

Robert Twycross

Emerytowany wykładowca medycyny paliatywnej, Uniwersytet w Oksfordzie; Dyrektor Akademicki, Międzynarodowe Centrum Opieki Paliatywnej w Oksfordzie; Kierownik Ośrodka Opieki Paliatywnej współpracującego z WHO w Oksfordzie (Emeritus Clinical Reader in Palliative Medicine, University of Oxford; Academic Director, Oxford International Centre for Palliative Care; Head, WHO Collaborating Centre for Palliative Care, Oxford)

Pocenie się w zaawansowanej chorobie nowotworowej

Sweating in advanced cancer

Streszczenie

Pocenie się w stanach fizjologicznych to wydzielanie wody i chlorku sodu przez skórę w celu termoregulacji. Pocenie się może być jednak objawem choroby lub działania niektórych leków, takich jak morfina. W stanach terminalnych pocenie może doprowadzić do odwodnienia. W poniższym artykule omówiono mechanizmy powstawania nadmiernego pocenia się i sposoby leczenia tego objawu.

Słowa kluczowe: pocenie się, odwodnienie, morfina, działania uboczne leków, gorączka nowotworowa

Abstract

Sweating, physiologically, means secretion of water and sodium chloride for the sake of thermoregulation. Sweating may be also a symptom of disease and adverse effect of drugs, like morphine. In terminal disease sweating may lead to dehydration. In present article several mechanisms of sweating and the treatment are discussed.

Key words: sweating, dehydration, morphine, adverse effects of drugs, neoplastic hyperthermia

Wstęp

Pocenie się (*perspiratio*, *diaphoresis*, *hidrosis*) to wydzielanie przez gruczoły ekrynowe (potowe) płynu, zawierającego głównie wodę i chlorek sodu, na skórę. Pocenie się występuje tylko u ludzi i małp, stanowiąc ważną składową układu termoregulacyjnego. Ułatwia ochładzanie organizmu poprzez odparowywanie potu z powierzchni ciała [1]. Inne ssaki w celu obniżenia temperatury ciała dyszą, odpoczywają, opryskują się wodą lub przenoszą do chłodniejszego miejsca.

Wyparowywanie wydzielin ze skóry i błon śluzowych jamy ustnej i układu oddechowego jest procesem ciągłym. Podstawowa niewyczuwalna utrata

Introduction

Sweating (perspiration, diaphoresis, hidrosis) is the secretion of fluid, mainly water and sodium chloride, from the eccrine (sweat) glands onto the skin. Sweating occurs only in humans and apes, and is an important component of the thermoregulatory system. It aids cooling by the evaporation of sweat from the body surface [1]. Other mammals must pant, rest, splash with water, or move to a cooler place to lower body temperature.

Evaporation of secretions occurs constantly from the skin and the mucous membranes of the mouth and respiratory tract. The basal level of "insensible" water loss is about 50 ml/h, i.e. about 1200 ml/24 h [2].

Adres do korespondencji (Address for correspondence): Robert Twycross, DM, FRCP, FRCR
Emeritus Reader in Palliative Medicine, Oxford University
Tewsfeld, Netherwoods Road, Oxford OX3, 8HF, UK
e-mail: robtwy@yahoo.com



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 2, 179–188
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

wody wynosi około 50 ml/godzinę, tzn. około 1200 ml/dobę [2]. Maksymalne potencjalne wydalenie z 3–4 milionów gruczołów potowych skóry wynosi 2–3 l/godzinę [3].

Pocenie się występuje zwykle w trakcie i po zaprzestaniu ćwiczeń fizycznych, przy wysokiej temperaturze otoczenia lub w gorączce. Niemowlęta i ludzie starsi, prowadzący siedzący tryb życia, zwykle jednak pocą się niewystarczająco i w pewnych okolicznościach może u nich rozwinąć się hipertermia. Pocenie się może czasami paradoksalnie powodować uczucie zimna. Spożycie pikantnych potraw może wywoływać „pocenie smakowe”, ograniczone do warg, nosa i czoła. Pocenie się może być wynikiem rozszerzenia naczyń po wypiciu alkoholu. Często jest spowodowane zakłopotaniem, niepokojem, obawami lub silnym bólem. Może także występować w okresie menopauzy oraz często po usunięciu jajników lub jąder, wraz z charakterystycznym uczuciem uderzenia gorąca [4].

Nadmierna potliwość (*hyperhidrosis*), czyli wydzielanie nieadekwatnie dużych ilości potu, występuje w różnych schorzeniach. W chorobach nowotworowych, a także w przewlekłych zakażeniach pocenie może pojawiać się tylko w nocy (poty nocne) i zwykle ma charakter napadowy, niezależnie od tego, kiedy wystąpi. Współistniejąca czasami z nadmierną potliwością gorączka może mieć bardzo różny charakter [5] — może ona być ciągła, przerywana, nawracająca, niskiego stopnia, hektyczna lub typu mieszanego.

Anatomia

Wyróżnia się dwa rodzaje gruczołów wydzielających substancje nawilżające powierzchnię ciała:

- gruczoły apokrynowe,
- gruczoły ekrynowe.

Gruczoły apokrynowe rozwijają się w okresie dojrzewania płciowego, a ujścia ich przewodów znajdują się w mieszkach włosowych. Występują na owłosionej skórze głowy, w dołach pachowych, wokół brodawek sutkowych i w okolicy krocza. Wydzielina zawiera białka i węglowodany złożone i podlega wpływowi układu adrenergicznego [6].

