

The Relationship Between BRCA1 Expression and Grade in Breast Cancer Patients in NTB

Romy Healthy Mikailla¹*, Novrita Padauleng², Rizka Vidya Lestari², Lale Maulin Prihatina³, Bambang Priyanto⁴, Baiq Ratna Kumaladewi⁵

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

²Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

³Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

⁴Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

⁵Kepala Laboratorium, Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : November 30th, 2025

Revised : December 17th, 2025

Accepted : December 22th, 2025

*Corresponding Author: **Romy Healthy Mikailla**, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;
Email: romymikailla@gmail.com

Abstract: Breast cancer is the malignancy with the highest incidence among women in West Nusa Tenggara (NTB). The Breast Cancer 1 (BRCA1) gene is a tumor suppressor gene that plays a crucial role in DNA repair and genome stability. A decrease in BRCA1 expression is theoretically associated with more aggressive tumor characteristics, such as a low degree of differentiation (high grade). However, data regarding the relationship between BRCA1 protein expression and the degree of cell differentiation in the patient population in NTB remains limited. This study employed a cross-sectional design with an observational analytic approach on 50 paraffin block samples from Invasive Breast Carcinoma patients at the NTB Provincial General Hospital from 2022-2023. BRCA1 protein expression was assessed using immunohistochemistry with a positive cut-off defined as staining in >20% of tumor cell nuclei. Data on the degree of differentiation (Grade 1, 2, and 3) were obtained from medical records. The relationship between the two variables was analyzed using the Lambda, Pearson's R, and Spearman Correlation tests with a significance level of $p < 0.05$. The majority of samples (84%) were grade 3 tumors. The distribution of BRCA1 expression in the total sample was balanced, with 25 cases (50%) showing positive expression and 25 cases (50%) showing negative expression. In the grade 3 subgroup, this distribution remained balanced. Statistical analysis consistently showed no significant relationship between BRCA1 expression and the degree of cell differentiation ($p > 0.05$).

Keywords: BRCA1, Grade, Invasive Breast Carcinoma, NTB.

Pendahuluan

Kanker payudara adalah salah satu jenis kanker yang paling sering didiagnosis dan menjadi penyebab kematian terkait kanker peringkat kelima di dunia, dengan 2,3 juta kasus baru pada wanita menurut data GLOBOCAN 2020. Setiap tahun, sekitar 1,7 juta kasus kanker payudara terdiagnosis di

seluruh dunia, setara dengan satu kasus baru setiap 18 detik (Winters *et al.*, 2017). Angka kanker payudara di Indonesia mencapai 42,1 orang per 100 ribu penduduk. Rata-rata kematian akibat kanker ini mencapai 17 orang per 100 ribu penduduk (Kemenkes RI, 2018). Sekitar 5% hingga 10% kasus kanker payudara bersifat genetik, di mana hingga 25% di antaranya terkait dengan mutasi genetik pada

gen tertentu. Gen yang sering dipelajari adalah *BRCA1* dan *BRCA2*, yang mutasinya dapat meningkatkan risiko secara signifikan terhadap Sindrom Kanker Payudara/*Ovarium Herediter*. Wanita dengan mutasi *BRCA1* memiliki risiko yang tinggi terkena kanker payudara (45-75%) dan kanker ovarium (18-40%) (Baretta *et al.*, 2016).

BRCA1 dan *BRCA2*, yang disebut sebagai gen predisposisi untuk kanker payudara, ditemukan pada tahun 1990-an. Meskipun merupakan bagian alami dari struktur genetik manusia, gen-gen ini dapat mengalami mutasi pada beberapa individu, meningkatkan risiko mereka terkena kanker payudara dan ovarium. Selain ditemukan dalam jaringan endokrin, *BRCA1* juga hadir dalam sel-sel lain, seperti sel neuroepitelial pada tahap awal pembentukan sel (Alacacioglu *et al.*, 2018). *BRCA1* adalah gen penekan tumor yang sering bermutasi pada kanker payudara yang diwariskan. Gen ini mengatur transkripsi, siklus sel, dan perbaikan DNA, terutama melalui *homologous recombination* (HR) untuk memperbaiki patahan DNA.

Transkripsi gen yang diatur oleh *BRCA1* melibatkan gen-gen yang terlibat dalam siklus sel, seperti *p21*, *GADD45*, dan gen-gen lain yang berperan dalam perbaikan DNA serta pengendalian apoptosis. *BRCA1*, dengan bantuan *BARD1* sebagai *E3 ubiquitin-ligase*, melakukan ubiquitylasi pada *CtIP* dan *histon H2A* untuk menjaga heterokromatin. *BRCA1* juga berinteraksi dengan faktor *remodeling* kromatin untuk mengatur transkripsi gen. Fungsinya diatur oleh fosforilasi dan metilasi arginin, yang mempengaruhi rekrutmen *BRCA1* ke promotor gen tertentu, seperti *APEX*, *ARHG*, *GADD45G*, *ESR2*, *SREB*, dan *FGF9* (Auclair and Richard, 2013; Wang *et al.*, 2021).

