

## **Peran Mutasi Gen BRCA1 dan BRCA2 dalam Deteksi Dini dan Prediksi Risiko Kanker Payudara: Tinjauan Genetika Molekuler**

(Yulisia Rezky Kirana<sup>1</sup>), (Riakurnaini<sup>2</sup>), (Rachmawaty<sup>2</sup>)

Pendidikan Biologi/Universitas Negeri Makassar, Makassar, Indonesia

Alamat e-mail : [1rezkykirana2520@gmail.com](mailto:1rezkykirana2520@gmail.com) , [2riakurnaini1601@gmail.com](mailto:2riakurnaini1601@gmail.com),  
[3rachmawaty@unm.ac.id](mailto:3rachmawaty@unm.ac.id)

### **ABSTRACT**

*Germline pathogenic variants in BRCA1 and BRCA2 are key determinants of Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) and substantially increase breast cancer risk. At the molecular level, BRCA1/2 dysfunction impairs homologous recombination repair (HRR) of double-strand breaks (DSBs), promoting genomic instability and carcinogenesis. This systematic review synthesizes evidence on how BRCA1/2 variants inform early detection and clinical risk prediction/stratification in breast cancer. A PRISMA 2020-guided Systematic Literature Review was conducted using Scopus (2022–2026; MEDJ/BIOC; English; Open Access; article type). Of 232 records identified, 21 articles met inclusion criteria and were synthesized narratively across five themes: molecular mechanisms, risk/penetrance, early detection, risk prediction/stratification, and clinical implications/targeted therapy. The evidence indicates that HRR deficiency shifts DNA repair toward more error-prone pathways, while carrier risk remains heterogeneous due to additional genetic modifiers and polygenic risk scores (PRS), resulting in meaningful variation in absolute risk. Early detection in BRCA carriers emphasizes genetic testing for carrier identification and intensified surveillance, with breast MRI as a key modality in high-risk settings. Contemporary risk models increasingly integrate BRCA status, PRS, and clinical factors, although population-specific calibration remains critical to avoid biased risk estimates. Clinically, DNA repair deficiency supports the use of PARP inhibitors (PARPi) via synthetic lethality, with resistance dynamics warranting consideration. Overall, BRCA-informed strategies provide an essential foundation for genetics-based prevention, screening, risk prediction, and targeted therapy in breast cancer.*

*Keywords: BRCA1; BRCA2; breast cancer; HRR/HRD; early detection; risk prediction; polygenic risk score; MRI; PARP inhibitor*

### **ABSTRAK**

*Mutasi germline pada BRCA1 dan BRCA2 merupakan determinan utama pada sindrom Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) dan berkontribusi besar terhadap risiko kanker payudara. Secara molekuler, mutasi patogen BRCA1/2 mengganggu homologous recombination repair (HRR) dalam memperbaiki double-strand break (DSB), sehingga meningkatkan instabilitas genom dan mendorong karsinogenesis. Tinjauan sistematis ini menyintesis bukti mengenai peran mutasi BRCA1/2 dalam deteksi dini dan prediksi/stratifikasi risiko kanker payudara. Systematic Literature Review (SLR) dilakukan mengikuti PRISMA 2020 melalui*

*pencarian Scopus (2022–2026; MEDI/BIOC; artikel berbahasa Inggris; Open Access). Dari 232 artikel pada tahap identifikasi, 21 artikel memenuhi kriteria inklusi dan disintesis secara naratif-kualitatif dalam lima tema: mekanisme molekuler, risiko/penetransi, deteksi dini, prediksi/stratifikasi risiko, serta implikasi klinis/terapi target. Hasil menunjukkan bahwa defisiensi HRR akibat mutasi BRCA1/2 mendorong penggunaan jalur perbaikan DNA alternatif yang lebih error-prone, sementara risiko pada carrier bersifat heterogen karena dipengaruhi modifier gene dan polygenic risk score (PRS). Strategi deteksi dini pada carrier menekankan identifikasi melalui tes genetik dan surveilans intensif, dengan MRI sebagai modalitas penting pada kelompok risiko tinggi. Model prediksi modern mengintegrasikan status BRCA, PRS, dan faktor klinis, namun kalibrasi populasi tetap krusial. Secara klinis, defisiensi perbaikan DNA juga menjadi dasar pemanfaatan PARP inhibitor (PARPi) berbasis synthetic lethality, dengan perhatian terhadap resistensi. Temuan ini menegaskan pentingnya pendekatan berbasis risiko genetik untuk pencegahan, skrining, prediksi, dan terapi kanker payudara.*

