

Прим. др мед. Зоран Гајић,
Прим. мр сц. мед. Весна Стевић-Гајић

Дом здравља Крушевац

Плеуралне метастазе карцинома дојке

Кључне речи:

карцином дојке,
плеуралне метастазе,
прогноза

Увод. Након кардиолошких, малигне болести (пре свих карциноми плућа и дојке) представљају најчешће узроке симптоматских плеуралних излива. Плеуралне метастазе се јављају код 20-50% болесница са карциномом дојке, најчешће као касна манифестација природног тока болести, док је око 10% излива иницијално присутно. Поред високе учесталости, значај овом проблему дају и постојање широке лепезе локалних и системских терапијских метода, као и повољнија прогноза у односу на већину других висцералних метастаза карцинома дојке, односно ширења других неоплазми на плеуру.

Циљ рада. Ове чињенице усмериле су нас ка анализи утицаја одређених параметара на ток и трајање болести од тренутка њихове појаве.

Метод. Подаци су добијени анализом медицинске документације Диспанзера за онкологију у Крушевцу. Студијом су обухваћене 83 болеснице са карциномом дојке дијагностикованим у периоду јануар 1990 - децембар 1995. године и плеуралним метастазама.

Резултати. Процењиван је утицај на даљи ток и трајање болести већег броја параметара из домена иницијалног статуса, тока болести пре појаве излива као и карактеристика и лечења излива. Трајање болести од појаве излива кретало се у интервалу од 1 до 104 месеци, са медијаном 13, и годишњим леталитетом око 50%. Даљи ток болести (преживљавање 4-10 месеци) био је неповољнији код агресивних облика карцинома дојке (кратак интервал од постављања дијагнозе до појаве плеуралног излива, претходно лечење антрациклинима, удруженост са другим, нарочито висцералним метастазама), агресивних облика плеуралне болести (присуство симптома и брза реакумулација излива, нарушено опште стање) и код плеуралних метастаза резистентних на примењену терапију (изостанак терапијског одговора излива, кратак период до појаве наредног релапса).

Закључак. У групу најповољније прогнозе (преживљавање 20-28 месеци) спадају болеснице очуваног општег стања, које у претходном току болести нису третиране специфичном медикаментном терапијом, код којих се ефузија јавила као први и једини релапс после више од 3 године након почетка лечења, као и оне које су на примењено лечење оствариле комплетну или парцијалну регресију излива.

Увод

Не рачунајући кардиогене, најчешћи узрок (45%) симптоматских плеуралних излива су малигне болести, а од њих карциноми плућа (35-45%) и дојке (20%), затим јајника, желуца и лимфоми (по 10-12%)¹. Са онколошког аспекта је, због једноставности и клиничке примењивости, најприхватљивија Ритгерсова (*Rittgers*) класификација плеуралних ефузија на четири групе²:

- *бенигни* - ако је потврђен бенигни узрок излива и нема доказа о постојању малигне болести;
- *бенигни са присутном малигном болешћу* - ако се лечењем основне болести излив потпуно повуче или се постморталним прегледом не установи постојање интраплеуралне неоплазме;
- *малигни* - код болесника са хистолошки доказаном малигном болешћу, у случају цитолошког налаза малигних ћелија у ефузији или уз искључивање других узрока излива;
- *идиопатски* - када се не може утврдити узрок појаве слободне течности у плеуралном простору ни постојање малигне болести.

Плеуралне метастазе се јављају код 20-50% болесника са карциномом дојке³, најчешће као касна манифестација природног тока болести, док је око 10% излива иницијално присутно⁴. Плеура може бити захваћена хематогеним путем, при чему је подједнака вероватноћа захватања ипсис- и контралатералне плеуре; честа је и појава билатералних излива, лимфогено, преко комуникација лимфних система плеуре и дојке, када се најчешће ради о ипсилатералном изливу или директном ширењем процеса кроз зид грудног коша⁵.