Histopatologi adalah metode diagnostik utama untuk mengidentifikasi jenis dan stadium kanker payudara. Status histopatologi (HistoPA) mencakup berbagai fitur seperti jenis histologis, *grade* tumor, dan status reseptor hormon, yang semuanya memiliki implikasi prognostik dan terapeutik penting. Karsinoma duktal in situ (DCIS) dan karsinoma invasif adalah dua kategori utama yang digunakan dalam evaluasi histopatologi kanker payudara. Ekspresi dan mutasi pada gen

BRCA1 dapat mempengaruhi karakteristik histopatologi kanker payudara. Kanker payudara dengan mutasi *BRCA1* biasanya bersifat *triple-negative*, yaitu tidak memiliki reseptor estrogen, progesteron, maupun HER-2. Kanker ini juga sering menunjukkan ciri khas patologis seperti infiltrasi limfosit yang tinggi dan tepi tumor yang tampak menekan jaringan sekitarnya (Wang *et al.*, 2021).

Grade sel kanker merujuk pada seberapa mirip sel-sel kanker dengan sel normal dari jaringan asalnya. Sel kanker dengan *grade* yang tinggi (*well-differentiated*) cenderung menunjukkan pola pertumbuhan yang lebih teratur dan kurang agresif dibandingkan dengan sel yang kurang terdiferensiasi (*poorly differentiated*) (Elston and Ellis, 1991). Penilaian *grade* sel kanker umumnya dilakukan melalui pemeriksaan histopatologis, menggunakan kriteria seperti klasifikasi *Elston-Ellis* atau *Nottingham grading system*. Klasifikasi ini menilai tiga aspek utama: formasi tubular, pleomorfisme nukleus, dan jumlah mitosis. Hasil penilaian tersebut menghasilkan skor yang dikategorikan sebagai *grade* rendah, sedang, atau tinggi. (Fan and Thomas, 2007)

Hubungan antara ekspresi *BRCA1* dengan *grade* sel kanker pada pasien *invasive breast carcinoma*, terutama di NTB, belum sepenuhnya dipahami, dan data terkait hal itu belum lengkap. Ekspresi *BRCA1*, sebagai gen penekan tumor, berperan penting dalam menjaga stabilitas genom, memperbaiki kerusakan DNA, dan mengatur siklus sel. Penurunan ekspresi atau mutasi pada *BRCA1* dapat meningkatkan risiko kanker payudara dan berhubungan dengan agresivitas tumor, serta kemungkinan metastasis yang lebih tinggi, yang pada gilirannya berdampak pada prognosis yang lebih buruk. Sementara itu, *grade* sel kanker payudara, yang menggambarkan sejauh mana sel kanker menyerupai sel normal, adalah indikator utama dalam menentukan tingkat agresivitas kanker.

Semakin rendah *grade*, semakin besar kemungkinan kanker akan berkembang dengan cepat dan menyebar. Dengan demikian, analisis ekspresi *BRCA1* dan *grade* sel kanker sangat penting untuk memahami karakteristik molekuler dan potensi agresivitas kanker payudara, serta untuk memprediksi perjalanan

penyakit secara lebih akurat. *BRCA1* dipilih karena perannya yang penting dalam perbaikan DNA, regulasi siklus sel, dan stabilitas genom. Hilangnya ekspresi *BRCA1* sering dikaitkan dengan kanker payudara agresif, seperti subtype *triple-negative*, dan sel kanker yang kurang terdiferensiasi, yang berdampak pada prognosis buruk. Data grade diperoleh dari data rekam medis dan ekspresi *BRCA1* dari pemeriksaan imunohistokimia pada sampel blok parafin kanker payudara di Provinsi Nusa Tenggara Barat (NTB).

Bahan dan Metode

Desain penelitian

Penelitian ini menggunakan desain cross-sectional dengan pendekatan observasional analitik. Data diambil secara retrospektif dari rekam medis pasien *invasive breast carcinoma* di beberapa rumah sakit di NTB. Tujuan penelitian ini untuk melihat hubungan antara ekspresi gen *BRCA1* dengan *grade* sel kanker payudara pada pasien di Provinsi NTB. Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan mengumpulkan data derajat histologis dari catatan medis di laboratorium rumah sakit. Penelitian ini akan menggunakan data sekunder berupa sampel blok parafin jaringan kanker payudara yang berasal dari Bagian Patologi Anatomi RSUD Provinsi NTB.

Waktu dan tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan di ruangan laboratorium Patologi Anatomi dan Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi (RSUDP) NTB. Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus sampai dengan Oktober 2024. Adapun untuk pembacaan hasil pemeriksaan *imunohistokimia* (IHC) dilakukan pada Laboratorium Riset Terpadu FK-KMK UGM.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi adalah Kasus kanker payudara yang terklasifikasi *Invasive Breast Carcinoma* yang telah terdiagnosis histopatologis, sedangkan kriteria eksklusi meliputi Pasien yang telah mengalami kemoterapi, sampel preparat yang hilang atau rusak, preparat yang pewarnaan IHC-nya gagal, preparat yang data HistoPA Mikroskopis dan

Makroskopisnya tidak lengkap.

Variabel penelitian

Variabel independen pada penelitian ini yakni ekspresi *BRCA1*, sedangkan untuk variabel dependennya adalah *grade* dari sel kanker payudara itu sendiri.

