



## Cáncer de mama, mutación en CHECK2, reporte de caso clínico

**Miguel Ángel Fernández Freire**

[miguelfernandez19928@gmail.com](mailto:miguelfernandez19928@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-2489-5067>

Posgrado de Oncología Clínica, Universidad Central del Ecuador.  
Quito, Ecuador

**Andrea Paola Moreno Ocampo**

[andypmo77@yahoo.com](mailto:andypmo77@yahoo.com)

<https://orcid.org/0000-0001-7923-4931>

Médico Especialista de Oncología Clínica,  
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**Julio Fernández Freire**

[juliohumberto25@gmail.com](mailto:juliohumberto25@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-3318-8743>

Posgrado de Cirugía Maxilo Facial, Universidad Técnica Equinoccial  
Quito, Ecuador

**Vladimir Alfredo Paca Guamushi**

[vladimir.alfred.25@gmail.com](mailto:vladimir.alfred.25@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-3252-7574>

Interno rotativo, Universidad Central del Ecuador

**Stalin Fabricio Sangoquiza Amagua**

[stalin\\_fab\\_san93@outlook.es](mailto:stalin_fab_san93@outlook.es)

<https://orcid.org/0000-0001-6548-6142>

Médico residente  
Quito – Ecuador

## RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna con mayor incidencia en mujeres, actualmente existe una mayor presencia en pacientes jóvenes menores de 50 años, esto se debe a cambios en factores modificables como obesidad, sedentarismo, entre otros. Además, el 8 al 10% de nuevos casos se deben a factores genéticos. A continuación, se presenta el caso de una paciente de 32 años, que debuta con una masa en mama izquierda, la cual desencadena la realización de exámenes para confirmar el diagnóstico, estadio, subtipo molecular y de esta manera el tratamiento más acorde. Tras un periodo libre de enfermedad de 3 años, presenta recaída de la enfermedad con cambio en el subtipo molecular y mediante plataformas de perfiles de expresión genética, se identificó mutaciones en genes de reparación del ADN en este caso ATM y CHECK2. Lo que sirvió como partida para orientar el tratamiento de mayor beneficio, ya que no es posible tener acceso a tratamiento dirigido que se sería la mejor propuesta terapéutica. En conclusión, es necesario poseer un acceso universal a plataformas de diagnóstico genético, tratamiento personalizado o un plan para integrar a pacientes de países de bajos recursos en ensayos clínicos.

**Palabras clave:** *cáncer de mama; mutación check2; perfil genético*

Correspondencia: [miguelfernandez19928@gmail.com](mailto:miguelfernandez19928@gmail.com)

Artículo recibido 15 octubre 2022 Aceptado para publicación: 15 noviembre 2022

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Fernández Freire, M. Ángel, Moreno Ocampo, A. P., Fernández Freire, J., Paca Guamushi, V. A., & Sangoquiza Amagua, S. F. (2022). Cáncer de mama, mutación en CHECK2, reporte de caso clínico. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(6), 2013-2028. [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i6.3658](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.3658)

## Breast cancer, CHECK2 mutation, case report

### ABSTRACT

Breast cancer is the malignant neoplasm with the highest incidence in women, currently there is a greater presence in young patients under 50 years, this is due to changes in modifiable factors such as obesity, sedentary lifestyle, among others.

In addition, 8 to 10% of new cases are due to genetic factors. Next, the case of a 32-year-old patient who debuts with a mass in the left breast is presented, which triggers the performance of tests to confirm the diagnosis, stage, molecular subtype and thus the most appropriate treatment.

After a disease-free period of 3 years, the disease relapsed with a change in the molecular subtype and through gene expression profiling platforms, mutations in DNA repair genes were identified in this case ATM and CHECK2.

This finding allowed to guide the treatment What served as a starting point to guide the treatment of greater benefit, since it is not possible to have access to targeted treatment that would be the best therapeutic proposal. In conclusion, it is necessary to have universal access to gene diagnosis platforms, personalized treatment, or a plan to integrate patients from low-resource countries in clinical trials.