Како се ради о системској прогресији једне умерено хемосензитивне болести, најчешће је неопходна примена специфичног системског лечења. Хормонотерапија је индикована у лечењу тумора са позитивним стероидним рецепторима, постменопаузних болесница непознатог рецепторског статуса, излива који се јаве после више од две године од почетка лечења као једини висцерални релапс или уз минималне плућне лезије, док се у осталим случајевима предност углавном даје цитостатској терапији. Уз поштовање индикација, оба терапијска приступа остварују сличне резултате⁶, док корист од њихове истовремене примене није доказана⁷.

С друге стране, излив је често узрок изражених субјективних сметњи, чијем ублажавању знатно могу допринети и локалне процедуре како би се механичким облитерацијом онемогућило накупљање течности. За те намене најчешће се примењују: цитостатик блеомицин, талк и тетрациклин, мада се са сличним резултатима могу употребити и бројна друга склерозирајућа средства, хируршки и радиолошки методи⁸⁻¹⁴.

Позитивним одговором на лечење се сматра комплетна или парцијална регресија излива током најмање два месеца од почетка лечења, што се постиже код 30-80% болесника и одржава просечно 8,3 месеца код претходно нелечених болесница^{1,6,15,16,17}. Од појаве излива до окончања болести у просеку протекне 12 месеци^{18,19}.

Циљ рада

За разлику од већине других малигних болести, као и осталих висцералних метастаза карцинома дојке, плеурална дисеминација ове неоплазме није безусловно повезана с брзим фаталним исходом. Ова чињеница усмерила нас је ка анализи утицаја одређених клиничких параметара на ток болести од тренутка појаве плеуралних метастаза код болесника са карциномом дојке.

Метод

Подаци су добијени анализом медицинске документације Диспанзера за онкологију у Крушевцу. Студијом су обухваћене 83 (16%) од 506 болесница, које су лечење карцинома дојке отпочеле у периоду јануар 1990 - децембар 1995. У студију су укључене само болеснице код којих је карцином дојке био једина малигна болест и чији је ток испраћен у наредних 5 година након појаве излива или до свог природног завршетка.

Процена проширености болести извршена је на основу критеријума *Протокола за дијагностику и лечење малигних болести* Института за онкологију и радиологију, Београд. Као пременопаузне су категориране све испитанице које су имале менструацију током последњих 6 месеци пре почетке лечења. Процена општег стања вршена је на основу *ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)* критеријума перформансе статуса (ПС). Куративним су сматране радикална и парцијална мастектомија са дисекцијом аксиле, док су тоалетне мастектомија и туморектомије сврстане у палијативне операције.

Значај сваког параметра процењен је на основу његовог утицаја на преживљавање од појаве плеуралног излива. Укупно преживљавање, болесница процењивано је одређивањем функције преживљавања Каплан-Мајеров (*Kaplan-Meier*) метод, за поређење преживљавања пацијенткиња према одређеном критеријуму коришћен је *logrank* тест, док је утицај параметарских варијабли на преживљавање испитан Коксовим (*Cox*) регресионим моделом.

Резултати

Резултати истраживања су, ради једноставније интерпретације, груписани у параметре који се односе на иницијални статус и ток болести пре појаве плеуралног излива, одлике излива, лечења и даљег тока болести.

У време постављања дијагнозе карцинома дојке болеснице са плеуралним метастазама имале су између 33 и 83, просечно 52 године, тако да је готово половина (45%) била пременопаузна. Код половине пацијенткиња болест је дијагностикована у локо-регионално или системски проширеном стадијуму. Код 2/3 испитаница

радило се о истостраном изливу који је код сваке десете био иницијално присутан, док се код осталих јавио просечно 23 (најдуже 67) месеци након почетка лечења. Приближно по трећина излива је представљала једини локус ширења болести, или су истовремено биле присутне и друге висцералне, односно невисцералне метастазе. Након појаве плеуралног излива 6 месеци преживи 65%, 12 месеци 51%, 24 месеца 28%, а 36 месеци 9% пацијенткиња, што чини годишњи леталитет од приближно 50%, тако да болест траје просечно 13, а најдуже 104 месеца (табела 1).

