

# 호르몬 불응성 전립선암에서 Estramustine을 기본으로 하는 항암화학요법

## Estramustine Phosphate Based Chemotherapy for Hormone Refractory Prostate Cancer

Kyung Seok Han, Kang Su Cho, Seung Hwan Lee, Sung Joon Hong

From the Department of Urology, Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** We wanted to evaluate the efficacy and side effects of estramustine monotherapy and estramustine plus etoposide or dexamethasone combined therapies for patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC).

**Materials and Methods:** Between 2000 and 2004, 33 patients who were diagnosed with HRPC and treated with estramustine-based chemotherapy were evaluated. Eleven patients had oral estramustine monotherapy (group 1), 12 patients had oral estramustine plus oral etoposide (group 2), and finally 10 patients had oral estramustine plus oral dexamethasone (group 3). The prostate-specific antigen (PSA) response, progression-free survival and disease-specific survival were evaluated.

**Results:** The median patient age was 71 years and the median PSA was 97.3ng/ml. The median follow-up period was 17 months (range: 5-47). The overall response rate was 45.5%, and the response rate for each group was 36.4% for group 1, 41.7% for group 2 and 70.0% for group 3, respectively. The median time to progression (TTP) was 5 months (range: 1-16) overall and it was 5 months, 5.5 months and 5 months in groups 1, 2 and 3, respectively. Regarding the response rate, progression-free survival and disease specific survival, there were no statistically significant differences between the three groups ( $p > 0.05$ ). The most common hematologic complication was anemia that occurred in 28 patients and deep vein thrombosis occurred in 2. Severe toxicities ( $\geq$  grade 3) occurred in only 2 patients.

**Conclusions:** Estramustine phosphate showed over a 45% response rates with less morbidities. Estramustine-based chemotherapy can be considered as an option for the treatment of HRPC. However, larger randomized controlled trials for regimens combined with other efficacious agents are necessary to elucidate the efficacy of chemotherapy for HRPC. (**Korean J Urol 2007;48:684-690**)

**Key Words:** Prostate cancer, Chemotherapy, Estramustine, Etoposide, Dexamethasone

대한비뇨기과학회지  
제 48 권 제 7 호 2007

연세대학교 의과대학  
비뇨기과학교실, 비뇨의과학연구소

한경석\* · 조강수 · 이승환 · 홍성준

접수일자 : 2006년 10월 20일  
채택일자 : 2007년 5월 16일

교신저자: 홍성준  
연세대학교 의과대학  
비뇨기과학교실  
서울시 서대문구 신촌동 134  
☎ 120-752  
TEL: 02-2228-2315  
FAX: 02-312-2538  
E-mail: sjhong346@yumc.  
yonsei.ac.kr

\*현재 국립암센터 재직 중

### 서 론

전립선암은 전 세계에서 세 번째로 흔한 남성암이며, 미국의 경우 발생률이 가장 높은 남성암으로 폐암에 이어 두

번째로 높은 암 특이 사망률을 보인다.<sup>1</sup> 우리나라의 경우에도 전립선암은 남성암 중에서 가장 빠른 증가율을 보이고 있다.<sup>2</sup> 국소 전립선암의 경우에는 수술 또는 방사선 치료로 완치를 기대할 수 있으나 전이성 전립선암의 경우 고식적인 방법으로 남성호르몬 차단요법이 주된 치료로 시행되고

있다. 남성호르몬 요법은 초기에는 비교적 좋은 반응을 보이지만 시간이 경과하면서 전립선암 세포들이 남성호르몬 차단에 의해 세포고사 (apoptosis) 능력을 상실하게 되고, 더 이상 호르몬에 반응하지 않는 단계인 호르몬 불응 상태로 전환된다.<sup>3</sup> 호르몬 불응성으로 진행되는 전립선암 환자들의 평균 기대 생존율은 12개월 미만으로 예후가 매우 불량하다. 이에 호르몬 불응성 전립선암 환자들의 생존율을 향상시키기 위한 연구들이 1970년대부터 계속되어 오고 있다. 현재 임상에서는 다양한 항암제들이 단독 또는 병합 요법으로 투여되고 있으나 생존율의 향상에 대해서는 아직 명확하지 않다. 최근 Petrylak 등<sup>4</sup>이 시행한 대규모 무작위 임상연구에서 docetaxel과 estramustine을 병용 투여한 결과 mitoxantrone과 prednisolone의 병용 투여에 비해 유의한 생존 기간의 증가가 관찰되어 호르몬 불응성 전립선암의 치료로는 최초로 생존 기간의 연장을 입증한 바 있으나, 장기적인 생존율 향상을 위한 효과적인 약제 및 투약 방법들에 대한 연구는 계속되고 있다.