Gruczoły ekrynowe wydzielają pot (wodnisty płyn zawierający chlorki, kwas mlekowy, kwasy tłuszczowe, glikoproteiny, mukopolisacharydy i mocznik) bezpośrednio na skórę. Wyróżnia się dwie, odmienne pod względem czynnościowym, grupy gruczołów ekrynowych. Jedna grupa występuje na skórze całego ciała, z wyjątkiem powierzchni dłoniowej rąk i podeszwowej stóp, i jest

The maximum possible secretion from 3–4 million glands in the skin is 2–3 L/h [3].

Sweating typically occurs during and after exercise, when there is a high ambient temperature, or when there is a pyrexia. However, infants and sedentary old people tend to sweat insufficiently, and may develop hyperthermia in these circumstances. Paradoxically, sweating is sometimes cold-induced. Ingestion of spicy food may cause “gustatory sweating” limited to the lips, nose and forehead. After drinking alcohol, vasodilation may result in sweating. It commonly occurs in response to embarrassment, anxiety, fear, and severe pain. Sweating also occurs at the menopause and after ovarian or testicular ablation in addition to the characteristic hot flushes [4].

Hyperhidrosis, i.e. inappropriate high-volume sweating, occurs in various disorders. In malignant disease, as with chronic infections, it may occur only at night (“night sweats”), and tends to be paroxysmal whatever time it occurs. If there is associated pyrexia, there is no fixed pattern [5]. Thus it may be continuous, intermittent, remittent, low-grade, hectic, or any combination of these types.

Anatomy

Two types of gland secrete moisture onto the surface of the body:

- apocrine,
- eccrine.

Apocrine glands develop at puberty and their ducts empty into hair follicles. They occur in the scalp, axillae, around the nipples and in the anogenital area. Secretions contain proteins and complex carbohydrates, and are under adrenergic control [6].

The eccrine glands secrete sweat, a watery fluid containing chloride, lactic acid, fatty acids, glycoproteins, mucopolysaccharides and urea, directly onto the skin surface. There are two functionally separate sets of eccrine glands. One set populates the entire skin except the palms and soles and is responsible for thermal regulation; secretion is controlled by cholinergic (muscarinic) postganglionic sympathetic fibres. The other set is confined to the palms, soles and axillae and is controlled by adrenergic fibres. Those on the palms and soles respond mostly to emotion whereas those in the axillae respond to both heat and emotion.

Pathogenesis in advanced cancer

Sweating is particularly associated with Hodgkin’s lymphoma and several other types of malignant disease, as well as with any type of widely

odpowiedzialna za termoregulację. Czynność tych gruczołów podlega kontroli przez cholinergiczne (muskarynowe) zazwojowe współczulne włókna. Druga grupa gruczołów występuje jedynie na powierzchniach dłoniowej rąk, podeszwowej stóp oraz w dołach pachowych i podlega działaniu układu adrenergicznego. Na gruczoły obecne na powierzchniach dłoniowej rąk i podeszwowej stóp wpływają przede wszystkim emocje, a na gruczoły występujące w dołach pachowych — zarówno gorąco, jak i emocje.

disseminated malignancy and/or liver metastases. The prevalence in advanced malignancy may be as high as 14–28% [7, 8]. Most cases are infective or paraneoplastic [5]. Hormonal insufficiency and drugs probably account for most of the rest (Table 1). Sweating also occurs as part of a withdrawal syndrome seen after the abrupt discontinuation of various psycho-active drugs, including opioids. Sometimes there is more than one cause, e.g. both liver metastases and morphine.

Hypotheses to explain paraneoplastic sweating include:

Tabela 1. Przyczyny pocenia się w zaawansowanej chorobie nowotworowej

Table 1. Causes of sweating in advanced malignant disease

Przyczyny czynnościowe Causes functional	Przyczyny patologiczne, uogólnione Causes pathological, generalized
Pierwotne Primary	Zakażenia Infection
Smakowe (miejscowe) Gustatory (localised)	Ostre Acute
Niepokój, obawy Anxiety, fear	Przewlekłe, np. gruźlica Chronic, e.g. tuberculosis
Menopauza, po kastracji Menopausal, post-castration	Złośliwa choroba nowotworowa Malignant disease
Leki Drugs	Ziarnica złośliwa Hodgkin's lymphoma
Interferon Interferon	Mięsak Ewinga Ewing's sarcoma
Opioidy Opioids	Rak nerki Renal cell cancer
Pilokarpina Pilocarpine	Rak jajnika Ovarian cancer
Wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny SSRIs	Guz chromochłonny Pheochromocytoma
Tamoksyfen Tamoxifen	Wątrobiak Hepatoma
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (działanie paradoksalne) Tricyclic antidepressants (paradoxical effect)	Przerzuty do wątroby Hepatic metastases
Zespół odstawienia leku Drug withdrawal syndromes	Zespół rakowiaka Carcinoid syndrome
Przyczyny patologiczne, miejscowe (neurogenne) Causes pathological, localized (neurogenic)	Choroby układu wewnątrzwydzielniczego Endocrine disorder
Neuropatia współczulna, np. Sympathetic neuropathy, e.g.	Moczówka prosta Diabetes insipidus
Guz Pancoasta Pancoast's tumour	Cukrzyca Diabetes mellitus
Guz w klatce piersiowej Intrathoracic tumour	Nadczynność tarczycy Hyperthyroidism
Guz przestrzeni pozaotrzewnowej Retroperitoneal tumour	Hipoglikemia Hypoglycaemia
Neuropatia obwodowa Peripheral neuropathy	Niedoczynność przysadki Hypopituitarism
Choroba rdzenia kręgowego Spinal cord disease	Choroby autoimmunologiczne Auto-immune disease
Choroba naczyń mózgowych (np. po udarze mózgu) Cerebrovascular (i.e. post-stroke)	Wstrząs Shock

