

The Correlation between BRCA1 Expression and HER2 Status in Breast Cancer Patients in NTB

Muhammad Fikri Adidaifa^{1*}, Rizka Vidya Lestari², Novrita Padueleng², Arif Zuhan³

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

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

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

Article History

Received : December 30th, 2026

Revised : September 30th, 2026

Accepted : October 05th, 2026

*Corresponding Author:

Muhammad Fikri Adidaifa,
Program Studi Kedokteran,
Fakultas Kedokteran dan Ilmu
Kesehatan, Universitas Mataram,
Mataram, Indonesia;
Email:
fkrrzz081203@gmail.com

Abstract: Breast cancer is a malignancy with high molecular complexity. The expression of the BRCA1 protein, as a tumor suppressor gene, and the HER2 receptor status, as a prognostic and therapeutic target marker, are two important factors in determining cancer subtypes. This study aims to analyze the correlation between BRCA1 Expression and HER2 Status in breast cancer patients in West Nusa Tenggara (NTB), Indonesia. This study used an observational analytic design with a cross-sectional approach, utilizing secondary data from the medical records of breast cancer patients in hospitals in NTB. The study sample consisted of 50 cases that met the inclusion and exclusion criteria. BRCA1 Expression and HER2 Status were determined using Immunohistochemistry (IHC) examination. Data were analyzed using the Lambda correlation test to measure the strength and direction of the relationship between variables. Among the 50 breast cancer patients, 50% showed positive BRCA1 expression and 50% showed positive HER2 status. The Lambda test yielded an Approximate Significance value of 0.125 ($p > 0.05$), with a Lambda Symmetric coefficient of 0.000. These findings indicate no statistically significant association between BRCA1 expression and HER2 status among breast cancer patients in West Nusa Tenggara (NTB). No statistically significant association was found between BRCA1 expression and HER2 status in breast cancer patients in NTB. However, these findings should be interpreted considering the cross-sectional design, relatively small sample size, and the distinction between BRCA1 protein expression assessed by immunohistochemistry and BRCA1 gene mutation status. This local dataset may provide preliminary information for further genetic and molecular research on the pathogenesis of breast cancer in this region.

Keywords: Breast Cancer; BRCA1; HER2; Immunohistochemistry; West Nusa Tenggara.

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan global dengan beban penyakit yang tinggi. Berdasarkan data GLOBOCAN 2022, terdapat sekitar 2,3 juta kasus baru kanker payudara dan 666.000 kematian di seluruh dunia. Kanker payudara

terutama terjadi pada perempuan dan menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada kelompok tersebut (Bray *et al.*, 2024).

Di Indonesia, kanker payudara merupakan kanker dengan insidensi tertinggi pada perempuan. Data GLOBOCAN 2022 menunjukkan terdapat 66.271 kasus baru kanker

payudara dengan 22.598 kematian. Berdasarkan jumlah kematian, kanker payudara menempati urutan ketiga setelah kanker paru dan kanker hati (Bray *et al.*, 2024). Tingginya angka kejadian dan kematian tersebut menunjukkan bahwa kanker payudara masih menjadi salah satu permasalahan penting dalam kesehatan masyarakat di Indonesia.

Pada tingkat lokal, kanker payudara juga menunjukkan peningkatan jumlah kasus di Nusa Tenggara Barat (NTB). Berdasarkan data RSUD Provinsi NTB, jumlah pasien kanker payudara meningkat dari 104 pasien pada tahun 2015 menjadi 106 pasien pada tahun 2016, kemudian 246 pasien pada tahun 2017 dan mencapai 796 pasien pada tahun 2018 (Romadonika & Amrah, 2021). Peningkatan jumlah kasus tersebut menunjukkan perlunya penguatan informasi mengenai karakteristik kanker payudara di NTB, termasuk aspek molekuler yang dapat mendukung pemahaman terhadap patogenesis penyakit.

Sebanyak 5-10% kanker payudara merupakan kasus herediter dan disebabkan oleh mutasi gen kanker tertentu, seperti *BRCA1* dan *BRCA2*. Wanita yang membawa mutasi ini memiliki risiko hingga 80 % terkena kanker payudara (Daniele *et al.*, 2021). *BRCA1* adalah gen penekan tumor yang sering mengalami mutasi pada kasus kanker payudara dan ovarium herediter. *BRCA1* memiliki peran penting dalam berbagai jalur seluler yang berfungsi untuk mempertahankan stabilitas genom, termasuk perbaikan kerusakan DNA, aktivasi *checkpoint* siklus sel yang dipicu kerusakan DNA, regulasi transkripsi, ubiquitinasi protein, *remodeling* kromatin, dan apoptosis (Choi *et al.*, 2023). Mutasi *BRCA1* dapat meningkatkan risiko kanker payudara hingga 78 % (Bao *et al.*, 2024).

