

11235
Res.
3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de Cancerología

DERRAME PERICARDICO MALIGNO EN PACIENTES CON
CARCINOMA DE MAMA: CURSO CLINICO Y
TRATAMIENTO

T E S I S

que para obtener el título en la especialidad de
ONCOLOGIA MEDICA
p r e s e n t a

DR. JORGE ADOLFO JOSE BASTARRACHEA ORTIZ



MEXICO, D. F.

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Introducción	1
Pacientes y Métodos.....	3
Resultados	6
Discusión	17
Bibliografía	20

DERRAME PERICARDICO MALIGNO EN PACIENTES
CON CARCINOMA DE MAMA: CURSO CLINICO Y TRATAMIENTO.

La incidencia de metástasis al pericardio en pacientes portadoras de cáncer de mama es incierta. Bitran (1) reportó una incidencia cruda del 2% en 307 pacientes con cáncer de mama con un seguimiento de 6 años. Hagemester (2) en un estudio retrospectivo reportó una incidencia del 19% en pacientes que fallecieron por cáncer de mama. Las metástasis al pericardio causaron el 4% de las muertes a pesar de que clínicamente nunca fueron sospechadas.

En reportes que incluyen diversas neoplasias, Goudie (3), Biran (4), Thurber (5) y Cassman reportan incidencias que varían entre el 15 y 23%. Todos estos estudios son retrospectivos y basados en hallazgos de autopsia.

En general se ha enfatizado que esta condición tiene un pronóstico grave y demanda una intervención rápida. Sin embargo, no existe un verdadero consenso con respecto a la modalidad terapéutica más apropiada y el momento de su utilización.

Varios investigadores han recomendado cirugía descompresiva temprana (pericardiectomía, ventana pericárdica) (1, 9-13) mientras otros han adoptado y recomiendan un abordaje menos agresivo que consiste en el drenaje de la cavidad pericárdica con un catéter (pericardiocentesis) asociado a la administración de quimioterapia sistémica (14-16).

Otros autores proponen la utilización de radioterapia (17) o la instilación intrapericárdica de agentes esclerosantes - (18).

A pesar de las opciones terapéuticas mencionadas anteriormente no existe una terapia estándar para el tratamiento de la enfermedad metastásica a pericardio por cáncer de mama u - otras neoplasias.

La alta quimiosensibilidad del carcinoma de mama sugiere que las metástasis a pericardio secundarias a esta neoplasia deberían ser tratadas como una entidad separada y no dentro del contexto de tratamiento utilizado en otras neoplasias.

En este trabajo se analiza el curso clínico y resultados al tratamiento de un grupo de pacientes con cáncer de mama y metástasis a pericardio. Analizamos la experiencia acumulada durante 40 años de una manera retrospectiva.

PACIENTES Y METODOS

Se revisaron los expedientes médicos de 122 mujeres con el diagnóstico de adenocarcinoma de la mama tratadas en el Hospital M.D. Anderson entre 1948 y 1987 que desarrollaron metástasis al pericardio con o sin formación de derrame. En este estudio únicamente se incluyeron pacientes con diagnóstico comprobado basados en los siguientes criterios:

- a) exómen citológico positivo del liquido de derrame
- b) diagnóstico histopatológico por pericardiectomía o biopsia pericárdica
- c) diagnóstico clínico corroborado durante la autopsia

Se colectaron los siguientes datos: historia clínica, resultados de laboratorio, terapia previa, curso clínico, fecha del diagnóstico de metástasis al pericardio, número de sitios metastásicos, estado general, status cardíaco, tipo de tratamiento para la enfermedad pericárdica y su respuesta, fecha y causa de muerte así como las condiciones de la paciente durante la última revisión.