**Keywords:** *breast cancer; CHECK2 mutation; gene profile*

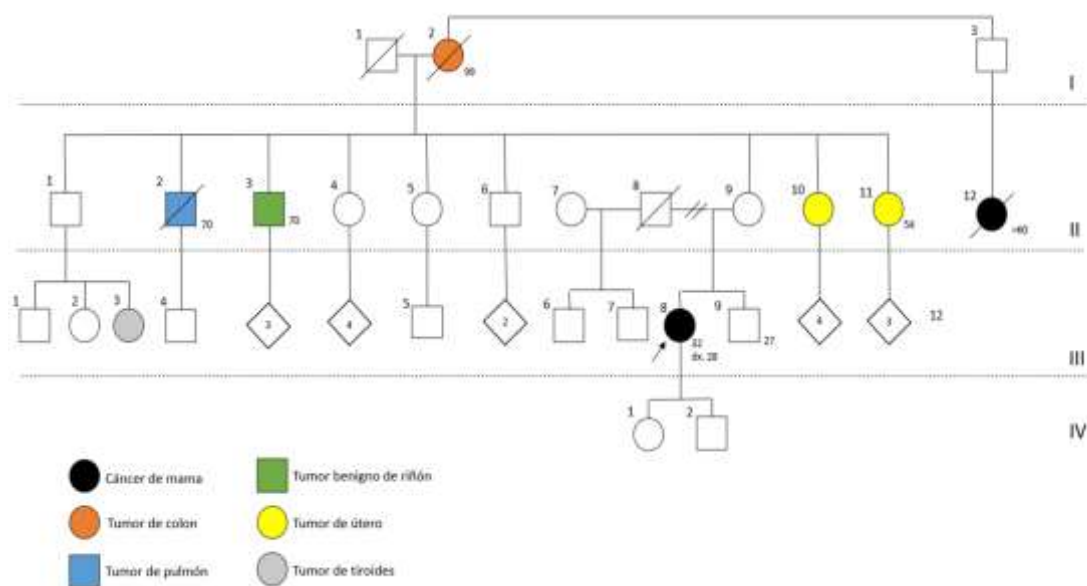
## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la primera causa de cáncer en la mujer y está ubicado en la quinta posición de mortalidad por neoplasias malignas a nivel mundial (Globocan, 2020b). A los factores genéticos se les atribuye el 8 al 10% de la incidencia del cáncer de mama, lo que está relacionado con causas hereditarias (Buys et al., 2017; Hu et al., 2021). Es necesario que en todas las pacientes menores de 65 años se realicen un panel de perfil de expresión génica, permitiendo identificar pacientes que se beneficiarán de medidas de reducción de riesgo de cáncer de mama contralateral, así como un tratamiento personalizado, a través de estos también se puede encontrar variantes que expliquen el potencial riesgo hereditario (Burststein et al., 2021).

## METODOLOGÍA

Paciente femenina de 32 años, con antecedente de adenoma quístico en parótida izquierda, además de familiares con antecedentes de neoplasias malignas que se detallan en la figura 1.

Figura 1. Familiograma



Al examen físico a nivel de unión de cuadrantes superiores de mama izquierda se palpa una lesión tumoral de 7 x 5 cm dura fija de bordes regulares, no dolorosa a la palpación, también se palpa adenopatías ipsilaterales de 1 cm a nivel axilar, a nivel de mama derecha unión de cuadrantes superiores presenta una lesión de 2 cm suave, no dolorosa.

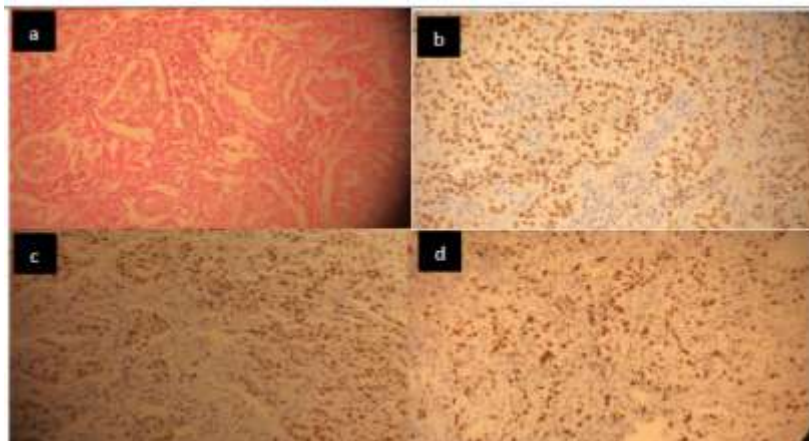
Por los hallazgos previos se decide realizar los siguientes exámenes en diciembre de 2016 una resonancia magnética en la que se describe a nivel de mama izquierda una lesión tumoral de 3.04 x 2.7 cm, en la unión de cuadrantes superiores, en axila 4 adenopatías con tendencia nodular que presentan realce importante al contraste. Otro hallazgo son lesiones compatibles con multifocalidad en número de tres.

Se complementa la valoración con una tomografía corporal que describe a nivel de mama izquierda tres imágenes nodulares, heterogéneas. También a nivel del segmento VII hepático se observa una imagen nodular hipodensa de 4.3 cm, en relación con quiste hepático. Dentro de otros hallazgos se observó un mioma uterino de 4 cm. Para confirmar el componente líquido de la lesión hepática descrita, se realizó una ecografía hepática, que en su reporte no evidencio más lesiones.

