

The Association Between BRCA1 Expression and ER/PR Status in Breast Cancer Patients in NTB

Baiq Nurhandini Wulandari¹, Novrita Padauleng¹, Rizka Vidya Lestari², Baiq Ratna Kumaladewi²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Kepala Laboratorium, Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : November 26th,2025

Revised : December 10th,2025

Accepted : Decenber 21th,2025

*Corresponding Author: **Baiq Nurhandini Wulandari**,
Program Studi Pendidikan
Dokter, Fakultas Kedokteran
dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Mataram, Nusa
Tenggara Barat, Indonesia;
Email:

nurhandinibaiq@gmail.com

Abstract: Breast cancer is the most prevalent cancer among women in Indonesia, including in Nusa Tenggara Barat (NTB). Breast Cancer 1 (BRCA1) plays an important role in DNA repair and cell cycle regulation. Altered BRCA1 expression has been associated with the biological characteristics of breast cancer, including estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status, both of which are crucial markers in determining molecular subtypes and predicting responses to hormonal therapy. However, previous studies regarding the association between BRCA1 expression and ER/PR status have shown inconsistent results. This study employed a cross-sectional design involving 50 patients who met the inclusion criteria, namely invasive breast carcinoma patients who had not received chemotherapy. BRCA1 expression was assessed using immunohistochemical staining, with a *cut-off* of BRCA1 positivity defined as >20% nuclear staining. ER/PR status was obtained from patients' medical records archived in the Anatomical Pathology Laboratory of NTB Provincial Hospital in 2022–2023. Data processing and analysis were performed using the Chi-square test with a significance level of $p < 0.05$. Breast cancer patients in NTB demonstrated a balanced distribution of BRCA1 expression, with 50% positive and 50% negative. The majority of patients had ER/PR-positive expression (50%). Among patients with negative BRCA1 expression, 32% were classified as ER/PR-positive subtype. There was no significant association between BRCA1 expression and ER/PR status in breast cancer patients in NTB ($p = 0.842$). There is no significant association between BRCA1 expression and ER/PR status in breast cancer patients in NTB.

Keywords: BRCA1, ER, PR, invasive breast carcinoma, NTB.

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit yang memiliki dampak besar terhadap kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Secara biologis, perkembangan kanker payudara berkaitan dengan ketidakseimbangan regulasi proliferasi sel, diferensiasi, serta mekanisme perbaikan DNA. Ketidakteraturan proses-proses tersebut memicu terbentuknya proliferasi epitel lobular dan duktal yang abnormal, yang dapat berkembang menjadi keganasan (Clusan et al., 2023). Sel kanker payudara memiliki kemampuan tumbuh yang

tidak terkendali dan menyebar ke jaringan lain sehingga meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas (Rahayuwati et al., 2020).

Secara konseptual, kanker payudara merupakan penyakit multifaktorial heterogen, dengan karakteristik biologis yang dipengaruhi oleh ekspresi reseptor hormon, terutama *Estrogen Reseptor* (ER) dan *Progesteron Reseptor* (PR). Reseptor ini berperan dalam proses proliferasi sel kanker dan menjadi dasar penentuan subtype molekuler serta respons terhadap terapi hormonal (Harbeck et al., 2019). Di sisi lain, faktor genetik seperti *BRCA1* berperan penting dalam menjaga

stabilitas genom melalui regulasi transkripsi, siklus sel, dan perbaikan DNA (Varol et al., 2018). Hubungan antara *BRCA1* dan jalur hormonal ER–PR menunjukkan bahwa fungsi genetik dan hormonal saling berinteraksi dalam menentukan karakteristik biologis kanker payudara.

Secara global, kanker payudara masih menjadi penyakit dengan insidensi tertinggi pada perempuan. Data *International Agency for Research on Cancer* (IARC) menunjukkan lebih dari 2 juta kasus baru pada tahun 2018 (Liaw et al., 2021), dan pada tahun 2020 tercatat 2,26 juta kasus menjadikannya penyebab utama kematian akibat kanker pada perempuan (Wilkinson and Gathani, 2022). Di Indonesia, prevalensi kanker payudara cukup tinggi dengan 12.014 kasus pada tahun 2010 (Warjianto et al., 2020). Di Nusa Tenggara Barat (NTB), laporan Dinas Kesehatan menunjukkan peningkatan kasus dari 93 kasus pada tahun 2021 menjadi 103 kasus pada 2022, serta 402 kasus di Kota Mataram (Suanjaya, Sherliyanah and Utami, 2021). Namun, tingginya angka kejadian ini belum diimbangi dengan data molekuler yang memadai, terutama terkait hubungan ekspresi *BRCA1* dengan status hormon ER/PR.

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *BRCA1* tidak hanya berfungsi menjaga stabilitas genetik, tetapi juga mengatur aktivitas ER dan PR melalui mekanisme molekuler yang kompleks. *BRCA1* dapat membentuk kompleks dengan ER dan menekan transaktivasi gen target estrogen. *BRCA1* juga berperan sebagai ligase ubiquitin yang menekan aktivitas ER melalui monoubikuitinasi, dan mutasi pada situs ini menyebabkan ER menjadi hiperaktif (Ma et al., 2010). Selain itu, *BRCA1* menurunkan ekspresi PR dan menekan aktivitas promotornya, sehingga menghambat sinergi proliferasi ER–PR (Wang and Di, 2014). Pemahaman ini menjadi dasar mengenai interaksi genetik dan hormonal pada kanker payudara.

