

药物与临床

褪黑素在肿瘤治疗中的应用

张连龙 贺 耀¹

(无锡健特药业有限公司,无锡 214091)

褪黑素(melatonin MT)是松果体分泌的吲哚类激素,化学名为N-乙酰-5-甲氧基色胺,具有十分广泛而重要的生理功能。其作为神经-内分泌系统的关系因子,在调节机体昼夜节律、中枢神经系统功能、癌细胞生长抑制等内在平衡方面起着重要作用。近年来研究表明褪黑素在预防、治疗和延缓肿瘤方面具有显著的效果。

1 MT与肿瘤的临床关系

Bartsch等^[1]分别测定了原发性乳腺癌和继发性乳腺癌患者24 h血清MT水平,实验另设老年(平均年龄56岁)和青年(平均年龄30岁)对照组,结果发现,4组妇女血清MT水平均呈昼夜节律变化。其中,老年和青年对照组有相似的振幅和峰值位相(02:00 am),原发性乳腺癌组虽然峰值位相在02:00 am,但整个昼夜水平大大降低,其振幅约为对照组的50%,且随着瘤重的增加,节律中值和振幅均呈显著的线性下降。继发性乳腺癌组结果与原发性乳腺癌组相似。Bartsch^[2]的另一研究结果证实了乳腺癌和前列腺癌患者体内MT水平呈阶段性-依赖性变化,发病初期和瘤细胞分化程度较高时MT水平一过性增高,原发瘤继续增大,分化程度减低时MT水平降至正常;肿瘤转移或复发时,MT水平又开始上升,且前列腺癌患者MT节律消失。为了考察MT节律的季节性变化与肿瘤之间的关系,Holdaway等^[3]在夏季和冬季分别以2 h为间隔测定了正常妇女与原发性乳腺癌患者昼夜24 h血中MT水平,结果显示,乳腺癌患者MT水平和曲线下面积在冬季有明显下降,且峰值位相比较对照组推迟近1 h。

上述结果表明,内源性MT水平及其昼夜节律的变化与肿瘤之间确实存在着相互关系,MT对性腺及其附属器官具有内分泌控制作用,生殖系统的肿瘤如原发性乳腺癌和前列腺癌患者表现出明显的肿瘤大小依赖性的MT分泌抑制。另外在结肠癌、胃癌和肺癌患者也观察到MT减少,表明人类癌症普遍涉及松果腺分泌活性被抑制。

2 MT治疗癌症的应用

2.1 MT对乳腺癌的作用 Crespo观察了MT和雌二醇对MCF-7细胞形态学和形态测量学的变化。当对照和雌二醇处理的细胞表现出较多的肿瘤细胞特征时,MT处理的细胞则表现为细胞核明显较小,细胞分化较高,与其上皮起源细胞基本保持一致,具有细胞角蛋白丝状束,明显的粗面内质网以及核水平上突出核仁小斑的高尔基池;另有一些MT处理的细胞呈现出退化性变的特征,伴有嵴破裂的线粒体肿胀,胞质定泡形成,核染色质聚集及细胞溶解。如将雌二醇加入到MT处理的细胞则逆转上述改变,表现出与对照细胞相同的超微结构特征,意味着MT通过延缓MCF-7细胞进入到有丝分裂期的细胞周期特异性机制而发挥抗肿瘤作用,雌激素则加速细胞周期而对MT效应^[4]。Cos的研究证明,MT阻断

雌二醇(E₂)诱导的自分泌生长刺激因子(EGF)的作用而抑制细胞增殖,该作用随EGF剂量的加大而增强,此抑制现象虽非抗雌激素效应,但却被E₂而非EGF本身所逆转,提示MT与EGF等生长因子之间存在着重要的相互作用^[5]。由于MT能有效地抑制实验性乳腺和前列腺肿瘤的增殖,调节癌症的内分泌治疗,特别是最近的实验提出MT可以刺激雌激素受体(ER)表达并增强他莫昔芬(TMX,雌激素拮抗剂)的效应而与抗雌激素作用无关,所以MT也能够增强ER阴性患者的TMX效能。为此,Issoni等对ER阴性转移性乳腺癌患者进行了一个TMX及TMX加MT的随机对照研究。40例患者因年龄、功能状态低下和(或)严重的化疗反应已不能耐受进一步的化疗,随机分为单用TMX(20 mg·d⁻¹,口服)或TMX加MT(20 mg·d⁻¹,晚上口服),部分有效率和1年存活率在用TMX加MT治疗的患者明显高于单用TMX的患者(分别为7/19:2/21, P<0.05;12/19:5/21, P<0.01)。未见MT相关毒性,反而大多数接受MT的患者具有焦虑和抑郁得到缓解。初步研究显示,并用MT可使TMX对ER阴性转移性乳腺癌患者也有效^[6]。

