

Fever in cancer patients receiving immunotherapy

김수진 (학번:2016-10085)

1. 목적(Background & Aims)

1) 암환자에서 발생한 발열의 원인을 진단하고 대처할 수 있다.

암환자에서 발열이 발생했을때 발열의 원인으로 의심해야하는 감염질환들에 대해 알고, history taking과 physical exam으로 얻은 정보를 바탕으로 가장 가능성이 높은 진단을 생각할 수 있다. 또한 발열의 원인을 감별하기 위해 필요한 검사를 나열하고 결과에 따라 적절히 대처할 수 있다.

2) 항암치료로 시행되고 있는 immunotherapy의 작용원리와 효과를 알고, immune-related adverse effect (IRAE)를 의심해야하는 경우와 그러한 상황이 발생했을때 적절하게 대처할 수 있다.

2. 대상 및 방법(Methods)

항암치료를 받던 중 발열이 발생한 환자의 case 를 통해 환자의 상황에서 의심해야 하는 발열의 감별진단과 검사결과에 따라 적절한 대처방법을 결정하고, 그러한 상황이 발생하게 된 기전과 관련하여 immunotherapy 및 immune-related adverse event 에 대한 연구결과를 리뷰하고 종합하는 case study 의 형태로 진행하였다.

본 case 의 경우 발열의 원인으로 infection 과 noninfective source 를 의심할 수 있는 요소를 모두 갖고 있으며, immunotherapy 를 받는 암환자라는 특수성이 있어 암환자에서의 발열에 대한 management 를 알아보는 데 적절하다고 판단되어 선정하였다.

3. Case

1) Patient information

- age/gender: 67/Female
- height: 165.1cm, weight: 63kg (BMI: 23.1kg/m²)
- chief complaint: syncope (1 hour ago)
- ER visit time: 02/04/2019 10:28 (by ambulance)

2) Present illness

67 y.o. female was brought to ED on 2/4, after found on floor of the bathroom by her son. She was diagnosed 4/2018 with stage IVB metastatic urothelial carcinoma with metastases to liver&bone, on Pembrolizumab, s/p 7 cycles of carboplatin/gemcitabine earlier, with known portal vein thrombosis.

Since December, she has had abdominal pain, which was initially in the RUQ and became more severe and moved towards the epigastric. She was admitted from 1/22 - 1/23 to Highland Hospital, where she was transitioned from oxycodone to PO dilaudid.

She then went to Florida from 1/24 - 1/29 with some friends for a short vacation. They walked around, ate out, and spent time together. She did not have any medical visits in Florida.

When she returned to Rochester, she was started on pembrolizumab 1/31, receiving her first dose.

Prior to admission, She has been having 3 weeks of progressive weakness, drenching night sweats, and anorexia. She was having multiple falls that started in the beginning of February and prior to her ED visit her son found her passed out in the bathroom floor.

On admission, her V/S were noted to be normal with 106/72-75-18-36.6 and SpO2 96%. She was afebrile with WBC count of 18.4. She was also noted to be hyponatremic and hypokalemic. She was having dizziness, abdominal pain, nausea, leg swelling and fatigue. She denies visual changes, neck pain, tremors, constipations, radiation therapy to head, neck or abdomen in the past.

On 2/6 (48hrs after admission), she spiked a fever up to 39.1, with unclear source at this time. She had no localizing symptoms or signs from history or exam other than abdominal pain which could be from metastases to the liver, or from the imaging studies of other labs.

