

# Melatonina e câncer - revisão da literatura

## *Melatonin and cancer - a review of the literature*

Júlio Anselmo Sousa Neto<sup>1</sup>, Paulo Mallard Scaldaferrri<sup>2</sup>

### Resumo

Este trabalho apresenta uma revisão da literatura das três últimas décadas sobre o papel da melatonina (MEL) na etiopatogenia e no tratamento do câncer. Os principais mecanismos de ação da MEL envolvem a regulação imunológica, efeitos bioquímicos e metabólicos. São relatados estudos *in vitro* e *in vivo*, inclusive em humanos com neoplasias malignas avançadas e/ou metastáticas, como tumores de mama, próstata, pulmonar, gástrico, hepático, ovariano e de intestino. Duas ações benéficas da MEL no tratamento do câncer são aparentemente importantes: a oncostática e a protetora contra os efeitos adversos da quimioterapia (mielossuppressores, neurotóxicos e hematológicos). A MEL também passou a ser utilizada em uma nova modalidade de terapia oncológica, a imunoterapia, na década de 1990 para tratar pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas.

**Palavras-chave:** Melatonina; Neoplasias; Imunoterapia; Glândula pineal.

### Abstract

This paper is a literature review of the three last decades about the role of melatonin (MEL) in the pathogenesis and treatment of cancer. MEL's major mechanisms of action involve immunologic regulation, biochemical and metabolic effects. *In vitro* and *in vivo* studies are described, including some in humans with advanced or metastatic cancer (breast, prostatic, pulmonary, gastric, hepatic, ovarian and intestinal tumors). MEL has two particularly important actions: oncostatic and protective against the main adverse effects of chemotherapy (myelodysplastic, neurotoxic and hematologic). MEL was first used as a new type of oncologic therapy, the immunotherapy, in the 1990s to treat patients with non-small cell lung cancer.

**Key words:** Melatonin; Neoplasms; Immunotherapy; Pineal gland.

<sup>1</sup> Professor Doutor Adjunto de Neuroanatomia do Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais

<sup>2</sup> Acadêmico do quinto ano do curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, bolsista do Projeto de Iniciação à Docência do Departamento de Morfologia do ICB/UFMG

Endereço para correspondência: Júlio Anselmo Sousa Neto - Departamento de Morfologia - ICB - UFMG - Av. Antônio Carlos, 6627 - CEP 31270-910 - Belo Horizonte, MG Brasil. E-mail: sousanet@icb.ufmg.br

## INTRODUÇÃO

A melatonina (MEL) é o principal hormônio da glândula pineal. Foi isolada pela primeira vez em 1958<sup>1</sup>. Ela é produzida e secretada, principalmente, pelos pinealócitos da glândula pineal<sup>1-3</sup>, segundo um padrão rítmico, com pico secretório no período noturno e quase nenhuma síntese no período diurno<sup>4</sup>. Após a pinealectomia, a MEL ainda pode ser detectada no plasma<sup>5-7</sup>, na urina<sup>5, 6</sup> e no hipotálamo<sup>8</sup>, persistindo o seu ritmo de secreção, porém, com redução de amplitude dos níveis séricos<sup>9</sup>. Além da glândula pineal, a MEL já foi isolada na retina<sup>10-14</sup>, em células do trato gastrointestinal<sup>15, 16</sup>, hemácias humanas<sup>17</sup>, dentre outros.

Existe uma única via neural que regula a atividade metabólica da pineal<sup>18</sup>, com origem nos fotorreceptores da retina e projeção ao núcleo supraquiasmático do hipotálamo. Este inerva a pineal através de fibras que fazem parte do sistema nervoso autônomo simpático. O núcleo supraquiasmático é considerado o relógio biológico do homem, e as projeções retino-hipotalâmicas que chegam a ele fazem a interação entre o ambiente cíclico externo e o relógio interno.

A biossíntese da MEL nos pinealócitos utiliza o aminoácido triptofano, pouco abundante em dietas regulares. Pela ação da enzima hidroxilase, o triptofano é convertido em 5-hidroxitriptofano que, pela ação de uma descarboxilase, origina a serotonina (5-hidroxi-triptamina). As concentrações de serotonina são elevadas na pineal e sua conversão em MEL envolve duas enzimas principais: a N-Acetil-Transferase (NAT) e a Hidroxi-Indol-Orto-Metil-Transferase (HIOMT)<sup>19, 20</sup>. A primeira converte a serotonina em N-acetilserotonina e a segunda transfere um grupo metil da S-adenosil-metionina para a N-acetilserotonina, originando a 5-metoxi-triptamina (MEL).

Através da regulação do ritmo circadiano, a secreção de MEL está intimamente sincronizada com o período de sono. A ingestão<sup>21</sup> ou inalação<sup>22</sup> de MEL aumenta a propensão ao sono, a qualidade do sono e a duração do REM (sono de movimentos oculares rápidos ou sono paradoxal)<sup>23</sup>.

Alguns achados de puberdade precoce associada a baixos níveis de MEL<sup>24</sup> e de hipogonadismo associado a níveis altos da mesma<sup>25</sup> dão suporte à hipótese de que a MEL tem um papel na regulação da puberdade.

Há evidências de que a pineal afete o sistema imunológico. A pinealectomia diminui a resposta primária de produção de anticorpos e aumenta a resposta secundária<sup>26</sup>. O timo responde à pinealectomia com aumento no peso e diminuição do número de mastócitos<sup>18</sup>.

O hormônio tem efeitos atenuadores da lesão celular

induzida por radicais livres, devido à sua capacidade de reagir com radicais hidroxila (OH-) para formar (*in vitro* e *in vivo*) a 3-hidroximelatonina cíclica (3-OHM), metabólito estável da MEL<sup>27</sup>. O 3-OHM é, inclusive, um bom marcador biológico da produção de OH- *in vivo*.

Na década de 1970, estudos demonstraram possíveis efeitos antimitóticos da MEL. Banerjee et al.<sup>28</sup> demonstraram que ela exercia um efeito similar ao da colchicina. Em seguida, outros estudos confirmaram o achado e demonstrou-se que a MEL interagiu com os microtúbulos<sup>29</sup> e que era capaz de inibir a mitose em três diferentes linhagens de células<sup>30</sup>. Suspeitou-se, assim, que ela poderia exercer alguma atividade antineoplásica.

