



FIOCRUZ

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA E  
TRANSLACIONAL (PGPCT)

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL**

METÁSTASE INTRAMEDULAR DE CÂNCER DE MAMA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA

ELISA YUMI SAITO

Salvador -Bahia

2022

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ

Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional

MESTÁSTASE INTRAMEDULAR DE CÂNCER DE MAMA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA

ELISA YUMI SAITO

Dissertação apresentada ao Curso de  
Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e  
Translacional para obtenção do grau  
de Mestre.

Orientadora: Prof. Dr<sup>a</sup>. Martha Silvia Martínez-Silveira

Salvador - Bahia  
2022

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do  
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

S158m Saito, Elisa Yumi  
Metástase intramedular de câncer de mama: revisão sistemática /  
Elisa Yumi Saito .... 2022.

58 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Martha Silvia Martinez-Silveira.

Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e  
Translacional) - Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz,  
Salvador, 2022.

1. Neoplasias da Mama 2. Neoplasias da Medula Espinal  
3. Metástase Neoplásica. I. Título.

CDU 616.994-007.6

METÁSTASE INTRAMEDULAR DE CÂNCER DE MAMA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA

ELISA YUMI SAITO

FOLHA DE APROVAÇÃO

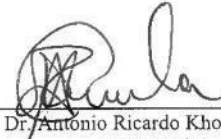
COMISSÃO EXAMINADORA

AUGUSTO CESAR DE  
ANDRADE  
MOTA:43850154572

Assinado de forma digital por  
AUGUSTO CESAR DE ANDRADE  
MOTA:43850154572  
Dados: 2022.10.21 08:50:05 -03'00'


---

Dr. Augusto César de Andrade Mota  
Oncologista  
Clínica AMO/DASA



---

Dr. Antonio Ricardo Khouri Cunha  
Pesquisador  
IGM/FIOCRUZ



---

Drª. Martha Sílvia Martinez Silveira  
Tecnologista em Saúde Pública  
IGM/FIOCRUZ

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

## AGRADECIMENTOS

Minha maior surpresa de todo mestrado foi saber que existem pessoas ímpares, altamente selecionadas e qualificadas, que estão sempre ao seu lado por meses, anos, lhe estimulando, fazendo você acreditar nos seus projetos, nos seus objetivos, de forma tão sutil e delicada, sempre presente, tão prontamente, mesmo aos sábados, domingos e feriados. Uma dedicação, ao aluno que ele(a) assumiu que vai além de um profissionalismo: amor, dedicação indescritíveis.

À Professora Martha Silvia Martínez Silveira, uma profissional de excelência, respeitada e referenciada por todo o corpo docente da Fiocruz.

À coordenadora de pesquisa clínica Rachel Peixoto Assompção, extremamente competente, diferenciada, habilidosa, dedicada, que tive o imenso privilégio de trabalhar.

Muito difícil descrever a grandeza de duas grandes pessoas!

Feliz aquele que transfere o que  
sabe e aprende o que ensina

Cora Coralina

SAITO, Elisa Yumi. Metástase intramedular de câncer de mama: revisão sistemática. 45 f. il. Dissertação (Mestrado) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2022.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A metástase intramedular do câncer de mama (MICM) é uma apresentação clínica rara. Não existe uma revisão sistemática publicada sobre este assunto. **OBJETIVO:** Avaliar a faixa etária, idade, status do receptor, intervalo entre o diagnóstico do câncer de mama e a MICM, localização da MICM, presença de metástase cerebral concomitante, sintomas clínicos, estratégias de tratamento e sobrevida. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão sistemática utilizando as bases de dados Medline/PubMed, Embase, Central e busca complementar no Google Acadêmico e referências de artigos selecionados. **RESULTADOS:** Foram identificadas 44 publicações descrevendo 75 pacientes com MICM. A localização mais frequente foi a região torácica. A parestesia foi o sintoma mais frequente. A realização de cirurgia e localização lombar foram associadas a um prognóstico mais favorável. A maioria dos pacientes realizou radioterapia, porém sem impacto na sobrevida. Os dados sobre subtipo molecular foram escassos e inconclusivos. **CONCLUSÕES:** A MICM é muito incomum, e está associada a um mau prognóstico. Mas o diagnóstico e tratamento precoces podem minimizar as sequelas neurológicas.

**Palavras-Chave:** Neoplasias da Mama, Neoplasias da Medula Espinal, Metástase Neoplásica.



SAITO, Elisa Yumi. Intramedullary metastasis from breast cancer: systematic review, Brazil 45 f. il. Dissertation (Master) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2022.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Intramedullary metastasis of breast cancer (IMCM) is a rare clinical presentation. There is no published systematic review on this subject. **OBJECTIVE:** To assess age group, age, recipient status, interval between breast cancer diagnosis and MICM, location of MICM, presence of concomitant brain metastasis, clinical symptoms, treatment strategies, and survival. **METHODOLOGY:** A systematic review was carried out using Medline/PubMed, Embase, Central databases and a complementary search on Google Scholar and references of selected articles. **RESULTS:** We identified 44 publications describing 75 patients with MICM. The most frequent location was the thoracic region. Paresis was the most frequent symptom. Performing surgery and lumbar location were associated with a more favorable prognosis. Most patients underwent radiotherapy, but without impact on survival. Data on molecular subtype were sparse and inconclusive. **CONCLUSIONS:** MICM is very uncommon and is associated with a poor prognosis. But early diagnosis and treatment can minimize neurological sequelae.

**Keywords:** Breast Neoplasms, Spinal Cord Neoplasms/Secondary

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma.....	22
Figura 2. Número de publicações .....	33
Figura 3. Estimador de Kaplan-Meier tempo de sobrevida vs lombar .....	35
Figura 4. Estimador de Kaplan-Meier tempo de sobrevida vs cirurgia .....	36

## LISTA DE TABELAS

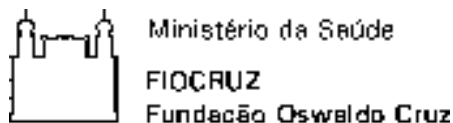
Tabela 1. Resultado da avaliação de série de casos utilizando o Critical Appraisal Checklist for Case Series do JBI.....	23
Tabela 2. Resultado da avaliação dos relatos de caso utilizando o Critical Appraisal Checklist for Cases Reports do JBI .....	25
Tabela 3. Série de casos com metástase intramedular (MTIM) que inclui câncer de mama (ordenados por data da publicação).....	27
Tabela 4. Casos clínicos de câncer de mama com metástase intramedular (ordenados por data de publicação) .....	30
Tabela 5. Estatística descritiva da variável idade .....	33
Tabela 6. Sintomas MICM .....	34
Tabela 7. Localização da MICM .....	35
Tabela 8. Estratégias de tratamento MICM .....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
IGM	Instituto Gonçalo Moniz
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HER-2	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
LCR	Líquido céfalo-raquidiano
MI	Metástase intramedular
MICM	Metástase intramedular de câncer de mama
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RE	Receptor de estrógeno
RP	Receptor de progesterona

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	12
2. Objetivos .....	14
3. Metodologia.....	15
3.1 Materiais e Métodos .....	15
3.2 Critérios de elegibilidade dos estudos.....	15
3.3 Fontes de informação e estratégias de busca .....	16
3.4 Seleção dos estudos .....	17
3.5 Extração dos dados.....	18
3.6 Avaliação da qualidade dos estudos .....	19
3.7 Síntese dos dados.....	20
4. Resultados .....	21
5. Discussão.....	37
6. Conclusão .....	40
7. Referências bibliográficas .....	41
APÊNDICE 1. Cartas para os autores.....	47
APÊNDICE 2. Extrato da planilha de extração de dados .....	48
APÊNDICE 3. Artigos excluídos.....	49
ANEXO I. JBI Critical Appraisal Checklist for Cases Reports.....	54
ANEXO II. JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series.....	55



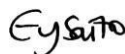
CESSÃO DE DIREITOS AUTORAIS  
Teses, Dissertações e Trabalhos de Conclusão de Curso

Eu, Elisa Yumi Saito, inscrita no CPF nº 895.678.465-53, Autora da obra intitulada Metástase Intramedular de Câncer de Mama: Revisão sistemática, defendida como Dissertação de Mestrado, em 2022, no programa de pós-graduação unidade técnico científica Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, sob orientação de Professora Doutora Martha Silva Martinez Silveira, em consonância com a Política de Acesso Aberto ao Conhecimento da Fiocruz - FundaçãoOswaldo Cruz”:

(X) CEDO e TRANSFIRO, total e gratuitamente, à FIOCRUZ - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, em caráter permanente, irrevogável e NÃO EXCLUSIVO, todos os direitos patrimoniais NÃO COMERCIAIS de utilização da obra artística e/ou científicas indicada acima, durante todo o prazo de duração dos direitos autorais, em qualquer idioma e em todos os países, de acordo com os Termos e Condições desta Cessão,

(X) imediatamente, a partir desta data.

Salvador, 18 de setembro de 2022



Elisa Yumi Saito



Profª Martha Silvia Martinez Silveira

## 1. INTRODUÇÃO

A metástase intramedular (MI) é uma complicação rara do câncer em geral, e acontece em cerca de 8,5% de todas as metástases do SNC, 0.9-2.1% das autópsias (POTTI et al., 2001), e 1-3% de todos os tumores intramedulares da medula espinhal (DUNNE; HARPER; PAMPHLETT, 1986). Alguns dos casos na literatura envolvem material de autópsia, e o número de casos que descrevem o manejo clínico e a apresentação radiológica é pequeno.

Existem poucos dados na literatura, sobre a incidência de MI no câncer de mama metastático. Sua incidência é desconhecida (ROSTAMI et al., 2013), sendo facilmente ignorada pelos clínicos por falta de conhecimento e pesquisas relacionadas.

Até 1996, menos de 100 casos com descrição completa de MI foram publicados. Porém, com o advento da ressonância magnética (RNM), associado ao aumento de terapias mais efetivas, observa-se um aumento na taxa de detecção de MICM. Isso reflete em maior número de publicações de casos clínicos e série de casos (SCHIFF; O'NEILL, 1996).

A RNM é o método diagnóstico considerado padrão ouro. As imagens ponderadas em T1 com contraste e T2 tipicamente são muito sensíveis na detecção das lesões intramedulares.

O câncer de mama é o segundo sítio primário mais comum de metástase intramedular, após o câncer de pulmão. Uma metanálise de 96 casos de autópsia de MI revelou que os tumores primários mais frequentes foram: pulmão (46%), mama (14%), rim (6%), colorretal (5%), melanoma (6%), Doença de Hodgkin (4%) e outros tumores primários (9%) (SCHWECHHEIMER; LEMMINGER, 1985).

A via de disseminação da MI ocorre principalmente por via arterial, embora a invasão direta através dos trajetos dos nervos ou leptomeninges possam ocorrer, assim como a disseminação retrógrada através do plexo de Batson durante a manobra de Valsalva (LEE et al., 2007).

A metástase intramedular pode apresentar-se de forma insidiosa, mas a maioria dos pacientes se apresenta com déficit neurológico rapidamente

progressivo e necessita de intervenção precoce (FINDLAY et al., 1987). Além disso, pode produzir uma mielopatia, ou mesmo dor na coluna acometida. A dor tende a ser menos frequente e severa, quando comparada à metástase epidural de medula espinhal (ME), e em geral é seguida por distúrbio de esfíncter e níveis sensitivos.

