

長期制癌にてアンドロゲン遮断療法を中止した 限局性前立腺癌症例の検討

荒木 博賢¹, 伊藤 克弘², 五十嵐 篤¹, 三浦 高慶¹
宮崎 有¹, 三品 睦輝¹, 奥野 博¹

¹国立病院機構京都医療センター泌尿器科, ²京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教室

EVALUATION OF PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER IN WHOM LONG-TERM SUCCESSFUL ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY WAS CEASED

Hiromasa ARAKI¹, Katsuhiko ITO², Atsushi IGARASHI¹, Takayoshi MIURA¹,
Yu MIYAZAKI¹, Mutsuki MISHINA¹ and Hiroshi OKUNO¹

¹The Department of Urology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

²The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

We evaluated the clinical course of patients with localized prostate cancer in whom long-term successful androgen deprivation therapy (ADT) was ceased. Study subjects were 24 patients with stage B prostate cancer who were initially treated with ADT for a median duration of 93 months. The median age at the cessation of ADT was 84 years. The median nadir serum prostate specific antigen (PSA) level was 0.022 ng/ml. The median duration of follow-up from the cessation of ADT was 31 months. During follow-up, five patients showed PSA elevation of ≥ 2 ng/ml from the nadir. Serum testosterone level was tested in 20 patients, and five showed testosterone recovery ≥ 0.5 ng/ml. Seven patients died from diseases other than prostate cancer, but there were no deaths caused by prostate cancer. This study demonstrated that long-term successful ADT for localized prostate cancer could be ceased with adequate follow-up evaluation.

(Hinyokika Kyo 68 : 337-343, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_68_11_337)

Key words : Prostate cancer, Androgen deprivation therapy, Cessation

緒 言

前立腺癌に対するアンドロゲン遮断療法 (androgen deprivation therapy ; ADT) は, 手術療法, 放射線療法と並び重要な役割を果たしている. ADT は有転移症例では第一選択となるが, 限局性前立腺癌においては諸外国のガイドラインにおいて標準的初期治療としては位置づけられていない. 例えば European Association of Urology (EAU) のガイドラインでは, 根治的治療が行えない限局性前立腺癌に対するホルモン療法は, PSA 倍化時間が12カ月以内, かつ PSA が 50 ng/ml 以上または低分化な組織型である場合に限って行われるべきとされている¹⁾. 一方本邦では2012年版の前立腺癌診療ガイドラインにおいて推奨グレードBとされ, 限局性前立腺癌であっても根治的治療の適さない高齢者などで ADT が初回治療として選択されて来た²⁾.

近年, 根治的治療が適さない限局性前立腺癌の初期治療として ADT を実施しても疾患特異的生存率あるいは全生存率の改善に関与しないことが報告されており^{3,4)}, 前立腺癌診療ガイドライン2016年版において

も限局性前立腺癌に対する ADT 単独療法の推奨グレードは C1 に引き下げられている⁵⁾. すでに限局性前立腺癌に対して ADT を実施し長期に継続している患者についても, ADT の有害事象, 患者の経済的負担などを考慮し, ADT を中止して経過観察に移行しても良い可能性がある. 本邦において, ADT 中止に関する報告が複数存在するが⁶⁻⁹⁾, いずれもごく少数例の報告に留まっており, 中止後の経過や投与中止に適切な症例の選択についてのコンセンサスは得られていない.

今回われわれは限局性前立腺癌に対して ADT により長期制癌が得られている患者について, ADT を安全に中止可能かどうか後方視的に検討した.

対象と方法

2002年以降に当院で限局性の前立腺癌と診断され, 初期治療として ADT (LH-RH アゴニスト製剤単独療法) を実施した症例の内, 1年間以上血清 PSA 値が 1.0 ng/ml 未満の状態が持続し, ADT を中止した24例を対象とした. ADT の中止は, 患者の年齢や ADL を考慮し, 患者, 家族との相談により決定された. 複

合アンドロゲン遮断療法が行われていた症例と、アンドロゲン受容体遮断薬の内服のみで治療された症例は除外した。ADT 中止日は、LH-RH アゴニスト製剤の添付文書上の有効期間が終了する日とした。例えば酢酸ゴセレリンの3カ月製剤をX月Y日に最終投与した患者のADT 中止日はX+3月Y日とした。

