

数学と医療の交叉点

～癌治療と関わるある数理モデル～

東北大学大学院理学研究科
岡部 真也

本稿は2023年度秋季総合分科会の市民講演会（9月23日（土）、東北大学）に基づいています。当日の講演会の記録ということで、本稿も一般市民の方に向けたものであることを意識して書きたいと思います。数学の専門知識をお持ちの方にとっては退屈な内容となるかと思われかもしれませんが、ご容赦戴ければ幸いです。

1 導入

現象のメカニズムを理解するために、その手段の一つとして数学が活用される場合があります。例えば、その現象を記述する（と思われる）数理モデルが提唱されたならば、それを数学的に解析し、その数理モデルの解の振る舞いが実際の現象と適当な意味で近いものであれば、その数理モデルはその現象が起きるメカニズムを表現していると解釈されます。本稿では、前立腺癌に対する間欠的ホルモン療法を記述する数理モデルの概要を紹介するとともに、著者が行った研究の一部を説明したいと思います。

まず、前立腺癌について簡単に説明したいと思います。前立腺は男性固有の臓器であり、前立腺細胞はアンドロゲンと呼ばれる男性ホルモンを主な栄養源として成長します。その性質は前立腺癌細胞にも引き継がれ、前立腺癌細胞は、アンドロゲンを栄養源として成長する一方で、アンドロゲンの低濃度状態が長く続くと細胞死すると考えられてきました。そこで、外科的手術もしくは継続的な投薬によってアンドロゲンの低濃度状態を保つという、ホルモン療法と呼ばれる治療法が提唱され、その効果を検証する研究もなされました ([11])。ホルモン療法の効果が確認される一方で、ホルモン療法下においても前立腺癌が再燃する症例がある、末期癌の場合にはホルモン療法が効かない場合がある、ということもわかってきました。栄養源であるアンドロゲンがほぼない状況としていないはずなのに、なぜ前立腺癌細胞は増殖できるのでしょうか？ 前立腺癌細胞には、上述のようにアンドロゲンを栄養源として増殖し低アンドロゲン濃度状態では細胞死するアンドロゲン依存細胞（以下、AD細胞と略記します）だけでなく、アンドロゲン濃度に依らず増殖することが可能なアンドロゲン独立細胞（以下、AI細胞と略記します）も存在し、低アンドロゲン濃度状態が長く続くとAD細胞の一部が突然変異によってAI細胞

へと変異し、AI細胞が優位に立ってしまうとホルモン療法は効果を発揮しなくなってしまうのです ([4])。なお、AI細胞が低アンドロゲン濃度状態でも増殖が可能であるということについては [2, 16] などの文献があり、数学的な研究 ([13, 14]) もなされています。このような前立腺癌の再燃を防止または遅らせることを一つの目的として間欠的ホルモン療法が提唱され、医学的な研究もなされてきました (例えば, [1, 3, 18] など参照)。

2 間欠的ホルモン療法とは

まず、前立腺癌に対する間欠的ホルモン療法の概要を説明することから始めたいと思います。例えばアンドロゲン濃度が正常値である状態から治療を開始したとすると、投薬を一定期間行いアンドロゲン低濃度状態を保つことで前立腺癌細胞を減らすことを考えます。これはホルモン療法と同じですので、アンドロゲン低濃度状態を保ち過ぎてしまうと上述のような再燃が起きてしまうことが予想されます。そこで、適当なタイミングを見計らって投薬を休止しアンドロゲン濃度を正常値へと戻し、AD細胞がAI細胞へと変異することで起きる再燃を防ぐことを考えます。このように投薬期間と投薬の休止期間を適切に組み合わせる治療法が間欠的ホルモン療法です。ホルモン療法は前立腺癌細胞を完全に除去することを目的として提唱されたものですが、間欠的ホルモン療法は前立腺癌細胞を適当な状態に保つことで再燃という最悪の状況を防ぐことを目的としたものです。参考までに講演当日に使用したスライドの該当箇所を掲載しますのでご覧ください (図 1)。