Grande número de estudos foi, então, realizado sobre o papel da MEL em diversos tipos de câncer, principalmente na última década. Já foi sugerido até mesmo que a presença global de luz artificial à noite deve ter implicações no aumento dos casos de câncer<sup>31, 32</sup>. Novas pesquisas com a MEL podem abrir portas de uma nova era da terapêutica oncológica: a imunoterapia.

## MELATONINA E CÂNCER

### Histórico

As primeiras correlações entre a pineal e o combate ao câncer datam do final do século XIX<sup>33</sup>, quando alguns médicos já ofereciam extratos de pineal a seus pacientes oncológicos. Em estudo pioneiro realizado em 1981<sup>34</sup>, foi injetado o DMBA (7, 12-dimetil-benzo-antraceno), substância que estimula o aparecimento de câncer de mama, em um grupo de ratas divididas em um grupo que receberia a MEL e outro não. Ao fim de noventa dias, 50% das ratas que não receberam MEL apresentaram tumores, ao passo que nenhuma rata que recebeu o hormônio desenvolveu tumores. Cessada a administração de MEL ao grupo tratado, 20% dos animais apresentaram tumores.

Foi observada a redução de 31% da MEL na urina de mulheres com câncer de mama<sup>35</sup>, além da redução do pico noturno do hormônio em pacientes com esta doença<sup>36</sup>. Novos estudos demonstraram atividade antimitótica da MEL *in vitro*<sup>37</sup>. Observou-se crescimento de tumores e tendência à metastatização após a pinealectomia<sup>38</sup>. Em 1987 o primeiro ensaio clínico para avaliação da resposta do hormônio em humanos foi realizado por Lissoni et al.<sup>39</sup>, que utilizaram a MEL no tratamento de 20 pacientes com tumores avançados, com resposta positiva em 6 pacientes.

Foi avaliada a resposta ao hormônio em pacientes com cânceres intratáveis pelos métodos convencionais<sup>38, 40-43</sup>, constatando-se que os níveis da MEL estavam elevados<sup>38</sup>. Novos estudos indicaram que a MEL teria

uma ação predominantemente oncostática, e alguns autores passaram a estudar seu uso como adjuvante na terapêutica oncológica<sup>44-47</sup>. O hormônio também se revelou um imunomodulador eficiente na terapêutica associada à IL-2 (interleucina-2), com resultados positivos<sup>48</sup>. A administração de IL2 estimula a destruição plaquetária, através da ativação de macrófagos periféricos e a terapia adjuvante com MEL diminuiu a trombocitopenia iatrogênica<sup>49-53</sup>.

O período entre o final da década de 90 e o início dos anos 2.000 foi marcado pela tentativa de decifrar o mecanismo de ação através do qual a MEL atua sobre a oncogênese<sup>27, 54-60</sup>, e eles são tratados em maiores detalhes a seguir.

### *Possíveis mecanismos de ação da MEL no câncer*

A MEL está envolvida na regulação da adaptação à intensidade de luz, das mudanças diárias do ciclo claridade-escuridão e mudanças sazonais. O hormônio exerce seus efeitos através de um grupo de receptores de alta afinidade ligados à proteína G.

Os receptores de MEL ativam segundos mensageiros, (entre os quais destacam-se cAMP (Adenosina-monofosfato-cíclico), cGMP (Guanosina-monofosfato-cíclico), diacilglicerol, inositol trifosfato, ácido aracdônico, concentração intracelular de cálcio) cuja ação resulta geralmente em inibição e requer a ativação prévia da célula por um agente estimulante, pois os níveis basais dos segundos mensageiros não são alterados pela MEL. Os mecanismos moleculares de ação da MEL não são claros, mas envolvem, provavelmente, duas vias: uma de inibição da adenil-ciclase e outra de regulação do metabolismo de fosfolípidios e cálcio<sup>4</sup>.

Os receptores de MEL são abundantes na parte tuberal da hipófise, no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, na área pré-óptica medial, hipotálamo anterior, nos núcleos ventromedial e dorsomedial do hipotálamo, parte distal da adeno-hipófise, núcleos paraventricular e ventral anterior do tálamo, hipocampo, córtex cerebral, retina, cerebelo, mesencéfalo e ponte. Foram detectados também em outros sítios como nas artérias do círculo arterial do cérebro, no baço e nas células gonadotróficas<sup>18, 61</sup>.

Os efeitos oncostáticos e oncoprotetores da MEL podem estar relacionados às suas propriedades bioquímicas e/ou metabólicas e uma série de estudos foram realizados a fim de desvendar seu mecanismo de ação.

Um mecanismo proposto para a ação oncostática da MEL<sup>56</sup> é a inibição do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas), inibindo assim a liberação dos hormônios LH (luteinizante) e FSH (folículo-estimulante) e, por conseqüência, reduzindo a produção

ovariana de estradiol. Dessa forma se reduz a resposta mitogênica do câncer de mama ao estradiol, o que pode explicar os efeitos protetores da MEL neste tipo de câncer.

A MEL induz um atraso na transição G1/S em linhagens MCF-7 do câncer de mama humano<sup>37</sup> e em células do carcinoma JAr *in vitro*<sup>62</sup>.

Outra hipótese se relaciona à ação da MEL sobre resposta imunológica inespecífica<sup>33</sup>. Receptores de MEL já foram encontrados em linfócitos T-helper<sup>63</sup> e monócitos<sup>56</sup>. Através da ligação da MEL aos primeiros, há estímulo para a produção de interleucina-4, que aumenta a atividade de outras células da resposta imune. Há estímulo à produção de células "Natural Killer". A MEL inibe a destruição plaquetária mediada por macrófagos, e por isso, é capaz de evitar a trombocitopenia induzida pelo tratamento com interleucina-2<sup>53, 64-66</sup>. A produção do fator de necrose tumoral (TNF) é inibida pela MEL, provavelmente por sua atividade antioxidante, o que representa uma proteção em relação ao desenvolvimento do choque endotóxico que pode ser induzido por aquela substância<sup>67</sup>. Outros efeitos metabólicos da MEL já foram sugeridos em situações mais específicas, como a inibição *in vivo* da captação de ácido linoléico - e conseqüente redução de sua conversão intracelular em um produto mitogênico - em células do hepatoma 7288CTC<sup>57</sup>.