Kanker payudara dengan mutasi *BRCA1* memiliki gambaran histopatologi karsinoma meduler, berkembang secara globuler, dan memiliki *nuclear grade* histologis yang tinggi (Yoshida, 2021). Sekitar duapertiga kanker payudara pembawa mutasi *BRCA1* biasanya memiliki ekspresi negatif pada *estrogen receptor* (ER), *progesteron receptor* (PR) dan *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) atau biasanya disebut “*triple negative breast cancer*” (Tomasello *et al.*, 2022). Pasien dengan mutasi *BRCA1* memiliki risiko kematian 30% lebih tinggi dibandingkan dengan pasien

tanpa mutasi atau dengan kanker payudara sporadis. Selain itu, pada kanker payudara stadium awal, mutasi *BRCA1* juga berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk (Baretta *et al.*, 2016).

Kanker payudara dapat diklasifikasikan menjadi 4 subtipe molekuler, salah satu diantaranya adalah HER2 *breast cancer* yang dinilai berdasarkan analisis IHC terhadap ekspresi reseptornya. HER2 *breast cancer* mengekspresikan reseptor (ER-, PR-, HER2+) (Burguin *et al.*, 2021; Roy *et al.*, 2023). HER2 merupakan reseptor tirosin kinase dari famili *epidermal growth factor receptor* yang terekspresi dalam jaringan normal maupun berbagai jenis kanker, termasuk payudara (Feng *et al.*, 2018; Zubair *et al.*, 2021). HER2 dapat terekspresi positif maupun negatif, bergantung pada tingkat ekspresi proteinnya yang dinilai melalui IHC (Kona *et al.*, 2025). Kanker payudara HER2-positif memiliki kemampuan proliferasi dan metastasis yang lebih tinggi serta prognosis yang lebih buruk dibandingkan subtipe luminal (Feng *et al.*, 2018; Beňačka *et al.*, 2022; Tomasello *et al.*, 2022).

Penelitian kohort yang dilakukan oleh Tomasello *et al.*, (2022) di Milan menunjukkan bahwa kanker payudara pada pembawa mutasi *BRCA1* jarang memiliki status HER2-positif, dengan prevalensi sebesar 5,4%. Meskipun prevalensinya rendah, kelompok kanker payudara dengan mutasi *BRCA1* dan status HER2-positif dilaporkan memiliki karakteristik klinis yang kurang menguntungkan. Viansone *et al.* (2022) melaporkan bahwa pasien kanker payudara dengan mutasi *BRCA1/2* dan status HER2-positif memiliki kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan beberapa kelompok pembanding berdasarkan status HER2 dan mutasi *BRCA1/2*. Selain itu, prevalensi HER2-positif pada pasien kanker payudara dengan mutasi *BRCA1* dalam berbagai penelitian masih relatif rendah dan bervariasi, yaitu sekitar 0–10% (Tomasello *et al.*, 2022).

Namun, perlu dibedakan antara status mutasi gen *BRCA1* dan ekspresi protein *BRCA1*. Mutasi *BRCA1* mengacu pada perubahan atau varian pada gen *BRCA1* yang dapat diketahui melalui pemeriksaan genetik, sedangkan ekspresi *BRCA1* dalam penelitian ini merujuk pada keberadaan atau tingkat ekspresi protein *BRCA1* yang dinilai melalui

pemeriksaan imunohistokimia (IHC). Oleh karena itu, temuan penelitian mengenai hubungan antara mutasi *BRCA1* dan status HER2 tidak dapat secara langsung disamakan dengan hubungan antara ekspresi protein *BRCA1* dan status HER2. Perbedaan metode pemeriksaan tersebut menjadi penting dalam menginterpretasikan hasil penelitian.

Di Provinsi Nusa Tenggara Barat (NTB), informasi mengenai status HER2 dan ekspresi protein *BRCA1* pada pasien kanker payudara masih terbatas. Hingga saat ini, data mengenai hubungan kedua parameter tersebut pada pasien kanker payudara di NTB belum banyak dilaporkan. Kondisi tersebut menunjukkan adanya kebutuhan untuk memperoleh data lokal mengenai karakteristik ekspresi *BRCA1* dan status HER2. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara ekspresi protein *BRCA1* berdasarkan pemeriksaan IHC dan status HER2 pada pasien kanker payudara di Provinsi NTB. Data tersebut diharapkan dapat melengkapi informasi mengenai profil molekuler kanker payudara pada populasi di Indonesia, khususnya di wilayah NTB, serta menjadi data awal untuk penelitian molekuler dan klinis lebih lanjut.