Outra característica sugestiva de MI é a presença de Síndrome de Brown-Sequard ou uma assimetria acentuada em um quadro de mielopatia, que pode surgir em dias a semanas, e pode evoluir para uma síndrome de hemiseção da medula ou transecção completa, que ocorre em até metade dos pacientes com MI (GREM et al, 1985), mas apenas em 3% das metástases epidurais (SCHIFF; O'NEILL, 1996). A rápida progressão dos sintomas distingue MI de tumores intramedulares primários, como glioma, que tipicamente tem sintomas de progressão lenta. A atrofia muscular raramente é descrita na MI, enquanto esse sintoma comumente acompanha tumores intramedulares primários. Em três quartos dos pacientes descritos na literatura, o tempo de início dos sintomas neurológicos para o desenvolvimento de déficits neurológicos ocorre em menos de um mês (MUT; SCHIFF; SHAFFREY, 2005). O padrão de disfunção neurológica hemicorda precoce (raro na doença epidural) e queixas sensitivas podem ocorrer mais precocemente. No momento do diagnóstico, a maioria queixa-se de parestesia (CHIANG; CHEN, 2013). Um quarto dos pacientes com MI tem carcinomatose leptomeníngea, e um terço tem metástase cerebral concomitante (KALITA, 2011).

O nível torácico é o sítio de envolvimento mais comum. A citologia do líquido (LCR) é geralmente negativa e a mielografia pode falhar em diagnosticar MI.

A MI pode causar grande morbidade, com déficit motor, dor, parestesia, disfunção intestinal e urinária, paralisia. Tem um prognóstico grave e a sobrevida mediana após o diagnóstico é curta, de cerca de 3.9 meses, apesar dos avanços no cuidado oncológico (SCHIFF; O'NEILL, 1996). O diagnóstico precoce e início precoce do tratamento podem melhorar a sobrevida.

Mas a definição do melhor tratamento é controversa, por conta da raridade da doença e ausência de estudos controlados randomizados (PAYER et al., 2015). Os dados sobre a apresentação clínica, o tratamento, a evolução e a sobrevida,



são principalmente sob forma de descrição de caso clínico e série de casos

As opções de tratamento consistem em cirurgia, radioterapia, quimioterapia, com ou sem corticoide. A conduta terapêutica frequentemente depende da localização da metástase, volume tumoral, doença sistêmica, tipo histológico, perfil molecular, expectativa de vida, capacidade funcional, manutenção das funções neurológicas e ressecabilidade. O principal objetivo do tratamento é retardar o crescimento tumoral, manter a mobilidade e funções neurológicas (BERNATZ; ANDERSON, 2015). Os neurocirurgiões são relutantes em realizar um tratamento cirúrgico agressivo, que é pouco utilizada na MI (KALAYCI et al., 2004), dado o risco inerente de uma cirurgia da medula espinhal, em um tumor que frequentemente recidiva. Além disso, o diagnóstico frequentemente já se apresenta em uma fase avançada, com doença disseminada. A excisão cirúrgica visa descompressão funcional do tecido neural e diagnóstico histológico, quando realizados.

Em casos selecionados, em pacientes jovens, em bom estado geral, com paraplegia rapidamente progressiva, a qualidade de vida e a sobrevida podem ser melhoradas com o diagnóstico precoce e a remoção cirúrgica do tumor, usando técnicas microcirúrgicas. E a cirurgia pode ser considerada em pacientes com o tumor primário controlado, sem envolvimento meníngeo, com MI solitário e com pequeno volume (CONNOLLY et al., 1996). O intuito do tratamento é preservar a função motora em pacientes com rápida deterioração neurológica.

A inconsistência de dados publicados na evolução e sobrevida tornam um tratamento padrão ouro, difícil de ser estabelecido.

O objetivo dessa revisão sistemática é compilar os dados da literatura, agrupando características clínicas, radiológicas, os tratamentos realizados para um melhor entendimento dessa patologia bastante incomum e auxiliar no manejo clínico dessas pacientes.

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo desse estudo é fazer uma revisão sistemática dos casos de

metástase intramedular no câncer de mama, descritos e publicados. O estudo visa descrever as características tais como a idade, o intervalo entre diagnóstico de câncer de mama e o desenvolvimento da metástase intramedular, a localização, os sintomas, a presença ou não de metástase intracraniana concomitante, o tratamento realizado bem como o tempo de sobrevida.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 Materiais e Métodos**

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos de caso clínicos e séries de casos, que descreveram a ocorrência de metástase intramedular em câncer de mama. A redação desse texto foi baseada na recomendação do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE et al., 2021). O protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>), entretanto ainda não disponível no site o número do registro.

#### **3.2 Critérios de elegibilidade dos estudos**

Foram incluídos os artigos completos que tiveram como objetivo a descrição de casos clínicos ou séries de casos sobre metástase intramedular de câncer de mama.

Os estudos que fizeram parte desta revisão, seguiram os seguintes critérios de inclusão: descrição de casos ou séries de casos com pacientes com câncer de mama e com o diagnóstico de metástase intramedular. Os estudos deveriam permitir a extração de dados suficientes tais como a idade, o status dos receptores (RE, RP, HER2), o intervalo entre o diagnóstico do câncer de mama e MICM, a localização da MICM, a presença de metástase cerebral concomitante, os sintomas clínicos e as estratégias de tratamento e sobrevida. Os critérios de exclusão foram os trabalhos não publicados em inglês, português, espanhol e francês, os estudos envolvendo animais e documentos não completos, tais como

resumos de congressos ou sem informações suficientes para descrever os objetivos do estudo.

### 3.3 Fontes de informação e estratégias de busca

As buscas foram feitas em três bases de dados: PubMed/Medline, Embase e CENTRAL (que é a base de dados da Cochrane Library que contém ensaios clínicos). A busca complementar foi realizada utilizando o Google Acadêmico. As referências dos artigos selecionados e revisões consideradas relevantes foram revisadas. Alguns autores foram contatados para obtenção de dados relevantes para a análise. A busca foi realizada em 17 de dezembro de 2021.

As estratégias de busca foram confeccionadas a partir do tema central sobre metástase intramedular de câncer de mama. Foi utilizada uma estratégia adequada para cada base de dados como segue:

#### PUBMED

("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast" AND ("cancer" OR "tumo\*" OR "neoplas\*" OR "carcinoma\*" OR metasta\*)) OR BRCA) AND ("spinal cord neoplasms"[MeSH Terms] OR "spinal cord metastas\*" OR "spinal cord neoplasm\*" OR "spinal cord cancer" OR intramedullar\* OR ISCM)

#### EMBASE

('breast cancer'/exp OR (breast AND (cancer OR tumor\* OR neoplas\* OR carcinoma\* OR metasta\*)) OR BRCA) AND ('spinal cord cancer'/exp OR "spinal cord metastas\*" OR "spinal cord neoplasm\*" OR "spinal cord cancer" OR intramedullar\* OR ISCM) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

#### CENTRAL

- #1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode
- #2 ("breast" AND ("cancer" OR "tumo\*" OR "neoplas\*" OR "carcinoma\*" OR metasta\*)):ti,ab,kw
- #3 #1 OR #2
- #4 ((spinal cord) OR intramedullary):ti,ab,kw
- #5 (metasta\*):ti,ab,kw
- #6 #3 AND #4 AND #5

### 3.4 Seleção dos estudos

Os registros recuperados nas buscas foram colocados no EndNote 20.4, onde foram extraídas todas as duplicidades, e posteriormente criadas as tabelas de Excel com os resultados por cada base de dados, para a triagem por título e resumo.

Após as buscas textuais nas bases de dados escolhidas (CENTRAL, Embase, Pubmed/Medline), dois revisores independentes (EYS e RPA) fizeram a primeira análise dos textos que compreendia a leitura apenas do título com o objetivo de manter os artigos que tivessem metástase intramedular e câncer de mama em mulheres. Considerando que a seleção dos artigos para a revisão sistemática foi realizada em dupla checagem de revisão, ou seja, com o auxílio de duas pessoas sob o gerenciamento do orientador, as dúvidas foram discutidas em reuniões e a seleção final sustentada pela equipe. A segunda análise, também por dupla checagem de revisores, foi feita com base na leitura do resumo. Textos que não continham resumos, foram classificados como “dúvidas”, obtido o texto completo, e decidido de forma individual, se iria permanecer ou não. As dúvidas e discordâncias foram discutidas em equipe.

Em seguida, os revisores alinharam os critérios de inclusão e exclusão do trabalho. Se algum trabalho tratasse de forma conjunta algum tumor primário diferente do câncer de mama, ele seria incluído, desde que se pudessem extrair os dados da metástase intramedular do CA mama. Ambos os revisores decidiram se o artigo seria mantido ou excluído, com justificativa. Na etapa seguinte,

preenchida uma coluna do Excel com os seguintes resultados: incluída, excluída ou dúvida. Não modificada a ordem, para facilitar o pareamento das respostas de cada uma.

Os artigos selecionados nesta fase foram recuperados em texto completo para serem lidos e selecionados por dois revisores independentes (EYS e RPA), que reaplicaram os critérios e verificaram a disponibilidade dos dados necessários para análise em cada artigo de acordo com a ficha clínica previamente elaborada. Os motivos de exclusão foram registrados, confrontadas as informações dos revisores e as discordâncias foram resolvidas por consenso.

No intuito de obter mais informações sobre as características dos pacientes de alguns estudos candidatos a entrarem na revisão, foi enviado e-mail para os autores de 2 estudos mais recentes (EHRET et al., 2021; ELIBE et al., 2018), entretanto, não foi obtida resposta e tiveram que ser excluídos (APÊNDICE 1).

### **3.5 Extração dos dados**

Os dados foram extraídos dos artigos selecionados por dois revisores independentes (EYS e RPA), utilizando uma planilha Excel, elaborada para esta finalidade. (A planilha encontra-se no Apêndice 2).

Os seguintes campos foram criados para a extração: o nome do primeiro autor, o ano da publicação, o número de pacientes com diagnóstico de metástase intramedular por câncer de mama, o número de pacientes com diagnóstico de metástase intramedular por outros sítios primários (nas séries de casos), a idade ao diagnóstico, se o diagnóstico foi feito por autópsia ou por imagem RNM, a dose de radioterapia e o fracionamento, a localização anatômica da MICM, a presença ou não de metástase intracraniana ou de outros sítios concomitantes, o quadro clínico, o intervalo entre o diagnóstico do câncer de mama e da metástase intramedular, o tempo de sobrevida em meses, o tratamento utilizado, o status hormonal e a evolução pós tratamento. A escolha dessas características foi baseada nos principais fatores prognósticos que podem influenciar na evolução da doença. Ao coletar os dados e descrevê-los em uma planilha, foi visto a

necessidade de detalhar cada item, para que eles possam ser analisados. Por exemplo, foi substituído “quadro clínico” por sete colunas contendo um sintoma em cada coluna.

### 3.6 Avaliação da qualidade dos estudos

Dois revisores independentes (EYS e RPA) avaliaram a qualidade de cada estudo utilizando ferramentas elaboradas pelo Joanna Briggs Institute (JBI) adequadas para este tipo de estudos, o *Critical Appraisal Checklist for Case Reports* (MOOLA, S. et al., 2022a) e *Critical Appraisal Checklist for Case Series* (MOOLA, S. et al., 2022b).