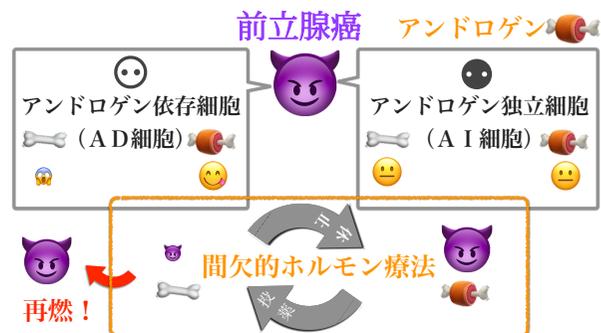


図 1: 間欠的ホルモン療法

癌細胞を完全に除去することを目的としないと言われると、多くの方が間欠的ホルモン療法の利点はなんだろうと思われることでしょう。一つ目の利点としては、患者さんの経済的および肉体的な負担を軽減できる、ということが挙げられます。ホルモン療法と比較すれば、投薬を行う期間が限られますので、投薬にかかる費用も軽減されます。また、投薬期間が減ることに加えて投薬治療のみで外科的手術を行わないことから、肉体的な負担も軽減されることとなります。もう一つ挙げるとすれば、前立腺癌の状態を“整える”ことができる、ということです。適切な間欠的ホルモン療法を実施することができ

れば前立腺癌の状態を制御できるということですから、例えば、適切なタイミングを見計らって放射線治療のような別の治療法に切り替えて前立腺癌細胞を完全に取り除くことも期待できるかもしれません。言うなれば、間欠的ホルモン療法は別の治療法へと繋ぐ中継ぎピッチャーのような役割も果たし得るということです。

一方で、間欠的ホルモン療法には課題も残されています。間欠的ホルモン療法において重要なことは、投薬の開始と休止のタイミングをどのように判断するか、ということです。高い経験値をもつ医師であればその経験値に基づいて判断できるかもしれませんが、担当医師に依らず各患者毎に適切な間欠的ホルモン療法の治療計画（投薬の開始・休止の時期をその都度適切に提示できるという意味です）を提供できることが理想的であろうと思います。前立腺癌の様子を判断するよい指標（バイオマーカー）として Prostate-Specific Antigen（通称、PSA 値）が知られており（[19]）、検査で計測した患者の PSA 値を基に投薬の開始・休止が判断されます。判断基準となる指標があるとは言え、患者毎に適切な開始・休止のタイミングを示す PSA 値が異なることは自然ですので、PSA 値がどんな値のときに投薬の開始・休止を切り替えるのかは医師の判断に委ねられることとなります。

3 間欠的ホルモン療法を記述する数理モデル

もし間欠的ホルモン療法における投薬の開始・休止の適切なタイミングを数学的に決定することができるならば、あくまである意味での近似を与えるに過ぎないとは言え、担当医師に依らず患者毎に適切な間欠的ホルモン療法の治療計画を提供するための一助となり得ることが期待できます。実際、間欠的ホルモン療法を記述する数理モデルが提唱され、数学的な研究も行われてきました（[5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 20, 21, 22]）。当日の市民講演会では、一般の方になるべく直感的に理解して戴けるように、[6, 12, 17]などで提唱および研究されている ODE 系をできる限り単純にして説明しました。興味を持たれた方はより詳細を上記の論文から確認されてみてください。当日は ODE 系の解の挙動について説明するために関数の増減と導関数の符号の関係を説明してから本論に入りましたが、本稿を目にされる方には当然のことながら不要ですので、ここでは省略させて戴きます。以下、当日の講演の流れに沿って ODE 系の詳細を説明させて戴きます。

間欠的ホルモン療法における投薬の開始・休止のタイミングを司る重要な要素の一つはアンドロゲン濃度ですので、以下、時刻 t におけるアンドロゲン濃度を関数 $a(t)$ で表すことにします。間欠的ホルモン療法下におけるアンドロゲン濃度の変化として、次の二つが挙げられます。

- (i) 投薬中にはアンドロゲン濃度は減少していき、0 に近づいていく。

(ii) 投薬休止中にはアンドロゲン濃度は増加し，正常値 a_* へと近づいていく．

これらの挙動を最も単純な微分方程式で表すならば，

$$(i) \quad \frac{da}{dt}(t) = -a(t), \quad (ii) \quad \frac{da}{dt}(t) = a_* - a(t),$$

となるかと思えます．実際，(i) の場合に $a_0 > 0$ なる初期値を与えれば (i) の解は単調減少関数であって時刻無限大で 0 に収束しますし，(ii) の場合には $0 < a_0 < a_*$ なる初期値を与えれば (ii) の解は単調増加関数であって時刻無限大で a_* へと収束します．当日の講演会では，関数の増減と導関数の