2.2 MT对肺癌、膀胱癌的作用 63例转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者随机分为两组:MT组(口服10 mg·d⁻¹,07:00 pm)31例和SC组(支持性护理组)32例。治疗4 mon后,MT组中10例病情稳定,占33%,SC组仅3例,为9%。健康状况明显改善者MT组为11例(35%),SC组仅有3例(9%)。经12 mon治疗后,MT组尚有8例存活(26%),而SC组存活人数仅为2例,占6%^[7]。

对膀胱癌细胞系RT112进行的研究结果表明,MT显著抑制膀胱癌细胞的生长,其半数生长抑制值(GI₅₀)为525 mg·L⁻¹^[8]。

2.3 MT对转移性实体瘤的作用 未接受标准治疗的14例转移性实体瘤患者(结肠癌6例,肺癌3例,胰腺癌2例,肝癌2例,胃癌1例),每天15:00时服用MT 20 mg,病情稳定后改为维持剂量10 mg·d⁻¹。治疗18 mon后,14例患者中6例(占43%)病情保持稳定,1例(占7%)癌症肿块减少50%且原发性癌肿完全缓解,其余8例病情继续发展,但其一般状况均有不同程度的改善^[9]。临床实验中发现,MT可以使转移性实体瘤患者的淋巴细胞总数以及T淋巴细胞、自然杀伤细胞、CD25阳性细胞、嗜酸性粒细胞等水平显著提高^[10]。

MT对脑转移性实体瘤患者的生存期也具有明显延长作用,且口服MT显著改善患者机体功能状态,因此MT可能成为治疗转移性实体瘤的新型有效药物^[11]。

3 MT与其它抗肿瘤疗法的协同作用

3.1 IL-2与MT联合用药 近年来,免疫治疗已成为肿瘤治疗的一个重要方面,但单用IL-2疗效差,合用其它细胞因子

¹ 国家中药现代化研究中心,珠海 519020

表 1 褪黑素对不同类型肿瘤患者的疗效

肿瘤类型	病例数(例)	疗效显著(例)	部分疗效(例)	微疗效(例)	病情稳定(例)	病情发展(例)
内分泌肿瘤	17	0	5	0	7	5
非小细胞肺癌	159	0	20	2	78	59
乳腺癌	53	0	14	0	23	16
肝细胞癌	61	6	17	0	24	14
胃癌	56	4	11	0	24	17
肠癌	112	0	10	1	35	66
胰腺癌	60	2	7	0	23	28
肾癌	33	3	6	0	14	10
黑色素瘤	67	0	9	0	14	44
胆道癌	4	0	1	0	1	2
妇科肿瘤	3	0	1	0	1	1
肉瘤	4	0	0	0	1	3
间皮瘤	2	0	0	0	1	1
咽癌	1	0	0	0	1	0
未知原发肿瘤	2	0	0	0	1	1