他疾患によって死亡した症例は死亡日までを観察期間とし、それ以外は最終受診日までを観察期間とした。さらに通院が困難などの理由で終診となった患者について、2021年9月に電話連絡を行い生存を確認した。

ADT 中止後は3~6カ月ごとのフォローアップを行い、血清PSA値およびテストステロン値を外来受診日ごとに測定した。LH-RH アゴニスト休止後の観察期間中にテストステロンが去勢域上限(0.5 ng/ml)を超えた症例をテストステロン再上昇と定義した。また、PSA値がADT実施期間中の最低値から2 ng/ml以上上昇した症例に関しては、PSA上昇時にテストステロンが去勢域を超えていた症例を「PSA再上昇」、テストステロンが去勢域を維持していた症例では「PSA再発」と定義した。

主要評価項目は全生存率、疾患特異的生存率、PSA再上昇(再発)率およびテストステロン再上昇率とし、これらに影響を及ぼす因子について統計学的検討を行った。

累積イベント発生率は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。有意差検定はログランク検定を使用し、 p 値 <0.05 を有意差ありと判定した。上記の解析にはEZRを使用した¹⁰⁾。

結 果

診断時の年齢は中央値77歳(64~92)、診断時のPSAは中央値10.57 ng/ml(4.2~23.4)、グリソスコアに基づくグレード分類ではグレード1, 2, 3, 4, 5がそれぞれ12, 4, 3, 1, 3例、不明が1例、T分類はT1c:7例, T2a:7例, T2b:6例, T2c:4例であった。ADTの継続期間は中央値93カ月(22~172)、ADT中止時の年齢は中央値84歳(76~94)、ADT中のPSA最低値は中央値0.022 ng/ml(0.008未満~0.50)であった。

ADTは、全24例でLH-RHアゴニスト製剤として酢酸ゴセレリンまたは酢酸リユプロレリンを用いて単独療法が行われていた。

血清テストステロン値の測定については、前立腺癌診断時の測定は24例中2例あり、それぞれ3.83, 4.08 ng/mlであった。24例中20例ではADT中止後にテストステロン測定が開始され、観察期間中測定が継続されていた。

ADT中止後の観察期間は中央値31カ月(6~95)

であった。他疾患による死亡が7例、通院困難であり終診となった症例が5例、追跡不能症例が1例あり、11例は経過観察を継続している。終診5例と追跡不能症例の1例については電話連絡または院内他科受診の確認により生存が確認できた。2年全生存率は86.8%、疾患特異的生存率は100%であった。全24例の患者背景をTable 1に示す。

全24例の内、5例(20.8%)にPSA再上昇/再発を認めた。経過中に血清テストステロン値測定が行われた20例の内、5例(25%)にテストステロン値の再上昇を認めた。観察期間中のPSA値の推移(Fig. 1)と、テストステロン回復(>0.5 ng/ml)の累積発生率(Fig. 2)を示す。

血清テストステロン値測定が行われた20例について、PSA再上昇/再発の有無とテストステロン再上昇の有無により以下の4群に分けて、それぞれの臨床病理学的特徴の比較を行った(Table 2)。最も多数($n=14$)を占めていたのはテストステロン値が去勢域を維持しPSA再上昇なし(A群)で、以下の群は症例が少ないが、テストステロン値が去勢域を超えてもPSA再上昇なし(B群)は3例が該当し、テストステロン値が去勢域を超えPSA値が再上昇(C群)は2例が該当し、テストステロンが去勢域を維持しているにも関わらずPSA再上昇(D群)は1例が該当した。テストステロンの再上昇を認めたB群とC群は、テストステロン値が去勢域を維持していたA群とD群と比較してADTの実施期間が短い傾向があった。テストステロン値・PSA値がともに上昇したC群と、テストステロン値が去勢域を維持している状態でのPSA再発(非転移性去勢抵抗性前立腺癌進展)を認めたD群ではADT実施期間中のPSA最低値とADT中止時のPSA値の差が大きい傾向があり、特にD群ではその差が顕著であった(ADT実施中のPSA最低値0.024 ng/ml, ADT中止時のPSA値0.879 ng/ml)。

テストステロンの再上昇を認めたB, C群でADT実施期間が短い傾向があったことに着目し、血清テストステロン値の測定があった20名の患者をADT継続期間の中央値(95カ月)で2群に分けてログランク検定を行うと、テストステロン値の回復(>0.5 ng/ml)率について2群間の有意差を認めた($p=0.012$)(Fig. 3)。