符号の関係のみを使って，これらの挙動を一般の方が想像できるように説明しました．アンドロゲン濃度の基本的な変化をモデルに取り込んだところで，次は AD 細胞と AI 細胞もモデルに取り込みます．時刻 t における AD 細胞の密度を $u(t)$ ，AI 細胞の密度を $w(t)$ と表すことにします．AD 細胞と AI 細胞の間にはどのような関係があるかですが，まず，細胞内は

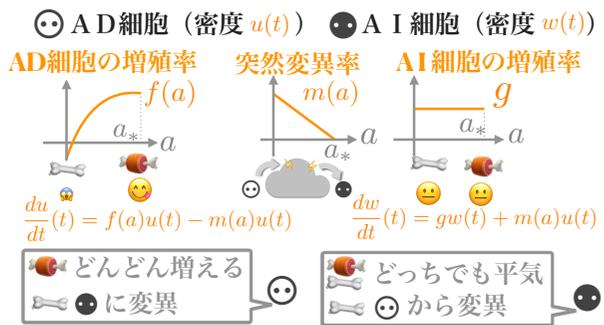


図 2: f, g, m の説明

小部屋に分かれたような構造をしており，AD 細胞と AI 細胞は椅子取りゲームのような陣地争いをしていると考えられます．以下，この関係を競合とよぶことにします．加えて，本稿の冒頭で述べたように，低アンドロゲン濃度状態が長く続いた場合には AD 細胞は AI 細胞へと突然変異すると考えられていますので，この関係もモデルに取り込みます．アンドロゲン濃度に応じて増殖率や突然変異率が変化すると考えることは自然ですから，AD 細胞の自己増殖率を $f(a)$ ，AI 細胞の自己増殖率を $g(a)$ ，突然変異率を $m(a)$ とすることにします．講演では簡単のために $f(a), g(a), m(a)$ は図 2 のようなものとして説明するに留めました．図 2 中にある u と w の微分方程式は，それぞれ，自己増殖率と突然変異の効果を表現しただけですが，ここに競合の効果を加えると次のように表現できます．

$$\frac{du}{dt}(t) = f(a)u(t) - m(a)u(t) - u(t)w(t), \quad \frac{dw}{dt}(t) = g(a)w(t) + m(a)u(t) - u(t)w(t).$$

各方程式に付した右辺第三項は，自身が増えることで相手を減らす効果を表していると理解できますので，競合の効果を表現していると理解できます（そこに係数を付せば競

合関係の強弱も表現できるわけですが、本講演では簡単のため 1 としました). さて、最後に投薬の開始・休止の切替をモデルに表現します. 実際は PSA 値で判断するわけですが、ここで紹介するモデルではそれを前立腺癌の総密度で表現しています. つまり、 $p(t) := u(t) + w(t)$ とおいて、これをモデルに組み込みます.

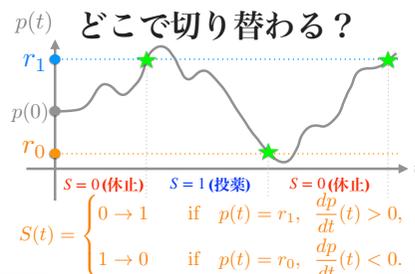
$$\begin{cases} \frac{du}{dt}(t) = f(a)u(t) - m(a)u(t) - u(t)w(t), \\ \frac{dw}{dt}(t) = g(a)w(t) + m(a)u(t) - u(t)w(t), \\ \frac{da}{dt}(t) = -a(t) + (1 - S(t))a_*, \\ S(t) = \begin{cases} 0 \rightarrow 1 & \text{if } p(t) = r_1, \frac{dp}{dt}(t) > 0, \\ 1 \rightarrow 0 & \text{if } p(t) = r_0, \frac{dp}{dt}(t) < 0, \end{cases} \\ u(0) = u_0, w(0) = w_0, a(0) = a_0. \end{cases} \quad (1)$$