O complexo processo de carcinogênese ocasionalmente envolve o estresse oxidativo<sup>27</sup>. Estudos comprovaram a atividade antioxidante da MEL<sup>27, 68</sup>. O esquema mais simples de carcinogênese envolve três etapas: iniciação, promoção e progressão; e o estresse oxidativo participa de todas elas. A ação antioxidante da MEL diminui a formação de radicais livres, reduzindo as lesões ao DNA. Com a evolução da idade, os níveis de MEL diminuem, o que pode contribuir para a maior taxa de doenças oncológicas em pacientes mais velhos. Pela ação antioxidante, Vijayalaxmi et al.<sup>69</sup> propuseram que a MEL tem efeito radioprotetor, reduzindo o dano celular causado pela radiação ionizante.

Outro efeito benéfico da MEL<sup>70</sup> é a redução da caquexia que acompanha a maioria das doenças oncológicas avançadas, prevenindo a perda de peso e diminuindo a astenia e os sintomas depressivos. Estes efeitos foram mediados, ao menos em parte, por uma redução na secreção do TNF, cujos níveis foram maiores nos pacientes com doenças malignas do que nos controles.

A MEL interage com os medicamentos utilizados na terapêutica oncológica. Já foi demonstrado que a MEL aumenta a sensibilidade das células ao tamoxifeno<sup>71</sup>.<sup>72</sup> e essa associação pode ser considerada em terapias refratárias a essa substância. A associação da MEL com

a interleucina-2 (IL2) mostrou bons resultados, como o maior índice de citólise mediada por IL-2<sup>73-75</sup>. Quando associadas, a naltrexona, a MEL e a IL-2, foi observado aumento da linfocitose<sup>76</sup>. A linfocitose é um importante indicador de bom prognóstico do tratamento com IL-2.

Apesar dos efeitos oncostáticos e oncoprotetores da MEL serem inquestionáveis, os seus mecanismos de ação ainda não estão bem esclarecidos. Há evidências de que ela atue diferentemente em tipos distintos de câncer e, apesar da existência de teorias consistentes, há necessidade de novos estudos para a comprovação dos mecanismos mais importantes em cada caso.

### *Efeitos da MEL nos diversos tipos de câncer*

#### Câncer de mama

O câncer de mama é o câncer mais comum entre as mulheres da América do Norte e oeste da Europa. No Brasil, é ultrapassado apenas pelo câncer de pele. Conceitualmente, pode ser classificado desde *in situ* até o carcinoma invasor. Os três principais fatores de risco para o desenvolvimento dessa doença são: pertencer ao sexo feminino, ter mais de 50 anos e ter história familiar positiva<sup>77</sup>.

O tratamento se baseia no estágio da doença e pode envolver a tumorectomia com radioterapia, mastectomia, administração de drogas como a ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluoracil e tamoxifeno em pacientes com receptores de estrogênio positivos. Em geral, associam-se terapias com capecitabina, anticorpo anti-HER-2/neu, paclitaxel, etc<sup>78</sup>.

O câncer de mama ocupa um papel ímpar na história do uso da MEL, pois os primeiros indícios de que o hormônio poderia ser útil na terapêutica oncológica surgiram no estudo dessa doença, conforme descrito anteriormente.

Cohen et al.<sup>79</sup> foram os primeiros a sugerir que a atividade diminuída da glândula pineal poderia contribuir para a gênese de tumores de mama, por provocar hiperestrogenismo relativo. Essa teoria foi complementada por experimentos *in vitro* que demonstraram as ações antiproliferativas da MEL sobre células de câncer de mama<sup>37, 80, 81</sup>. A teoria foi corroborada pela descoberta de novos mecanismos de ação da MEL, como suas propriedades antioxidantes<sup>27, 68</sup> e imunomoduladoras<sup>40, 48, 64</sup>. Dessa forma, Cos e Sanchez-Barcelo<sup>82</sup> propuseram que o mecanismo de ação da MEL no câncer de mama envolveria: a ação hormonal, a ação antioxidante e a ação imunomoduladora.

Além do já citado trabalho de adenocarcinoma mamário em ratas induzido por DMBA (7,12-dimetilbenzoantraceno)<sup>83-85</sup>, destacam-se outros estudos

*in vivo*, tais como a indução de alterações na função da glândula pineal obtida através de mudança na exposição à luz<sup>86</sup>, a ablação cirúrgica<sup>87</sup> e desnervação, através de gangliectomia cervical superior bilateral<sup>88</sup>. Apesar da grande variação dos resultados dos estudos *in vivo*, há evidência experimental de que a MEL aumente a latência de tumores de mama e reduza o tamanho de adenocarcinomas mamários, embora existam dúvidas sobre seus mecanismos de ação.

Os efeitos da MEL foram bem estudados *in vitro*, utilizando a linhagem MCF-7 de células do câncer de mama. Essa linhagem originou-se da efusão pleural de uma mulher com carcinoma de mama metastático e continha receptores de estrogênio e progesterona<sup>89,90</sup>. A MEL é capaz de inibir a proliferação das células MCF-7 com receptores MT1 (tipo 1 para MEL)<sup>37</sup>.

Estudos em humanos demonstraram que os níveis de MEL diminuem cerca de 50% em pacientes com tumores primários de mama em expansão, enquanto, em pacientes com tumores secundários os níveis são semelhantes aos de controles<sup>35, 91</sup>.

Estudos de administração de MEL a pacientes oncológicos<sup>92, 93</sup> sugeriram que 20mg/dia de melatonina oral podem amplificar a resposta terapêutica ao tamoxifeno em mulheres com câncer de mama metastático e induzir a regressão tumoral em pacientes que não respondem ao tamoxifeno isoladamente<sup>71</sup>.

Enfim, o uso da MEL no tratamento do câncer de mama é muito promissor, mas há necessidade de realização de estudos randomizados com maior número de pacientes para que se tornem patentes suas melhores aplicações.

#### Câncer de Próstata

O câncer de próstata<sup>94</sup> é o mais comum e a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer em homens norte-americanos. Sua incidência aumenta com a idade. Autópsias detectaram a doença em cerca de 64% dos homens com 60-70 anos. A doença já foi relacionada a fatores dietéticos, estilo de vida e andrógenos.

O tratamento da doença se baseia no estadiamento TNM (Tumor-Linfonodo-Metástase) da doença e pode envolver a prostatectomia radical, radioterapia, criocirurgia. No caso da doença metastática utiliza-se a terapia de privação androgênica através de administração de agonistas do LHRH (Hormônio Liberador do Hormônio Luteinizante), antiandrogênicos, ou orquiectomia<sup>77</sup>.