Patogeneza potliwości w zaawansowanych chorobach nowotworowych

Pocenie się występuje szczególnie w ziarnicy złośliwej i w wielu innych złośliwych chorobach nowotworowych, a także może występować w każdym rodzaju rozlanej choroby nowotworowej i/lub przy przerzutach do wątroby. Może być obecne w aż 14–28% przypadków zaawansowanej złośliwej choroby nowotworowej [7, 8]. Zazwyczaj jest wynikiem zakażenia lub ma charakter paraneoplastyczny [5]. Za resztę przyczyn odpowiada prawdopodobnie niewydolność hormonalna i stosowane preparaty (tab. 1). Pocenie może pojawiać się również jako część zespołu odstawienia, występującego po nagłym zaprzestaniu przyjmowania różnych leków psychotropowych, w tym opioidów. Czasami przyczyną pocenia jest więcej, np. jego powodem mogą być zarówno przerzuty do wątroby, jak i stosowanie morfiny.

Pocenie się jako objaw paraneoplastyczny tłumaczy się:

- uwalnianiem pirogenów przez naciekające krwinki białe lub w wyniku martwicy guza;
- uwalnianiem przez guz substancji (cytokin) działających albo bezpośrednio na podwzgórze, albo pośrednio poprzez endogenne pirogeny [9, 10].

Pirogeny rozpoczynają następnie kaskadę przemiany prostaglandyn, wywołując gorączkę, a w jej następstwie pocenie się [11, 12]. U niektórych pacjentów stwierdza się jednak pocenie paraneoplastyczne bez gorączki. W badaniu obejmującym niewielką grupę chorych gorączkę obserwowano jedynie u 1 spośród 7 badanych pacjentów [13]. Przytoczony poniżej opis przypadku zawiera wskazówkę wyjaśniającą różnicę między poceniem się a gorączką.

Opis przypadku

Mężczyzna skarżył się na uporczywe pocenie się. Kilka miesięcy wcześniej, po rozpoznaniu międzybłoniaka, zauważył, że temperatura ciała obniżyła się z 37°C do około 35°C. Przy zakażeniu układu oddechowego temperatura ciała wzrosła do 37,5°C, jednak pacjenta poinformowano, że nie mógł przebyć zakażenia, gdyż temperatura ciała była „prawidłowa”. Chory zauważył również, że epizod pocenia się poprzedzał właśnie wzrost temperatury, ale zgodnie ze standardową definicją gorączki (powyżej 38°C) pacjent ten w zasadzie nie gorączkował.

Uzasadniona wydaje się więc sugestia, że u niektórych chorych nowotwór wydzielą substancję obniżającą wartość progową regulacji temperatury ciała w podwzgórze. Następnie po uwolnieniu przez nowotwór endogennych pirogenów dochodzi do pocenia

- the release of pyrogens as a result of leucocyte infiltration or necrosis of the tumour;
- a substance (cytokine) released by the tumour which acts either directly on the hypothalamus or indirectly via endogenous pyrogen [9, 10].

The pyrogens then induce a prostaglandin cascade which results in pyrexia and consequential sweating [11, 12]. However, some patients with paraneoplastic sweating do not have an associated pyrexia. Indeed, in one small series, only one patient out of seven was pyrexial [13]. A clue to explaining the apparent dissociation between sweating and pyrexia is contained in the following case history.

Case history

A man complained of troublesome sweating. Some months earlier, after the diagnosis of mesothelioma, he noted that his normal temperature had decreased from 37°C to about 35°C. On one occasion, he developed a chest infection and his temperature increased to 37.5°C, but he was told that he could not have an infection because his temperature was “normal”. He had also noted that, just before the onset of an episode of sweating, his temperature would increase but, using the standard definition of pyrexia (above 38°C), he was still technically apyrexial.

Thus, it seems reasonable to postulate that, in some patients, a substance is released by the tumour which lowers the thermal set-point in the hypothalamus. Then, following a tumour-related release of endogenous pyrogen, sweating occurs in an attempt to restore the body temperature to its malignancy-lowered thermal set-point — but in the absence of pyrexia as normally defined.

Hypercapnia, plasma osmolality, intravascular volume changes, and dehydration can also impact on the hypothalamic thermoregulatory centre, lowering the thermal set-point and resulting in an increased tendency to sweating [1].

Abnormal localised sweating may be associated with lesions of the nervous system (Table 1). For example, pressure on the sympathetic chain in the thorax by a lung cancer, mesothelioma or osteoma may result in ipsilateral hyperhidrosis. In contrast, with a Pancoast tumour, the sympathetic chain subserving the ipsilateral upper quadrant may be damaged, causing regional anhidrosis and compensatory hyperhidrosis on the contralateral side.

Evaluation

It is useful to have working definitions of mild, moderate and severe sweating, such as:

się w celu przywrócenia temperatury ciała do poziomu wartości progowej regulacji temperatury, obniżonej w wyniku złośliwej choroby nowotworowej, pomimo braku gorączki według powszechnie przyjętej definicji.

Na ośrodek termoregulacji w podwzgórzu może wpływać również hiperkapnia, osmolalność osocza, zmiany objętości wewnątrznaczyniowej i odwodnienie, powodujące obniżenie wartości progowej regulacji temperatury ciała i nasilenie skłonności do pocenia się [1].