O *Critical Appraisal Checklist for Case Reports* se compõe de oito perguntas que abordam: as características demográficas, se há uma informação clara da história do paciente, a descrição da história e do quadro clínico, a descrição do diagnóstico e correspondentes métodos diagnóstico, os tratamentos realizados, a evolução pós-tratamento, os efeitos colaterais e, por fim, se o artigo foi útil (ANEXO I).

O *Critical Appraisal Checklist for Case Series* se compõe de dez perguntas que abordam: sobre os critérios de inclusão dos casos, a forma de identificar e avaliar a condição dos participantes, sobre a forma de inclusão dos casos na série, sobre os dados demográficos, o quadro clínico, os resultados claramente relatados e se houve um relatório claro das informações bem como a análise estatística (ANEXO II).

Vale ressaltar, que um item do questionário do JBI sobre efeitos adversos do tratamento (cirurgia, QT, RT, corticoide) não foi descrito em quase nenhum trabalho na literatura, tendo em vista ser um tumor raro, onde a maioria dos trabalhos é descritiva.

Foram considerados estudos sem informações suficientes para descrever os objetivos do estudo, os que não preencheram pelo menos 50% das perguntas do *checklist* para avaliar relatos de caso e série e casos do JBI “*Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews*”, fundamentais para atingir os objetivos

dessa revisão.

### 3.7 Síntese dos dados

O fluxograma é um gráfico que explica como se chegou aos artigos escolhidos (Figura 1). A quantidade de casos clínicos que cada artigo tem não é relatada neste gráfico.

No intuito de fornecer uma síntese abrangente e imparcial de um grande número de estudos relevantes usando métodos rigorosos e transparentes, utilizou-se a ferramenta do Joanna Briggs Institut, que disponibiliza um questionário contendo uma lista de perguntas descritas em duas tabelas: série de casos: Tabela 1. Casos clínicos Tabela 2.

Após a seleção final dos estudos que foram incluídos no trabalho, foi realizada a síntese dos dados construindo primeiro duas tabelas com as principais características dos estudos. A tabela 3 contém as séries de casos com metátese intramedular que inclui câncer de mama. Os dados apresentados são autor e ano, o número total de casos de câncer de mama apresentado na série, a idade média desses casos, a localização, se apresenta ou não MT cerebral concomitante, o quadro clínico, o intervalo entre o diagnóstico de CA mama e a MICM, a sobrevida calculada em meses, o tratamento realizado e a evolução pós-tratamento.

A tabela 4 descreve os casos clínicos de câncer e mama com metástase intramedular. Os dados apresentados são: autor e ano de publicação, idade média, a localização, presença ou não MT cerebral concomitante, o quadro clínico realizado, o intervalo entre o diagnóstico de CA mama e a MICM, a sobrevida calculada em meses, o tratamento realizado, os marcadores tumorais, a patologia e a evolução do tratamento.

Foi calculada a quantidade de trabalhos publicados sobre MICM em cada base de dados (PubMed, Embase, CENTRAL) até 2020 e mostrado na figura 2.

Para a variável idade, por meio de estatística descritiva, foi calculada a média e a mediana em anos e apresentada na tabela 5.

Também foi calculada a frequência dos sintomas da MICM, tais como

paresia, perda de esfíncter, parestesia, dor, paraplegia, ataxia, hiperestesia, e encontram-se na tabela 6.

Foi descrita a localização da MICM, se cervical, torácica ou lombar na tabela 7 e calculado com o estimador de Kaplan-Meier o tempo de sobrevida em relação a localização lombar (figura 3)

Quanto aos tratamentos calculou-se a frequência das cirurgias, radioterapia, radiocirurgia, quimioterapia ou corticóide (tabela 8), e a relação da curva sobrevida para os casos que foram tratados com cirurgia (figura 4)

#### **4. Resultados**

As buscas nas bases de dados resultaram em um total de 834 trabalhos, sendo 87 artigos na CENTRAL, 386 artigos no Embase, e 361 artigos no PubMed. A busca complementar recuperou 45 novos estudos, perfazendo um total de 879 estudos localizados. Foram selecionados por título e resumo ao todo 97 artigos. A concordância na seleção foi de 83.6%. Foi realizada posteriormente uma discussão de cada caso discordante, chegando a um consenso comum de 100% dos trabalhos.

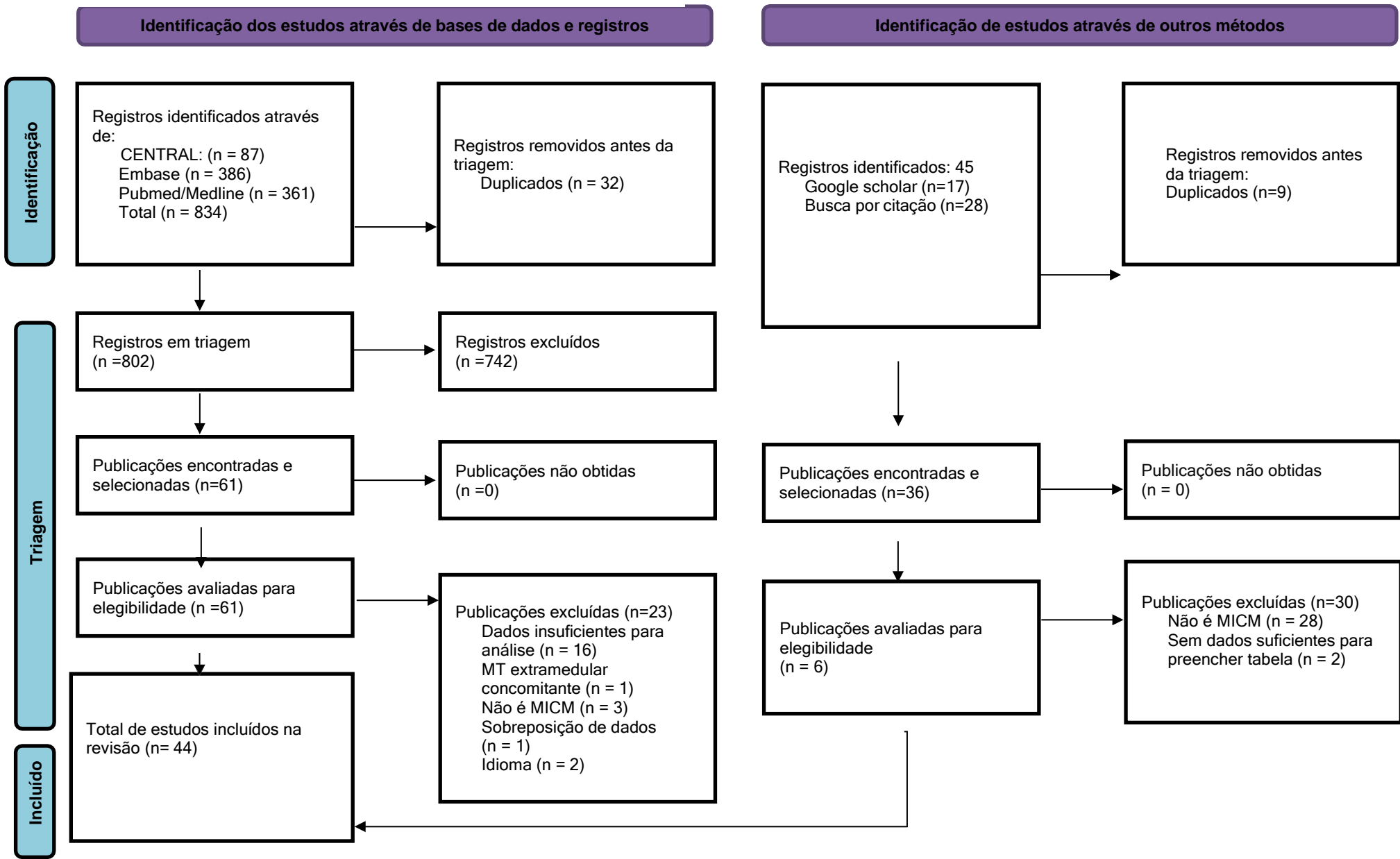
Na próxima etapa foram recuperados os textos completos e lidos os 97 artigos e então excluídos 53 estudos com base nos critérios estabelecidos *a priori* (ver Apêndice 2 com a lista de excluídos) sendo 44 estudos finalmente selecionados para integrar esta revisão, com um total e 75 pacientes sobre Metástase intramedular de câncer de mama (MICM). Todas as informações estão no Fluxograma (Figura 1).

O resultado da avaliação da qualidade dos estudos usando os *checklist* do JBI encontra-se nas tabelas 1 e 2.

As características dos estudos selecionados foram sintetizadas na tabela 3, onde encontram-se as séries de casos e a tabela 4 onde encontram-se os relatos de casos.



Figura 1. Fluxograma



MICM: Metástase intramedular de câncer de mama; MT: Metástase

Tabela 1. Resultado da avaliação de série de casos utilizando o Critical Appraisal Checklist for Case Series do JBI

Autor / Ano	Havia critérios claros para inclusão na série de casos?	A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	A série de casos teve inclusão completa de participantes?	Houve um relato claro dos dados demográficos dos participantes do estudo?	Houve relato claro de informações clínicas dos participantes?	A evolução ou seguimento dos casos foi claramente registrado?	Foi claro o registro das informações demográficas clínicas/sítio?	A análise estatística foi apropriada?
Jellinger K. et al. 1979	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Não	Sim	NA
Moffie D. et al. 1980	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Não	Não	Sim	NA
Costigan D et al. 1985	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Não	Sim	NA
Grem J et al. 1985	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	NA
Schwechheimer et al 1985	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Não	Sim	NA
Winkelman M. et al. 1987	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Não	Sim	NA
Gasser T et al. 2000	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	NA
Kosmas C. et al. 2005	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Não	Sim	NA

Watanabe M. et al. 2006	Sim	Sim	Sim	Sim	sim	NA	Sim	Não	Sim	NA
Lee S. et al. 2007	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Não	Não	NA
Dam-Hieu P et al. 2009	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	NA
Shin D. et al. 2009	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Não	Sim	NA
Zebrowski A. et al. 2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	NA
Hashii H et al. 2011	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Não	Não	NA
Wilson D. et al. 2012	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Não	Sim	NA
Veeravagu A. et al. 2012	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	NA
Sung W. et al. 2013	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	NA
Payer S. et al. 2015	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	NA
Strickland B.A. et al. 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	NA

Tabela 2. Resultado da avaliação dos relatos de caso utilizando o Critical Appraisal Checklist for Cases Reports do JBI

Autor / Ano	As características demográficas do paciente foram claramente descritas?	A história do paciente foi claramente descrita e apresentada como uma linha do tempo?	A condição clínica atual do paciente na apresentação foi claramente descrita?	Os testes diagnósticos ou métodos de avaliação e os resultados foram claramente descritos?	A(s) intervenção(ões) ou procedimento(s) de tratamento foram claramente descritos?	A condição clínica pós-intervenção foi claramente descrita?	Os eventos adversos (danos) ou eventos imprevistos foram identificados e descritos?	O relato de caso fornece lições para levar?
Allen C. et al 1907	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Sim
Macnaughton J. et al. 1909	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim
Mastaglia F. et al. 1970	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim
Decker R et al. 1987	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim
Fredericks R. et al. 1989	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim
Lim S. et al. 1989	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim
Stranjalis G. et al. 1993	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim
Bizzozero L et al. 1994	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim
Chen Y J et al. 1995	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim
Castanon et al, 1999	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim
Isla A et al. 2000	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim
Villegas A. et al. 2004	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim



Tabela 3. Série de casos com metástase intramedular (MTIM) que inclui câncer de mama (ordenados por data da publicação)