Hingga saat ini, belum terdapat data di NTB mengenai hubungan ekspresi *BRCA1* dengan status ER/PR pada kanker payudara, meskipun aspek genetika dan hormonal berperan penting dalam menentukan sub tipe molekuler serta respon terapi. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menganalisis

hubungan ekspresi *BRCA1* dan status ER/PR pada pasien kanker payudara di Provinsi Nusa Tenggara Barat. Temuan penelitian ini diharapkan memberikan informasi dasar untuk memahami karakteristik molekuler kanker payudara di wilayah tropis dan mendukung pengembangan strategi diagnostik serta terapeutik yang lebih tepat.

Bahan dan Metode

Desain penelitian

Jenis penelitian ini adalah studi observasional-analitik retrospektif non-eksperimental dengan pendekatan cross sectional untuk melihat hubungan antara ekspresi *BRCA1* dan status ER/PR pasien kanker payudara di NTB. Subjek penelitian ini dipilih menggunakan teknik consecutive sampling dan data penelitian yang digunakan merupakan data primer dari metode IHC untuk *BRCA1* dan data sekunder untuk ER/PR dari rekam medis pasien.

Waktu dan tempat penelitian

Pewarnaan IHC dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi FK-KMK UGM, dan pembacaan hasil IHC dilaksanakan di Laboratorium Riset Terpadu FKIK UNRAM. Penelitian ini dilakukan pada bulan April sampai dengan Desember 2024.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi adalah Pasien kanker payudara yang didiagnosis secara *Invasive Breast Carcinoma*, pasien dengan jenis kelamin perempuan, tersedia data ER/PR serta tersedia blok parafin, sedangkan eksklusi meliputi sampel preparat yang hilang atau rusak, preparat yang pewarnaan imunohistokimianya tidak dapat terbaca dan juga rekam medis pasien yang telah menjalani kemoterapi.

Variabel penelitian

Variabel independen pada penelitian ini yakni ekspresi *BRCA1*, sedangkan untuk variabel dependennya adalah Status Estrogen Reseptor (ER) dan Progesteron Reseptor (PR)

Instrumen penelitian

Instrumen penelitian ini yaitu rekam medis pasien kanker payudara dan sampel blok parafin jaringan kanker payudara Bagian Patologi

Anatomi Rumah Sakit Umum Provinsi NTB.

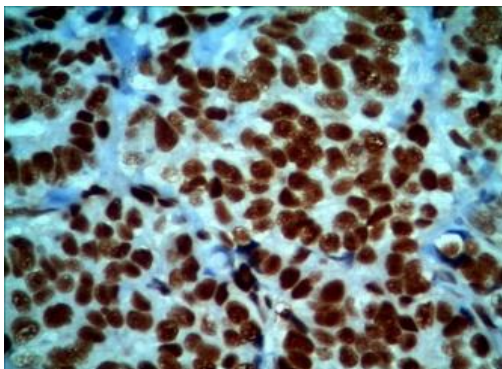
Analisis data

Data yang sudah terkumpul dianalisis melalui dua tahap, yakni analisis univariat untuk memaparkan distribusi variabel penelitian, adapun analisis bivariat untuk menilai hubungan antara Ekspresi *BRCA1* dengan Status ER/PR menggunakan *chi-square* yang akan diolah dengan program analisis statistik SPSS dengan interval confidence 95% dan dengan p values <0,05.

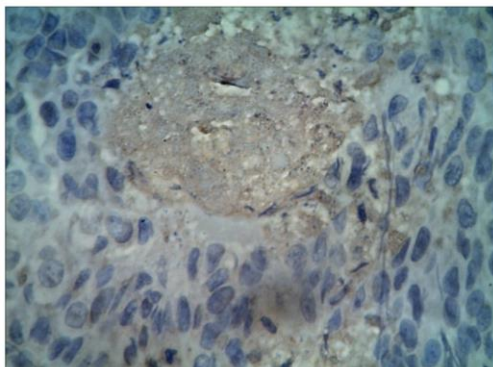
Hasil dan Pembahasan

Hasil pemeriksaan imunohistokimia

Penelitian ini melakukan metode imunohistokimia untuk mendeteksi ekspresi *BRCA1*. Hasil pewarnaan sel terwarnai diinterpretasikan dengan *cut off* >20% dikategorikan positif dan <20% dikategorikan negatif (Hussein *et al.*, 2020). Distribusi sampel penelitian berdasarkan ekspresi *BRCA1* tercantum pada Tabel 1.



Gambar 1. Ekspresi *BRCA1* positif



Gambar 2. Ekspresi *BRCA1* negatif

Metode pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi *BRCA1* pada kanker payudara pada perbesaran 400x. Berdasarkan tabel 1 dari total 50 sampel yang dianalisis, sebanyak 25 sampel (50%) menunjukkan ekspresi *BRCA1* positif dan 25 sampel (50%) negatif, hal ini mengindikasikan distribusi ekspresi *BRCA1* yang seimbang dalam populasi penelitian.

Tabel 1. Distribusi sampel berdasarkan ekspresi *BRCA1*

Ekspresi <i>BRCA1</i>	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Positif	25	50%
Negatif	25	50%
Total	50	100

Karakteristik Data ER dan PR

Penelitian ini menggunakan data ER dan PR dari rekam medis pasien kanker payudara dengan diagnosis *Invasive Breast Carcinoma* yang belum mendapatkan kemoterapi pada tahun 2022–2023 di RSUD Provinsi NTB. Berdasarkan tabel 2 dari total 50 sampel pasien kanker payudara yang dianalisis, status ER menunjukkan bahwa 35 sampel (70%) memiliki ekspresi ER positif, sedangkan 15 sampel (30%) menunjukkan ekspresi ER negatif. Sementara itu, pada status PR sebanyak 30 sampel (60%) teridentifikasi sebagai PR positif dan 20 sampel (40%) sebagai PR negatif. Hasil ini menunjukkan bahwa sebagian besar kasus dalam penelitian ini memiliki ekspresi hormon ER dan PR positif.