全24例の内、1例(4.2%)でADTが再開された。該当症例は、ADT中止から6カ月後に酢酸リユプロレリンの6カ月製剤を投与し、以後6カ月ごとに同製剤の投与を継続している(Fig. 1の菱形印, Case 1) 該当症例はADT再開後に速やかにPSAが低下した。

考 察

今回われわれは、24例の限局性前立腺癌患者におい

Table 1. Clinical characteristics and outcomes of 24 patients

Case	Age	PS	Comorbidity	Initial PSA (ng/ml)	GG (GS)	Clinical T stage	Duration of ADT (months)	Nadir PSA (ng/ml)	PSA at cessation of ADT (ng/ml)	Observation period (months)	Highest* PSA (ng/ml)	Highest* testosterone (ng/ml)	Clinical outcome
1	86	1	Angina pectris, hypacusia	18.9	2 (3+4)	T2a	42	0.014	0.61	6**	2.84**	0.80**	Alive
2	81	1	Osteoporosis	12.7	3 (4+3)	T2a	60	<0.008	0.011	42	0.30	0.81	Alive
3	84	1	Gastric cancer, chronic anemia	23.4	1 (3+3)	T1c	97	0.50	0.63	17	7.35	N/A	Alive
4	85	2	Lung cancer, osteoporosis	6.21	1 (2+2)	T1c	160	0.024	0.87	45	3.56	0.23	Alive
5	89	1	Cerebral infarction	11.7	1 (3+3)	T2a	37	0.02	0.023	52	2.40	1.61	Alive
6	79	2	RA, sarcopenia	20.5	N/A	T1c	65	0.068	0.068	95	5.51	N/A	Alive
7	85	2	Lung cancer, chronic pneumonia	8.41	5 (4+5)	T2a	22	0.084	0.49	9	1.27	1.26	Dead***
8	94	2	Hypothyroidism, osteoporosis	15.1	2 (3+4)	T2b	34	0.147	0.22	30	1.82	0.57	Dead***
9	79	1	LCS, osteoporosis	7.12	1 (3+3)	T2a	88	<0.008	<0.008	58	0.08	0.27	Alive
10	76	1	Melanoma, hypertension	13.1	2 (3+4)	T2a	152	<0.008	<0.008	45	0.001	0.22	Alive
11	88	2	SSS, CKD, gastric cancer	5.5	1 (3+3)	T1c	113	0.01	0.019	59	0.10	0.26	Alive
12	79	2	Cervical spondylotic myelopathy	424	1 (3+3)	T2a	57	0.023	0.023	22	0.07	N/A	Alive
13	90	2	Dementia, renal cell cancer	11.3	1 (3+3)	T2b	121	0.011	0.027	16	0.03	0.14	Alive
14	89	1	Insulin-dependent DM	10.9	3 (4+3)	T2b	103	0.012	0.029	53	0.03	0.15	Alive
15	77	2	Autoimmune pancreatitis, pancytopenia	10.8	2 (3+4)	T2b	105	<0.008	0.048	26	0.09	0.15	Dead***
16	86	2	COPD, RA, cerebral infarction	10.9	5 (5+4)	T2c	40	0.051	0.056	31	0.07	0.26	Alive
17	81	1	Angina pectris, malignant lymphoma	8.91	4 (4+4)	T2c	146	<0.008	0.059	51	0.30	0.30	Alive
18	91	2	Cerebral infarction, chronic pneumonia	10.3	1 (2+3)	T1c	172	0.032	0.061	26	0.06	0.11	Dead***
19	85	1	Autonomic disorder	8.32	1 (3+3)	T1c	71	0.031	0.071	58	0.25	0.19	Alive
20	84	2	CKD, hypothyroidism	7.44	1 (3+3)	T2c	77	0.084	0.084	21	0.09	0.16	Alive
21	82	2	Myocardial infarction, dysopia	6.81	1 (3+3)	T1c	172	0.024	0.111	22	0.14	0.15	Dead***
22	84	1	Pemphigus, DM	4.36	1 (3+3)	T2b	29	0.144	0.144	30	0.17	0.31	Dead***
23	80	1	Dementia, DM	5.25	5 (4+5)	T2c	112	<0.008	0.165	16	0.33	0.11	Dead***
24	81	2	RA, dementia, pancytopenia	13.6	3 (4+3)	T2b	142	0.077	0.221	41	0.61	N/A	Alive

PS : Performance status, GG : Gleason score, GS : Gleason score, ADT : androgen deprivation therapy, RA : rheumatoid arthritis, LCS : lumbar canal stenosis, SSS : sick sinus syndrome, CKD : chronic kidney disease, DM : diabetes mellitus, COPD : chronic obstructive pulmonary disease, N/A : not available.