Ya con estos exámenes en diciembre de 2016 se realiza una biopsia de masa en mama izquierda, que reporta un carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado. Y se complementó con inmunohistoquímica del receptor de estrógenos (RE) con un score total (TS) 5+; el receptor de progesterona (RP) TS 5+; receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER 2 neu) positivo +++ y el índice de proliferación Ki-67 del 35%. Recopilando todos los datos hasta este momento se llega al diagnóstico de cáncer de mama T3 N1 M0 estadio clínico IIIA, luminal B.

Una vez establecido el diagnóstico se inicia tratamiento neoadyuvante en febrero de 2017 con el esquema Doxorubicina más Ciclofosfamida (AC) por 4 ciclos. Tras lo cual se realizó una mastectomía radical más vaciamiento axilar izquierdo en mayo del mismo año, el reporte patológico informa carcinoma mucinoso mixto invasivo, con un tamaño tumoral de 1.5 cm, grado histológico moderadamente diferenciado, unifocal, con bordes profundos libres de neoplasia. Vaciamiento Ganglionar 2 ganglios positivos de 7 recolectados, invasión linfovascular identificada. Y se concluye como un estadio patológico tras neoadyuvancia ypT1ypN1Mx. Con biomarcadores detallados en figura 2 y HER2 positivo.

Figura 2, inmunohistoquímica de mastectomía radical modificada izquierda



- a. Carcinoma mucinoso mixto invasivo, grado histológico 2
- b. Estrógenos: positivo
- c. Progesterona: positivo
- d. KI-67: positivo en el 35 %

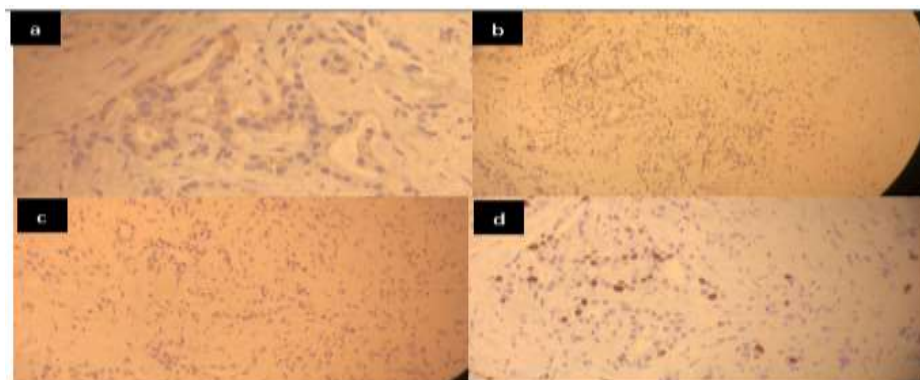
Tras esta intervención quirúrgica la paciente pasa a tratamiento adyuvante en base a paclitaxel semanal más trastuzumab cada 21 días hasta agosto de 2017. Además, recibe tratamiento local con radioterapia que inicio el 25/09 hasta el 08/11/2017, recibiendo un total de 60 Gy sobre mama y cadenas ganglionares izquierdas. Una vez terminado el tratamiento con paclitaxel semanal inicio hormonoterapia desde el 04/09/2017 hasta el 15/03/2021 con tamoxifeno, se complementó bloqueo hormonal con ooforectomía bilateral el 22/03/2019 y tuvo una sobrevida libre de enfermedad de 3 años.

En la valoración de control se identificó en área supraclavicular izquierda una induración, lo que llevó a la realización de una tomografía corporal el 21/02/2021, a nivel de cuello no se observa lesiones, en tórax se observa una zona focalizada de necrosis en el ápex del pulmón izquierdo más signos de engrosamiento pleural apical ipsilateral. No se observa signos de lesión pleuro pulmonar activa ni imágenes sugestivas de metástasis. A nivel hepático en el segmento VIII se observa un quiste simple de 5mm. En el segmento VI un quiste simple de 4mm. En el riñón izquierdo se observa un quiste cortical simple de 8mm. Retroperitoneo superior libre. A la derecha del útero se observa formación quística de 2.5cm compatible con quiste ovárico.

