

QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN EL CÁNCER DE MAMA FACTORES QUE PUEDEN PREDECIR LA CONSERVACIÓN DE LA MAMA

Dra. Kelly Hunt *

Transcripción de la videograbación de la conferencia

Rev Arg Mastol 2003; 22(77):288-296

Quisiera hablar de un tópico que ha sido investigado en el M. D. Anderson por un par de décadas, y es el uso de quimioterapia preoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama.

El Dr. William Halsted hizo una bien conocida descripción de la mastectomía radical y el uso de esta técnica para detener la diseminación del cáncer mamario. Él consideraba que si logramos la resección total afectada, con el drenaje linfático incluido, se podía curar la patología. Sabemos que esto no era tan así, como él pensaba. Fue el Dr. Fisher del NSABP con Bonadonna y otros, que describieron al cáncer de mama como una patología más sistémica desde el comienzo.

Tenemos algunas de las publicaciones tempranas acerca del empleo de quimioterapia en el tratamiento de cáncer mamario, del *New England Journal of Oncology* hace ya unos 30 años atrás.

Hoy por hoy tenemos muchos datos disponibles. En el análisis global hecho en Oxford, los investigadores usaron datos de 47 ensayos *randomizados* incluyendo más de 18.000 mujeres, y llegaron a la conclusión contundente que la quimioterapia reduce la recurrencia de cáncer mamario significativamente; también la mortali-

dad en pre- y posmenopáusicas, con ganglios positivos y negativos, sea cual fuere la situación de los receptores de estrógeno.

El Dr. Fisher y otros, en distintos centros del mundo, luego publicaron estudios contundentes (NSABP B-06) que muestran que la cirugía conservadora, en pacientes bien seleccionadas, es una forma de manejo eficaz para cáncer mamario de estadios precoces, si la comparamos con la mastectomía.

El concepto de la quimioterapia prequirúrgica, hoy llamada quimioterapia neoadyuvante habitualmente, surgió durante la época de la quimioterapia adyuvante en la década del 70. Se usó en esa época para cáncer localmente avanzado, fundamentalmente en pacientes con cáncer mamario estadio III o IV regional. El cáncer de mama localmente avanzado en EE.UU. no es muy común; se da en un 10% a 15% de todos los casos que vemos. En el M. D. Anderson vemos un porcentaje un poco más elevado de nuestras pacientes con esta patología localmente avanzada, porque es un centro de derivación. Pero en algunos países la patología localmente avanzada cubre un tercio de todos los casos de cáncer mamario. Hoy por hoy entendemos que el enfoque multimodal es el correcto en esta po-

* Profesora Asociada de Cirugía. Jefa de la Sección Cirugía Mamaria, Departamento de Cirugía Oncológica. Instituto M. D. Anderson, Houston, Universidad de Texas, EE.UU.

blación de pacientes.

En general, definimos patología localmente avanzada como casos operables estadio IIb y IIIA, o no operables. También en algunos casos para pacientes que tienen patología regional de estadio IV con ganglios supraclaviculares ipsilaterales; se caracterizan como de estadio III, con el nuevo sistema de estadificación. Pero en general las consideraríamos no operables, ya que la patología reside más allá del campo estándar quirúrgico.

El caso de una paciente estadio III con piel de naranja difusa: esto lo consideraríamos inoperable; y una paciente con fijación a la pretorácica también sería inoperable. Hay que ver también el grupo pacientes con importante compromiso tegumentario.

Los tratamientos que se han usado, que incorporan ya sea la cirugía o la radioterapia en forma aislada o combinada, tienen sobrevida a 5 años muy restringida. Únicamente cuando utilizamos el enfoque multimodal podemos llegar a ver una tasa de sobrevida mucho más elevada en esta población. Son pacientes que tienen patología metastásica, sin duda, en el momento de la presentación, que no era detectable cuando las identificamos inicialmente.

Así que la ventajas potenciales de la quimioterapia neoadyuvante incluyen tratamiento inmediato de esta patología sistémica oculta que creemos que está presente o con un muy alto riesgo de estar presente, por lo menos, en muchas de estas pacientes. También consideramos que podemos hacer una evaluación in vivo de la respuesta tumoral para distintas terapias que empleamos cuando utilizamos esto en el contexto preoperatorio. Podemos convertir a pacientes con patología inoperable en operable, usando quimioterapia en el contexto neoadyuvante.