Tabel 2. Distribusi sampel berdasarkan status ER dan PR

Ekspresi	Status ER	Status PR
Positif	35 (70%)	30 (60%)
Negatif	15 (30%)	20 (40%)
Total	50 (100%)	50 (100%)

Distribusi Status ER dan PR Berdasarkan Subtipemolekuler

Data hasil pemeriksaan status ER/PR berdasarkan subtype kanker payudara dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu positif-positif, negatif-negatif, dan positif- negatif. Berdasarkan tabel 3 data dari total 50 sampel pasien kanker payudara, diperoleh status ER/PR positif memiliki frekuensi lebih banyak dari yang lainnya yaitu sebanyak 30 (60%) sampel. Sementara itu, terdapat 15 (30%) sampel dengan

status ER/PR negatif, dan sebanyak 5 (10%) sampel menunjukkan ER/PR positif-negatif.

Tabel 3. Distribusi status ER/PR

Status ER/PR	Frekuensi	Persentase (%)
++	30	60%
-/-	15	30%
+/-	5	10%
Total	50	100

Distribusi Ekspresi *BRCA1* dengan Status ER/PR

Tabel 4 memuat hasil distribusi ekspresi *BRCA1* dengan status sub tipe kanker payudara (ER/PR) yang dianalisis untuk melihat adanya hubungan antara ekspresi gen tersebut dengan profil hormonal pada kasus kanker payudara. Berdasarkan tabel 4 dari total 50 sampel yang terdiri dari 25 sampel dengan ekspresi *BRCA1* positif dan 25 sampel *BRCA1* negatif, mayoritas sampel *BRCA1* positif menunjukkan status ER dan PR positif yaitu sebanyak 14 sampel (28%), diikuti oleh status ER dan PR negatif sebanyak 8 sampel (16%), dan 3 sampel (6%) dengan status ER dan PR (positif-negatif). Sementara itu, pada kelompok *BRCA1* negatif, 16 sampel (32%) menunjukkan status ER dan PR positif, 7 sampel (14%) ER dan PR negatif, dan 2 sampel (4%) dengan status ER dan PR (positif-negatif). Berdasarkan tabel di atas jumlah ekspresi *BRCA1* negatif dengan status ER/PR positif lebih banyak dijumpai yaitu sebesar 30%.

Tabel 4. Distribusi sampel penelitian berdasarkan ekspresi *BRCA1* dan status ER/PR

<i>BRCA1</i>	ER & PR		
	++	-/-	+/-
Positif	14 (28%)	8 (16%)	3 (6%)
Negatif	16 (32%)	7 (14%)	2 (4%)
Total	30	15	5

Hasil Analisis Hubungan antara Ekspresi *BRCA1* dengan Status ER/PR

Hubungan antara ekspresi *BRCA1* dengan status ER/PR pada pasien kanker payudara dengan melakukan uji korelasi menggunakan *software* statistik komputer (SPSS). Pada penelitian ini dilakukan uji *chi-square* karena skala data pada kedua variabel penelitian adalah nominal (ekspresi *BRCA1*) dan nominal (status

ER dan PR).

Tabel 5. Hasil uji *Chi-Square* antara ekspresi *BRCA1* dengan status ER/PR

<i>Chi-Square Tests</i>		
	<i>Asymptotic Significance</i>	
	Value	(2-sided)
Chi-Square	0,400 ^a	0,819

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,50.

Berdasarkan tabel 5 menunjukkan nilai signifikansi (p) 0,819 yang berarti tidak signifikan ($p > 0,05$). Hitungan Minimum *expected count* yang disarankan adalah 5 untuk validitas hasil analisis *chi-square*, jika ada yang kurang maka tidak dapat diinterpretasikan dianalisis menggunakan *chi-square*. *Expected count* pada data ini terdapat 2 sel yang memiliki nilai < 5 oleh karena itu dapat menggunakan Fisher Exact test. Berdasarkan tabel 6 menunjukkan nilai signifikansi (p) 0,842 yang berarti tidak signifikan ($p > 0,05$). Berdasarkan hasil tersebut, pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara ekspresi *BRCA1* dengan status ER/PR pada pasien kanker payudara di NTB

Tabel 6. Hasil uji Fisher Exact test antara Ekspresi *BRCA1* dengan status ER/PR

Fisher's Exact Test		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
Fisher's Exact Test	0,497	0,842

Pembahasan

Analisis hasil ekspresi *BRCA1*

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa distribusi ekspresi *BRCA1* positif dan negatif seimbang, masing-masing sebesar 50%. Temuan ini berbeda dengan studi yang dilakukan oleh Verma *et. al.* (2018), yang melaporkan bahwa 55,6% sampel menunjukkan ekspresi *BRCA1* positif. Persentase tersebut menggambarkan bahwa lebih dari separuh pasien kanker payudara dalam penelitian tersebut masih mempertahankan ekspresi gen *BRCA1* yang berperan penting dalam perbaikan DNA serta menjaga stabilitas genom. Sementara itu, penelitian Hedau *et. al.* (2015) melaporkan penurunan ekspresi *BRCA1* pada kisaran 30% hingga 83% kasus kanker payudara. Rentang

variasi yang cukup luas ini menunjukkan bahwa ekspresi *BRCA1* dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk sub tipe molekuler kanker, status hormonal, serta faktor genetik dan epigenetik pasien (Hedau *et al.*, 2015).

