

Estramustine Phosphate 투여 중지 후 전립선특이항원의 급격한 감소와 증상의 호전을 보인 호르몬 불응성 전립선암 환자

Dramatic Decline of PSA and Symptom Improvement after Estramustine Withdrawal in a Hormone-refractory Prostate Cancer Patient

Kyo Ik Mo, Ki Ho Kim, Young Jin Seo, Kyung Seop Lee

From the Department of Urology, College of Medicine, Dongguk University, Gyeongju, Korea

In some patients with prostate cancer and who manifest disease progression during maximal androgen blockade (MAB) therapy, discontinuation of antiandrogen treatment might result in a significant fall in the level of serum prostate-specific antigen (PSA), and this is often correlated with clinical improvement (antiandrogen withdrawal syndrome). However, a decline in the PSA level after the withdrawal of estramustine phosphate is extremely rare. We report here on a case of dramatic decline in the PSA level after withdrawal of estramustine phosphate in a patient with hormone refractory prostate cancer. (Korean J Urol 2007;48:751-753)

Key Words: Prostate cancer, Estramustine, Chemotherapy

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 7 호 2007

동국대학교 의과대학 비뇨기과학교실

모교익 · 김기호 · 서영진 · 이경섭

접수일자 : 2007년 4월 19일
채택일자 : 2007년 5월 23일

교신저자: 이경섭
동국대학교 경주병원 비뇨기과
경북 경주시 석장동
1090-1번지
☎ 780-350
TEL: 054-770-8265
FAX: 054-771-0769
E-mail: ksleemd@dongguk.ac.kr

호르몬 치료를 받는 전이성 전립선암 환자에서 치료 중 혈청 전립선특이항원이 증가하는 경우 항남성호르몬제를 중단하면 전립선특이항원이 감소하고 경우에 따라 임상 증상의 호전을 보이는 antiandrogen withdrawal syndrome (AWS)은 잘 알려져 있다.¹ 하지만 전이성 전립선암의 2차 치료 약제인 estramustine phosphate를 사용한 후 antiandrogen withdrawal syndrome과 유사한 임상 경과를 보이는 estramustine withdrawal syndrome (EWS)은 지금까지 문헌상 4례²⁻⁴가 보고되었다. 저자들은 EWS 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

66세 남자 환자로, 하부요로증상을 주소로 외래를 방문하여 시행한 검사에서 혈청전립선특이항원이 65.25ng/ml로 증가되어 있어, 경직장초음파 유도하 전립선생검을 시행하였다. 전립선생검 결과 Gleason 점수 8점 (4+4)의 전립선암으로 진단되었고, 병기결정을 위해 시행한 자기공명영상과 골주사 (Fig. 1A)에서 다발성 골전이와 확인되어 bicalutamide 50mg/day와 goseriline 3.6mg/month로 호르몬 치료를 시작하였다. 호르몬 치료 10개월 후 전립선특이항원은 0.24

ng/ml로 감소되었으나, 치료 22개월째 시행한 전립선특이항원이 2.15ng/ml로 증가하였고, 25개월, 26개월에 시행한 전립선특이항원이 각각 23.02, 71.34ng/ml로 증가하여 bicalutamide를 중단하였다. 치료 28개월에 시행한 전립선특이항원은 2.93ng/ml로 감소하였고, 2개월 후에도 0.16ng/ml로 감소되어 있었다. 호르몬치료 34개월째에 전립선특이항원이 다시 6.81ng/ml로 증가하여 bicalutamide를 추가하였으나 1개월 후 전립선특이항원이 83.9ng/ml로 증가하여 ketoconazole 1,200mg/day과 prednisolone 10mg/day로 호르몬치료 약제를 변경하였다. 8주간의 이차 호르몬치료에도 전립선특이항원이 94.8ng/ml로 증가되었고, 골주사에서도 전이가 더욱 진행되었으며 (Fig. 1B), 환자의 전신상태도 나빠졌다.

호르몬불응성 전립선암으로 진단 후 docetaxel을 이용한 항암치료를 권유하였으나, 환자와 보호자가 거절하여 estramustine 600mg/m²와 vinblastine 4mg/m²로 6주간 치료하였다. 치료 중과 치료 후에 시행한 전립선특이항원이 100 ng/ml 이상으로 계속 증가되었고, 이후에는 goseriline만 투여하였다. 6주간의 estramustine과 vinblastine 병용치료 7개월 후 시행한 전립선특이항원이 0.79ng/ml로 감소되면서 환자의 전신상태도 호전되었고, 골주사에서도 전이부위의 감소가 확인되었다 (Fig. 1C). 전립선암 진단 후 57개월 (estra-