Bahan dan Metode

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* (potong lintang) untuk menganalisis hubungan antara ekspresi protein *BRCA1* dan status HER2 pada pasien kanker payudara di Provinsi Nusa Tenggara Barat (NTB). Data yang digunakan berasal dari rekam medis dan hasil pemeriksaan imunohistokimia pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Penelitian telah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FKIK UNRAM dengan nomor 244/UN18.F8/ETIK/2025. Seluruh data pasien dianonimkan sebelum proses pengumpulan dan analisis dengan menghilangkan nama, nomor rekam medis, serta informasi identitas pribadi lainnya dan menggantinya dengan kode penelitian. Akses terhadap data dibatasi hanya untuk kepentingan penelitian.

Jumlah sampel ditentukan berdasarkan Rumus Jumlah Sampel Korelatif dengan

mempertimbangkan tingkat kesalahan tipe I (α) sebesar 5%, kesalahan tipe II (β) sebesar 10%, hipotesis satu arah, serta korelasi minimal yang dianggap bermakna (r) sebesar 0,40. Berdasarkan perhitungan tersebut, diperoleh kebutuhan minimal sebanyak 50 subjek. Selanjutnya, sebanyak 50 pasien yang memenuhi kriteria penelitian digunakan sebagai sampel analisis. Pemilihan subjek dilakukan berdasarkan ketersediaan data yang lengkap untuk variabel ekspresi *BRCA1* dan status HER2 sesuai dengan kriteria penelitian.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini berlangsung pada April hingga Desember 2024. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP NTB untuk pengambilan sampel, Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada untuk pengecatan Imunohistokimia *BRCA1*, serta Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram untuk pembacaan hasil dan pengolahan data.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian terdiri atas pasien kanker payudara yang menjalani pemeriksaan dan perawatan di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat pada periode 2022–2023. Populasi terjangkau mencakup seluruh pasien yang terdiagnosis *Invasive Breast Carcinoma* berdasarkan pemeriksaan patologi anatomi pada periode tersebut dan memenuhi ketersediaan blok parafin serta data rekam medis mengenai status HER2. Sampel penelitian diperoleh dengan teknik *total sampling*, yaitu seluruh anggota populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi digunakan sebagai sampel penelitian.

Penggunaan sampel yang berasal dari satu rumah sakit menyebabkan hasil penelitian terutama menggambarkan karakteristik pasien kanker payudara yang mendapatkan pelayanan di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat selama periode penelitian. Oleh karena itu, hasil penelitian tidak secara langsung dapat digeneralisasikan untuk seluruh pasien kanker payudara di Provinsi NTB. Temuan penelitian lebih tepat dipandang sebagai data awal mengenai hubungan ekspresi *BRCA1* dan status

HER2 pada populasi pasien yang diteliti.

Adapun kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi pasien yang telah mendapatkan terapi sebelumnya (kemoterapi atau terapi target), kondisi blok parafin dengan jaringan yang tidak representatif atau tidak mencukupi untuk prosedur imunohistokimia, serta preparat yang hasil pewarnaan IHC BRCA1-nya tidak dapat terbaca.

Instrumen Penelitian

Instrumen pengambilan data dalam penelitian ini meliputi rekam medis pasien dan blok parafin jaringan kanker payudara. Rekam medis digunakan untuk menghimpun dokumentasi riwayat kesehatan, diagnosis, dan pengobatan, khususnya hasil pemeriksaan IHC terhadap status HER2 pasien. Sementara itu, blok parafin digunakan sebagai spesimen jaringan biologis yang telah diawetkan untuk pemeriksaan mikroskopis guna menilai ekspresi BRCA1 melalui teknik imunohistokimia (IHC).

Pemeriksaan Imunohistokimia

Pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi primer anti-BRCA1 dari ELABSCIENCE dengan pengenceran 1:1000 dan antibodi sekunder dari ABCCLONAL. Antigen retrieval dilakukan menggunakan metode Heat-Induced Epitope Retrieval (HIER) dengan buffer sodium sitrat 10 mM pH 6,0 pada suhu sedang selama 25 menit, kemudian preparat didinginkan pada suhu ruang selama 30 menit. Kontrol positif menggunakan jaringan yang diketahui mengekspresikan BRCA1, sedangkan kontrol negatif menggunakan preparat tanpa pemberian antibodi primer. Ekspresi BRCA1 dinilai berdasarkan pulasan cokelat pada inti sel. Persentase sel dengan pewarnaan nukleus <20% dikategorikan negatif, sedangkan $\geq 20\%$ dikategorikan positif (Hussein *et al.*, 2020). Pembacaan hasil dilakukan oleh dua penilai dan reliabilitas antarpenilai diuji menggunakan percentage of agreement.