* Highest PSA/testosterone during observation period.

** ADT was readministered in Case 1.

*** Case 7, 8, 15, 18, 21, 22 and 23 died of diseases other than prostate cancer (lung cancer, cerebral hemorrhage, pneumonia, pyelonephritis and pemphigus).

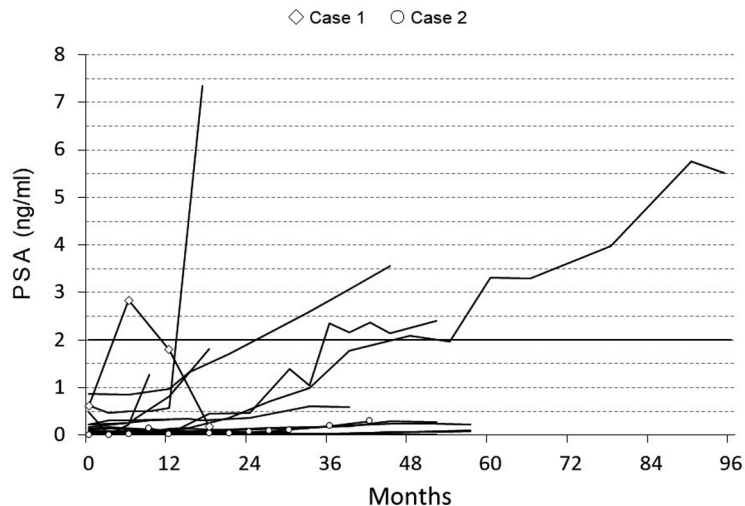


Fig. 1. Serum PSA level after the cessation of ADT. Case numbers (1, 2) correspond to the numbers in Table 1.

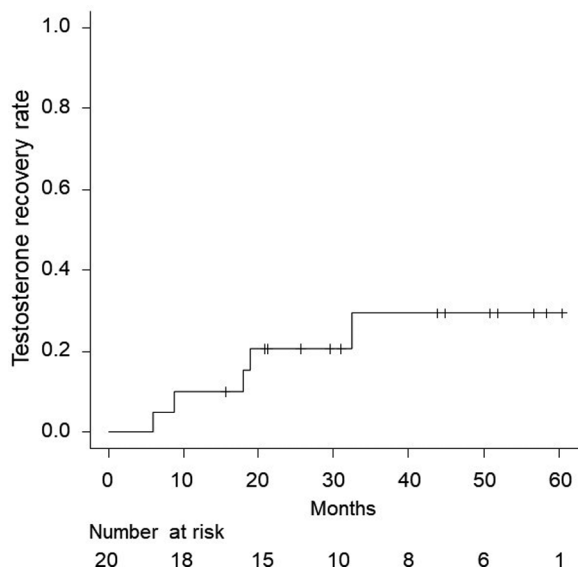


Fig. 2. Cumulative incidence of testosterone recovery (>0.5 ng/ml) during the observation period.

て、ADT 中止後の経過を検討した。中央値31カ月の観察期間において24例中5例で PSA 再上昇/再発を来し、血清テストステロン値を測定した20例中5例でテストステロン再上昇を認めた。ADT を中止した後も前立腺癌死は認めなかった。ADT の有害事象、患者の経済的負担などを考慮し、長期制癌が得られている限局性前立腺癌については ADT を中止することに意義があると考えられる。

本邦において、ADT 中止後の PSA 値あるいはテストステロン値の経過に関する報告が複数存在する⁶⁻⁹⁾。宇野らの報告⁸⁾と自験例は同等の期間の ADT 実施および経過観察を行っているが、PSA の再上昇率は宇野らの報告で0% (0/8例)、自験例で20.8% (5/24例)と大きく異なっている。宇野らの報告では

PSA が検出感度以下を維持している症例に対して ADT を中止しており、当院のデータでも ADT 中の PSA 最低値が検出感度以下で ADT を中止した6例は PSA 再上昇/再発を認めていない。ADT 中止後の PSA 再上昇/再発には PSA 最低値が大きく影響していると考えられ、中村らの報告でも同様の傾向が得られている⁶⁾。また自験例を含め、すべての報告において ADT 中止後の前立腺癌死の報告はなく、長期制癌状態であれば安全に ADT を中止し経過観察できると考えられる。