Salah satu faktor utama yang memengaruhi ekspresi *BRCA1* adalah sub tipe molekuler kanker. Sub tipe *triple-negative breast cancer* (TNBC) diketahui sering menunjukkan penurunan atau bahkan hilangnya ekspresi *BRCA1*. Hal ini dapat terjadi baik karena mutasi pada gen *BRCA1* maupun melalui mekanisme epigenetik seperti hipermetilasi promoter (Harahap *et al.*, 2015). Selain itu, status hormonal pasien juga berkontribusi terhadap regulasi ekspresi *BRCA1*. Hormon estrogen, melalui interaksinya dengan reseptor estrogen dapat memengaruhi transkripsi berbagai gen yang terlibat dalam perbaikan DNA, termasuk *BRCA1* (Varol *et al.*, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Xue *et al.* (2018) menunjukkan bahwa penurunan ekspresi *BRCA1* berhubungan dengan sejumlah faktor klinis dan patologi pada kanker payudara. *BRCA1* yang mengalami penurunan ekspresi lebih sering dijumpai pada tumor dengan ukuran yang lebih besar (>2 cm), sehingga mencerminkan perilaku tumor yang lebih agresif. Selain itu, *BRCA1* negatif juga lebih banyak ditemukan pada pasien dengan stadium lanjut, hal ini menunjukkan keterlibatan *BRCA1* berperan dalam progresivitas penyakit (Xue *et al.*, 2018). Derajat histologis sebagian besar penelitian, seperti yang dilakukan oleh Verma *et al.* (2018) menunjukkan bahwa *BRCA1* negatif sering dijumpai pada grade tinggi (II dan III). Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh variasi genetik antar populasi (Verma, Agarwal and Tudu, 2018).

Analisis status ER dan PR

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien kanker payudara memiliki status ER positif (70%) sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kumar *et al.* (2017). Sekitar 70% kasus kanker payudara termasuk dalam tipe dengan reseptor hormon positif, ditandai dengan ekspresi ER dan/atau PR yang mendorong pertumbuhan serta penyebaran sel kanker. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa status ER positif memiliki hubungan yang signifikan dengan ukuran tumor yang lebih kecil.

Status ER positif mengindikasikan bahwa ekspresi ER berperan dalam menghambat agresivitas pertumbuhan sel kanker payudara (Kumar *et al.*, 2017).

Hasil penelitian ini juga menunjukkan mayoritas pasien memiliki ekspresi PR positif yaitu sebesar 60% sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (Sleigholma *et al.*, 2021) menyatakan bahwa status PR positif lebih banyak ditemukan pada pasien kanker payudara. Ekspresi ER/PR positif lebih sering ditemukan dibandingkan status negatif, hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar kanker payudara bersifat hormon reseptor positif. Kondisi ini mempertahankan sensitivitas terhadap pengaruh hormonal dan berpotensi memberikan respons baik terhadap terapi endokrin (Sleigholma *et al.*, 2021).

Distribusi dari sub tipe kanker payudara pada penelitian ini menunjukkan ekspresi ER dan PR positif yaitu sebesar 60%. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Kumar *et al.* (2017) menunjukkan bahwa 60% pasien kanker payudara memiliki status ER dan PR positif. Estrogen bersama reseptornya (ER) berperan penting dalam inisiasi dan perkembangan kanker payudara. PR sebagai gen target dari ER yang diekspresikan sebagai respons terhadap estrogen dan turut memengaruhi aktivitas ER. Selain itu, PR juga berfungsi sebagai penanda prognostik penting untuk menilai kelangsungan hidup dan kemungkinan kekambuhan pasien kanker payudara (Li, *et al.* 2022). Meskipun status ER positif menunjukkan potensi respons terhadap terapi hormonal, keberadaan PR negatif pada pasien tersebut sering kali berkorelasi dengan karakteristik penyakit yang lebih agresif, penurunan efektivitas terapi, serta prognosis yang kurang baik. Oleh karena itu, evaluasi status PR memegang peranan penting dan tidak dapat diabaikan dalam perencanaan terapi kanker payudara dengan status ER positif. Penelitian Dauphine *et al.* (2020) menunjukkan bahwa sub tipe kanker payudara ER dan PR positif-negatif memiliki karakteristik tumor yang lebih agresif dibandingkan ER dan PR positif. Hal ini terlihat dari proporsi grade tinggi yang lebih besar pada ER dan PR positif-negatif (34,2%) dibandingkan ER dan PR positif (16,0%), serta tingginya angka invasi limfovaskular, keterlibatan nodus limfa, dan stadium IV pada

kedua sub tipe tersebut (Dauphine *et al.*, 2020).

Analisis ekspresi *BRCA1* dengan sub tipe ER/PR

Data penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi *BRCA1* negatif paling banyak ditemukan pada kelompok dengan status ER dan PR positif, yaitu sebesar 32% hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kumar *et al.* (2017) yaitu mayoritas menunjukkan *BRCA1* negatif dengan ekspresi ER/PR positif. Penemuan bahwa ekspresi *BRCA1* dapat negatif meskipun status ER/PR positif mencerminkan kompleksitas molekuler kanker payudara. Penurunan ekspresi *BRCA1* dalam penelitian Kumar *et al.* (2017) disebabkan oleh metilasi promotor *BRCA1*, bukan mutasi langsung yang menonaktifkan fungsi gen ini secara epigenetik. Meskipun demikian, jalur hormonal ER dan PR bisa tetap aktif melalui mekanisme lain, seperti aktivasi jalur alternatif, pengaruh faktor transkripsi lain, heterogenitas tumor, atau peran epigenetik selektif, sehingga status hormon tetap positif (Harahap *et al.*, 2015).

