세포독성 항암화학요법을 받을 수 없는 환자에서의 Estramustine Phosphate 단독요법

¹중앙보훈병원 비뇨의학과, ²을지대학교 의과대학 을지병원 비뇨의학과

류재현¹ · 김상진¹ · 김윤범¹ · 정태영¹ · 문경태² · 조정만² · 유탁근²

Estramustine Phosphate Monotherapy in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Who Cannot Receive Cytotoxic Chemotherapy

Jae Hyun Ryu¹, Sang Jin Kim¹, Yun Beom Kim¹, Tae Young Jung¹, Kyong Tae Moon², Jeong Man Cho², Tag Keun Yoo²

¹Department of Urology, Veterans Health Service Medical Center, Seoul, Korea

²Department of Urology, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To investigate whether estramustine phosphate (EMP) monotherapy is applicable to castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients who cannot receive cytotoxic chemotherapy.

Materials and Methods: This retrospective single-arm study was conducted in CRPC patients who had not experienced cytotoxic chemotherapy and received EMP monotherapy (560 mg/day) at 2 institutions from 2008 to 2017. We analyzed prostate-specific antigen (PSA) responses, overall survival, and adverse effects of EMP treatment.

Results: A total of 28 patients were analyzed. A reduction in serum PSA was observed in 11 patients (39.3%). Seven cases (25.9%) achieved more than 25% reduction of PSA, and 5 of them (18.5%) experienced more than 50% reduction. Median overall survival was 23 months (interquartile range, 10–60 months). Multivariable analyses demonstrated that low level of PSA at diagnosis of CRPC and long duration of prior androgen deprivation therapy were independent favorable factors predicting long-term overall survival. Adverse effects were edema (n=2; grade 2), nausea/vomiting (n=1; grade 2), gynecomastia (n=1; grade 2), and dyspnea (n=1; grade 1). Neither thromboembolic event nor grade 3–5 toxicity was observed. There was no discontinuation caused by side effects of EMP.

Conclusions: EMP monotherapy could be considered as a safe treatment option with some effectiveness for CRPC patients who did not undergo cytotoxic chemotherapy. EMP is not generally recommended anticancer drug in the current guidelines for CRPC, but EMP monotherapy is thought to have an alternative role when a standard treatment cannot be selected due to patient's age, health condition, or comorbidity. (Korean J Urol Oncol 2020;18:140-146)

Key Words: Castration-resistant prostatic neoplasm · Estramustine

Received April 15, 2020, Revised May 28, 2020,

Accepted May 29, 2020

Corresponding Author: Tae Young Jung

Department of Urology, Veterans Health Service Medical Center,
53, Jinhwangdo-ro 61-gil, Gangdong-gu, Seoul 05368, Korea

E-mail: urodoct@hotmail.com

Tel: +82-2-2225-1739, Fax: +82-2-2225-1960

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4634-3370>

• This study was supported by a VHS Medical Center Research Grant, Republic of Korea (grant number: VHS MC19013).

서론

진행성 전립선암에서 남성호르몬차단요법(androgen deprivation therapy, ADT)은 전이 소견이 있는 경우, 근치적 치료 이후 재발 소견을 보이는 경우, 다른 동반질환으로 적극 치료가 어려운 경우, 여명이 길지 않은 경우 등 다양한

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2020 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

임상 상황에서 사용되고 있다. 사용 초기에는 대개 전립선 특이항원(prostate-specific antigen, PSA)을 포함한 임상지표와 관련 증상의 호전을 보이지만, 많은 환자에서 결국 이 효과는 일시적이며 다음 치료를 요하게 된다. 남성호르몬억제(antiandrogen withdrawal)이나 2차 항남성호르몬(secondary antiandrogen)제제를 사용해볼 수도 있으나, 전립선암의 특성에 따라 상당수에서 결국 거세저항성전립선암(castration-resistant prostate cancer, CRPC)으로 진행되며 이 경우 앞선 치료방식과 완전히 다른 접근을 시도해야 한다.¹