Con respecto al status cardíaco al momento del diagnóstico de la enfermedad pericárdica, las pacientes fueron divididas en 3 grupos:

- a) asintomáticas cuando no presentaba manifestación cardíaca alguna
- b) sintomáticas cuando existía sintomatología cardiorrespiratoria sin evidencia de tamponade

(4)

c) tamponade cuando se presentó con dos o más de los siguientes

criterios:

- * distensión venosa yugular
- * pulso paradójico
- * disminución de los ruidos cardíacos
- * bajo voltaje de los complejos QRS
- * cambios compatibles con derrame pericárdico en el segmento ST-T

La presencia de derrame pericárdico asociada a hipotensión fué considerada diagnóstica de tamponade cuando la sintomatología desapareció después de realizar pericardiocentesis(22).

Las condiciones generales de las pacientes fueron medidas de acuerdo a la escala de Zubrod (23).

Para la evaluación de los resultados del tratamiento utilizamos los criterios de O'Bryan (24) modificados por Smith et al (25) y clasificamos nuestros resultados como buenos si el derrame pericárdico disminuyó o desapareció cuando menos 30 días y/o los síntomas de tamponade desaparecieron por más de 30 días después de la iniciación del tratamiento local o sistémico.

La causa de muerte fué recabada como sigue:

- a) Tamponade cuando la paciente presentó al tiempo de fallecer datos inequívocos de tamponade o presentó derrame pleural masivo asociado a sintomatología de tamponade y la toracocentesis no mejoró el cuadro clínico.
- b) Falla Cardiorespiratoria cuando la paciente se presentó con enfermedad pleural o pulmonar masiva sin evidencia de tamponade.

c) Otras metástasis cuando la muerte se relacionó a progresión de la enfermedad en otros sitios.

d) Desconocida cuando no se logró obtener información

Para fines didácticos, los pacientes fueron divididas en 2 grupos:

Grupo 1 : 77 pacientes en las cuales el diagnóstico de metástasis a pericardio se realizó durante la autopsia. [Estas pacientes no recibieron tratamiento específico para esta condición.

Grupo 2 : 45 pacientes en las cuales el diagnóstico se hizo en vida y recibieron algún tipo de tratamiento específico.

Para los análisis de sobrevida se utilizó el test de Wilcoxon y para calcular las diferencias entre proporciones utilizamos el test de la χ^2 .

Los datos clínicos y epidemiológicos disponibles para los 2 grupos de pacientes se proporcionan en la Tabla 1. La mediana del tiempo libre de enfermedad entre el diagnóstico inicial de cáncer de mama y el desarrollo de la primera metástasis fué de 17 meses en el Grupo 1 (rango 0-120) y de 25 meses en el Grupo 2 (rango 0-305). La mediana de tiempo entre el diagnóstico de cáncer de mama y el diagnóstico de metástasis a pericardio fué de 39 meses en el Grupo 1 y de 31 meses en el Grupo 2. En todas las pacientes del Grupo 1 el diagnóstico de metástasis a pericardio se realizó durante la autopsia. En el Grupo 2, el diagnóstico se hizo por citología del líquido en el 36% de los casos, histopatológicamente en el 22% y en el restante 42% el diagnóstico se sospechó clínicamente y posteriormente se comprobó durante la autopsia.

De acuerdo a los criterios expresados previamente, 15% de las pacientes en el Grupo 1 se presentaron con tamponade y 46% estaban asintomáticas al momento del diagnóstico de enfermedad pericárdica metastásica (Tabla 1). Por el contrario, la presentación clínica más frecuente en el Grupo 2 fué tamponade (48% de las pacientes). En este Grupo, solamente el 10% de las pacientes se presentó asintomática.