Pocenie się w miejscach nietypowych może wynikać z uszkodzenia układu nerwowego (tab. 1). Na przykład, ucisk wywierany przez raka płuca na pień współczulny w klatce piersiowej może powodować nadmierną potliwość po tej samej stronie ciała. Guz Pancoasta może natomiast uszkadzać pień współczulny unerwiający górny kwadrant klatki piersiowej po tej samej stronie, powodując miejscowy brak pocenia się i wyrównawczą nadmierną potliwość po przeciwnej stronie.

Ocena kliniczna

W ocenie klinicznej przydatne mogą być następujące robocze definicje potliwości o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu:

- *potliwość łagodna*: objawy zgłaszane wyłącznie po zadaniu ukierunkowanego pytania;
- *potliwość umiarkowana*: objawy zgłaszane przez chorego, konieczne osuszanie za pomocą ręcznika, bez potrzeby zmiany ubrania;
- *potliwość ciężka*: objawy określane jako pocenie aż do przemoczenia, konieczna częsta zmiana ubrania lub pościeli [8].

Jest wiele obiektywnych testów oceniających rodzaj i nasilenie nadmiernej potliwości [1], jednak zwykle nie można ich zastosować u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Podobnie jak w przypadku innych objawów, zwykle określona jest prawdopodobna przyczyna pocenia się oraz jego rodzaj. Pocenie się jako objaw paraneoplastyczny jest rozpoznaniem z wykluczenia. Choremu należy zadać następujące pytania:

- czy pocenie się jest uogólnione, czy tylko miejscowe?
- jakie jest jego nasilenie?
- od jak dawna pocenie się stało się kłopotliwe?
- czy pocenie się wykazuje zmienność dobową? (u niektórych pacjentów potliwość występuje tylko nocą);
- czy współistnieje gorączka? (należy rozważyć pomiar temperatury ciała co 4 godziny przez 48 godzin);
- czy pocenie się wiąże się z określonymi okolicznościami? (np. zmianą stosowanych leków w ostatnim czasie lub kastracją);
- czy są jakieś inne wyraźne czynniki wywołujące potliwość? (dieta).

- *mild*: symptom elicited only on direct questioning;
- *moderate*: symptom reported, drying with towel required, change of clothes unnecessary;
- *severe*: symptom reported as drenching sweats, need to change clothes/bed linen [8].

Although there are several objective tests to determine the pattern and extent of hyperhidrosis [1], these are generally inappropriate in patients with advanced cancer. As with other symptoms, the diagnosis of the cause of the sweating is based largely on probability and pattern recognition. Paraneoplastic sweating is a diagnosis of exclusion. Questions to ask include:

- is the sweating localised or generalised?
- how severe is it?
- how long has it been troublesome?
- is there diurnal variation? (Some patients only experience night sweats);
- is there an associated pyrexia? (Consider checking every 4 hours for 48 hours);
- is the sweating related to another event? (For example, a recent change in drug therapy, or castration);
- are there any apparent precipitating factors? (diet).

Consider checking the white blood cell count and examining the urine for pus cells. Urine and blood cultures, and a chest radiograph are sometimes also appropriate. At some centres, "blind" antibiotic therapy is used as a diagnostic test. Guidance about appropriate therapy should be obtained from a local microbiologist.

Management

Correct the correctable:

- treat infection with the appropriate antibiotic;
- hormone deficiency after castration — hormonal or non-hormonal treatment (Table 2);
- drug-induced: if possible, discontinue the causal agent, e.g. if a tricyclic antidepressant or an SSRI is the cause, switch to venlafaxine; if morphine is the cause, consider switching to an alternative strong opioid, although this may not be beneficial [14, 15].

Note that placebo reduces menopausal flushes by a mean of 20–25%. In 20% of women, the reduction will be > 50% (Fig. 1) [23]. Hormonal treatment is equally effective in breast and prostate cancer; the maximum effect comes after 3–4 weeks. However, at many centres, hormonal treatment is no longer the treatment of choice for hot flushes in cancer patients (Fig. 2).

Tabela 2. Leczenie farmakologiczne uderzeń gorąca i pocenia się, występujących w okresie menopauzy i po kastracji [16–22]

Table 2. Drug treatment for menopausal and post-castration hot flushes and/or sweating [16–22]

Leczenie hormonalne
Hormonal

Octan megesterolu 40 mg na noc — jeśli okaże się skuteczny, należy spróbować zmniejszyć dawkę do 20 mg na noc po miesiącu stosowania [21]

Megestrol acetate 40 mg o.m., with a trial reduction to 20 mg after 1 month if effective [21]

Medroksyprogesteron 5–20 mg 2–4 razy dziennie

Medroxyprogesterone 5–20 mg b.d.–q.d.s.