전이성 CRPC (metastatic CRPC; M1 CRPC)에서 docetaxel 기반의 항암화학요법은 전통적인 표준치료로 인정 받아왔지만 탈모증, 진신부종, 진신무력감, 소화기장애, 호중구감소증, 혈소판감소증, 감각신경병증, 급성호흡기곤란증후군 등의 합병증을 초래할 수 있다는 우려를 가지고 있다.^{2,5} 초고령이거나 건강 상태가 불량한 경우 또는 동반질환으로 인해 현실적으로 항암화학요법을 적용하기 어려운 임상 상황을 어렵지 않게 접하게 된다. 최근 abiraterone이나 enzalutamide와 같이 docetaxel에 비해 부작용이 적은 남성호르몬수용체 작용약물들이 출시되어 M1 CRPC의 치료 옵션에 포함되어 있다.² 비전이성 CRPC (nonmetastatic CRPC; M0 CRPC)의 경우 ADT를 유지하면서 PSA 배가시간(PSA doubling time, PSADT)에 따라 PSADT가 10개월을 초과하면 관찰요법(observation)을, 10개월 이하이면 apalutamide, darolutamide, enzalutamide를 우선적으로 고려해볼 수 있는데² 이 중 enzalutamide만 현재 국내에서 사용 가능하다. 그러나 앞서 언급한 abiraterone이나 enzalutamide는 국내 의료보험 체계에서 항암화학요법 경험에 없는 환자에게 완전한 급여 적용을 할 수 없다는 한계를 가지고 있다.

Estramustine phosphate (EMP)는 항남성호르몬 효과를 보이는 estradiol과 항유사분열의(antimitotic) 성질을 갖는 nitrogen mustard의 복합체로, 두 가지 효과를 모두 명확히 가지고 있기 때문에 전립선암 치료에 효과가 있을 것으로 기대되어 널리 사용되었던 경구용 항암제이다.^{6,7} 현재 전립선암 진료지침의 약물치료는 생식선자극호르몬방출호르몬 작용제(gonadotropin-releasing hormone agonist; GnRH agonist)나 항남성호르몬제제(antiandrogen) 그리고 세포독성 항암화학요법 등이 주를 이루고 있으며 EMP가 추천약물에 포함되어 있는 경우는 찾아볼 수 없다. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 진료지침에서는 M1 CRPC 환자에서 EMP를 권고하지 않고 있는데 이는 EMP와 docetaxel을 병합하여 치료한 경우 혈전색전증 위험이 높아진다는 연구에 기반하였기 때문이며,^{2,8} 이것만으로 전립선암에 대한 EMP의 단독효과를 부정하기에는 다소 무리가

있어 보인다. 일부 연구자들은 EMP 단독요법이 CRPC에 미치는 영향을 알아보았으며, 종양학적 호전과 부작용 측면 모두에서 비교적 양호한 결과를 보고하였다.^{6,9-11}

EMP 단독요법은 여러가지 이유로 국내 연구에서 찾아보기 매우 어려운 주제이며, 이 논문 저자들은 세포독성 항암화학요법의 적용이 어려웠던 국내 CRPC 환자에서의 EMP 단독요법을 분석하여 치료의 적절성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2008년부터 2017년까지 2개 병원에서 CRPC 진단을 받고 세포독성 항암화학요법 경험 없이 EMP 단독요법을 받은 환자의 병원기록을 후향적으로 조사하였으며, 이는 중앙보훈병원 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 거쳐 진행하였다(IRB No. 2018-11-005). 이 연구에서는 원격전이 여부에 관계 없이(M0 CRPC와 M1 CRPC를 모두 포함) 다음의 CRPC 기준을 충족시키는 환자를 분석에 포함시켰다.