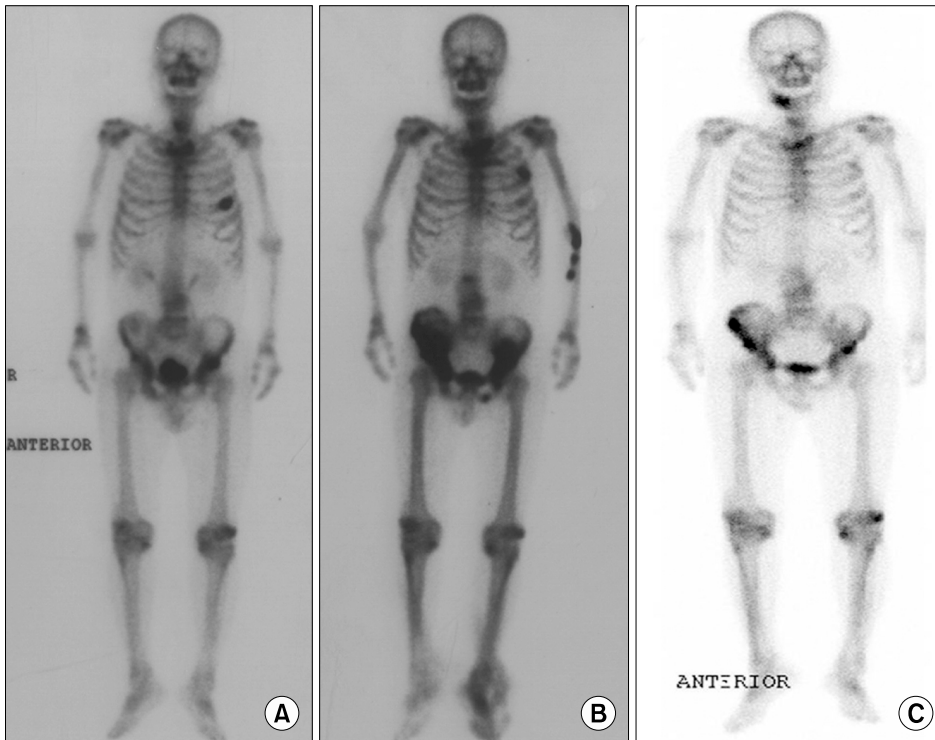


Fig. 1. Serial changes of bone scan finding. (A) Initial bone scan, (B) 38 months later (after second line hormone therapy), (C) 57 months later (after estramustine withdrawal).

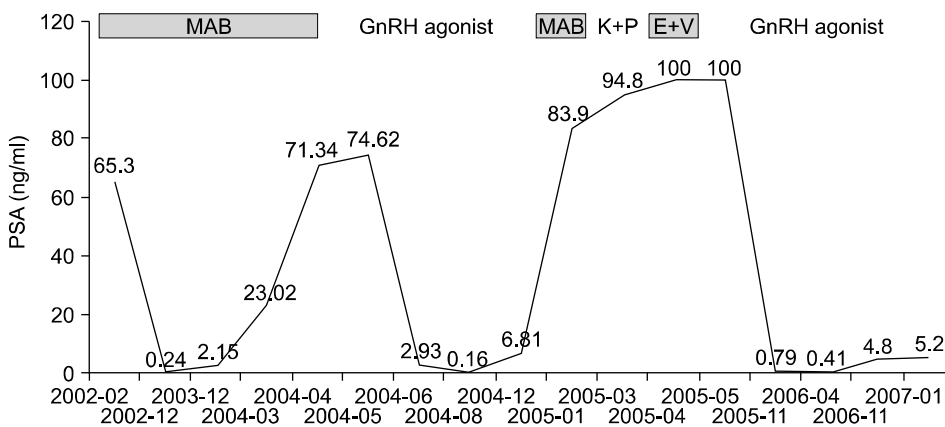


Fig. 2. Clinical course. The serum prostate-specific antigen (PSA) level declined dramatically after the withdrawal of estramustine phosphate. PSA: prostate-specific antigen, MAB: maximal androgen blockade, GnRH: gonadotrophin releasing hormone, K: ketoconazole, P: prednisolone, E: estramustine, V: vinblastine.

mustine 투여 종료 12개월)까지 전립선특이항원은 4.8ng/ml로 유지되고 현재까지 본원에서 추적관찰 중이다 (Fig. 2).