3) Past medical history

HTN/DM/CLD/Tb +/-/-/-

Stage IVB urothelial carcinoma at Lt. kidney, mets to liver & bone

s/p 7 cycles of carboplatin/gemcitabine

on Pembrolizumab (D1, C1 1/31/19)

Chronic kidney disease

GERD

Asthma; mild intermittent, well-controlled

s/p Breast implant surgery

Allergies> environmental (dust) - itching

Medication>prn) Hydromorphone 2mg PO q4hr

Olanzapine 10mg PO qd

Cholecalciferol & multi-vitamin 1tab PO qd

prn) Docusate sodium 100mg PO bid

Senna 8.6mg PO qd

prn) Polyethylene glycol powder 17g PO

prn) Medical marijuana

prn) Ondansetron 8mg PO q8hr

Clobetasol 0.05% external solution

4) Social history

Alcohol(+): glass wine every few weeks

Smoking(+): former cigarette smoker('1970-80), 0.1packs/day

Drug(-): except medical marijuana

5) Family history

Father: lung cancer, mental illness

Mother: HTN

Sister: lung cancer

Maternal aunt: schizophrenia

6) Review of systems

G/W(+) E/F(+) HA/Dz(-/+) F/C (+/+) Wt.loss(+, 5kg/6mo) Night sweat(+)

C/S/R(-/-/-) Sore throat(-) Chest pain(-) Palpitation(-) DOE(+)

A/N/V/D/C(+/+/-/-/-) H/M/H(-/-/-) Abdominal pain(+, Epigastric/RUQ)

Urinary sx(-)

HEENT: Vision problems/Hearing loss/Tinnitus/Swallowing difficulty (-/-/-/-)

Neuromuscular: Weakness(-) Pain/Stiffness(-/-) Myalgia(-)

Rash(-) Pitting edema(+)

7) Physical exam

Height: 165.1cm, Weight: 63kg

V/S : (2/4) 106/72-75-18-36.6 SaO2 96%

(2/6) 135/77-165-18-39.1 SaO2 94%

G/A : acutely ill-looking, alert, confused

HEENT:

L/R 3mm/3mm, isocoric, prompt

not anemic conjunctiva, anicteric sclera

PI(-), PTH(-), LNE(-)

Chest:

symmetric expansion without retraction

tachycardia but normal S1, S2

decreased breath sound on LLF

Abdomen:

rigid, distended abdomen

Tenderness in RUQ/epigastric, guarding(+)

Back & Extremities:

CVA tenderness(-/-)

Pitting edema/clubbing/cyanosis(+/-/-)

Motor: Upper V/V, Lower V/V

Skin: very warm, no rash

8) Initial Assessment

syncope

r/o opioid-induced orthostatic hypotension, syncope

r/o stroke, TIA

r/o arrhythmia

r/o anemia

fever

→ SIRS (>2 out of 4 criteria)

r/o sepsis

- r/o pneumonia (hospital-acquired?), UTI

- r/o hepatitis, chronic cholangitis/pancreatitis, peritonitis

- r/o via chemoport

r/o influenza virus infection, less likely

r/o drug-induced fever

r/o cytokine release syndrome

r/o tumor lysis syndrome

9) Initial Lab

CBC> WBC 18400▲- Hb 9.1▼- Plt 117K

Na/K/Cl 128▼-3.1▼-88▼ Ca 10.9▲ (Corr Ca=11.78) Mg 1.4▼

BUN/Cr 10/0.81 Glucose 116▲

T.Ptn/Alb 5.7▼/2.9▼ T.bil/D.bil 0.7/0.4▲ AST/ALT/ALP 40▲-19-120▲

Amylase 16▼ Lipase 9▼

U/A: pH 7.0 SG 1.009 Glucose - Ketones - Blood 2+ Protein 30 Nitrite - Leuk esterase -