Analisis Penelitian

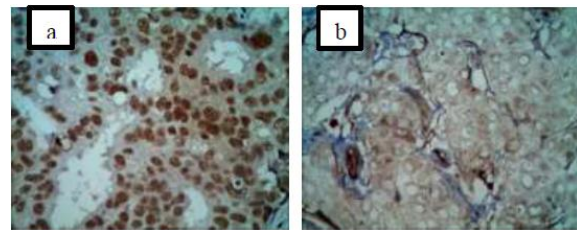
Rasio tanah terhadap pupuk kandang 1:1 menghasilkan pertumbuhan *Tatsoi* (sawi pagoda) yang lebih baik dibandingkan media tanpa tambahan bahan organik, menurut penelitian oleh Andriani *et al.*, (2023) di Sleman, yang menyoroti pentingnya kandungan

bahan organik dalam media tanam.

Hasil dan Pembahasan

Hasil Pemeriksaan IHC BRCA1

Pemeriksaan ekspresi BRCA1 pada jaringan kanker payudara dilakukan dengan metode imunohistokimia (IHC). Pada metode ini, digunakan antibodi spesifik terhadap protein BRCA1 untuk mengenali antigen yang terdapat di dalam inti sel.



Gambar 1. Pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi anti-BRCA1 pada jaringan kanker payudara dengan pembesaran 400x. a) Ekspresi BRCA1 positif, b) Ekspresi BRCA1 negatif.

Ekspresi BRCA1 dinilai berdasarkan pewarnaan imunohistokimia pada inti sel tumor. Pewarnaan cokelat pada inti menunjukkan adanya imunoreaktivitas protein BRCA1, sedangkan tidak adanya atau rendahnya pewarnaan menunjukkan penurunan ekspresi BRCA1. Pada penelitian ini, pewarnaan inti pada >20% sel tumor dikategorikan sebagai ekspresi positif, sedangkan <20% dikategorikan sebagai ekspresi rendah/negatif, mengikuti kriteria yang digunakan oleh Hussein *et al.*, (2020). Cutoff 20% digunakan sebagai kriteria operasional berdasarkan penelitian terdahulu dan tidak dinyatakan sebagai cutoff universal ASCO/CAP untuk BRCA1. Interpretasi IHC juga perlu mempertimbangkan jenis antibodi, metode pewarnaan, dan karakteristik spesimen yang digunakan. Contoh hasil pewarnaan ditunjukkan pada Gambar 5.1, dengan pewarnaan cokelat pada inti sel tumor yang menunjukkan ekspresi BRCA1.

Analisis Univariat

Ekspresi BRCA1

Hasil analisis univariat terhadap 50 pasien kanker payudara di NTB pada Tabel 1, sebanyak 25 pasien (50,0%) menunjukkan ekspresi BRCA1 positif, sedangkan 25 pasien lainnya (50,0%) menunjukkan ekspresi BRCA1

negatif. Hal ini mengindikasikan bahwa dalam populasi penelitian ini distribusi ekspresi BRCA1 relatif seimbang antara pasien dengan ekspresi yang positif maupun yang negatif.

Tabel 1. Profil Ekspresi BRCA1

Ekspresi BRCA1	Frekuensi	Persentase
Positif	25	50%
Negatif	25	50%

Ekspresi HER2

Hasil analisis univariat terhadap status HER2 pada Tabel 2 menunjukkan distribusi yang bervariasi pada keempat skor imunohistokimia. Sebanyak 12 pasien (24,0%) memiliki skor 0, 9 pasien (18,0%) memiliki skor +1, 7 pasien (14,0%) memiliki skor +2, dan kelompok terbesar adalah pasien dengan skor +3 yaitu 22 pasien (44,0%). Temuan ini memperlihatkan bahwa hampir setengah dari pasien kanker payudara dalam penelitian ini memiliki ekspresi HER2 yang tinggi (skor3), sedangkan sisanya tersebar pada kategori skor yang lebih rendah.