ここで、 $S(t)$ は $S = 1$ のとき投薬中、 $S = 0$ のとき投薬休止中を表す未知関数です. この ODE 系は、ただの ODE 系ではなく、 $S = 0$ とした場合の ODE 系と $S = 1$ とした場合の ODE 系を S の切り替えを介して繋ぎ合わせたような構造をしており、ハイブリッド系とよばれるものです. (1) における a の微分方程式において $S = 0, S = 1$ とすれば

$$\frac{da}{dt}(t) = -a(t) + a_* \quad (S = 0), \quad \frac{da}{dt}(t) = -a(t) \quad (S = 1),$$

となり、上で導入した投薬休止中・投薬中のアンドロゲン濃度の変化の様子を記述しています. つまり、(1) は投薬中を記述する ODE 系と投薬休止中を記述する ODE 系を適切なタイミングで切り替えることで構成されるハイブリッド系ということです. さて、問題はどのタイミングで $S(t)$ が 1

から 0 へ、0 から 1 へと切り替わるのか、ということです. 図 3 は当日の講演で用いたスライドの一部ですが、 $p(t)$ のグラフ上の星印のところで S は値を変えます. 実際、増加傾向のまま r_1 に達した時点で 0 から 1 へ、減少傾向のまま r_0 に達した時点で 1 から 0 へと S は値を変えます. つまり非常に荒い理解をするならば、投薬を休止しているとアンドロゲン



初期状態 $\rightarrow r_0, r_1$ を選ぶ \rightarrow 数理モデル \rightarrow 治療計画

図 3: S が変化するタイミング

濃度が上がりますので AD 細胞は増殖しますから癌細胞が増え過ぎないうちに投薬へと切り替え、投薬下においては低アンドロゲン濃度状態が続くため AD 細胞は減少しますが長く続けすぎると AI 細胞へと突然変異してしまうので適当なタイミングで投薬を休止する、というメカニズムを表現していると言えます。既にお気づきのことと思いますが、その切り替えのタイミングを司っているのは定数 r_0 と r_1 です。問題 (1) をより詳しく説明すると、まず初期値を与え、それに応じて適切な $0 < r_0 < r_1$ を設定します。そうして定まった問題を解くことで AD 細胞、AI 細胞、アンドロゲン濃度、 S が切り替わるタイミングなどが得られます。これは、患者さんの状態から適切な間欠的ホルモン療法の治療計画を与えていると理解でき、この手順で問題 (1) を考えることは自然なことだと言えます。

本講演では、ハイブリッド系 (1) の解がどのように振る舞うかを一般の方に感覚的に理解して戴くために、相図を用いて説明しました。ただし、以下の説明の流れをご覧戴けばわかるように、数学的には不正確な説明であることは明らかですので、詳細に興味を持たれた方は本稿冒頭で紹介した文献をご覧ください。ハイブリッド系 (1) の解の挙動の一例を相図を使って説明しようとする、まずは nullcline を調べることになります。つまり、

$$f(a)u - m(a)u - uw = 0, \quad g(a)w + m(a)u - uw = 0,$$

を考えることになります。これを解いて nullcline を図示すれば図 4 のようになります。

定数係数の ODE 系であれば nullcline を描くことで解の挙動の概要を知ることが可能ですが、ハイブリッド系 (1) の場合は a が時間を変数とする未知関数ですので、nullcline が時間とともに動きます。ですので、以下では定数係数の ODE 系の如く説明していますが、もちろんその議論が完全に適用できるわけではありません。講演では、予備知識として導入した導関数の符号と関数の増減の関係

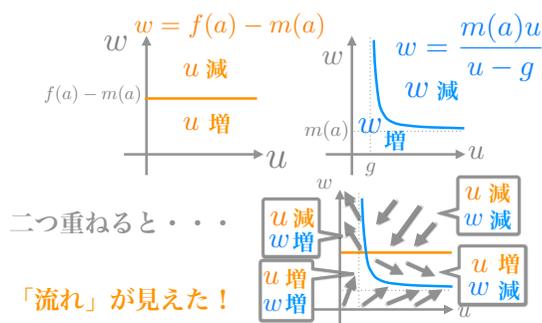


図 4: (1) における相図

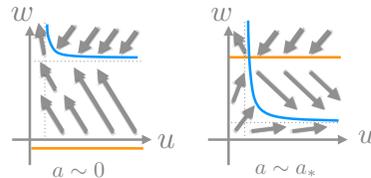
のみを用いて u, w がどのように変化するかイメージを参加者の方に持って戴けるように説明しました (図 4)。ここには S が値を変える効果を入れていませんので、次に S が切り替わることを考慮に入れて考える必要があります。アンドロゲン濃度を表す a は