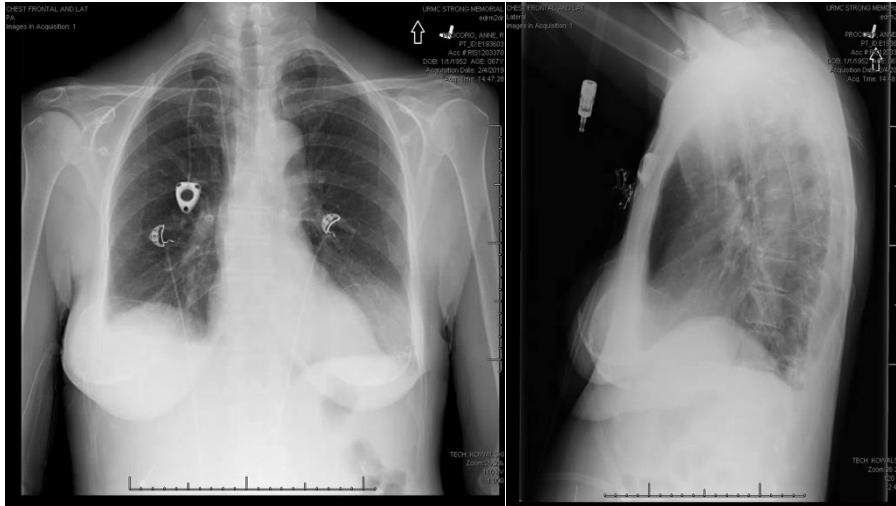
RBC 12/HPF WBC 5/HPF

10) Imaging

CT head w/o contrast [2/4] > No evidence of acute or significant intracranial abnormality.

Chest X-ray [2/4] > Interval increase in bibasilar airspace opacities, right greater than left.

While this finding may be related to atelectasis in the setting of a small rt. pleural fluid collection, a superimposed infectious/inflammatory component should be considered given the history of immunosuppression and infectious symptoms.



EKG [2/4] > sinus tachycardia, borderline T abnormalities

CT abdomen & pelvis with contrast [2/5] > Stable hepatic and bone metastases. Slight increased ascites and infiltration of the omentum likely malignant.



11) Plan

Diagnostic>

Blood culture(1 peripheral, 1 chemoport), Urine culture

CBC, e', Glc, Ca, BUN/Cr, lactate, ammonia

Paracentesis

Therapeutic>

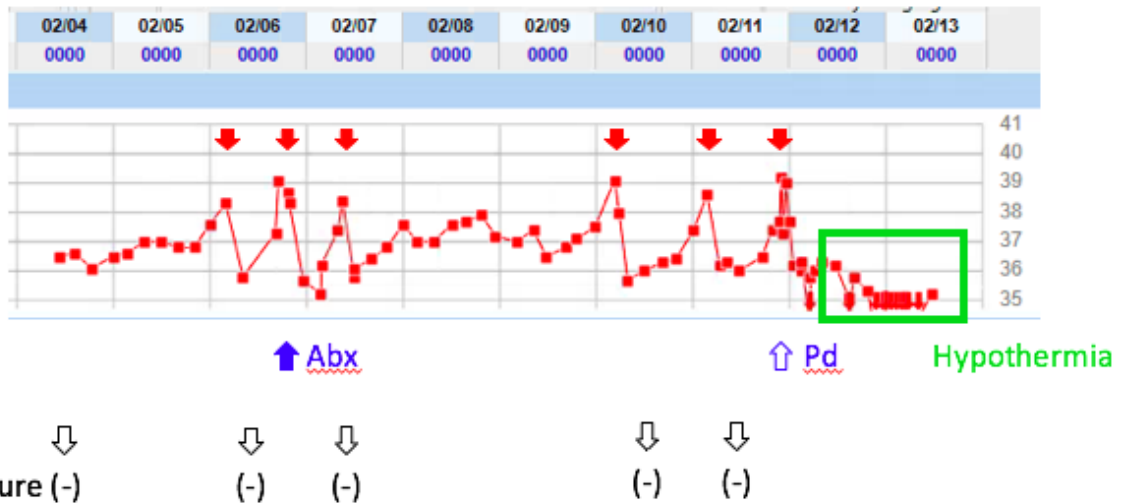
Piperacillin/Tazobactam 4.5g IV q6h, Vancomycin 750mg IV q12h

Acetaminophen 650mg PO q4h

Enoxaparin 40mg SC qd

Hypercalcemia IV N/S 200ml/hr, Zometa (zoledronate)

12) Hospital course



13) Lab

Iron panel> Fe 18 TIBC 135 Transferrin sat 13% Ferritin 1959 → anemia of chronic disease

