

Association Between BRCA1 Expression Status and Lymph Node Status in Breast Cancer Patients in NTB

Ida Bagus Wisnu Wikananda^{1*}, Rizka Vidya Lestari², Fathul Djannah³

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

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

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

Article History

Received : March 07th, 2026

Revised : May 14th, 2026

Accepted : May 19th, 2026

*Corresponding Author: **Ida Bagus Wisnu Wikananda**,
Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran dan Ilmu
Kesehatan, Universitas
Mataram, Mataram, Indonesia;
Email:
wikanandawikan.1@gmail.com

Abstract: Breast cancer is the most common type of cancer among women in Indonesia, with incidence and mortality rates continuing to rise. One important factor in the development of this disease is the involvement of BRCA1 gene expression. Disruption of BRCA1 gene function plays a role in tumorigenesis. In addition, axillary lymph node status is an important prognostic factor that determines disease stage and progression. However, the relationship between BRCA1 expression and lymph node involvement is still inconsistent, requiring further research to clarify its association. This study aimed to determine the relationship between BRCA1 expression and lymph node status in breast cancer. This research was an analytical observational study with a cross-sectional design. BRCA1 expression was assessed using the H-Score method and classified into high expression (H-Score >100) and low expression (H-Score ≤100). Lymph node status was categorized as negative (N⁻) or positive (N⁺). Data from 42 breast cancer samples were analyzed using the Chi-Square test. The results showed that 19 patients (45.2%) had low BRCA1 expression, while 23 patients (54.8%) had high BRCA1 expression. Based on lymph node status, 12 patients (28.6%) were classified as N⁻ and 30 patients (71.4%) as N⁺. Statistical analysis demonstrated no significant association between BRCA1 expression and lymph node status ($p=0.096$). In conclusion, BRCA1 expression cannot yet be used as a strong indicator in determining lymph node status in breast cancer patients in NTB.

Keywords: BRCA1 expression; Breast cancer; Lymph node status.

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan salah satu masalah utama dalam bidang kesehatan global maupun nasional yang membutuhkan perhatian serius. Di Indonesia, penyakit ini menempati posisi pertama sebagai jenis kanker paling umum pada wanita, dengan insidensi mencapai 66.271 kasus atau 30,1% dari keseluruhan kasus kanker Wanita (WHO, 2022a). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2023), angka kematian akibat kanker payudara terus mengalami tren peningkatan, yang

menjadikannya sebagai salah satu masalah utama dalam bidang kesehatan. Pada 2045, insidensi kanker payudara diperkirakan meningkat hingga 37,7%, diiringi prediksi lonjakan angka kematian yang lebih tajam mencapai 52,2% (WHO, 2022b, 2022c).

Tingginya angka insidensi dan mortalitas ini berakar dari rendahnya kesadaran wanita terhadap deteksi dini melalui pemeriksaan payudara mandiri (SADARI). Metode ini terbukti mampu menurunkan angka kematian hingga 20%, namun saat ini partisipasinya hanya berkisar 25-30% dan hanya setengah yang

melakukannya dengan teknik yang tepat akibat minimnya edukasi (Sundari et.al., 2022). Kondisi ini tercermin pada skala daerah, seperti laporan profil kesehatan Nusa Tenggara Barat 2023 yang mendata 153.899 wanita yang menjalani deteksi klinis (SADANIS), 77 diantaranya dicurigai menderita kanker payudara (Dinkes NTB, 2024).

Pemahaman terhadap patogenesis dan prognosis kanker payudara bertumpu pada karakteristik molekuler dan histopatologis. Salah satu faktor utama perkembangan kanker ini adalah penonaktifan gen penekan tumor, khususnya gen BRCA1 (*Breast Cancer gene 1*) (Wang et al., 2019). Gen BRCA1 memiliki peran fundamental dalam menjaga stabilitas genom, regulasi dan *checkpoint* siklus sel, ubiquitinasi protein dan apoptosis (Savage and Harkin, 2015; Takaoka and Miki, 2018). Kehilangan ekspresi gen ini memicu sel untuk memperbaiki kerusakan DNA melalui mekanisme yang berpotensi mutagenik sehingga menghasilkan proliferasi sel yang tidak terkontrol (Stoppa-Lyonnet, 2016; Wang et al., 2019). Mekanisme hilangnya ekspresi BRCA1 ini juga berhubungan dengan karakteristik tumor yang lebih agresif (Issac et al., 2021).