注:表中所列治疗情况既有褪黑素单独用药的疗效,也有与其他治疗药物联合用药的疗效情况

表 2 褪黑素对不同类型肿瘤患者的疗效统计

肿瘤类型	病例数(例)		治疗方式	存活情况(例)*		P 值
	对照组(C)	试验组(E)		对照组(C)	试验组(E)	
实体瘤	48	52	(C) 仅维持治疗 (E) 褪黑素(40 mg \cdot d ⁻¹) + 白介素-2	8	22	<0.01
实体瘤	39	41	(C) 白介素治疗 (E) 褪黑素(40 mg \cdot d ⁻¹) + 白介素-2	6	19	<0.05
肠癌	25	25	(C) 仅维持治疗 (E) 褪黑素(40 mg \cdot d ⁻¹) + 白介素-2	3	9	<0.05
非小细胞肺癌	31	29	(C) 化疗 (E) 褪黑素(40 mg \cdot d ⁻¹) + 白介素-2	6	13	<0.01
非小细胞肺癌	32	31	(C) 维持治疗 (E) 褪黑素(10 mg \cdot d ⁻¹)	2	8	<0.05
脑转移瘤	26	24	(C) 维持治疗 (E) 褪黑素(20 mg \cdot d ⁻¹)	3	9	<0.05
成胶质细胞瘤	16	14	(C) 放疗 (E) 褪黑素(10 mg \cdot d ⁻¹) + 放疗	1	6	<0.02
乳腺癌(雌激素阳性)	21	19	(C) 他莫昔芬 (E) 褪黑素(20 mg \cdot d ⁻¹) + 他莫昔芬	5	12	<0.01
胰腺癌	38	12	(C) 维持治疗 12 例 激素治疗 13 例 化疗 13 例 (E) 褪黑素(40 mg \cdot d ⁻¹) + 白介素	0 0 1	3	<0.02
结节性黑色素瘤	16	14	(C) 维持治疗 (E) 褪黑素(20 mg \cdot d ⁻¹)	5	10**	<0.05

*存活超过 1 年; **1 年全部死亡

以提高其抗肿瘤活性也收效甚微。Lissoni 等在临床研究中发现,对转移性非小细胞性肺癌患者单用 IL-2 疗效很差,加用 MT 后,20 例患者中有 4 例(20%)部分缓解,10 例(50%)病情稳定,仅 6 例经过 1 个疗程之后病情恶化(占 30%)^[12]。Contid 认为是 MT 保护 IL-2 并与 IL-2 有协同抗癌作用^[13]。Lissoni 对晚期实体瘤用小剂量 IL-2 加 MT。这些患者一般对单用 IL-2 不起反应,IL-2 加 MT 可以提高 IL-2 癌症免疫的效果并减少不良反应。试验包括 58 例晚期实体瘤患者,16 例非小细胞肺癌,14 例结肠癌,8 例肾癌,7 例胰腺癌,6 例肝癌,其它癌 7 例。于 20 点每天皮下给予 IL-2 3×10^6 IU,每周 6 d,连续 4 wk。在 IL-2 前 7 d 开始,于 20 点口服 MT50 mg \cdot d⁻¹。反应的中位数持续时间为 14 mon,13/58 患者(22%)有客观指标的肿瘤退缩(肺癌 4 例,胃癌 3 例,肝癌 3 例,胰腺癌

1 例,结肠癌 1 例,其它 1 例),且对所有的患者毒性都很低,属一种耐受良好的新型有效治疗方法^[14]。大剂量 IL-2 治疗可以防止外科手术诱发的淋巴细胞减少,Lissoni 将 30 例胃肠道肿瘤的患者随机分为单纯外科手术,外科手术加高剂量 IL-2(每天 1.8×10^7 IU,皮下注射 3 d)和外科手术前低剂量 IL-2(每天 6×10^6 IU,皮下注射 5 d)加 MT(每天 40 mg,口服)三组,患者于停药后 36 h 内进行外科手术。手术后 10 d 检测的淋巴细胞、T 淋巴细胞和 T 辅助淋巴细胞平均数在 IL-2 加 MT 组都高于单用 IL-2 组,说明其有免疫调节作用的神经激素 MT 可以增强 IL-2 活性,减少其用量,这种神经免疫治疗新方法对于抵消手术后诱发免疫抑制疗效更好^[15]。

3.2 IFN 与 MT 联合用药 Neri 等^[9]对 21 例转移性肾细胞肿瘤(RCC)患者在使用干扰素(IFN)(肌内注射每周 3 次)的

同时施用 MT($10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$), 12 mon 后, 有 7 例(33%)完全或部分缓解, 9 例(43%)病情稳定, 仅 5 例(21%)病情恶化。