Autor/Ano	MT CA mama /total	Idade (média)	Localização	MT cerebral	Sintomas	Intervalo Dx CA Mama e MICM (meses)	Sobrevivida (meses)	Tratamento	Evolução pós-tratamento
(JELLINGER et al., 1979)	2/7	49	C5–L1	1	Paresia MMII, constipação, perda esfíncter, parestesia	9-10	1	Corticóide	
(MOFFIE; STEFANKO, 1980)	1/4	60	T10-T11	NA	NA	NA	NA	NA	NA
(COSTIGAN; WINKELMAN, 1985)	1/13	59	Lombar	NA	NA	NA	NA	NA	NA
(GREM; BURGESS; TRUMP, 1985)	1/5	36	Torácica, lombar	1	Parestesia, paresia, paralisia flácida	8	3	Sem tratamento	NA
(SCHWECHHEIMER; LEMMINGER, 1985)	1/4	151	Cervical	1	Alt sensório, tetraplegia	48	4	Nenhum tratamento	Sem melhora neurológica
(WINKELMAN; ADELSTEIN)	1/3	50	L5–S2	NA	Incapacidade para andar hiperestesia	10	1	RT	NA

; KARLINS, 1987)									
(GASSER et al., 2001)	1/2	45	T11	NA	Paraparesia MMII, incapacidade para andar.	36	2	Cir	Melhora neurológica
(KOSMAS et al., 2005)	4/4	49	C5-L1		Paresia MMII	12-77	1-7	QT,RT, corticoide	Melhora neurológica
(WATANABE et al., 2006)	1/7	46	Cone	1	Mielopatia	39	NA	NA	NA
(LEE et al., 2007)	6/12	52	NA	6	Brown-Sequard	10.4-91.2	0.8-18.4	RT, corticoide	NA
(DAM-HIEU et al., 2009)	3/19	51	Cone, T5, T8	1	Perda sensorial, incapacidade para andar, incontinência urinária, constipação	3-48	2-24	Cir, RT, QT	Piora/melhora neurológica
(SHIN et al., 2009)	2/6	49	C5, C7	1	Dor, paraplegia	32-51	2.2-19.4	Radiocir, corticoide	NA
(ZEBROWSKI et al., 2010)	3/3	46	T6-T12	1	Paresia MMII, dor dorso, cefaléia	24	1 pt morre	RT,QT	Sem melhora neurológica
(HASHII et al., 2011)	6/18	50	NA	6	incontinência urinária, paresia	NA	0.5-1.1	RT	
(WILSON et al., 2012)	4/9	56	C5-T12	0	Paresia, dor, incontinência urinária	NA	0.5-5	Cirurgia	
(VEERAVAGU et al.,	5/9	59	C1-T6	NA	Dor	10-182	1.1-9.1		

2012)									
(SUNG et al., 2013)	2/8	57	C1-T12	1	Paresia, perda sensorial, incontinência urinária, ataxia	14-69	1-3	RT, corticóide	Piora neurológica
(PAYER et al., 2015a)	3/22	62	Cervical, torácica, lombar	1	Paresia, hipoestesia	11-52	2-6	Cir, RT	Sem melhora neurológica
(STRICKLAND et al., 2018)	3/13	50	Cervical, torácica	2	NA	17-133	NA	Cir	Melhora neurológica

MTIM: metástase intramedular, NA: Informação não disponível, Cir: Cirurgia, RT: Radioterapia, QT: Quimioterapia, Radiocir: Radiocirurgia



Tabela 4. Tabela com relatos de casos (ordenados por data de publicação)

Autor/A no	Idade	Localiz ação	MT cer ebral	Sintomas	Interv alo Dx e MICM (mese s)	Sobre vida (mese s)	Tratamen to	Marca dores tumora is	Patologi a	Evolução pós tratamento
(ALLEN, 1907)	65	Lombar, sacral	N	Dificuldade para andar, acamado	NA	6	NA	NA	Adenoca rcinoma	NA
(MACNAU GHTON- JONES, 1909)	47	NA	NA	Paraparesia and perda sensorial/incontinência fecal e urinária	NA	10	RT	NA	Tumor maligno	NA
(MASTAGLI A; KAKULAS, 1970)	47	T3–T6	N	Paraparesia. completa perda de sensação	96	2.25	RT	NA	Adenocar cinoma	Sem melhora neurológica
(DECKER et al., 1987)	42	C3-C7	S	Incontinência, dor cervical, dor interescapular, dor radical braquial direito	60	15	Cir / RT/ QT	ER–	Carcinom a	Melhora neurológica
(FREDERIC KS; ELSTER; WALKER, 1989)	55	C3-C4	S	Dor cervical, alt marcha, paraparesia espástica	24	2	CO2 laser, RT	ER–/P R–	Adenocar cinoma	NA
(LIM; PUVAN, 1989)	64	T12–L1	S	Paraparesia, dor perna, dor nas costas, incontinência fecal e urinária	38	NA	RT	NA	Adenocar cinoma	NA
(STRANJAL	47	C4-C5	S	Convulsão, dor cervical,	228	24	RT, Cir	NA	CDI	Melhora

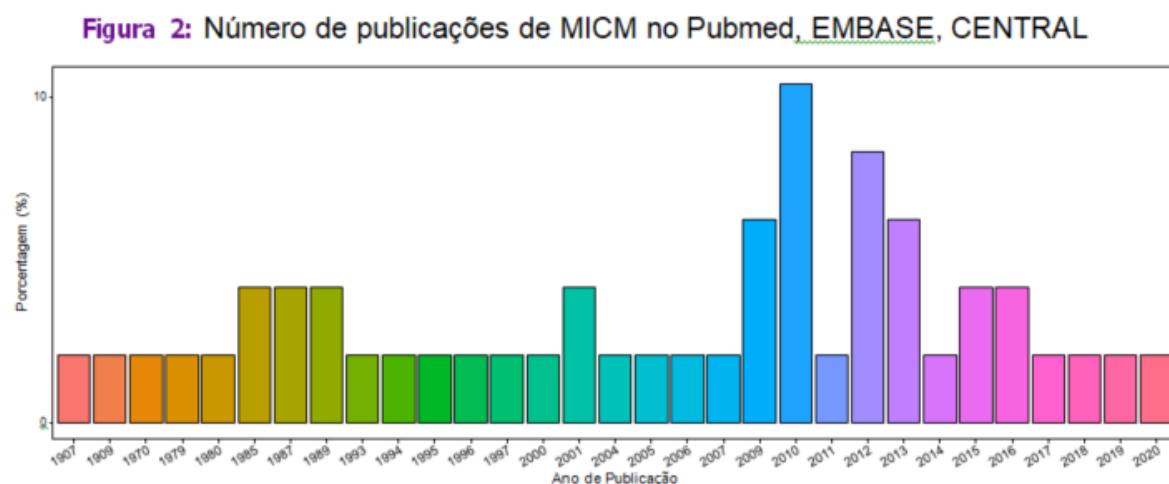
IS; TORRENS, 1993)				hemiparesia esquerda						neuroológica
(BIZZOZER O et al., 1994)	52	Cone	S	Paraparesia, parestesias,	61	NA	Cir, RT	NA	Carcinoma	NA
(CHEN; FAN; CHEN, 1995)	67	T3–T5	S	Paraparesia espástica, parestesia, incontinência fecal e urinária	58	5	RT, corticóide	NA	Adenocar cinoma	NA
(CASTANO N et al., 1999)	56	T12-L1	S	Dor lombar	14	19	Cir, QT	NA	Adenocar cinoma	Melhora
(ISLA et al., 2000)	54	T12–L1	S	Paraparesia,	12	5	Cir, RT	NA	Carcinoma	NA
(VILLEGAS; GUTHRIE, 2004)	50	T10- T11	S	Fraqueza perna E, dormência nas pernas, dor nas costas, incontinência fecal e urinária	9	4	Corticóide , RT	ER+/P R+/HE R2–	MT cerebral, pulmão, fígado, osso	Melhora neuroológica
(ASANIN; GOLUBOVIS , 2009)	55	L1	N	Paraparesia MMII	18	8	Cir	NA	Carcinoma	Melhora neuroológica
(HRABALE K et al., 2010)	41	L1, cone	N	Retenção, fraqueza, parestesia, incapacidade de andar, incontinência urinária, Dormência MMII,	90	4	Cir, RT	ER+/P R+/HE R2–	ECIII T4N1M0	Melhora neuroológica
(CHOI et al., 2010)	45	C6	S	Hemiparesia	96	2	Cir/QT	NA	CDI	Sem melhora neuroológica
(WU, 2010)	45	Cervical	N	Redução da força	NA	6	RT	NA	N/A	

		I		muscular						
(HSU et al., 2013)	45	T11-12,	S	Paraparesia, dor, perda da propriocepção, incontinência fecal e urinária	86	17	Cir/QT	ER+/P R+/HE R2-	CDI G3 T4N1M0	Melhora neurológica
(GILARDI et al., 2013)	35	T12,L1	N	NA	13	NA	NA	NA	NA	NA
(BASARAN et al., 2014)	43	T12	N	Redução de força MMII	48	NA	Cir/RT	NA	NA	Sem melhora neurológica
(DONMEZ, 2015)	45	T10-cone	S	Dor nas costas, Dormência MIE	12	NA	RT, MT intratecal, corticóide	ER+/P R+/HE R2+	M1	Melhora neurológica
(GARCIA et al., 2016)	50	C3-4	S	NA	72	37	Radiocirurgia	ER+/P R+/HE R2-	CDI T2N3M1	Sem melhora neurológica
(OZTURKER et al., 2016)	45	C2-3	N	Paraparesia MMII	0	2	RT, QT, corticóide	ER- /PR-	CDI G3, M1	Melhora neurológica
(AIELLO et al., 2017)	60	C6-D2	S	Fraqueza nas pernas, dor	23	NA	RT (20Gy/5fx)	ER+/P R+/HE R2-	CDI M1	Melhora neurológica
(KOKKALI et al., 2019)	61	T12-L1	S	Paraplegia	96	NA	Sem tratamento	ER+/P R+/HE R2-	Carcinoma TxN1M0	Sem melhora neurológica
(JAYAKU1MAR et al., 2020)	60	C6-7	N	Paraparesia MMII	72	1.5	Cir	ER+/P R+/HE R2-	T2N3M1	Sem melhora neurológica

MTIMCM: metástase intramedular de câncer de mama, NA: Informação não disponível. Dx: diagnóstico. MMII: Membros inferiores. MIE: Membro inferior esquerdo. MT: Metástase. CDI: Carcinoma ductal infiltrante. S: Sim. N: Não

Feita a análise dos dados os resultados encontrados são mostrados a seguir.

A figura 2, mostra a relação entre a quantidade de trabalhos publicados sobre MICM e o ano. Observa-se um aumento de publicações entre os anos 2009 e 2013, com exceção do ano de 2011.



A idade mediana é de 50 anos, sendo que metade dos pacientes tem pelo menos 50 anos e apenas 25% deles tem 59 anos ou mais, mostrando que a os casos ocorrem em pessoas adultas de média idade (Tabela 5).

**Tabela 5:** Estatísticas descritivas da variável Idade média (anos) na amostra.

N	Média	DP	IQ	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
77	51,8	9,5	14	32	45	50	59	77

Em relação ao método diagnóstico da MICM, o diagnóstico por autópsia ocorreu em somente 14% pacientes (10/64). Já as lesões intramedulares detectadas por ressonância magnética foram a maioria, e ocorreu em 86% dos pacientes (64/74).

