

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Канд. мед. наук П. П. СОРОЧАН, И. С. ГРОМАКОВА, канд. мед. наук Н. Э. ПРОХАЧ,
канд. биол. наук И. А. ГРОМАКОВА, М. О. ИВАНЕНКО

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

Проанализирован опыт применения мелатонина у онкологических больных, которые получали лучевое, химиотерапевтическое или паллиативное лечение. Клинические испытания свидетельствуют об ограничении побочных эффектов противоопухолевого лечения и улучшении выживаемости при использовании мелатонина у онкологических больных.

Ключевые слова: мелатонин, онкологические больные, терапия.

Мелатонин (МЛТ), гормон пинеальной железы, оказывает мощные антиоксидантные, иммуномодулирующие и дезинтоксикационные эффекты. Исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что МЛТ присущи многочисленные онкостатические свойства. МЛТ вовлечен в модуляцию клеточного цикла, индукцию апоптоза, стимуляцию дифференцировки клеток, угнетение метастазирования. Отмечены ингибиторные эффекты гормона в отношении теломеразной активности, транспорта линолевой кислоты, предшественника митогенного мегаболита 1,3-гидроксиоктадекадиеновой кислоты, продукции факторов роста опухолей. Ингибиторное действие МЛТ на опухолевый ангиогенез опосредовано подавлением экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов, наиболее активного ангиогенного фактора. Подавление МЛТ-инициации и роста гормон-зависимых опухолей, как полагают, опосредовано снижением экспрессии рецепторов эстрогенов и активности ароматазы. Повышение активности натуральных киллеров, которое улучшает иммунологический надзор, и стимуляция продукции цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИФ- γ) также, очевидно, вовлечены в онкостатическое действие гормона. Клинические испытания свидетельствуют об ограничении побочных эффектов противоопухолевого лечения и улучшении выживаемости при использовании МЛТ у онкологических больных. Целью данного обзора было проанализировать опыт применения МЛТ у онкологических больных, которые получали лучевое, химиотерапевтическое или паллиативное и поддерживающее лечение.

МЕЛАТОНИН И РАДИОТЕРАПИЯ

Хорошо известно, что большинство опухолей человека слабо оксигенированы из-за ограничений перфузии и диффузии крови в опухоли, значительных структурных и функциональных аномалий внутриопухолевой микроциркуляции и развития анемии у онкологических больных [1]. Анемия может развиваться как в результате онкологического процесса, так и под воздействием

химио- и лучевой терапии. Отмечают важность предотвращения анемии у онкологических больных при проведении лучевой терапии. Анемия, которая влечет за собой гипоксию, приводит к уменьшению общей и безрецидивной выживаемости и ограничению локорегионального контроля в разных опухолях, поскольку может способствовать снижению чувствительности опухолевых клеток к радио- и химиотерапии [2, 3]. МЛТ может оказывать благоприятное действие у пациентов с анемией. Нормализующее действие низких доз МЛТ на уровень эритроцитов отмечено у здоровых лиц, при этом наиболее выраженный рост количества эритроцитов обнаружен у обследованных с наименьшим исходным их содержанием [4]. Кроме того, МЛТ проявляет антисеротонинергический эффект, выражающийся в ограничении ингибирования кровотока серотонином [5]. Это может приводить к увеличению кровотока и восстановлению скомпрометированной микроциркуляции в опухолевом микроокружении [6]. Улучшение поступления крови к опухоли при действии МЛТ должно способствовать преодолению радиорезистентности и увеличению индуцированной радиацией гибели опухолевых клеток [7].

Опыт клинического применения МЛТ при проведении радиотерапии весьма ограничен, а полученные результаты неоднозначны. В нашем исследовании применение МЛТ в дозе 9 мг ежедневно (3 мг в 14:00 и 6 мг за 30 мин до сна) препятствовало индуцированному облучением снижению количества эритроцитов, падению уровня гемоглобина и уменьшению абсолютного количества лимфоцитов у больных раком тела матки II–III стадии, получавших стандартный курс радиотерапии [8]. У больных ректальным раком и раком шейки матки, которые подвергались облучению тазовой области в общей дозе 50,4 Гр, применение только МЛТ или МЛТ в сочетании с другим пинеальным гормоном, 5-метокситриптамином, существенно не ограничивало развитие лимфопении [9].