(1) ADT 중 혈청 테스토스테론 수치가 50 ng/dL 미만일 것 그리고

(2) PSA 진행 또는 영상의학적 진행을 동반할 것

i. PSA 진행: 3주 이상의 간격을 두고 시행한 검사에서 PSA 수치가 최저치(nadir)로부터 최소 25% 이상 상승하고 그 절대치가 2 ng/mL 이상 상승하는 경우¹² 또는 ii. 영상의학적 진행: 2개 이상의 새로운 뼈 병변이 관찰되거나 1개 이상의 연조직 병변이 관찰되는 경우¹³

EMP 치료 전에 전립선암 또는 다른 악성종양에 대해 세포독성 항암화학요법을 받은 경험이 있는 경우, EMP와 세포독성 항암화학요법을 동시 치료로 시행 받은 경우는 환자군에서 제외하였다. EMP는 매일 560 mg을 2회에 나누어 복용하였으며, 일부에서는 혈전색전증 부작용을 예방하기 위해 aspirin 100 mg도 함께 복용하였다. EMP 부작용이 발생한 경우 필요에 따라 감량하였으며, 이 경우 분석환자군에서 제외하지는 않았다. EMP 복용시점의 PSA를 넘어 지속적인 상승추세를 보이거나 영상의학적 진행을 보이는 경우 EMP의 효과가 없다고 판단하고 복용을 중단하였는데, 이후 치료는 담당의의 판단에 따라 docetaxel 요법 또는 보존적 치료를 선택하였다. 두 명의 환자를 제외한 대부분의 환자들에서 ADT 병합치료가 이루어지지 않았다.

병원기록을 통해 환자의 나이, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행도, PSA 수치, Gleason 점수를 포함한 조직검사 결과, 전이 여부를 포함한 임상적 병기, EMP 이전 전립선암 치료, 항혈전제 복용, 생존 여부, 부작용 등을 평가하였다. EMP 복용 후 PSA 감소 여부 및 EMP

복용 시작일로부터의 전체생존율(overall survival)과 같은 종양학적 결과 그리고 EMP 치료의 부작용 종류 및 독성 정도를 주요하게 분석하였다. 부작용에 대한 평가는 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.0 버전에 기반하였다.

이 연구는 단일군(single-arm) 조사에 의한 것이므로 임상 인자의 비율 제시를 위해 대부분 빈도분석에 의한 기술통계를 사용하였다. 전체생존율 분석의 경우 Kaplan-Meier 방법을 사용하였고, 전체생존율에 영향을 미치는 예측 인자를 조사하기 위해 다변량 Cox 회귀분석을 사용하였다. 통계프로그램은 SPSS 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 모든 분석에서 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

Table 1. Baseline characteristics at diagnosis of CRPC

Characteristic	Value
Age (yr)	
<60	1 (3.6)
60-69	4 (14.3)
70-79	12 (42.9)
80-89	11 (39.3)
ECOG performance status	
1	8 (28.6)
2	13 (46.4)
3	7 (25.0)
PSA (ng/mL)	
<20	15 (53.6)
20-50	3 (10.7)
50-100	2 (7.1)
100-500	8 (28.6)
Metastasis at diagnosis of CRPC	
M0 (no metastasis)	10 (35.7)
M1 (metastasis)	18 (64.3)
Basis for diagnosis of CRPC	
PSA progression only	23 (82.1)
New bone lesions	5 (17.9)
Prior ADT	
CAB	27 (96.4)
GnRH agonist monotherapy	1 (3.6)
Duration of prior ADT (mo), median (range)	39 (18.5-84.3)
Antithrombotic agent	
Absent	15 (53.6)
Present	13 (46.4)

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated.

CRPC: castration-resistant prostate cancer, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PSA: prostate-specific antigen, ADT: androgen deprivation therapy, CAB: combined androgen blockade, GnRH: gonadotropin-releasing hormone.