Selain deteksi melalui penelusuran penurunan ekspresi BRCA1 berdasarkan riwayat keluarga, aspek penting lain dalam menentukan prognosis kanker payudara adalah status limfonodi aksila (Tang et al., 2017). Hal ini karena sel kanker dapat menyebar ke limfonodi melalui pembuluh limfatik sehingga pemeriksaan histopatologi pada limfonodi aksila penting dalam menentukan stadium kanker payudara (Bejnordi et al., 2017).

Permasalahan utama dalam penelitian ini muncul Ketika menelaah hubungan linier antara karakteristik molekuler ekspresi gen BRCA1 dengan keterlibatan limfonodi aksila, yang hasilnya hingga saat ini masih kontroversial. Secara teoritis, penurunan ekspresi BRCA1 menandakan hilangnya kemampuan menekan agresivitas tumor yang sejalan dengan tingginya penyebaran sel kanker ke limfonodi. Sejumlah penelitian mendukung hal tersebut dengan melaporkan bahwa ekspresi BRCA1 yang rendah terbukti berkaitan erat dengan peningkatan keterlibatan limfonodi, pembesaran ukuran tumor, dan tingginya tingkat proliferasi (Kim et al., 2016; Darbeheshti et al., 2018; Jin et al., 2022; Li et al., 2024). Akan tetapi, temuan

tersebut dibantah oleh beberapa penelitian lain yang tidak menemukan adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi BRCA1 dengan keterlibatan limfonodi (Li et al., 2015; Hallajian, Mahjoubi and Nafissi, 2017; Huszno and Kolosza, 2019).

Menyikapi berbagai literatur yang menunjukkan temuan kontradiktif mengenai hubungan antara ekspresi BRCA1 dengan keterlibatan limfonodi, penelitian ini hadir untuk mengisi celah pengetahuan yang ada. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis lebih mendalam hubungan ekspresi BRCA1 dengan limfonodi pada kanker payudara. Pemahaman yang definitif mengenai hubungan ini sangat penting untuk menentukan prognosis, strategi pengobatan yang lebih terarah, serta meningkatkan kualitas layanan kesehatan bagi pasien kanker payudara.

Bahan dan Metode

Metode penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross-sectional*. Penelitian ini menggunakan 42 sampel yang meliputi rekam medis dan blok parafin jaringan kanker payudara yang diperoleh dari Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan *purposive sampling*.

Ekspresi BRCA1 dinilai berdasarkan hasil pengamatan pewarnaan imunohistokimia pada blok parafin jaringan kanker payudara. Ekspresi BRCA1 dinyatakan apabila inti sel menunjukkan pewarnaan coklat. Sedangkan penentuan status limfonodi ditentukan berdasarkan data histopatologi dengan satuan ukur berdasarkan Ye et al., (2020).

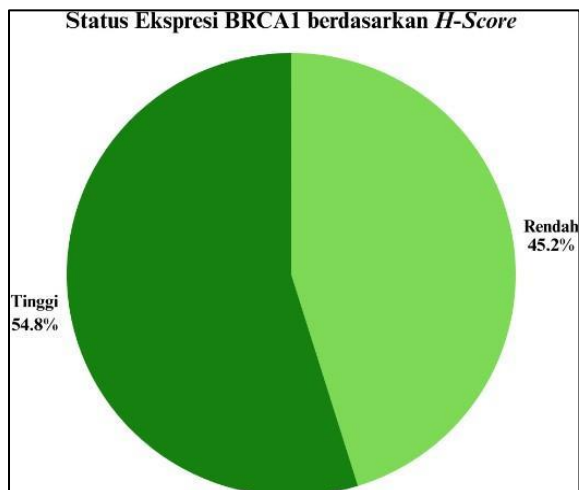
Hasil pewarnaan imunohistokimia diamati menggunakan mikroskop pada perbesaran total 400x. Hasil pengamatan diinterpretasikan melalui pendekatan semikuantitatif dengan sistem *histochemical score (H-Score)* yang meliputi penilaian intensitas warna dan perbandingan dari setiap intensitas warna. Nilai *H-score* berkisar dari 0–300. Selanjutnya, sel tumor yang menunjukkan ekspresi BRCA1 di inti sel dikelompokkan menjadi dua kategori berdasarkan median 100, yaitu ekspresi BRCA1 rendah (*H-score* ≤ 100) dan ekspresi BRCA1