Оценено также влияние МЛТ на эффективность лучевой терапии. В исследовании P. Lissoni соавт. [10], включавшем 30 больных мультиформной глиобластомой, лучшие результаты были у пациентов, получавших радиотерапию (60 Гр) в сочетании с МЛТ (20 мг/день), по сравнению с получавшими только радиотерапию. Однолетняя выживаемость при применении МЛТ достигала 6/14, тогда как в контрольной группе этот показатель составлял 1/16 ($p < 0,05$). Исследования P. Lissoni стимулировали проведение клинических испытаний второй фазы RTOG, целью которых было сравнение результатов тотального фракционного облучения мозга в суммарной дозе 30 Гр (ретроспективный контроль) и облучения с сопутствующим приемом МЛТ у пациентов с солидными опухолями, метастазирующими в мозг [11]. Пациенты были рандомизированы для получения МЛТ (20 мг/день) в утреннее или вечернее время. Ни в одной из групп показатели выживаемости существенным образом не отличались от ретроспективного контроля. Средняя выживаемость в группах, получавших МЛТ утром и вечером, составляла 3,4 и 2,8 мес соответственно, тогда как в контроле этот показатель равнялся 4,1 мес. Авторы предположили, что расхождение их результатов с данными P. Lissoni может быть следствием отличий в биологических свойствах используемого МЛТ, индивидуальных различий абсорбции препарата, имеющего низкую биодоступность, а также неоптимальности выбранной дозы, что обосновывает необходимость исследования зависимости доза — эффект при оральном применении МЛТ.

МЕЛАТОНИН И ХИМИОТЕРАПИЯ

Химиотерапия, вызывая иммуносупрессивное и цитотоксическое действие, оказывает негативное влияние на физиологические противоопухолевые защитные механизмы пациентов, вызывает поражение тех или иных здоровых органов и тканей, ухудшает качество жизни пациентов. Клинические исследования показали, что МЛТ предупреждает или ослабляет развитие индуцированных химиотерапией тромбоцитопении, миелосупрессии, нейротоксичности, кардиотоксичности, стоматита, астении [12–15].

Применение МЛТ способствует также улучшению ответа опухоли и повышению выживаемости у пациентов, получавших химиотерапию. Положительный эффект одновременного введения МЛТ (20 мг/день перед сном) и цитостатического препарата иринотекана (СРТ-11) отмечали в исследовании, включавшем 30 пациентов с метастатической колоректальной карциномой с прогрессированием болезни после лечения 5-фторурацилом (5-ФУ). Полного ответа опухоли не наблюдали ни у одного из пациентов, в то время как частичный ответ отмечен у 2/16 пациентов, получавших только СРТ-11, и у 5/14 пациентов, получавших СРТ-11 и МЛТ. Стабилизация заболевания отмечена

у 5/16 пациентов, получавших только СРТ-11, и у 7/14, получавших дополнительно МЛТ. Таким образом, контроль заболевания у пациентов, в терапию которых был включен МЛТ, был значительно выше наблюдаемого при лечении только СРТ-11 (12/14 против 7/16, $p < 0,05$) [16].

В раннем исследовании P. Lissoni отмечено, что у больных распространенным немелкоклеточным раком легких (НМРЛ), которые принимали МЛТ (20 мг ежедневно в вечернее время), цисплатин и этопозид, величина однолетней выживаемости была значительно выше по сравнению с данным показателем у пациентов, получавших только химиопрепараты [12]. В более позднем исследовании установлено, что 6% больных этой нозологии, получавших аналогичное лечение, достигли 5-летней выживаемости, тогда как в группе пациентов, находившихся только на химиотерапии, выживаемость не превысила 2 лет [17].