En el M. D. Anderson hace más de 20 años

que utilizamos FAC para cáncer mamario localmente avanzado. Inicialmente esto se utilizó en 3 ciclos para evaluar la respuesta; las pacientes después se trataban con radioterapia si no había respuesta, o irradiación con mastectomía si había respuesta en el tumor primario y ganglios regionales. En el posquirúrgico recibían FAC durante un total de 450 mg/m² de adriamicina y CMF durante 2 años.

De este estudio inicial nosotros tuvimos mucha información sobre el uso de quimioterapia neoadyuvante. Para empezar encontramos que la mayoría de las pacientes entraban en la categoría de respuesta completa o parcial. Muy pocas de las pacientes tenían patología progresiva mientras recibían quimioterapia neoadyuvante. Un grupo minoritario presentaba respuesta menor o ningún cambio en su patología. Algunos cirujanos tenían miedo de que perdiéramos la oportunidad de operarlas. En realidad, muy pocas pacientes progresaban a través de la quimioterapia, según ellos; y vimos de hecho que la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante podría predecir tanto la sobrevida global y libre de enfermedad. Las pacientes con respuesta completa disfrutarían una sobrevida libre de enfermedad mucho más prolongada que las pacientes que tenían patología progresiva, ningún cambio o una respuesta menor.

No sólo la patología del primario, sino en la cuenca ganglionar regresaba; y vimos también que pacientes con respuesta patológica completa a la quimioterapia disfrutaban la mejor sobrevida global.

De uno de nuestros estudios donde las pacientes recibieron 4 ciclos de FAC, en el contexto preoperatorio, de 372 pacientes con cáncer localmente avanzado, encontramos que 43 pacientes al completar todas las terapias, no presentaban patología residual en la mama o en la cuenca ganglionar regional, cuando tenían mastectomía con disección de ganglios linfáticos. Así

que la respuesta patológica completa tenía una tasa del 12% y había ciertos factores de pronóstico que nos asistían en la identificación de cuáles pacientes podrían disfrutar la mejor respuesta a la quimioterapia. Esto se basó en el tamaño tumoral, situación en cuanto a receptores de estrógeno y el grado nuclear.

También encontramos que aquellas pacientes que tenían respuesta clínica completa, evolucionaban mucho mejor que las otras pacientes; pero las pacientes que tenían respuesta completa patológica tenía una sobrevida muy superior, llegando cerca del 90% en comparación con las pacientes que tenían una respuesta menos que completa en cuanto a lo patológico.

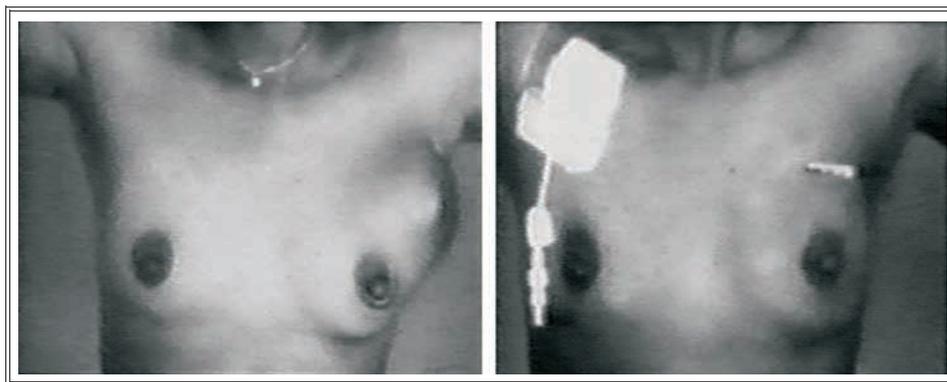
La próxima serie de ensayos del M. D. Anderson incluyeron distintos agentes para intentar mejorar esta tasa o respuesta global; pero también comprendimos que estábamos convirtiendo pacientes de patología inoperable en operables, y minimizando la cantidad de patología en