Estramustine phosphate는 estradiol 17-phosphate의 nitrogen mustard 유도체로서 미세관 (microtubule)의 억제 및 핵기질 (nuclear matrix)과의 결합을 통해 암세포에 세포독성을 나타내는 항암제이다.<sup>5,6</sup> 실험 연구에서 estramustine은 암세포에 대해 매우 효과적인 세포독성을 나타내는 것으로 보고된 바 있다.<sup>5,6</sup> 실제 임상에서 estramustine은 호르몬 불응성 전립선암 환자에서 어느 정도 효과를 보이는 것으로 인정되고 있으나, 보고에 따라 다양한 차이를 보이고 있다.<sup>7,8</sup> 대체로 호르몬 불응성 전립선암에서 estramustine 단독 치료의 효과는 제한적이며, 최근에는 이러한 estramustine의 치료효과를 높이기 위해 다른 항암제와 병합하여 투여하는 경우가 많다. Estramustine과 마찬가지로 핵기질에 결합하여 세포독성을 나타내는 약제인 etoposide와의 병용 용법과 미세관에 작용하는 약제인 vinblastine 또는 taxanes과의 병용 요법들이 estramustine 단독 요법에 비해 긍정적인 결과들을 보여주고 있다.<sup>9</sup>

저자들은 호르몬 불응성 전립선암 환자를 대상으로 estramustine을 기본으로 하는 단독 항암화학요법과 estramustine에 etoposide 또는 dexamethasone을 추가한 병용 요법의 효과 및 부작용에 대해서 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

세브란스 병원에서 호르몬 불응성 전립선암으로 진단 받은 환자를 대상으로 estramustine을 기본으로 하는 항암화학요법의 효과 및 부작용을 평가하기 위한 후향적 연구를 시행하였다. 호르몬 불응성 전립선암은 2005년 EAU 지침에

따라 혈청 테스토스테론치가 거세 수준임에도 PSA 수치가 상승하거나 병변이 진행하여 항안드로겐 제제를 최소 4주 이상 끊거나 2차 호르몬 치료를 했음에도 불구하고 2주 간격으로 측정된 PSA 수치가 연속 3회 증가하거나 방사선학적으로 측정 가능한 병변이 있는 경우 병변이 새로 발생하거나 그 크기가 증가하는 경우로 정의하였다.

2000년 1월부터 2004년 6월 사이에 estramustine을 기본으로 하는 항암화학요법을 시행 받은 호르몬 불응성 전립선암 환자 중 이전에 다른 종류의 항암제의 치료 경험이 없는 38명을 대상으로 하였다. 환자들은 estramustine을 기본으로 하는 항암화학요법을 시행받았으며 남성호르몬 억제 요법은 중단하였다. 이 중 PSA가 측정되지 않거나 추적관찰이 되지 않았던 5명이 제외되었다. Estramustine을 단독으로 투여 받은 이들은 모두 11명 (1군), estramustine과 etoposide를 병합하여 투여 받은 이들은 12명 (2군), 마지막으로 estramustine과 dexamethasone을 병합하여 투여 받은 이들은 10명 (3군)이었다. 모든 환자는 경구 estramustine (Estracyt, Pharmacia, 한국) 420mg을 하루 3회씩 매일 복용하였으며, 2군의 환자들 경우 estramustine 복용과 함께 경구 etoposide (Lastet, 동아제약, 한국) 50mg을 하루 1회씩 매일 복용하였다. 3군의 환자들은 estramustine 복용과 함께 경구 dexamethasone (Dexamethasone, 유한메디카, 한국) 2mg을 하루 1회씩 매일 복용하였다. 병의 진행이 관찰되는 경우 투여 중인 약물을 중단하였다. 3등급 이상의 독성이 발생한 경우 항암 약물의 투여를 중단하였으며 이로부터 완전히 회복된 후 다시 투여를 시작하였다. 심부정맥혈전 또는 혈전색전증이 발생한 경우에는 estramustine의 투여를 완전히 중단하였다. Estramustine의 투여가 완전히 중단된 경우 이후 환자의 상태에 따라 전신 상태가 양호한 경우 docetaxel을 기본으로 한 항암화학요법을 시행하였고 전신 상태가 불량하거나 환자가 더 이상의 항암 치료를 원하지 않는 경우 통증 등에 대한 보존적 요법을 유지하였다.