**Kata Kunci:** BRCA1; BRCA2; kanker payudara; HRR/HRD; deteksi dini; prediksi risiko; PRS; MRI; PARP inhibitor

#### **A. Pendahuluan (12 pt dan Bold)**

Kanker payudara masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama pada perempuan karena kontribusinya yang besar terhadap beban penyakit dan kematian. Upaya menurunkan dampaknya tidak cukup hanya mengandalkan terapi, tetapi juga membutuhkan pendekatan yang lebih kuat pada pencegahan, deteksi dini, dan penilaian risiko individual. Pendekatan berbasis risiko menjadi semakin penting karena tidak semua individu memiliki kerentanan yang sama; sebagian kelompok memiliki predisposisi biologis yang lebih tinggi sehingga memerlukan strategi

skrining dan pencegahan yang lebih terarah.

Dalam konteks predisposisi genetik, mutasi germline pada BRCA1 (*Breast Cancer Susceptibility Gene 1*) dan BRCA2 (*Breast Cancer Susceptibility Gene 2*) merupakan determinan utama pada HBOC (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer*). Secara biologis, BRCA1/2 adalah gen supresor tumor yang berperan menjaga stabilitas genom melalui jalur perbaikan DNA paling akurat, yaitu HRR (*Homologous Recombination Repair*), terutama untuk memperbaiki kerusakan DNA berupa DSB (*Double-Strand Break*). Ketika terjadi mutasi patogen pada

BRCA1/2, kemampuan perbaikan DNA yang presisi menurun sehingga sel cenderung lebih sering memakai jalur perbaikan alternatif yang lebih rentan menghasilkan kesalahan. Akibatnya, instabilitas genom meningkat dan proses karsinogenesis menjadi lebih mudah berlangsung (Sachsenweger et al., 2023).

Namun, meskipun BRCA1/2 tergolong gen berisiko tinggi, risiko kanker pada carrier (pembawa mutasi) tidak selalu seragam. Sebagian carrier dapat mengalami kanker pada usia muda, sementara yang lain tetap bebas kanker hingga usia lanjut. Variasi ini menunjukkan bahwa penetransi mutasi BRCA1/2 bersifat tidak lengkap dan dipengaruhi oleh kombinasi faktor lain seperti riwayat keluarga, faktor klinis, serta faktor biologis tambahan. Bukti populasi juga menunjukkan bahwa estimasi risiko kumulatif dapat berbeda antar-subkelompok tergantung kombinasi faktor tersebut (O'Brien et al., 2025).

Karena carrier BRCA berada pada kelompok risiko tinggi, kebutuhan berikutnya adalah deteksi dini yang lebih tepat sasaran. Deteksi dini pada kelompok risiko tinggi bukan hanya "lebih sering skrining", tetapi

juga mencakup penentuan usia mulai skrining, frekuensi pemantauan, serta pemilihan modalitas yang lebih sensitif. Rekomendasi praktik radiologi terbaru menekankan bahwa pada banyak kelompok berisiko tinggi, MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) payudara merupakan pemeriksaan tambahan yang penting karena sensitivitasnya lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan tertentu pada populasi risiko tinggi (Monticciolo et al., 2026).

Selain deteksi dini, peran BRCA1/2 juga berkembang dalam prediksi dan stratifikasi risiko yang lebih rinci. Saat ini, pendekatan klinis modern semakin mengarah pada integrasi status mutasi gen risiko tinggi (seperti BRCA) dengan faktor klinis dan informasi genetik lain seperti PRS (*Polygenic Risk Score*), yaitu skor yang merangkum kontribusi banyak varian genetik umum dengan efek kecil. Model prediksi seperti BOADICEA (*Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm*) yang dioperasionalkan melalui antarmuka CanRisk memungkinkan estimasi risiko individual berbasis gabungan faktor genetik dan non-genetik, dan telah divalidasi pada kohort prospektif

untuk menilai kalibrasi serta kemampuan diskriminasinya (Hartley et al., 2021); (Yang et al., 2022).