ADT を一旦中止するという点では、PSA 再上昇/再発時に ADT を再開することを前提とする間欠的ホルモン療法が Klotz らによって提唱されている¹¹⁾。間欠療法はコストや QOL の面で持続投与に比して有利だとされているが¹²⁾、急激なテストステロン値の変化による心血管イベントの増加を懸念する報告もある¹³⁾。今回のわれわれの検討では24例中7例が観察期間中に死亡しており、死因は肺炎2例、肺癌2例、腎盂腎炎1例、天疱瘡1例、脳出血1例であった。心血管イベントとして脳出血が1例あるが、該当症例は ADT 中止から30カ月、テストステロン上昇 (0.57 ng/ml) から16カ月後の96歳時に脳出血に至っており、ADT 中止が脳出血の直接の原因となった可能性は低いと思われる。

有転移症例や組織学的悪性度の高い症例については、ADT を中止したとしても間欠的ホルモン療法を前提とする意義が大きいと思われるが、自験例のように限局性前立腺癌患者に対し初期治療として行われていた ADT については、ADT 中止後に PSA が上昇していても待機療法 (watchful waiting) に移行し、癌死に至る進行を見逃さないように慎重な経過観察を行うという選択も許容されたいと考える。逆に今回 ADT を再開した1例については、当時は PSA 再上昇を確認

Table 2. Comparison among four groups classified according to levels of PSA and testosterone

	Highest PSA ≤ nadir PSA + 2.0		Highest PSA > nadir PSA + 2.0	
	(T) ≤ 0.5 Group A	(T) > 0.5 Group B	(T) > 0.5 Group C	(T) ≤ 0.5 Group D
<i>n</i>	14	3	2	1
Age at cessation of ADT	76-91 (median 84)	81-94 (median 85)	86-89 (median 87.5)	85
Grade group(1; 2; 3≤)	8; 2; 4	0; 2; 1	1; 1; 0	1; 0; 0
Initial PSA (ng/ml)	4.36-13.6 (median 9.6)	8.41-15.1 (median 12.7)	11.7-18.9 (median 15.3)	6.20
Clinical T stage (T1c; T2a; T2b; T2c)	4; 2; 4; 4	0; 2; 1; 0	0; 2; 0; 0	1; 0; 0
Duration period of ADT (months)	29-172 (median 109)	22-60 (median 34)	36-38 (median 37)	160
Nadir PSA (ng/ml)	<0.008-0.144 (median 0.013)	<0.008-0.147 (median 0.084)	0.014-0.02 (median 0.017)	0.024
PSA at cessation of ADT (ng/ml)	<0.008-0.221 (median 0.058)	0.011-0.170 (median 0.11)	0.059-0.614 (median 0.337)	0.879
Highest testosterone during observation period (ng/ml)	0.11-0.31 (median 0.18)	0.57-1.26 (median 0.81)	0.80-1.61 (median 1.21)	0.23

ADT: androgen deprivation therapy, (T): testosterone.

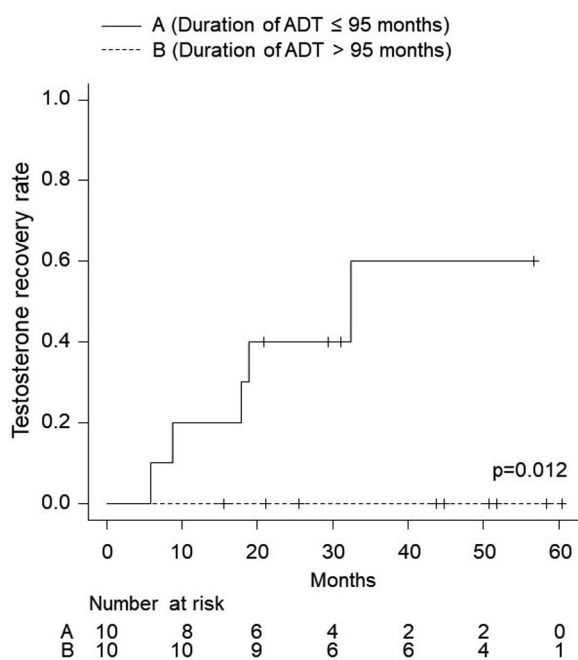


Fig. 3. Cumulative incidence of testosterone recovery (> 0.5 ng/ml) between two groups dichotomized by median ADT duration period.