tinggi ($H\text{-score} >100$). Seluruh data dalam penelitian ini dianalisis menggunakan aplikasi *Statistical Package Social Service-25* (SPSS-25) dengan menggunakan analisis uji korelasi *Lambda*.

Hasil dan Pembahasan

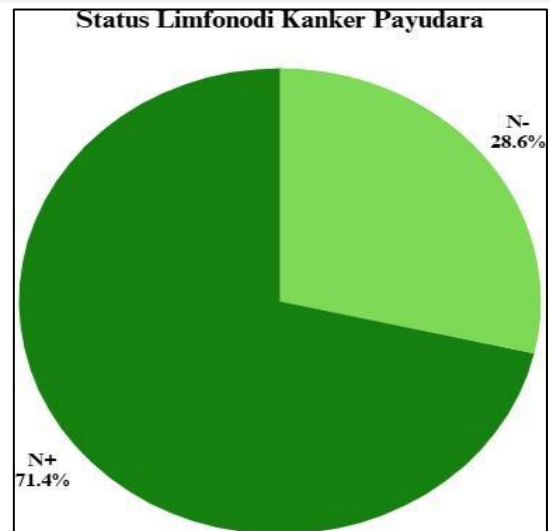
Distribusi Sampel Penelitian

Jumlah sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi adalah 42. Data yang dikumpulkan meliputi status ekspresi BRCA1 dan status limfonodi kanker payudara. Berdasarkan status ekspresi BRCA1, sampel dikelompokkan menjadi tereksresi rendah dan tinggi. Sedangkan pada status limfonodi, sampel dibagi menjadi dua kelompok, yaitu N- yang menandakan tidak terdapat sel kanker yang metastasis ke limfonodi dan N+ yang menunjukkan sel kanker yang telah bermetastasis ke limfonodi. Pemeriksaan status limfonodi ini diperoleh melalui hasil pemeriksaan histopatologi.



Gambar 1. Distribusi Sampel berdasarkan Status Ekspresi BRCA1

Berdasarkan gambar 1 di atas, dari 42 sampel, diketahui bahwa subjek dengan status ekspresi BRCA1 rendah memiliki frekuensi sebesar 19 pasien (45,2%) dan subjek dengan status ekspresi BRCA1 tinggi yaitu sebanyak 23 pasien (54,8%). Status ekspresi BRCA1 ini ditentukan berdasarkan perhitungan H-Score yang diperoleh melalui analisis preparat jaringan payudara dengan pewarnaan imunohistokimia.

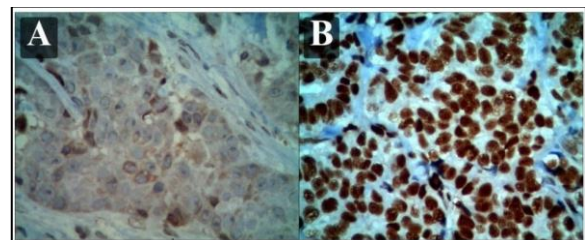


Gambar 2. Distribusi Sampel berdasarkan Status Limfonodi

Gambar 2 menunjukkan distribusi sampel berdasarkan status limfonodi. Pada penelitian ini, dari total 42 sampel kanker payudara yang dianalisis, diperoleh 12 pasien (28,6%) dengan status limfonodi N- dan 30 pasien (71,4%) dengan status limfonodi N+. Temuan ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien memiliki keterlibatan limfonodi positif (N+).