3.3 TNF 与 MT 联合用药 MT 加入重组 INF- γ 的联合免疫治疗的临床结果也得到初步证实, MT 可以提高疗效, 降低细胞因子(IL-2, TNF- α)毒性, 认为是人肿瘤有效姑息治疗的一种重要药物^[16]。

3.4 顺氯氨铂与 MT 联合用药 顺铂是治疗 NSCLC 的一线药物, 反复用药可产生耐药现象。Lissoni 等对耐顺氯氨铂的晚期非小细胞肺癌患者试用 MT 每日口服后发现患者一般状况明显改善且无肝转移性病灶发生, 患者存活期亦较单独使用顺铂的患者显著延长。提示 MT 可以作为一种佐剂在某些肿瘤的治疗或减轻抗癌药物耐受方面起作用^[7]。

3.5 放射加用 MT 的联合治疗 脑成胶质细胞瘤的预后很差, 中位数生存时间一般不超过 6 mon。对于用放射(RT)或辅助放射治疗的这类患者同时合用 MT 也收到良好效果。30 例成胶质细胞瘤患者, 随机分为单用 RT(60 GY)或 RT 加 MT(每天 20 mg, 口服)两组, 结果 RT 加 MT 治疗的患者 1 年生存曲线和生存率都明显高于单用 RT 的患者(6/14:1/16), 另外, 合用 MT 者 RT 或类固醇治疗的相关毒性较低, 提示这种放射神经内分泌治疗方法可以延长成胶质细胞瘤患者的生存时间及改善患者的生活质量^[17]。

Panzer 等^[18]总结了褪黑素对不同类型肿瘤患者治疗的研究结果(表 1, 2), 提出褪黑素的有益作用包括: 增强某些药物对肿瘤的疗效、减少白介素-2 治疗的副作用、减少感染并发症的发生、改善化疗并发的血小板减少、降低外科所致的淋巴细胞的减少、提高卡氏评分的分值、改善其他细胞毒素药物对免疫抑制的影响以及有助于肿瘤患者的睡眠从而减轻焦虑。

4 褪黑素对肿瘤患者的毒副作用

目前未见有关褪黑素对人体有毒副作用的报道。经口给予大鼠 $3\ 200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的褪黑素也难以得到经口半数致死量(LD₅₀)。在人体试验中, 受试者每 6 h 口服褪黑素 250 mg, 25~30 d 后血压、脉搏、心电图、全血细胞计数、电解质、肝脏酶等各项指标都未见异常, 仅有的副作用为嗜睡。有人进行如下实验, 5 d 内每日给受试者静脉注射 200 mg 褪黑素(相当于 100 万人 1 d 的松果体分泌量), 18 年后仍未见迟发性^[19]。

Lissoni 等^[11, 20~23]研究报道, 对一些不同类型的肿瘤患者进行同时给予褪黑素(20 h 内口服 40~50 mg)和白介素-2(每日皮下注射 300 万单位, 每周 5~6 日)联合治疗, 肝细胞癌患者对褪黑素和白介素-2 联合用药效果明显, 而肠癌患者效果不明显。对他莫昔芬(tamoxifen)治疗有效的乳腺癌转移患者, 同时口服褪黑素($20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$), 发现褪黑素可增强药物的治疗作用, 而不增加毒性^[24]。21 例转移性肾癌患者口服褪黑素(每日 18 h 内 10 mg), 同时肌注干扰素(每次 300 IU, 每周 3 次), 有 7 例有效且降低了药物毒性^[9]。在对转移性黑色素瘤患者治疗中, 给予褪黑素(每 6 h 50 mg), 结果不仅未引起任何毒副作用, 且有稳定病情的作用, 并对部分患者有疗效^[25]。

5 结语

现有研究资料表明, 肿瘤的发生、生长、转移、恶化与内源性 MT 水平和昼夜节律特点密切相关, 这在肿瘤的诊断和治疗中具有十分重要的理论意义和实际应用价值。此外, 肿瘤