추적 관찰 중 주기적으로 신체 검사, 단순흉부촬영, 골주사, 복부 골반 전산화단층촬영 및 혈액검사를 실시하였다. 혈청 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA)은 4주 이상의 간격을 두고 주기적으로 측정하였다. 치료에 대한 반응 평가로 혈청 PSA 수치의 변화 및 방사선학적 검사에서 측정 가능한 병변의 변화를 측정하였다. 혈청 PSA 수치는 치료 시작 전 PSA 수치를 기준으로 PSA 수치가 최소 4주 이상 4ng/ml 이하로 유지되는 경우를 완전 관해 (complete response), PSA 수치가 치료 전 수치에서 50% 이상 감소한 경우를 부분 관해 (partial response)라고 정의하였고, 완전 관해 및 부분 관해를 합쳐 반응이라 하였으며, 완전 관해, 부분 관해, 불변을 합쳐 무진행이라 하였다. PSA 수치가

치료 전에 비하여 50% 미만으로 감소하거나, 20% 미만으로 증가한 경우를 불변 (stable disease)이라 하였으며, PSA 수치가 20% 이상 증가한 경우를 진행 (progressive disease)으로 하였다. 한편, 불변 및 진행에 해당하는 경우를 무반응이라고 정의하였다. 진행까지의 기간 (time to progression)은 항암 약물 투여 시작 시점에서부터 진행으로 판정된 시점까지로 하였다. 방사선 검사에서 측정 가능한 경우 반응은 세계보건기구 판정기준 (WHO criteria)에 따라 평가되었

다.<sup>10</sup> 또한 약물 투여 시 발생한 이상 반응 및 부작용은 세계 보건기구 독성 판정기준에 따라 평가되었다.<sup>10</sup>

연구 대상의 나이, 치료 전 PSA 수치, Gleason 점수, 임상적 병기, 골전이 유무 및 Eastern Cooperative Oncology Group 신체수행지수 (ECOG performance status) 등과 치료에 대한 반응 및 합병증을 조사하였다. 각 군에 따른 임상적, 병리학적 특성의 분포와 반응률의 차이는 chi-square test 및 Kruskal-Wallis test를 이용하여 비교하였다. 무진행 생존기

**Table 1.** Patients' characteristics

	No. of patients (%)				p-value
	Group 1	Group 2	Group 3	Total	
ECOG performance status					0.967*
0 or 1	5 (45.5)	5 (41.7)	4 (40.0)	14 (42.4)	
≥2	6 (54.5)	7 (58.3)	6 (60.0)	19 (57.6)	
Gleason score					0.980*
≤7	3 (27.3)	4 (33.3)	3 (30.0)	10 (30.3)	
≥8	8 (72.7)	8 (66.7)	7 (70.0)	23 (69.7)	
Clinical T stage					0.991*
Confined	3 (27.3)	2 (16.7)	2 (20.0)	7 (21.2)	
Unconfined	8 (72.7)	10 (83.3)	8 (80.0)	26 (78.8)	
Bone metastases					0.991*
Present	10 (90.9)	11 (91.7)	9 (90.0)	30 (90.9)	
Absent	1 (9.1)	1 (8.3)	1 (10.0)	3 (9.1)	
Prior treatments					
Radical surgery	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Radiation therapy	2 (18.2)	3 (25.0)	2 (20.0)	7 (21.2)	
Medical castration	11 (100.0)	12 (100.0)	10 (100.0)	33 (100.0)	
Surgical castration	1 (9.1)	2 (16.7)	1 (10.0)	4 (12.1)	
Median age (years)	72 (54-83)	72 (54-79)	66 (61-83)	73.5 (66-82)	0.184 <sup>†</sup>
Median PSA (ng/ml)	97.3 (3.1-838.0)	53.8 (8.4-345.6)	240.2 (9.7-838.0)	84.2 (3.1-600.0)	0.170 <sup>†</sup>

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PSA: prostate-specific antigen, \*Fisher's exact test was used for categorical data analysis, <sup>†</sup>Kruskal-Wallis test was used for non-parametric data analysis.