Hasil Pemeriksaan Preparat dengan Pewarnaan Imunohistokimia

Sebanyak 42 sampel blok parafin jaringan kanker payudara telah melalui proses pewarnaan dengan metode imunohistokimia. Hasil pewarnaan tersebut kemudian diamati menggunakan mikroskop untuk menganalisis status ekspresi BRCA1. Gambar 3 menyajikan hasil pemeriksaan status ekspresi BRCA1 dengan pewarnaan imunohistokimia.



Gambar 1. Hasil Pewarnaan Imunohistokimia BRCA1

Jumlah sel yang menunjukkan pulasan coklat pada berbagai tingkat intensitas baik lemah, sedang, maupun kuat dihitung secara

manual dan dikategorikan. Kemudian hasil perhitungannya dimasukkan ke dalam rumus H-Score. Nilai H-Score > 100 ditetapkan sebagai ekspresi BRCA1 tinggi dan nilai \leq 100 dikategorikan sebagai ekspresi BRCA1 rendah.

Pembahasan

Proporsi sampel dengan status ekspresi BRCA1 tinggi lebih banyak dibandingkan dengan yang memiliki ekspresi rendah, yaitu sebanyak 23 pasien (54,8%) menunjukkan ekspresi rendah, sementara 19 pasien (45,2%) lainnya terekspresi tinggi. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Agarwal et al (2022) pada 303 pasien kanker payudara di India, yakni terdapat 146 kasus (48,2%) dengan ekspresi protein BRCA1 yang rendah, sementara sisanya terekspresi tinggi. Temuan ini juga tidak jauh berbeda dengan penelitian pada 54 pasien kanker payudara di Rumah Sakit Shrimati Sucheta Kriplani, New Delhi bahwa terdapat 30 pasien (55,6%) menunjukkan ekspresi BRCA1 tinggi (Verma et al., 2018). Namun demikian, studi yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Sardjito pada penderita kanker payudara tipe TNBC yang melaporkan bahwa ekspresi BRCA1 negatif lebih tinggi (52,6%) dibandingkan ekspresi positif (47,4%) (Irianiwati et al., 2025). Penelitian serupa yang dilakukan di Irak juga menunjukkan bahwa dari 83 subjek, ekspresi onkoprotein BRCA1 negatif, baik berkurang maupun tidak ada terdeteksi pada 66 kasus (79,5%), sedangkan hanya 17 kasus (20,5%) yang menunjukkan ekspresi positif (Hussein et al., 2020). Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi BRCA1 pada kanker payudara sangat bervariasi antarpopulasi. Leaf et al (2021) melaporkan bahwa kanker payudara pada pasien Afrika-Amerika lebih sering menunjukkan tingkat mRNA BRCA1 rendah dibandingkan dengan keturunan Asia.

Selain faktor demografis, pada penelitian yang dilakukan oleh Naimi et al (2025) menjelaskan bahwa perbedaan dalam pewarnaan imunohistokimia seperti spesifisitas antibodi berpengaruh dalam penilaian ekspresi BRCA1. Lebih lanjut, kriteria penilaian imunohistokimia juga beragam, seperti penggunaan ketentuan cutoff positif/negatif pun berbeda. Hal ini menunjukkan bahwa interpretasi status ekspresi BRCA1 cukup bervariasi bergantung dengan

aspek yang memengaruhinya.

Penelitian ini memperlihatkan bahwa status ekspresi BRCA1 rendah lebih dominan pada kasus dengan status limfonodi positif (N+). Hasil serupa juga ditemukan pada status ekspresi BRCA1 tinggi yang tetap lebih banyak ditemukan pada status limfonodi positif (N+). Temuan ini menunjukkan bahwa status limfonodi positif muncul pada dua kelompok status ekspresi BRCA1, sehingga hubungan antara status ekspresi BRCA1 dengan status limfonodi menjadi tidak bermakna.