Selanjutnya, mutasi BRCA1/2 juga memiliki implikasi terapi. Defisiensi HRR pada tumor dengan mutasi BRCA menciptakan kerentanan biologis yang dapat dieksploitasi melalui konsep *synthetic lethality*, terutama dengan menargetkan PARP (*Poly[ADP-ribose] Polymerase*) menggunakan PARPi (*PARP inhibitor*). Secara umum, pendekatan ini memanfaatkan ketergantungan sel tumor pada jalur perbaikan DNA tertentu sehingga akumulasi kerusakan DNA menjadi fatal bagi sel tumor, sementara sel normal relatif lebih mampu bertahan. Literatur modern juga menegaskan bahwa pemahaman mekanisme respons dan resistensi PARPi penting untuk pengembangan strategi terapi yang lebih efektif pada kanker terkait BRCA (Jackson & Moldovan, 2022). Selain itu, implementasi klinis untuk HBOC menekankan pentingnya konseling genetik, pengujian yang tepat, dan tata laksana yang terstruktur agar temuan genetik dapat diterjemahkan menjadi keputusan klinis yang rasional (Malhotra, 2025).

Meskipun literatur mengenai BRCA1/2 sangat luas, banyak publikasi masih membahas mekanisme molekuler dan penerapan klinis secara terpisah. Kajian yang menyatukan keduanya, dari mekanisme dasar hingga pemanfaatan dalam deteksi dini dan prediksi risiko, masih diperlukan agar strategi klinis berbasis risiko dapat disusun lebih konsisten dan berbasis bukti. Karena itu, tinjauan sistematis ini (*Systematic Literature Review/SLR*) bertujuan menjawab satu pertanyaan utama, yaitu bagaimana mutasi BRCA1 dan BRCA2, dari perspektif genetika molekuler, berkontribusi terhadap peningkatan risiko kanker payudara serta bagaimana informasi genetik tersebut dimanfaatkan dalam strategi deteksi dini dan model prediksi/stratifikasi risiko dalam praktik klinis modern. Dengan pendekatan integratif antara mekanisme molekuler dan aplikasi klinis, kajian ini diharapkan dapat memberikan landasan konseptual yang lebih kuat dalam pengembangan strategi skrining dan pencegahan kanker payudara berbasis risiko genetik.

## **B. Metode Penelitian**

Penelitian ini menggunakan Systematic Literature Review (SLR) dengan pendekatan kualitatif deskriptif dan pelaporan mengacu pada pedoman PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021). Pencarian literatur dilakukan melalui basis data Scopus dengan filter: tahun publikasi 2022–2026, subjek area Medicine (MEDI) dan Biochemistry, Genetics and Molecular Biology (BIOC), jenis dokumen artikel (DOCTYPE: ar), bahasa English, serta hanya artikel Open Access (OA: all).

Strategi pencarian menggunakan kata kunci yang disesuaikan dengan fokus tinjauan, yaitu: ( "BRCA1" OR "BRCA2" ) AND "germline mutation" AND ( "breast cancer" OR "hereditary breast" OR "HBOC" ) AND ( "risk prediction" OR "risk stratification" OR "penetrance" OR "polygenic risk score" OR "PRS" OR "Tyrer-Cuzick" OR "BOADICEA" OR "CanRisk" ) AND ( "early detection" OR "screening" OR "MRI" OR "mammography" OR "genetic testing" OR "surveillance" ) AND ( "homologous recombination" OR

"HRR" OR "HRD" OR "DNA repair" OR "RAD51" ) AND ( "PARP inhibitor" OR "PARPi" OR "targeted therapy" OR "platinum" ).

Kriteria inklusi mencakup artikel yang membahas mutasi germline BRCA1/BRCA2 pada konteks kanker payudara dan relevan dengan minimal satu tema tinjauan: (1) mekanisme molekuler/HRR–HRD, (2) risiko dan penetransi, (3) deteksi dini (genetic testing dan/atau surveilans seperti MRI), (4) prediksi/stratifikasi risiko (misalnya PRS atau model prediksi), serta (5) implikasi klinis dan terapi target (misalnya PARP inhibitor). Kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak berfokus pada kanker payudara, tidak spesifik BRCA1/BRCA2, duplikasi, artikel non-ilmiah (editorial/komentar), serta artikel yang tidak menyediakan informasi yang dapat diekstraksi.