**Table 2.** Prostate-specific antigen (PSA) response

PSA response	No. of patients (%)				p-value
	Group 1	Group 2	Group 3	Total	
Responder	4 (36.4)	5 (41.7)	7 (70.0)	16 (48.5)	0.249*
Complete response	2 (18.2)	1 (8.4)	2 (20.0)	5 (15.2)	
Partial response	2 (18.2)	4 (33.3)	5 (50.0)	11 (33.3)	
Non-responder	7 (63.6)	7 (58.3)	3 (30.0)	17 (51.5)	
Stable disease	5 (45.5)	3 (25.0)	1 (10.0)	9 (27.3)	
Progressive disease	2 (18.1)	4 (33.3)	2 (20.0)	8 (24.2)	
Total	11 (100.0)	12 (100.0)	10 (100.0)	33 (100.0)	

\*Fisher's exact test was used for categorical data analysis.

간 및 전체 생존기간은 Kaplan-Meier법을 이용하여 추정하였고, 각각의 군에 따른 차이는 log-rank test를 이용하여 비교하였다. 모든 통계학적 분석은 윈도우즈용 SPSS version 12.0을 이용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

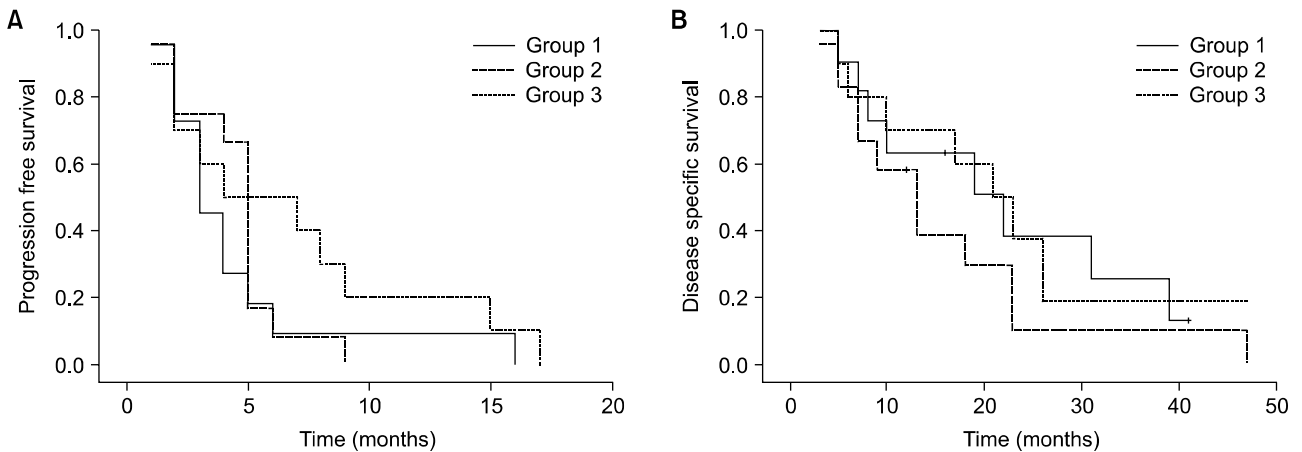
**결 과**

총 연구 대상 33명의 나이의 중위값은 72세 (54-83)였으며, estramustine을 기본으로 하는 항암화학요법을 시행 후 추적 기간은 17개월 (5-47)이었다. 대상의 ECOG 신체수행지수는 1 이하가 14명 (42.4%)이었으며, Gleason 점수는 23명 (69.7%)이 8점 이상이었다. 대상의 90.9% (30명)에서 골전이 병변이 동반되었으며, estramustine 치료 전 PSA 수치는 97.3 ng/ml (3.1-838.0)였다. ECOG 신체수행지수, Gleason 점수, 치료 시작 전 PSA 수치, 임상적 T 병기, 골전이 유무 및 이전 치료의 종류에 있어서 세 군은 유의한 차이를 보이지

않았다 (Table 1).

전체 대상 중에서 부분관해 또는 완전관해로 치료의 반응을 보인 환자가 16명으로 48.5%로 나타났으며, 17명 (51.5%)은 치료에 반응을 보이지 않았다. Estramustine 단독 투여군인 1군의 PSA 반응률은 36.4%였으나, estramustine에 etoposide나 dexamethasone을 병합 투여했던 2군이나 3군의 PSA 반응률은 각각 41.7%와 70.0%로 병용 요법에서 PSA 반응률이 높은 것으로 나타났으나 유의한 차이는 없었다 (p=0.249) (Table 2).