Jalur sinyal seperti PI3K/AKT atau MAPK/ERK dapat menstabilkan ER dan PR, sehingga keduanya tetap berfungsi walaupun *BRCA1* menurun. Ekspresi ER/PR juga dipengaruhi oleh faktor transkripsi lain yang bekerja secara independen dari *BRCA1*. Faktor seperti FOXA1 dan GATA3 terbukti mendukung diferensiasi sel payudara dan mengatur ekspresi reseptor hormon. Kehadiran faktor transkripsi ini memungkinkan status ER/PR tetap positif tanpa tergantung pada *BRCA1*. Selain itu, penurunan ekspresi *BRCA1* yang terjadi akibat metilasi promotor bersifat selektif dan tidak serta-merta memengaruhi jalur ekspresi gen lain. Regulasi epigenetik ini hanya menekan fungsi *BRCA1*, sementara gen regulator ER/PR tidak terpengaruh. Dengan demikian, meskipun *BRCA1* inaktif, jalur hormonal masih dapat berjalan. Hal ini menunjukkan bahwa kehilangan *BRCA1* dan status hormonal positif tidak saling meniadakan, dan bisa terjadi bersamaan dalam sub tipe kanker payudara (Kumar *et al.*, 2017).

Sebaliknya, penelitian yang dilakukan oleh Verma *et al.* (2018) menunjukkan bahwa ekspresi *BRCA1* positif mayoritas ditemukan pada kasus dengan status ER dan PR positif. *BRCA1* berperan dalam regulasi transkripsi ESR1 (gen ER α) dan mengontrol respon

proliferatif terhadap estrogen. Oleh karena itu, dalam tumor yang memiliki *BRCA1* aktif, ekspresi ER dan PR juga dapat dijaga tetap aktif, sehingga ketiganya (*BRCA1*–ER–PR) saling terkait dalam pengaturan proliferasi dan diferensiasi sel payudara. Kondisi ini juga mencerminkan fenotipe kanker luminal, yang lebih responsif terhadap terapi hormonal, dan memiliki prognosis lebih baik dibanding kanker *triple-negative* (Verma, Agarwal and Tudu, 2018). Perbedaan hasil dapat dipengaruhi oleh faktor teknis dalam pemeriksaan, misalnya kesalahan fiksasi jaringan. Fiksasi adalah tahap penting untuk menjaga struktur dan antigen pada jaringan, bila jaringan terlambat difiksasi atau menggunakan fiksatif yang tidak sesuai (misalnya formalin dengan konsentrasi atau pH tidak tepat), maka antigen reseptor hormon bisa rusak atau hilang. Akibatnya, meskipun sel sebenarnya ER/PR positif, hasil imunohistokimia bisa tampak negatif (Allison *et al.*, 2020).

Pewarnaan pada jaringan nekrotik, atau pemrosesan antigen yang tidak optimal dapat menyebabkan hasil negatif palsu pada ER/PR karena sel yang sudah mati tidak lagi mengekspresikan reseptor hormon, sehingga sampel dari area nekrotik tidak menunjukkan pewarnaan meskipun bagian tumor yang vital sebenarnya positif. (Mouttet *et al.*, 2016). Selain itu, variasi dalam penentuan *cut off* nilai positif ER/PR juga dapat memengaruhi perbedaan hasil antar studi. Pada penelitian ini, *cut off* ditetapkan sebesar 10%, sedangkan menurut pedoman yang lebih baru, ER/PR dianggap negatif jika kurang dari 1% sel menunjukkan pewarnaan (Mouttet *et al.*, 2016). Sementara itu, *cut off* untuk *BRCA1* pada penelitian ini ditetapkan sebesar 20%, sedangkan menurut penelitian yang dilakukan oleh Sharma *et al.* (2016), ekspresi *BRCA1* dianggap positif jika lebih dari 30% sel terwarnai (Sharma *et al.*, 2016). Faktor-faktor inilah yang secara keseluruhan berkontribusi terhadap perbedaan prevalensi ekspresi *BRCA1* dan reseptor hormon dalam berbagai studi, dan menekankan pentingnya standarisasi teknik imunohistokimia dan interpretasinya dalam penelitian kanker payudara (Mouttet *et al.*, 2016).

Analisis hubungan anatara ekspresi *BRCA1* dan status ER/PR

Hasil analisis statistik penelitian ini

menunjukkan nilai signifikansi (p) sebesar 0,842, yang berarti tidak terdapat hubungan ($p > 0,05$) antara ekspresi *BRCA1* dengan status ER dan PR. Hasil tersebut didukung oleh beberapa penelitian yang dilakukan oleh Hussein *et al.*, (2020), Xue *et. al.* (2018), Varshney *et al.*, (2019) yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara *BRCA1* dengan status ER/PR. Penelitian yang dilakukan oleh Kumar *et. al.* (2017) Sharma *et al.* (2016), Verma *et. al.* (2018), dan Naimi, *et. al.* (2025) menemukan hasil yang berbeda bahwa ekspresi *BRCA1* memiliki hubungan yang signifikan dengan status ER/PR pada pasien kanker payudara. Perbedaan dalam penelitian ini disebabkan oleh beberapa faktor, seperti desain penelitian, jumlah sampel, *cut off* dari ekspresi *BRCA1* dan status ER/PR serta kriteria inklusi pasien dengan invasive breast carcinoma yang belum menjalani kemoterapi.

Desain penelitian berpengaruh terhadap validitas, reabilitas, dan interpretasi hubungan dalam suatu penelitian. Penelitian ini dan penelitian yang didukung oleh Xue *et. al.* (2018), Varshney *et. al.* (2019), dan Hussein *et. al.* (2020) menggunakan desain penelitian potong lintang (cross sectional) mendapatkan bahwa tidak adanya hubungan ekspresi *BRCA1* dengan status ER/PR secara statistik. Penelitian yang dilakukan Foulkes *et. al.* (2004) dan Tuteja *et. al.* (2021) menggunakan desain penelitian retrospektif kohort mendapatkan hasil sebaliknya. Desain penelitian potong lintang (cross-sectional) melakukan pengukuran variabel pada satu satu titik waktu, sehingga hanya memungkinkan identifikasi adanya hubungan atau asosiasi antara variabel-variabel tersebut, namun tidak memungkinkan untuk menilai perubahan atau perkembangan variabel seiring waktu maupun menentukan hubungan sebab-akibat. Sebaliknya, desain penelitian kohort retrospektif mengumpulkan data dari rekam medis masa lalu dan mengaitkannya dengan kondisi atau perkembangan saat ini, sehingga mampu mengevaluasi hubungan temporal antara variabel dan juga memungkinkan penemuan korelasi yang berkaitan dengan prognosis pasien (Foulkes *et. al.*, 2004).