Hasil analisis dengan uji komparasi Chi-Square menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status ekspresi BRCA1 dengan status limfonodi pada kanker payudara. Dengan kata lain, tingkat ekspresi BRCA1 tidak menunjukkan pola yang konsisten terhadap keberadaan sel kanker yang metastasis ke limfonodi. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Soman et al (2023) yang mengemukakan bahwa tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara ekspresi BRCA1 dengan keterlibatan limfonodi. Hasil penelitian ini juga menunjukkan kesamaan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara ekspresi BRCA1 dengan keterlibatan limfonodi aksila (Verma, Agarwal, and Tudu, 2018).

Hubungan ekspresi BRCA1 dengan keterlibatan limfonodi perlu dimaknai dengan mempertimbangkan aspek lain. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Sopik dan Narod (2018) terhadap 819.647 penderita kanker payudara, ukuran tumor telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor prognostik yang signifikan terhadap metastasis sel kanker ke limfonodi. Hasil studi tersebut memperlihatkan adanya peningkatan prevalensi metastasis limfonodi secara progresif seiring dengan bertambahnya ukuran tumor.

Faktor lain yang turut berkontribusi terhadap hubungan ekspresi BRCA1 dengan status limfonodi adalah pemberian kemoterapi. Hasil studi yang dikemukakan oleh Ladoire et al (2016) menunjukkan bahwa kemoterapi dan radioterapi pada kanker payudara dapat memulihkan kembali fungsi mekanisme imun tubuh sehingga dapat melawan sel kanker. Kemoterapi dapat meningkatkan rasio antara limfosit T sitotoksik CD8+ dan sel T regulator,

memperkuat teori bahwa kemoterapi dapat menginduksi penguatan respons imun antikanker. Temuan serupa juga diungkapkan oleh Grandal et al (2020) yang menilai kadar TILs (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes*) pada 267 sampel jaringan kanker payudara sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi neoadjuvan. Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa kanker payudara tipe luminal dengan mutasi BRCA berhubungan dengan kadar TILs yang lebih tinggi setelah penyelesaian kemoterapi. Dengan kata lain, meskipun mutasi BRCA umumnya dikaitkan dengan prognosis yang buruk, kemoterapi tampaknya mampu meningkatkan respons imun antikanker yang berpotensi menekan kemungkinan terjadinya metastasis ke limfonodi.

Selain itu, subtipe molekuler kanker payudara juga sangat memengaruhi pola penyebaran sel kanker. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Min et al (2021), kanker payudara subtipe luminal menunjukkan kenaikan jumlah limfonodi positif per kenaikan ukuran tumor jauh lebih besar daripada subtipe TNBC (Triple Negative Breast Cancer). Studi lainnya mengungkapkan bahwa BRCA1 terekspresi rendah pada kanker payudara dengan subtipe TNBC, sedangkan subtipe luminal umumnya memperlihatkan ekspresi BRCA1 yang tinggi (Mahmoud et al., 2017). Hal ini menimbulkan efek bias karena ekspresi BRCA1 rendah yang umum pada kanker payudara dengan subtipe TNBC memiliki risiko metastasis limfonodi lebih rendah pada ukuran tumor yang sama, sedangkan peningkatan ekspresi BRCA1 yang dominan pada subtipe luminal justru menunjukkan keterlibatan limfonodi yang lebih tinggi.

Faktor lain yang juga dapat memengaruhi terjadinya metastasis limfonodi pada kanker payudara adalah grade tumor. Penelitian oleh Darbeheshti et al (2018) melaporkan bahwa penurunan ekspresi BRCA1 berkaitan erat dengan tumor payudara grade III. Hal ini menunjukkan bahwa grade tumor dapat menjadi variabel yang berhubungan dengan ekspresi BRCA1.