Os níveis de MEL demonstraram-se baixos com os ritmos de secreção preservados em pacientes com câncer de próstata<sup>95</sup>. Experimentos *in vitro* mostraram os efeitos oncostáticos da MEL sobre células das linhagens DU145

e LNCaP do câncer de próstata<sup>96,97</sup>. O grupo de Sainz evidenciou que a redução significativa da proliferação celular da linhagem LNCaP não dependeu da presença de receptores para androgênios<sup>98</sup>. Xi et al. confirmaram os efeitos da MEL na linhagem de células LNCaP *in vivo* (camundongos) e o envolvimento dos receptores MT1 em seu mecanismo de ação<sup>99</sup>.

Outro estudo mostrou a queda de 50% dos níveis de PSA em metade dos pacientes tratados com a associação de LHRH e MEL<sup>100</sup>.

O tratamento com associação de MEL e restrição androgênica pode ser uma boa indicação no câncer de próstata avançado, mas seus estudos são ainda iniciais, aguardando-se resultados mais esclarecedores sobre o assunto.

Cânceres de Pulmão, Gástrico, Hepático e outros tumores

O uso da MEL já foi pesquisado em outras neoplasias, como a de pulmão, estômago e fígado. Houve dificuldades na demonstração dos efeitos benéficos do hormônio nestes primeiros estudos, possivelmente porque a MEL só foi testada em pacientes com doença metastática avançada<sup>40</sup>.

A observação da melhoria da qualidade de vida dos pacientes tratados com a MEL<sup>101</sup> justificou a realização de novos trabalhos. A evolução das pesquisas de Lissoni et al.<sup>101, 102</sup> culminou, em 1994, com o estabelecimento da primeira imunoterapia para câncer com resultados superiores aos da quimioterapia<sup>103</sup>: o estudo envolveu 60 pacientes com câncer avançado de pulmão (câncer pulmonar de células não pequenas); metade recebeu o tratamento convencional, com cisplatina e etoposida; a outra metade foi tratada com IL-2 e MEL; o último grupo obteve melhores resultados, tanto na qualidade de vida, quanto na avaliação da evolução da doença. Ao final de um ano, 45% dos pacientes que receberam imunoterapia estavam vivos, enquanto apenas 19% dos que receberam quimioterapia ainda viviam.

Outro estudo<sup>104</sup> foi realizado com 100 pacientes com câncer metastático pulmonar de células não pequenas, divididos em dois grupos: um recebeu quimioterapia somente com cisplatina e etoposida e o outro com as mesmas drogas associadas à MEL. Nenhum paciente que recebeu exclusivamente a quimioterapia estava vivo após 2 anos de estudo, enquanto a associação de MEL possibilitou a sobrevivência de 5 anos de 3 pacientes. Além disso, a quimioterapia foi mais bem tolerada no grupo tratado com a MEL.

Estudos *in vitro*<sup>105</sup> confirmaram os efeitos oncostáticos da MEL nos seguintes grupos de neoplasias: câncer endometrial, gástrico, de glândulas adrenais, de células renais, do cólon e retais. Pesquisas recentes<sup>106</sup>

demonstraram um efeito inibitório da MEL sobre a angiogênese tumoral em pacientes com tumores avançados.

Os efeitos oncostáticos da MEL foram reconhecidos em diversos grupos de neoplasias, com atenção especial aos pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas, possivelmente o primeiro tipo de tumor tratado com imunoterapia ao invés da quimioterapia.

### *MEL como adjuvante de terapias convencionais*

O efeito mais marcante da MEL é sua capacidade de diminuir a inibição de células do sistema imunológico induzida pela quimioterapia<sup>40, 107</sup>. Inicialmente, foi demonstrado que os principais alvos do hormônio eram as células T helper tipo 2 e macrófagos e que o seu nível sérico era elevado pela administração de MEL<sup>108</sup>. Além disso, a MEL aumenta a produção de IL-1, IL-6 e IL-12 em monócitos<sup>109</sup>.

Callaghan<sup>110</sup> sugeriu que a MEL teria ação farmacológica sobre os mecanismos de estresse e a depressão em pacientes oncológicos. É conhecida a relação entre processos psicológicos e o sistema imunológico<sup>110</sup>. Os efeitos da MEL sobre o sistema imune seriam diretos, pelo estímulo de células imunes e citocinas, e indiretos, através da regulação das alterações psicológicas.

Sainz et al.<sup>111</sup> relataram o efeito inibitório da MEL na apoptose de células imunes e nervosas, na apoptose neuronal e o estímulo à apoptose de células neoplásicas.

Outro importante efeito da MEL é sua capacidade de diminuir os efeitos colaterais da quimioterapia oncológica. Estudos posteriores, em humanos, demonstraram que a MEL tem efeito protetor contra as reações adversas da quimioterapia, especialmente os efeitos mielossupressores e neurotóxicos<sup>65,100,112-114</sup>. Em outros estudos preliminares se experimentou o uso da MEL como terapia adjuvante, com alguns resultados positivos<sup>47, 49, 102</sup>. Wilson et al.<sup>72</sup> demonstraram que a potência do tamoxifeno em inibir o crescimento de culturas MCF-7 do câncer de mama humano era ampliada 100 vezes quando ministrado após o uso de concentrações fisiológicas de MEL. Maestroni et al.<sup>115</sup> demonstraram *in vitro* os efeitos positivos da MEL como estimuladora do crescimento de colônias de macrófagos e granulócitos, reduzindo os efeitos inibitórios do quimioterápico etoposida.

Estudos mais recentes confirmaram os efeitos protetores da MEL. Um deles demonstrou aumento da eficácia do tratamento do câncer colorretal metastático através do uso de MEL associada ao irinotecano<sup>116</sup>. Outra investigação realizada com 20 pacientes com câncer pulmonar metastático, demonstrou melhora da

atividade citotóxica contra o câncer e redução da anemia induzida pela cisplatina<sup>17</sup>.

## DISCUSSÃO

A utilização da MEL em pacientes oncológicos tem sido muito estudada *in vitro* e *in vivo*. Seus mecanismos de ação são hoje melhor compreendidos e envolvem principalmente sua capacidade de estimular a resposta imunológica, mas também estão relacionados à sua atividade bioquímica e metabólica.