Dietylostilbestrol 1 mg na noc [18]

Diethylstilbestrol 1 mg o.m. [18]

Stosowanie progestagenów stanowi hormonalne leczenie z wyboru
A progestogen is the hormonal treatment of choice

Leczenie niehormonalne
Non-hormonal

Klonidyna w dawce 100 µg na noc [20] lub 50 µg 3 razy dziennie, ze stopniowym zwiększaniem dawki aż do 1200 µg na dobę [19] — reakcja na leczenie występuje u 40% osób; lek może wywoływać niepokój w nocy [22]; jest nieskuteczny u mężczyzn
Clonidine 100 µg o.n. [20] or 50 µg t.d.s., increasing up to 1200 µg/day [19], 40% response rate, may cause nocturnal restlessness [22], and is ineffective in men

Uwaga: nagłe przerwanie leczenia może wywołać przełom nadciśnieniowy

Note: abrupt discontinuation may cause a hypertensive crisis

Gabapentyna [16] — w otwartym badaniu uzyskano zachęcające wyniki, nie opublikowano wyników badań z grupą kontrolną
Gabapentin [16] — a promising open-label study, but no published controlled studies

Wenlafaksyna 37,5 mg w ciągu dnia, po tygodniu zwiększenie do dawki 75 mg w ciągu dnia; reakcja na leczenie występuje u 60% osób [17]

Venlafaxine 37.5 mg o.d., increasing to 75 mg o.d. after 1 week; 60% response rate [17]

Wenlafaksyna jest niehormonalnym lekiem z wyboru
Venlafaxine is the non-hormonal treatment of choice

Należy rozważyć zbadanie liczby leukocytów i analizę moczu w celu poszukiwania ropomoczu. Czasami powinno się wykonać posiewy moczu i krwi oraz badanie radiologiczne klatki piersiowej. W niektórych ośrodkach w celu diagnostycznym podaje się antybiotyki. Wdarażając odpowiednie leczenie należy uwzględnić wskazówki uzyskane od lokalnego mikrobiologa.

Leczenie

W celu usunięcia możliwych do zniwelowania przyczyn należy:

- leczyć zakażenie odpowiednimi antybiotykami;
- uzupełnić niedobór hormonów po kastracji — leczenie hormonalne lub inne, bez stosowania hormonów (tab. 2);
- zaprzestać (jeżeli jest to możliwe) podawania określonego leku wywołującego pocenie, np. w przypadku wywoływania potliwości przez trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub wybiórcze inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny należy zastosować wenlafaksynę. Jeżeli potliwość wywołała jest przez morfinę, należy rozważyć podanie innego silnego opioidu, chociaż takie postępowanie nie zawsze uwieńczone jest sukcesem [14, 15].

Non-drug treatment

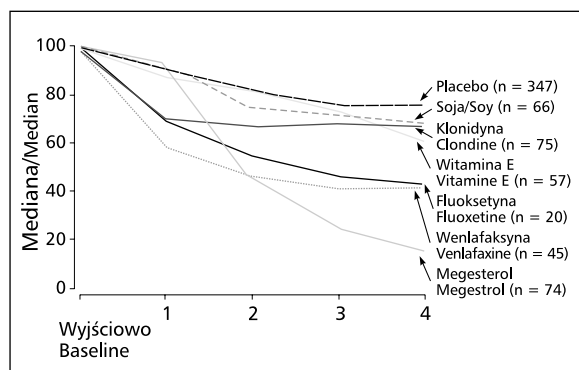
- reduce ambient temperature;
- encourage air-flow, e.g. draught, fan;
- diet: avoid very hot drinks, spicy food;
- less bed-covers;
- avoid plastic covers on pillows and mattress;
- cotton clothes; high "wicking" property, resulting in enhanced evaporation.

Although local treatment with aluminium chloride hexahydrate (axillae) and formalin or glutaraldehyde (feet) are of value in emotional sweating [24], they are generally irrelevant in advanced cancer. Such treatments work by blocking or destroying sweat glands. Iontophoresis [25], botulinum toxin and surgical approaches such as undercutting the axillary skin, excision and sympathectomy, are also irrelevant [26, 27].

Symptomatic drug treatment

Begin by prescribing an antipyretic:

- paracetamol 500–1000 mg q.d.s. or p.r.n.;
- a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), e.g. ibuprofen 200–400 mg t.d.s. or p.r.n., or the locally preferred alternative.



Rycina 1. Uderzenia gorąca u osób, które miały raka sutka, wyniki przedstawiają medianę liczby incydentów na tydzień (na podstawie [23], za zgodą)

Figure 1. Hot flushes in breast cancer survivors; median weekly scores (from [23], with permission)

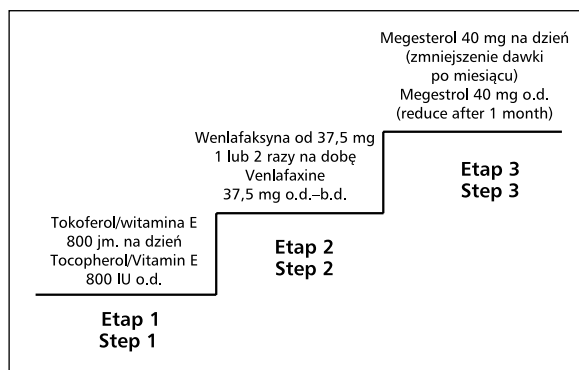
Należy podkreślić, że placebo podawane w okresie menopauzy powoduje zmniejszenie częstości występowania zaczerwienienia twarzy o średnio 20–25%. U 20% kobiet objaw ten będzie występować o ponad 50% rzadziej (ryc. 1) [23]. Leczenie hormonalne jest równie skuteczne w przypadku raka sutka, jak i raka gruczołu krokowego. Maksymalne działanie obserwuje się po 3–4 tygodniach. Jednak w wielu ośrodkach nie stosuje się już u pacjentów z rakiem, skarżących się na uderzenia gorąca, terapii hormonalnej jako leczenia z wyboru (ryc. 2).