O intervalo entre o diagnóstico do câncer de mama e a detecção de MI foi registrado em 73% pacientes (55/75). O intervalo médio foi de 43 meses, variando de 0 a 228 meses.

O tempo de sobrevivência entre o diagnóstico da MICM e o óbito foi uma média de 8,2 meses.

A metástase cerebral concomitante foi identificada em 67% dos pacientes (36/54).

Os sintomas foram descritos em 71% dos trabalhos (53/75). E o sintoma mais

comum foi paresia 70% (35/53), seguida de perda do tônus esfíncteriano 28% (15/53), parestesia 28% (15/53) e dor 26% (14/53). Quatro por cento dos pacientes (2/53) foram assintomáticos ao diagnóstico (Tabela 6).

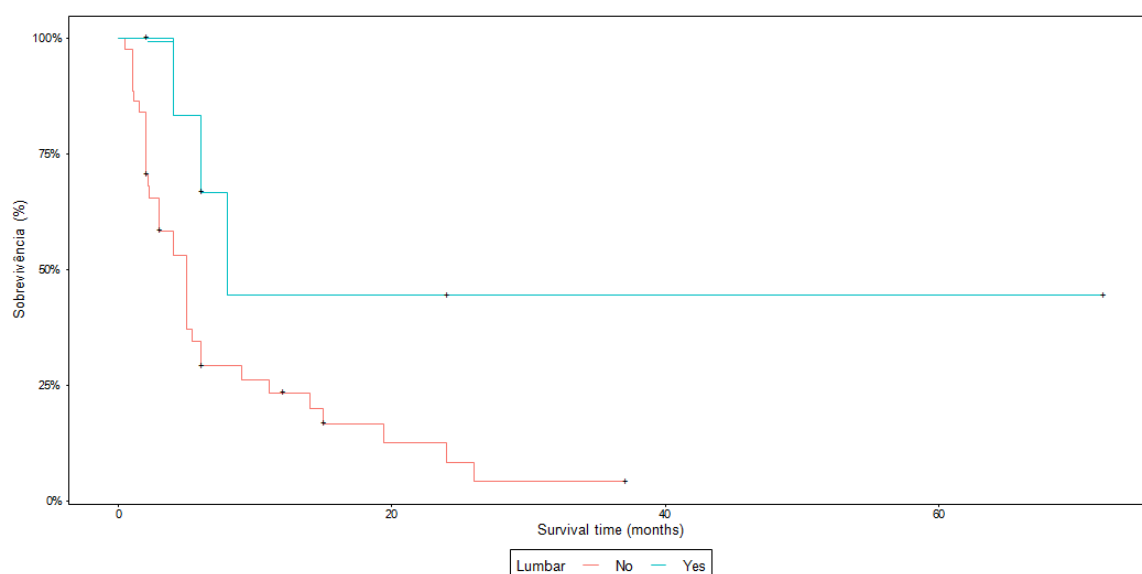
Tabela 6. Sintomas MICM

Sintomas	Sint	Prev	%
Par			7
esia	35	0%	
Per			2
da de esfíncter	15	8	
Par			2
estesia	15	8	
			2
Dor	14	6	
Par			1
aplegia	10	2	
Atax			4
ia	3		
Hlp			4
erstesia	3		

Quanto à localização das metástases intramedulares, 33% (33/63) foram torácicas; 24% (33/63) cervical e 16% (21/63) lombar, conforme se mostra na tabela 7. Foi observado que a localização lombar teve associação com melhor sobrevida, comparadas às outras localizações, conforme mostra Figura 3.

Tabela 7. Localização da MICM

Localização	Local	Número	%
Cervical	Cerv	2	3
	ical	4	8
Tórax	Torá	3	5
	cica	3	2
Lombar	Lom	1	2
	bar	6	5

**Figura 3.** Localização lombar vs sobrevida ( $p = 0.0399$ ).

Os receptores tumorais foram descritos em apenas 19 dos 75 pacientes (25%). Receptor de estrogênio foi positivo em 11/18 (61%) pacientes; 10/15 (67%) foram positivos para receptor de progesterona (PR+); 4/12 (33%) foram negativos para receptor de fator de crescimento epidérmico (HER-2).

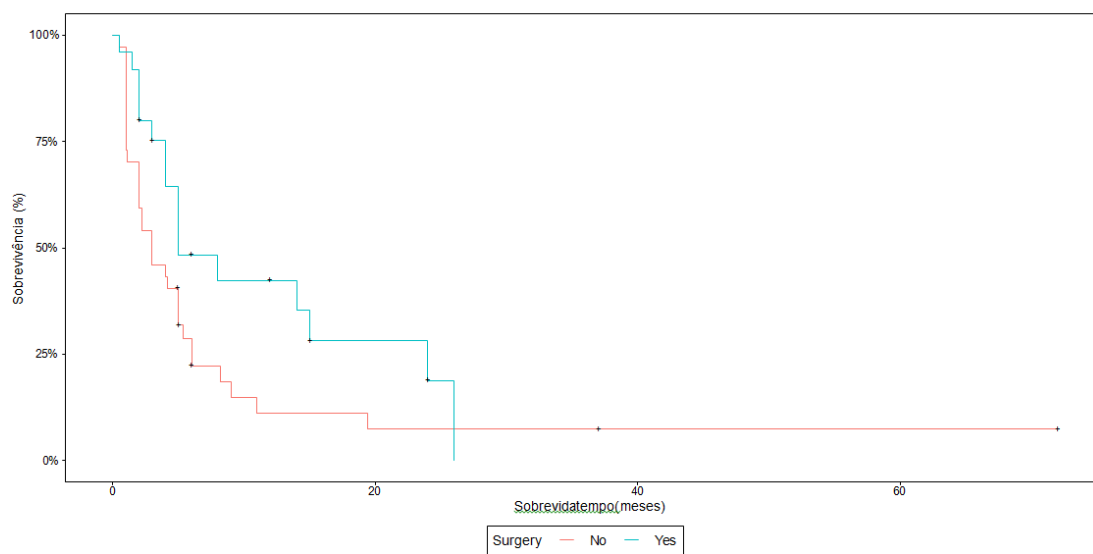
O tratamento utilizado foi descrito em 63/75 (84%) pacientes. A Radioterapia foi empregada em 43/69 (62%), sendo 9/69 deles radiocirurgia (13%). Vinte e cinco pacientes (36%) foram submetidos à cirurgia, e somente 12/69 pacientes (17%) a quimioterapia (Tabela 8).

Tabela 8. Estratégias de tratamento MICM

	N	%
<b>Cirurgia</b>		
Sim	25	36
Não	44	62
<b>Radioterapia</b>		
Sim	43	62
Não	30	43
<b>Radiocirurgia</b>		
Sim	9	13
Não	60	87
<b>Quimioterapia</b>		
Sim	12	17
Não	57	83
<b>Corticóide</b>		
Sim	18	35
Não	51	74

A cirurgia mostrou estar associada a melhor sobrevida, conforme mostrado na figura 4.

**Figura 4:** Estimador de Kaplan-Meier da variável tempo de sobrevida (meses) pela variável Cirurgia ( $p = 0.0494$ ).



## 5. Discussão

A metástase intramedular (MI), era raramente detectada na era da mielografia. Nesta época, o diagnóstico era de uma massa tumoral na medula, que produzia um edema significativo. O primeiro caso descrito na literatura foi em 1907. E outros nove pacientes, tiveram o diagnóstico *post mortem*, através de autópsia, sendo o último caso descrito em 1987.

Mas com os avanços dos exames de imagem, em particular da ressonância magnética, o diagnóstico da MICM passou a ser frequente. Neste trabalho, as MICM foram detectadas por ressonância magnética em 86% as pacientes (64/74).

Vemos que as publicações se concentram no período de 2009 a 2013. A idade foi descrita em 99% dos trabalhos. A idade variou de 32 a 77 anos, com média de 50 anos.

De forma curiosa, 1/74 paciente (0,1%), que teve o diagnóstico de metástase intramedular por câncer de mama, era do sexo masculino (ZEBROWSKI et al., 2010).

A maioria das pacientes teve um intervalo longo entre o diagnóstico de câncer de mama e a MI, sendo que a média foi de 44 meses. Mas uma vez diagnosticado, o tempo de sobrevida entre o diagnóstico de MICM e o óbito reduz significativamente, para uma média de 8,2 meses. Portanto, esse diagnóstico parece estar associado a um prognóstico mais reservado, sugestivo de uma doença mais agressiva.

O diagnóstico de metástase cerebral ocorreu em 66% das pacientes, compatível com uma apresentação clínica mais agressiva. Estes dados são compatíveis com a literatura, onde Sung et al. (2013) e Hashii et al. (2011) encontraram 61% e 78% de metástase cerebral concomitante, respectivamente.

O diagnóstico de metástases em outros sítios, além da intramedular e cerebral, esteve presente em 49%, o que configura doenças mais avançadas.

Nessa revisão, a medula torácica foi a mais frequentemente acometida, de 44%, semelhante aos dados de Diehn et al. (2015); Rykken et al. (2013) e Payer et al. (2015), possivelmente por ser a região mais extensa, seguida da região cervical de 32% e lombar de 16%. Foi observado que a localização lombar teve associação com melhor sobrevida, comparadas às outras localizações.

Quando a MICM é o único sítio de metástase, seu diagnóstico diferencial com um segundo primário de medula, torna-se um desafio.

Mas de uma maneira geral, o quadro clínico de um tumor intramedular



primário difere de um tumor metastático. A duração de um glioma intramedular varia de 1 a 10 anos em cerca de 80%. A atrofia muscular e fasciculação são mais comuns nos tumores primários. Diferente da rápida evolução das metástases intramedulares, que acompanham a progressão da doença sistêmica. Na MI, a assimetria da disfunção motora é mais comum. Paresia e dor são vistos frequentemente nos tumores primários e metastáticos (GUIDETTI; FORTUNA, 19175). Nessa revisão, o sintoma mais comum foi paresia (70%), seguido de perda do tônus esfinteriano, parestesia e dor, que foi 28%, 28% e 26%, respectivamente.

Os marcadores tumorais foram relatados em um número limitado de pacientes, e apesar de ser um fator prognóstico importante no câncer de mama, seu impacto na sobrevida não pode ser avaliado adequadamente.

O tratamento da MICM baseia-se em estudos retrospectivos e não existe um consenso. Mas de acordo com a maioria dos trabalhos, a preservação da função motora deve ser o principal objetivo (JAYAKUMAR et al., 2020).

As três principais modalidades de tratamento na MICM são: cirurgia, radioterapia (RT), e/ou tratamento sistêmico. A ressecção microcirúrgica foi inicialmente descrita em 1987 (RYKKEN et al., 2013). A principal função da cirurgia é a descompressão e obtenção de material para diagnóstico histológico. As MI são frequentemente bem circunscritas, císticas e encapsuladas. O componente cístico facilita a remoção cirúrgica porque frequentemente alcançam a superfície da medula espinhal. Portanto, podem ser removidas sem ruptura da estrutura neural normal. Mas por conta dos déficits neurológicos, ela é realizada em casos selecionados. A cirurgia não deve ser realizada em casos avançados de paraplegia completa, por não trazer benefício na reversão dos sintomas. Mas se diagnosticada precocemente, a cirurgia pode ter um papel na preservação do status neurológico.