Embora as pesquisas demonstrando os efeitos oncostáticos da MEL sejam encorajadoras, o seu uso mais promissor é, sem dúvida, como adjuvante de outras terapias. A maioria dos estudos demonstra melhoria da qualidade de vida, diminuição dos efeitos tóxicos da quimioterapia e potencialização dos efeitos de outras drogas. É necessária a realização de mais estudos para avaliar sua possível superioridade em relação à terapêutica oncológica clássica.

Diferentes tipos de neoplasias respondem diferentemente ao uso da MEL e, em humanos, ela só foi testada em casos de cânceres avançados e/ou metastáticos. O uso da MEL no câncer de mama foi uma das primeiras e mais bem estudadas aplicações terapêuticas do hormônio em pacientes oncológicos e se mostrou muito promissor.

Novos estudos esclarecerão dúvidas sobre os possíveis benefícios do uso da MEL associada à restrição androgênica nos cânceres de próstata. Diversas outras neoplasias já foram tratadas experimentalmente com a MEL, como os cânceres de pulmão, gástrico e hepático. Os resultados dos últimos estudos de pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas demonstraram superioridade do tratamento com a MEL associada à quimioterapia quando comparada à quimioterapia isolada.

Os efeitos benéficos da MEL sobre a qualidade de vida e protetores em relação aos efeitos adversos dos esquemas de quimioterapia já foram confirmados por sucessivos trabalhos e podem ser considerados com alguma segurança. Os efeitos protetores da MEL não alteram os efeitos terapêuticos dos quimioterápicos e, em vários casos, os potencializam.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lerner AB, Case JD, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958;80:2587.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem.* 1960;235:1992-7.
- Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med.* 1997;336(3):186-95.
- Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol Rev.* 1998;78(3):687-721.
- Ozaki Y, Lynch HJ. Presence of melatonin in plasma and urine or pinealectomized rats. *Endocrinology.* 1976;99(2):641-4.
- Ozaki Y, Lynch HJ, Wurtman RJ. Melatonin in rat pineal, plasma, and urine: 24-hour rhythmicity and effect of chlorpromazine. *Endocrinology.* 1976;98(6):1418-24.
- Kennaway DJ, Matthews CD, Seamark RF, Phillipou G, Schilthuis M. On the presence of melatonin in pineal glands and plasma of foetal sheep. *J Steroid Biochem.* 1977;8(5):559-63.
- Koslow SH. 5-Methoxytryptamine: a possible central nervous system transmitter. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1974;11(0):95-100.
- Lynch HJ, Ozaki Y, Shakal D, Wurtman RJ. Melatonin excretion of man and rats: effect of time of day, sleep, pinealectomy and food consumption. *Int J Biometeorol.* 1975;19(4):267-79.
- Thomas KB, Brown AD, Iuvone PM. Elevation of melatonin in chicken retina by 5-hydroxytryptophan: differential light/dark responses. *Neuroreport.* 1998;9(18):4041-4.
- Faillace MP, Sarmiento MI, Rosenstein RE. Melatonin effect on [3H] glutamate uptake and release in the golden hamster retina. *J Neurochem.* 1996;67(2):623-8.
- Wiechmann AF, Bok D, Horwitz J. Melatonin-binding in the frog retina: autoradiographic and biochemical analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27(2):153-63.
- Cardinali DP, Rosner JM. Retinal localization of the hydroxyindole-O-methyl transferase (HIOMT) in the rat. *Endocrinology.* 1971;89(1):301-3.
- Nagle CA, Cardinali DP, Rosner JM. Light regulation of rat retinal hydroxyindole-O-methyl transferase (HIOMT) activity. *Endocrinology.* 1972;91(2):423-6.
- Bubenik GA, Brown GM, Grotta LJ. Immunohistological localization of melatonin in the rat digestive system. *Experientia.* 1977;33(5):662-3.
- Raikhlin NT, Kvetnoy IM, Tolkachev VN. Melatonin may be synthesised in enterochromaffin cells. *Nature.* 1975;255(5506):344-5.
- Rosengarten H, Meller E, Friedhoff AJ. In vitro enzymatic formation of melatonin by human erythrocytes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1972;4(2):457-65.
- Vollrath L. *Handbuch der mikroskopischen anatomie des menschen.* New York: Spriger-Verlag; 1981.
- Lerchl A, Schlatt S. Serotonin content and melatonin production in the pineal gland of the male Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*). *J Pineal Res.* 1992;12(3):128-34.
- Reiter RJ, Hurlbut EC, Esquifino AI, Champney TH, Steger RW. Changes in serotonin levels, N-acetyltransferase