Leczenie niefarmakologiczne

Leczenie niefarmakologiczne obejmuje:

- zmniejszenie temperatury otoczenia;
- zwiększenie przepływu powietrza, np. wywołanie przeciągu lub włączenie wentylatora;
- stosowanie odpowiedniej diety — unikanie bardzo gorących napojów, pikantnych potraw i przypraw;
- używanie lżejszego nakrycia w łóżku;
- unikanie plastikowych powłoczek poduszek i materaca;
- noszenie bawełnianej bielizny o dobrych właściwościach wchłaniania wilgoci, a przez to zwiększonego jej wyparowywania.

Chociaż w przypadku pocenia emocjonalnego skuteczne jest leczenie miejscowe za pomocą szściowodzianu chlorku glinu (w dołach pachowych) i formaliny lub aldehydu glutarowego (na stopach) [24], takie leczenie nie jest uzasadnione w zaawansowanej chorobie nowotworowej, ponieważ powoduje zablokowanie lub zniszczenie gruczołów potowych. Nieskuteczne są także jontoforeza [25], toksyna botulinowa i leczenie chirurgiczne, takie jak odnerwienie skóry dołu pa-



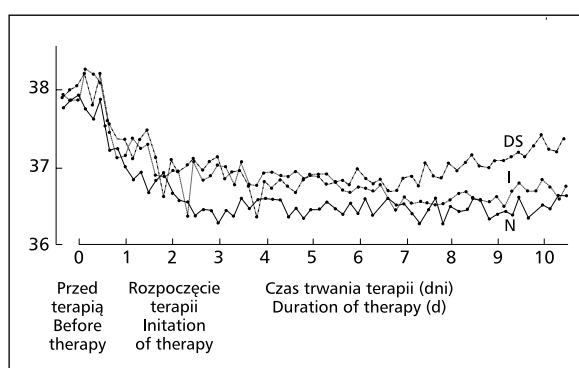
Rycina 2. Schemat leczenia w przypadku uderzeń gorąca

Figure 2. Treatment ladder for hot flushes

Some people complain of a transient increase in sweating after taking an antipyretic; however, this is part of the process of cooling down.

It has been claimed that naproxen is the NSAID of choice for paraneoplastic pyrexia and sweating [28]. However, a comparison of 250 mg b.d. with diclofenac 25 mg t.d.s. and indomethacin 25 mg t.d.s. demonstrated no significant difference between the three agents (Fig. 3), although the mean time to response was about 8 h for naproxen but over 20 h for the other two drugs [12]. However, this could reflect the relatively low doses of diclofenac and indomethacin used.

What was surprising was the relatively poor response to corticosteroids in dose equivalent to at least 100 mg of hydrocortisone/day [28]. A comple-



Rycina 3. Niesteroidowe leki przeciwzapalne w leczeniu gorączki paraneoplastycznej; trzy losowo dobrane grupy utworzone spośród 16 osób. DS — diklofenak sodu w dawce 25 mg 3 razy na dobę, I — indometacyna w dawce 25 mg 3 razy dziennie, N — naproksen w dawce 250 mg 2 razy dziennie (na podstawie [12], za zgodą)

Figure 3. NSAIDs and paraneoplastic pyrexia; three groups of 16 randomly allocated subjects. Key: DS = diclofenac sodium 25 mg t.d.s., I = indomethacin 25 mg t.d.s., N = naproxen 250 mg b.d. (from [12], with permission)

chowego lub wycięcie zwojów pnia współczulnego (sympatektomia) [26, 27].

Objawowe leczenie farmakologiczne

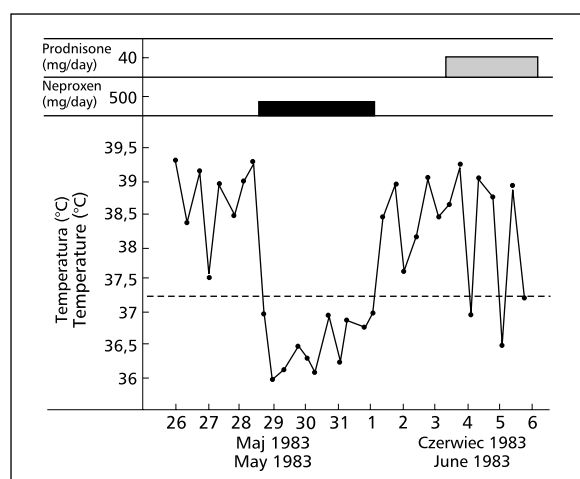
Leczenie rozpoczyna się od stosowania leków przeciwgorączkowych:

- paracetamolu w dawce 500–1000 mg 4 razy na dobę lub w razie potrzeby;
- niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), np. ibuprofenu w dawce 200–400 mg 3 razy dziennie lub zamiennie miejscowo innego leku.

Niektórzy pacjenci zgłaszają przemijające nasilenie pocenia się po przyjęciu leku przeciwgorączkowego, zjawisko to stanowi jednak część procesu ochładzania organizmu.

Naprosken uznawany jest za lek z wyboru w gorączce paraneoplastycznej i poceniu się [28]. Nie wykazano jednak znamiennych różnic przy stosowaniu 2 razy dziennie 250 mg naproksenu w porównaniu z podawaniem 3 razy dziennie 25 mg diklofenaku lub 3 razy dziennie 25 mg indometacyny (ryc. 3), chociaż średni czas, który minął do uzyskania reakcji, wynosił w przypadku naproksenu około 8 godzin, a przy stosowaniu pozostałych dwóch leków ponad 20 godzin [12]. Może to jednak wynikać z podania diklofenaku i indometacyny w stosunkowo małej dawce.