Perbedaan besar sampel dapat menghasilkan variasi hasil dalam sebuah penelitian. Pada penelitian ini dan penelitian yang dilakukan oleh Varshney *et. al.* (2019), Xue

et. al. (2018), dan Hussein *et. al.* (2020) menggunakan jumlah sampel <100 orang. Penelitian yang dilakukan oleh Naimi, *et. al.* (2025), dan Kumar *et. al.* (2017) menggunakan jumlah sampel >100 orang. Sedangkan, penelitian dengan jumlah sampel besar ($n>1000$), seperti yang dilakukan oleh Foulkes *et. al.* (2004), menunjukkan adanya hubungan antara ekspresi *BRCA1* dengan status ER/PR pasien kanker payudara. Penelitian dengan ukuran sampel yang kecil menurunkan kekuatan statistik untuk mendeteksi hubungan bermakna, seperti penelitian ini dan penelitian lainnya yang menggunakan besar sampel puluhan hingga ratusan orang. Sedangkan, penelitian dengan jumlah sampel besar menunjukkan adanya hubungan antara ekspresi *BRCA1* dengan status ER/PR serta hubungan dengan prognosisnya.

Sebagian besar penelitian menggunakan batas yang berbeda untuk nilai *BRCA1* dan status ER/PR, hasilnya bervariasi untuk hubungan klinikopatologis. Penelitian ini dan penelitian yang sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Xue *et. al.* (2018) dan (Hussein *et al.*, 2020) menggunakan nilai *cut off BRCA1* positif bila terwarnai $> 20\%$ pada inti sel dan status ER/PR positif bila inti sel terwarnai $\geq 10\%$. Sedangkan, pada penelitian Naimi, *et. al.* (2025) menggunakan nilai ER/PR positif bila inti sel terwarnai $\geq 1\%$ dan *BRCA1* positif bila terwarnai $> 10\%$ pada inti sel. Penelitian oleh Sharma *et al.* (2016), menggunakan nilai *cut off BRCA1* positif bila terwarnai $> 30\%$ pada inti sel dan status ER/PR positif bila inti sel terwarnai $\geq 1\%$. Status ER/PR pada pedoman internasional ASCO tahun 2020 telah menetapkan bahwa pewarnaan inti sel $\geq 10\%$ dianggap positif, dengan kategori khusus *ER low positive* pada pewarnaan 1–10% (Allison *et al.*, 2020). Meskipun demikian, sebagian penelitian masih menggunakan *cut off* $\geq 10\%$ untuk menentukan status positif, sehingga hasil antar studi bisa berbeda. Berbeda dengan ER/PR yang telah memiliki standar global, ekspresi *BRCA1* belum memiliki *cut-off* yang disepakati secara universal. Beberapa penelitian mendefinisikan hilangnya ekspresi *BRCA1* apabila tidak terwarnai sama sekali, sementara penelitian lain menggunakan persentase sel yang terwarnai sebagai acuan, misalnya $>10\%$, $>20\%$, atau $>30\%$ inti sel yang menunjukkan pewarnaan dianggap positif (Teixeira and Candido Dos Reis, 2020). Selain itu, terdapat juga penelitian yang

tidak hanya menilai persentase, tetapi mengombinasikan jumlah sel positif dengan intensitas pewarnaan menggunakan sistem skor tertentu, seperti *H-score* atau *Allred score*. Penelitian ini tidak menggunakan sistem *H-score* atau *Allred score* karena hanya menilai persentase inti sel positif/negatif. Pendekatan ini dianggap cukup representatif untuk mengevaluasi ekspresi *BRCA1* terhadap status ER dan PR, dan penerapannya membutuhkan penilaian subjektif yang lebih kompleks dan pelatihan khusus untuk memastikan konsistensi antar pengamat sehingga meminimalkan potensi bias penilaian. Perbedaan hasil antar penelitian mengenai hubungan ekspresi *BRCA1* dengan status ER/PR dapat dipengaruhi oleh variasi dalam penentuan *cut off* nilai positif pada pemeriksaan imunohistokimia.

Hasil sampel penelitian ini diperoleh pada pasien *invasive breast carcinoma* yang belum menjalani kemoterapi, sehingga ekspresi *BRCA1* dan status ER/PR yang diobservasi mencerminkan kondisi tumor sebelum adanya intervensi terapeutik. Temuan ini lebih representatif terhadap karakteristik biologis asli tumor sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Xue *et al.* (2018). Penelitian oleh Kumar *et al.* (2017), Sharma *et al.* (2016), dan Verma *et al.* (2018) menunjukkan hasil yang berbeda yang dipengaruhi oleh kriteria inklusi mereka, yaitu pasien yang didiagnosis dengan kanker payudara secara histopatologis tanpa mempertimbangkan apakah pasien telah menerima terapi sebelumnya atau tidak. Menurut penelitian (Lu *et al.*, 2025) pemberian kemoterapi meningkatkan ekspresi *BRCA1* dan memperkuat hubungan antara ekspresi *BRCA1* dengan status ER dan PR pada pasien kanker payudara. Hal ini menunjukkan bahwa kemoterapi dapat memodulasi ekspresi gen serta menginduksi apoptosis sel kanker, sehingga berdampak pada prognosis dan respons terhadap terapi (Lu *et al.*, 2025).