la mama. Así que empezamos a incorporar el uso de terapia conservadora mamaria en esas pacientes que querían preservar su mama, de ser posible. Así que utilizamos FAC como estándar para 4 ciclos, en el contexto preoperatorio; y después de estos 4 ciclos, si no había cambios en la patología, las tratábamos con irradiación, después con mastectomía o un régimen alternativo de quimioterapia con metotrexate, y después vinblastina, si tenían una respuesta objetiva. En este momento, después de 4 ciclos de quimioterapia, las evaluábamos para ver si eran candidatas para conservación mamaria; después de la cirugía tratábamos a las pacientes con 4 ciclos adicionales de FAC y utilizábamos metotrexate y después vinblastina, basados en la cantidad de patología residual en la mama. Teniendo en mente que serían las pacientes con respuesta patológica completa las que disfrutarían la mejor sobrevida.

Múltiples investigadores en distintos centros del mundo, después investigaron quimioterapia

ESTUDIOS PROSPECTIVOS RANDOMIZADOS					
Quimioterapia neoadyuvante versus adyuvante en LABC					
Autor	Año	Número	Meses	Sobrevida libre de enfermedad	Sobrevida global
Schaake-Koning	1985	39	66	37	24
		34		37	
Mauriac	1991	133	34	95	80
		134		88	
Pierga	1992	200	36	93	68
		190		86	
Scholl	1994	196	54	86	59
		194		78	
Semglazov	1994	137	53	86	81
		134		78	
Gervasio	1994	81	120	57	42
		90		53	

Cuadro 1



Cuadro 2. Cáncer de mama no operable. Quimioterapia neoadyuvante.

neoadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer mamario con patología localmente avanzada. Algunos han hecho comparaciones directas entre tratamiento neoadyuvante y quimioterapia adyuvante. En el Cuadro 1 tenemos algunos de esos estudios, en este listado publicado entre 1985 y 1994. Algunos de estos estudios son muy amplios, pero cuando vemos la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad entre el grupo neoadyuvante y adyuvante, muy pocos de estos estudios mostraron diferencias significativas. En realidad, tan sólo unos pocos estudios mostraron diferencias mínimas, y hablamos de seguimientos cortos. En general, aunque nos damos cuenta que hay ventajas a favor del tratamiento neoadyuvante, no se ha demostrado en forma contundente que existan beneficios en cuanto a sobrevida para uso de quimioterapia neoadyuvante, en el contexto prequirúrgico comparado con el posoperatorio. Pero también estamos haciendo conversión de pacientes, como ésta (Cuadro 2), con un gran tumor fijo en la pared torácica; después de apenas 4 ciclos de terapia presenta patología residual mínima en la mama. Esta paciente se está considerando para terapia conservadora de la mama.

Hemos hablado fundamentalmente de patología localmente avanzada, ¿pero que ocurre con cáncer mamario de estadios precoces? ¿Una terapia neoadyuvante es útil en este contexto? De ser así, ¿cómo podemos incorporar esto en

el tratamiento de nuestras pacientes? El NSABP fue uno de los primeros grupos que realizó esta comparación en pacientes con cáncer mamario, estadios precoces operables. Ellos clasificaron (B-18) a las pacientes según la edad, el tamaño del tumor y la situación ganglionar. *Randomizaron* a más de 1.500 mujeres ya sea para cirugía seguida por 4 ciclos de AC o 4 ciclos de AC seguidos por cirugía. Parecido a los hallazgos que tuvimos nosotros en el M. D. Anderson, ellos encontraron que la mayoría de las pacientes tenían ya sea una respuesta completa o parcial a la quimioterapia y que había muy pocas pacientes que tenían patología progresiva, mientras recibían quimioterapia.

Así que nuevamente esto aparentemente sería un tratamiento seguro para la mayoría de las pacientes. Aquellas pacientes que tenían quimioterapia preoperatoria, era menos factible que tuvieran ganglios patológicamente positivos. Así que aquí también vimos una disminución en el sitio tumoral primario y una disminución también en la carga patológica en la región ganglionar. La posibilidad de hacer una tumorectomía aumentó significativamente cuando se hacía quimioterapia preoperatoria, en contraposición con la quimioterapia posoperatoria.