Thyroid> TSH 5.15 fT4 1.0 → subclinical hypothyroidism

Pituitary> ACTH 26 (after 16:00 pm) GH 7.93 LH 2.7 FSH 4.2 Prolactin 90.5

Adrenal> Cosyntropin stimulation test 7.2 (+) → 2' adrenal insufficiency

Paracentesis fluid> 210cc out, Gram: many PMNs/no organisms, otherwise pending

14) Imaging

Chest PA ('2/10)> Small bilateral pleural effusions and pulmonary edema suggesting CHF
IV Lasix (d/t hypoxia)

CT chest, contrast ('2/10)> Moderate bilateral pleural effusions with associated passive atelectasis. No evidence of infection.

MR head, contrast ('2/12)> pending, to r/o hypophysitis

15) Final Assessment

2' Adrenal insufficiency - r/o Pembrolizumab-induced hypophysitis

Subclinical hypothyroidism - r/o Pembrolizumab-induced hypothyroidism

→ **Immune-related adverse effect (IRAE)** of immune checkpoint inhibitor

16) Treatment

Prednisolone IV 70mg → 50mg → 30mg → 10mg → 5mg qd

Levothyroxine IV 50mcg → PO 25mcg qd

check TFT regularly

4. Conclusion

암환자에서 가능한 발열의 원인은 크게 감염과 비감염, 정확한 원인을 알수없는 FUO(fever of unknown origin)으로 구분할 수 있다. 기존 연구에 따르면 각각이 차지하는 비율은 67%, 23%,

10% 정도로 감염이 가장 흔한 원인이며, 감염중에서도 호흡기 감염이 29% 정도로 가장 흔하고 gram-negative bacilli 가 흔한 원인균으로 작용한다.[1] 때문에 발열이 있는 모든 환자에서 감염에 의한 발열은 가장 먼저 고려되어야 하며, chest X-ray, urine culture, 2 쌍의 blood culture, 필요시에는 특정 병원체에 대한 serology 를 진행하여 이를 배제하여야 한다. 암환자에서 감염이 배제된 경우에는 종양 자체의 pyrogenic 한 성질에 의한 neoplastic fever, 항암제 등의 약물에 의한 drug-induced fever, 또는 venous thrombosis 등의 기타 원인에 의한 발열을 고려할 수 있다.[2]

해당 case 의 환자는 2018 년 4 월경 간과 뼈에 전이된 stage IVB 의 urothelial carcinoma 를 진단받아 chemotherapy 를 수차례 하였지만 호전이 없어 immunotherapy 를 시작하였고, anti-PD1 monoclonal antibody 인 pembrolizumab 을 1 cycle 투여받으신지 1 주일 되는 때에 실신한 상태로 발견되어 입원하였다. 입원시에 열은 없었으나 입원 48 시간 후 39 도 가량의 발열이 발생하여 감염내과로 의뢰되었으며, 당시 chest X ray 상 pleural effusion 과 bibasilar airspace opacities 확인되었고 CT 상 소량의 ascites 확인되어 hospital-acquired pneumonia 및 spontaneous bacterial peritonitis 등의 가능성이 있었다. 이에 2 쌍의 혈액배양 검체 채취 후 Zosyn(Piperacillin/Tazobactam) 및 Vancomycin 투여 시작하였으나 발열 호전없었고 추가로 시행한 2 차례의 혈액배양 결과는 모두 음성이었다. 환자가 immunotherapy 를 받으신지 1 주일되었다는 점을 고려하였을때 immune-related adverse effect (IRAE)와 관련하여 발열이 발생하였을 가능성이 있어 입원 1 주일째부터 corticosteroid 투여를 시작하였고, 발열은 해소되었으나 hypothermia 및 hyponatremia 가 발생하였다. 이에 내분비내과로 의뢰되어 시행한 TFT 상 TSH 상승, cosyntropin stimulation test 결과 hypothyroidism 및 secondary adrenal insufficiency 소견 확인되어 immunotherapy 에 의한 autoimmune side effect 의심하에 corticosteroid 치료를 시작하였다.

