

# Nodal Burden and Oncologic Outcomes in Patients With residual Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy (ypN0i+): The OPBC-05 / ICARO Study

## Carga Nodal e Resultados Oncológicos em Pacientes com Células Tumoriais Residuais Isoladas Após Quimioterapia Neoadjuvante (ypN0i+): Estudo ICARO / OPBC-05

Giacomo Montagna, MD

Linfonodo sentinela com Células Tumoriais Isoladas (ITC) após quimioterapia neoadjuvante (NAC) ocorrem em cerca de 1,5% de todas as pacientes submetidas a este tratamento. A probabilidade de encontrar linfonodos positivos adicionais no esvaziamento axilar e o manejo adequado da axila nestas pacientes ainda não está claro. Apesar de não ser consenso a omissão do esvaziamento axilar (EA) nestas pacientes, estudos apontam um aumento desta conduta na prática clínica.

Este artigo apresenta dados da vida real de uma grande coorte com o objetivo de determinar

qual é a probabilidade de comprometimento metastático de linfonodos adicionais em pacientes cujo linfonodo sentinela foi positivo para ITC.

End point primário:

- Taxa de recorrência axilar (isolada ou em combinação com recorrência a distância) em 3 anos
- End points secundários:
  - Taxa de recorrência axilar isolada em 3 anos
  - Taxa de recorrência invasiva (locorregional ou a distância)
  - Proporção de linfonodos adicionais positivos no grupo esvaziamento axilar

A população estudada foi uma coorte do Oncoplastic Breast Consortium (OPBC) de 62 centros especializados em tratamento de câncer localizados em 18 países.

Foram incluídas pacientes com cT1-4 N0-3 tratadas com quimioterapia neoadjuvante entre março de 2008 a maio de 2022, e foram analisadas 583 pacientes com ITC no linfonodo sentinela, das quais 31,2% (n = 182) realizaram EA e 68,8% (n = 401) não o fizeram.

Nas pacientes cN0 foi permitido BLS com traçador único, podendo ser azul patente, tecnécio, clip (TAD) ou semente de iodo radioativo (MARI). Para pacientes cN+ foi mandatório o uso de duplo agente marcador.

Tipo de procedimento axilar nas pacientes cN+ (duplo marcador mandatório):

	BLS	TAD	MARI
cN+	58%	34%	8%

As pacientes cN+ que fizeram TAD ou MARI tiveram menor taxa de EA comparado com as que realizaram BLS com azul patente e tecnécio (26% versus 42%,  $p < 0.001$ )

O número de Linfonodos Sentinela removidos foi significativamente menor no grupo EA versus grupo sem esvaziamento (2,8 versus 3,5,  $p < 0.001$ ).

O número médio de LS com ITC foi semelhante nos 2 grupos (n = 1,2).

	ITC	Micrometastase	Macrometastase
55 (30%)	32 (18%)	13 (7%)	9 (5%)

LINFONODOS ADICIONAIS POSITIVOS NO GRUPO EA (N = 182) FIG. 1 (A)

Número de linfonodos adicionais positivos:

	1 LND	2 LNDs	3 LNDs	≥ 4 LNDs
ITC (32)	18 (56%)	7 (22%)	5 (16%)	2 (6%)
Microm. (13)	3 (23%)	2 (15%)	4 (31%)	4 (31%)
Macrom. (9)	5 (56%)	3 (33%)	0	1 (11%)