결 과

총 28명의 환자가 분석되었다. CRPC 진단 당시 70세 이상이 23명으로 82.2%를 차지했다. ECOG 수행도는 1단계가 8명(28.6%), 2단계가 13명(46.4%), 3단계가 7명(25.0%)이었다. CRPC 진단 당시 PSA는 20 ng/mL 미만이 15명(53.6%)으로 많았지만, 100 ng/mL 이상인 환자도 8명(28.6%) 있었다. M0 CRPC가 10명(35.7%), M1 CRPC가 18명(64.3%)이었다. 이전 치료 받은 ADT는 대부분 병용남성호르몬차단요법(combined androgen blockade)이었으며(27명; 96.4%), ADT 치료 기간은 중앙값 39개월(사분범위: 18.5-84.3개월) 정도였다. 항혈전제는 13명(46.4%)이 복용하고 있었으며, 복용하는 경우 모두 aspirin 100 mg이었다 (Table 1).

전립선암 첫 진단 당시 고등급 및 고병기인 환자가 많은 편이었는데, Gleason 점수그룹 5 (Gleason 점수 9점 또는 10점)인 환자가 13명(50.0%)이었고 임상적 병기 4기에 해당하는 환자도 22명(84.6%)였다. PSA 수치가 100 ng/mL 이상인 환자도 13명(48.1%)에 달했다(Table 2).

EMP 복용 기간은 중앙값 5개월(사분범위: 2-8개월)이었다. 3개월 미만이 9명(31.0%), 3-6개월 7명(24.1%), 6-12개월 7명(24.1%), 12개월 이상 복용한 환자가 5명(17.2%)을 차지했다.

Table 2. Clinicopathologic features at first diagnosis of prostate cancer

Variable	No. of patients (%)
Initial PSA (ng/mL)*	
<20	6 (22.2)
20-50	5 (18.5)
50-100	3 (11.1)
100-500	9 (33.3)
≥500	4 (14.8)
Biopsy Gleason score group [†]	
Group 1 (GS ≤6)	1 (3.8)
Group 2 (GS 3+4)	3 (11.5)
Group 3 (GS 4+3)	2 (7.7)
Group 4 (GS 8)	7 (26.9)
Group 5 (GS 9 or 10)	13 (50.0)
Clinical stage at initial diagnosis [‡]	
Stage I or II or III	4 (15.4)
Stage IV (T4 or N1 or M1)	22 (84.6)

PSA: prostate-specific antigen, GS: Gleason score.

*There is 1 missing value. [†]There are 2 missing values. [‡]There are 2 missing values.

EMP 복용 이후 PSA 수치 감소가 확인된 환자는 11명 (39.3%)이었다. 25% 이상 PSA 감소를 보인 환자는 7명 (25.9%), 그 중 50% 이상 감소를 보인 환자는 5명(18.5%)이었다. 6개월 이상 PSA 수치 감소가 유지된 경우는 5명 (18.5%)에서 확인되었다(Table 3).

전체 환자 중 20명이 사망하였으며 모두 전립선암 특이사망이었다. 전체생존을 분석에서 추정 생존 기간은 중앙값 23개월(사분범위: 10-60개월)이었다(Fig. 1). 전이 여부에 따라 M0 CRPC와 M1CRPC 환자를 나누어 분석했을 때, 추정 생존 기간은 각각 중앙값 33개월과 15개월로 유의한 차이를 보였다($p=0.019$) (Fig. 2).

전체생존율을 예측할 수 있는 인자를 찾기 위해 Cox 회귀분석을 사용하였는데, 단변량분석에서는 CRPC 진단 당시의 PSA 수치(hazard ratio [HR], 1.56; $p=0.004$), 전이 여부(HR, 3.18; $p=0.028$), 이전 ADT 기간(HR, 0.99; $p=0.041$)이 유의한 예측 인자라는 결과가 나왔다. 그러나 다변량분석에서 CRPC 진단 당시의 전이 여부는 유의하지 않았고($p=0.984$), 최종적으로 CRPC 진단 당시의 PSA 수치(HR, 1.83; $p=0.012$)와 이전 ADT 기간(HR, 0.98; $p=0.018$)만이 유의한 예측 인자로 분석되었다(Table 4).