Cuando se hacen comparaciones directas en los dos grupos de pacientes entre ausencia de enfermedad y sobrevida global, no hay diferen-

CIRUGÍA MAMARIA CONSERVADORA DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE					
Estudios de cáncer de mama localmente avanzado					
Autor	Año	Número	BCT (%)	Meses	Recurrencia local (%)
Calais y col.	1994	158	49	38	8
Schwartz y col.	1994	189	36	29	1
Toobord y col.	1997	147	65	94	20
Mareynat y col.	1997	89	28	54	14
Danforth y col.	1998	126	33	99	19
Kueres y col.	1999	372	29	58	6

Cuadro 3

CIRUGÍA MAMARIA CONSERVADORA DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE					
Estudios de cáncer de mama primario grande y operable					
Autor	Año	Número	BCT (%)	Meses	Recurrencia local (%)
Jacquillat y col.	1990	250	94	62	13
Veronesi y col.	1995	226	90	36	6
Powels y col.	1996	105	88	28	1
Fisher y col.	1998	723	68	72	8
Bonadonna y col.	1998	536	85	65	7
Makris y col.	1998	143	89	28	3
Mauriac y col.	1999	134	63	124	28

Cuadro 4

cias. Nuevamente, como vimos en el M. D. Anderson con nuestros datos iniciales, la respuesta clínica también predecía sobrevida libre de enfermedad a distancia. Así que las respondedoras completas tenían una sobrevida muy superior a las que no tenían cambios en la patología después de la quimioterapia. Una discrepancia es que hubo una tasa levemente más elevada en recurrencia de tumor mamario ipsilateral en pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria. Estadísticamente no hay diferencia entre los dos grupos, pero esto preocupó, hasta cierto punto, a muchos de los médicos que trataban a pacientes con cáncer mamario, que pensaban que quizás usar quimioterapia preoperatoria estaría aumentando el riesgo de recurrencia en la mama.

Muchos otros grupos han publicado las tasas de recurrencia local después de quimioterapia neoadyuvante y con conservación mamaria (Cuadro 3). Acá tenemos un listado de algunas de las publicaciones para ensayos con formas localmente avanzadas y vemos que la tasa de enfoques de conservación mamaria es mucho más baja aquí que lo que mostrábamos en el ensayo de la NSABP, porque muchas de estas pacientes tenían patología localmente avanzada y era menos factible que se convirtieran en candidatas de conservación mamaria. Aunque los tiempos de seguimiento, en general, de estos estudios son bastante cortos, las tasas de recurrencias locales pueden ser tan bajas como el 1% y tan altas como el 20%. Algunas de estas discrepancias se basan en la forma que la terapia local

se implementa. En el M. D. Anderson siempre insistimos que el sitio tumoral primario sea reseado antes de someterlas a radioterapia definitiva. Algunos de estos investigadores no researon el sitio tumoral primario, pero hicieron biopsias core con aguja y si había ausencia de patología, seguían adelante con la radioterapia. Así que quizás estaban dejando focos microscópicos que explicarían una recurrencia local más alta en ese subgrupo.

En el Cuadro 4 tenemos una de las publicaciones para pacientes con cáncer mamario primario grande y operable. Pueden ver que la tasa de terapia conservadora es mucho más alta en esta población de pacientes, llegando hasta el 94% en algunos casos. La tasa de recurrencia local, sin embargo, es muy parecida, con un espectro que abre del 1% hasta incluso 28%. Acá también hay una gran variabilidad entre dos grupos en lo que se refiere al tratamiento local.

Las preguntas entonces son: ¿a qué pacientes hay que tratar?; ¿cuándo hay que hacer tratamiento local?; ¿cuánto tejido hay que abarcar?; etc. Son algunas de las preguntas que intentamos responder nosotros con estudios específicos en el M. D. Anderson, y voy a repasar algunas con ustedes. Pero en general, nuestros criterios para realizar tratamiento preservador después de quimioterapia, es estar seguros de que todo el edema tegumentario que puede haber estado presente en el momento de la presentación, estamos seguros que todo esto habrá remitido. El tamaño tumoral es de menos de 5 cm. Nos gusta evitar este tratamiento si las pacientes tienen invasión linfática intramamaria extensa. También evaluamos las mamografías antes de la quimioterapia y después de la quimioterapia, para estar seguros de que no hay microcalcificaciones extensas, multicentricidad; y chequeamos que la paciente desea preservación mamaria como tratamiento de elección.