後に即時 ADT を再開したが、現在のわれわれの方針としては、画像検査などを併用しながら経過観察を継続することも許容されると考えている。

今回われわれは、PSA 再上昇/再発の有無とテストステロン再上昇の有無で患者を 4 群に分けて比較した (Table 2)。4 群それぞれを解釈すると、A 群は精巣機能低下による PSA 抑制が維持されている群、B 群は長期間の ADT による癌細胞のアポトーシスの可能性が示唆される群、C 群は精巣機能回復による PSA 上昇を認める群、D 群は去勢状態が維持されているに

も関わらず PSA が上昇する群と解釈される。B、C 群はテストステロン値が去勢域を超え上昇傾向にあり、ADT 中止による身体的利益を得ていると考えられるが、C 群は PSA 上昇が正常前立腺細胞の回復によるものか癌細胞の増殖によるものか区別できないため、転移病変の出現がないか画像検査などを併用しながら慎重に経過観察する必要がある。D 群は去勢抵抗性前立腺癌に進展している可能性があり、C 群同様の評価を行いつつ、去勢抵抗性前立腺癌としての治療再開を考慮する必要がある。

今回、PSA 再上昇/再発した群では PSA の最低値と ADT 中止時の PSA 値の差が大きい傾向があった (上記の C、D 群)。特に D 群は最低値と ADT 中止時で PSA 値の差が大きく、去勢抵抗性前立腺癌に進展している可能性も示唆されることから、今後前方視的に検討する際には、ADT 中止時点で PSA が最低値から明らかな上昇傾向を示す症例については他の患者群とは分けて考え、ADT を中止する対象からは除外すべきと考える。

逆に ADT 中止によって利益が予測される患者像を、Table 2、Fig. 3 の結果を参考に想定すると、ADT の実施期間が比較的短く、かつ PSA が最低値から上昇傾向を示していない患者と思われるが、今回のわれわれの報告では症例数が限られており、具体的なカットオフ値などを検討するにはより多くの症例が必要と考える。

Table 2 の B 群に関連して、Labrie らは、ADT の長期継続によって限局性前立腺癌が根治する可能性を指摘している¹⁴⁾。今回われわれは ADT によって前立腺癌が根治したと考えて ADT を中止したのではない。しかしながら Table 1 の症例 2 は、ADT 中止後 30 カ

月でテストステロンが0.5 ng/ml 以上となったが PSA は0.3 ng/ml の上昇幅に留まっている (Fig. 1 の丸印, Case 2). テストステロン値が回復しても PSA 値が低値で plateau に達していれば, ADT の影響下でない状態で前立腺癌が進行しない, 臨床的に寛解した状態と判断できる可能性はある.

ADT を中止することの利点として, テストステロン回復による身体的なものと, 経済的な利益の2点が挙げられる. 身体的な面では, 例えば ADT 実施患者では骨折のリスクが ADT を実施しない前立腺癌患者に比して1.5倍増加することが報告されており¹⁵⁾, 高齢患者の入院など間接的な死亡リスクを上昇させる可能性もある. ADT の中止はこれら有害事象の抑制につながりえる. ただし今回の検討ではテストステロンが去勢域以上に回復した症例は25%にとどまっている. 井上らにより, 4カ月間の ADT の後に ADT を中止した場合には中央値7カ月でテストステロンの正常化を認めたと報告されている¹⁶⁾が, 今回のわれわれの検討のように長期間 ADT を実施した場合はテストステロン値の回復は遅くなるため, ADT 中止による身体的な利益は限定的である可能性がある. 一方, 患者の経済的な負担の軽減は明らかであり, 癌死を増加させない範囲であれば, 医療者から ADT 中止を提案することも患者利益につながる可能性がある.

ADT を中止することの欠点として, PSA の上昇や前立腺癌の進行だけでなく, 患者にとって通院の必要性が低くなり, 経過観察ができずに通院が途絶えてしまう可能性を考慮する必要がある. 今回の検討では24例中6例(25%)で通院が途絶えており, 電話連絡などにより生存確認を行った. 今後はかかりつけ医に PSA の定期的な測定を依頼するなど, 通院困難な症例に対しても継続的なフォローアップを行い, PSA 上昇が著しい場合には転移巣の画像検索も併用すること, 転移巣出現時など生命予後を規定しえる場合には ADT の再開を検討することが重要であると考え.