EMP 복용 후 부작용은 부종 2명(2등급), 오심/구토 1명(2등급), 여성형유방증 1명(2등급), 호흡곤란 1명(1등급)으로 보고되었는데(Table 5), 3등급 이상의 독성을 보인 경우는 없었으며 특히 혈전 또는 색전에 의한 부작용은 나타나지 않았다. 또한, 약물 부작용에 의한 복용 중지도 없었다.

고 찰

EMP는 1980년대 후반 GnRH agonist가 출시되기 전까지 전립선암 치료에 각광 받던 약물이었다. 4기 전립선암이나 호르몬저항성전립선암에서도 양호한 종양학적 결과를 보여주었으며, 소화기계 부작용이나 간독성을 보이는 경우도 있었으나 대부분 큰 부작용 없이 투약이 이루어졌다.^{14,15} 전이

Table 3. Changes of PSA level after estramustine phosphate administration

Variable	No. of patients (%)
PSA reduction	
Absent	17 (60.7)
Present	11 (39.3)
≥25% decline	7 (25.9)
≥50% decline	5 (18.5)
Long response (below baseline; ≥6 mo)	5 (18.5)

PSA: prostate-specific antigen.

성전립선암의 일차치료로 EMP와 GnRH agonist를 비교한 무작위 임상연구에서, 진행까지의 기간은 두 군 간 차이가 없었으나 EMP군에서 부작용으로 인한 삶의 질 저하가 확연히 나타났다.¹⁶ 현재 전립선암 진료지침에서 EMP를 우선적으로 추천하는 경우는 없지만, 이 연구에 포함된 환자들 의 경우 호르몬치료에 반응하지 않으면서 CRPC에 빠져 다른 치료가 요구되었고 나이가 많거나 ECOG 수행도가 떨어져 세포독성 항암화학요법을 받을 수 없어 차선택으로 EMP를 선택하였다. NCCN 진료지침에서는 M1 CRPC 환자에게 docetaxel과 EMP를 병합하였을 때, EMP를 병합하지 않았을 때보다 종양학적 호전을 기대할 수 없고 부작용만 늘어 EMP의 사용을 권고하지 않는다고 하였다.² 해당 지침에 인용된 연구를 살펴보면, 각종 PSA 반응을 및 PSA 재발률과 전체생존율에서 두 군 간의 차이가 없었으며 EMP를 병합한 군에서 3-4 등급 독성이나 중대한 이상반응 (serious adverse events)이 유의하게 높은 비율로 발생하였다.⁸ 한편 세포독성 항암화학요법과 EMP의 병합치료에 대

Fig. 1. Overall survival (all patients).

Fig. 2. Comparison of overall survivals according to metastasis. CRPC: castration-resistant prostate cancer.

Table 4. Multivariable Cox regression analyses for overall survival

Variable	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age at diagnosis of CRPC	1.01 (0.95-1.07)	0.801	-	-
ECOG (≥ 2 vs. ≤ 1)	2.29 (0.80-6.56)	0.123	-	-
PSA at diagnosis of CRPC*	1.56 (1.15-2.12)	0.004	1.83 (1.15-2.93)	0.012
Metastasis at diagnosis of CRPC (M1 vs. M0)	3.18 (1.13-8.92)	0.028	0.99 (0.27-3.67)	0.984
Duration of prior ADT	0.99 (0.97-1.00)	0.041	0.98 (0.96-1.00)	0.018
Anticoagulant use	2.18 (0.85-5.57)	0.104	-	-

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, CRPC: castration-resistant prostate cancer, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PSA: prostate-specific antigen, ADT: androgen deprivation therapy.

*Log-transformed values were used for analyses.

Table 5. Adverse events after estramustine phosphate administration

Adverse events	No. of patients (toxicity grade)
Edema	2
Facial edema	1 (grade 2)
Pleural effusion	1 (grade 2)
Nausea/vomiting	1 (grade 2)
Gynecomastia	1 (grade 2)
Dyspnea	1 (grade 1)

한 메타분석에서, EMP와의 병합은 세포독성 항암화학요법만을 시행했을 때보다 PSA 반응에 대한 이득이 있었으나 전체생존율에 대해서는 그렇지 않았으며, 3-4 등급 독성에서 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁷ 이 메타분석에서는 docetaxel 외에도 paclitaxel, ixabepilone, epirubicin, vinblastine과 EMP의 병합치료에 대한 연구 결과도 포함되어 있는데, EMP와 병합되는 항암제에 따라 종양학적 효과와 부작용의 정도가 다르게 나타날 수 있음을 추측할 수 있다.