Kesimpulan

Pasien kanker payudara di RSUD Provinsi NTB menunjukkan proporsi ekspresi *BRCA1* yang seimbang antara positif dan negatif. Mayoritas pasien kanker payudara di RSUD Provinsi NTB memiliki status ER dan PR positif. Mayoritas kanker payudara di RSUD Provinsi NTB memiliki ekspresi *BRCA1* negatif dengan

subtipe kanker ER/PR positif. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi *BRCA1* dan Status ER/PR pada pasien kanker payudara di NTB.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih penulis ucapkan kepada para dosen pembimbing maupun penguji dalam membantu penulis menyelesaikan penelitian ini. Terimakasih juga kepada para rekan-rekan seperjuangan saya, yang sudah mendukung dan menemani dalam menyusun penelitian ini.

Referensi

- Allison, K. H., Hammond, M. E. H., Dowsett, M., McKernin, S. E., Carey, L. A., Fitzgibbons, P. L., Hayes, D. F., Lakhani, S. R., Chavez-MacGregor, M., Perlmutter, J., Perou, C. M., Regan, M. M., Rimm, D. L., Symmans, W. F., Torlakovic, E. E., Varella, L., Viale, G., Weisberg, T. F., McShane, L. M., & Wolff, A. C. (2020). Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 38(12), 1346–1366. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309>
- Clusan, L., Ferrière, F., Flouriot, G., & Pakdel, F. (2023). A basic review on estrogen receptor signaling pathways in breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7). <https://doi.org/10.3390/ijms24076834>
- Dauphine, C., Moazzez, A., Neal, J. C., Chlebowski, R. T., & Ozao-Choy, J. (2020). Single hormone receptor-positive breast cancers have distinct characteristics and survival. *Annals of Surgical Oncology*, 27(12), 4687–4694. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08898-5>
- Foulkes, W. D., Metcalfe, K., Sun, P., Hanna, W. M., Lynch, H. T., Ghadirian, P., Tung, N., Olopade, O. I., Weber, B. L., McLennan, J., Olivetto, I. A., Bégin, L. R., & Narod, S. A. (2004). Estrogen receptor status in BRCA1- and BRCA2-related breast cancer: The influence of age, grade, and

- histological type. *Clinical Cancer Research*, 10(6), 2029–2034. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-1061>
- Harahap, W. A., Arisanty, D., Khambri, D., Yanwirasti, & Mubarika, S. (2015). Metilasi promotor gen BRCA1 dan pengaruhnya terhadap karakteristik kanker payudara premenopause sporadik etnis Minang. *CDK-226*, 42(3), 186–190.
- Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J., & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
- Hedau, S., Batra, M., Singh, U. R., et al. (2015). Ekspresi protein BRCA1 dan BRCA2 serta korelasinya dengan stadium klinis pada kanker payudara. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 11, 158–163.
- Hussein, I. A., Ahmed, S. T., Hameedi, A. D., Naji, R. Z., Alharbawi, L., Alkhaytt, M., & Pity, I. S. (2020). Immunohistochemical expression of BRCA1 protein, ER, PR and Her2/neu in breast cancer: A clinicopathological study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(4), 1025–1029. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.1025>
- Kim, S. W., Roh, J., & Park, C. S. (2016). Immunohistochemistry for pathologists: Protocols, pitfalls, and tips. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 50(6), 411–418. <https://doi.org/10.4132/jptm.2016.08.08>
- Kumar, M., Sahu, R. K., Goyal, A., Sharma, S., Kaur, N., Mehrotra, R., Singh, U. R., & Hedau, S. (2017). BRCA1 promoter methylation and expression—Associations with ER+, PR+ and HER2+ subtypes of breast carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(12), 3293–3299. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.12.3293>
- Li, Z., Wei, H., Li, S., Wu, P., & Mao, X. (2022). The role of progesterone receptors in breast cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 305–314. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S336643>
- Liaw, A. E., Wresnindyatsih, W., Nita, S., Murti, K., & Santoso, B. (2021). Hubungan antara ekspresi reseptor estrogen, progesteron dan Ki67 dengan karakteristik klinikopatologi pada karsinoma payudara subtipe Luminal A. *Sriwijaya Journal of Medicine*, 4(3), 203–213. <https://doi.org/10.32539/sjm.v4i3.139>
- Lim, Y. X., Lim, Z. L., Ho, P. J., & Li, J. (2022). Breast cancer in Asia: Incidence, mortality, early detection, mammography programs, and risk-based screening initiatives. *Cancers*, 14(17). <https://doi.org/10.3390/cancers14174218>
- Lu, Z., Yang, J., Feng, Y., & Ming, J. (2025). Integrated proteomics and transcriptomics analysis reveals key regulatory genes between ER-positive/PR-positive and ER-positive/PR-negative breast cancer. *BMC Cancer*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14451-y>
- Ma, Y., Fan, S., Hu, C., Meng, Q., Fuqua, S. A., Pestell, R. G., Tomita, Y. A., & Rosen, E. M. (2010). BRCA1 regulates acetylation and ubiquitination of estrogen receptor- α . *Molecular Endocrinology*, 24(1), 76–90. <https://doi.org/10.1210/me.2009-0218>
- Ma, Y., Katiyar, P., Jones, L. P., Fan, S., Zhang, Y., Furth, P. A., & Rosen, E. M. (2006). The breast cancer susceptibility gene BRCA1 regulates progesterone receptor signaling in mammary epithelial cells. *Molecular Endocrinology*, 20(1), 14–34. <https://doi.org/10.1210/me.2004-0488>
- Mouttet, D., Laé, M., Caly, M., Gentien, D., Carpentier, S., Peyro-Saint-Paul, H., Vincent-Salomon, A., Rouzier, R., Sigal-Zafrani, B., Sastre-Garau, X., & Rey, F. (2016). Estrogen-receptor, progesterone-receptor and HER2 status determination in invasive breast cancer: Concordance between immunohistochemistry and MapQuantTM microarray based assay. *PLoS ONE*, 11(2), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146474>