Na nossa série, a cirurgia foi realizada em somente 36% das pacientes foram operadas, sendo 12% de forma exclusiva. Habitualmente, em doenças mais avançadas, com metástase cerebral e visceral concomitantes, as cirurgias são menos realizadas. A cirurgia mostrou estar associada a melhor sobrevida. Entretanto, esses melhores resultados cirúrgicos podem ser reflexo de pacientes selecionadas, com doença sistêmica controlada, de menor volume metastático, bom estado geral e com melhor chance de sobrevida após tratamento.

Muitos autores favorecem a radioterapia, entretanto, em função da raridade da MICM, não existem estudos controlados comparando cirurgia versus radioterapia.

A radioterapia pode ser feita com fracionamento convencional ou com dose única (radiocirurgia), com finalidade exclusiva ou pós-operatória. E tem como objetivo redução do crescimento e volume tumoral, prevenindo déficits neurológicos futuros, sendo pouco efetivo em estados avançados, como paraplegia. No atual estudo, a radioterapia foi o tratamento mais realizado, em 75% dos pacientes, de forma exclusiva ou após a cirurgia. Já a radiocirurgia, foi realizada em uma minoria dos pacientes, cerca de 13% dos pacientes.

Apesar da quimioterapia ser um tratamento muito eficaz no câncer de mama metastático, na apresentação intramedular, ela é limitada pois não atravessa a barreira hematoencefálica, com pouco impacto na sobrevida (KALITA O. et al, 2011). Nesse estudo, somente 17% fizeram tratamento sistêmico para MICM.

Outro tratamento descrito é o corticóide, nesse trabalho, realizada em 69% dos pacientes. Ele oferece um tempo adicional até a realização do tratamento definitivo, controla ou minimiza o edema após cirurgia ou radioterapia (GASSER et al., 2001). Ele deve ser usado temporariamente, associado a outras modalidades terapêuticas. Pode aliviar a dor, os sintomas de compressão medular de rápida evolução, retardar a deterioração neurológica, reduzindo edema local, restaurando a normalidade da barreira sanguínea espinhal, porém sem prolongar sobrevida. Atualmente, muito combinada com outras modalidades de tratamento.

Nosso estudo é a única revisão sistemática sobre MICM. As limitações de nossa revisão são em grande parte devido ao viés inerente à série de casos. Os estudos elegíveis em nossa análise tinham limitações metodológicas, incluindo, em alguns deles, tamanhos de amostra pequenos.

Devido ao tamanho da amostra ou relatórios limitados, foi impossível de controlar para fatores que poderiam ter tido um efeito sobre a taxa de recorrência, como a habilidade do cirurgião, como na artroscopia, recorrência na inscrição no estudo, carga de doença DPVNS e tratamento em um ortopédico centro de oncologia.

Também excluímos de nossa análise quinze artigos devido à incapacidade de extrair dados sobre os participantes (referências no Apêndice 3).

A força da inferência é, portanto, limitada. Grandes estudos prospectivos observacionais ou comparativos de longo prazo, com foco na taxa de recorrência e função, são necessários para reduzir o viés e avaliar melhor a melhor maneira de gerenciamento da MICM.

## 6. Conclusão

A MICM é uma apresentação clínica incomum, e tem sido associada à baixa expectativa de vida, e com frequência, a déficit neurológico severo. O manejo terapêutico da MICM é desafiador. E o prognóstico depende do estado geral da paciente, da biologia tumoral, do volume de doença metastática, da estratégia de tratamento, da disponibilidade dos recursos diagnósticos e do tempo de início do tratamento.

O melhor conhecimento sobre MICM, como características clínicas e evolução, pode nos ajudar a conduzir de maneira mais satisfatória esses pacientes.

Por tratar-se de uma apresentação incomum, os dados desta revisão são passíveis de vieses, pois todos os estudos são retrospectivos, o N é pequeno, onde muitos deles têm informações incompletas, como marcadores tumorais, tempo de sobrevida, tamanho da metástase e evolução da doença. E ensaios clínicos randomizados para responder essa pergunta crucial são difíceis de serem realizadas, pela dificuldade do recrutamento.

Mas um estudo pode se concentrar em pacientes de alto risco (com envolvimento linfonodal e múltiplos órgãos, sensitivo motor, autonômico e sintomas de dor focal e marcadores conhecidos por indicar a agressividade e natureza do tumor, como triplo negativo, HER2+).

O diagnóstico precoce e a rápida introdução do tratamento podem contribuir de forma significativa para minimizar sequelas neurológicas e melhorar evolução funcional, sem influenciar na sobrevida global.

Portanto, cada caso deve ser avaliado de forma individual, preferencialmente por uma equipe multidisciplinar, envolvendo a oncologia clínica, a neurocirurgia, a neurorradiologia e a radioterapia, que são fundamentais para a decisão do melhor tratamento.

## 7. Referências bibliográficas

AIELLO, D. et al. Surprising complete response of intramedullary spinal cord metastasis from breast cancer: a case report and literature review. **Tumori**, v. 103, n. Suppl. 1, p. e28-e30, 2017. 10.5301/tj.5000647

ALLEN, C. L. A case of carcinoma of the spinbal cord. **Journal of the American Medical Association**, v. 48, n. 10, p. 872-873, 1907. 10.1001/jama.1907.25220360030002

ASANIN, B.; GOLUBOVIS, M. Intramedullary spinal cord metastasis in breast carcinoma. **Serbian Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 10, n. 3, p. 109-111, 2009.

BASARAN, R. et al. Spinal intramedullary metastasis of breast cancer. **Case Reports in Medicine**, v. 2014, n., p. 583282, 2014. 10.1155/2014/583282

BERNATZ, J. T.; ANDERSON, P. A. Thirty-day readmission rates in spine surgery: systematic review and meta-analysis. **Neurosurgical Focus**, v. 39, n. 4, p. E7, 2015. 10.3171/2015.7.Focus1534

BIZZOZERO, L. et al. Intramedullary spinal cord metastasis: case report. **Journal of Neurosurgical Science**, v. 38, n. 3, p. 193-195, 1994.

BUCHHOLZ, F. Casuistischer Beitrag zur Kenntniss der Carcinome des Centralnervensystems. In: WERNICKE, C.; ZIEHEN, T. (ed.). **Monatsschrift fur Psychiatrie und Neurologie**. Berlin: Karger, 1897. cap., p. 183-190

CASTANON, C. et al. Intramedullary metastases: A diagnostic challenge. **Oncologia**, v. 22, n. 7, p. 49-53, 1999.

CHEN, Y. J.; FAN, F. S.; CHEN, P. M. Intramedullary spinal cord metastasis: a case report. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)**, v. 56, n. 1, p. 58-61, 1995.

CHIANG, J. Y.; CHEN, D. C. Drop metastasis seeding the intramedullary conus medullaris in a patient with breast cancer and brain metastasis. **Journal of General Practice**, v. 1, n. 3, p. 1000119, 2013. 10.4172/2329-9126.1000119

CHOI, H. C. et al. Two separate episodes of intramedullary spinal cord metastasis in a single patient with breast cancer. **Journal of the Korean Neurosurgical Society**, v. 48, n. 2, p. 162-165, 2010. 10.3340/jkns.2010.48.2.162

CONNOLLY, E. S., JR. et al. Intramedullary spinal cord metastasis: report of three cases and review of the literature. **Surgical Neurology**, v. 46, n. 4, p. 329-337; discussion 337-328, 1996. 10.1016/s0090-3019(96)00162-0

COSTIGAN, D. A.; WINKELMAN, M. D. Intramedullary spinal cord metastasis. A clinicopathological study of 13 cases. **Journal of Neurosurgery**, v. 62, n. 2, p. 227-233, 1985. 10.3171/jns.1985.62.2.0227

DAM-HIEU, P. et al. Retrospective study of 19 patients with intramedullary spinal cord metastasis. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 111, n. 1, p. 10-17, 2009. 10.1016/j.clineuro.2008.06.019

DECKER, R. E. et al. Intramedullary spinal cord metastases treated by complete resection of tumor prior to radiotherapy and chemotherapy. Case report and review. **Spine (Phila Pa 1976)**, v. 12, n. 4, p. 393-395, 1987. 10.1097/00007632-198705000-00017

DIEHN, F. E. et al. Intramedullary spinal cord metastases: prognostic value of MRI and clinical features from a 13-year institutional case series. **AJNR American Journal of Neuroradiology**, v. 36, n. 3, p. 587-593, 2015. 10.3174/ajnr.A4160

DONMEZ, F. Y. Intramedullary metastasis of breast carcinoma. **Neurosurgery Quarterly**, v. 25, n. 4, p. 555-557, 2015. 10.1097/WNQ.0000000000000112

DUNNE, J. W.; HARPER, C. G.; PAMPHLETT, R. Intramedullary spinal cord metastases: a clinical and pathological study of nine cases. **Quarterly Journal of Medicine**, v. 61, n. 235, p. 1003-1020, 1986.

EDELSON, R. N.; DECK, M. D.; POSNER, J. B. Intramedullary spinal cord metastases. Clinical and radiographic findings in nine cases. **Neurology**, v. 22, n. 12, p. 1222-1231, 1972. 10.1212/wnl.22.12.1222

EHRET, F. et al. Image-guided robotic radiosurgery for the management of intramedullary spinal cord metastases-a multicenter experience. **Cancers**, v. 13, n. 2, p. 1-10, 2021. 10.3390/cancers13020297

ELIBE, E. et al. Stereotactic radiosurgery for malignant intradural and intramedullary tumors of the spine. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 101, n. 2, p. E25, 2018.

FINDLAY, J. M. et al. Microsurgical resection of solitary intramedullary spinal cord metastases. **Neurosurgery**, v. 21, n. 6, p. 911-915, 1987. 10.1227/00006123-198712000-00022

FREDERICKS, R. K.; ELSTER, A.; WALKER, F. O. Gadolinium-enhanced MRI: a superior technique for the diagnosis of intraspinal metastases. **Neurology**, v. 39, n. 5, p. 734-736, 1989. 10.1212/wnl.39.5.734

GARCIA, R. et al. Robotic Radiosurgery for the Treatment of Intramedullary Spinal Cord Metastases: A Case Report and Literature Review. **Cureus**, v. 8, n. 5, p. e609, 2016. 10.7759/cureus.609

GASSER, T. G. et al. Spinal intramedullary metastases. Report of two cases and review of the literature. **Neurosurgical Review**, v. 24, n. 2-3, p. 88-92, 2001. 10.1007/pl00014587

GILARDI, L. et al. Intramedullary spinal cord metastases from breast cancer: detection with (18)F-FDG PET/CT. **Ecancermedicalscience**, v. 7, n., p. 329, 2013. 10.3332/ecancer.2013.329

GREM, J. L.; BURGESS, J.; TRUMP, D. L. Clinical features and natural history of intramedullary spinal cord metastasis. **Cancer**, v. 56, n. 9, p. 2305-2314, 1985. 10.1002/1097-0142(19851101)56:9<2305::aid-cnrcr2820560928>3.0.co;2-x

GUIDETTI, B.; FORTUNA, A. Differential diagnosis of intramedullary and extramedullary tumors. In: VINKEN, P. J.; BRUYN, G. W. (ed.). **Handbook of Clinical Neurology**. Amsterdam: North Holland, 19175. cap., p. 51-75

HASHII, H. et al. Radiotherapy for patients with symptomatic intramedullary spinal cord metastasis. **Journal of Radiation Research**, v. 52, n. 5, p. 641-645, 2011. 10.1269/jrr.10187

HRABALEK, L. et al. Intramedullary spinal cord and cauda equina metastasis of breast carcinoma: case report. **Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia**, v. 154, n. 2, p. 175-177, 2010. 10.5507/bp.2010.027

HSU, K. C. et al. Conus medullaris metastasis in breast cancer: report of a case and a review of the literature. **Surgery Today**, v. 43, n. 8, p. 910-914, 2013. 10.1007/s00595-012-0289-3

ISLA, A. et al. Intramedullary spinal cord metastasis. A case report. **Journal of Neurosurgical Science**, v. 44, n. 2, p. 99-101, 2000.