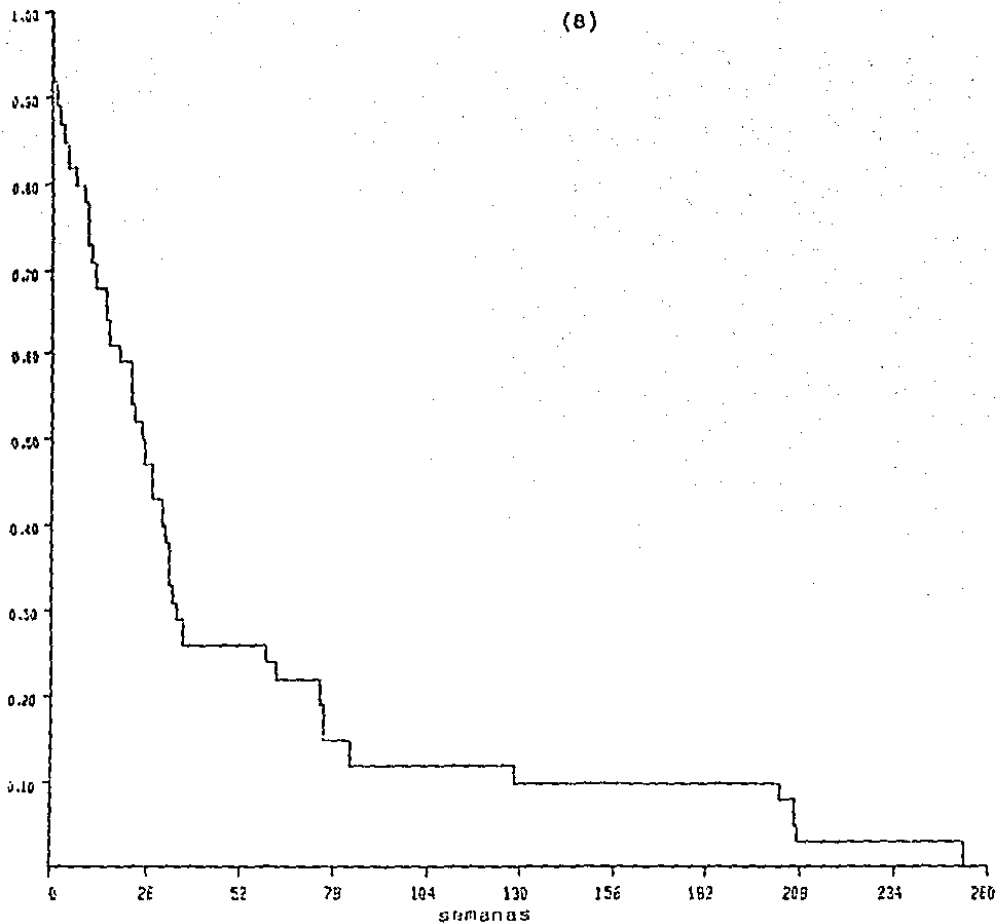
En el Grupo 1, los sitios de enfermedad metastásica asociados fueron (en orden de frecuencia decreciente): pleura (80%), pulmón (66%), hígado y hueso (36%), ganglios mediastinales (33%) y pared del tórax (23%).

En el Grupo 2: Pleura (69%), ganglios mediastinales (54%), pared del tórax(48%) e hígado (26%).

El Grupo 2 fué el de mayor interés en éste estudio ya que todos los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento dirigido a controlar el derrame pericárdico. Las modalidades de tratamiento utilizado fueron: pericardiocentesis (22 pacientes), ventana pericárdica (13 pacientes), quimioterapia sistémica (9 pacientes) y radioterapia (1 paciente). Para fines prácticos, el paciente que fué tratado únicamente con radioterapia fué excluido de los análisis estadísticos.

En la Figura 1 se puede observar la sobrevida global para los 45 pacientes (se incluye el paciente tratado con radioterapia únicamente). La mediana de sobrevida fué de 24 semanas. Características selectas de cada Grupo de tratamiento pueden consultarse en la Tabla 2. Los hallazgos de cada Grupo de tratamiento son reportados separadamente.