이러한 맥락에서 ‘EMP 단독요법’은 타 항암제와의 병합치료가 아니기 때문에 효과와 부작용 측면에서 완전히 새롭게 평가 받아야 할 필요가 있으며, 관련연구가 많지는 않지만 꾸준히 발표되고 있다. Hirano 등⁹은 매일 EMP 560 mg을 단독 복용하는 CRPC 환자 34명을 전향적으로 분석하였으며, 혈청 PSA가 50% 이상 감소하는 반응군은 전체 환자의 24%를 차지하였고 이러한 반응군의 암특이생존율은 비반응군에 비해 유의하게 호전적인 것으로 나타났다. 해당 연구에서의 부작용은 모든 환자에서 2등급 이하인 것으로 조사되었다. Matsumoto 등⁶도 항암화학요법 경험이 없는 102명의 CRPC 환자가 매일 EMP 560 mg을 단독 복용하는 경우를 분석하였는데, 환자의 29.4%에서 50% 이상의 PSA

감소를 보였다. 추가 분석에서, EMP 복용 전에 3년 이상 호르몬치료를 지속한 경우가 3년 미만 호르몬치료를 받은 경우에 비해 유의하게 높은 전체생존율을 보였다. 한편, 11명(10.8%)에서 부작용에 의한 EMP 복용 중단이 발생하였는데, 오심(6명)과 여성형유방(3명)이 흔했으며 모두 grade 2 이하의 부작용이었다. Petrioli 등¹⁰과 Inoue 등¹¹은 각각 EMP 420 mg과 280 mg을 매일 투여하는 ‘저용량 EMP 단독요법’에 대한 연구 결과를 발표하였는데, 50% 이상의 PSA 감소를 보였던 경우는 각각 29.0%와 32.3%로 나타났으며 저용량 요법만큼 부작용 측면에서 더욱 안전한 선택이 될 수 있다고 언급하였다. 상기한 연구들에서 EMP 단독요법 후 50% 이상 PSA 감소를 보이는 환자 비율은 대략 25%-30%였는데, 우리 연구에서는 18.5%만이 50% 이상 PSA 감소 반응을 보였다. 타 연구에 비해 전립선암 첫 진단 당시 및 CRPC 진단 시 PSA가 더 높고 고병기인 경우가 더 많았기 때문인 것으로 사료된다(Tables 1, 2).

이 연구의 M1 CRPC 환자에서 전체 생존 중앙값이 15개월로 분석되었는데, 앞서 언급한 docetaxel과 EMP를 병합치료한 연구에서는 19개월의 전체 생존 기간을 나타냈다. 그러나 이 연구에서 혈전색전 부작용이나 3등급 이상의 부작용을 보였던 환자가 없었던 반면, docetaxel과 EMP를 병합한 경우 혈전색전 부작용과 3등급 이상의 부작용을 나타낸 환자 비율이 각각 12%와 45%였으며 docetaxel 단독치료하는 경우에도 각각 8%와 21%로 나타났다.⁸

EMP 단독요법 관련한 이전 연구들에서는 양질의 전향적 연구가 거의 없고 CRPC의 정의도 일관되지 않았으며 환자군의 선별도 연구마다 차이가 있었기 때문에 이를 통해 종합적인 견해를 제시하기에는 다소 무리가 있다. EMP 단독요법이 표준 치료가 아니거니와 임상 연구 중인 약물이 아니기 때문에 이러한 한계점을 가지는 것은 불가피하다고 할 수 있겠다. 우리 연구 역시 10년 동안 2개 기관에서 단지