고 찰

전이성 전립선암 환자의 치료에 있어 호르몬 치료는 가장 효과적인 방법이다. 그러나 일정 기간 호르몬 치료를 하면 호르몬 치료에 반응하지 않는 세포가 증가하게 되고 결국에는 호르몬 불응성 전립선암으로 진행된다. Kelly와 Scher¹가 처음으로 전이성 전립선암으로 호르몬 병용요법을 받는 환자에서 치료 중 암이 진행되는 경우에 항남성호

르몬제를 중단하면 전립선특이항원이 의미있게 감소하면서 경우에 따라 임상증상의 호전을 보일 수 있다는 것을 보고한 이후, 일반적인 치료방침으로 받아들여지고 있다. 이러한 AWS은 보고에 따라 15-80%의 환자에서 발생하지만, 일반적으로 반응기간이 4-8개월로 제한적인 것으로 알려져 있다.⁵ 본 증례의 경우에서도 7개월 정도의 반응기간을 보였다. 아직까지 이러한 AWS의 명확한 기전이 밝혀져 있지 않으나, 몇 가지 가설이 제안되고 있는데, 첫째로 남성호르몬 수용체의 변화이다. 전립선암 세포의 남성호르몬 수용체의 변화로 인하여 항남성호르몬제가 변화된 남성호르몬 수용체의 작용제의 역할을 하게 된다. Suzuki 등⁶의 보

고에 의하면 AWS를 나타낸 환자에서 남성호르몬 수용체의 변화가 대부분에서 나타났으며, Gottlieb 등⁷도 50% 이상의 남성호르몬 수용체 변화를 보고하였다. 둘째로 남성호르몬 수용체 조절단백질의 변화이다. 많은 단백질들이 남성호르몬 수용체와 상호작용을 하는데 이러한 조절단백질의 변성으로 인하여 항남성호르몬제가 남성호르몬과 유사한 작용을 하게 할 수 있으며, 나머지 가설로는 mitogen-activated protein kinase의 활성화, clonal selection 등이 있다.⁵

Estramustine은 estradiol과 nitrogen mustard의 복합체로 에스트로겐 효과와 microtubule을 억제하는 효과를 가진다. Hudes 등⁸의 연구에 의하면 vinblastine과 estramustine phosphate를 병용투여 시 vinblastine 단독투여보다 전립선암 진행시간과 전립선특이항원의 감소에 효과가 좋지만, 생존기간에는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 못한다고 보고하였다. 이들의 연구에서는 8주간 vinblastine과 estramustine을 전립선암이 진행될 때까지 투여하여 치료효과를 비교하였는데, 병용요법군에서 3개월 이상 75% 이상의 전립선특이항원감소를 보인 경우는 3.4%에 불과하였다. 본 환자의 경우에는 6주간의 투여기간 중 전립선특이항원이 지속적으로 증가하였고, 임상증상도 악화되어 이들 약제의 효과로 인하여 증상이 호전되었다고 보기 어려울 것이다.

Nishiyama와 Terunuma²가 estramustine phosphate 투여 중단 후 AWS와 유사한 결과를 보인 환자 2례를 처음으로 보고한 후 지금까지 EWS의 환자는 4례가 보고될 정도로 흔하지 않은 임상경과이다.^{3,4} 평균 전립선특이항원 반응 기간은 7.3개월 (2-17)이었고, 대부분의 경우에서 전신증상의 호전이 동반되었다. Shibata 등³이 보고한 증례는 본 환자와 거의 유사한 임상경과를 보였는데, estramustine 투여 전과 중에도 전립선특이항원이 지속적으로 증가하다 투여 중단 후 급격한 감소를 보였다. AWS와 마찬가지로 아직까지는 어떠한 기전으로 이러한 현상이 발생하는지는 확실히 밝혀지지 않았다. 아마도 AWS와 마찬가지로 남성호르몬수용체의 변화로 인하여 이러한 현상이 생길 것으로 여겨지나 이

에 대해서는 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각한다.

저자들이 경험한 환자의 경우에서도 EWS가 발생한 후 12개월 추적관찰 기간 동안 전신상태는 양호하였고, 전립선특이항원은 4.8ng/ml로 감소되었으며, 통증 역시 간헐적 경구용 진통제로 조절될 정도로 유지되고 있다.

REFERENCES

1. Kelly WK, Scher HI. Prostate-specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 1993;149:607-9
2. Nishiyama T, Terunuma M. Hormone/antihormone withdrawal and dexamethasone for hormone-refractory prostate cancer. *Int J Urol* 1998;5:44-7
3. Shibata Y, Morita T, Kashiwagi B, Tomizawa H, Yamanaka H. Estramustine phosphate withdrawal syndrome with dramatic pain relief. *J Urol* 1999;162:805
4. Kobayashi M, Kuramoto H, Ota J, Fujimoto N. Dramatic decline in prostate-specific antigen by withdrawal of estramustine phosphate in hormone refractory prostate cancer. *Int J Urol* 2006;13:1019-21
5. Miyamoto H, Rahman MM, Chang C. Molecular basis for the antiandrogen withdrawal syndrome. *J Cell Biochem* 2004;91:3-12
6. Suzuki H, Akakura K, Komiya A, Aida S, Akimoto S, Shimazaki J. Codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancer: relation to antiandrogen withdrawal syndrome. *Prostate* 1996;29:153-8
7. Gottlieb B, Lehvaslaiho H, Beitel LK, Lumbroso R, Pinsky L, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database. *Nucleic Acids Res* 1998;26:234-8
8. 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