(8)



total muertes

45 43

Figura # 1. Sobrevida Global para el Grupo de Pacientes que Recibieron algún tipo de Tratamiento para el derrame pericárdico. (Sobrevida Mediana: 24 semanas)

Tabla 1. Características de todos los pacientes.

característica	Grupo 1	Grupo 2
No. de Pacientes	77	65
Tiempo libre de enf. (mediana)	17 m. (0-120)	25 m. (0-305)
Edad (mediana)	51 años (25-80)	48 años (32-74)
50 años	31 (40%)	25 (56%)
50 años	36 (60%)	20 (44%)
Receptores	n (%)	n (%)
positivo	5 (6)	2 (4)
negativo	1 (1)	4 (11)
desconocido	71 (93)	39 (85)
Radioterapia previa(*)	43 (56)	26 (58)
Quimioterapia previa (No. de esquemas)		
1	27 (35)	23 (52)
2	13 (17)	9 (20)
3	6 (4)	4 (9)
Hormonoterapia previa(**)	53 (69)	20 (62)
Status cardíaco		
asintomático	35 (45)	4 (10)
síntomático	30 (40)	19 (42)
tempanado	1 (15)	22 (48)
Estado general (Zubrod)		
1-2	10 (13)	23 (52)
3-4	67 (87)	22 (46)
Sitios metastásicos (#)		
1	--	--
2	3 (4)	1 (2)
3	74 (96)	44 (98)

(10)

Tabla 1. (Continuación)

característica	Grupo 1	Grupo 2
Otros sitios metastásicos	n (%)	n (%)
pleura	62 (80)	41 (89)
pulmón	51 (66)	25 (54)
ganglios mediastinales	26 (33)	31 (67)
hígado	28 (36)	10 (28)
pared del tórax	18 (23)	22 (48)
hueso	28 (36)	26 (59)
Causa de muerte		
tamponade	14 (18)	11 (24)
falla cardiorrespiratoria	38 (49)	13 (28)
otras metástasis	20 (36)	5 (15)
desconocida	5 (7)	10 (22)
complicaciones/tratamiento	--	4 (11)

(*) ciclo mamario completo
(**) aditiva o ablativa

Pacientes tratadas con pericardiocentesis.

De las 22 pacientes tratadas inicialmente con esta modalidad, el 68% se presentó con datos de tamponade, 23% estaban sintomáticas y solamente el 9% asintomáticas. En 16 pacientes la pericardiocentesis fué la única modalidad de tratamiento utilizada y la sobrevida mediana observada en éste sub-grupo de pacientes fué de 9 semanas. En cinco pacientes se utilizó -- quimioterapia sistémica después de la pericardiocentesis (una paciente recibió 5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida y 4 recibieron quimioterapia combinada sin adriamicina). Ninguna de estas pacientes había recibido quimioterapia previa y la sobrevida mediana para éste sub-grupo de pacientes fué de 33 semanas ($p = 0.05$). Una paciente recibió radioterapia después de la pericardiocentesis y falleció 19 semanas después del diagnóstico.

La respuesta a la pericardiocentesis se consideró - buena en 9 y mala en 13 pacientes.

La sobrevida mediana para todo el grupo fué de 15 semanas.

Pacientes tratadas con ventana pericárdica.

13 pacientes fueron tratadas con esta modalidad y - todas habían recibido quimioterapia sistémica previamente. El status cardíaco fué tamponade en el 38%, sintomático en el 54% y asintomático en el 8%. En 9 pacientes se realizó la ventana pericárdica como tratamiento inicial, en 3 después de fallar a pericardiocentesis y en una paciente después de falla a quimioterapia sistémica.

Ocho pacientes recibieron quimioterapia sistémica - después del procedimiento quirúrgico (5 recibieron 5-flourouracilo, adriamicina y ciclofosfamida y 3 quimioterapia sistémica combinada sin adriamicina). La sobrevida mediana en este subgrupo fué de 74 semanas. Entre los 5 pacientes que no recibieron quimioterapia sistémica la sobrevida mediana fué de 27 semanas ($p = NS$).

La sobrevida mediana para todo el grupo fué de 74 semanas.

Pacientes tratadas con quimioterapia sistémica.

De las 9 pacientes tratadas con esta modalidad, cinco habian recibido previamente quimioterapia sistémica por la enfermedad primaria o dirigida al tratamiento de las metástasis. El estado cardíaco al diagnóstico fué asintomático en el 11%, sintomático en el 56% y tamponado únicamente en el 11%. El estado general (Zubrod) fué 1-2 en el 67% de las pacientes.