- activity, hydroxyindole-O-methyltransferase activity, and melatonin levels in the pineal gland of the Richardson's ground squirrel in relation to the light-dark cycle. *Neuroendocrinology*. 1984;39(4):356-60.
21. Lieberman HR, Waldhauser F, Garfield G, Lynch HJ, Wurtman RJ. Effects of melatonin on human mood and performance. *Brain Res*. 1984;323(2):201-7.
  22. Vollrath L, Semm P, Gammel G. Sleep induction by intranasal application of melatonin. *Adv Biosci*. 1981;29:327-9.
  23. Tzischinsky O, Lavie P. Melatonin possesses time-dependent hypnotic effects. *Sleep*. 1994;17(7):638-45.
  24. Waldhauser F, Boepple PA, Schemper M, Mansfield MJ, Crowley WF Jr. Serum melatonin in central precocious puberty is lower than in age-matched prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(4):793-6.
  25. Puig-Domingo M, Webb SM, Serrano J, Peinado MA, Corcoy R, Ruscalleda J, et al. Brief report: melatonin-related hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med*. 1992;327(19):1356-9.
  26. Csaba G, Bodoky M, Fischer J, Acs T. The effect of pinealectomy and thymectomy on the immune capacity of the rat. *Experientia*. 1966;22(3):168-9.
  27. Karbownik M, Reiter RJ. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;225(1):9-22.
  28. Banerjee S, Margulis L. Mitotic arrest by melatonin. *Exp Cell Res*. 1973;78(2):314-8.
  29. Winston M, Johnson E, Kelleher JK, Banerjee S, Margulis L. Melatonin: cellular effects on live stentors correlated with the inhibition of colchicine-binding to microtubule protein. *Cytobios*. 1974;9(36):237-43.
  30. Bindoni M, Jutisz M, Ribot G. Characterization and partial purification of a substance in the pineal gland which inhibits cell multiplication in vitro. *Biochim Biophys Acta*. 1976;437(2):577-88.
  31. Schernhammer E, Schulmeister K. Light at night and cancer risk. *Photochem Photobiol*. 2004;79(4):316-8.
  32. Pauley SM. Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Med Hypotheses*. 2004;63(4):588-96.
  33. Reiter RJ, Robinson J. *Melatonin: your body's natural wonder drug*. New York: Bantam Books; 1995.
  34. Tamarkin L, Cohen M, Roselle D, Reichert C, Lippman M, Chabner B. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat. *Cancer Res*. 1981;41(11 Pt 1):4432-6.
  35. Bartsch C, Bartsch H, Jain AK, Laumas KR, Wetterberg L. Urinary melatonin levels in human breast cancer patients. *J Neural Transm*. 1981;52(4):281-94.
  36. Tamarkin L, Danforth D, Lichter A, DeMoss E, Cohen M, Chabner B, et al. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Science*. 1982;216(4549):1003-5.
  37. Blask DE, Hill SM. Effects of melatonin on cancer: studies on MCF-7 human breast cancer cells in culture. *J Neural Transm Suppl*. 1986;21:433-49.
  38. Dogliotti L, Berruti A, Buniva T, Torta M, Bottini A, Tampellini M, et al. Melatonin and human cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1990;37(6):983-7.
  39. Lissoni P, Barni S, Tancini G, Crispino S, Paolorossi F, Lucini V, et al. Clinical study of melatonin in untreatable advanced cancer patients. *Tumori*. 1987;73(5):475-80.
  40. Lissoni P, Barni S, Crispino S, Tancini G, Fraschini F. Endocrine and immune effects of melatonin therapy in metastatic cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989;25(5):789-95.
  41. Barni S, Lissoni P, Sormani A, Pelizzoni F, Brivio F, Crispino S, et al. The pineal gland and breast cancer: serum levels of melatonin in patients with mammary tumors and their relation to clinical characteristics. *Int J Biol Markers*. 1989;4(3):157-62.
  42. Hill SM, Blask DE. Effects of the pineal hormone melatonin on the proliferation and morphological characteristics of human breast cancer cells (MCF-7) in culture. *Cancer Res*. 1988;48(21):6121-6.
  43. Cos S, Blask DE. Effects of the pineal hormone melatonin on the anchorage-independent growth of human breast cancer cells (MCF-7) in a clonogenic culture system. *Cancer Lett*. 1990;50(2):115-9.
  44. Coleman MP, Reiter RJ. Breast cancer, blindness and melatonin. *Eur J Cancer*. 1992;28(2-3):501-3.
  45. Lissoni P, Tisi E, Brivio F, Ardizzoia A, Crispino S, Barni S, et al. Modulation of interleukin-2-induced macrophage activation in cancer patients by the pineal hormone melatonin. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1991;5(4):154-6.
  46. Gonzalez R, Sanchez A, Ferguson JA, Balmer C, Daniel C, Cohn A, et al. Melatonin therapy of advanced human malignant melanoma. *Melanoma Res*. 1991;1(4):237-43.
  47. Viviani S, Negretti E, Orazi A, Sozzi G, Santoro A, Lissoni P, et al. Preliminary studies on melatonin in the treatment of myelodysplastic syndromes following cancer chemotherapy. *J Pineal Res*. 1990;8(4):347-54.
  48. Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, Brivio F, Tancini G, Conti A, et al. Immunological effects of a single evening subcutaneous injection of low-dose interleukin-2 in association with the pineal hormone melatonin in advanced cancer patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1992;6(4):132-6.
  49. Lissoni P, Tisi E, Barni S, Ardizzoia A, Rovelli F, Rescaldani R, et al. Biological and clinical results of a neuroimmunotherapy with interleukin-2 and the pineal hormone melatonin as a first line treatment in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1992;66(1):155-8.
  50. Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, Olivini G, Brivio F, Tisi E,