Табела 1. Основни подаци о испитаницима и болести

Параметар	број	%	Параметар	број	%
Старост и време почетка лечења (година)			Месеци од почетка лечења до појаве излива		
30 – 39	10	12	0	8	10
40 – 49	27	33	1 – 12	22	26
50 – 59	23	28	13 – 36	23	28
60 – 69	19	23	37 – 60	18	22
70+	4	5	61 +	12	14
интервал	33 - 83		интервал	0 - 67	
медијана	52		медијана	23	
Менопаузни статус			Локализација излива		
пременопаузне	37	45	ипсилатерални	55	66
постменопаузне	46	55	контралатерални	23	28
Клинички стадијум болести			билатерални	5	6
I	8	10	Преживљавање од појаве излива (месеци)		
II	31	37	1 – 11	39	47
III	25	30	12 – 23	21	25
IV	19	23	23 – 35	16	19
Статус болести у време појаве излива			36 +	7	9
једини релапс	26	31	интервал	1 - 104	
са невисцералним	26	31	медијана	13	
са висцералним	31	38	Укупно	83	100

Од параметара иницијалног статуса процењиван је утицај хронолошких (старост, менопаузни статус), клиничких (величина и локализација тумора у дојци, статус аксиларних лимфних нодуса, клинички стадијум, врста удаљених метастаза) и патохистолошких (хистолошки тип и градус, број метастазама захваћених лимфних чворова). Најдуже трајање болести након појаве плеуралног излива (20 месеци) запажено је код испитаница старијих од 60 година, медијално локализованих

и лобуларних карцинома, а најкраће (9–10 месеци) код испитаница средњег доба, биолошки агресивних (G3) и на целу дојку или удаљене органе проширених форми болести. Ни за један од ових параметара није установљен статистички значајан утицај на трајање болести након појаве плеуралне ефузије, са изузетком врсте иницијално присутних удаљених метастаза, пошто висцералне прати двоструко краће преживљавање од осталих (6:12 месеци), (табела 2).

Табела 2. Утицај параметара иницијалног статуса на преживљавање након појаве излива

Преживљавање од појаве излива					Преживљавање од појаве излива				
параметар	бр	%	месеци	<i>p</i>	параметар	бр	%	месеци	<i>p</i>
Старост (година)					Клинуички стадијум болести				
do 39	10	12	14	>0,05	I	8	10	13	0,909
40 – 59	50	61	10		II	31	37	16	
60 и више	23	28	20		III	25	30	13	
Менопаузни статус					IV	19	23	9	
пре	37	45	10	0,946	Врста удаљених метастаза				
пост	46	55	14		висцералне	10	12	6	0,028
Категорија примарног тумора					невисцералне	9	11	12	
T1	13	16	13	0,849	Патохистолошки тип тумора				
T2	28	34	12,5		дуктални	66	80	11	0,367
T3	11	13	9		лобуларни	10	12	21	
T4b	18	22	15,5		медуларни	5	6	5	
T4b	13	16	10		тубуларни	2	2	16	
Локализација тумора у дојци					Хистолошки градус тумора				
латерална	53	64	13	0,860	1	18	22	15	0,328
централна	7	8	9		2	44	53	13	
медијална	8	10	20		3	21	25	9	
цела дојка	15	18	9		Број захваћених лимфних чворова				
Клинички статус аксиларних лимфних чворова					0	18	22	14	0,300
<i>N0</i>	22	27	12	0,092	1 - 3	12	14	17	
<i>N1</i>	40	48	14,5		4 - 9	10	12	11,5	
<i>N2</i>	21	25	10		10+	5	6	8	
Укупно	83	100	13		непознат	38	46	12,5	

Од параметара тока болести пре појаве излива (табела 3), процењен је утицај места на коме је одлука о облицима лечења донесена, врсте примењеног хируршког, зрачног, цитостатског и хормонског третмана, као и постојања метастаза пре захватања плеуре. Већина болесница (88%) упућена је на конзилијарни преглед у специјализоване онколошке центре. У оквиру претходног лечења куративно је оперисано 53%, зрачено 61%, цитостатикима третирано 58%, а хормонотерапијом 44% болесница. Код 15 (23%) болесница са иницијално

курабилном болешћу је пре плеуралног дошло до појаве релапса. Ниједан од анализираних параметара из ове групе није остварио статистички значајан утицај на трајање болести након појаве малигне ефузије, мада болест има повољнији ток код пацијенткиња које нису третиране специфичном медикаментном терапијом, а најнеповољнији код претходно лечених антрациклинима и *sandwich* радиотерапијом, као и након појаве релапса током прве две године лечења.