В рандомизированном исследовании P. Lissoni [13] показано положительное влияние сопутствующего применения МЛТ (20 мг ежедневно) на эффективность нескольких химиотерапевтических комбинаций у 250 больных с распространенными солидными опухолями, имеющих плохой клинический статус. Величина однолетней выживаемости и объективная величина регрессии опухоли были значительно выше у пациентов, получавших химиотерапию и МЛТ, по сравнению с получавшими только химиотерапию.

В недавнем исследовании, включавшем 150 пациентов с метастатическим НМРЛ, показано, что степень ответа опухоли была значительно выше у пациентов, леченных цисплатином и гемцитабином в сочетании с мелатонином (20 мг/день в вечернее время), по сравнению с больными, получавшими только химиопрепараты (21/50 против 24/100, $p < 0,001$). Авторы отметили, что у пациентов, обладающих духовной верой (spiritual faith), величина объективной регрессии опухоли была выше, чем у остальных пациентов, получавших химиотерапию и сопутствующее лечение мелатонином (6/8 против 15/42, $p < 0,01$) [18].

В рандомизированном исследовании, включавшем 370 пациентов с метастатическими НМРЛ и опухолями желудочно-кишечного тракта, было оценено влияние МЛТ (20 мг/день, per os, ежедневно в вечернее время) на эффективность и токсичность нескольких химиотерапевтических комбинаций. Больные НМРЛ получали цисплатин и этопозид или цисплатин и гемцитабин. Больные колоректальным раком получали оксалиплатин и 5-ФУ, либо СРТ-11, либо 5-ФУ и фолаты (ФК). Больные раком желудка получали цисплатин, эпирубицин, 5-ФУ и ФК либо 5-ФУ и ФК. Общая величина регрессии опухолей и величина 2-летней выживаемости у пациентов с сопутствующим лечением МЛТ была значительно выше, чем у больных, получавших только комбинации химиотерапевтических препаратов [19].

Улучшение результатов лечения при применении МЛТ отмечено в исследовании, включавшем 100 пациентов с неоперабельной распространенной первичной гепатоцеллюлярной карциномой. Пациентам проводили только транскатетерную артериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ) или сочетали ее с МЛТ. Величины 0,5; 1 и 2-летней выживаемости в группе, получавшей ТАХЭ, составили 82, 54 и 26% соответственно, тогда как в группе, получавшей ТАХЭ и МЛТ, эти показатели увеличивались до 100, 68 и 40% соответственно. В случае применения МЛТ отмечали повышение резектабельности опухоли. Двухстадийная резекция была проведена 14% (7/50) пациентов после ТАХЭ в сочетании с МЛТ и только 4% (2/50) после ТАХЭ. У пациентов, лечившихся ТАХЭ и МЛТ, было отмечено повышение уровня ИЛ-2, свидетельствующее о вкладе иммуностимулирующей функции МЛТ в увеличение терапевтического ответа в этой группе пациентов [20].

Увеличение ответа опухоли отмечено также у пациентов с метастатической меланомой с прогрессированием болезни после приема дакарбина и интерферона- α . МЛТ использовали в комбинации с низкими дозами ИЛ-2 и цисплатином. Объективный опухолевый ответ наблюдали у 31% (4/13) пациентов. Стабилизация заболевания отмечена у 5 пациентов [21].

Таким образом, применение МЛТ способствует снижению токсичности и повышению эффективности химиотерапевтических режимов у больных различными нозологическими формами онкологических заболеваний.

МЕЛАТОНИН ПРИ ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ

Для пациентов с распространенным раком характерна мультисимптомность. Наиболее часто встречающимися симптомами являются боль, усталость, слабость, анорексия, сухость во рту, запоры и потеря веса более 10%. МЛТ, проявляя такие биологические активности, как антикахектическая, антиастеническая, тромбопоэтическая, может быть полезен при паллиативном лечении онкологических больных.