Tabel 2. Profil Status HER2

Status HER2	Frekuensi	Persentase	
Negatif	0	12	24%
	+1	9	18%
Ekuivokal	+2	7	14%
Positif	+3	22	44%

Berdasarkan klasifikasi klinis status HER2, skor 0 dan +1 dikelompokkan sebagai HER2 negatif, skor +2 sebagai ekuivokal, dan skor +3 sebagai positif. Berdasarkan hasil penelitian ini, sebanyak 21 pasien (42,0%) termasuk dalam kelompok HER2 negatif, 7 pasien (14,0%) termasuk dalam kelompok ekuivokal, dan 22 pasien (44,0%) termasuk dalam kelompok positif atau mengalami overekspresi HER2. Temuan ini menunjukkan bahwa proporsi terbesar pasien kanker payudara di NTB yang diteliti memiliki status HER2 positif, yang secara klinis berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk serta kemungkinan memerlukan terapi target khusus anti-HER2.

Analisis Bivariat

Hasil analisis yang dilakukan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara ekspresi BRCA1 dan

status HER2. Nilai p dari kedua uji yang digunakan berada di atas batas signifikansi 0,05, sehingga secara statistik tidak ada bukti yang mendukung adanya keterkaitan antara kedua variabel tersebut. Temuan ini mengindikasikan bahwa variasi ekspresi BRCA1 pada sampel penelitian tidak diikuti oleh perubahan pada status HER2. Dengan demikian, BRCA1 tidak tampak berperan dalam pola ekspresi HER2 pada kasus-kasus yang dianalisis.

Tabel 3. Hasil Uji Korelasi

		Status HER2				Total	r	P value
		0	1	2	3			
Ekspresi	+	9	2	3	11	25	0,000	0.125
BRCA1	-	3	7	4	11	25		
Total		12	9	7	22	50		
Lambda								
Goodman & Kruskal Tau							0.036	0.564

Pembahasan

Ekspresi BRCA1 pada Jaringan Kanker Payudara

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari total 50 sampel kanker payudara, ekspresi BRCA1 positif ditemukan pada 25 pasien (50%), sedangkan ekspresi negatif juga ditemukan pada 25 pasien (50%). Proporsi yang seimbang ini dapat dipengaruhi oleh variasi metode penilaian imunohistokimia, khususnya perbedaan cut-off yang digunakan, karena setiap penelitian dapat menerapkan ambang penilaian yang tidak sama sehingga menghasilkan proporsi positif dan negatif yang berbeda. Selain itu, perbedaan jumlah sampel dan seleksi kasus, serta variasi karakteristik populasi seperti distribusi usia dan faktor etnis, dapat berkontribusi terhadap perbedaan hasil ekspresi BRCA1 antarpelitian.

Dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, hasil ini menunjukkan pola yang sedikit berbeda. Sebagian besar literatur melaporkan bahwa ekspresi BRCA1 negatif lebih dominan pada jaringan kanker payudara. Sebagai contoh, penelitian di New Delhi, India, yang menganalisis 114 kasus menunjukkan bahwa 43 pasien memiliki ekspresi positif, sedangkan 71 pasien menunjukkan ekspresi negatif (Kumar *et al.*, 2017). Sementara itu, Penelitian di Baghdad dan Mosul, Irak, terhadap 83 pasien kanker payudara menunjukkan bahwa

ekspresi BRCA1 positif ditemukan pada 20,5% pasien (17 pasien) dan negatif pada 79,5% pasien (66 pasien) (Hussein *et al.*, 2020). Hasil serupa juga dilaporkan pada penelitian di Yogyakarta terhadap 57 pasien triple-negative breast cancer (TNBC), yang menunjukkan bahwa ekspresi BRCA1 negatif ditemukan pada 52,6% pasien (30 pasien) dan positif pada 47,4% pasien (27 pasien) (Irianiwati *et al.*, 2025).

Secara teori, dominasi ekspresi BRCA1 negatif yang lebih sering ditemukan pada populasi kanker payudara berkaitan dengan fungsinya sebagai supresor tumor. BRCA1 berperan dalam menjaga stabilitas genom melalui mekanisme perbaikan DNA. Hilangnya ekspresi BRCA1, baik akibat mutasi, peningkatan degradasi protein, maupun akibat inaktivasi epigenetik, menyebabkan sel tidak mampu memperbaiki kerusakan DNA secara optimal sehingga memicu instabilitas genom dan perkembangan tumor (Fu *et al.*, 2022). Oleh karena itu, ekspresi BRCA1 negatif lebih sering dijumpai pada jaringan kanker. Sebaliknya ekspresi BRCA1 positif lebih sering ditemukan pada jaringan payudara normal (Mahmoud *et al.*, 2017).