Además, se realizó una Biopsia Core adenopatía supraclavicular izquierda el 14/03/2021, con reporte histopatológico que detalla un carcinoma metastásico poco diferenciado, probable primario de mama. Al realizar inmunohistoquímica se observa CK7 positivo,

CK20 negativo, RE negativo, RP negativo, HER2 indeterminado, Ki67 del 50% y P53 del 30%, ver figura 3. Se envía a confirmar la presencia de mutación en HER2 con SISH HER2/CEP17 (31/03/2021) y concluye como no amplificado (relación 1.35)

**Figura 3 inmunohistoquímica de biopsia core de masa supraclavicular izquierda**



- a. Estrógenos: negativo
- b. Progesterona: negativo
- c. HER2: 2+
- d. Ki67: positivo en el 50 %

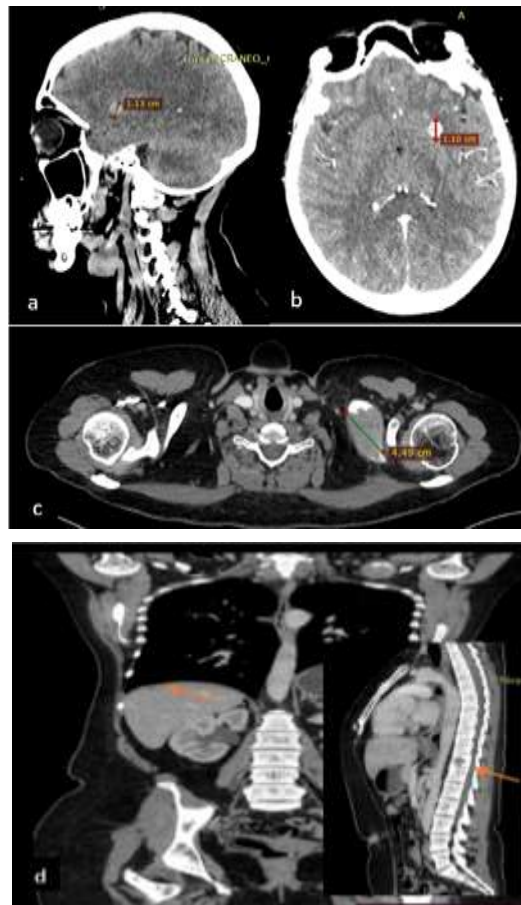
También se realizó una nueva valoración con gammagrafía ósea en abril de 2021 sin datos de actividad metastásica. El 30 de mayo de 2021 se obtiene los resultados de FoundationOne CDx, que es una plataforma de secuenciación de siguiente generación (NGS) que identifica mutaciones potencialmente accionables y se detalla como hallazgos las siguientes alteraciones EPHA3 amplificado, ERBB4 aplicación – equivocada, NOTCH2 variante de posición 5782-1G>A RAD21 amplificado, las mutaciones accionables se describen en tabla 1.

**Tabla 1 mutaciones accionables determinadas por FoundationOne CD**

Mutación	Terapias con beneficio clínico en el tipo de tumor de la paciente
ATM-R337H	Olaparib o Talazoparib
PIK3CA - N107_E109>G	Alpelisib + Fulvestrant
CHEK2 - splice site 319+2T>A	Ninguna
KRAS - amplification	Ninguna
PTEN - P244fs*5, F241fs*15	Ninguna

Se confirma recidiva tumoral y se cataloga como un cáncer de mama recidivante triple negativo, se propone segunda línea de tratamiento oncológico con gemcitabina /cisplatino, debido a condiciones del hospital la medicación no estuvo disponible, se optó por lo paclitaxel monodroga por pandemia debido a SARS-COV2 se realizó cada 21 días, recibió 7 ciclos inició 31/03/2021 hasta el 26/08/2021. En el seguimiento de la paciente se realizó una nueva tomografía corporal el 1/9/2021, ver figura 3.

**Figura 3 tomografía simple y contrastada corporal**



**a.-b.** Cráneo, múltiples imágenes nodulares con captación de medio de contraste, regulares bien definidas.

**c.** Imagen nodular dependiente de la clavícula izquierda de aproximadamente 2.8cm de diámetro

**d.** En tórax, se observa un infiltrado de tipo intersticial hacia el lóbulo superior izquierdo, más atelectasia laminar, sinequias y paquipleura posiblemente en relación con fibrosis, no se observa masas ocupativas. En hígado se detalla múltiples imágenes nodulares menor a 10 mm, hipodensas regulares bien definidas ocupativas con captación de medio de contraste periférico, podría estar correlacionado con metástasis. En útero una imagen hipodensa hacia el cuerno derecho posiblemente en relación con mioma de 3cm. En las reconstrucciones óseas, se observa presencia de imagen hipodensa a nivel del cuerpo vertebral T11, en relación con lesión osteolítica metastásica.