В исследовании, включавшем 1440 пациентов с распространенными солидными опухолями, показано, что частота кахексии, астении, тромбоцитопении и лимфоцитопении значительно ниже у пациентов, получавших МЛТ (20 мг/день орально в темное время суток) и поддерживающее лечение, чем у получавших только поддерживающее лечение [22].

Полагают, что положительный эффект МЛТ при кахексии может быть опосредован его влиянием на уровни провоспалительных цитокинов, вовлеченных в развитие кахексии. В исследовании, включавшем 100 пациентов с распространенными солидными опухолями, показано, что потерю более 10% веса отмечали значительно реже у пациентов, получавших поддерживающую

терапию в сочетании с МЛТ, по сравнению с получавшими только поддерживающую терапию. При этом содержание фактора некроза опухоли было значительно ниже ($p < 0,05$) у получавших МЛТ пациентов [23].

Полагают, что МЛТ, даже в отсутствие противоопухолевой эффективности, может приносить значительную пользу, улучшая сон онкологических пациентов. У больных раком грудной железы, получавших МЛТ в течение 4 мес после окончания противоопухолевого лечения, отмечено улучшение качества и продолжительности сна по сравнению с получавшими плацебо [24].

У пациентов с распространенным раком, не отвечавших на предшествовавшее стандартное противоопухолевое лечение, или у тех, кому это лечение было противопоказано, применение МЛТ также оказывало благоприятный эффект в отношении ответа опухоли и выживаемости, о чем свидетельствуют результаты рандомизированных, контролируемых исследований.

В исследовании, включавшем 63 пациента с метастатическим НМРЛ, прогрессирующим на фоне химиотерапии первой линии (цисплатин), лечение МЛТ (10 мг/день орально в 19:00) приводило к стабилизации заболевания и повышению однолетней выживаемости по сравнению с показателями, отмеченными при проведении только поддерживающей терапии. Отмечено также улучшение общего состояния в группе пациентов, получавших МЛТ [25].

У больных с нерезектабельными метастазами солидных опухолей в мозг применение МЛТ (20 мг/день в 20:00) повышало однолетнюю, безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с показателями пациентов, получавших поддерживающую терапию стероидами и противосудорожными препаратами [26].

Позитивные результаты получены при лечении МЛТ пациентов с распространенной меланомой. В небольшом исследовании, включавшем 30 больных меланомой, прооперированных по поводу метастазов в региональные лимфоузлы, ежедневное применение МЛТ (20 мг/день орально вечером) приводило к повышению безрецидивного выживания по сравнению с контролем [27].

Пациенты с неподдающимися лечению метастатическими опухолями, у которых применение МЛТ приводило к контролю заболевания, имели статистически значимое снижение количества иммуносупрессорных Т-регуляторных клеток [28], нормализацию ритма кортизола [29], снижение секреции эндотелиального фактора роста сосудов [30].

Повышение эффективности лечения больных с распространенным раком наблюдали при использовании МЛТ в сочетании с ИЛ-2. У таких больных МЛТ потенцировал иммуностимулирующие свойства ИЛ-2, увеличивая количество Т-лимфоцитов, NK-клеток, CD25⁺-клеток и эозинофилов [31, 32]. МЛТ значительно усиливал

индуцированный ИЛ-2 лимфоцитоз у пациентов с метастатическими солидными опухолями [33]. Сообщают также, что МЛТ способен противодействовать негативному влиянию морфина на клиническую эффективность ИЛ-2. У пациентов с распространенным почечноклеточным раком, хронически получавших морфин, применение МЛТ повышало противоопухолевую эффективность иммунотерапии ИЛ-2, значительно увеличивая 3-летнюю выживаемость пациентов [34]. Приводятся также сведения об ограничении МЛТ побочных эффектов, вызванных применением ИЛ-2. У больных с метастатическим раком почек, получивших тридцать три 5-дневных курса ИЛ-2 в дозе 3 млн МЕ/м² ежедневно и МЛТ (10 мг/день орально в 20:00), отмечали снижение частоты эпизодов серьезной гипотонии и симптомов депрессии по сравнению с пациентами, получавшими только ИЛ-2 [35]. У пациентов с распространенными солидными опухолями с персистирующей тромбоцитопенией, получавших ИЛ-2 совместно с МЛТ, в 70% случаев наблюдали нормализацию числа тромбоцитов [36]. При терапии только ИЛ-2 отмечали снижение числа тромбоцитов, связанное с деструкцией периферических тромбоцитов вследствие активации макрофагальной системы ИЛ-2 [37].