患者免疫功能降低, MT 可增强机体免疫功能以及其强大的抗氧化性损伤作用, 起到一定的抗肿瘤作用, 或与其它化疗药物合用, 在肿瘤治疗中发挥增效、减毒作用。加之 MT 口服具有很好的生物利用度, 并且无明显毒副反应, 所以 MT 本身具有潜在的实际实用价值。通过对 MT 的深入研究以及探索 and 开发 MT 的结构类似物和拮抗剂, 可能为肿瘤的防治开辟更为广阔的前景。

参考文献

- 1 Bartsch C, Bartsch H, Fuchs U *et al*. 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
- 2 Bartsch C, Bartsch H, Bellmann O *et al*. Depression of serum melatonin in patients with primary breast cancer is not due to an increased peripheral metabolism. *Cancer*, 1991;**67**(6):1681~4
- 3 Holdaway IM, Aason BH, Gibbs EE *et al*. Seasonal changes in serum melatonin in women with previous breast cancer. *Br J Cancer*, 1991;**64**(1):149~53
- 4 Crespo D, Fernandez-Viadero C, Verduga R *et al*. Interaction between melatonin and estradiol on morphological and morphometric features of MCF-7 human breast cancer cells. *J Pineal Res*, 1994;**16**(4):215~22
- 5 Cos S, Blask DE. Melatonin modulates growth factor activity in MCF-7 human breast cancer cells. *J Pineal Res*, 1994;**17**(1):25~32
- 6 Lissoni P, Paolrossi F, Meregalli S *et al*. Melatonin as Modulator of cancer endocrine therapy. In: Proceedings of 2nd Locarno Meeting on neuroendocrinology. *Switzerland*, 1996:27
- 7 Lissoni P, Barni S, Cazzaniga M *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
- 8 Shellard SA, Whelan RD, Hill BT. Growth inhibitory and cytotoxic effects of melatonin and its metabolites on human tumour cell lines *in vitro*. *Br J Cancer*, 1989;**60**(3):288~90
- 9 Neri B, Fiorelli C, Moroni F *et al*. Modulation of human lymphoblastoid interferon activity by melatonin in metastatic renal cell carcinoma. A phase study *Cancer*, 1994;**73**(12):3015~9
- 10 Lissoni P, Barni S, Tancini G *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
- 11 Aldeghi R, Lissoni P, Barni S *et al*. Low-dose interleukin-2 subcutaneous immunotherapy in association with the pineal hormone melatonin as a first-line therapy in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*, 1994;**30A**(2):167~70
- 12 Lissoni P, Tancini G, Rovelli F *et al*. Serum interleukin-2 levels in relation to the neuroendocrine status in cancer patients. *Br J Cancer*, 1990;**62**(5):838~9
- 13 Conti A, Maestroni GJ. The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology. *J Pineal Res*, 1995;**19**(3):103~10
- 14 Lissoni P, Barni S, Tancini A *et al*. Neuroimmunomodulation of interleukin-2 cancer immunotherapy by melatonin: biological and therapeutic results. In: Maestroni GJM, Conti A, Reiter RJ eds. *Advance in Pineal Research*, London: John Libbey, 1994;**7**:183~9
- 15 Lissoni P, Brivio F, Brivio O *et al*. Immune effects of preoperative

紫杉醇与铂类联合治疗晚期卵巢上皮癌疗效分析

陈 玲

(安徽省立医院妇产科, 合肥 230001)

摘要 目的 观察紫杉醇与铂类联合化疗治疗晚期卵巢上皮癌的疗效及毒性反应。方法 紫杉醇 $135 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静滴, 滴完 30 min 后再静脉或腹腔滴注顺铂 $60 \sim 70 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 或卡铂 $250 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 28 d 为一疗程间隔, 所有患者均接受两个疗程以上化疗。结果 20 例晚期卵巢癌中(其中初治 4 例, 复治 16 例)完全缓解 2 例, 部分缓解 6 例, 稳定 8 例, 进展 4 例。总有效率 40%。常见毒性有骨髓抑制、恶心呕吐、肌痛和关节痛、脱发等。大部分患者为 $1 \sim 2$ 度反应, 患者耐受良好。结论 紫杉醇与铂类联合治疗晚期卵巢癌, 疗效较好, 且毒副作用可以耐受。