Instrumen penelitian

Instrumen yang digunakan pada 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 *grade* histologis kanker payudara akan dianalisis menggunakan uji *Lambda* (λ), semua data akan diolah dengan program analisis statistik SPSS dengan *interval confidence* 95% dan dengan *p values* <0,05.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Data

Tabel 1 menunjukkan distribusi antara *grade* kanker dengan ekspresi *BRCA1* pada 50 sampel penelitian. Pada *grade* 1 hanya ditemukan 1 kasus (2%) dan seluruhnya memperlihatkan ekspresi *BRCA1* positif. Pada *grade* 2 terdapat 7 kasus (14%), terdiri dari 4 kasus (57,1%) dengan ekspresi *BRCA1* negatif dan 3 kasus (42,9%) dengan ekspresi *BRCA1* positif. Sementara itu, pada *grade* 3 yang merupakan kelompok terbanyak yaitu 42 kasus (84%), distribusi ekspresi *BRCA1* seimbang, dengan 21 kasus (50,0%) menunjukkan ekspresi negatif dan 21 kasus (50,0%) menunjukkan ekspresi positif.

Tabel 1. Distribusi Ekspresi *BRCA1* berdasarkan *Grade* Kanker Payudara

<i>Grade</i>	Ekspresi <i>BRCA1</i>		Total (%)
	Negatif	Positif	
I	0	1	1 (2%)
II	4	3	7 (14%)
III	21	21	42 (84%)

Total	25	25	50
-------	----	----	----

Secara keseluruhan, dari total 50 sampel, ekspresi *BRCA1* negatif ditemukan pada 25 kasus (50%) dan ekspresi positif pada 25 kasus (50%). Hasil ini menggambarkan bahwa baik pada kelompok *BRCA1* negatif maupun positif, mayoritas kasus tetap berada pada *grade* 3, sehingga distribusi ekspresi *BRCA1* tidak menunjukkan perbedaan mencolok antar *grade* kanker.

Analisis Hubungan antara Ekspresi *BRCA1* dan Grade Sel Kanker Payudara

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis uji asosiasi menggunakan *Lambda* dan *Goodman and Kruskal tau* antara ekspresi *BRCA1* dan *grade* kanker. Berdasarkan hasil analisis uji korelasi dengan menggunakan uji *Lambda*, diperoleh nilai *Lambda* simetris sebesar 0,030 dengan nilai signifikansi 0,312. Hal ini menunjukkan bahwa secara umum kekuatan korelasi antara ekspresi *BRCA1* dengan derajat kanker sangat lemah dan tidak bermakna secara statistik.

Tabel 2. Analisis *Lambda* antara Ekspresi *BRCA1* dan Grade Kanker Payudara

Uji	Value	Significance
<i>Lambda</i> Symmetric	0.030	0.312
Grade	0.000	-
Kanker		
Dependent		
Ekspresi	0.040	0.312
BRCA		
Dependent		
Grade	0.003	0.867
Kanker		
Dependent		
Ekspresi	0.023	0.571
BRCA		
Dependent		

Ketika variabel derajat kanker ditetapkan sebagai variabel dependen, nilai *Lambda* yang diperoleh adalah 0,000, yang berarti bahwa ekspresi *BRCA1* tidak memberikan kontribusi dalam mengurangi kesalahan prediksi terhadap derajat kanker. Sebaliknya, ketika ekspresi *BRCA1* ditetapkan sebagai variabel dependen, nilai *Lambda* sebesar 0,040 dengan signifikansi 0,312. Artinya, derajat kanker hanya mampu mengurangi kesalahan prediksi terhadap status

BRCA1 sebesar 4,0%, nilai yang tergolong sangat kecil dan tidak signifikan.

Selanjutnya, hasil analisis dengan menggunakan *Goodman and Kruskal tau* juga menunjukkan temuan yang serupa. Nilai *tau* yang diperoleh adalah 0,003 ketika derajat kanker dijadikan variabel dependen ($p = 0,867$) dan 0,023 ketika ekspresi *BRCA1* dijadikan variabel dependen ($p = 0,571$). Kedua nilai ini menunjukkan bahwa keeratan hubungan antara ekspresi *BRCA1* dengan derajat kanker hampir tidak ada dan tidak memiliki makna secara statistik. Dengan demikian, hasil analisis ini mengindikasikan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi *BRCA1* dengan *grade* histologis kanker payudara.

Uji Korelasi Simetris (*Pearson's R* dan *Spearman*) antara Ekspresi *BRCA1* dan Grade Kanker Payudara

Tabel 3 menunjukkan hasil uji korelasi simetris menggunakan *Pearson's R* dan *Spearman Correlation* antara ekspresi *BRCA1* dengan *grade* kanker pada 50 sampel penelitian. Nilai *Pearson's R* diperoleh sebesar -0,046 dengan p value = 0,750. Hasil ini menunjukkan bahwa arah hubungan antara kedua variabel cenderung negatif, namun kekuatannya sangat lemah dan tidak signifikan secara statistik karena nilai p lebih besar dari 0,05.