未知関数であって nullcline は時間とともに連続的に動きます。加えて、 $S = 0$ のときは a が単調増加して a_* に漸近し、 $S = 1$ になると a が単調減少して 0 に漸近することから、 S の値に応じて nullcline が動く向きが変わります。よって本来はより詳細な解析が必要となりますが、講演では $a \sim 0$ のときと $a \sim a_*$ のときのみ限定することで一般の方に (1) の解の挙動を感覚的に理解戴けるようにしました。図 5 は、当日の講演で使用した、低アンドロゲン濃度状態

($a \sim 0$) の場合の u, w に関する相図とアンドロゲン濃度が正常値の場合 ($a \sim a_*$) における u, w の相図です。本来はこの 2 枚の相図が連続的に繋がっているわけですが、講演ではこの 2 枚を適宜切り替えることで AD 細胞と AI 細胞の密度をどのように制御するかを感覚的に説明しました。その説明に用いたスライドが図 6 です。

図 6 における成功例と失敗例の違いを感覚的に説明するならば、成功例では投薬の休止を十分に長く続けることで AD 細胞が AI 細胞より優位に立つ状況を作ること、投薬を開始したときに AI 細胞の増殖を AD 細胞がそれなりに抑えることで再燃を防いでいると理解できます。一方、失敗例では投薬休止期間を十分にとらないと AD 細胞が AI 細胞に比べて十分に優位に立てないため、投薬開始後に AI 細胞の増殖を AD 細胞が抑えきれないことで AI 細胞が増殖を続ける「再燃」に繋がったと解釈できます。

🦴 の場合と 🍊 の場合に限ってみると・・・



2枚の図を切り替えるタイミングを上手く決めて間欠的ホルモン療法の成功例を作ろう！

図 5: $a \sim 0$ または $a \sim a_*$ の場合

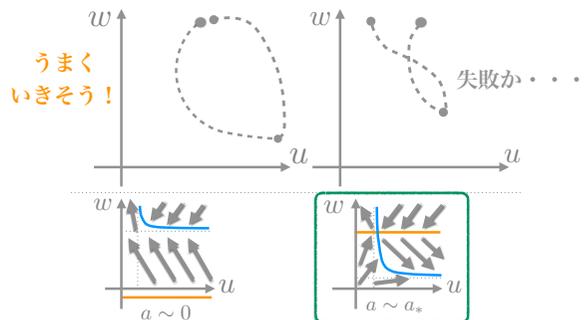


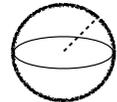
図 6: 成功例と失敗例

4 終わりに

以上で説明したことを簡単に纏めてみます。上で述べた数理モデルから作る「治療計画」とは、患者さんのデータを検査から採取し、それを初期値として数理モデルに取り込み、初期値から適切に定める $0 < r_0 < r_1$ を与えると数理モデルが完成します。それを解くことで AD 細胞, AI 細胞, アンドロゲン濃度, および投薬と投薬休止のタイミングが解の性質として得られます。この数理モデルが間欠的ホルモン療法を正確に記述しているならば、こうして得られたデータはその患者さんにとって適切な間欠的ホルモン療法の治療計画を与えることとなるでしょう。数理モデルが間欠的ホルモン療法を正確に記述しているのかという問題については様々な検証を重ねることで確認されていくことであると思いますが、それ以外にも色々な問題点が思い浮かびます。例えば、検査で測定したデータと治療開始時の実際の状態に誤差があった場合に、この数理モデルから作った「治療計画」はまだ有効なのか、という問題が考えられます。少なくとも数理モデルの上では投薬の開始と休止のタイミングを間違えると、図 6 のような大きな違いを生んでしまう可能性は否定できません。著者はこの問題意識のもとで偏微分方程式版の数理モデルについて数学的な研究を行いました。本稿の最後に著者の研究について少しだけ説明させて戴きたいと思います。まずは、当日の講演で使ったスライドを用いて、どんな問題を考えたのか説明したいと思います。

この数理モデルは [20] において提唱されたもので、我々は非線形項 (図 7 の P と F) の条件をより一般化して数学的解析を行いました ([8, 9, 10])。このモデルや解析の詳細に興味を持って戴いた方は上記の論文をご覧くださいと幸いです。はじめに、図 7 に現れる記号を説