Zadziwiająca była względnie słaba reakcja na podanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej co najmniej 100 mg hydrokortyzonu na dobę [28]. Pełną reakcję na stosowanie naproksenu



Rycina 4. Wpływ naproksenu i kortykosteroidów na gorączkę paraneoplastyczną u pacjenta z ziarnicą złośliwą w stadium 4b (na podstawie [28], za zgodą)
Figure 4. Effect of naproxen and corticosteroids on paraneoplastic pyrexia in a patient with Hodgkin's lymphoma stage 4b (from [28], with permission)

te response to naproxen 250–375 mg b.d. was seen in 36/39 patients, but in only 6/12 given a corticosteroid (Fig. 4). It is difficult to explain this. However, a formal controlled trial of the two agents has never been done. Similarly surprising was the observation that, although the antipyretic effect of an NSAID tends to wear off after 1–5 months, further benefit is obtained by switching to an alternative NSAID. However, the duration of benefit with the second- and third-line drugs is generally shorter.

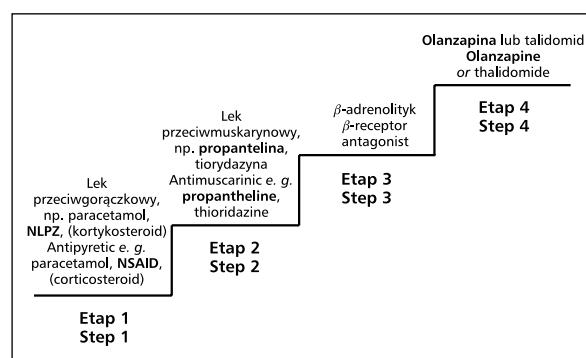
If the sweating does not respond to an NSAID, prescribe an antimuscarinic drug:

- propantheline 15–30 mg b.d.–t.d.s.; a safe non-sedative drug [19];
- thioridazine 10–30 mg o.n.; tends to cause sedation in doses above 10 mg; some patients also need a daytime dose; said to be effective in 50–90% of patients; now discouraged in the UK because of a danger of cardiac arrhythmias [29, 30];
- amitriptyline 25–50 mg o.n.; but may cause sedation, dry mouth and other antimuscarinic effects;
- transdermal hyoscine hydrobromide 500 μ g over 3 days or hyoscine butylbromide 40 mg/24 h by continuous subcutaneous infusion [14].

If an antimuscarinic fails, other options include:

- propranolol 10–20 mg b.d.–t.d.s.;
- cimetidine 400–800 mg b.d. [1];
- olanzapine 5 mg b.d. [15];
- thalidomide 100 mg o.n. [13, 31].

Thalidomide should be the last resort even though the response rate appears to be high [13]. This is because of the likelihood of an irreversible painful peripheral neuropathy; it also has a tendency to cause somnolence [32]. Figure 5 offers a possible 4-step treatment ladder.



Rycina 5. Czterostopniowy schemat leczenia nadmiernego pocenia się w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej
Figure 5. Treatment ladder for paraneoplastic sweating

w dawce 250–375 mg 2 razy dziennie obserwowano u 36 na 39 pacjentów i jedynie u 6 spośród 12 chorych, którym podano kortykosteroid (ryc. 4). Wyjaśnienie tej obserwacji jest trudne. Nie przeprowadzono jednak dotychczas pełnego badania z grupami kontrolnymi dotyczącego tych dwóch grup leków. Podobnie zaskakujący był fakt, że chociaż po upływie 1–5 miesięcy stosowania jednego NLPZ jego działanie przeciwgorączkowe zwykle przemija, to nadal korzystne jest podanie innego NLPZ. Jednak czas działania leku drugiego lub trzeciego wyboru jest z reguły krótszy.

Jeżeli pocenie się nie zmniejsza się po zastosowaniu NLPZ, należy rozpocząć podawanie leku przeciwmuskarynowego:

- propanteliny w dawce 15–30 mg 2–3 razy na dobę — jest to bezpieczny lek bez działania uspokajającego [19];
- tiorydazyny w dawce 10–30 mg na noc; w dawce większej od 10 mg zwykle działa uspokajająco; u niektórych pacjentów konieczne jest podawanie leku również w ciągu dnia; uważa się, że tiorydazyna jest skuteczna u 50–90% chorych; obecnie w Wielkiej Brytanii nie zaleca się jej stosowania ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca [29, 30];
- amitryptyliny w dawce 25–50 mg na noc; może działać uspokajająco, powodować suchotę jamy ustnej i wywoływać inne działania przeciwmuskarynowe;
- bromowodorku hioscyny w dawce 500 mg przezskórnie przez 3 dni lub w ciągłym wlewie podskórnym butylobromku hioscyny w dawce 40 mg/dobę [14].

Jeżeli leczenie przeciwmuskarynowe jest nieskuteczne, należy rozważyć podanie:

- propranololu w dawce 10–20 mg 2–3 razy na dobę;
- cymetydyny w dawce 400–800 mg 2 razy na dobę [1];
- olanzapiny w dawce 5 mg 2 razy na dobę [15];
- talidomidu w dawce 100 mg na noc [13, 31].

Talidomid należy stosować jako lek ostatniego wyboru, mimo że wydaje się, że odpowiedź na leczenie jest często dobra [13]. Istnieje jednak prawdopodobieństwo wywołania nieodwracalnej bolesnej neuropatii obwodowej, poza tym preparat ten może powodować senność [32]. Na rycinie 5 przedstawiono propozycję czterostopniowego schematu leczenia nadmiernej potliwości.

Podziękowania

Autor dziękuje Dr Mary Miller za dostarczenie opisu przypadku oraz za jej pomocne komentarze dotyczące niniejszego artykułu.