Con estos últimos datos el 10/09/2021 se evidencia progresión de enfermedad hacia encéfalo, hígado y a nivel óseo, se propone gemcitabina más cisplatino, la paciente hasta esta valoración tiene un estado funcional con la escala de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A nivel mundial el cáncer de mama ocupa la primera posición en incidencia y la quinta en mortalidad (GLOBOCAN, 2020). Por otro lado en Ecuador los datos no distan de lo reportado mundialmente, pero ocupa la cuarta posición en mortalidad y representa el 12.2% del total de neoplasias diagnosticadas (Globocan, 2020a). Un dato que llama la atención es que en países en vías de desarrollo la mortalidad es 88% más alta que en países desarrollados (Duggan et al., 2020). Por lo que la supervivencia a 5 años es del 76.3% versus 89.6% en cáncer de mama localizado y 47.4% versus 75.4% en cáncer de mama metastásico respectivamente, tanto en países en vías de desarrollo como desarrollados (Sankaranarayanan et al., 2010).

Como parte del abordaje inicial es estándar caracterizar al cáncer de mama en sus subtipos moleculares, según la expresión de receptores hormonales, tanto de estrógenos como de progesterona y el estatus del HER2, para según estos subtipos moleculares se oriente el tratamiento de manera más personalizada, teniendo esto un impacto en supervivencia global y en enfermedad libre de progresión (Burstein et al., 2021). Dentro del espectro de factores de riesgo que confieren un mayor potencial para desarrollar cáncer de mama son los genéticos (Momenimovahed & Salehiniya, 2019). Y se han descrito varios genes que confieren más susceptibilidad al desarrollo de cáncer de mama como BRCA 1 y 2 de los que mejor se ha estudiado (Godet & M. Gilkes, 2017). Siguiendo esta línea en el último consenso de St. Gallen el 67% de los asistentes recomendó que en la pesquisa en caso de cáncer de mama hereditario, el panel de genes mínimo a realizar sea BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, PTEN, STK11, RAD51C, RAD51D, TP53. Es por esto que cada vez se identifican mutaciones que antes no tenían un significado clínico y ahora si lo tienen (Burstein et al., 2021). Además, se debe utilizar plataformas de perfiles de expresión génica en cáncer de mama triple negativo, hormonal positivo y HER2 positivo cuando ya se hayan agotado las opciones de tratamiento estándar. Todo con el fin de identificar mutaciones accionables en genes como BRCA 1 y 2, expresión de PD-L1, tumor mutational burden (TMB), inestabilidad microsatelital y

fusiones de NTRK y PIK3CA, y así poder brindar más opciones de tratamiento (NCCN, 2021).

Se han identificado otros genes que influyen en el desarrollo de esta neoplasia, como es el caso de CHECK2, un gen supresor tumoral que codifica una serine/treonin quinasa (CHK2), involucrado en la reparación del ADN, regulación del ciclo celular suspendiendo la mitosis o arretando el ciclo en G1 y apoptosis en respuesta al daño del material genético. Para su activación requiere de la unión a ATM, lo cual causa su dimerización e inicia su función (Apostolou & Papatirou, 2017).

Se han identificado varias mutaciones en CHECK2 como 1100delC, I157T, R117G, I160M, G167R, G167A, las dos primeras las más estudiadas y confieren mayor susceptibilidad al desarrollo de cáncer de mama, próstata colon, riñón, tiroides entre otros (Dominguez-Valentin et al., 2018). Las mutaciones en CHECK2 pueden implicar hasta un aumento del 50% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama, con un fenotipo molecular hormonal como fue el caso de nuestra paciente, aunque ella también tenía inicialmente sobreexpresión de HER2, pacientes con estas mutaciones en CHECK2 tienen además mayor mortalidad, a 10 años 78.8% versus 80.1% en quienes no portan la mutación. En general se observan el 3.9% de mutaciones en CHECK2 en pacientes con cáncer de mama (Huzarski et al., 2014). Otro estudio más reciente demuestra que mutaciones en CHECK2 no muestran diferencia en relación a ningún subtipo molecular (Breast Cancer Association Consortium et al., 2022). También existe una menor presencia de mutaciones en CHECK2 a mayor edad (Breast Cancer Association Consortium et al., 2022). CHECK2 también tiene relación con tumores de mayor tamaño, compromiso ganglionar y un estadio más avanzado (Breast Cancer Association Consortium et al., 2022).

En el caso de esta paciente se aisló la mutación en CHEK2 - splice site 319+2T>A, que a su vez se ubica en el sitio canónico de empalme de 5' del intrón 2 de CHEK2 (Landrum et al., 2016). Esta variante ha sido reportada como patogénica o posiblemente patogénica en síndromes hereditarios de predisposición al cáncer (Kalia et al., 2017; Landrum et al., 2016). En un estudio de 13 pacientes en población de Noruega, CHEK2 - splice site 319+2T>A se ha asociado con síndrome similar a Cowden (Dominguez-Valentin et al., 2018).