3 pacientes recibieron 5-flourouracilo, adriamicina y ciclofosfamida (FAC) y 6 quimioterapia combinada sin adriamicina. La respuesta fué buena en 8 pacientes y mala en una. Esta paciente había recibido quimioterapia previamente y murió después de una pericardiocentesis por laceración pericárdica.

La sobrevida global para este grupo de pacientes fué de 27 semanas..

Una paciente fué tratada con radioterapia al pericardio como única modalidad y murió 3 semanas después del diagnóstico por miocarditis secundaria a radioterapia.

El análisis estadístico por Grupo de pacientes reveló que la mejor sobrevida se observó entre las pacientes tratadas con ventana pericárdica. Sin embargo al compararlas con el Grupo de pacientes tratadas con quimioterapia no se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.17$). Por el contrario, al hacer la comparación con las tratadas con pericardiocentesis la diferencia en sobrevida fué altamente significativa ($p= 0.008$).

No se observó tampoco diferencia entre las tratadas con quimioterapia o pericardiocentesis ($p= 0.36$).

La sobrevida de las pacientes tratadas con pericardiocentesis o ventana pericárdica mas quimioterapia fué de 33 semanas (mediana).

Tabla 2. Características del Grupo 2. (*)

#	edad	trat. previo químico	Rt	status cardíaco	estado gral.	2do. sobrevida trat. (sem.)	causa de muerte
<u>Pericardiocentesis</u>							
1	39	si	no	sint.	2	-- 36	falla c/p
2	46	si	no	asint.	0	FAC(**) 63	tamponade
3	57	si	si	tamp.	2	-- 8	falla c/p
4.	50	si	si	tamp.	3	-- 9	desconocida
5	60	si	no	tamp.	2	-- 2	tamponade
6	37	si	si	asint.	3	Qt(***) 32	desconocida
7	38	si	no	sint.	3	-- 11	falla c/p
8	42	si	si	sint.	1	-- 30	tamponade
9	55	si	si	sint.	1	Qt 33	otras mets
10	58	no	si	sint.	3	Qt 207	falla c/p
11	42	no	si	tamp.	2	-- 24	desconocida
12	59	si	si	tamp.	3	-- 0	tamponade
13	41	si	si	tamp.	2	-- 19	falla c/p
14	52	si	no	tamp.	4	-- 0	tamponade
15	42	no	si	tamp.	4	-- 0	tamponade
16	32	si	si	tamp.	2	p/c(*) 16	otras mets
17	51	si	no	tamp.	0	hormona 32	desconocida
18	45	si	si	tamp.	3	-- 4	otras mets
19	43	si	si	tamp.	3	-- 15	otras mets
20	60	si	no	tamp.	3	-- 16	viva
21	42	no	si	tamp.	3	p/c 11	tamponade
22	67	no	si	tamp.	2	-- 0	laceración
<u>Ventana pericárdica</u>							
23	41	si	si	sint.	3	p/c 4	falla c/p
24	43	si	no	sint.	2	p/c 82	desconocida
25	37	si	si	tamp.	3	FAC 202	desconocida
26	40	si	no	tamp.	4	-- 27	falla c/p

Tabla 2. (continúa).

#	edad	trat. previo		status	estado	2do.	sobrevivida	causa de
		químico	Rt	cardíaco	gral.	trat.	(sem.)	muerte
27	61	si	no	sint.	3	FAC	253	falla c/p
28	59	si	si	sint.	2	FAC	34	desconocida
29	32	si	si	sint.	3	FAC	25	taponado
30	37	si	si	sint.	3	FAC	75	falla c/p
31	58	si	si	tamp.	1	Qt	22	desconocida
32	44	si	no	tamp.	3	Qt	21	falla c/p
33	52	si	no	asint.	0	--	207	desconocida
34	56	si	no	tamp.	2	p/c	6	vivo
35	59	si	no	sint.	1	FAC	76	desconocida