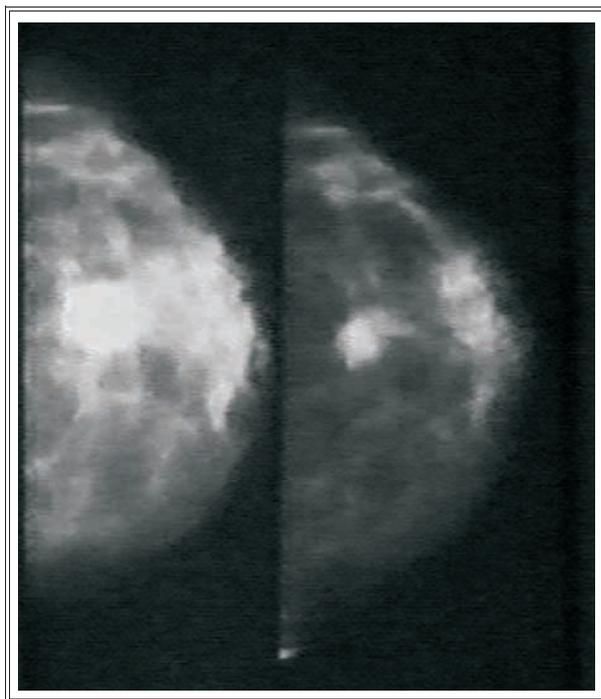
Hay algunos peligros que hemos identificado

POBLACIÓN DE PACIENTES	
• Elegibilidad	Estadio II Estadio III (T3, N1)
• Período	1989-1998
• Total de pacientes	109
• Mediana de edad	47 años
• Mediana de seguim.	53 meses
Kuerer y col. <i>Am J Surg</i> 2001, 182:601-608	

Cuadro 5

(Cuadro 5). Acá tenemos datos recientes, Henry Kuerer de nuestro grupo, en pacientes con estadio II y III (109 pacientes) que tratamos durante un período de una década. Lo que aprendimos de esto fue que el tamaño tumoral mediano que en el momento de la presentación era de 4 cm, después de apenas 4 ciclos de quimioterapia el tamaño mediano era de 1 cm. Así que esto ciertamente cambió las cosas en cuanto a la cirugía. Ciento cuatro pacientes tenían patología palpable en la mama en el momento de presentación, mientras que apenas 57 pacientes la tenían después de la quimioterapia. Así que vemos estos tumores que se encogen después de apenas 1 ciclo de quimioterapia en una paciente que fue tratada en uno de nuestros protocolos de quimioterapia; y después de unos pocos ciclos más de quimioterapia este nido patológico es muy factible que haya desaparecido (Cuadro 6).

Para estar seguros que hicimos el muestreo correcto del sitio quirúrgico, recomendamos que se coloquen marcadores metálicos cuando el tumor es menor de 2 cm. En pacientes que llegan con patología ganglionar avanzada y tienen un tumor primario más pequeño, colocamos marcadores metálicos, incluso antes de iniciar la quimioterapia, porque sabemos que es muy factible que estas pacientes hagan una respuesta clínica completa en la mama. Esto nos permite estar seguros de que cuando hagamos la cirugía estemos haciendo el muestreo adecuado del sitio tumoral primario. Pacientes que tienen una respuesta dramática a la quimioterapia (como les acabo de