Distribusi Status HER2

Analisis terhadap status HER2 menunjukkan bahwa proporsi pasien dengan HER2 positif sedikit lebih tinggi, yaitu sebanyak 22 pasien, sedangkan HER2 negatif ditemukan pada 21 pasien. Pada penelitian sebelumnya di Indonesia terhadap 1.260 kasus kanker payudara, proporsi HER2 positif tercatat sebesar 37,7%, lebih rendah dibandingkan dengan HER2 negatif yang mencapai 62,3% (Widiana and Irawan, 2020). Hasil serupa juga ditunjukkan oleh penelitian lain, misalnya di Rumah Sakit Murni Teguh Memorial Medan, dari 105 pasien kanker payudara didapatkan HER2 positif sebesar 46,7% dan negatif 53,3% (Lumongga *et al.*, 2020). Sementara itu, penelitian di RSUP Dr. Sardjito pada periode 2012–2017 terhadap 144 pasien, HER2 positif ditemukan sebesar 30,6% dan HER2 negatif sebesar 68,8% (Anwar *et al.*, 2019).

Perbedaan angka proporsi HER2 positif antara penelitian ini dengan penelitian sebelumnya dapat dipengaruhi oleh perbedaan jumlah sampel yang digunakan. Penelitian ini

hanya melibatkan 50 pasien, sedangkan penelitian-penelitian sebelumnya mencakup lebih dari 100 pasien dari berbagai daerah di Indonesia. Jumlah sampel yang lebih kecil berpotensi menghasilkan variasi persentase yang lebih besar karena setiap kasus memiliki pengaruh yang signifikan terhadap total distribusi (Lessing *et al.*, 2010). Selain itu, studi dengan ukuran sampel kecil memang lebih rentan menghasilkan estimasi yang tidak stabil (Nielsen *et al.*, 2023)

Hubungan antara Ekspresi BRCA1 dengan Status HER2

Pada analisis data bivariat menggunakan uji korelasi lambda, didapatkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi BRCA1 dengan status HER2. Hasil ini didukung oleh beberapa penelitian terdahulu yang serupa. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kumar *et al.* (2017) menganalisis 114 kasus kanker payudara dan menemukan 43 kasus (37,8%) HER2 positif serta 71 kasus (62,2%) HER2 negatif, namun tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi BRCA1 dengan HER2 ($p = 0,129$) (Kumar *et al.*, 2017).

Hasil yang sejalan juga dilaporkan oleh Hussein *et al.* (2020), dimana dari 83 kasus kanker payudara hanya 20,5% menunjukkan ekspresi BRCA1 positif. Dari 32 pasien yang diperiksa status HER2-nya, mayoritas (62,5%) merupakan HER2 negatif, namun tidak ditemukan korelasi bermakna antara ekspresi BRCA1 dengan status HER2 (Hussein *et al.*, 2020). Demikian pula, penelitian Szarszewska *et al.* (2019) pada 29 pasien kanker payudara yang bermetastasis ke kepala menunjukkan hilangnya ekspresi BRCA1 pada 65,5% kasus, namun analisis statistik tidak menemukan adanya korelasi signifikan antara ekspresi BRCA1 dengan stadium penyakit, derajat histologis, metastasis kelenjar getah bening, metastasis jauh, maupun status ekspresi ER, PR, dan HER2 ($p > 0,05$) (Szarszewska *et al.*, 2019).

Tidak ditemukannya hubungan yang signifikan antara ekspresi *BRCA1* dan status HER2 dalam banyak penelitian kemungkinan disebabkan oleh kecenderungan fenotipnya. Kanker payudara dengan mutasi *BRCA1* umumnya merupakan kanker payudara triple-negative (ER-, PR-, HER2-)

(Chen *et al.*, 2018; Tomasello *et al.*, 2022). Selain itu Koeksistensi mutasi BRCA1 dan HER2-positif sangat jarang terjadi, sehingga secara statistik sulit ditemukan korelasi bermakna antara keduanya (Schettini *et al.*, 2024; Tomasello *et al.*, 2022). Hal ini yang mungkin membuat hubungan keduanya memang lemah dan tidak signifikan dalam sebagian besar studi.

Tidak terdapatnya hubungan yang signifikan dalam penelitian ini juga kemungkinan dipengaruhi oleh keberadaan variabel perancu yang tidak dianalisis secara multivariat. Beberapa variabel yang berpotensi menjadi perancu dalam hubungan antara BRCA1 dan HER2 antara lain adalah derajat histopatologis serta reseptor hormonal (ER dan PR). Lakhani *et al* menemukan bahwa kanker payudara BRCA1 umumnya memiliki derajat histologis tinggi yang secara biologis berkorelasi negatif dengan ekspresi reseptor HER2 (Lakhani *et al.*, 2002). Selain itu BRCA1 sering dikaitkan dengan derajat histologis yang tinggi dan status *Triple Negative* (ER-, PR-, HER2-) (Tung *et al.*, 2010). Tanpa mengontrol variabel derajat histopatologis dan status hormonal, hubungan murni antara BRCA1 dan HER2 mungkin tertutupi.