У пациентов с местнораспространенными или распространенными солидными опухолями (за исключением меланомы и рака почек) сравнение результатов лечения ИЛ-2 (3 млн МЕ/день в 20:00, 6 дн/нед в течение 4 нед) и ИЛ-2 в сочетании с МЛТ (40 мг ежедневно в 20:00, начиная за 7 дн до инъекций ИЛ-2) выявило более высокую объективную регрессию опухоли у пациентов, леченных ИЛ-2 и МЛТ, по сравнению с получавшими только ИЛ-2 (11/41 против 1/39, $p < 0,001$). В этой же группе пациентов отмечали более высокую однолетнюю выживаемость (19/41 против 6/39, $p < 0,05$) [38].

Повышение однолетней выживаемости при терапии ИЛ-2 (3 млн МЕ/день, 6 дн/нед в течение 4 нед) и МЛТ (40 мг/день) по сравнению с выживаемостью пациентов, получавших только поддерживающую терапию, отмечено у больных метастатическим колоректальным раком, прогрессирующим после лечения 5-ФУ и ФК (9/25 против 3/25, $p < 0,05$) [39].

Сравнение результатов терапии, включавшей ИЛ-2 (3 млн МЕ/день в течение 4 нед) и МЛТ (40 мг/день), и поддерживающей терапии было выполнено у 100 больных солидными опухолями, которым стандартное противоопухолевое лечение было противопоказано. Частичную регрессию опухоли наблюдали у 9/52 (17%) пациентов,

получавших иммунотерапию, и ни у одного больного, получавшего поддерживающее лечение. У леченных ИЛ-2 и МЛТ наблюдали также более высокие показатели однолетней выживаемости (21/52 против 5/48, $p < 0,005$) и улучшение общего состояния (22/52 против 8/48, $p < 0,01$) [40].

Улучшение ответа опухоли и повышение 3-летней выживаемости установлено в масштабном исследовании, включавшем 846 пациентов с метастатическим солидными опухолями (НМРЛ или опухоли желудочно-кишечного тракта), рандомизированных для получения только поддерживающей терапии, поддерживающей терапии и МЛТ (20 мг/день, орально в вечернее время) или МЛТ и ИЛ-2 (3 млн МЕ/день подкожно, 5 дн/нед в течение 4 нед). Лучшие результаты отмечены в группе, получавшей наряду с поддерживающей терапией МЛТ и ИЛ-2 [41].

Результаты небольших нерандомизированных исследований также показали эффективность применения МЛТ в сочетании с ИЛ-2 у пациентов с солидными, гематологическими и эндокринными злокачественными новообразованиями [42].

Положительные эффекты МЛТ у онкологических пациентов, которые получали химио-, радио-, поддерживающую или паллиативную терапию, подтверждены результатами мета-анализов [43].

Так, мета-анализ 21 клинического испытания эффективности лечения МЛТ пациентов с солидными опухолями показал снижение относительного риска (ОР) однолетней смертности в среднем на 37%. Улучшение эффекта отмечено в отношении полного и частичного ответов опухоли, а также стабилизации заболевания. ОР составляли 2,33 (95% доверительный интервал (ДИ) = 1,29–4,20), 1,90 (1,43–2,51) и 1,51 (1,08–2,12) соответственно. Анализ результатов лечения, при котором применение МЛТ сочеталось с химиотерапией, показал снижение однолетней смертности (ОР = 0,60; 95% ДИ = 0,54–0,67) и повышение числа полных и частичных ответов и стабилизации заболевания. Обобщенные ОР составляли 2,53 (1,36–4,71), 1,70 (1,37–2,12) и 1,15 (1,00–1,33) соответственно.