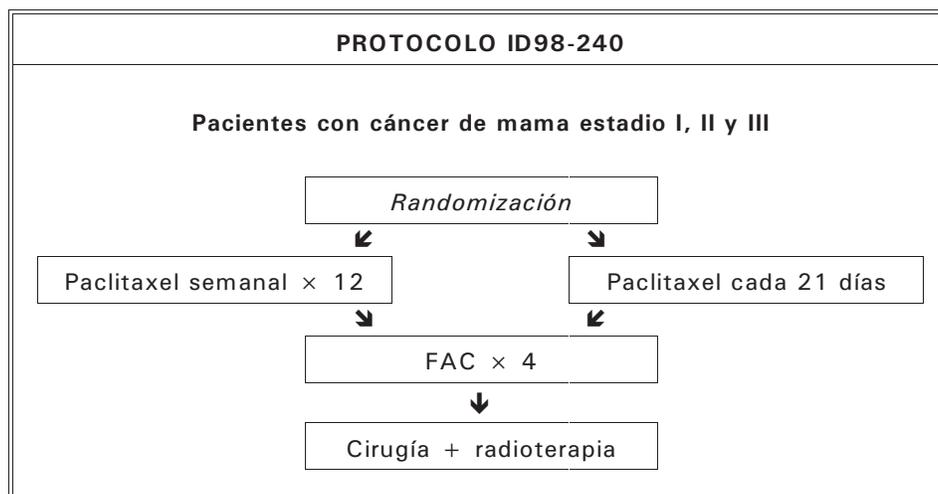
Cuadro 6

mostrar) con 1 ciclo, después en ese momento colocamos esos marcadores metálicos antes de seguir adelante con cualquier otro tipo de quimioterapia, porque es difícil localizar estos tumores para la ulterior resección, si han tenido una respuesta completa.

Después hacemos la remoción del sitio tumoral primario, incluso en pacientes que aparentemente tuvieron una respuesta clínica completa, basados en el examen físico y en el examen mamográfico, ya que muchas de las pacientes presentarán patología in situ residual o carcinoma invasivo. Pensamos que es importante reseca toda esta patología.

En un ensayo encontramos que la recurrencia local a 5 años era del 5%. Muchas de estas pacientes tenían patología estadio III tomando la presentación. Así que pienso que la selección de pacientes es extremadamente importante. El enfoque quirúrgico es importante para lograr una tasa aceptable de recurrencia local-regional.

Recientemente ampliamos este tratamiento a pacientes con estadios más precoces de cáncer mamario. Hace poco publicamos algunos de los factores de predicción de factibilidad de conservación mamaria en este grupo. Este protocolo (Cuadro 7) del M. D. Anderson tiene pacientes con patología estadio I, II y III, que eran elegibles para el ensayo y fueron *randomizadas* desde el comienzo con paclitaxel semanal por 12 semanas o paclitaxel cada 21 días, durante 4 ciclos. Después de recibir paclitaxel, seguimos adelante en el tratamiento de las pacientes con 4 ciclos de FAC. Así que en este caso estábamos dando toda la quimioterapia antes de la cirugía, en contraposición con el enfoque previo, que era utilizar 4 ciclos y después seguir adelante con la cirugía. En este contexto las pacientes recibieron toda la quimioterapia de entrada. En este grupo de pacientes entre quimioterapia el tumor medía 2,4 cm y después de quimioterapia la dimensión era 1 cm. El 39% de las pacientes eran elegibles para conservación mamaria en el momento de la presentación y después de la quimioterapia el 59% eran elegibles. De las pacientes que no eran elegibles para la conservación mamaria, había patología multicéntrica, calcificación difusa en la mamografía y en algunos casos era la dimensión del tumor primario. Vean que muchas de estas pacientes antes de la quimioterapia no eran candidatas, pero después de quimioterapia sí lo eran, para conservación mamaria. Confirmamos en el momento de la cirugía que la conservación de la mama era factible en 53 de las 59 pacientes, que pensamos eran elegibles. Hemos acertado en un 90% en cuanto a nuestra capacidad de anticipar la conservación mamaria. En las pacientes donde nos equivocamos en la evaluación como no elegibles, la razón era que pensamos que teníamos calcificaciones difusas o patología multicéntrica, pero en el momento de la mastectomía descubrimos que las calcificaciones en realidad se asociaban con patología benigna en muchos casos y que no había evidencias de patología multicéntrica. Los principales factores de predicción de la factibilidad de este



Cuadro 7

enfoque eran: la histología lobulillar (las pacientes que tenían histología lobulillar era muy poco factible que fueran candidatas de conservación mamaria después de quimioterapia neoadyuvante); encontramos que el control de márgenes era muy difícil en esas pacientes con patología multicéntrica en la presentación; y las pacientes que tenían calcificaciones difusas. Los factores que no nos inhibieron en cuanto a hacer conservación mamaria eran: la edad; tamaño inicial del tumor; y situación ganglionar.