Proses seleksi literatur mengikuti tahapan PRISMA, yaitu **identification, screening, eligibility, dan inclusion**. Pada tahap **identification**, seluruh artikel yang ditemukan dari pencarian awal di Scopus dikumpulkan berdasarkan kata kunci dan filter yang telah ditetapkan, sehingga diperoleh **232 artikel**. Tahap **screening** dilakukan

dengan meninjau **judul dan abstrak** untuk menyingkirkan artikel yang tidak relevan dengan fokus kajian, sehingga tersisa **77 artikel**. Selanjutnya, tahap **eligibility** dilakukan melalui penelaahan **teks lengkap (full-text)** untuk memastikan artikel memenuhi kriteria inklusi, sehingga diperoleh **57 artikel**. Pada tahap akhir **inclusion**, dilakukan seleksi akhir berdasarkan kesesuaian substansi terhadap tujuan SLR, sehingga tersisa **21 artikel** yang dimasukkan dalam sintesis. Artikel terpilih kemudian dianalisis secara naratif-kualitatif dan disintesis berdasarkan lima tema utama yang sesuai dengan struktur hasil dan pembahasan. Selain 21 artikel yang diinklusi dalam sintesis SLR, beberapa referensi kunci di luar kriteria inklusi digunakan sebagai landasan teoritis untuk menjelaskan konsep dasar (misalnya mekanisme HRR/HRD, synthetic lethality, dan terapi PARP inhibitor).

### **C. Hasil dan Pembahasan**

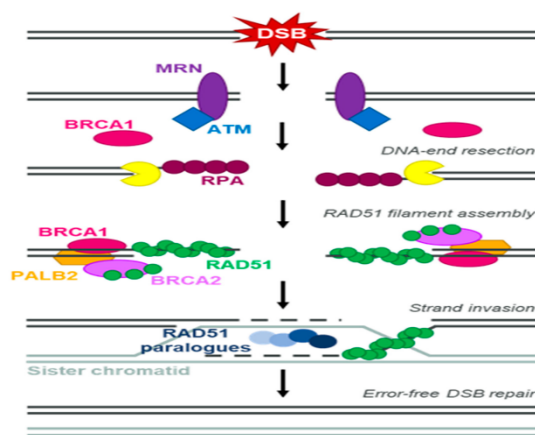
#### **1. Mekanisme Molekuler Mutasi BRCA1 dan BRCA2**

Gen *BRCA1* dan *BRCA2* merupakan gen supresor tumor yang berperan penting dalam menjaga stabilitas materi genetik (genom). Peran utama kedua gen ini adalah

membantu memperbaiki kerusakan DNA melalui jalur yang sangat akurat, yaitu **homologous recombination repair (HRR)**. Dalam kondisi normal, sel secara terus-menerus mengalami kerusakan DNA, termasuk kerusakan berat berupa *double-strand breaks* (DSBs). Jalur HRR memperbaiki kerusakan ini dengan menggunakan kromatid saudara sebagai cetakan, sehingga proses perbaikannya lebih presisi dan meminimalkan terbentuknya mutasi baru. Namun, ketika terjadi mutasi patogen pada *BRCA1* atau *BRCA2*, kemampuan sel untuk melakukan HRR menjadi terganggu. Akibatnya, sel lebih sering menggunakan jalur perbaikan alternatif yang kurang akurat (*error-prone repair*). Perbaikan yang tidak presisi ini meningkatkan kemungkinan terjadinya akumulasi mutasi dan instabilitas genom, yang pada akhirnya dapat mendorong proses karsinogenesis (Xu et al., 2025); (Sachsenweger et al., 2023).

Mekanisme perbaikan DNA melalui jalur homologous recombination repair (HRR) melibatkan koordinasi berbagai protein yang berperan dalam deteksi kerusakan DNA, pemrosesan ujung DNA, serta perekrutan protein

rekombinasi seperti RAD51 yang difasilitasi oleh BRCA1 dan BRCA2. Proses ini memungkinkan perbaikan double-strand break (DSB) secara presisi menggunakan kromatid saudara sebagai cetakan. Skema tahapan utama mekanisme HRR yang melibatkan BRCA1, BRCA2, dan RAD51 ditunjukkan pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Skema peran BRCA1 dan BRCA2 dalam homologous recombination repair (HRR) untuk memperbaiki double-strand break (DSB), termasuk perekrutan RAD51 dan konsekuensi defisiensi HRR yang dapat meningkatkan instabilitas genom.

**Sumber:** Diadaptasi dari (Prados-carvajal et al., 2022),

<https://doi.org/10.3390/cancers14010044>.