Обобщая приведенные положительные результаты применения как только МЛТ, так и в комбинации с ИЛ-2 в практике лечения онкологических больных, необходимо отметить важность дальнейших исследований нейроэндокринных и иммунных нарушений, вовлеченных в контроль неопластического роста, для разработки новых комбинированных стратегий с использованием такого полифункционального соединения как МЛТ, а также других пинеальных гормонов, биологическая активность которых исследована значительно меньше.

Литература

1. Hypoxia in breast cancer: role of blood flow, oxygen diffusion distances, and anemia in the development of oxygen depletion / P. Vaupel, A. Mayer, S. Briest,

M. Höckel // Adv. Exp. Med. Biol.— 2005.— Vol. 566.— P. 333–342.

2. Bush R. The significance of anemia in clinical radiation

- therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1986.— Vol. 12.— P. 2047–2050.
3. *Harrison L., Blackwell K.* Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? // *Oncologist.*— 2004.— Vol. 9, № 15 (Suppl.).— P. 31–40.
 4. Влияние мелатонина на некоторые гематологические показатели у здоровых людей / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, О. А. Мастягина и др. // *Эксперим. и клин. фармакология.*— 2006.— Т. 69, № 5.— С. 36–38.
 5. *Bubenik G. A.* Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance // *Dig. Dis. Sci.*— 2002.— Vol. 47, № 10.— P. 2336–2348.
 6. *Vaupel P., Hockel M.* Blood supply, oxygenation status and metabolic micromilieu of breast cancers: Characterization and therapeutic relevance // *Int. J. Oncol.*— 2000.— Vol. 17, № 5.— P. 869–879.
 7. Hypoxia and radiation response in human tumors / M. Hockel, K. Schlenger, M. Mitze et al. // *Semin. Radiat. Oncol.*— 1996.— Vol. 6, № 1.— P. 3–9.
 8. Супровідна терапія мелатоніном при променевому лікуванні хворих на рак тіла матки / Н. Е. Прохач, П. П. Сорочан, І. А. Громакова та ін. // *Укр. радіол. журн.*— 2011.— Т. XIX., вип. 2.— С. 201–203.
 9. A study of immunoendocrine strategies with pineal indoles and interleukin-2 to prevent radiotherapy-induced lymphocytopenia in cancer patients / P. Lissoni, F. Rovelli, F. Brivio et al. // *In Vivo.*— 2008.— Vol. 22, № 3.— P. 397–400.
 10. Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone / P. Lissoni, S. Meregalli, L. Nosetto et al. // *Oncology.*— 1996.— Vol. 53, № 1.— P. 43–46.
 11. *Berk L., Berkey B., Rich T.* Randomized phase II trial of high-dose melatonin and radiation therapy for RPA class 2 patients with brain metastases (RTOG 0119) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 2007.— Vol. 68, № 3.— P. 852–857.
 12. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state / P. Lissoni, F. Paolorossi, A. Ardizzoia et al. // *J. Pineal Res.*— 1997.— Vol. 23, № 1.— P. 15–19.
 13. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status / P. Lissoni, S. Barni, M. Mandalà et al. // *Eur. J. Cancer.*— 1999.— Vol. 35, № 12.— P. 1688–1692.
 14. Chemoneuroendocrine therapy of metastatic breast cancer with persistent thrombocytopenia with weekly low-dose epirubicin plus melatonin: a phase II study / P. Lissoni, G. Tancini, F. Paolorossi et al. // *J. Pineal Res.*— 1999.— Vol. 26, № 3.— P. 169–173.
 15. Melatonin, a promising role in taxane-related neuropathy / Z. Nahleh, J. Pruemer, J. Lafollette, S. Sweany // *Clin. Med. Insights Oncol.*— 2010.— Vol. 28, № 4.— P. 35–41.
 16. *Cerea G., Vaghi M., Ardizzoia A.* 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.— Vol. 23, № 2C.— P. 1951–1954.
 17. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial / P. Lissoni, M. Chillelli, S. Villa et al. // *J. Pineal Res.*— 2003.— Vol. 35, № 1.— P. 12–15.
 18. Enhancement of the efficacy of cancer chemotherapy by the pineal hormone melatonin and its relation with the psychospiritual status of cancer patients / G. Messina, P. Lissoni, P. Marchiori et al. // *J. Res. Med. Sci.*— 2010.— Vol. 15, № 4.— P. 225–228.
 19. *Lissoni P.* Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms // *Pathol. Biol.*— 2007.— Vol. 55, № 3–4.— P. 201–204.
 20. Patients with advanced primary hepatocellular carcinoma treated by melatonin and transcatheter arterial chemoembolization: a prospective study / J. J. Yan, F. Shen, K. Wang, M. C. Wu // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*— 2002.— Vol. 1, № 2.— P. 183–186.
 21. A phase II study of chemoneuroimmunotherapy with platinum, subcutaneous low-dose interleukin-2 and the pineal neurohormone melatonin (P. I.M.) as a second-line therapy in metastatic melanoma patients progressing on dacarbazine plus interferon-alpha / P. Lissoni, M. Vaghi, A. Ardizzoia et al. // *In Vivo.*— 2002.— Vol. 16, № 2.— P. 93–96.
 22. *Lissoni P.* Is there a role for melatonin in supportive care? // *Support. Care Cancer.*— 2002.— Vol. 10, № 2.— P. 110–116.
 23. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? / P. Lissoni, F. Paolorossi, G. Tancini et al. // *Eur. J. Cancer.*— 1996.— Vol. 32A, № 8.— P. 1340–1343.
 24. Randomized trial of oral melatonin supplementation in breast cancer survivors: Proceedings: AACR 101st Annual Meeting, April 17–21, 2010, Washington, DC / E. S. Schernhammer, A. Giobbie-Hurder, K. Gantman et al. // *Cancer Res.*— 2010.— Vol. 70, № 8 (Suppl. 1).— P. 425–431.
 25. 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 / P. Lissoni, S. Barni, A. Ardizzoia et al. // *Oncology.*— 1992.— Vol. 49, № 5.— P. 336–339.
 26. A randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in patients with brain metastases due to solid neoplasms / P. Lissoni, S. Barni, A. Ardizzoia et al. // *Cancer.*— 1994.— Vol. 73, № 3.— P. 699–701.
 27. Adjuvant therapy with the pineal hormone melatonin in patients with lymph node relapse due to malignant melanoma / P. Lissoni, O. Brivio, F. Brivio et al. // *J. Pineal Res.*— 1996.— Vol. 21, № 4.— P. 239–242.