Muy recientemente juntamos a todas estas pacientes con cáncer mamario localmente avanzado y también con cáncer mamario operable, para tratar de ver las recurrencias locales-regionales, y entre 1987 y 2000 tratamos 362 casos con este enfoque de quimioterapia neoadyuvante, conservación mamaria, cirugía y radioterapia. Cuando vemos los estadios clínicos muy pocas pacientes tienen patología estadio I, más de la mitad de las pacientes con estadio II y 40% con estadio III. Con un tiempo mediano de seguimiento de 65 meses, 34 pacientes habían presentado recurrencia local-regional en la mama o en la cuenca ganglionar regional, y en 21 de ellas eran en mamas ipsilaterales. Globalmente a 5 años la tasa actuarial de tumores mamarios ip-

silaterales era 94% y la recurrencia local-regional era 91%. Así que la tasa cruda en recurrencia mamaria con este enfoque es de un 6% aproximadamente.

Cuando revisamos análisis multivariados después de estudiar múltiples factores clínicos y patológicos, encontramos que había ciertos parámetros que se correlacionaban con recurrencias en la mama y también recurrencias locales-regionales; me refiero a estadio clínico N2 o N3 en el momento de presentación, pacientes que todavía tenían tumor atrófico de más de 2 cm dentro de la mama y pacientes que tenían un modelo multifocal de patología residual; es decir, en vez de tener un único foco tumoral en el momento de la cirugía, tenían múltiples focos o patología en las muestras resecaadas; y las pacientes que también tenían invasión del espacio linfovascular en la muestra.

La presencia de cualquiera de estos factores se asociaba con una disminución de la supervivencia libre de tumor ipsilateral y local-regional. No encontramos, sin embargo, que el estadio T inicial se correlacione con recurrencia de patología mamaria. Mujeres con patología T1 o T2 tenían 34% de supervivencia y las pacientes con patología

T3 o T4, tenían un 93% en cuanto a la supervivencia libre de recurrencia mamaria. Así que el estadio T bien seleccionado va a ser uno de los otros factores patológicos y clínicos que no excluyen la preservación mamaria.

Así que básicamente nuestro enfoque actual es que cuando vemos pacientes con grandes tumores, no sólo pacientes que tienen patología localmente avanzada, sino cáncer mamario operable (que de otro modo requerían mastectomía), utilizamos quimioterapia neoadyuvante, para que pasen a ser candidatas para tumorectomía. El ensayo más reciente que está en evolución actualmente, incorpora otro factor más, que es la sobreexpresión de HER-2/neu en muchos cánceres mamaros. Así que hay pacientes con esta sobreexpresión de HER-2/neu que se pueden *randomizar* a herceptín *neoadyuvante*, taxol y FC *versus* ausencia de herceptín; y vemos si esto ayuda un poco más en la conservación mamaria de estas pacientes.

El fundamento teórico para utilizar quimioterapia neoadyuvante es que sabemos que la terapia sistémica disminuye significativamente la mortalidad por cáncer mamario. Sabemos que la quimioterapia neoadyuvante puede aumentar la

conservación mamaria sin aumentar las tasas de recurrencia local, si las pacientes se seleccionan correctamente y si las terapias locales se implementan correctamente. Esto también nos da una oportunidad de cambiar a agentes alternativos en pacientes, cuando vemos que no tienen cambios en su patología o tienen patología progresiva, porque tal vez tuvieron un mal pronóstico. Hay desventajas potenciales para la quimioterapia neoadyuvante en quienes sugieren que quizás estemos tratando en forma intempestiva a algunas pacientes, que es como perder el estatus axilar ganglionar prequimioterapia y el tamaño tumoral, y quizás estemos retrasando el control local-regional. Pero creo que es obvio que nuestros estudios en el último par de décadas en patología mamaria localmente avanzada y extendiendo también a estadios precoces de cáncer operable, estas desventajas que mencioné no resultaron ser lo que temíamos. Pensamos que éste es el estándar de atención para estos tipos de cánceres locales grandes. Hemos usado nuestro enfoque primario en el M. D. Anderson y muchos otros grupos, incluso en el NSABP han empezado a utilizar quimioterapia neoadyuvante como el estándar de tratamiento en cáncer mamario operable. Muchas gracias por su amable atención.