Las mutaciones en CHECK2, tienen relación con la respuesta a tratamiento y se ha asociado con peor respuesta al tratamiento con antraciclinas. Por otro lado, los datos

discrepan, y también se describe que no hay diferencia en la respuesta al tratamiento adyuvante con quimioterapia u hormonoterapia (Apostolou & Papisotiriou, 2017). En otro estudio se evaluó la sensibilidad del tratamiento neoadyuvante en pacientes con mutación en BRCA1 y CHECK2, se incluyó 415 pacientes de los cuales 8 (1.9%) pacientes presentaron mutaciones en CHECK2, de ellos solo 4 presentaron respuesta objetiva parcial en comparación al 85.5% de los no portadores, que si presentaron respuesta parcial o completa,  $p < 0.02$  (Pfeifer et al., 2014). Otro ensayo que estudio el beneficio de la neoadyuvancia en 2334 pacientes de los cuales 39 (1.7%) presentaron mutación en CHECK2 H371Y, en estos paciente se observó un mayor tasa de respuesta patológica completa (33.3% versus 19.5%,  $p < 0.031$ ) en comparación a no portadores, pero presentaron peor sobrevida libre de metástasis a distancia HR 1.24, 95% CI: 0.59-2.63 (Liu et al., 2015). En 62 pacientes con mutación CHECK2 1100delC se comparó con 62 pacientes no portadores de la mutación, no hubo diferencia en la eficacia de la quimioterapia u hormonoterapia en cáncer de mama metastásico (Kriege et al., 2015). Esto demuestra lo insuficiente de la evidencia disponible.

En la evolución de esta paciente debutó como un cáncer de mama estadio IIIA, tipo luminal B, el manejo se llevó acorde las guías internacionales, desde el diagnóstico, estadificación, tratamiento neoadyuvante, quirúrgico y adyuvante tanto en quimioterapia, tratamiento dirigido y hormonoterapia (NCCN, 2021). Tras 3 años la paciente presentó recaída de la enfermedad, y es aquí cuando se presenta una evolución tórpida de la enfermedad con cambio en el perfil molecular, se complementó con un estudio molecular para determinar mutaciones accionables, de todas las identificadas, la mutación CHECK2 - splice site 319+2T>A, es la que insito el desarrollo de este reporte. Por dificultad en acceso económico, no se opta por tratamiento dirigido, tal como sugiere la plataforma FoundationOne.

El uso de taxanos ante la primera recaída de la enfermedad de la paciente, con cambio en su perfil molecular hacia un tumor triple negativo se justificó, con un estudio en el que se comparó gemcitabina más docetaxel versus docetaxel solo, con un total de 337 pacientes, se demostró un beneficio en el tiempo a la progresión a favor de la combinación, pero no en la tasa de recurrencia o sobrevida global (Nielsen et al., 2011), por lo que se optó en ese momento por el uso de taxano monodroga. Otro estudio que aportó para dirigir el uso de taxanos como parte del tratamiento inicial, fue un estudio

en el que se comparó bevacizumab más paclitaxel versus bevacizumab más capecitabina, en un total de 564 pacientes, se demostró mejor sobrevida libre de progresión en el grupo que incluyó paclitaxel (Lang et al., 2013), debido a que según el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos bevacizumab no se cuenta con aprobación para cáncer de mama, no se lo incluyó como parte del manejo (Ministerio de Salud Pública, 2019).

Ante la progresión de la enfermedad y al saber que CHECK2 y ATM, genes que albergan mutaciones en esta paciente y están implicados en vías de reparación de ruptura de doble hebra (Apostolou & Papatirou, 2017). Se opta por instaurar un tratamiento con platinos, ya que causan como parte de su mecanismo de acción, ruptura en la cadena de ADN, potenciando así el daño en el material genético y exacerbando la muerte celular (EMA, 2021). Aunque en el estudio TNT en el análisis por subgrupos en términos de tasa de respuesta (RR) en pacientes que tengan alteración en los genes de reparación homóloga (HRD) hubo un beneficio a favor de carboplatino versus docetaxel 44.7% vs 39.6% respectivamente, pero con una diferencia absoluta de 5.1% (95% CI, -15.9 a 26.1) con una p 0.67, relegando el beneficio significativo de carboplatino para paciente con mutaciones germinales en BRCA (Tutt et al., 2018).

## CONCLUSIONES

Se concluye que pacientes con cáncer de mama jóvenes (menores de 50 años) se debe tener un alto índice de sospecha en cuanto a identificar características de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama hereditario, un examen físico rutinario bien establecido, ya que fue el que identificó la primera recaída, acceso a estudios de imagen y genómicos permitan en este grupo de pacientes tener de manera más pronta una posible explicación al desarrollo de la neoplasia y también opciones para un tratamiento dirigido. Además, se deben generar nexos para que los pacientes puedan acceder a medicación de alto costo.