28. Psychoneuroendocrine modulation of regulatory T lymphocyte system: in vivo and in vitro effects of the pineal immunomodulating hormone melatonin / L. Vigoré, G. Messina, F. Brivio et al. // *In Vivo*.— 2010.— Vol. 24, № 5.— P. 787–789.
29. Synchronization of cortisol circadian rhythm by the pineal hormone melatonin in untreatable metastatic solid tumor patients and its possible prognostic significance on tumor progression / F. Brivio, L. Fumagalli, G. Fumagalli et al. // *In Vivo*.— 2010.— Vol. 24, № 2.— P. 239–241.
30. Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients / P. Lissoni, F. Rovelli, F. Malugani et al. // *Neuro Endocrinol. Lett.*— 2001.— Vol. 22, № 1.— P. 45–47.
31. Immunological effects of a single evening subcutaneous injection of low-dose interleukin-2 in association with the pineal hormone melatonin in advanced cancer patients / P. Lissoni, S. Barni, A. Ardizzoia et al. // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*.— 1992.— Vol. 6, № 4.— P. 132–136.
32. A study of the mechanisms involved in the immunostimulatory action of the pineal hormone in cancer patients / P. Lissoni, S. Barni, G. Tancini et al. // *Oncology*.— 1993.— Vol. 50.— P. 399–402.
33. *Lissoni P.* Modulation of anticancer cytokines IL-2 and IL-12 by melatonin and the other pineal indoles 5-methoxytryptamine and 5-methoxytryptophol in the treatment of human neoplasms // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 2000.— Vol. 917.— P. 560–567.
34. *Lissoni P., Mandalà M., Brivio F.* Abrogation of the negative influence of opioids on IL-2 immunotherapy of renal cell cancer by melatonin // *Eur. Urol.*— 2000.— Vol. 38, № 1.— P. 115–118.
35. *Lissoni P., Brivio F., Barni S.* Neuroimmunotherapy of human cancer with interleukin-2 and the neurohormone melatonin: its efficacy in preventing hypotension // *Anticancer Res.*— 1990.— Vol. 10, № 6.— P. 1759–1761.
36. Treatment of cancer-related thrombocytopenia by low-dose subcutaneous interleukin-2 plus the pineal hormone melatonin: a biological phase II study / P. Lissoni, S. Barni, F. Brivio et al. // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*.— 1995.— Vol. 9, № 2.— P. 52–54.
37. A biological study on the efficacy of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin in the treatment of cancer-related thrombocytopenia / P. Lissoni, S. Barni, F. Brivio et al. // *Oncology*.— 1995.— Vol. 52, № 5.— P. 360–362.
38. 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 / P. Lissoni, S. Barni, G. Tancini et al. // *Br. J. Cancer*.— 1994.— Vol. 69, № 1.— P. 196–199.
39. A randomized study of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin versus supportive care alone in metastatic colorectal cancer patients progressing under 5-fluorouracil and folates / S. Barni, P. Lissoni, M. Cazzaniga et al. // *Oncology*.— 1995.— Vol. 52, № 3.— P. 243–245.
40. A randomized study of neuroimmunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin compared to supportive care alone in patients with untreatable metastatic solid tumour / P. Lissoni, S. Barni, V. Fossati et al. // *Support. Care Cancer*.— 1995.— Vol. 3, № 3.— P. 194–197.
41. Neuroimmunomodulation in Medical Oncology: Application of Psychoneuroimmunology with Subcutaneous Low-dose IL-2 and the Pineal Hormone Melatonin in Patients with Untreatable Metastatic Solid Tumors / P. Lissoni, F. Brivio, L. Fumagalli et al. // *Anticancer Res.*— 2008.— Vol. 28, № 2B.— P. 1377–1381.
42. *Mahmoud F., Sarhill N., Mazurczak M. A.* The therapeutic application of melatonin in supportive care and palliative medicine // *Am. J. Hosp. Palliat. Care*.— 2005.— Vol. 22, № 4.— P. 295–309.
43. Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis / E. Mills, P. Wu, D. Seely, G. Guyatt // *J. Pineal. Res.*— 2005.— Vol. 39, № 4.— P. 360–366.

ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАТОНІНУ В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

П. П. СОРОЧАН, І. С. ГРОМАКОВА, Н. Е. ПРОХАЧ, І. А. ГРОМАКОВА, М. О. ІВАНЕНКО

**Проаналізовано досвід використання мелатоніну в онкологічних хворих, які отримували промене-
ве, хіміотерапевтичне або паліативне лікування. Клінічні випробування свідчать про обмеження
зменшення побічних ефектів протипухлинного лікування і покращання виживання при використанні
мелатоніна в онкологічних хворих.**

Ключові слова: мелатонін, онкологічні хворі, терапія.

MELATONIN ADMINISTRATION IN ONCOLOGY

P. P. SOROCHAN, I. S. GROMAKOVA, N. E. PROKHACH, I. A. GROMAKOVA, M. O. IVANENKO

**The experience of application of melatonin in cancer patients who were administered radiation, chemo-
therapy or palliative treatment is analyzed. The clinical trials suggest limited side-effects of antitumor
treatment and improvement of survival when melatonin is administered to cancer patients.**

Key words: melatonin, cancer patients, therapy.

Поступила 30.03.2012