Tabel 2. Hasil Uji Korelasi Simetris antara Ekspresi *BRCA1* dan Grade Kanker

Uji	Value	Significance
<i>Pearson's R</i>	-0.046	0.750
<i>Spearman</i>	-0.009	0.952
<i>Correlation</i>		
<i>N of Valid</i>	50	
<i>Cases</i>		

Sementara itu, uji *Spearman Correlation* yang digunakan untuk melihat hubungan ordinal antara kedua variabel memberikan nilai korelasi sebesar -0,009 dengan p value = 0,952. Sama seperti hasil *Pearson's R*, arah hubungan juga negatif dengan kekuatan hubungan yang hampir tidak ada, dan tidak signifikan secara statistik. Hasil ini berarti bahwa tinggi rendahnya *grade* kanker tidak berkaitan dengan ada atau tidaknya ekspresi *BRCA1*. Dengan kata lain, pasien dengan *grade* kanker yang lebih tinggi tidak serta-merta

lebih sering menunjukkan ekspresi *BRCA1* negatif, begitu pula sebaliknya.

Pembahasan

Karakteristik *Invasive Breast Carcinoma*

Penelitian ini melibatkan 50 sampel pasien kanker payudara yang didiagnosis sebagai *Invasive Breast Carcinoma* (IBC) dari RSUD Provinsi NTB periode 2022-2023. Fokus utama dalam karakterisasi subjek penelitian ini adalah klasifikasi histopatologi tumor payudara, yang didasarkan pada WHO *Classification of Breast Tumors, 5th edition* (World Health Organization, 2019). Klasifikasi ini menekankan penggunaan istilah "*invasive breast carcinoma of no special type* (IBC-NST)" untuk sebagian besar kasus IBC yang tidak dapat dikategorikan secara morfologis sebagai tipe histologis khusus. Istilah-istilah lama seperti "*invasive ductal carcinoma*" atau "*infiltrating ductal carcinoma*" masih dapat diterima, namun "*invasive mammary carcinoma of NST*" tidak lagi direkomendasikan (Tan et al., 2020). IBC-NST mencakup spektrum pola histologis yang luas, termasuk pola morfologi khusus seperti karsinoma onkositik, kaya lipid, kaya glikogen, sel jernih, dan karsinoma sebasea, serta karsinoma dengan pola meduler dan diferensiasi neuroendokrin (World Health Organization, 2019).

Dalam konteks penelitian ini, semua sampel dikonfirmasi sebagai IBC, yang merupakan kategori luas yang mencakup IBC-NST. Meskipun klasifikasi histologis tradisional seperti "*invasive ductal carcinoma*" masih umum digunakan dalam rekam medis, pemahaman bahwa sebagian besar kasus ini masuk dalam klasifikasi IBC-NST sesuai dengan klasifikasi WHO terbaru adalah krusial. Status biomarker seperti reseptor estrogen (ER) dan *human epidermal growth factor receptor type 2* (HER2) saat ini lebih diutamakan untuk tujuan manajemen klinis dibandingkan dengan sub tipe atau pola histologis semata (Ennis S Lamon et al., 2001). Oleh karena itu, meskipun penelitian ini berfokus pada *grade*, pemahaman yang akurat tentang klasifikasi histopatologi yang digunakan sangat penting untuk interpretasi hasil dan relevansinya dengan praktik klinis terkini.

Analisis Tingkat Ekspresi Gen *BRCA1*

Ekspresi protein *BRCA1* dinilai menggunakan metode *imunohistokimia* (IHC) pada 50 sampel jaringan. Ekspresi dinilai berdasarkan persentase dan intensitas pewarnaan pada inti sel tumor. Hasilnya dikategorikan menjadi "Ekspresi Negatif" (jika ekspresi rendah <20% atau tidak ada) dan "Ekspresi Positif" (jika ekspresi terdeteksi >20%). Dari 50 sampel, Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa distribusi ekspresi *BRCA1* positif dan negatif seimbang, masing-masing sebesar 50%. Terdapat perbedaan temuan mengenai tingkat ekspresi *BRCA1* pada pasien *invasive breast carcinoma*. Sebuah studi oleh Verma et al. (2018) menemukan bahwa lebih dari separuh sampel (55,6%) masih menunjukkan ekspresi *BRCA1* positif, yang mengindikasikan bahwa fungsi gen tersebut dalam perbaikan DNA dan stabilitas genom masih dipertahankan pada mayoritas pasien dalam penelitian mereka (Verma et al., 2018). Sebaliknya, penelitian lain oleh Hedau et al. (2015) melaporkan adanya rentang penurunan ekspresi *BRCA1* yang sangat bervariasi, antara 30% hingga 83%.

Menurut Hedau et al. (2015), variasi yang luas ini menyiratkan bahwa ekspresi *BRCA1* kemungkinan dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk sub tipe molekuler kanker, status hormonal, serta kondisi genetik dan epigenetik masing-masing pasien. Hal ini bertujuan untuk mengevaluasi tingkat ekspresi protein *BRCA1* pada kasus kanker payudara guna memahami peran fungsional gen-gen ini dalam karsinogenesis payudara (Hedau et al., 2015). Hasil studi menunjukkan bahwa mayoritas kasus kanker payudara sporadis memiliki tingkat ekspresi *BRCA1* yang rendah atau tidak terdeteksi pada jaringan tumor dibandingkan dengan kontrol. Penurunan ekspresi *BRCA1* ini lebih menonjol pada penyakit stadium 3 yang lebih lanjut. Mekanisme lain selain mutasi langsung gen *BRCA1*, seperti kehilangan alel atau metilasi pada daerah promotor *BRCA1*, juga dapat berkontribusi pada perubahan ekspresi proteinnya (Hedau et al., 2015).