JAYAKUMAR, N. et al. Perineural invasion in intramedullary spinal cord metastasis. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, v. 102, n. 5, p. e94-e96, 2020. 10.1308/rcsann.2020.0009

JELLINGER, K. et al. Intramedullary spinal cord metastases. **Journal of Neurology**, v. 220, n. 1, p. 31-41, 1979. 10.1007/bf00313146

KALAYCI, M. et al. Intramedullary spinal cord metastases: diagnosis and treatment - an illustrated review. **Acta Neurochirurgica (Wien)**, v. 146, n. 12, p. 1347-1354; discussion 1354, 2004. 10.1007/s00701-004-0386-1

KALITA, O. Current insights into surgery for intramedullary spinal cord metastases: a literature review. **International Journal of Surgical Oncology**, v. 2011, n., p. 989506, 2011. 10.1155/2011/989506

KOKKALI, S. et al. An unusual case of intramedullary spinal cord metastasis from breast cancer. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 29, n., p. A181-A182, 2019. 10.1136/ijgc-2019-ESGO.273

KOSMAS, C. et al. Intramedullary spinal cord metastases in breast cancer: report of four cases and review of the literature. **Journal of Neurooncology**, v. 71, n. 1, p. 67-72, 2005. 10.1007/s11060-004-9177-z

KOSMAS, C. et al. Intramedullary spinal cord metastases in breast carcinoma: report of two cases and review of the literature. **Journal of Chemotherapy**, v. 14, n. 6, p. 631-634, 2002. 10.1179/joc.2002.14.6.631

LEE, S. S. et al. Intramedullary spinal cord metastases: a single-institution experience. **Journal of Neurooncology**, v. 84, n. 1, p. 85-89, 2007. 10.1007/s11060-007-9345-z

LIM, S. H.; PUVAN, K. Intramedullary spinal cord metastasis. **Annals of the Academy of Medicine Singapore**, v. 18, n. 3, p. 324-325, 1989.

MACNAUGHTON-JONES, H. Malignant Tumour in the Spinal Meninges, with Invasion of the Cord; secondary to Carcinoma of the Mammary Gland, with other Metastases. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 2, n. Clin Sect, p. 176-184, 1909.

MASTAGLIA, F. L.; KAKULAS, B. A. Intramedullary spinal cord metastasis from mammary carcinoma. **Paraplegia**, v. 8, n. 1, p. 14-18, 1970. 10.1038/sc.1970.3

MOFFIE, D.; STEFANKO, S. Z. Intramedullary metastasis. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 82, n. 3, p. 199-202, 1980. 10.1016/0303-8467(80)90037-2

MOOLA, S. et al. Systematic reviews of etiology and risk: Critical appraisal checklists for case reports In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (ed.). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. Adelaide: JBI, 2022a. cap. 7.4, p.

MOOLA, S. et al. Systematic reviews of etiology and risk: Critical appraisal checklists for case series. In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (ed.). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. Adelaide: JBI, 2022b. cap. 7.3, p. 1-7

MUT, M.; SCHIFF, D.; SHAFFREY, M. E. Metastasis to nervous system: spinal epidural and intramedullary metastases. **Journal of Neurooncology**, v. 75, n. 1, p. 43-56, 2005. 10.1007/s11060-004-8097-2

OGINO, M. et al. Successful removal of solitary intramedullary spinal cord metastasis from colon cancer. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 104, n. 2, p. 152-156, 2002. 10.1016/s0303-8467(02)00004-5

OZTURKER, C. et al. Breast cancer presenting with intramedullary cervical spinal cord metastasis. **Spine Journal**, v. 16, n. 7, p. e463-464, 2016. 10.1016/j.spinee.2016.01.018

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **British Medical Journal**, v. 372, n., p. n71, 2021. 10.1136/bmj.n71

PAYER, S. et al. Intramedullary spinal cord metastases: an increasingly common diagnosis. **Neurosurgical Focus**, v. 39, n. 2, p. E15, 2015a. 10.3171/2015.5.Focus15149

\_\_\_\_\_. Intramedullary spinal cord metastases: an increasingly common diagnosis. **Neurosurg Focus**, v. 39, n. 2, p. E15, 2015b. 10.3171/2015.5.Focus15149

POTTI, A. et al. Intramedullary spinal cord metastases (ISCM) and non-small cell lung carcinoma (NSCLC): clinical patterns, diagnosis and therapeutic considerations. **Lung Cancer**, v. 31, n. 2-3, p. 319-323, 2001. 10.1016/s0169-5002(00)00177-x

ROSTAMI, R. et al. Intramedullary metastasis in breast cancer--a comprehensive literature review. **Journal of Neurology Science**, v. 332, n. 1-2, p. 16-20, 2013. 10.1016/j.jns.2013.05.032

RYKKEN, J. B. et al. Intramedullary spinal cord metastases: MRI and relevant clinical features from a 13-year institutional case series. **AJNR American Journal of Neuroradiology**, v. 34, n. 10, p. 2043-2049, 2013. 10.3174/ajnr.A3526

SCHIFF, D.; O'NEILL, B. P. Intramedullary spinal cord metastases: clinical features and treatment outcome. **Neurology**, v. 47, n. 4, p. 906-912, 1996. 10.1212/wnl.47.4.906

SCHWECHHEIMER, K.; LEMMINGER, J. M. Intramedullary metastases: report of 4 cases and review of the literature. **Clinical Neuropathology**, v. 4, n. 1, p. 28-37, 1985.

SHIN, D. A. et al. Stereotactic spine radiosurgery for intradural and intramedullary metastasis. **Neurosurgical Focus**, v. 27, n. 6, p. E10, 2009. 10.3171/2009.9.Focus09194

STRANJALIS, G.; TORRENS, M. J. Successful removal of intramedullary spinal cord metastasis: case report. **British Journal of Neurosurgery**, v. 7, n. 2, p. 193-195, 1993. 10.3109/02688699309103478

STRICKLAND, B. A. et al. The surgical treatment of metastatic spine tumors within the intramedullary compartment. **Journal of Neurosurgery. Spine**, v. 28, n. 1, p. 79-87, 2018. 10.3171/2017.5.Spine161161

SUNG, W. S. et al. Intramedullary spinal cord metastases: a 20-year institutional experience with a comprehensive literature review. **World Neurosurgery**, v. 79, n. 3-4, p. 576-584, 2013. 10.1016/j.wneu.2012.04.005

VEERAVAGU, A. et al. CyberKnife stereotactic radiosurgery for the treatment of intramedullary spinal cord metastases. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 19, n. 9, p. 1273-1277, 2012. 10.1016/j.jocn.2012.02.002

VILLEGAS, A. E.; GUTHRIE, T. H. Intramedullary spinal cord metastasis in breast cancer: clinical features, diagnosis, and therapeutic consideration. **Breast Journal**, v. 10, n. 6, p. 532-535, 2004. 10.1111/j.1075-122X.2004.21531.x



WATANABE, M. et al. Intramedullary spinal cord metastasis: a clinical and imaging study of seven patients. **Journal of Spinal Disorders & Techniques**, v. 19, n. 1, p. 43-47, 2006. 10.1097/01.bsd.0000188661.08342.2a

WILSON, D. A. et al. Survival and functional outcome after surgical resection of intramedullary spinal cord metastases. **World Neurosurgery**, v. 77, n. 2, p. 370-374, 2012. 10.1016/j.wneu.2011.07.016

WINKELMAN, M. D.; ADELSTEIN, D. J.; KARLINS, N. L. Intramedullary spinal cord metastasis. Diagnostic and therapeutic considerations. **Archives of Neurology**, v. 44, n. 5, p. 526-531, 1987. 10.1001/archneur.1987.00520170054022

WU, F. Z. Intramedullary spinal metastasis from breast cancer. **Archives of Neurology**, v. 67, n. 3, p. 360-361, 2010. 10.1001/archneurol.2010.13

ZEBROWSKI, A. et al. Intramedullary spinal cord metastases in breast cancer are associated with improved longer-term systemic control. **Future Oncology**, v. 6, n. 9, p. 1517-1519, 2010. 10.2217/fon.10.118

### APÊNDICE 1. Cartas para os autores

AUTOR	REFERÊNCIA	E-MAIL
Ehret F, Senger C, Et al.	Ehret, F.et al. Image-Guided Robotic Radiosurgery for the Management of Intramedullary Spinal Cord Metastases: A Multicenter Experience. <i>Cancers</i> 2021, 13, 297. <a href="https://doi.org/10.3390/cancers13020297">https://doi.org/10.3390/cancers13020297</a>	felix.ehret@charite.de Outra autora do mesmo <i>paper</i> .  carolin.senger@charite.de
Elibe E, Boyce-Fappiano D, Ryu S, Siddiqui MS, Lee I, Rock J, Siddiqui F	Elibe E, Boyce-Fappiano D, Ryu S, Siddiqui MS, Lee I, Rock J, Siddiqui F. Stereotactic radiosurgery for primary tumors of the spine and spinal cord†. <i>J Radiosurg SBRT</i> . 2018;5(2):107-113.	fsiddiq2@hfhs.org

## APÊNDICE 2. Extrato da planilha de extração de dados

Authors name/Year	Number BC/All	Mean Age (years)	Dx por autopsia	Dx por RNM	Dose Total (Gy)	Fração (Gy)	cervical	toracica	lombar	CONE	Brain metastasis
135 Jellinger K et al. 1979	1/7	48	1	0	NA	NA	0	1	0	0	0
	1/7	NA	1	0	NA	NA	1	0	0	0	NA
216 Moffie D et al. 1980	1/4	60	1	0	NA	NA	0	1	0	0	NA
60 Costigan D et al. 1985	1/13	59	1	0	NA	NA	0	0	1	0	NA
099Grem J et al. 1985	1/5	36	1	0	NA	NA	0	1	1	0	1
288 Schwecheimer et al. 1985	1/4	51	1	0	NA	NA	1	0	0	0	1
00 Winkelman M et al. 1987	1/3	50	1	0	NA	NA	0	0	1	0	NA
087Gasser TG et al. 2001	1/2	45	0	1	NA	NA	0	1	0	0	0

MT outros sitios	Ataxia	hiperestesia	paresia	pain	Paresthesia	loss of sphincter tone	paraplegic	Symptoms	Interval (months)DX of BC to IMBCM	Survival registrado	Survival until death
NA	0	0	0	0	0	0	1	paraplegic	10	0	1
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10	NA	NA
0	0	0	0	0	0	1	0	below T4, loss of sphincter tone	NA	NA	NA
1	0	0	0	0	0	0	0	sem sintomas	NA	NA	NA
NA	0	0	1	0	1	0	1	Paresthesia in the LE, muscle weakness, flaccid paralysis, loss of sensory disturbance, quadriplegia	8	NA	NA
1	0	0		0	1	0	1	Unable to walk, saddle hypesthesia	52	0	1
1	0	1	1	1	1	1	0	Unable to walk, saddle hypesthesia	11	0	1