Табела 3. Утицај претходног тока болести на преживљавање након појаве излива

Преживљавање од појаве излива					Преживљавање од појаве излива				
Параметар	бр	%	месеци	<i>p</i>	Параметар	бр	%	месеци	<i>p</i>
Место доношења одлуке о лечењу					Претходна терапија				
Крушевац	10	12	11,5	0,899	<i>CMF</i>	37	45	12	0,247
спец. центри	73	88	13		<i>FAC</i>	9	10	6	
Врста примењеног оперативног лечења					није прим.	37	45	14	
куративно	44	53	13,5	0,476	Претходна хормонотерапија				
палијативно	39	47	12		тамоксифен	16	20	14	0.984
Радиотерапија					кастрација	14	17	9,5	
постоперативна	26	31	14	0,415	није прим.	53	64	13	
радикална	17	20	17		Метастазе пре појаве плеуралних				
<i>sandwich</i>	8	10	5,5		присутне	15	23	9	0,348
није примењена	32	39	13		одсутне	49	77	14	
Специфична медикаментна терапија					Период до њихове појаве (месеци)				
хемо-	23	28	10	0,949	1-11	5	33	6	0,803
хормоно-	12	14	11,5		12-23	3	20	8	
хемо+хормоно	25	30	13		24+	7	47	10	
није примењена	23	28	20		Укупно	83	100	13	

Од параметара који се односе на појаву излива, испитан је утицај трајања периода од почетка лечења до појаве излива, локализација, изглед, манифестације и

утицај на опште стање, цитолошки налаз и истовремено постојање других метастаза (табела 4).

Табела 4. Утицај параметара појаве излива на даљи ток болести

Преживљавање од појаве излива					Преживљавање од појаве излива				
Параметар	бр	%	месеци	<i>p</i>	Параметар	бр	%	месеци	<i>p</i>
Период од почетка лечења до појаве излива (месеци)					Изглед излива				
0 – 11	30	36	5	<0,05	серозан	18	22	18	0,105
12 – 36	23	28	13		хеморагичан	14	17	9	
37 +	30	26	22		непознато	51	61	12	
Локализација ткива					Малигне ћелије у плеуралном пунктату				
ипсилатерални	55	66	14	0,200	присутне	20	24	13,5	0,891
контралатерални	23	28	8		одсутне	12	14	16	
билатерални	5	6	14		непознато	51	61	11	
Симптоми компресивног дисања					Истовремено постојање других метастаза				
присутни	69	83	10	0,035	присутне	53	64	7	<0,01
одсутни	14	17	21		одсутне	30	36	23	
Опште стање болесница					Врста истовремено присутних метастаза				
PS 1	27	33	22	0,027	висцералне	31	38	5	0,257
PS 2	40	48	10		невисцералне	22	31	10	
PS 3	16	19	5		Укупно	83	100	13	

Око 2/3 излива јавило се током прве две године лечења и то на страни оболеле дојке. Код 83% испитаница радило се о манифестном изливу који је код 48% умерено а код 19% изразито утицао на опште стање. Цитолошким прегледом су малигне ћелије нађене у 22% излива. Код 64% болесница истовремено са изливом биле су присутне и друге метастазе, нешто чешће висцералне. Преживљавање је значајно дуже (22-23 месеца) након појаве излива као једине метастазе, као и код излива који су се јавили после више од три године од почетка лечења и нису били праћени симптомима компресивног дисања, односно ремећењем општег стања. Локализација и изглед излива, цитолошки налаз малигнућ ћелија у пунктату и врста истовремено присутних метастаза не остварују значајан утицај на даљи ток болести.

