disminuir el riesgo de metástasis cerebrales al diagnóstico y durante la enfermedad, especialmente en aquellos pacientes con estadio avanzado al diagnóstico. A continuación, se discutirán los principales resultados del estudio.

Nuestro análisis evidencia que el tratamiento con antiagregantes disminuye la probabilidad de presentar metástasis al diagnóstico de CPCNP en aquellos pacientes que ya tomaban tratamiento y, cuando las presentan, estas tardan más en desarrollarse que en el grupo de pacientes no antiagregados (62,6 vs. 77,5 meses; Log-Rank,  $p < 0,001$ ). Además, los resultados sugieren que la exposición a antiagregantes plaquetarios previa al diagnóstico es un factor protector para la presencia de metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico (OR=0,396; I.C. 95% [0,185-0,851];  $p=0,018$ ). Estos resultados coinciden con otros estudios previos que demuestran que la toma de ácido acetilsalicílico disminuye el riesgo de cáncer de pulmón y aporta beneficios en la mortalidad y en el riesgo de presentar enfermedad metastásica (17, 22). Más concretamente, en un estudio de cohortes retrospectivo, F. Jonsson *et. al* estudiaron una muestra de 9766 pacientes con cáncer de pulmón y encontraron que la administración de ácido acetilsalicílico durante el año previo al diagnóstico produce una disminución significativa de las metástasis secundarias a este cáncer (OR ~ 0,8; IC del 95 % [0,7-0,9]) (22).

Sin embargo, los pacientes que tomaban antiagregantes presentaban más frecuentemente estadios 0 y I al diagnóstico, mientras que el estadio IV al diagnóstico fue más frecuente en los no expuestos al tratamiento. Dado que esto podía asociarse con la presencia de un sesgo de confusión por el efecto de la distribución de la muestra, se realizó un análisis estratificado por estadios para valorar el riesgo de desarrollar metástasis cerebrales en cualquier momento de la enfermedad. De esta forma, se vio que la terapia antiagregante parece reducir el riesgo de metástasis durante la enfermedad, especialmente en pacientes diagnosticados con estadios tumorales avanzados (HR=0,380, IC 95% [0,19-0,76];  $p=0,006$ ). Esto puede deberse a que las plaquetas juegan un papel clave en el desarrollo y progreso de las metástasis, ya que mejoran la supervivencia de las células tumorales, fomentan la evasión del sistema inmune y promueven su extravasación, lo que conlleva la siembra y proliferación de células metastásicas (7).

Por otro lado, los hallazgos del estudio indican que iniciar los antiagregantes en el momento del diagnóstico de CPCNP también podría ser beneficioso, ya que podría disminuir el riesgo de desarrollar metástasis cerebrales. Sin embargo, en este grupo de pacientes no se realizó análisis por estadio tumoral debido a la gran diferencia en el tamaño de los distintos grupos una vez excluidos los pacientes con metástasis cerebrales al diagnóstico y los que ya tomaban terapia antiagregante ( $n=34$  para expuestos tras el



diagnóstico; n=302 para pacientes no expuestos), por lo que se requeriría otro estudio con un mayor tamaño muestral. Estos resultados plantean la posibilidad de usar antiagregantes en el tratamiento del cáncer pulmonar para evitar la progresión a enfermedad metastásica. Esto también se ha sugerido en otros tipos de cáncer; por ejemplo, en el cáncer de colon la toma de ácido acetilsalicílico diaria postdiagnóstico se asocia con un menor riesgo de metástasis y con una mayor supervivencia global (23, 24)

### *Limitaciones*

Se deben considerar ciertas limitaciones en el presente estudio. Por un lado, se trata de un estudio retrospectivo, lo que conlleva un peor control de los factores de confusión y la presencia de algunos sesgos inherentes a esta modalidad de estudios que puedan afectar a los resultados. Por otro lado, los tratamientos empleados en los pacientes durante el periodo de tiempo estudiado (2015-2018) difieren de los usados actualmente, ya que la inmunoterapia con pembrolizumab o atezolizumab ofrece mejores resultados que la quimioterapia sola, independientemente de la expresión de PDL-1 (25). Por ello, se requeriría un nuevo estudio en el que se tuviera en cuenta el cambio de paradigma terapéutico. Además, si bien se documentó el tipo de tratamiento antiagregante, se optó por no incorporarlo en los análisis debido a la variabilidad en su distribución, por lo que se sugiere la realización de estudios adicionales que consideren la diversidad de tipos de tratamientos. Por todo ello, recomendamos la realización de futuros estudios prospectivos o ensayos clínicos que permitan confirmar la efectividad de los antiagregantes plaquetarios en la prevención de la metástasis cerebral en el CPCNP.

## **CONCLUSIÓN**

La terapia antiagregante parece proporcionar efectos protectores tempranos y tardíos en el desarrollo de metástasis cerebrales en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón. El tratamiento antiagregante podría desempeñar un papel importante tanto en el tratamiento como en la prevención de la progresión del cáncer pulmonar hacia la enfermedad metastásica, lo que abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas y profilácticas en el manejo de esta enfermedad.

Estos hallazgos podrían tener un impacto en la elaboración de pautas sobre el uso de antiagregantes plaquetarios, además de contribuir a la comprensión de los mecanismos por el que se producen las metástasis cerebrales y la eficacia de la intervención farmacológica pre y postdiagnóstica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Datos del National Cancer Institute.
2. Estadística de defunciones según causa de muerte. INE - España.
3. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiatti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. Vol. 5, Nature Reviews Disease Primers. 2019.
4. Hao Y, Li G. Risk and prognostic factors of brain metastasis in lung cancer patients: a Surveillance, Epidemiology, and End Results population-based cohort study. *Eur J Cancer Prev.* 2023 Sep;32(5):498–511.
5. Qu F, Brough SC, Michno W, Madubata CJ, Hartmann GG, Puno A, et al. Crosstalk between small-cell lung cancer cells and astrocytes mimics brain development to promote brain metastasis. *Nat Cell Biol.* 2023;25(10).
6. Yuzhalin AE, Yu D. Brain metastasis organotropism. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(5).
7. Braun A, Anders HJ, Gudermann T, Mammadova-Bach E. Platelet-Cancer Interplay: Molecular Mechanisms and New Therapeutic Avenues. Vol. 11, *Frontiers in Oncology.* 2021.
8. Li S, Lu Z, Wu S, Chu T, Li B, Qi F, et al. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications. Vol. 24, *Nature Reviews Cancer.* 2024.
9. Duan Q, Zhang H, Zheng J, Zhang L. Turning Cold into Hot: Firing up the Tumor Microenvironment. Vol. 6, *Trends in Cancer.* 2020.
10. Janowska-Wieczorek A, Wysoczynski M, Kijowski J, Marquez-Curtis L, Machalinski B, Ratajczak J, et al. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer.* 2005;113(5).
11. Xu XR, Yousef GM, Ni H. Cancer and platelet crosstalk: Opportunities and challenges of aspirin and other antiplatelet agents. Vol. 131, *Blood.* 2018.
12. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Männel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res.* 1999;59(6).
13. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Platelets guide the formation of early metastatic niches. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(30).

14. Zelenay S, Van Der Veen AG, Böttcher JP, Snelgrove KJ, Rogers N, Acton SE, et al. Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity. *Cell*. 2015;162(6).
15. Todoric J, Antonucci L, Karin M. Targeting inflammation in cancer prevention and therapy. Vol. 9, *Cancer Prevention Research*. 2016.
16. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the Risk of Colorectal Cancer in Relation to the Expression of COX-2. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(21).
17. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: Analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2011;377(9759).
18. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. Vol. 9, *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2012.
19. Wang Y, Sun Y, Li D, Zhang L, Wang K, Zuo Y, et al. Platelet P2Y12 is involved in murine pulmonary metastasis. *PLoS One*. 2013;8(11).
20. Tang MK, Sun YM, Qin LJ, Jia Y Sen, Zhang T, Zhang W. Effect of aspirin on brain metastasis of lung cancer and its possible mechanism. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*. 2017;48(6).
21. Wei D, Tang M, Gong W, Liu J, Qin L. Aspirin Inhibits Brain Metastasis of Lung Cancer via Upregulation of Tight Junction Protein Expression in Microvascular Endothelial Cells. *Frontiers in Bioscience - Landmark*. 2023;28(11).
22. Jonsson F, Yin L, Lundholm C, Smedby KE, Czene K, Pawitan Y. Low-dose aspirin use and cancer characteristics: A population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2013;109(7).
23. Bastiaannet E, Sampieri K, Dekkers OM, De Craen AJM, Van Herk-Sukel MPP, Lemmens V, et al. Use of Aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients. *Br J Cancer*. 2012;106(9).
24. Yao M, Zhou W, Sangha S, Albert A, Chang AJ, Liu TC, et al. Effects of nonselective cyclooxygenase inhibition with low-dose ibuprofen on tumor growth, angiogenesis, metastasis, and survival in a mouse model of colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(4).
25. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. Vol. 198, *Lung*. 2020.