Namun, meskipun uji statistik menunjukkan hasil yang tidak signifikan secara keseluruhan ($p = 0.125$), analisis deskriptif pada kelompok pasien dengan ekspresi BRCA1 negatif menunjukkan pola yang selaras dengan hipotesis awal penelitian. Pada kelompok BRCA1 negatif, proporsi terbesar status HER2 berada pada kategori positif (+3), yaitu sebanyak 44%. Hal serupa ditemukan pada penelitian Amirrad *et al.*, (2005) di mana mereka menemukan bahwa sebagian besar kanker payudara dengan ekspresi BRCA1 negatif menunjukkan status HER2 positif, meskipun hubungan ini tidak signifikan secara statistik. Temuan ini mendukung dugaan bahwa defisiensi fungsi BRCA1 dapat berkontribusi pada mekanisme instabilitas genom. Hilangnya fungsi perbaikan DNA oleh BRCA1 memungkinkan terjadinya akumulasi kesalahan genetik, termasuk amplifikasi gen onkogenik seperti HER2 (Yoshioka *et al.*, 2021).

Ketiadaan signifikansi statistik kemungkinan terdistorsi oleh tingginya prevalensi HER2 positif pada kelompok

pembanding (BRCA1 positif). Pada kelompok BRCA1 positif, distribusi skor menunjukkan kecenderungan pada skor 0 (36%) dan skor +3 (44%). Tingginya frekuensi skor 0 diduga berkaitan dengan fungsi fisiologis BRCA1 sebagai represor transkripsional yang menghambat koaktivator p300, sehingga menekan ekspresi HER2 ke tingkat minimal (skor 0) (Lin *et al.*, 2022). Sementara itu, tingginya frekuensi skor +3 pada kelompok BRCA1 positif kemungkinan disebabkan oleh variasi metodologis. Pada penelitian yang dilakukan oleh Juneja *et al* menggunakan cut off berbeda yaitu 10%, menunjukkan bahwa pada kelompok BRCA1 positif, HER2 negatif lebih sering ditemukan (Juneja *et al.*, 2019). Perbedaan hasil yang mencolok antara studi ini dan studi terdahulu mengindikasikan bahwa status HER2 pada pasien BRCA1 positif mungkin bersifat heterogen, atau sangat dipengaruhi oleh variabilitas reagen antibodi dan subjektivitas dalam penilaian skor IHC.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa distribusi ekspresi BRCA1 pada pasien kanker payudara di NTB menunjukkan proporsi yang seimbang antara hasil positif dan negatif, yaitu masing-masing sebesar 50%. Sementara itu, distribusi status HER2 paling banyak ditemukan pada skor +3 dengan persentase mencapai 44%. Dari hasil analisis data tersebut, penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi BRCA1 dengan status HER2 pada pasien kanker payudara di Provinsi NTB.

Ucapan Terima Kasih

Penulis ucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada semua pihak yang berkontribusi pada penulisan penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung, sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.

Referensi

Amirrad, M., Al-Mulla, F., Varadharaj, G., John, B., Saji, T., & Anim, J. T. (2005). BRCA1 gene expression in breast cancer