Survival time (months) registrado	steroid	radiotherapy	surgery	QT	radiocirurgia	Treatment	RE	RP	HER2	NA	Luminal /HER2	post-intervention clinical condition
1	1	0	0	0	0	steroid	NA	NA	NA	1	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
3	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	1	NA	NA
4	0	0	0	0	0	No	NA	NA	NA	0	NA	NA
1	0	1	0	0	0	Radiotherapy	NA	NA	NA	1	NA	NA

### APÊNDICE 3. Artigos excluídos

Artigos excluídos na fase de identificação dos estudos através de bases de dados e registros

MOTIVO	REFERÊNCIA
MT extramedular concomitante	MACKEL, C. E., ALSIDEIRI, G., PAPAVALASSILIOU, E. Intramedullary-extramedullary breast metastasis to the caudal neuraxis two decades after primary diagnosis: case report and review of the literature. <b>World Neurosurgery</b> , v. 140, p. 26-31, 2020.
Não é MTIM	<p>CONNOLLY, E. S. JR. et al. Intramedullary spinal cord metastasis: report of three cases and review of the literature. <b>Surgical Neurology</b>, v. 46, n. 4, p. 329-337; discussion 337-328, 1996. 10.1016/s0090-3019(96)00162-0</p> <p>HOMMADI, M. et al. Intramedullary spinal cord metastases: Report of three cases and review of the literature. <b>Cancer Radiotherapy</b>, v. 25, n. 2, p. 169-174 2021.</p> <p>SCHLIENGER, M. [Radiotherapy of intramedullary and intradural metastases]. <b>Neurochirurgie</b>, v. 20, Suppl 2, p. 239-241, 1974</p>
Artigo em japonês/chinês	<p>AZAMI, Y. et al. [A Case of Emergency Radiotherapy for Intramedullary Spinal Cord Metastasis from Breast Cancer]. <b>Gan To Kagaku Ryoho</b>, v. 48, n. 5, p. 705-707, 2021.</p> <p>SUNG, W. S. et al. Intramedullary spinal cord metastases: a 20-year institutional experience with a comprehensive literature review. <b>World Neurosurgery</b>, v. 79, n. 3-4, p. 576-584, 2013. 10.1016/j.wneu.2012.04.005</p>
Sobreposição de dados	KOSMAS, C. et al. Intramedullary spinal cord metastases in breast carcinoma: report of two cases and review of the literature. <b>Journal of Chemotherapy</b> , v. 14, n. 6, p. 631-634, 2002. 10.1179/joc.2002.14.6.631
Dados insuficientes para a análise	<p>DIEHN, F. E. et al. Intramedullary spinal cord metastases: prognostic value of MRI and clinical features from a 13-year institutional case series. <b>AJNR. American Journal of Neuroradiology</b>, v. 36, n. 3, p. 587-593, 2015. 10.3174/ajnr.A4160</p> <p>EHRET, F. et al. Image-guided robotic radiosurgery for the management of intramedullary spinal cord metastases-a multicenter experience. <b>Cancers</b>, v. 13, n. 2, p. 1-10, 2021.</p>

10.3390/cancers13020297

ELIBE, E. D. et al. Stereotactic radiosurgery for malignant intradural and intramedullary tumors of the spine **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 99, n. 2, p. E512-E513, 2017.

ELIBE, E. D. et al. Stereotactic radiosurgery for malignant intradural and intramedullary tumors of the spine **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, 101(2): E25, 2018.

GARCIA, R. et al. Robotic radiosurgery for the treatment of intramedullary spinal cord metastases: a case report and literature review. **Cureus**, v. 8, n. 5, p. e609, 2016.  
10.7759/cureus.609

HRABALEK, L. et al. Intramedullary spinal cord and cauda equina metastasis of breast carcinoma: case report. **Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia**, v. 154, n. 2, p. 175-177, 2010. 10.5507/bp.2010.027

HRABALEK, L. et al. Intramedullary spinal cord metastasis in breast carcinoma: case report. **Neuro-Oncology**, v.11, n. 6, p. 937-938, 2009.

KAWAMOTO, T. et al. Intramedullary Spinal Cord Metastasis from breast cancer mimicking delayed radiation myelopathy: detection with (18)F-FDG PET/CT. **Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 50, n. 2, p. 169-70, 2016.

KURTZ, J. E. et al. [Value of MRI in the detection of spinal cord metastases. apropos of a case]. **Bulletin du Cancer**, v. 81, n. 9, p. 808-810, 1994.

LAUVIN, R. et al. [Isolated cervical intramedullary metastasis from breast cancer. Value of magnetic resonance imaging]. **Revue de Neurologie (Paris)**, v. 144, n. 1, p. 40-42, 1988.

LY, J. et al. Intramedullary spinal cord metastasis in malignancies: an institutional analysis and review **Onco Targets Therapy**, v. 12, p. 4741-4753, 2019.

MILELLA, D. et al. Spinal cord metastases: An MR study **Rivista di Neuroradiologia**, v. 8, n. 2, p. 235-240, 1995.

MUT, M.; SCHIFF, D.; SHAFFREY, M. E. Metastasis to nervous system: spinal epidural and intramedullary metastases. **Journal of Neurooncology**, v. 75, n. 1, p. 43-56, 2005.

ROSTAMI, R. et al. Systematic review of intramedullary metastases in breast cancer. **Neurology**, v. 80, n. 7, Supplement, P07-015, 2013.

	RYKKEN, J. B. et al. Intramedullary spinal cord metastases: MRI and relevant clinical features from a 13-year institutional case series. <b>AJNR American Journal of Neuroradiology</b> , v. 34, n. 10, p. 2043-2049, 2013.
--	---

Artigos excluídos na fase de Identificação de estudos através de outros métodos

Não é MICM	<p>BENDELL, J. et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. <b>Cancer</b>, v. 97, p. 2972-2977, 2003.</p> <p>BOOGERD, W. Central nervous system metastasis in breast câncer. Central nervous system metastasis in breast cancer. <b>Radiotherapy and Oncology</b>, v. 40, n. 1, p. 5-22, 1996.</p> <p>CHASON, J.; WALKER, F.; LANDERS, J. Metastatic carcinoma in the central nervous system and dorsal root ganglia. A prospective autopsy study. <b>Cancer</b>. 16(781-787), 1963.</p> <p>DAWOOD, S. et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. <b>Annals of Oncology</b>, v. 19, p. 1242-1248, 2008.</p> <p>DHAND, A.; DHALIWAL, G. Examining patient conceptions: a case of metastatic breast cancer in an African American male to female transgender patient. <b>Journal of General Internal Medicine</b>, v. 25, v. 2, p. 158-161, 2010.</p> <p>EDELSON, R.; DECK, M.; POSNER, J. Intramedullary spinal cord metastases: clinical and radiographic findings in nine cases. <b>Neurology</b>, v.22, p. 1222,1972.</p> <p>HIGASHI, H. et al. Seven cases of breast cancer recurrence limited to the central nervous system without other visceral metastases. <b>Breast Cancer</b>, v. 7, n. 2, p. 153-6, 2000.</p> <p>HILL, M. E. et al. Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. <b>British Journal of Cancer</b>, v. 68, n. 5, p. 969-973, 1993.</p> <p>JU, D. G. et al. Diagnosis and surgical management of breast cancer metastatic to the spine. <b>World Journal of Clinical Oncology</b>, v. 5, n. 3, p. 263, 2014.</p> <p>KAYA, R. et al. Intramedullary spinal cord metastasis: a rare and devastating complication of cancer--two case</p>
------------	---

reports. **Neurologia medico-chirurgica**, v. 43, p. 612-615, 2003.

KOELLER, K., ROSENBLUM, R.; MORRISON, A. Neoplasms of the spinal cord and filum terminale: radiologic-pathologic correlation. **Radiographics**, v. 20, p. 1721-1749, 2000.

LANDRENEAU, F. E. et al. Diagnosis and management of spinal metastases from breast cancer. **Journal of Neuro-oncology**, v. 23, n. 2, p. 121-134, 1995.

LEE, Y. T. N. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. **Journal of Surgical Oncology**, v. 23, n. 3, p. 175-180; 1983.

LENZ, M.; FRED, J. R. Metastasis to skeleton, brain and spinal cord from cancer of the breast and effect of radiotherapy. **Annals of Surgery**, v. 93, n. 1, p. 278-293, 1931.

PEART, O. Metastatic breast cancer. **Radiologic technology**, v. 88, n. 5, p. 519M-539M, 2017.

PHILLIPS, K. et al. Regression of an intramedullary spinal cord metastasis with a checkpoint inhibitor: a case report. **CNS oncology**, v. 6, p. 275-280, 2017.

Rades, D., Douglas, S. and Schild, S. 2013A validated survival score for breast cancer patients with metastatic spinal cord compression, 2013.

RADES, D. et al. Prognostic factors in a series of 504 breast cancer patients with metastatic spinal cord compression. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 188, n. 4):340-345, 2012.

SCIUBBA, D. M. A systematic review of clinical outcomes and prognostic factors for patients undergoing surgery for spinal metastases secondary to breast cancer. **Global Spine Journal**, v. 6, n. 5, p. 482-496, 2016.

SHEHADI, J. A. et al. Surgical treatment strategies and outcome in patients with breast cancer metastatic to the spine: a review of 87 patients. **European Spine Journal**, v. 16, N. 8, P. 1179-1192, 2007.

SOLOMAYER, E.-F. et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 59, n. 3, p. 271-278, 2000.

STEVANOVIC, A.; LEE, P.; WILCKEN, N. Metastatic breast cancer. **Australian Family Physician**, v. 35, n. 5, p. 309-312, 2006.

SUTTER, B. et al. Treatment options and time course for intramedullary spinal cord metastasis: report of three cases

	<p>and review of the literature. <b>Neurosurgical Focus</b>, v. 4, p. e3, 1998.</p> <p>ULMAR, B. et al. The Tokuhashi score: significant predictive value for the life expectancy of patients with breast cancer with spinal metastases. <b>Spine</b>, v. 30, n. 19, p. 2222-2226, 2005.</p> <p>WALCOTT, B. P. et al. Surgical treatment and outcomes of metastatic breast cancer to the spine. <b>Journal of Clinical Neuroscience</b>, v. 18, n. 10, p. 1336-1339, 2011.</p> <p>WEIL, R. et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system. <b>The American Journal of Pathology</b>, v. 167, p. 913-920, 2005</p> <p>WHITLOCK, J. et al. Imaging of metastatic breast cancer: distribution and radiological assessment at presentation. <b>Clinical Oncology</b>, v. 13, n. 3, p. 181-186, 2001.</p> <p>ZADNIK, P. L. et al. Prolonged survival following aggressive treatment for metastatic breast cancer in the spine. <b>Clinical &amp; Experimental Metastasis</b>, v. 31, n. 1, p. 47-55, 2014.</p>
<p>Não preenche dados suficientes</p>	<p>HRABALEK, L. Intramedullary spinal cord metastases: review of the literature. <b>Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia</b>, v. 154, p. 117-122, 2010.</p> <p>KALAYCI, M. et al. Intramedullary spinal cord metastases: diagnosis and treatment - an illustrated review. <b>Acta Neurochirurgica</b>, v. 146, p. 1347-1354, 2004.</p>



## ANEXO I. JBI Critical Appraisal Checklist for Cases Reports

### JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Does the case report provide takeaway lessons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---



---

## ANEXO II. JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

### JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---



---