전체 대상 모두가 추적기간 중 PSA 진행이 관찰되었으며, estramustine 치료 시작 후부터 PSA 진행까지의 기간의 중위값은 5개월 (1-16)이었다. 각각의 군에 따른 무진행 생존기간의 중위수는 1군, 2군 및 3군의 순으로 각각 5개월 (1-16), 5.5개월 (2-9) 및 5개월 (1-12)이었으며 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (p=0.734) (Fig. 1A). 또한 대상 환자 중 26명 (78.8%)이 암 관련으로 사망하였으며, 전체 대상의 1년 및 2년 생존율은 각각 63.6% 및 27.6%로 나타났



**Fig. 1.** Kaplan-Meier cumulative survival analyses according to the treatment groups. (A) Progression-free survival curves were not statistically different by the log rank test (p=0.734). (B) The disease-specific survival curves were not statistically different by the log rank test (p=0.686).

**Table 3.** Overall toxicity of estramustine based chemotherapy

Toxicity	No. of patients (%)				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	27 (81.8)	3 (9.1)	2 (6.1)	1 (3.0)	0 (0.0)
Anemia	5 (15.2)	20 (60.6)	7 (21.2)	1 (3.0)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	30 (90.9)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea/Vomiting	28 (84.9)	4 (12.1)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anorexia	25 (75.8)	5 (15.2)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Edema	30 (87.9)	4 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspnea	32 (97.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 4. Toxicity of estramustine based chemotherapy among the groups

Toxicity	No. of patients (%)			p-value
	Group 1	Group 2	Group 3	
Neutropenia	2 (18.2)	3 (25.0)	1 (10.0)	0.649
Anemia	9 (81.8)	11 (91.7)	8 (80.0)	0.688
Thrombocytopenia	1 (9.1)	2 (16.7)	0 (0)	0.274
Nausea/Vomiting	1 (9.1)	3 (25.0)	1 (10.0)	0.504
Anorexia	3 (27.3)	3 (25.0)	2 (20.0)	0.923
Edema	1 (9.1)	2 (16.7)	1 (9.1)	0.836
Dyspnea	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0.292

다. 한편 각각의 치료군에 따른 생존율의 차이는 없었다 ( $p=0.686$ ) (Fig. 1B).

약물 치료에 대한 독성으로는 빈혈이 28명 (84.8%)으로 가장 빈도가 높았으나, 1명을 제외하고는 2등급 이하의 독성으로 비교적 경미한 독성이었다. 그 외의 혈액학적 독성으로 백혈구 감소증이 6명 (18.2%), 혈소판 감소증이 3명 (9.1%)에서 관찰되었다. 3등급의 독성은 estramustine과 etoposide 병합 요법을 받은 이들 중에 호중구 감소증과 빈혈이 각각 1명씩 발생하였으며 보충 요법을 통해 정상화되었다. 부종은 4명에서 관찰되었는데 안면 부종 및 하지 부종이 각각 1명 및 3명이었다 (Table 3). 하지 부종을 호소한 3명에서 혈관 도플러 초음파를 시행하였으며, 이들 중 2명에서 심부 정맥 혈전증이 진단되어 복용 중인 항암제를 중단하고 항응고 치료를 시작하였다. 이후 추적 관찰에서 정맥 혈전증의 진행이나 이로 인한 추가의 합병증은 관찰되지 않았다. 빈혈, 백혈구 감소증, 오심, 구토는 2군에서 많았고 3군에서 적었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 4). 심부정맥혈전을 보인 2명의 환자를 제외하고 항암제로 인한 독성으로 투약을 중지한 경우는 없었다.

## 고 찰

전립선암이 호르몬 불응 상태로 진행하는 경우 항암 화학요법에 대한 반응은 좋지 않으며 다른 뚜렷한 치료 방법이 없는 상태로 평균 생존율은 12개월에 불과하다. 현재 여러 항암제 또는 호르몬 제제들이 호르몬 불응성 전립선암을 치료하기 위해 사용되고 있으나 생존 기간을 효과적으로 향상시킬 수 있는 약제 및 투여 방법은 아직까지 개발되지 못하고 있는 실정이다. 그 동안 주로 연구되었던 항암제는 estramustine, mitoxantrone, prednisolone, docetaxel 등으로 여러 연구에서 호르몬 불응성 전립선암에서 PSA 반응률이나 무진행 생존기간을 유의하게 증가시키는 것으로 보고되었다. 그러나 호르몬 불응성 전립선암에 대한 단일 항암 화