Immune checkpoint inhibitor 에 의한 IRAE 의 발생 가능성은 낮지만 진단하기 어렵고 severity 에 따라 추후 immunotherapy 를 지속할 수 있는지가 결정되므로, 암환자의 long-term survival 을 향상시키기 위해서는 IRAE 를 인지하고 적절히 치료하는 것이 중요하다.[3] 최근 연구에 따르면 anti-CTLA4 IgG1 monoclonal antibody 인 ipilimumab 의 경우 hypophysitis 형태로 IRAE 가 보고된 경우가 10-15%이며, 이보다 peripheral 에 작용하는 pembrolizumab 과 nivolumab, anti-PD-L1 의 경우 0.9%에서만 hypophysitis 가 보고되었고, 그중에서도 ipilimumab 치료를 병행했던 경우를 제외하면 0.25%의 case 가 PD-1, PD-L1 관련 monotherapy 에 의할 정도로 드물다.[4-6] 대신 thyroid function abnormality 의 발생률이 5-10% 정도로 높은 편이며, 이외에도 adrenalitis, colitis, dermatitis, hepatitis, pancreatitis, nephritis 등의 사례가 있다.[7, 8]

2018 년 American Society of Clinical Oncology(ASCO)에서 발표한 가이드라인에서는 IRAE 의 형태에 따라 toxicity grade 를 1-4 등급으로 나누고 각 grade 에 대한 치료기준을 제시하였다.[9] 일반적으로 grade 1 toxicity 중 신경/혈액/심장독성이 배제된 경우에는 지속적인 모니터링과 함께 ICPI(immune checkpoint inhibitor) 치료를 계속할 수 있고, grade 2 중 grade 1 이하로 완화될 경우를 제외하고는 ICPI 중단과 corticosteroid 투여를 고려할 수 있으며, grade 3 에 대해 ICPI 중단과 고용량 corticosteroid (prednisolone 1-2mg/kg/d, or methylprednisolone 1-2mg/kg/d) 의 투여가 권장되고, steroid 저항성인 경우 infliximab 과

같은 다른 면역억제제 치료를 요할 수 있다. Grade 4 toxicity 에서는 호르몬 보충으로 조절가능한 일부 내분비장애를 제외하고는 ICPi 의 영구적인 중단이 권장된다. Case 환자의 경우 immunotherapy 에 의한 hypothyroidism, hypophysitis 가 의심되며 일상생활 수행이 가능한 grade 2 toxicity 로 보인다. 따라서 thyroid hormone 과 hydrocortisone 등의 호르몬 보충이 필요하며 (adrenal crisis 를 방지하기 위해 corticosteroid 먼저 투여), 주기적으로 TSH/ FT4 모니터링을 하고, 호르몬 보충이 안정화되면 추가 immunotherapy 시행을 고려해볼 수 있다.

5. 참고 문헌(Reference)

1. Toussaint, E., et al., *Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes)*. Supportive care in cancer, 2006. **14**(7): p. 763.
2. Pasikhova, Y., S. Ludlow, and A. Baluch, *Fever in patients with cancer*. Cancer Control, 2017. **24**(2): p. 193-197.
3. Faje, A., *Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights*. Pituitary, 2016. **19**(1): p. 82-92.
4. Albarel, F., et al., *Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma*. European journal of endocrinology, 2015. **172**(2): p. 195-204.
5. Min, L., et al., *Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study*. Clinical Cancer Research, 2015. **21**(4): p. 749-755.
6. Faje, A.T., et al., *Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(11): p. 4078-4085.
7. Topalian, S.L., et al., *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(26): p. 2443-2454.
8. Voskens, C.J., et al., *The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network*. PloS one, 2013. **8**(1): p. e53745.
9. Brahmer, J.R., et al., *Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. Journal of Clinical Oncology, 2018. **36**(17): p. 1714-1768.