Од параметара који се односе на лечење излива испитан је утицај места доношења терапијске одлуке, облика и међусобног односа локалног (број плеуралних пункција, врста инстилираног агенса) и системског (врста хемо- и хормонотерапије) лечења и постигнутог одговора, као и трајање периода до појаве и природа наредног релапса код особа које су одговориле на примењено

лечење; 18% болесница је лечено у регионалном, а остале су упућиване на конзилијарни преглед у специјализоване онколошке центре. Све су третиране специфичном медикаментном терапијом, најчешће (54%) истовремено цитостатском и хормонском. Од цитостатика су најчешће коришћене комбинације засноване на циклофосфамиду (CMF 36%) и доксорубицину (FAC 53%). За 62% болесница то је била друга а осталима прва линија цитотерапије, док су од хормонских средстава углавном примењивани тамоксифен (65%) и прогестеронски препарати. Регресија излива је постигнута код 31%, стабилизација код 20%, док је код осталих болест прогресирала. Неповољан даљи ток болести је примењен код испитаница лечених другом линијом цитостатика, нарочито уколико су претходно третиране антрациклинима. Трајање периода до прогресије болести одређивано је код болесница које су одговориле на примењено лечење. Његовом дужем трајању одговара и укупно дуже преживљавање, као и у случају да наредним релапсом нису били захваћени висцерални органи.

Утицај параметара лечења излива на даљи ток болести приказан је на табели 5.

Табела 5. Утицај примењеног лечења на преживљавање након појаве излива

Преживљавање од појаве излива					Преживљавање од појаве излива				
Параметар	бр	%	месеци	<i>p</i>	Параметар	бр	%	месеци	<i>p</i>
Место доношења терапијске одлуке					Протокол примењене хемотерапије				
Крушевац	15	18	17	0,645	CMF	19	36	10	0,021
ОИ Београд	39	47	10		антрациклини	28	53	13,5	
КО Ниш	29	35	14		друго	6	11	5	
Модалитета лечења плеуралног излива					Линија примењене хемотерапије				
системско	51	61	12	0,877	прва	20	38	14	0,043
сист.+локално	32	39	14		друга	33	62	10	
Врста локалне терапије					Врста примењене хемотерапије				
пункција	20	24	6	0,241	тамоксифен	42	58	18,5	0,725
инстилација	12	14	16		кастрација	6	8	18	
није примењена	51	61	12		там+кастр.	5	7	14	
Број учињених плеуралних пункција					прогестерон	20	27	11,5	
1	16	50	6	0,824	Резултат примењеног лечења				<0,01
2-5	13	41	22		регресија	26	31	28	
6 +	3	9	27		стабилизација	17	20	17	
Врста инстилираног склерозантног средства					прогресија	40	48	4	
блеомицин	2	17	19	0,947	Време до прогресије (месеци)				<0,01
мехлоретамин	7	58	14		2 – 11	15	35	13	
талк	3	25	18		12 и више	28	65	29	
Специфична медикаментна терапија					Наредни релапс				
цитостатици	8	10	8	0,458	невисцерални	22	27	20	<0,01
cito+хорм.	45	54	12		висцерални	61	73	9	
хормони	30	36	15,5		укупно	83	100	13	

Дискусија

У свом природном току карцином дојке ће, код већине пацијенткиња, пре или касније прећи у инкурабилну метастатску фазу. Висцералне метастазе су, у прогностичком погледу, знатно неповољније од ширења болести на кости и мека ткива. У том погледу се, уз солитарне плућне промене, јединим изузетком сматра захватање плеуре, што је и био основни мотив за испитивање утицаја одређених параметара на даљи ток болести.