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara

status ekspresi BRCA1 dengan keterlibatan limfonodi. Temuan ini mengindikasikan bahwa ekspresi BRCA1 tidak dapat dijadikan prediktor tunggal metastasis limfonodi, karena keterlibatan limfonodi kemungkinan dipengaruhi oleh faktor lain seperti ukuran dan grade tumor, subtipe molekuler, serta respons terhadap terapi.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada pihak Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, serta kepada BLU LPPM atas dana penelitian yang telah memfasilitasi kelancaran proses penelitian ini hingga selesai

Referensi

- Agarwal, P., Khan, F., Gupta, S., Bhalla, S., Thomas, A., Anand, A., ... & Sonkar, A. A. (2022). Co-relation of hormonal profile and BRCA1 in sporadic breast carcinoma: A single institutional experience of 303 patients. *Clinical Pathology*, 15, 2632010X221076379. Available at: <https://doi.org/10.1177/2632010X221076379>.
- Ehteshami Bejnordi, B., Veta, M., Johannes van Diest, P., Van Ginneken, B., Karssemeijer, N., Litjens, G., ... & Venâncio, R. (2017). Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. *Jama*, 318(22), 2199-2210. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14585>.
- Darbeheshti, F., Izadi, P., Razavi, A. N. E., Yekaninejad, M. S., & Bazzaz, J. T. (2018). Comparison of BRCA1 expression between triple-negative and luminal breast tumors. *Iranian biomedical journal*, 22(3), 210. Available at: <https://doi.org/10.22034/ibj.22.3.210>.
- DINKES NTB (2024) Profil Kesehatan Nusa Tenggara Barat Tahun 2023. <https://dinkes.ntbprov.go.id/profil-kesehatan/>.
- Grandal, B., Evrevin, C., Laas, E., Jardin, I., Rozette, S., Laot, L., ... & Hamy, A. S. (2020). Impact of BRCA mutation status on tumor infiltrating lymphocytes (TILs), response to treatment, and prognosis in

- breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancers*, 12(12), 3681. Available at: <https://doi.org/10.3390/cancers12123681>.
- Hallajian, Z., Mahjoubi, F., & Nafissi, N. (2017). Simultaneous ATM/BRCA1/RAD51 expression variations associated with prognostic factors in Iranian sporadic breast cancer patients. *Breast Cancer*, 24(4), 624-634. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12282-016-0750-z>.
- Huszno, J., & Kolosza, Z. (2019). Molecular characteristics of breast cancer according to clinicopathological factors. *Molecular and clinical oncology*, 11(2), 192-200. Available at: <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1869>.
- 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(4), 32. Available at: <https://doi.org/10.3892/mco.2025.2827>.
- Issac, R. M., Saldanha, P., Mathai, J. M., Mathews, R., Kumari, B., & Chacko, T. (2021). Potential role of BRCA1 protein expression as a prognostic tissue biomarker in breast carcinoma: an immunohistochemical and clinicopathologic study from South India. *Oncology in Clinical Practice*, 17(5), 205-211. Available at: <https://doi.org/10.5603/OCP.2021.0031>.
- Jin, T. Y., Park, K. S., Nam, S. E., Yoo, Y. B., Park, W. S., & Yun, I. J. (2022). BRCA1/2 serves as a biomarker for poor prognosis in breast carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3754. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms23073754>.
- Kemendes RI (2023) Panduan Pelaksanaan Hari Kanker Sedunia 2023. <https://ayosehat.kemkes.go.id/buku-panduan-pelaksanaan-hari-kanker-sedunia-2023>.
- Kim, M. C., Choi, J. E., Lee, S. J., & Bae, Y. K. (2016). Coexistent loss of the expressions of BRCA1 and p53 predicts poor prognosis in triple-negative breast cancer. *Annals of surgical oncology*, 23(11), 3524-3530. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5307-z>.
- Ladoire, S., Enot, D., Andre, F., Zitvogel, L., & Kroemer, G. (2016). Immunogenic cell death-related biomarkers: Impact on the survival of breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *Oncoimmunology*, 5(2), e1082706. Available at: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1082706>.
- Leaf, S., Carlsen, L., & El-Deiry, W. S. (2021). Opposing effects of BRCA1 mRNA expression on patient survival in breast and colorectal cancer and variations among African American, Asian, and younger patients. *Oncotarget*, 12(20), 1992. Available at: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28082>
- Li, L., Li, S., Zhang, X., Mei, L., Fu, X., Dai, M., & Wei, N. (2024). Establishing the role of BRCA1 in the diagnosis, prognosis and immune infiltrates of breast invasive cancer by bioinformatics analysis and experimental validation. *Aging (Albany NY)*, 16(2), 1077. Available at: <https://doi.org/10.18632/aging.205366>.
- Li, Q., Wei, W., Jiang, Y. I., Yang, H., & Liu, J. (2015). Promoter methylation and expression changes of BRCA1 in cancerous tissues of patients with sporadic breast cancer. *Oncology letters*, 9(4), 1807-1813. Available at: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2908>.
- Mahmoud, A. M., Macias, V., Al-Alem, U., Deaton, R. J., Kadjaksky-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. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184385>.
- Min, S. K., Lee, S. K., Woo, J., Jung, S. M., Ryu, J. M., Yu, J., ... & Nam, S. J. (2021). Relation between tumor size and lymph node metastasis according to subtypes of breast cancer. *Journal of Breast*