Beberapa penelitian sebelumnya juga telah melaporkan bahwa ekspresi protein *BRCA1* berkurang atau tidak ada pada kanker payudara familial dan sporadis melalui analisis *imunohistokimia* (Dinesh et al., 2006; Rakha, El-Sheikh, et al., 2008). Mekanisme selain mutasi langsung gen *BRCA1*, seperti kehilangan alel

atau metilasi pada daerah promotor *BRCA1*, diduga terlibat dalam perubahan ekspresi protein ini (Miyamoto *et al.*, 2002).

Grade Sel Kanker Payudara

Grade sel kanker payudara merupakan indikator penting dalam menentukan prognosis dan strategi pengobatan bagi pasien. Dalam penelitian ini, analisis histopatologis menunjukkan bahwa sebagian besar sampel kanker payudara yang diteliti menunjukkan *grade* yang rendah, yang diindikasikan oleh adanya sel-sel tumor yang tampak lebih primitif dan tidak reorganiser (Rakha *et al.*, 2008). Sel kanker dengan *grade* rendah cenderung memiliki proliferasi yang lebih cepat dan potensi invasi yang lebih tinggi, yang berkontribusi pada peningkatan risiko metastasis (Elston and Ellis, 1991). Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa *grade* sel kanker payudara berhubungan erat dengan ekspresi protein *BRCA1*, di mana penurunan ekspresi *BRCA1* berkorelasi dengan *grade* yang lebih rendah (Hedau *et al.*, 2015). Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa disregulasi gen *BRCA1* dapat mempengaruhi jalur diferensiasi sel, sehingga meningkatkan agresivitas tumor (Miyamoto *et al.*, 2002).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Bagga *et al.* (2021), ditemukan variasi kehilangan ekspresi *BRCA1* antar *grade* histopatologi kanker payudara sporadis, dengan persentase tertinggi pada *grade* II sebesar 52,86%, diikuti *grade* III sebesar 42,86%, dan *grade* I sebesar 31,85% (Bagga *et al.*, 2021). Pola ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bal A *et al.* (2012) yang juga melaporkan kehilangan *BRCA1* tertinggi pada *grade* II (57,1%) (Bal *et al.*, 2012). Namun, dalam penelitian Bagga tahun (2021) tersebut, analisis statistik menunjukkan bahwa korelasi antara ekspresi *BRCA1* dan *grade* tumor tidak signifikan ($p > 0,05$), sehingga ekspresi *BRCA1* tidak dapat dijadikan indikator yang andal untuk memprediksi *grade* histopatologi (Bagga *et al.*, 2021).

Selain itu, dalam penelitian yang dilakukan oleh Bagga *et al.* (2021) juga ditemukan bahwa kehilangan ekspresi *BRCA1* lebih sering terjadi pada subtipe molekuler agresif seperti *Triple Negative Breast Cancer* dan *basal-like* yang memiliki prognosis buruk. Temuan ini

menunjukkan bahwa meskipun ekspresi *BRCA1* tidak berkorelasi signifikan dengan *grade* tumor, *BRCA1* tetap relevan sebagai penanda molekuler dan potensi target terapi, khususnya terapi inhibitor PARP. Oleh karena itu, *grade* histopatologi tetap menjadi parameter prognostik utama, sementara evaluasi ekspresi *BRCA1* memberikan informasi tambahan penting dalam klasifikasi molekuler dan pengembangan terapi target (Bagga *et al.*, 2021).

Gen *BRCA1*, sebagai gen penekan tumor, telah lama menjadi fokus penelitian karena mutasinya sering dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara hereditas dan karakteristik klinis-patologis yang lebih agresif, termasuk *grade* histopatologis yang lebih tinggi. *Grade* histopatologis sendiri adalah indikator penting dari agresivitas tumor, mencerminkan tingkat diferensiasi sel kanker, pleomorfisme nuklir, dan aktivitas mitosis. Studi sebelumnya, seperti yang dilakukan oleh Eras *et al.* (2024), telah menunjukkan bahwa pembawa varian patogenik *BRCA1/2* cenderung memiliki tumor dengan *grade* histopatologis yang lebih tinggi, tingkat *triple-negative* yang lebih tinggi, dan indeks proliferasi Ki-67 yang lebih tinggi, dengan 60% pasien *BRCA1* patogenik memiliki tumor *grade* 3 (Eras *et al.*, 2024).

Namun, penelitian ini menyajikan perspektif yang sedikit berbeda, terutama karena fokusnya pada ekspresi protein *BRCA1* dibandingkan dengan status mutasi gen, dengan menggunakan *cut-off* ekspresi negatif kurang dari 20%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada *grade* I, hanya ditemukan satu kasus (2% dari total sampel) yang seluruhnya memperlihatkan ekspresi *BRCA1* positif. Pada *grade* 2, dari tujuh kasus (14%), empat kasus (57,1%) menunjukkan ekspresi *BRCA1* negatif dan tiga kasus (42,9%) menunjukkan ekspresi positif. Yang paling menonjol adalah pada *grade* 3, yang merupakan kelompok terbesar dengan 42 kasus (84%), distribusi ekspresi *BRCA1* seimbang, dengan 21 kasus (50,0%) menunjukkan ekspresi negatif dan 21 kasus (50,0%) menunjukkan ekspresi positif.