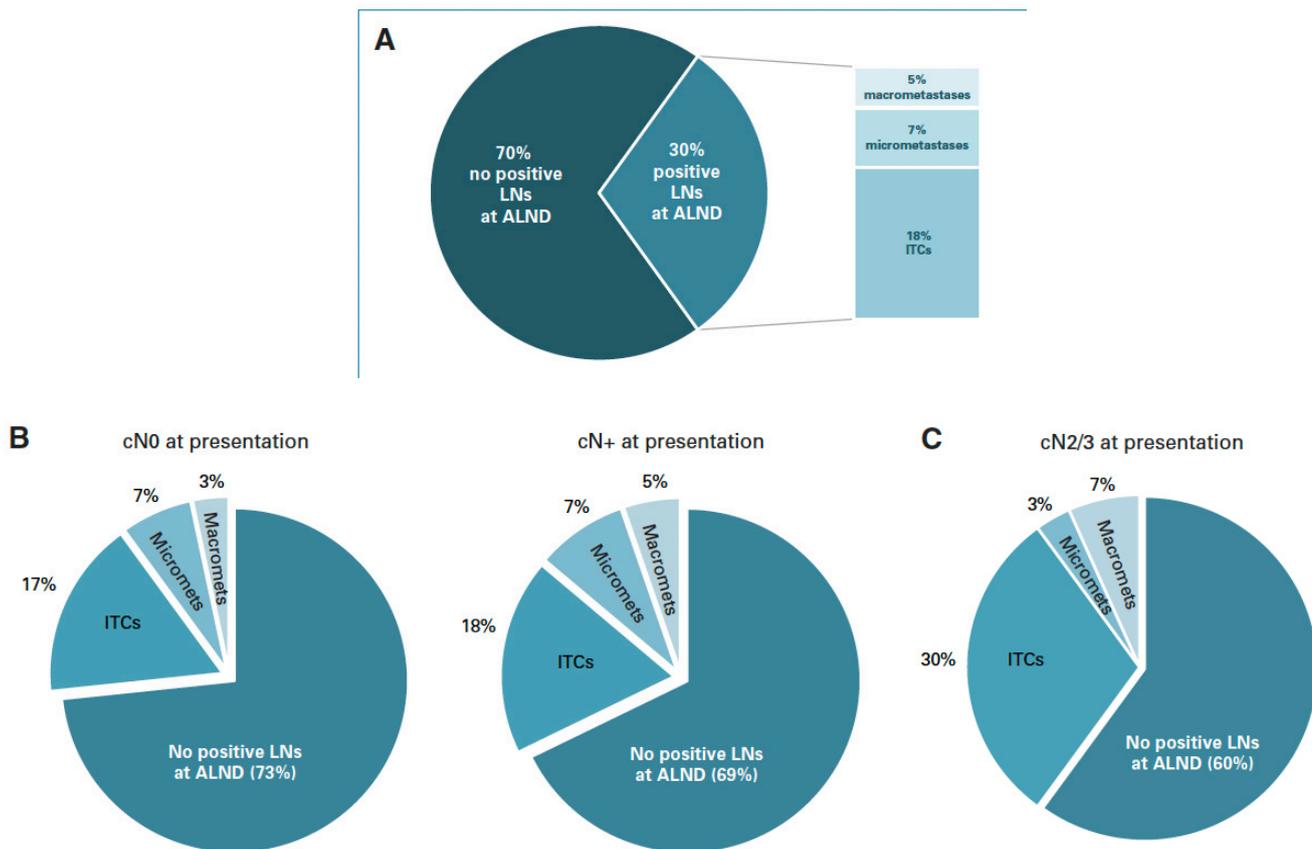


FIGURA 1

Quando estratificadas de acordo com o status axilar inicial, não teve diferença na frequência de LNDs adicionais positivos nos grupos cN0 versus cN+ (27% v 31%). Fig. 1 (B)

Dentre as 57 pacientes com cN2/3 inicial que tinham ITC no LS, 30 (53%) realizaram EA, e LNDs adicionais positivos foram identificados em 12 (30%). Fig. 1 (C)

O follow-up médio da coorte foi de 3.2 anos (1.8 – 4.9) e foi comparável nos grupos com EA (3.4 anos) e sem EA (3.1 anos).

Eventos ocorridos no período de follow-up:

	Esvaziamento Axilar (n=182)	Sem Esv. Axilar (n=401)
n = 5	2	3

RECORRÊNCIA AXILAR ISOLADA

	Esvaziamento Axilar (n=182)	Sem Esv. Axilar (n=401)
n = 9	3	6

RECORRÊNCIA SINCRÔNICA LOCORREGIONAL E A DISTÂNCIA

A taxa de recorrência axilar isolada da coorte foi de 0,58% (IC 95%, 0.12 a 2.0).