- Cancer*, 24(1), 75. Available at: <https://doi.org/10.4048/jbc.2021.24.e4>.
- Naimi, A., Saberi, F., & Amjadi, E. (2025). Immunohistochemical analysis of clinicopathological predictors for BRCA1 protein alterations in invasive breast carcinoma; a cross-sectional study. *Immunopathologia Persa*, 12(1), e43787-e43787. Available at: <https://doi.org/10.34172/ipp.2025.43787>.
- Savage, K. I., & Harkin, D. P. (2015). BRCA 1, a 'complex' protein involved in the maintenance of genomic stability. *The FEBS journal*, 282(4), 630-646. Available at: <https://doi.org/10.1111/febs.13150>.
- Soman, P. S., Hemalatha, A., & Sreeramulu, P. N. (2023). Expression of BRCA1 by immunohistochemistry and its association with ER, PR, Her2neu status in infiltrative ductal carcinoma of breast. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 19(Suppl 2), S706-S711. Available at: https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_639_22.
- Stoppa-Lyonnet, D. (2016). The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here?. *European Journal of Human Genetics*, 24(1), S3-S9. Available at: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.93>.
- Sundari, E., Utami, S., & Ariestanti, Y. (2022). Faktor-faktor yang berperan pada perilaku SADARI wanita usia subur di Tempat Praktek Mandiri Bidan (TPMB) Endang Sundari Bekasi Tahun 2022. *Jurnal Ilmiah Bidan*, 6(4), 36-46. Available at: <https://doi.org/10.61720/jib.v6i3.328>.
- Takaoka, M., & Miki, Y. (2018). BRCA1 gene: function and deficiency. *International journal of clinical oncology*, 23(1), 36-44. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1182-2>.
- Tang, C., Wang, P., Li, X., Zhao, B., Yang, H., Yu, H., & Li, C. (2017). Lymph node status have a prognostic impact in breast cancer patients with distant metastasis. *PloS one*, 12(8), e0182953. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182953>.
- Verma, D., Agarwal, K., & Tudu, S. K. (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), 31-38. Available at: https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_393_16.
- Wang, H., Xiang, D., Liu, B., He, A., Randle, H. J., Zhang, K. X., ... & Livingston, D. M. (2019). Inadequate DNA damage repair promotes mammary transdifferentiation, leading to BRCA1 breast cancer. *Cell*, 178(1), 135-151. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.002>
- WHO (2022a) Breast Cancer in the World. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
- WHO (2022b) 'Estimated number of breast cancer deaths from 2022 to 2045, Females, age [0-85+] in Indonesia'. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/360-indonesia-factsheet.pdf>.
- WHO (2022c) 'Estimated number of breast cancer new cases from 2022 to 2045, Females, age [0-85+] in Indonesia'. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bubbles>.
- Ye, F., Huang, L., Lang, G., Hu, X., Di, G., Shao, Z., & Cao, A. (2020). Outcomes and risk of subsequent breast events in breast-conserving surgery patients with BRCA1 and BRCA2 mutation. *Cancer Medicine*, 9(5), 1903-1910. Available at: <https://doi.org/10.1002/cam4.2836>.