Perbandingan antara temuan ini dan penelitian lain sangat krusial. Penelitian Eras *et al.* (2024) berfokus pada varian patogenik gen *BRCA1*, yang secara langsung mengindikasikan mutasi genetik, sementara penelitian yang telah saya lakukan mengevaluasi ekspresi protein

BRCA1, yang merupakan hasil akhir dari proses genetik. Perbedaan ini penting karena ekspresi protein *BRCA1* dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor selain mutasi genetik, termasuk mekanisme epigenetik seperti metilasi promotor (Eras *et al.*, 2024). Selain itu, temuan penelitian ini pada grade 3, di mana ekspresi *BRCA1* negatif dan positif sama-sama banyak, menyoroti heterogenitas biologis kanker payudara. Ini menunjukkan bahwa bahkan pada tumor yang paling agresif, tidak semua kasus menunjukkan hilangnya ekspresi *BRCA1*, mengindikasikan kemungkinan adanya jalur molekuler lain yang mendorong agresivitas tumor atau variasi dalam fungsi protein *BRCA1* meskipun ekspresinya terdeteksi.

Kesimpulan

Tidak ditemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara ekspresi protein *BRCA1* dengan *grade* sel (*grade* histopatologis) pada 50 sampel pasien *invasive breast carcinoma* di RSUD Provinsi NTB. Pada kelompok tumor dengan *grade* paling agresif (*Grade* 3), yang merupakan mayoritas sampel, distribusi ekspresi *BRCA1* positif dan negatif ditemukan seimbang, yang menunjukkan tidak adanya kecenderungan ekspresi tertentu pada tumor *grade* tinggi.

Referensi

Alacacioglu, A., Varol, U., Kucukzeybek, Y., Somali, I., Altun, Z., Aktas, S. and Tarhan, M.O. (2018) 'BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2', *JBUNON*, 23(4), pp. 862–866.

Armes, J.E., Egan, A.J.M., Southey, M.C., Dite, G.S., McCredie, M.R.E., Giles, G.G., Hopper, J.L. and Venter, D.J. (1998) 'The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: A population-based study', *Cancer*, 83(11), pp. 2335–2345. Available at: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981201\)83:11<2335::AID-CNCR13>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981201)83:11<2335::AID-CNCR13>3.0.CO;2-N).

Auclair, Y. and Richard, S. (2013) 'The role of arginine methylation in the DNA damage response', *DNA Repair*, pp. 459–465. Available at:

<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2013.04.006>.

Bagga, N., Agarwal, P., Tuteja, R.K., Mehrotra, R. and Singh, K.R. (2021) 'Immunohistochemical expression of ER, PR, HER2, Ki67, CK5/6 and BRCA1 in non familial breast cancer and its correlation with clinico-pathological parameters', *Indian Journal of Pathology and Oncology*, 8(1), pp. 111–119. Available at: <https://doi.org/10.18231/j.ijpo.2021.022>.

Bal, A., Verma, S., Joshi, K., Singla, A., Thakur, R., Arora, S. and Singh, G. (2012) 'BRCA1-methylated sporadic breast cancers are BRCA-like in showing a basal phenotype and absence of ER expression', *Virchows Archiv*, 461(3), pp. 305–312. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00428-012-1286-z>.

Bane, A.L., Beck, J.C., Bleiweiss, I., *et al.* (2007) *BRCA2 Mutation-associated Breast Cancers Exhibit a Distinguishing Phenotype Based on Morphology and Molecular Profiles From Tissue Microarrays*, *Am J Surg Pathol*. Available at: <http://research.nhgri>.

Baretta, Z., Mocellin, S., Goldin, E., Olopade, O.I. and Huo, D. (2016) 'Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis', *Medicine (United States)*, 95(40). Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004975>.

Bouras, T., Pal, B., Vaillant, F., *et al.* (2008) 'Notch Signaling Regulates Mammary Stem Cell Function and Luminal Cell-Fate Commitment', *Cell Stem Cell*, 3(4), pp. 429–441. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.08.001>.

Ter Brugge, P., Kristel, P., Van Der Burg, E., *et al.* (2016) 'Mechanisms of therapy resistance in patient-derived xenograft models of brca1-deficient breast cancer', *Journal of the National Cancer Institute*, 108(11). Available at: <https://doi.org/10.1093/jnci/djw148>.

Buckley, N.E., Nic An Tsaoir, C.B., Blayney, J.K., *et al.* (2013) 'BRCA1 is a key