Secara lebih rinci, BRCA1 berperan pada tahap awal respons terhadap kerusakan DNA. Protein ini membantu mengenali kerusakan,

mengaktifkan checkpoint siklus sel, serta mempersiapkan ujung DNA agar dapat diproses melalui HRR. Sementara itu, BRCA2 bekerja pada tahap inti proses HRR dengan merekrut dan menstabilkan protein RAD51 pada DNA untai tunggal. RAD51 kemudian memungkinkan terjadinya proses rekombinasi homolog yang akurat (Xu et al., 2025). Dengan demikian, BRCA1 dan BRCA2 bekerja pada tahapan yang berbeda namun saling melengkapi. Mutasi pada salah satu gen saja sudah cukup untuk mengganggu keseluruhan proses perbaikan DNA yang presisi ini.

Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa gangguan BRCA tidak selalu berarti hilangnya fungsi HR secara total. (Sachsenweger et al., 2023) menunjukkan bahwa gangguan pada protein mitra BRCA1, seperti ABRAXAS1, dapat mengubah keseimbangan jalur perbaikan DNA ke arah yang lebih mutagenik, meskipun aktivitas HR belum sepenuhnya hilang. Hal ini menunjukkan bahwa kerentanan terhadap kanker tidak hanya bergantung pada ada atau tidaknya HR, tetapi juga pada keseimbangan antarjalur perbaikan DNA. Perubahan dalam jaringan

protein BRCA dapat menyebabkan ketidakstabilan genom meskipun defisiensi tidak bersifat absolut.

Pada tingkat varian genetik, tidak semua varian *BRCA1* memiliki dampak fungsional yang sama. (Martín-bejarano et al., 2025) mengevaluasi sejumlah varian *BRCA1* menggunakan uji fungsional berbasis HR dan menemukan bahwa beberapa varian secara signifikan menurunkan efisiensi HR. Temuan ini mendukung klasifikasi varian tersebut sebagai patogen dan berisiko tinggi. Studi ini menegaskan hubungan langsung antara jenis mutasi, penurunan fungsi molekuler, dan konsekuensi biologisnya dalam peningkatan risiko kanker.

Defisiensi BRCA juga meninggalkan pola khas pada genom tumor yang dikenal sebagai *genomic scars*. Tumor dengan defisiensi BRCA1 dan BRCA2 dapat menunjukkan pola perubahan genom yang berbeda, karena jalur perbaikan alternatif yang digunakan sel juga berbeda ketika HR terganggu (Palleschi et al., 2025); (Rempel et al., 2022). Pola ini menjadi dasar pengembangan biomarker *homologous recombination deficiency*

(HRD) yang saat ini digunakan dalam pendekatan terapi presisi.

Meskipun fokus bagian ini adalah mekanisme molekuler, beberapa studi klinis memberikan gambaran tentang dampak biologisnya pada manusia. (Madorsky et al., 2025) menunjukkan bahwa pada pembawa varian patogen BRCA, dinamika perubahan jaringan payudara dan jumlah biopsi berkaitan dengan peningkatan risiko kanker, yang mencerminkan proses biologis jangka panjang akibat instabilitas genom. Selain itu, (Phillips et al., 2024) melaporkan bahwa faktor hormonal dapat memodulasi risiko kanker pada pembawa mutasi BRCA1, menunjukkan bahwa lingkungan biologis dapat berinteraksi dengan kerentanan molekuler yang sudah ada. Studi panel genetik pada populasi risiko tinggi juga menegaskan bahwa BRCA tetap menjadi kontributor utama dalam predisposisi genetik kanker payudara (Rocca et al., 2024).

Secara keseluruhan, mekanisme molekuler yang menghubungkan mutasi *BRCA1* dan *BRCA2* dengan kanker payudara berawal dari kegagalan perbaikan DNA yang akurat melalui HRR. Ketika kerusakan

DNA tidak diperbaiki secara presisi, mutasi akan terakumulasi, instabilitas genom meningkat, dan risiko transformasi sel menjadi ganas pun bertambah. Pemahaman terhadap mekanisme ini menjadi landasan penting untuk memahami peningkatan risiko pada pembawa mutasi, serta untuk mengembangkan strategi deteksi dini dan pendekatan terapi berbasis defisiensi HR.

## **2. Hubungan Mutasi BRCA1/2 dengan Risiko dan Penetransi Kanker Payudara**

Mutasi patogen pada *BRCA1* dan *BRCA2* secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara yang signifikan dibandingkan populasi umum. Perempuan pembawa mutasi germline *BRCA1/2* memiliki risiko kumulatif seumur hidup yang jauh lebih tinggi, dan risiko tersebut dapat bervariasi tergantung jenis gen yang bermutasi, lokasi varian, serta faktor genetik dan lingkungan lainnya.