Појава плеуралних метастаза је установљена код 83 (16%) од 506 пацијенткиња са подручја Расинског округа, код којих је карцином дојке дијагностикован у периоду од почетка 1990. до краја 1995. године. Код 8 (10%) болесница плеуралне метастазе су биле иницијално присутне, док су се код осталих јавиле просечно 23 (а најдуже 67) месеца након оперативног лечења. Радило се о 55 (66%) ипсилатералних, 23 (28%) контралатерална и 5 (6%) билатералних излива. Примењеном локалном и системском терапијом код 26 (31%) пацијенткиња остварена је комплетна или парцијална регресија излива а код 17 стабилизација болести, која од појаве излива траје просечно 13 а најдуже 104 месеца уз годишњи леталитет од 50%. Резултати одговарају налазима велике мултицентричне студије Хошира (*Hausheer*) и Јарбоа (*Yarbo*) и других аутора^{1,7,17,20}.

Испитан је утицај већег броја параметара иницијалног статуса и лечења, одлика самог излива и његовог лечења на преживљавање болесница од тренутка појаве плеуралних метастаза.

Значајнији неповољан утицај на даљи ток болести запажен је од стране параметара који указују на агресивну форму малигне болести, као што су млађе животне доба испитаница, висок градус и локална или системска проширеност карцинома, примена агресивних облика иницијалног лечења (*sandwich* радиотерапије и антрациклинске хемотерапије), рана (у првој години лечења) и мултилокуларна дисеминација. Нису потврђени наводи појединих аутора^{21,22,23} о томе да већи афинитет ка

захватању плеуре имају дуктални него лобуларни, као ни централно у односу на периферно локализоване туморе.

Такође, неповољан утицај остварују и индикатори агресивне плеуралне болести попут нарушеног општег стања, симптоматски, контралатерални (хематогени) и изливи који се брзо реакумулирају, као и изостанак повољног терапијског одговора. Повољан утицај стабилизације болести на њено трајање указује на чињеницу да основни терапијски циљ није елиминација излива, већ спречавање, односно одлагање појаве витално-угрожавајућих метастаза.

Закључак

1. Ширење карцинома дојке на плеуру припада курабилним облицима болести, која има бољу прогнозу од већине других, а нарочито висцералних метастаза, пошто до њеног окончања долази просечно после 13 месеци.
2. Даљи ток болести је неповољнији код:
 - агресивних облика карцинома дојке (локо-регионално проширена болест у време постављања дијагнозе, висок хистолошки градус, агресивно иницијално лечење, кратак интервал од почетка лечења до појаве плеуралног излива, мултилокуларна дисеминација);
 - агресивних облика плеуралне болести (присуство симптома и брза реакумулација излива, нарушено опште стање, изостанак терапијског одговора).
3. Плеуралне метастазе могу, уз поштовање одређених индикација, подједнако успешно бити контролисане хормонским, као и цитостатским лековима, док локалне манипулације имају искључиво симптоматски значај.
4. Могуће је поделити групу болесница с плеуралним метастазама карцинома дојке на подгрупу са добром и лошијом прогнозом, што може бити од великог клиничког значаја при избору терапијског приступа код сваке нове пацијенткиње.

Pleural metastases of the breast cancer

Key words:

Breast cancer
Pleural metastases
Prognosis

Abstract

Introduction. Beside cardiovascular diseases, the commonest cause of manifested pleural effusions, are the malignant diseases (primarily breast and lung carcinomas). Pleural metastases of the breast cancer (BC) occur in 20-50% of patients, usually as a late manifestation of the disease, while initial pleural involvement is present in some 10% of patients. Importance of this problem is based on high incidence of disease and wide range of local and systemic therapeutic methods, as well as more favorable prognosis, compared to majority of other visceral metastases of breast cancer, and metastases of other cancers in pleura

Aim. Analysis of the prognostic parameters in BC patients with pleural metastases.

Method. In the period January 1990. – December 1995. in the Dispensary of Oncology Krusevac, BC was diagnosed in 506 patients, while malignant pleural effusion occurred in 83 patients (16%).

Results. We estimated the influence of the initial status, previous course of disease and characteristics and treatment of the effusion. The median disease duration after the occurrence of the effusion was 13 (range 1-104) months, with mortality rate of 50% per year. Overall survival from the diagnosis of pleural effusion was shorter than median (4-10 months) in patients with aggressive form of BC, (defined as short disease free interval [DFI], previous anthracycline treatment, concomitant occurrence of other visceral metastases), or aggressive forms of the pleural disease (symptomatic effusions, poor performance status, treatment failure, short period to subsequent relapse).