- et al. Cancer immunotherapy with low-dose interleukin-2 subcutaneous administration: potential efficacy in most solid tumor histotypes by a concomitant treatment with the pineal hormone melatonin. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1993;7(4):121-5.
51. Lissoni P, Brivio F, Ardizzioia A, Tancini G, Barni S. Subcutaneous therapy with low-dose interleukin-2 plus the neurohormone melatonin in metastatic gastric cancer patients with low performance status. *Tumori*. 1993;79(6):401-4.
  52. Lissoni P, Barni S, Tancini G, Ardizzioia A, Ricci G, Aldeghi R, et al. A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma. *Br J Cancer*. 1994;69(1):196-9.
  53. Lissoni P, Barni S, Brivio F, Rossini F, Fumagalli L, Ardizzioia A, et al. A biological study on the efficacy of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin in the treatment of cancer-related thrombocytopenia. *Oncology*. 1995;52(5):360-2.
  54. Eck-Enriquez K, Kiefer TL, Spriggs LL, Hill SM. Pathways through which a regimen of melatonin and retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;61(3):229-39.
  55. Sauer LA, Dauchy RT, Blask DE. Melatonin inhibits fatty acid transport in inguinal fat pads of hepatoma 7288CTC-bearing and normal Buffalo rats via receptor-mediated signal transduction. *Life Sci*. 2001;68(25):2835-44.
  56. Collins A, Yuan L, Kiefer TL, Cheng Q, Lai L, Hill SM. Overexpression of the MT1 melatonin receptor in MCF-7 human breast cancer cells inhibits mammary tumor formation in nude mice. *Cancer Lett*. 2003;189(1):49-57.
  57. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT, Holowachuk EW, Ruhoff MS, Kopff HS. Melatonin inhibition of cancer growth in vivo involves suppression of tumor fatty acid metabolism via melatonin receptor-mediated signal transduction events. *Cancer Res*. 1999;59(18):4693-701.
  58. Martins E Jr, Fernandes LC, Bartol I, Cipolla-Neto J, Costa Rosa LF. The effect of melatonin chronic treatment upon macrophage and lymphocyte metabolism and function in Walker-256 tumour-bearing rats. *J Neuroimmunol*. 1998;82(1):81-9.
  59. Anisimov VN, Zabezhinski MA, Popovich IG, Zaripova EA, Musatov SA, Andre V, et al. Inhibitory effect of melatonin on 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis of the uterine cervix and vagina in mice and mutagenesis in vitro. *Cancer Lett*. 2000;156(2):199-205.
  60. Rato AG, Pedrero JG, Martinez MA, del Rio B, Lazo PS, Ramos S. Melatonin blocks the activation of estrogen receptor for DNA binding. *Faseb J*. 1999;13(8):857-68.
  61. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol Rev*. 1998;78(3):687-721.
  62. Schneider JE, Browning MM, Zhu X, Eneff KL, Floyd RA. Characterization of hydroxyl free radical mediated damage to plasmid pBR322 DNA. *Mutat Res*. 1989;214(1):23-31.
  63. Maestroni GJ. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res*. 1993;14(1):1-10.
  64. Lissoni P, Pittalis S, Rovelli F, Vigore L, Roselli MG, Brivio F. Interleukin-2, melatonin and interleukin-12 as a possible neuroimmune combination in the biotherapy of cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1995;9(2):63-6.
  65. Neri B, de Leonardi V, Gemelli MT, di Loro F, Mottola A, Ponchiotti R, et al. Melatonin as biological response modifier in cancer patients. *Anticancer Res*. 1998;18(2B):1329-32.
  66. Bregani ER, Lissoni P, Rossini F, Barni S, Tancini G, Brivio F, et al. Prevention of interleukin-2-induced thrombocytopenia during the immunotherapy of cancer by a concomitant administration of the pineal hormone melatonin. *Recenti Prog Med*. 1995;86(6):231-3.
  67. Sacco S, Aquilini L, Ghezzi P, Pinza M, Guglielmotti A. Mechanism of the inhibitory effect of melatonin on tumor necrosis factor production in vivo and in vitro. *Eur J Pharmacol*. 1998;343(2-3):249-55.
  68. Karbownik M, Reiter RJ, Burkhardt S, Gitto E, Tan DX, Lewinski A. Melatonin attenuates estradiol-induced oxidative damage to DNA: relevance for cancer prevention. *Exp Biol Med*. 2001;226(7):707-12.
  69. Vijayalaxmi, Reiter RJ, Tan DX, Herman TS, Thomas CR Jr. Melatonin as a radioprotective agent: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(3):639-53.
  70. Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, Barni S, Ardizzioia A, Brivio F, et al. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *Eur J Cancer*. 1996;32A(8):1340-3.
  71. Lissoni P, Barni S, Meregalli S, Fossati V, Cazzaniga M, Esposti D, et al. Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin: a phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone. *Br J Cancer*. 1995;71(4):854-6.
  72. Wilson ST, Blask DE, Lemus-Wilson AM. Melatonin augments the sensitivity of MCF-7 human breast cancer cells to tamoxifen in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(2):669-70.
  73. Lissoni P, Barni S, Cazzaniga M, Ardizzioia A, Rovelli F, Brivio F, et al. Efficacy of the concomitant administration of the pineal hormone melatonin in cancer immunotherapy with low-dose IL-2 in patients with advanced solid tumors who had progressed on IL-2 alone. *Oncology*. 1994;51(4):344-7.
  74. Lissoni P, Mandala M, Brivio F. Abrogation of the negative influence of opioids on IL-2 immunotherapy of renal cell cancer by melatonin. *Eur Urol*. 2000;38(1):115-8.
  75. Lissoni P, Brivio F, Barni S, Tancini G, Cattaneo G, Archili C, et al. Neuroimmunotherapy of human cancer with interleukin-2 and the neurohormone melatonin: its efficacy in preventing hypotension. *Anticancer Res*. 1990;10(6):1759-61.
  76. Lissoni P, Malugani F, Malysheva O, Kozlov V, Laudon M,