- regulator of breast differentiation through activation of Notch signalling with implications for anti-endocrine treatment of breast cancers', *Nucleic Acids Research*, 41(18), pp. 8601–8614. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkt626>.
- Clark, S.L., Rodriguez, A.M., Snyder, R.R., Hankins, G.D.V. and Boehning, D. (2012) 'Structure-function of the tumor suppressor BRCA1', *Computational and Structural Biotechnology Journal*. Elsevier B.V., p. e201204005. Available at: <https://doi.org/10.5936/csbj.201204005>.
- Choi, W. and Lee, E.S. (2022) 'Therapeutic Targeting of DNA Damage Response in Cancer', *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms23031701>
- Cortez, D., Wang, Y., Qin, J. and Elledge, S.J. (1999) 'Requirement of ATM-Dependent Phosphorylation of Brcal in the DNA Damage Response to Double-Strand Breaks', *Science*, 286, pp. 1162–1166.
- Dinesh, K.P.B., Devaraj, H., Murugan, V., Rajaraman, R. and Niranjali, S. (2006) 'Analysis of loss of heterozygosity and immunohistochemistry in BRCA1 gene in sporadic breast cancers', *Molecular and Cellular Biochemistry*, 287(1–2), pp. 177–183. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11010-005-9097-z>.
- Dooijeweert, C., van Diest, P.J. and Ellis, I.O. (2022) 'Grading of invasive breast carcinoma: the way forward', *Virchows Archiv*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, pp. 33–43. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03141-2>.
- Elston, C.W. and Ellis, O. (1991) *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up* *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up, Histopathology*.
- Ennis S Lamon, D.J., Rian Eyland -j Ones, B.L., Teven Hak, S.S., Ank Uchs, H.F., Irginia Aton, V.P., Harm, P.D., Lex Ajamonde, A.B., Homas Leming, T.F., Olfgang Iermann, W.E., Anet Olter, J.W., Ark Egram, M.P., Ose Aselga, J.B. and Arry Orton, L.N. (2001) *The New England Journal of Medicine USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2* *Background The HER2 gene, which encodes the, N Engl J Med*. Available at: www.nejm.org.
- Eras, N., Tuncel, F., Altintas, Z. and Erden, S. (2024) 'CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND BRCA1/BRCA2 PATHOGENIC VARIANTS OF PATIENTS WITH BREAST CANCER', *Polish Journal of Pathology*, 75(1), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.5114/pjp.2024.135703>.
- Fan, F. and Thomas, P.A. (2007) *Tumour of The Breast, Cancer Grading Manual*.
- Fu, X., Tan, W., Song, Q., Pei, H. and Li, J. (2022) 'BRCA1 and Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.813457>.
- Gorodetska, I., Kozeretska, I. and Dubrovska, A. (2019) 'BRCA genes: The role in genome stability, cancer stemness and therapy resistance', *Journal of Cancer*. Ivyspring International Publisher, pp. 2109–2127. Available at: <https://doi.org/10.7150/jca.30410>.
- Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., et al. (2012) 'Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies', *The Lancet Oncology*, 13(11), pp. 1141–1151. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4).
- Hawsawi, Y.M., Al-Numair, N.S., Sobahy, T.M., Al-Ajmi, A.M., Al-Harbi, R.M., Baghdadi, M.A., Oyouni, A.A. and Alamer, O.M. (2019) 'The role of BRCA1/2 in hereditary and familial breast and ovarian cancers', *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. Wiley-Blackwell. Available at:

- <https://doi.org/10.1002/mgg3.879>.
- Hedau, S., Batra, M., Singh, U.R., Bharti, A.C., Ray, A. and Das, B.C. (2015) 'Expression of BRCA1 and BRCA2 proteins and their correlation with clinical staging in breast cancer', *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 11(1), pp. 158–163. Available at: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.140985>.
- Honrado, E., Benítez, J. and Palacios, J. (2004) 'The Pathology of Hereditary Breast Cancer', *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 2(3), pp. 131–138.
- Huang, R.X. and Zhou, P.K. (2020) 'DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer', *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0150-x>.
- Hussein, I.A., Ahmed, S.T., Hameedi, A.D., Naji, R.Z., Alharbawi, L., Alkhaytt, M. and 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), pp. 1025–1029. Available at: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.1025>.
- International Agency for Research on Cancer (IARC), 2022. GLOBOCAN 2022: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2022. Lyon, France: IARC. Available at: <https://gco.iarc.fr>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Hari Kanker Sedunia 2019: Deteksi Dini Selamatkan Jiwa. Diakses pada 11 Januari 2025, dari <https://www.kemkes.go.id/id/hari-kanker-sedunia-2019>
- Kim, S.W., Roh, J. and Park, C.S. (2016) 'Immunohistochemistry for pathologists: Protocols, pitfalls, and tips', *Journal of Pathology and Translational Medicine*. Seoul National University, pp. 411–418. Available at: <https://doi.org/10.4132/jptm.2016.08.08>.
- King, M.-C., Marks, J.H., Mandell, J.B., *et al.* (2003) *Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2*, *SCIENCE*. Available at: www.sciencemag.org
- Long, D.T., Joukov, V., Budzowska, M. and Walter, J.C. (2014) 'BRCA1 promotes unloading of the CMG Helicase from a stalled DNA replication fork', *Molecular Cell*, 56(1), pp. 174–185. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.08.012>.
- Mavaddat, N., Peock, S., Frost, D., *et al.* (2013) 'Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE', *Journal of the National Cancer Institute*, 105(11), pp. 812–822. Available at: <https://doi.org/10.1093/jnci/djt095>.
- Miyamoto, K., Fukutomi, T., Asada, K., Wakazono, K., Tsuda, H., Asahara, T., Sugimura, T. and Ushijima, T. (2002) Promoter Hypermethylation and Post-transcriptional Mechanisms for Reduced BRCA1 Immunoreactivity in Sporadic Human Breast Cancers, *Jpn J Clin Oncol*.
- Mook, S., Schmidt, M.K., Rutgers, E.J., *et al.* (2009) 'Articles Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study', *www.thelancet.com/oncology*, 10. Available at: <https://doi.org/10.1016/S1470>.
- Mueller, C.R. and Roskelley, C.D. (2003) 'Regulation of BRCA1 expression and its relationship to sporadic breast cancer', *Breast Cancer Research*, pp. 45–52. Available at: <https://doi.org/10.1186/bcr557>.
- Phung, M.T., Tin Tin, S. and Elwood, J.M. (2019) 'Prognostic models for breast cancer: A systematic review', *BMC Cancer*. BioMed Central Ltd. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5442-6>.
- Radulescu, R.T. and Boenisch, T. (2007) 'Blocking endogenous peroxidases: A cautionary note for immunohistochemistry: Letter to the Editor', *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, p. 1419. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1582->