학요법의 결과는 대체로 만족스럽지 못하였으며, 생존 기간을 효과적으로 증가시킨 경우는 거의 없었다. 최근에는 여러 항암제와 서로 다른 투여 방법을 적용시킨 병합 요법에 대한 연구들이 진행되고 있다.<sup>11</sup>

Estramustine phosphate는 현재 호르몬 불응성 전립선암의 병합 화학요법에 주로 사용되는 항암제로 전이성 전립선암의 치료로는 최초로 미국 FDA의 공식 승인을 받은 바 있다. Estramustine은 미세관을 억제하는 세포독성 효과와 에스트로겐으로서의 호르몬 효과를 모두 가지고 있는데, 두 기전 중에 어떤 기전이 호르몬 불응성 전립선암의 억제에 작용하는지는 분명하지 않다. 단일 제제로 estramustine은 호르몬 불응성 전립선암에 대해 다양한 반응률 (14.48%)을 보이는데,<sup>7,8</sup> Iversen 등<sup>8</sup>은 호르몬 불응성 환자들에게 estramustine을 단독으로 매일 경구 투약한 결과 위약 군에 비해 진행까지의 기간이나 생존율에 있어 유의한 차이를 발견하지 못하였다. Estramustine 단독 요법에 대한 대부분의 무작위 임상 시험들은 진행까지의 기간이나 생존율에 있어서 유의한 차이를 보여주지 못하였다.<sup>9</sup> 이에 estramustine과 유사한 기전의 항암제인 etoposide, vinblastine, vinorelbine, taxanes 등을 estramustine과 병용 투여하여 상승 효과 (synergistic effect)를 얻고자 하는 연구들이 진행되었다.<sup>5,12,13</sup> 이러한 연구에서 PSA 반응률은 대체로 50% 이상으로 양호하였으나 이에 반해 반응 기간은 평균 6개월에 불과하였다. 그러나 최근 Hudes 등<sup>13</sup>은 호르몬 불응성 전립선암 환자들에 대한 3상 시험에서 estramustine과 vinblastine을 병용 투여하였을 때 vinblastine 단독 투여에 비해 생존율의 차이는 없지만 진행까지의 기간에 있어 유의한 차이를 보여 주었으며 (3.7개월 대 2.2개월,  $p<0.001$ ), 최근에 발표된 최종 보고에서는 생존 기간의 경계선상의 유의한 증가를 보고하였다 (12.5개월 대 9.4개월,  $p=0.051$ ).<sup>14</sup> 또한 docetaxel을 기본으로 하는 서로 다른 두 가지 대규모 3상 임상시험에서도 호르몬 불응성 전립선암 환자들의 생존 기간의 연장이 보고되었는데, 먼저 TAX 327 연구<sup>15</sup>에서는 prednisolone을 매일 복용하면

서 3주 간격으로 docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>을 투여 받은 경우 mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup>을 투여 받은 경우보다 평균 생존 기간이 유의하게 증가하였으며 (18.9개월 대 16.5개월, p=0.009), Southwest Oncology Group-9916의 연구<sup>4</sup>에서는 docetaxel과 estramustine을 병합하는 경우 mitoxantrone과 prednisolone을 병합하는 경우보다 유의하게 생존 기간이 증가하였다 (17.5개월 대 15.6개월, p=0.02).

Etoposide는 estramustine과 마찬가지로 미세관을 억제하여 세포 독성을 나타내는 항암제로 단일 제제로는 호르몬 불응성 전립선암에 대해 효과적이지 못한 것으로 알려져 있으나, 같은 기전의 estramustine과 병용 투여함으로써 서로 상승 작용을 나타낼 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>11,12,16</sup> Estramustine과 etoposide의 경구 병용 투여에 대한 대규모 무작위 임상시험은 아직까지 진행된 바가 없다. 그러나 최근 진행된 장기간의 2상 임상 시험의 보고에서 나타난 PSA 반응률은 54.7%였으며, 진행까지의 기간 및 생존율은 평균 7.4개월 및 평균 18.4개월이었다.<sup>12</sup> 본 연구에서 estramustine과 etoposide 병용 투여 시 PSA 반응률은 41.7%였으며, 무진행 생존기간은 4.5개월로 estramustine 단독 투여와 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않았다.