## LISTA DE REFERENCIAS

- Apostolou, P., & Papatirou, I. (2017). Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 9, 331–335. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S111394>
- Breast Cancer Association Consortium, Mavaddat, N., Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., González-Neira, A., Keeman, R., Bolla, M. K., Dennis, J., Wang, Q., Ahearn, T. U., Andrulis, I. L., Beckmann, M. W., Behrens, S., Benitez, J., Bermisheva, M.,

- Blomqvist, C., Bogdanova, N. V., Bojesen, S. E., ... Easton, D. F. (2022). Pathology of Tumors Associated With Pathogenic Germline Variants in 9 Breast Cancer Susceptibility Genes. *JAMA Oncology*, 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6744>
- Burstein, H. J., Curigliano, G., Thürlimann, B., Weber, W. P., Poortmans, P., Regan, M. M., Senn, H. J., Winer, E. P., Gnant, M., Aebi, S., André, F., Barrios, C., Bergh, J., Bonnefoi, H., Bretel Morales, D., Brucker, S., Burstein, H., Cameron, D., Cardoso, F., ... Xu, B. (2021). Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology*, 32(10), 1216–1235. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>
- Buyts, S. S., Sandbach, J. F., Gammon, A., Patel, G., Kidd, J., Brown, K. L., Sharma, L., Saam, J., Lancaster, J., & Daly, M. B. (2017). A Study of Over 35,000 Women With Breast Cancer Tested With a 25-Gene Panel of Hereditary Cancer Genes. *Cancer*, 123, 1721–1751. <https://doi.org/10.1002/cncr.30498>
- Dominguez-Valentin, M., Nakken, S., Tubeuf, H., Vodak, D., Ekstrøm, P. O., Nissen, A. M., Morak, M., Holinski-Feder, E., Martins, A., Møller, P., & Hovig, E. (2018). Potentially pathogenic germline CHEK2 c.319+2T>A among multiple early-onset cancer families. *Familial Cancer*, 17(1), 141–153. <https://doi.org/10.1007/s10689-017-0011-0>
- Duggan, C., Dvaladze, A., Rositch, A. F., Ginsburg, O., Yip, C. H., Horton, S., Camacho Rodriguez, R., Eniu, A., Mutebi, M., Bourque, J. M., Masood, S., Unger-Saldaña, K., Cabanes, A., Carlson, R. W., Gralow, J. R., & Anderson, B. O. (2020). The Breast Health Global Initiative 2018 Global Summit on Improving Breast Healthcare Through Resource-Stratified Phased Implementation: Methods and overview. *Cancer*, 126, 2339–2352. <https://doi.org/10.1002/cncr.32891>
- EMA. (2021). *Cisplatino*. European Medical Agency. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62107/62107\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62107/62107_ft.pdf)
- Globocan. (2020a). Ecuador, fact sheets. *The Global Cancer Observatory*, 563, 1–2.
- Globocan. (2020b). *Source: Globocan 2020*. 419, 7–8.
- GLOBOCAN. (2020). All cancers excluding non-melanoma skin cancer. *Globocan*, 419, 5–6. [http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection\\_pop=207840&Text-](http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=207840&Text-)

- p=United+States+of+America&selection\_cancer=290&Text-  
c=All+cancers+excl.+non-  
melanoma+skin+cancer&pYear=3&type=1&window=1&submit= Execute
- Godet, I., & M. Gilkes, D. (2017). BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integrative Cancer Science and Therapeutics*, 4(1), 1–7. <https://doi.org/10.15761/icst.1000228>
- Hu, C., Hart, S. N., Gnanaolivu, R., Huang, H., Lee, K. Y., Na, J., Gao, C., Lilyquist, J., Yadav, S., Boddicker, N. J., Samara, R., Klebba, J., Ambrosone, C. B., Anton-Culver, H., Auer, P., Bandera, E. V., Bernstein, L., Bertrand, K. A., Burnside, E. S., ... Couch, F. J. (2021). A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 440–451. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2005936>
- Huzarski, T., Cybulski, C., Wokolorczyk, D., Jakubowska, A., Byrski, T., Gronwald, J., Domagała, P., Szwiec, M., Godlewski, D., Kilar, E., Marczyk, E., Siótek, M., Wiśniowski, R., Janiszewska, H., Surdyka, D., Sibilski, R., Sun, P., Lubiński, J., & Narod, S. A. (2014). Survival from breast cancer in patients with CHEK2 mutations. *Breast Cancer Research and Treatment*, 144(2), 397–403. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2865-2>
- Kalia, S. S., Adelman, K., Bale, S. J., Chung, W. K., Eng, C., Evans, J. P., Herman, G. E., Hufnagel, S. B., Klein, T. E., Korf, B. R., McKelvey, K. D., Ormond, K. E., Richards, C. S., Vlangos, C. N., Watson, M., Martin, C. L., & Miller, D. T. (2017). Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*, 19(2), 249–255. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.190>
- Kriege, M., Jager, A., Hollestelle, A., Berns, E. M. J. J., Blom, J., Meijer-van Gelder, M. E., Sieuwerts, A. M., van den Ouweland, A., Collée, J. M., Kroep, J. R., Martens, J. W. M., Hooning, M. J., & Seynaeve, C. (2015). Sensitivity to systemic therapy for metastatic breast cancer in CHEK2 1100delC mutation carriers. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 141(10), 1879–1887. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-1981-7>
- Landrum, M. J., Lee, J. M., Benson, M., Brown, G., Chao, C., Chitipiralla, S., Gu, B., Hart, J.,