Acknowledgements

The author thanks Dr Mary Miller for supplying the case history, and for her helpful comments on the article.

Piśmiennictwo

1. Pittelkow M., Loprinzi C. Pruritus and sweating in palliative medicine. W: Oxford Textbook of Palliative Medicine (3E). Doyle D., Hanks G., Cherny N., Calman K. red. Oxford University Press, Oxford 2003: 573–587.
2. Ganong W.F. Review of Medical Physiology (9e). Lange Medical Publications 1979: 177–181.
3. Ryan T. Diseases of the skin. W: Oxford Textbook of Medicine. Weatherall D.J. red. Oxford University Press, Oxford 1996: 3765–3767.
4. Hargrove J., Eisenberg E. Menopause. Medical Clinics of North America 1995; 79: 1337–1356.
5. Boggs D., Frei E. Clinical studies of fever and infection in cancer. Cancer 1960; 13: 1240–1253.
6. Kirby K. Dermatology. W: Clinical Medicine. Kumar P., Clarke M. red. Bailliere Tindall, London 1990: 1000–1001.
7. Grond S., Zech D., Diefenbach C., Bischoff A. Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: A prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. Journal of Pain and Symptom Management 1994; 9: 372–382.
8. Quigley C., Baines M. Descriptive epidemiology of sweating in a hospice population. Journal of Palliative Care 1997; 13: 22–26.
9. Hami F., Trotman I. The treatment of sweating. European Journal of Palliative Care 1999; 6: 184–187.
10. Johnson M. Neoplastic fever. Palliative Medicine 1996; 10: 217–224.
11. Tabibzadeh S., Poubouridis D., May L.T., Sehgal P.B. Interleukin-6 immunoreactivity in human tumours. American Journal of Pathology 1989; 135: 427–433.
12. Tsavaris N., Zinelis A., Karabelis A., Beldecos D., Bacojanis C., Milonakis N. i wsp. A randomized trial of the effect of three nonsteroidal anti-inflammatory agents in ameliorating cancer-induced fever. Journal of Internal Medicine 1990; 228: 451–455.
13. Deaner P. The use of thalidomide in the management of severe sweating in patients with advanced malignancy: trial report. Palliative Medicine 2000; 14: 429–431.
14. Mercadante S. Hyoscine in opioid-induced sweating. Journal of Pain and Symptom Management 1998; 15: 214–215.
15. Zyllicz Z., Krajnik M. Flushing and sweating in an advanced breast cancer patient relieved by olanzapine. Journal of Pain and Symptom Management 2003; 25: 494–495.
16. Guttuso T. Gabapentin's effects on hot flashes and hypothermia. Neurology 2000; 54: 2161–2163.
17. Loprinzi C., Kugler J., Sloan J., Mailliard J., LaVasseur B., Barton D. i wsp. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 356: 2059–2063.
18. Miller J., Ahmann F. Treatment of castration-induced menopausal symptoms with low dose diethylstilbestrol in men with advanced cancer. Urology 1992; 40: 499–502.
19. Miller M. The management of sweating. W: Palliative care consultations in Haemato-Oncology. Atoyebi W., Littlewood T., Twycross R. red. Oxford University Press, Oxford 2003: 211–218.
20. Pandya K., Raubertas R., Flynn P., Hynes H., Rosenbluth R., Kirshner J. i wsp. Oral clonidine in postmenopausal pa-

- tients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a university of Rochester Cancer Centre community clinical oncology program study. *Annals of Internal Medicine* 2000; 132: 788–793.
21. Quella S., Loprinzi C., Sloan J., Vaught N., DeKrey W., Fischer T. i wsp. Long term use of megestrol acetate by cancer survivors for the treatment of hot flashes. *Cancer* 1998; 82: 1784–1788.
 22. Twycross R., Wilcock A., Charlesworth S., Dickman A. *Palliative Care Formulary* (wyd. II). Abingdon, Oxon: Radcliffe Medical Press 2002a: 35–37.
 23. Loprinzi C., Barton D., Rhodes D. Management of hot flashes in breast-cancer survivors. *Lancet Oncology* 2001; 2: 199–204.
 24. Simpson N. Treating hyperhidrosis. *British Medical Journal* 1988; 296: 1345.
 25. Murphy R., Harrington C. Iontophoresis should be tried before other treatments. *British Medical Journal* 2000; 321: 702–703.
 26. Atkins J., Butler P. Treating hyperhidrosis: excision of axillary tissue may be more effective. *British Medical Journal* 2000; 321: 702.
 27. Collin J., Whatling P. Treating hyperhidrosis: surgery and botulinum toxin are treatments of choice in severe cases. *British Medical Journal* 2000; 320: 1221–1222.
 28. Chang J. Antipyretic effect of naproxen and corticosteroids on neoplastic fever. *Journal of Pain and Symptom Management* 1988; 3: 141–144.
 29. Regnard C. Use of low dose thioridazine to control sweating in advanced cancer. *Palliative Medicine* 1996; 10: 78–79.
 30. Cowap J., Hardy J. Thioridazine in the management of cancer-related sweating. *Journal of Pain and Symptom Management* 1998; 15: 266.
 31. Calder K., Bruera E. Thalidomide for night sweats in patients with advanced cancer. *Palliative Medicine* 2000; 14: 77–78.
 32. Twycross R., Wilcock A., Charlesworth S., Dickman A. *Palliative Care Formulary* (wyd. II). Abingdon, Oxon: Radcliffe Medical Press 2002b: 237–239.