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t w(\rho, t) - \mathcal{L}(v, R)w(\rho, t) = P(w(\rho, t), a(t)) \\ v(\rho, t) = \frac{1}{\rho^2} \int_0^\rho F(w(r, t), a(t)) r^2 dr \\ \frac{dR}{dt} = v(1, t)R(t) \\ \frac{da}{dt}(t) = -\gamma(a(t) - a_*) - \gamma a_* S(t) \\ S(t) = \begin{cases} 0 \rightarrow 1 & \text{when } R(t) = r_1 \text{ and } R'(t) > 0, \\ 1 \rightarrow 0 & \text{when } R(t) = r_0 \text{ and } R'(t) < 0, \end{cases} \\ \partial_\rho w(0, t) = \partial_\rho w(1, t) = 0, \quad v(0, t) = 0, \\ a(0) = a_0, \quad w(\rho, 0) = w_0(\rho), \quad R(0) = R_0, \quad S(0) = S_0, \\ \mathcal{L}(v, R)\varphi = \frac{D}{R(t)^2} \frac{1}{\rho^2} \partial_\rho [\rho^2 \partial_\rho \varphi] - [v(\rho, t) - \rho v(1, t)] \partial_\rho \varphi. \end{array} \right.$$



腫瘍

図 7: PDE-ODE ハイブリッド系

明したいと思います。アンドロゲン濃度を表す $a(t)$ や投薬中か休止中かを表す $S(t)$, およびその切り替えの条件はこれまでお話ししたものと同じです。この問題設定では前立腺腫瘍は球体の形状をしているとして定式化しており、腫瘍半径を $R(t)$, 腫瘍の成長速

度を v で表しています。腫瘍内部は AD 細胞と AI 細胞のみで満たされていると仮定し、AD 細胞の割合を u , AI 細胞の割合を w で表します。この場合、 $u + w = 1$ であることから w がわかれば u がわかりますので、 w の方程式のみ考えています。 u と w が満たす方程式は、拡散の効果を表すラプラシアンや移流の効果を表す項などを加えた二階放物型方程式により与えられており、 u や w は動径対称であるとしています。このような PDE-ODE ハイブリッド系に対して我々が [10] で行った研究を以下で簡単に説明したいと思います。我々は [9] において、初期値に対して適当に r_0, r_1 を定めれば治療の切り替えを無限回行うことができ、かつ、腫瘍半径を有界な範囲に留め続けることが可能であることを証明しました。これは、数理モデル上では、患者の状態に対して治療計画を設計できることを意味します。[10] で我々が数学的に示したことは、初期状態が適当な意味で良いものであれば適切な治療計画を構成することができ、その治療計画は計画を作る際に用いた初期状態に十分近い初期状態に対しても有効に働く、ということです。数学的にはハイブリッド系による制御の安定性を与えたと表現できる結果ですが、その主張を正確に説明することは本稿の目的を逸脱しますので、ここでは割愛させて戴きます。我々の研究は純粋に数学的興味によるものであり、こういった研究が実際に医療の現場で利用されるようになるのは、医療の現場からの問題提起、それに応じた数理モデルの提唱、その数学解析による結果のフィードバック、これらを緻密に積み重ねていくことが少なくとも不可欠であることを述べて当日の講演を終えました。

最後に、市民講演会で講演する機会を与えてくださった皆様、こうして本稿を執筆する機会を与えてくださった皆様に感謝申し上げます。ここで筆を擱きたいと思います。

参考文献

- [1] K. Akakura, N. Bruchovsky, S. L. Goldenberg, P. S. Rennie, A. R. Buckley and L. D. Sullivan, *Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors: apoptosis and serum prostate specific antigen*, *Cancer* **71** (1993), 2782–2790.
- [2] F. Bladow, R. L. Vessella, K. R. Buhler, W. J. Ellis, L. D. True and P. H. Lange, *Cell proliferation and apoptosis during prostatic tumor xenograft involution and regrowth after castration*, *Int. J. Cancer* **67** (1996), 785–790.
- [3] N. Bruchovsky, P. S. Rennie, A. J. Coldman, S. L. Goldenberg and D. Lawson, *Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma*, *Cancer Res.* **50** (1990), 2275–2282.