한편, 호르몬 불응성 전립선암의 치료에서 glucocorticoid의 역할에 대해서는 여러 가지 논란이 있는데, prednisolone 또는 hydrocortisone은 단독으로 50% 이상의 PSA 반응률을 보일 수 있으며 통증이나 삶의 질에서 효과를 나타낸다고 알려져 있다.<sup>17</sup> Glucocorticoid는 ACTH의 생산을 억제하여 부신에서 생산되는 남성호르몬을 억제하는 효과가 있으며 그 외에도 세포 내 성장과 생존의 기전을 억제하는 세포 독성 효과를 가지고 있다. Dexamethasone은 호르몬 불응성 전립선암에서 중요한 인자로 생각되는 IL-6와 nuclear factor  $\kappa$  B (NF  $\kappa$  B)를 감소시키는 것으로 밝혀졌다.<sup>18</sup> 그러나 대부분의 임상 연구에서는 합병증의 감소 측면에서 실험군과 대조군에 모두 glucocorticoid를 사용하여 그 효과를 정확히 알기가 어렵다. 본 연구에서 estramustine과 dexamethasone 병용 투여가 estramustine 단독 투여에 비해 PSA 반응률 (70.0% 대 36.4%)에 있어서 수치상으로 명백한 차이를 보이고 있었으나, 역시 대상 인원이 적어 통계학적인 유의성을 확인할 수 없었다.

본 연구는 후향적인 연구이며 적은 인원을 대상으로 하여 estramustine을 기본으로 하는 요법 간의 결과의 차이를 통계적으로 비교하는 데에는 한계가 있었다. 그러나 아직까지 국내에는 estramustine을 투여 받은 호르몬 불응성 전립선암 환자들의 자료가 없어 이들의 반응에 대한 자료가 될 수 있을 것으로 기대한다. 앞서 기술한 연구들과 본 연구의 결과를 종합하여 볼 때, 병합요법으로서 estramustine은

호르몬 불응성 전립선암 환자들의 생존 기간을 향상시킬 수 있는 가능성이 있으며, estramustine 단독요법보다는 다른 효과적인 약제와의 병합요법을 통해 더욱 좋은 반응을 기대해 볼 수 있겠고, estramustine과 병합할 수 있는 항암 약제로는 대규모 연구를 통해서 생존율의 향상이 입증된 바 있는 vinblastine이나 docetaxel과의 병합이 보다 적절할 것으로 보인다. 투여 스케줄과 및 용량에 대한 연구는 앞으로 계속되어야 할 것으로 보인다.

한편, Hudes 등<sup>13</sup>은 estramustine 투여 시 통증의 빈도가 감소된다고 보고하였으나, 대체로 estramustine은 통증이나 전신 상태에는 별다른 영향을 미치지 못하는 것으로 알려져 있으며, 일반적으로 위장관계 부작용이나 여성형 유방증, 유방통, 하지 부종, 심혈관계 사망 등의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>8,13,19,20</sup> 치료 용량에서 estramustine은 심각한 혈색전증의 위험을 증가시킬 수 있는데 이전의 보고들에서는 6-20%에서 혈색전증이 발생하였다.<sup>4,21,22</sup> 본 연구에서는 estramustine을 기본으로 하는 항암화학요법을 투여 받은 환자들 중 심각한 합병증이 나타난 경우는 거의 없었으며 비교적 내약성이 양호하였다. 그러나 이전 연구들에서 보고된 바와 마찬가지로 본 연구에서도 6.1% (2명)에서 혈색전증이 발생하였으며, 이는 호르몬 불응성 전립선암 환자의 평균적인 혈색전증 발생률보다 높았다. 혈색전증의 발생 및 이로 인한 합병증의 감소를 위해 estramustine 투여 전 또는 투여 중에 warfarin이나 aspirin을 이용한 예방적 항응고 치료가 제안되기도 하나 그 효과가 명확하게 입증되어 있지는 않다.<sup>23,24</sup> 따라서 estramustine 투여 기간 동안에는 주기적으로 혈색전증의 증후에 대한 주의 깊은 관찰과 추적 관찰이 필요할 것으로 생각하며, 혈색전증의 발생 시 적극적인 항응고제 치료를 통해 합병증을 최소화해야 할 것으로 보인다.