关键词 紫杉醇; 顺铂(卡铂); 联合化疗; 卵巢癌

Paclitaxel and platinum combining treat for terminal ovarian epithelioma

CHEN Ling

(Anhui provincial hospital, Hefei 230001)

ABSTRACT **AIM** The therapeutic and toxic effect of Paclitaxel and Platinum combining treat for terminal ovarian epithelioma were studied. **METHODS** Paclitaxel iv. $135 \text{ mg} / \text{m}^2$ 30 minutes after completing iv. Paclitaxel, cisplatin($60 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2$) or carboplatin ($250 \text{ mg} / \text{m}^2$) were given iv or ip. 28 days for one period of treatment. All patients receive at least two periods of treatment. **RESULT**

In the 20 terminal ovarian epithelioma patients (4 for initial treatment, 16 for again treatment), 2 were completely recovered, 6 were partly recovered, 8 were stable, and 4 were developing. The total rate of recovery was 40%. The frequent toxic reactions were marrow inhibition, nausea and vomit, muscle pain, arthrosis pain, loss of hair, etc. The toxic reactions of mostly patients were $1 \sim 2$ level. The tolerance of patients was good. **CONCLUSION** The therapeutic effect of Paclitaxel and Platinum combining treat for terminal ovarian epithelioma is good and the toxic effects are tolerable.

KEY WORDS paclitaxel; cisplatin(carbotatin); combining treatment; ovarian epithelioma

卵巢癌不易早期诊断, 发现时常已为晚期(Ⅲ~Ⅳ期), 且发展迅速, 疗效不理想, 预后不良, 5 年生存率为 $10\% \sim 20\%$ 。因此, 对晚期卵巢上皮癌术后如何辅以有效的化疗, 特别是对难治及复发的病例, 如何寻求新的化疗方案, 是急待解决的难题。紫杉醇是近 10 年来发现的抗肿瘤新药, 目前已用于卵巢

癌的治疗取得较好疗效。我院自 1996 年初~2000 年 12 月, 采用紫杉醇加铂类药物(即 Paclitaxel-Platinum)治疗晚期卵巢上皮癌共 20 例, 现分析如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 病理证实的各种卵巢上皮癌, 浆液性腺癌

- immunotherapy with high-dose subcutaneous interleukin-2 versus neuroimmunotherapy with low-dose interleukin-2 plus the neurohormone melatonin in gastrointestinal tract tumor patients. *J Biol Regul Homeost Agents*, 1995; **9**(1):31~3
- 16 Braczowski R, Zubelewicz B, Romanowski W *et al.* Modulation of tumor necrosis factor- α (TNF- α) toxicity by the pineal hormone melatonin (MLT) in metastatic solid tumor patients. *Ann NY Acad Sci*, 1995; **768**:334~6
 - 17 Lissoni P, Meregalli S, Nasetto L *et al.* Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology*, 1996; **53**(1):43~6
 - 18 Panzer A, Viljoen M. The validity of melatonin as an oncostatic agent. *J Pineal Res*, 1997; **22**(4):184~202
 - 19 Miles A, Philbrick D. Melatonin: perspectives in laboratory medicine and clinical research. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1978; **25**(3):231~53
 - 20 Lissoni P, Brivio F, Ardizzoia A *et al.* 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
 - 21 Barni S, Lissoni P, Cazzaniga M *et al.* Neuroimmunotherapy with subcutaneous low-dose interleukin-2 and the pineal hormone melatonin as a second-line treatment in metastatic colorectal carcinoma. *Tumori*, 1992; **78**(6):383~7
 - 22 Lissoni P, Tisi E, Barni S *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
 - 23 Lissoni P, Barni S, Tancini G *et al.* Immunoendocrine therapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin of locally advanced or metastatic endocrine tumors. *Oncology*, 1995; **52**(2):163~6
 - 24 Lissoni P, Barni S, Meregalli S *et al.* Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin: a phase study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone. *Br J Cancer*, 1995; **71**(4):854~6
 - 25 Robinson WA. Treatment of human metastatic malignant melanoma with high dose oral melatonin. *New York: Plenum Press*, 1995: 219~25