- [4] B. J. Feldman and D. Feldman, *The development of androgen-independent prostate cancer*, Nat. Rev. Cancer **1** (2001), 34–45.
- [5] Q. Guo, Y. Tao and K. Aihara, *Mathematical modeling of prostate tumor growth under intermittent androgen suppression with partial differential equations*, Internat. J. Bifur. Chaos Appl. Sci. Engrg. **18** (2008), 3789–3797.
- [6] T. Hatano, Y. Hirata, H. Suzuki and K. Aihara, *Comparison between mathematical models of intermittent androgen suppression for prostate cancer*, J. Theoret. Biol. **366** (2015), 33–45.
- [7] Y. Hirata, N. Bruchovsky and K. Aihara, *Development of a mathematical model that predicts the outcome of hormone therapy for prostate cancer*, J. Theoret. Biol. **264** (2010), 517–527.
- [8] K. Hiruko and S. Okabe, *Dynamical aspects of a hybrid system describing intermittent androgen suppression therapy of prostate cancer*, the Proceedings of the 4th Italian-Japanese workshop on Geometric Properties for Parabolic and Elliptic PDE's, Springer Proceedings in Mathematics and Statics **176** (2016), 191–230.
- [9] K. Hiruko and S. Okabe, *Controllability of hybrid PDE-ODE systems with structural instability and applications to mathematical models on intermittent hormonal therapy for prostate cancer*, Math. Methods Appl. Sci. **41** (2018), 8229–8247.
- [10] K. Hiruko and S. Okabe, *Stability analysis on a hybrid PDE-ODE system describing intermittent hormonal therapy of prostate cancer*, Math. Models Methods Appl. Sci. **28** (2018), 487–523.
- [11] G. Huggins and C. Hodges, *Studies of prostate cancer: I. The effects of castration, oestrogen and androgen injections on serum phosphates in metastatic carcinoma of the prostate*, Cancer Res. **1** (1941), 293–207.
- [12] A. Ideta, G. Tanaka and K. Aihara, *A mathematical model of intermittent androgen suppression for prostate cancer*, J. Nonlinear Sci. **18** (2008), 593–614.
- [13] T. L. Jackson, *A mathematical model of prostate tumor growth and androgen independent relapse*, Discr. Cont. Dyn. Syst. B **4** (2004), 187–201.

- [14] T. L. Jackson, *A mathematical investigation of multiple pathways to recurrent prostate cancer: Comparison with experimental data*, *Neoplasia* **6** (2004), 697–704.
- [15] H. V. Jain and A. Friedman, *Modeling prostate cancer response to continuous versus intermittent androgen ablation therapy*, *Discr. Cont. Dyn. Syst. B* **18** (2013), 945–967.
- [16] P. S. Rennie, N. Bruchovsky and A. J. Coldman, *Loss of androgen dependence is associated with an increase in tumorigenic stem cells and resistance to cell-death genes*, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **37** (1990), 843–847.
- [17] T. Shimada and K. Aihara, *A nonlinear model with competition between prostate tumor cells and its application to intermittent androgen suppression therapy of prostate cancer*, *Math. Biosci.* **214** (2008), 134–139.
- [18] N. Sato, M. E. Gleave, N. Bruchovsky, P. S. Rennie, S. L. Goldenberg, P. H. Lange and L. D. Sullivan, *Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumor model*, *Biochem. Mol. Biol.* **58** (1996), 139–146.
- [19] T. A. Stamey, N. Yang, A. R. Hay, J. E. McNeal, F. S. Freiha, E. Redwine, *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate*, *New Engl. J. Med.* **317** (1987), 909–916.
- [20] Y. Tao, Q. Guo and K. Aihara, *A model at the macroscopic scale of prostate tumor growth under intermittent androgen suppression*, *Math. Models Methods Appl. Sci.* **12** (2009), 2177–2201.
- [21] Y. Tao, Q. Guo and K. Aihara, *A mathematical model of prostate tumor growth under hormone therapy with mutation inhibitor*, *J. Nonlinear Sci.* **20** (2010), 219–240.
- [22] Y. Tao, Q. Guo and K. Aihara, *A partial differential equation model and its reduction to an ordinary differential model for prostate tumor growth under intermittent androgen suppression therapy*, *J. Math. Biol.* **69** (2014), 817–838.