Quimioterapia

36	48	si	si	sint.	2	--	60	cepsis
37	52	si	si	sint.	1	Qt	74	otras mets
38	37	no	no	tamp.	3	--	129	otras mets
39	48	no	no	tamp.	2	--	23	taponado
40	56	si	no	tamp.	3	p/c	0	laceración
41	40	no	no	asint.	2	Qt	31	desconocida
42	46	si	no	sint.	3	--	6	falla c/p
43	59	no	si	sint.	3	--	10	falla c/p
44	58	si	si	sint.	2	--	27	taponado

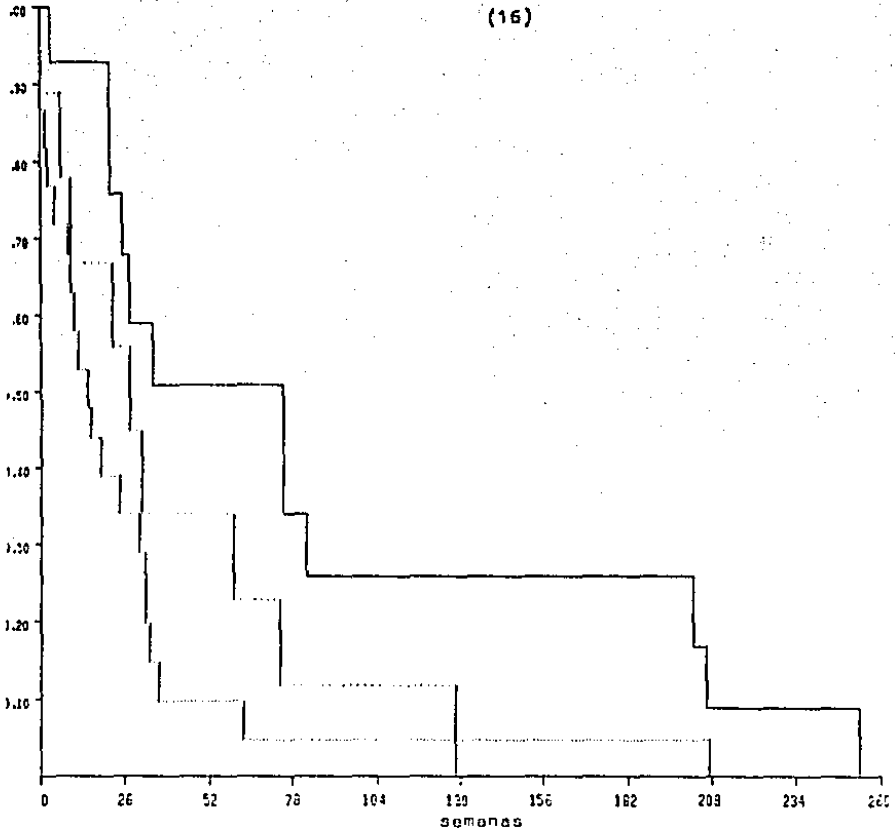
(*) un pac. fué tratado con radioterapia (Rt) y se menciona en el texto

(**) 5-flourouracilo, adriamicina, ciclofosfamida

(***) quimioterapia combinada sin adriamicina

(') pericardiocentesis

(16)



total muertes

—	13	12	0.836	ventana pericórdica (sobrevida mediana: 74 semanas)
.....	22	21	1.454	pericardiocentesis (sobrevida mediana: 15 semanas)
...	9	9	1.161	quimioterapia sistémica (sobrevida mediana: 27 semanas)

Figura # 2. Sobrevida Global por tipo de Tratamiento administrado.

Discusión

Actualmente el desarrollo de derrame pericárdico en una paciente con cáncer de mama no es un problema infrecuente que se presenta al oncólogo.

La incidencia reportada en pacientes con cáncer de mama es incierta, sin embargo en pacientes sin enfermedad metastásica conocida la incidencia es prácticamente cero. Por el contrario, en pacientes con enfermedad metastásica conocida la incidencia reportada es hasta del 50% (19). En la literatura mundial solamente hay un caso reportado de tamponade secundario a cáncer de mama sin evidencia de enfermedad metastásica en otro sitio - (26).