- Conti A, et al. Neuroimmunotherapy of untreatable metastatic solid tumors with subcutaneous low-dose interleukin-2, melatonin and naltrexone: modulation of interleukin-2-induced antitumor immunity by blocking the opioid system. *Neuroendocrinol Lett.* 2002;23(4):341-4.
77. Tierney LMJ, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current medical diagnosis & treatment.* 42nd ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
  78. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1998;339(14):974-84.
  79. Cohen M, Lippman M, Chabner B. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. *Lancet.* 1978;2(8094):814-6.
  80. Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. Differences between pulsatile or continuous exposure to melatonin on MCF-7 human breast cancer cell proliferation. *Cancer Lett.* 1994;85(1):105-9.
  81. Cos S, Blask DE. Melatonin modulates growth factor activity in MCF-7 human breast cancer cells. *J Pineal Res.* 1994;17(1):25-32.
  82. Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin and mammary pathological growth. *Front Neuroendocrinol.* 2000;21(2):133-70.
  83. Bartsch C, Bartsch H, Buchberger A, Rokos H, Mecke D, Lippert TH. Serial transplants of DMBA-induced mammary tumors in Fischer rats as model system for human breast cancer. IV. Parallel changes of biopterin and melatonin indicate interactions between the pineal gland and cellular immunity in malignancy. *Oncology.* 1995;52(4):278-83.
  84. Bartsch C, Bartsch H, Buchberger A, Stieglitz A, Effenberger-Klein A, Kruse-Jarres JD, et al. Serial transplants of DMBA-induced mammary tumors in Fischer rats as a model system for human breast cancer. VI. The role of different forms of tumor-associated stress for the regulation of pineal melatonin secretion. *Oncology.* 1999;56(2):169-76.
  85. Mevissen M, Lerchl A, Loscher W. Study on pineal function and DMBA-induced breast cancer formation in rats during exposure to a 100-mG, 50 Hz magnetic field. *J Toxicol Environ Health.* 1996;48(2):169-85.
  86. Hamilton T. Influence of environmental light and melatonin upon mammary tumour induction. *Br J Surg.* 1969;56(10):764-6.
  87. Lapin V. Effects of reserpine on the incidence of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene-induced tumors in pinealectomised and thymectomised rats. *Oncology.* 1978;35(3):132-5.
  88. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA, Krause JA, Brainard GC. Light during darkness, melatonin suppression and cancer progression. *Neuroendocrinol Lett.* 2002;23 Suppl 2:52-6.
  89. Brooks SC, Locke ER, Soule HD. Estrogen receptor in a human cell line (MCF-7) from breast carcinoma. *J Biol Chem.* 1973;248(17):6251-3.
  90. Horwitz KB, McGuire WL. Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer. Correlation with nuclear processing of estrogen receptor. *J Biol Chem.* 1978;253(7):2223-8.
  91. Bartsch C, Bartsch H, Fuchs U, Lippert TH, Bellmann O, Gupta D. Stage-dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer. Correlation with prolactin, thyroid stimulating hormone, and steroid receptors. *Cancer.* 1989;64(2):426-33.
  92. Lissoni P, Crispino S, Barni S, Sormani A, Brivio F, Pelizzoni F, et al. Pineal gland and tumor cell kinetics: serum levels of melatonin in relation to Ki-67 labeling rate in breast cancer. *Oncology.* 1990;47(3):275-7.
  93. Lissoni P, Tancini G, Paolorossi F, Mandala M, Ardizzoia A, Malugani F, et al. Chemoneuroendocrine therapy of metastatic breast cancer with persistent thrombocytopenia with weekly low-dose epirubicin plus melatonin: a phase II study. *J Pineal Res.* 1999;26(3):169-73.
  94. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(4):366-81.
  95. Bartsch C, Bartsch H, Schmidt A, Ilg S, Bichler KH, Fluchter SH. Melatonin and 6-sulfatoxymelatonin circadian rhythms in serum and urine of primary prostate cancer patients: evidence for reduced pineal activity and relevance of urinary determinations. *Clin Chim Acta.* 1992;209(3):153-67.
  96. Moretti RM, Marelli MM, Maggi R, Dondi D, Motta M, Limonta P. Antiproliferative action of melatonin on human prostate cancer LNCaP cells. *Oncol Rep.* 2000;7(2):347-51.
  97. Marelli MM, Limonta P, Maggi R, Motta M, Moretti RM. Growth-inhibitory activity of melatonin on human androgen-independent DU 145 prostate cancer cells. *Prostate.* 2000;45(3):238-44.
  98. Sainz RM, Mayo JC, Tan DX, Leon J, Manchester L, Reiter RJ. Melatonin reduces prostate cancer cell growth leading to neuroendocrine differentiation via a receptor and PKA independent mechanism. *Prostate.* 2005;63(1):29-43.
  99. Xi SC, Siu SW, Fong SW, Shiu SY. Inhibition of androgen-sensitive LNCaP prostate cancer growth in vivo by melatonin: association of antiproliferative action of the pineal hormone with mt1 receptor protein expression. *Prostate.* 2001;46(1):52-61.
  100. Lissoni P, Tancini G, Barni S, Paolorossi F, Ardizzoia A, Conti A, et al. Treatment of cancer chemotherapy-induced toxicity with the pineal hormone melatonin. *Support Care Cancer.* 1997;5(2):126-9.
  101. Lissoni P, Barni S, Cattaneo G, Tancini G, Esposti G, Esposti D, et al. Clinical results with the pineal hormone melatonin in advanced cancer resistant to standard antitumor therapies. *Oncology.* 1991;48(6):448-50.
  102. Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, Paolorossi F, Crispino S, Tancini G, et al. Randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in advanced nonsmall cell lung cancer resistant to a first-line chemotherapy containing cisplatin. *Oncology.*

- 1992;49(5):336-9.
103. Lissoni P, Merregalli S, Fossati V, Paolorossi F, Barni S, Tancini G, et al. A randomized study of immunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin vs chemotherapy with cisplatin and etoposide as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Tumori*. 1994;80(6):464-7.
  104. Lissoni P, Chillelli M, Villa S, Cerizza L, Tancini G. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J Pineal Res*. 2003;35(1):12-5.
  105. Riabkyh TP, Nikolaeva TG, Bodrova NB. Effects of biorhythm regulator melatonin on DNA synthesis in short-term cultures of human malignant tumors. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2000(8):30-3.
  106. Lissoni P, Rovelli F, Malugani F, Bucovec R, Conti A, Maestroni GJ. Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. *Neuroendocrinol Lett*. 2001;22(1):45-7.
  107. Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W. Pineal melatonin, its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;521:140-8.
  108. Lissoni P, Barni S, Tancini G, Rovelli F, Ardizzioia A, Conti A, et al. A study of the mechanisms involved in the immunostimulatory action of the pineal hormone in cancer patients. *Oncology*. 1993;50(6):399-402.
  109. Maestroni GJ. Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer. *Adv Exp Med Biol*. 1999;467:217-26.
  110. Callaghan BD. Does the pineal gland have a role in the psychological mechanisms involved in the progression of cancer? *Med Hypotheses*. 2002;59(3):302-11.
  111. Sainz RM, Mayo JC, Rodriguez C, Tan DX, Lopez-Burillo S, Reiter RJ. Melatonin and cell death: differential actions on apoptosis in normal and cancer cells. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(7):1407-26.
  112. Lissoni P, Cazzaniga M, Tancini G, Scardino E, Musci R, Barni S, et al. Reversal of clinical resistance to LHRH analogue in metastatic prostate cancer by the pineal hormone melatonin: efficacy of LHRH analogue plus melatonin in patients progressing on LHRH analogue alone. *Eur Urol*. 1997;31(2):178-81.
  113. Lissoni P, Barni S, Mandala M, Ardizzioia A, Paolorossi F, Vaghi M, et al. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *Eur J Cancer*. 1999;35(12):1688-92.
  114. Futagami M, Sato S, Sakamoto T, Yokoyama Y, Saito Y. Effects of melatonin on the proliferation and cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) sensitivity of cultured human ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol*. 2001;82(3):544-9.
  115. Maestroni GJ, Conti A, Lissoni P. Colony-stimulating activity and hematopoietic rescue from cancer chemotherapy compounds are induced by melatonin via endogenous interleukin 4. *Cancer Res*. 1994;54(17):4740-3.
  116. Cerea G, Vaghi M, Ardizzioia A, Villa S, Bucovec R, Mengo S, et al. Biomodulation of cancer chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized study of weekly low-dose irinotecan alone versus irinotecan plus the oncostatic pineal hormone melatonin in metastatic colorectal cancer patients progressing on 5-fluorouracil-containing combinations. *Anticancer Res*. 2003;23(2C):1951-4.
  117. Lissoni P, Malugani F, Bukovec R, Bordin V, Perego M, Mengo S, et al. Reduction of cisplatin-induced anemia by the pineal indole 5-methoxytryptamine in metastatic lung cancer patients. *Neuroendocrinol Lett*. 2003;24(1-2):83-5.