今回の研究の限界として, 通院が途切れた症例が多く, 真に前立腺癌が進行していないかは不明である. また ADT 関連の有害事象や QOL については定量的に評価しておらず, ADT 中止が患者の QOL 上昇に寄与したかどうかは明らかではない. ただし電話連絡やカルテで確認しえた限りにおいて前立腺癌関連の症状や癌死は認めておらず, 経済的な負担の軽減は明らかであることから, 長期制癌患者に対する ADT 中止は今後も検討に値するものと考えられる. また, 後方視的研究であるため PSA やテストステロンの評価のタイミングが統一されておらず, CT 検査など画像検査による評価は一部の症例にしか実施されていなかった. 今後は前方視的により長期間の検討を行い, ADT 中止による QOL の変化, 臨床的再発率, 骨塩

定量測定など骨折のリスク評価, 経済的利益などの項目を全患者について検討することが望ましいと考えられた.

結 語

長期制癌状態にある限局性前立腺癌に対して ADT を中止した24例の経過を後方視的に検討した. 前立腺癌死はなく, 安全に ADT を中止することができていた. 高齢者における ADT の中止は, ADT に伴う副反応の抑制や患者, 家族への時間的経済的な負担の軽減にもつながる点で利益になりえると考えられる. 今後は ADT 中の PSA の最低値や ADT 継続期間を参考に適切な対象者の選択を行うこと, ADT 中止後も途切れずに経過観察を長期間継続することが重要と考えられた.

文 献

- 1) Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al.: Guidelines on Prostate Cancer. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>: accessed on January 28, 2022
- 2) Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, et al.: Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004: report from the Cancer Registration Committee of the JUA. *Int J Urol* **18**: 876-881, 2004
- 3) Sammon JD, Abdollah F, Reznor G, et al.: Patterns of declining use and the adverse effect of primary androgen deprivation on all-cause mortality in elderly men with prostate cancer. *Eur Urol* **68**: 32-39, 2015
- 4) Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al.: Fifteen-year survival outcomes following primary androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA Intern Med* **174**: 1460-1467, 2014
- 5) 日本泌尿器科学会編: 前立腺癌診療ガイドライン 2016年版. pp 211-213, 2016
- 6) 中村敏之, 牧野武朗, 奥木宏延, ほか: 長期内分泌療法後加療を中止した前立腺限局癌の検討. *泌尿器外科* **22**: 67-70, 2009
- 7) 佐藤威文, 松本和将, 穎川 晋, ほか: 前立腺癌における内分泌療法中止後のホルモンレベル, および PSA 値の変化. *泌尿器外科* **17**: 921-925, 2004
- 8) 宇野雅博, 服部慎一, 加藤成一, ほか: 前立腺癌ホルモン単独療法長期奏功例における治療中止後の臨床的検討. *泌尿紀要* **62**: 629-632, 2016
- 9) Kobayashi T, Nishizawa K and Mitsumori K: Individual variation of hormonal recovery after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in men receiving long-term medical castration therapy for prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* **40**: 198-203, 2006
- 10) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* **48**: 452-458, 2013
- 11) Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, et al.: Intermittent

- endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* **58**: 2546-2550, 1986
- 12) Perera M, Roberts MJ, Klotz L, et al. : Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol* **17**: 469-481, 2020
- 13) Hershman DL, Unger JM, Wright JD, et al. : Intermittent and continuous androgen deprivation in patients with metastatic prostate cancer. *JAMA Oncol* **2**: 453-461, 2016
- 14) Labrie F: Current status of endocrine therapy in localized prostate cancer: cure has become a strong possibility. *Int Braz J Urol* **30**: 3-11, 2004
- 15) Shahinian VB, Kuo YF, Freman JL, et al. : Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* **352**: 154-164, 2005
- 16) Inoue T, Mizowaki T, Kabata D, et al. : Recovery of serum testosterone levels and sexual function in patients treated with short-term luteinizing hormone-releasing hormone antagonist as a neoadjuvant therapy before external radiotherapy for intermediate-risk prostate cancer: preliminary prospective study. *Clin Genitourin Cancer* **16**: 135-141, 2018

(Received on March 1, 2022)
(Accepted on July 17, 2022)