Nuestros resultados son consistentes con lo reportado previamente. Todas las pacientes que desarrollaron derrame pericárdico secundario a la neoplasia tenían enfermedad metastásica conocida. Un hallazgo interesante que observamos fué la predominancia de enfermedad metastásica en tórax.

Es muy probable que éste sitio metastásico sea más frecuente de lo reportado. Esto es debido a que las metástasis a pericardio raramente presentan alguna sintomatología específica como puede observarse en nuestro grupo de 77 pacientes en los cuales el diagnóstico se hizo durante la autopsia.

En un intento por identificar guías útiles para el tratamiento así como factores pronósticos, nosotros realizamos el análisis retrospectivo de nuestros datos a pesar de las limitaciones de éste método.

Dada la naturaleza del estudio los grupos de tratamiento no son comparables debido a una mayor frecuencia de presentación con tamponade en las pacientes tratadas con pericardiocentesis (68%) en relación con las tratadas con ventana pericárdica (38%) o quimioterapia (33%).

Un dato interesante se observó en el grupo de pacientes tratadas con pericardiocentesis y quimioterapia sistémica. Estas 5 pacientes se presentaron principalmente con tamponade (80%) a pesar de lo cual la supervivencia mediana observada fué de 33 semanas. Esto apoya los reportes previos (15,25) en los que utilizando esta combinación de tratamientos obtienen resultados semejantes y sugieren que con este abordaje podrían evitarse procedimientos quirúrgicos extensos en pacientes con estado general y cardíaco comprometido.

El papel del tratamiento quirúrgico permanece controvertido. En nuestros pacientes tratados con esta modalidad se observaron los mejores resultados. El sub-grupo de pacientes tratados con quimioterapia (8 pacientes) tuvo la mejor supervivencia (74 vs 27 semanas) hecho que sugiere que la quimiosensibilidad del cáncer de mama hace que la quimioterapia tenga un papel importante en el control de la progresión de la enfermedad.

La quimioterapia sistémica como única modalidad de tratamiento para esta complicación es cuestionable debido a la recidividad que el proceso metastásico produce por sí mismo y la premura de una respuesta inmediata.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

En nuestra experiencia, los pacientes con buen estado general y cardíaco podrían ser tratados con quimioterapia. El seguimiento deberá ser cercano con ecocardiogramas realizados sistemáticamente. La sensibilidad de esta prueba para detectar una recurrencia temprana ha sido reportada previamente (21).

En nuestros pacientes el peor factor pronóstico en cuanto a sobrevida fué la presencia de tamponade al momento del diagnóstico. Globalmente los pacientes que se presentaron con tamponade observaron una mediana de sobrevida de 9 semanas. -- Cuando se compararon con las que se presentaron con sintomatología más temprana (sintomáticas, asintomáticas) las diferencias en sobrevida fueron estadísticamente significativas ($p = 0.02$ y 0.001 respectivamente). Estos datos sugieren que el pronóstico de las pacientes podría mejorar con la detección temprana del problema.

En conclusión, las metástasis a pericardio por cáncer de mama se asocian a enfermedad metastásica extensa, el tratamiento es controvertido y el pronóstico se asocia al status cardíaco al momento del diagnóstico.

Es necesario realizar estudios prospectivos dirigidos a aclarar los puntos mencionados.