28명의 환자만을 수집하였고 이에 따라 다른 치료와의 직접적인 비교는 현실적으로 어려웠다. 또, CRPC 진단 기준 및 EMP 중단 기준 그리고 경과 관찰 방식이 두 기관 간 통일되어 있지 않았으며 후향적으로 분석되어 각종 임상 정보들을 체계적으로 수집하는 데 한계가 있었다. EMP 단독요법은 docetaxel에 비해 일반적으로 부작용이 적고 abiraterone이나 enzalutamide에 비해 약가가 상대적으로 저렴하기 때문에 재평가를 통해 임상에 적용할 수 있는 적절한 역할을 찾아볼 가치가 있다고 생각한다.

결론

EMP 단독치료는 세포독성 항암화학요법을 받지 않은 CRPC 환자에게 큰 부작용 없이 양호한 종양학적 결과를 보여주었다. 특히 EMP 투여 전 PSA가 낮거나 이전 ADT 치료 기간이 긴 경우 전체생존율에 호의적인 결과를 나타냈다. EMP는 현재 전립선암 권고지침에서 동떨어져 있는 약물이기 때문에 환자의 나이, 건강 상태, 동반질환 등으로 인해 표준치료의 약물을 선택할 수 없는 경우 대안약물로서의 역할이 있을 것으로 생각한다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

- Choi SY, Ryu J, You D, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Simple risk assessment in prostate cancer patients treated with primary androgen deprivation therapy: The Korean Cancer Study of the Prostate risk classification. *Int J Urol* 2019;26:62-8.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer, Version 1.2020 [Internet]. Fort Wathington (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2020 [cited 2020 Mar 24]. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
- 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.
- Naito S, Tsukamoto T, Koga H, Harabayashi T, Sumiyoshi Y, Hoshi S, et al. Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a multicenter Phase II trial in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:365-72.
- Miura N, Numata K, Kusuhara Y, Shirato A, Hashine K, Sumiyoshi Y. Docetaxel-prednisolone combination therapy for Japanese patients with hormone-refractory prostate cancer: a single institution experience. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:1092-8.
- Matsumoto K, Tanaka N, Hayakawa N, Ezaki T, Suzuki K, Maeda T, et al. Efficacy of estramustine phosphate sodium hydrate (EMP) monotherapy in castration-resistant prostate cancer patients: report of 102 cases and review of literature. *Med Oncol* 2013;30:717.
- Hudes G. Estramustine-based chemotherapy. *Semin Urol Oncol* 1997;15:13-9.
- Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, Filleul B, Marcelis L, Honhon B, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5261-8.
- Hirano D, Minei S, Kishimoto Y, Yamaguchi K, Hachiya T, Yoshida T, et al. Prospective study of estramustine phosphate for hormone refractory prostate cancer patients following androgen deprivation therapy. *Urol Int* 2005;75:43-9.
- Petrioli R, Roviello G, Fiaschi AI, Laera L, Bianco V, Ponchietti R, et al. Low-dose estramustine phosphate and concomitant low-dose acetylsalicylic acid in heavily pretreated patients with advanced castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:441-6.
- Inoue T, Ogura K, Kawakita M, Tsukino H, Akamatsu S, Yamasaki T, et al. Effective and safe administration of low-dose estramustine phosphate for castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:e9-17.
- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-18.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- Mittelman A, Shukla SK, Murphy GP. Extended therapy of stage D carcinoma of the prostate with oral estramustine phosphate. *J Urol* 1976;115:409-12.
- Benson RC, Wear JB, Gill GM. Treatment of stage D hormone-resistant carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. *J Urol* 1979;121:452-4.
- Kühn MW, Weissbach L, Hinke A. Primary therapy of metastatic prostate carcinoma with depot gonadotropin-releasing hormone analogue goserelin versus estramustine phosphate. The Prostate Cancer Study Group. *Urology*

1994;43:61-7.

17. Qin Z, Li X, Zhang J, Tang J, Han P, Xu Z, et al. Chemotherapy with or without estramustine for treatment of cas-

tration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4801.