## 결 론

호르몬 불응성 전립선암 환자에서 estramustine phosphate를 기본으로 하는 항암화학요법은 45% 이상의 PSA 반응률이 관찰되었으며, 호르몬 불응성 전립선암 환자에 있어서 일차항암화학요법으로 시도해 볼 수 있는 약제라고 생각된다. 그러나 estramustine과 etoposide 또는 dexamethasone과의 병용요법의 효용성을 확인하기 위해서는 보다 충분한 대상을 통한 연구가 필요할 것으로 보인다. 한편, estramustine을 기본으로 하는 항암화학요법에서 심각한 독성은 드물었으나, 심부 정맥 혈전증 등이 발생할 수 있어 이러한 부작용의 발생 여부에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다.

## REFERENCES

1. Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101:3-27
2. Ministry of Health and Welfare, 2004 Annual Report of the Central Cancer Registry in Korea. 2005
3. Shin JS, Choi HJ, Choi YS, Chai SE, Choi HY. Predictive factor for the early progression of androgen independent prostate cancer in intermittent androgen deprivation therapy. *Korean J Urol* 2004;45:858-64
4. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain HA, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20
5. Hudes G, Greenberg R, Krigel RL, Fox S, Scher R, Litwin S, et al. Phase-II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1754-61
6. Hartley-Asp B, Kruse E. Nuclear protein matrix as a target for estramustine-induced cell death. *Prostate* 1986;9:387-95
7. Yagoda A, Smith JA Jr, Soloway MS. Phase II study of estramustine phosphate in advanced hormone refractory prostate cancer with increasing prostate specific antigen levels. *J Urol* 1991;145(Suppl):384
8. Iversen P, Rasmussen F, Asmussen C, Christensen IJ, Eickhoff J, Klarskov P, et al. Estramustine phosphate versus placebo as second line treatment after orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer: DAPROCA study 9002. Danish Prostatic Cancer Group. *J Urol* 1997;157:929-34
9. Winquist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC Cancer* 2006;6:112
10. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winker A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14
11. Pienta K, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, Appel C, et al. Phase-II study of estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994;12:2005-12
12. Berruti A, Fara E, Tucci M, Tarabuzzi R, Mosca A, Terrone C, et al. Oral estramustine plus oral etoposide in the treatment of hormone refractory prostate cancer patients: a phase II study with a 5-year follow-up. *Urol Oncol* 2005;23:1-7
13. Hudes G, Einhorn L, Ross E, Balsham A, Loehrer P, Ramsey H, et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999;17:3160-6
14. Hudes G, Ross E, Roth B. Improved survival for patients with hormone-refractory prostate cancer receiving estramustine-based antimicrotubule therapy: final report of a Hoosier oncology group and Fox Chase network phase III trial comparing vinblastine and vinblastine plus estramustine phosphate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(Suppl):177, abstract 704
15. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12
16. Hussain MH, Pienta KJ, Redman BG, Cummings GD, Flaherty LE. Oral etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 1994;74:100-3
17. Armstrong AJ, Carducci MA. Chemotherapy for advanced prostate cancer. In: Kirby RS, Partin AW, Feneley M, Parsons JK, editors. *Prostate cancer. Principles and practice*. 1st ed. London: Taylor&Francis; 2006;989-1003
18. Nishimura K, Nonomura N, Satoh E, Harada Y, Nakayama M, Tokizane T, et al. Potential mechanism for the effects of dexamethasone on growth of androgen-independent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1739-46
19. Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L. High-dose medroxyprogesterone acetate versus estramustine in therapy-resistant prostatic cancer: a randomised study. *Br J Urol* 1991;68:67-73
20. de Kernion JN, Murphy GP, Priore R. Comparison of flutamide and Emscyt in hormone-refractory metastatic prostatic cancer. *Urology* 1988;31:312-7
21. Tay MH, Nakabayashi M, Oh WK. Management of hormone refractory prostate cancer. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FM, Linehan WM, editors. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Williams&Wilkins; 2006;341-52
22. Lubiniecki GM, Berlin JA, Weinstein RB, Vaughn DJ. Thromboembolic events with estramustine phosphate-based chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: results of a meta-analysis. *Cancer* 2004;101:2755-9
23. Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, Laufer M, Zahurak M, Eisenberger MA, et al. Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma. *Cancer* 2002;94:1457-65
24. Oh WK, Halabi S, Kelly WK, Werner C, Godley PA, Vogelzang NJ, et al. A phase II study of estramustine, docetaxel, and carboplatin with granulocyte-colony-stimulating factor support in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: Cancer and Leukemia Group B 99813. *Cancer* 2003;98:2592-8