Bibliografia

1. Bitran JD, Evans R, Brown C. The Management of Cardiac Tamponade in Patients with Breast Cancer. *J Surg Oncol* 1984;27:42-44
- 2.- Hagemister FB, Buzdar A U, Luna MA, Blumenshain GR. Causes of Death in Breast Cancer. *Cancer* 1980;46:162-167
- 3.- Goudie RB, Secondary Tumors of the Heart and Pericardium. *Brit. Heart Journal*. 1955;17:183-188
- 4.- Biran S, Hockman A, Levy IS, Stern S. Clinical Diagnosis of Secondary Tumors of The heart and Pericardium. *Chest* 1969; 55:202-208
- 5.- Thurber DL, Edwards JE, Achor RUP. Secondary Malignant Tumors of the Pericardium. *Circulation*. 1962;26:228-241
- 6.- Gassman RS, Meadour R, Baker LA. Metastatic Tumors of the Heart *Am J of Medicine* 1955;19:357-365
- 7.- Lokich JJ. The Management of Malignant Pericardial Effusions *Jama* 1973;224:1401-1404
- 8.- Kemon M, Zawadzki. Malignant Effusions: Diagnostic Evaluation and Therapeutic Strategy. *Curr Probl in Cardio* 1981;5:1-30
- 9.- Miller JJ, Mansour KA, Hatcher CR. Pericardiectomy: Current Indications, Concepts, and Results in a University Center. *Ann Thorac Surg* 1982;34:40-45
- 10.- Piehler JR, Pjuth JR, Schaff HV, Danielson GK, Orszulak JA, Puga FJ, Surgical Management of Effusive Pericardial Disease. *J Thorac Cardiovasc. Surg.* 1985;90:506-516
- 11.- Gregory JR, McMurtrey DJ, Mountain CF. A Surgical Approach to the Treatment of Pericardial Effusion in Cancer Patients. *Am. J. Clin Oncol.* 1985;6:39-323
- 12.- Csuch JR, Khandekar SD, Fry UR. Emergency Subxiphoid Pericardial Decompression for Malignant Pericardial Effusion. *Am Surg* 1985; 51:298-300
- 13.- Hankins JR, Satterfield JR, Aisner J, Wiernik PH, McLaughlin JS Pericardial Window for Malignant Pericardial Effusion. *Ann. Thorac. Surg.* 1980;30:465-471
- 14.- Biran S, Brufman G, Klein E, Hockman A. The Management of Pericardial Effusion in Cancer Patients *Chest* 1977;71:183-186
- 15.- Reynolds PG, Byrne MJ. The Treatment of Malignant Pericardial Effusion in Breast Cancer *Aust. NZJ Med.* 1977;7:169-171
- 16.- Smith FE, Lane R, Huggins PT. Conservative Management of Malignant Pericardial Effusion. *Cancer* 1974;33:47-57

- 17.- Chem UC, Freiman AP, Carstens PHB, Chu FHC. Radiation Therapy of Cardiac and Pericardial Metastases. Radiology 1975; 14:701-704
- 18.- Davis S, Rambotti P, Grigioni F. Intrapericardial tetracycline Sclerosis in the treatment of Malignant Pericardial Effusion: An Analysis of Thirty Three Cases. J. Clin. Oncol. 1984;2:631-636
- 19.- Buck M, Ingle JH, Giuliani ER, Gordon JR, Therneau TG. Pericardial Effusion in Women With Breast Cancer. Cancer 1987;60:263-269
- 20.- Nakayama R, Yoneyama T, Takatani D, Kimura K. A Study of Metastatic Tumors to the Heart, Pericardium, and Great Vessels Jpn Heart J 1966;7:227-234
- 21.- Chandraratna P, Aronow H. Limitations of Surgical Methods of Pericardial Drainage JAMA 1979;242:1062-1063
- 22.- Posner MR, Cohen GI, Skarin AT. Pericardial Disease in Patients With Cancer AM J of Medicine 1981;71:407-413
- 23.- Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E et al. Appraisal of Methods for the Study of Chemotherapy of Cancer in Man: Comparative Therapeutic Trial of Nitrogen Mustard and Triethylene Thiophosphoramide. J Chronic Dis 1960;1:7-33
- 24.- O'Bryan RM, Talley RW, Brennan MJ et al: Critical Analysis of the Control of Malignant Effusion With Radioisotopes. Henry Ford Hosp. Med. J. 1968;16:3-17
- 25.- Smith FC, Lane M, Hurdins PT. Conservative Management of Malignant Pericardial Effusion. Cancer 1974;33:44-57
- 26.- Almagro UA, Coys JG, Remeniuk E. Cardiac Tamponade due to Malignant Pericardial Effusion in Breast Cancer: A Case Report Cancer 1982; 49:1929-1933