A taxa de recorrência axilar (isolada ou combinada com doença sistêmica) foi de 2,0% (IC 95%, 0.95 a 3.6).

Não houve diferença estatística nas taxas de recorrência axilar isolada nos grupos tratados com EA ou sem EA (1.5% v 3,1%; p=0,8)

## DISCUSSÃO:

Pacientes com LS positivo após quimioterapia neoadjuvante tem maior comprometimento axilar adicional quando comparado com pacientes que realizaram cirurgia upfront com LS positivo.

Além disso, pacientes que fizeram quimioterapia neoadjuvante não foram incluídas nos trials de omissão de esvaziamento axilar (com ou sem radioterapia nodal) para pacientes com pouca doença no LS.

O manejo de pacientes com ITC no LS pós quimioterapia neoadjuvante tem sido não baseado em evidências científicas, mas sim através de opiniões clínicas e critérios médicos individuais.

As incertezas não são apenas relacionadas a extensão de doença axilar nas pacientes com ITC no LS, mas também ao significado clínico da ITC nas pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

Nesta coorte de 583 pacientes com ITC detectada por BLS, TAD ou MARI, linfonodos adicionais comprometidos foram identificados em 30% (n=55) das 182 pacientes que realizaram esvaziamento axilar, e sem diferença estatística pelo status axilar inicial.

Uma observação importante nesta coorte foi de que mais da metade das pacientes que tinha doença adicional no EA tinham apenas ITCs. Um número muito pequeno apresentava micrometástases (7%) ou macrometástase (5%).

Os resultado deste estudo se assemelham aos resultados de trials como o SN-FNAC e ACO-SOG Z1071 que avaliaram a BLS em paciente com doença axilar comprovada submetidas a

NAC, e que identificou ITCs em linfonodos adicionais na ordem de 57% e 36% respectivamente.

Foi observado no estudo ICARO que a omissão do esvaziamento axilar ocorreu em 2/3 das pacientes, e não houve modificação de conduta ao longo do período do estudo, nem mudança das decisões de tratamento oncológico com a omissão do esvaziamento axilar. Em estudo publicado pela American Cancer Society com mais de 12.000 mulheres submetidas a NAC entre 2012 e 2015, foi omitido o esvaziamento axilar em 37% das pacientes com ITC no LS e 24% das pacientes com micrometastases.

O estudo ICARO é o primeiro estudo a demonstrar que não há prejuízo clínico ou oncológico com a omissão do esvaziamento axilar nas pacientes com doença residual (ITC) no LS.

O estudo ICARO apesar de demonstrar viabilidade e acurácia da BLS em pacientes cN2/3 sugere que a omissão do esvaziamento axilar neste grupo ainda deve aguardar dados mais robustos com um número maior de pacientes.

Este estudo deve ser interpretado com cautela pois é um estudo retrospectivo observacional, porém é um estudo de vida real, e na ausência de um estudo com nível 1 de evidência científica pode ajudar a reduzir o excesso de esvaziamento axilar neste grupo de pacientes. O estudo ICARO somente teria um poder estatístico forte se tivesse um número de pacientes 10 vezes maior, e também se tivesse um período de follow-up maior.

Em conclusão, de um modo geral os resultados não suportam o esvaziamento axilar rotineiro nas pacientes com ITC no LS pós NAC, questionando a o uso da imunoistoquímica para pesquisa de ITC no LS após NAC.

Montagna G, Laws A, Ferrucci M, Mrdutt MM, Sun SX, Bademler S et al. ICARO Study Group. Nodal Burden and Oncologic Outcomes in Patients With Residual Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy (ypN0i+): The OPBC-05/ICARO Study. J Clin Oncol. 2025 Mar;43(7):810-820. doi: 10.1200/JCO.24.01052.



## Dr. Erik Paul

Diretor Técnico da Mastoclínica Criciúma  
Ex-fellow do Instituto Europeu de Oncologia (Milão-Itália).  
Membro da Sociedade Brasileira de Mastologia desde 2002.