- in Kuwait: Correlation with prognostic parameters. *Medical Principles and Practice*, 14(2), 67–72. <https://doi.org/10.1159/000083913>
- Anwar, S. L., Raharjo, C. A., Herviastuti, R., Dwianingsih, E. K., Setyoheriyanto, D., Avanti, W. S., Choridah, L., Harahap, W. A., Wulaningsih, W., Darwito, & Aryandono, T. (2019). Pathological profiles and clinical management challenges of breast cancer emerging in young women in Indonesia: A hospital-based study. *BMC Women's Health*, 19, 28. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0724-3>
- Chen, H., Wu, J., Zhang, Z., Tang, Y., Li, X., Liu, S., Cao, S., & Li, X. (2018). Association between BRCA status and triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 909. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00909>
- Fu, X., Tan, W., Song, Q., Pei, H., & Li, J. (2022). BRCA1 and breast cancer: Molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 813457. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.813457>
- 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>
- Irianiwati, I., Gurky, T. C., Anwar, S. L., Bawono, R. G., & Dwianingsih, E. K. (2025). Correlation between BRCA1 expression and the advanced stage of triple-negative breast cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, 22, 1–7. <https://doi.org/10.3892/mco.2025.2827>
- Juneja, K., Varshney, A., Kumar, R., Singla, M., Sharma, P., & Sharma, V. K. (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>
- 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>
- Lakhani, S. R., Van De Vijver, M. J., Jacquemier, J., Anderson, T. J., Osin, P. P., McGuffog, L., & Easton, D. F. (2002). The pathology of familial breast cancer: Predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, and mutations in BRCA1 and BRCA2. *Journal of Clinical Oncology*, 20(9), 2310–2318. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.09.023>
- Lessing, C., Schmitz, A., Albers, B., & Schrappe, M. (2010). Impact of sample size on variation of adverse events and preventable adverse events: Systematic review on epidemiology and contributing factors. *Quality & Safety in Health Care*, 19(4), 10–14. <https://doi.org/10.1136/qshc.2008.031435>
- Lin, K., Baritaki, S., Vivarelli, S., Falzone, L., Scalisi, A., Libra, M., & Bonavida, B. (2022). The breast cancer protooncogenes HER2, BRCA1 and BRCA2 and their regulation by the iNOS/NOS2 axis. *Antioxidants*, 11(6), 1195. <https://doi.org/10.3390/antiox11061195>
- Lumongga, F., Sitorus, E. R. D., & Harahap, J. (2020). Analysis of clinicopathological and immunohistochemical profile in invasive ductal breast cancer patients. *Proceedings of the International Conference on Biomolecular Sciences*, 713–717. <https://doi.org/10.5220/0010085207130717>
- Mahmoud, A. M., Macias, V., Al-Alem, U., Deaton, R. J., Kadjaksy-Balla, A., Gann, P. H., & Rauscher, G. H. (2017). BRCA1 protein expression and subcellular localization in primary breast cancer: Automated digital microscopy analysis of tissue microarrays. *PLOS ONE*, 12(9), e0184385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184385>

- https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184385
- Nielsen, K., Sode, M., Jensen, M. B., Berg, T., Knoop, A., Ejlersen, B., & Lænkholm, A. V. (2023). High inter-laboratory variability in the assessment of HER2-low breast cancer: A national registry study on 50,714 Danish patients. *Breast Cancer Research*, 25, [artikel perlu diverifikasi]. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01739-9>
- Schettini, F., Blondeaux, E., Molinelli, C., Bas, R., Jeong, H., Antonio, K., Meglio, D., Linn, S. C., Phillips, K. A., & Toss, A. (2024). [Judul artikel perlu dilengkapi]. *Cancer*, [volume perlu diverifikasi], 2746–2762. <https://doi.org/10.1002/cncr.35323>
- Szarszewska, M., Markowska, A., Jach, R., Marszałek, A., Filas, V., Bednarek, W., Olejek, A., Tomczak, P., Sajdak, S., Nowak-Markwitz, E., Jaszczyńska-Nowinka, K., Stanisławiak-Rudowicz, J., Gryboś, A., Chudecka-Głaz, A., Gryboś, M., Adamska, K., Ramlau, R., Markowska, J., Knapp, P., & [penulis terakhir perlu diverifikasi]. (2019). Significance of BRCA1 expression in breast and ovarian cancer patients with brain metastasis: A multicentre study. *Advances in Medical Sciences*, 64(1), 235–240. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2018.12.007>
- Tomasello, G., Gambini, D., Petrelli, F., Azzollini, J., Arcanà, C., Ghidini, M., Peissel, B., Manoukian, S., & Garrone, O. (2022). Characterization of the HER2 status in BRCA-mutated breast cancer: A single institutional series and systematic review with pooled analysis. *ESMO Open*, 7(3), 100531. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100531>
- Tung, N., Wang, Y., Collins, L. C., Kaplan, J., Li, H., Gelman, R., Comander, A. H., Gallagher, B., Fetten, K., Krag, K., Stoeckert, K. A., Legare, R. D., Sgroi, D., Ryan, P. D., Garber, J. E., & Schnitt, S. J. (2010). Estrogen receptor positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers: Clinical risk factors and pathologic features. *Breast Cancer Research*, 12, R2. [DOI perlu diverifikasi].
- Widiana, I. K., & Irawan, H. (2020). Clinical and subtypes of breast cancer in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Cancer Care*, 5(4), 281–285. <https://doi.org/10.31557/apjcc.2020.5.4.281-285>
- Yoshioka, K. I., Kusumoto-Matsuo, R., Matsuno, Y., & Ishiai, M. (2021). Genomic instability and cancer risk associated with erroneous DNA repair. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12254. <https://doi.org/10.3390/ijms222212254>