- Naimi, A., Saberi, F., & Amjadi, E. (2025). Immunohistochemical analysis of clinicopathological predictors for BRCA1 protein alterations in invasive breast carcinoma: A cross-sectional study. <https://doi.org/10.34172/ipp.2025.43787>
- Rahayuwati, L., Rizal, I. A., Pahria, T., Lukman, M., & Juniarti, N. (2020). Pendidikan kesehatan tentang pencegahan penyakit kanker dan menjaga kualitas kesehatan. *Media Karya Kesehatan*, 3(1), 59–69. <https://doi.org/10.24198/mkk.v3i1.26629>
- Rahmawati, Y., Setyawati, Y., Widodo, I., Ghozali, A., & Purnomosari, D. (2018). Molecular subtypes of Indonesian breast carcinomas—Lack of association with patient age and tumor size. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(1), 161–166. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.1.161>
- Sharma, M., Khanna, M., Manjari, M., Madan, M., Singh, T., & Garg, T. (2016). Immunohistochemical characteristics of breast cancer with comparative study of BRCA1, ER, PR, BCL2, P53 and Ki-67: A population-based study. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine*, 3(6).
- Sleighholma, R., Neilsena, B. K., Elkhatiba, S., Floresa, L., Dukkipatia, S., Zhaoa, R., Choudhurya, S., Gardnera, B., Carmichaela, J., Smithb, L., Benniona, N., Wahla, A., & Bainea, M. (2021). Persentase reseptor hormon positif pada kanker payudara memberikan nilai prognostik: Studi satu lembaga, 13(1), 9–19.
- Smolarz, B., Zadrożna Nowak, A., & Romanowicz, H. (2022). Breast cancer—Epidemiology, classification, pathogenesis and treatment: A literature review. *Cancers*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/cancers14102569>
- Suanjaya, M. A., Sherliyanah, S., & Utami, S. (2021). Prevalence and characteristics of breast cancer patients in Mataram City for the 2015–2020 period. *Jurnal Aisyah: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 6(2), 403–408. <https://doi.org/10.30604/jika.v6i2.958>
- Tanos, T., Rojo, L. J., Echeverria, P., & Briskin, C. (2012). ER and PR signaling nodes during mammary gland development. *Breast Cancer Research*, 14(4). <https://doi.org/10.1186/bcr3166>
- Teixeira, L. A., & Candido Dos Reis, F. J. (2020). Immunohistochemistry for the detection of BRCA1 and BRCA2 proteins in patients with ovarian cancer: A systematic review. *Journal of Clinical Pathology*, 73(4), 191–196. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206276>
- Trabert, B., Sherman, M. E., Kannan, N., & Stanczyk, F. Z. (2019). Progesterone and breast cancer. *Endocrine Reviews*, 41(2), 320–344. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz001>
- Tuteja, R. K., Bagga, N., Agarwal, P., Mehrotra, R., & Singh, K. R. (2021). Immunohistochemical expression of ER, PR, HER2, Ki67, CK5/6, and BRCA1 in non-familial breast cancer and its correlation with clinicopathological parameters. *Indian Journal of Pathology and Oncology*, 8(1), 111–119. <https://doi.org/10.18231/j.ijpo.2021.022>
- Varol, U., Kucukzeybek, Y., Alacacioglu, A., Somali, I., Altun, Z., Aktas, S., & Tarhan, M. O. (2018). BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *Journal of B.U.ON.*, 23(4), 862–866.
- Varshney, A., Juneja, K., Kumar, R., Singla, M., & Sharma, P. (2019). BRCA1 expression and its association with histological typing, grade, ER, PR, HER2 in carcinoma of breast. *Indian Journal of Pathology and Oncology*, 6(3), 376–380. <https://doi.org/10.18231/j.ijpo.2019.073>
- Verma, D., Agarwal, K., & Tudu, S. (2018). Expression of BRCA1 and its relation with estrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu in breast carcinoma on trucut biopsy specimens. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 61(1), 31–38. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_39316
- Vinogradova, Y., Coupland, C., & Hippisley-

-
- Cox, J. (2020). Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*, 371. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3873>
- Wang, L., & Di, L. J. (2014). BRCA1 and estrogen/estrogen receptor in breast cancer: Where do they interact? *International Journal of Biological Sciences*, 10(5), 563–573. <https://doi.org/10.7150/ijbs.8579>
- Warjianto, W., Soewoto, W., Alifianto, U., & Wujoso, H. (2020). Hubungan reseptor estrogen, reseptor progesteron dan ekspresi Her-2/Neu dengan grading histopatologi pada pasien kanker payudara di RSUD dr. Moewardi Surakarta. *Smart Medical Journal*, 3(2), 96. <https://doi.org/10.13057/smj.v3i2.35228>
- Wilkinson, L., & Gathani, T. (2022). Understanding breast cancer as a global health concern. *British Journal of Radiology*, 95(1130), 7–9. <https://doi.org/10.1259/BJR.20211033>
- Xu, X., Li, M., Hu, J., Chen, Z., Yu, J., Dong, Y., Sun, C., & Han, J. (2018). Somatic mitochondrial DNA D-loop mutations in meningioma: Preliminary data. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14(7), 1525–1534. <https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT>