



TERCER PREMIO

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA FATAL SECUNDARIA A PEMBROLIZUMAB EN UNA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO Y RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

TEMA

Toxicidad a tratamientos antineoplásicos

AUTOR PRINCIPAL

Àlison Copoví Salazar. Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant

COLABORADORES

Sara Valero Roset – Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant

Pablo Marín Montes – Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant

Daniel Payán Belenchón – Hospital Universitario de Álava – Txagorritxu

Laura González Cruz – Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant

Rabha Boutellaka Boutallaka – Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant

Elisa Sanchis García – Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant

Niccolò Coscia – Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant

SUPERVISIÓN

Asunción Juárez Marroquí – Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant

TOXICIDAD A TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

LINFHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA FATAL SECUNDARIA A PEMBROLIZUMAB EN UNA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO Y RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA



CASO CLÍNICO:

Mujer de 53 años, con antecedentes de hipotiroidismo y asma, diagnosticada en enero de 2025 de carcinoma infiltrante de mama derecha (MD) no específico, grado III, triple negativo (receptores hormonales y HER2 negativos) y Ki67 del 70%. El estadio clínico inicial fue cT2cN1M0 (estadio IIB) tras evidenciarse adenopatías axilares infiltrativas en PET-TC confirmadas histológicamente mediante eco-PAAF.

Inició tratamiento neoadyuvante con pembrolizumab (200 mg/3 semanas) asociado a carboplatino y paclitaxel semanales durante 12 semanas, seguido de cuatro ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida (AC) con pembrolizumab. La paciente presentó una respuesta metabólica y clínica completa por imagen. En octubre de 2025 se realizó tumorectomía de MD y biopsia de ganglio centinela, confirmándose respuesta patológica completa (pCR) (ypT0 pN0). En noviembre de 2025 inició radioterapia adyuvante y continuó con pembrolizumab de forma adyuvante.

En enero de 2026 ingresó por fiebre de 39°C, cefalea y malestar general. La analítica mostró pancitopenia (Hb 6.6 g/dL, leucocitos $1.41 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $57 \times 10^3/\mu\text{L}$), hiperferritinemia ($>33.511 \text{ ng/mL}$), hipertrigliceridemia (274 mg/dL) y elevación de transaminasas (AST 419 UI/L, ALT 140 UI/L) y LDH (4.694 UI/L). Ante la sospecha de síndrome hemofagocítico (SHF) secundario a inmunoterapia, inició corticoides a dosis de 1 mg/kg/24h. Tras una mejoría inicial, presentó un episodio de vómitos y deterioro neurológico brusco (GCS 5). El TC craneal reveló un hematoma intraparenquimatoso occipital con hemorragia subdural y desviación de línea media. Fue trasladada para intervención urgente por parte de neurocirugía, falleciendo en el quirófano tras una parada cardiorrespiratoria refractaria.

DISCUSIÓN:

El SHF o linfocitosis hemofagocítica es un síndrome hiperinflamatorio grave provocado por una activación aberrante de macrófagos y linfocitos T citotóxicos, con una liberación masiva de citocinas. Se clasifica en formas primarias (genéticas) y secundarias (adquiridas), pudiendo ser secundario a infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes o fármacos, incluyendo los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) como el pembrolizumab. El diagnóstico debe ser precoz y se basa en los criterios HLH-2024, que incluyen estudios genéticos, ensayos de citotoxicidad linfocitaria o 5 de los 7 criterios (fiebre, esplenomegalia, citopenia ≥ 2 líneas celulares, hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia, hemofagocitosis, hiperferritinemia, CD25 soluble elevado). La base del tratamiento son los corticoides en dosis altas y, en casos refractarios, otros inmunomoduladores o fármacos como etopósido en los casos más severos. La mortalidad global varía según la causa, oscilando entre el 40-60%.

Este caso resulta de especial interés por la disyuntiva entre la excelente respuesta al tratamiento y su toxicidad fatal, focalizando el debate en una controversia abierta: la necesidad de completar el tratamiento adyuvante con pembrolizumab en los casos que han alcanzado pCR.

La terapia antitumoral recibida por la paciente se basó en el ensayo KEYNOTE-522 (KN-522), que demostró que añadir pembrolizumab a la quimioterapia neoadyuvante seguida de pembrolizumab adyuvante durante 9 ciclos aumenta significativamente la tasa de pCR (64,8% vs 51,2%), la supervivencia libre de eventos (SLE) (HR 0,65) y la supervivencia global (SG) (86,6% vs. 81,7%; HR 0,66; P = 0,002) en cáncer de mama triple negativo (CMTN) en estadio temprano de alto riesgo. En dicho ensayo se notificaron 3 fallecimientos (0,4%) en el brazo de pembrolizumab cuyas causas fueron embolia pulmonar, sepsis/fallo multiorgánico y neumonitis, no apareciendo como causa de muerte ni toxicidad frecuente el SHF.

La evolución del caso descrito subraya que, a pesar de alcanzar una pCR, las complicaciones inmunomediadas pueden ser letales (siendo éstas especialmente relevantes en fases adyuvantes) y enfatiza la necesidad de demostrar el beneficio del tratamiento postoperatorio en este supuesto. El ensayo KN-522 no fue diseñado para discernir las contribuciones relativas de eficacia de las fases neoadyuvante y adyuvante, por lo que las principales guías clínicas apoyan la continuación del pembrolizumab en el contexto adyuvante en todos los pacientes mientras esperamos datos de otros ensayos, ya en marcha, que aborden esta pregunta.

CONCLUSIÓN:

El pembrolizumab ha demostrado beneficio significativo (pCR, SLE y SG) en CMTN localizado de alto riesgo, pero exige vigilancia de los eventos inmunomediados, generalmente poco frecuentes, pero en ocasiones irreversibles o fatales, como nuestro caso con el desarrollo del SHF.

Son imprescindibles estudios prospectivos para determinar si es necesario completar el tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes, con el objetivo de evitar desenlaces fatales sin comprometer la eficacia antitumoral. ►



FIGURA 1: TC craneal sin contraste urgente: Hematoma intraparenquimatoso agudo occipital izquierdo.

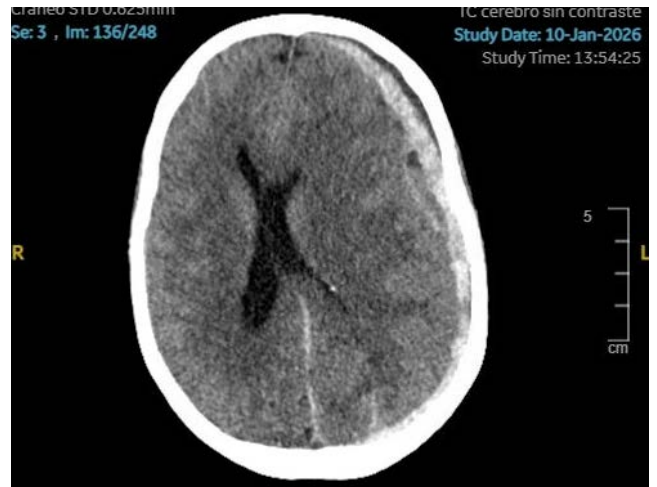


FIGURA 2: Colección subdural aguda con efecto masa, colapso ventricular y desviación de línea media.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmid P, Cortes J, Puztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
- La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465-77.
- Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119.
- Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, et al. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(2):124.e1-124.e8.
- ClinicalTrials.gov. Pembrolizumab vs. observation in people with triple-negative breast cancer who had a pathologic complete response after chemotherapy plus pembrolizumab (OptimICE-PCR) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05812807>.