- 4934.2007.00185.x.
- Rakha, E.A., El-Sayed, M.E., Lee, A.H.S., *et al.* (2008) 'Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma', *Journal of Clinical Oncology*, 26(19), pp. 3153–3158. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5986>
- Rakha, E.A., El-Sheikh, S.E., Kandil, M.A., El-Sayed, M.E., Green, A.R. and Ellis, I.O. (2008) 'Expression of BRCA1 protein in breast cancer and its prognostic significance', *Human Pathology*, 39(6), pp. 857–865. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.10.011>
- Raouf, A., Zhao, Y., To, K., *et al.* (2008) 'Transcriptome analysis of the normal human mammary cell commitment and differentiation process', *Cell Stem Cell*, 3(1), pp. 109–118. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.05.018>
- Rizzo, P., Osipo, C., Pannuti, A., Golde, T., Osborne, B. and Miele, L. (2009) 'Targeting Notch signaling cross-talk with estrogen receptor and ErbB-2 in breast cancer', *Advances in Enzyme Regulation*, 49(1), pp. 134–141. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.advenzreg.2009.01.008>
- Roy, R., Chun, J. and Powell, S.N. (2012) 'BRCA1 and BRCA2: Different roles in a common pathway of genome protection', *Nature Reviews Cancer*, pp. 68–78. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrc3181>
- Saputra Liambo, I., Frisitiyah, A., Hajrul Malaka, M., *et al.* (2022) 'Review: Patofisiologi, Epidemiologi, dan Lini Sel Kanker Payudara Review: Pathophysiology, Epidemiology, and Cell Line of Breast Cancer', *Pharmauho: Jurnal Farmasi*, 8(1). Available at: <https://doi.org/10.33772/pharmauho.v8i1>
- Schlacher, K., Wu, H. and Jasin, M. (2012) 'A Distinct Replication Fork Protection Pathway Connects Fanconi Anemia Tumor Suppressors to RAD51-BRCA1/2', *Cancer Cell*, 22(1), pp. 106–116. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.05.015>
- Sharma, S., Kelly, T.K. and Jones, P.A. (2009) 'Epigenetics in cancer', *Carcinogenesis*, pp. 27–36. Available at: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp220>
- Sulaeman, R. (2021) *Riwayat Penggunaan Kontrasepsi Hormonal Pada Penderita Kanker Payudara*. Available at: <http://jkt.poltekkes-mataram.ac.id/index.php/home/index>
- Sy, S.M.H., Huen, M.S.Y., Chen, J. and Livingston, D.M. (2009) *PALB2 is an integral component of the BRCA complex required for homologous recombination repair*, *PNAS April*.
- Szczepanek, J., Skorupa, M., Jarkiewicz-Tretyn, J., Cybulski, C. and Tretyn, A. (2023) 'Harnessing Epigenetics for Breast Cancer Therapy: The Role of DNA Methylation, Histone Modifications, and MicroRNA', *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms24087235>
- Tan, P.H., Ellis, I., Allison, K., *et al.* (2020) 'The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast', *Histopathology*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 181–185. Available at: <https://doi.org/10.1111/his.14091>
- Verma, D., Agarwal, K. and Tudu, S. (2018) 'Expression of breast cancer type 1 and its relation with expression of estrogen receptors, progesterone receptors, and human epidermal growth factor receptor 2/neu in breast carcinoma on trucut biopsy specimens', *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 61(1), pp. 31–38. Available at: https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_393_16
- Wang, F., Fang, Q., Ge, Z., Yu, N., Xu, S. and Fan, X. (2012) 'Common BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families: A meta-analysis from systematic review', *Molecular Biology Reports*, pp. 2109–2118. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11033-011-0958-0>
- Wang, X., Zou, C., Zhang, Yi, *et al.* (2021) 'Prediction of BRCA Gene Mutation in Breast Cancer Based on Deep Learning

-
- and Histopathology Images', *Frontiers in Genetics*, 12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.661109>.
- Winters, S., Martin, C., Murphy, D. and Shokar, N.K. (2017) 'Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening', *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 151, pp. 1–32. Available at: <https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2017.07.002>.
- Yu, X., Christiano, C., Chini, S., He, M., Mer, G. and Chen, J. (2003) 'The BRCT Domain Is a Phospho-Protein Binding Domain', *SCIENCE*, 302, pp. 639–642.
- Zhang, F., Fan, Q., Ren, K. and Andreassen, P.R. (2009) 'PALB2 functionally connects the breast cancer susceptibility proteins BRCA1 and BRCA2', *Molecular Cancer Research*, 7(7), pp. 1110–1118. Available at: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0123>.