- Hoffman, D., Hoover, J., Jang, W., Katz, K., Ovetsky, M., Riley, G., Sethi, A., Tully, R., Villamarin-Salomon, R., Rubinstein, W., & Maglott, D. R. (2016). ClinVar: Public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), D862–D868. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1222>
- Lang, I., Brodowicz, T., Ryvo, L., Kahan, Z., Greil, R., Beslija, S., Stemmer, S. M., Kaufman, B., Zvirbule, Z., Steger, G. G., Melichar, B., Pienkowski, T., Sirbu, D., Messinger, D., & Zielinski, C. (2013). Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: Interim efficacy results of the randomised, Open-label, Non-inferiority, Phase 3 TURANDOT trial. *The Lancet Oncology*, 14(2), 125–133. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70566-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70566-1)
- Liu, Y., Xu, Y., Ouyang, T., Li, J., Wang, T., Fan, Z., Fan, T., Lin, B., & Xie, Y. (2015). Association between CHEK2 H371Y mutation and response to neoadjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *BMC Cancer*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1203-3>
- Ministerio de Salud Publica. (2019). Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 2019. *Consejo Nacional De Salud*, 1–97. [http://www.conasa.gob.ec/biblioteca/Xcnmb/Cuadro\\_Nacional\\_de\\_Medicamentos\\_Basicos.pdf](http://www.conasa.gob.ec/biblioteca/Xcnmb/Cuadro_Nacional_de_Medicamentos_Basicos.pdf)
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 11, 151–164. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
- NCCN. (2021). Breast Cancer. *National Comprehensive Cancer Network*, 70(8), 515–517. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>
- Nielsen, D. L., Bjerre, K. D., Jakobsen, E. H., Cold, S., Stenbygaard, L., Sørensen, P. G., Kamby, C., Møller, S., Jørgensen, C. L. T., & Andersson, M. (2011). Gemcitabine plus docetaxel versus docetaxel in patients with predominantly human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: A randomized, phase III study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*, 29(36), 4748–4754. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.9507>
- Pfeifer, W., Sokolenko, A. P., Potapova, O. N., Bessonov, A. A., Ivantsov, A. O., Laptiev, S.

- A., Zaitseva, O. A., Yatsuk, O. S., Matsko, D. E., Semiglazova, T. Y., Togo, A. V., & Imyanitov, E. N. (2014). Breast cancer sensitivity to neoadjuvant therapy in BRCA1 and CHEK2 mutation carriers and non-carriers. *Breast Cancer Research and Treatment*, *148*(3), 675–683. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3206-1>
- Sankaranarayanan, R., Swaminathan, R., Brenner, H., Chen, K., Chia, K. S., Chen, J. G., Law, S. C., Ahn, Y. O., Xiang, Y. B., Yeole, B. B., Shin, H. R., Shanta, V., Woo, Z. H., Martin, N., Sumitsawan, Y., Sriplung, H., Barboza, A. O., Eser, S., Nene, B. M., ... Al-Hamdan, N. (2010). Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *The Lancet Oncology*, *11*(2), 165–173. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70335-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70335-3)
- Tutt, A., Tovey, H., Cheang, M. C. U., Kernaghan, S., Kilburn, L., Gazinska, P., Owen, J., Abraham, J., Barrett, S., Barrett-Lee, P., Brown, R., Chan, S., Dowsett, M., Flanagan, J. M., Fox, L., Grigoriadis, A., Gutin, A., Harper-Wynne, C., Hatton, M. Q., Bliss, J. M. (2018). Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: The TNT Trial. *Nature Medicine*, *24*(5), 628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>