Conclusion. The best outcome (median overall survival 20-28 months) was in patients with good performance status, without previous specific medical treatment, with pleural effusion as first and single site of relapse, with DFI more than 3 years, as well as in patients who responded to specific treatment.

Литература

1. Hausheer FH, Yarbo JW. *Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion*. Can Met Rev, 1987; 6: 23-40.
2. Rittgers RA, Loewenstein MS, Fienerman AE et al. *Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions*. Ann Int Med. 1978; 88: 631-4.
3. Light RW. *The undiagnosed pleural effusion*. Clin Chest Med. 2006; 27:309-19.
4. Lee YC, Light RW. *Management of malignant pleural effusions*. Respiriology 2004;9:148-56.
5. Fidler IJ, Nicolson GL. *Concepts and Mechanisms of Breast Cancer Metastasis*. In: *Breast diseases*. Harris JR, Henderson IC, Hellman S et al. (Eds). Lippincott company, Philadelphia, 1987;p 395-408.
6. Pass HI. *Malignant Pleural and Pericardial effusions*. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. De Vitta VT, Hellman S, Rosenberg SA. (Eds.) Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed.. 1997;p 2586-98.
7. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. *BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions*. Thorax 2003;58 (2):29-38.
8. Heffner JE, Klein JS. *Recent Advances in the Diagnosis and Management of Malignant Pleural Effusions*. Mayo Clin Proc. 2008;83(2):235-50.
9. Heffner JE. *Diagnosis and management of malignant pleural effusions*. Respiriology 2008;13:5-20.
10. Tan C, Sedrakyan A, Browne J et al. *The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review*. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;29:829-38.
11. Dimitriadis KA. *Malignant pleural effusions*. Arch of Onc. 2001;9(1):2.
12. Gasparri R, Leo F, Veronesi G, Depas T, Colleoni M et al. *Video-assisted management of malignant pleural effusion in breast carcinoma*. Cancer 2006; 106:271-6.
13. Feller-Kopman D, Parker MJ, Schwartzstein RM. *Assessment of Pleural Pressure in the Evaluation of Pleural Effusions*. Chest, 2009;135(1):201-209.
14. Diez-Porres L, Alonso-Babarro A, Iglesias-Docampo A et al. *Outpatient management of malignant pleural effusion with chronic pleural catheter; Palliative Medicine*. 2008;22(6):775-6.
15. Нешковић-Константиновић З. *Serum tumor markers in breast cancer*. Онк Арх, 1994;2(3):145-51.
16. Маргаритони М. *Протоколи лијечења рака дојке*. У: Болести дојке. Фајдић Ј. и сар. (Ед) Глобус, Загреб, 1998;стр. 271-5.
17. Gonzales Angulo AM, Morales Vasquez F, Hortobagyi GN. *Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer*. Adv Exp Med Biol. 2007;608:1-22.
18. Brega-Massone PP, Lequaglie C, Magnani B, Ferro F, Cataldo I. *Chemical pleurodesis to improve patients' quality of life in the management of malignant pleural effusions*. The 15 year experience of the National Cancer Institute of Milan. Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. 2004;14:73-9.
19. Davidson B. *Malignant effusions: From diagnosis to biology*. Diagnostic Cytopathology, 2004;31:246-54.
20. Koledin M, Đurić D, Milovančev A et al. *Pleural effusions of malignant etiology: diagnostics, treatment and quality of life*. Arch of Oncol. 2001;9(1):3-7.
21. Feller-Kopman D, Parker MJ, Schwartzstein RM. *Assessment of Pleural Pressure in the Evaluation of Pleural Effusions*. Chest, 2009;135(1):201-209.
22. Banerjee AK, Willetts I, Robertson JF et al. *Pleural effusion in breast cancer: a review of the Nottingham experience*. Eur J Surg Oncol. 1994;20:33-6.
23. Raju RN, Kardinal CG. *Pleural effusion in breast carcinoma: Analysis of 122 cases*. Cancer, 2006;48:2524-7.