Studi populasi terbaru menunjukkan bahwa risiko kanker payudara pada pembawa mutasi *BRCA1* umumnya lebih tinggi dan muncul pada usia yang lebih muda dibandingkan *BRCA2*. Selain itu, karakteristik biologis tumornya juga

berbeda; mutasi *BRCA1* lebih sering berkaitan dengan kanker payudara tipe triple-negative, sedangkan *BRCA2* lebih sering berhubungan dengan tumor reseptor hormon positif (Kuligina et al., 2025). Perbedaan ini menunjukkan bahwa penetransi dan ekspresi klinis kedua gen tersebut tidak identik, meskipun keduanya berada dalam jalur perbaikan DNA yang sama.

Penelitian berbasis kohort besar juga menunjukkan bahwa risiko kanker payudara tidak hanya ditentukan oleh status *BRCA1/2* saja, tetapi dapat dimodifikasi oleh faktor genetik tambahan. Model prediksi risiko seperti **PredictCBC-2.0** mengintegrasikan status *BRCA1/2* dengan faktor genetik lain seperti *CHEK2* dan *polygenic risk score (PRS)* untuk memperkirakan risiko kanker payudara kontralateral secara lebih individual (Giardiello et al., 2022). Studi tersebut melibatkan lebih dari 200.000 pasien dan menunjukkan bahwa informasi genetik tambahan di luar *BRCA1/2* dapat meningkatkan akurasi stratifikasi risiko.

Selain faktor genetik tambahan, faktor klinis dan reproduktif juga memengaruhi risiko pada pembawa mutasi. (Brahim et al., 2022)

menunjukkan bahwa variasi karakteristik populasi, termasuk latar belakang etnis dan riwayat keluarga, berkontribusi terhadap variasi risiko pada pembawa mutasi. Hal ini menegaskan bahwa penetransi mutasi *BRCA* bersifat dinamis dan dipengaruhi oleh interaksi antara faktor genetik dan non-genetik.

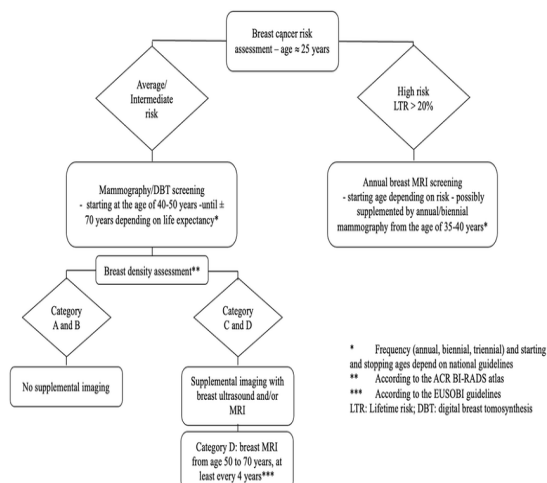
Penelitian (Akbar et al., 2022) juga menyoroti bahwa deteksi mutasi *BRCA1/2* melalui pendekatan skrining genetik pada populasi risiko tinggi dapat mengidentifikasi individu dengan risiko signifikan sebelum kanker berkembang. Temuan ini mendukung pentingnya integrasi pemeriksaan genetik dalam strategi pencegahan dan pemantauan dini, terutama pada individu dengan riwayat keluarga kuat atau karakteristik klinis tertentu. Lebih lanjut, studi terbaru dari Breast Cancer Association Consortium (BCAC) menunjukkan bahwa kombinasi antara mutasi patogen *BRCA1/2* dan skor risiko poligenik dapat menghasilkan variasi risiko absolut yang cukup lebar di antara sesama carrier (Mavaddat et al., 2019). Artinya, tidak semua pembawa mutasi memiliki tingkat risiko yang sama. Beberapa carrier mungkin berada

pada kategori risiko sangat tinggi, sementara yang lain berada pada risiko menengah, tergantung kombinasi faktor genetik tambahan.

Secara keseluruhan, bukti terkini menunjukkan bahwa mutasi *BRCA1/2* merupakan faktor risiko kuat kanker payudara, namun penetransinya tidak bersifat absolut. Risiko dipengaruhi oleh jenis gen yang bermutasi, varian spesifik, faktor genetik tambahan, karakteristik klinis, serta faktor reproduktif dan lingkungan. Oleh karena itu, pendekatan stratifikasi risiko berbasis integrasi multi-faktor menjadi semakin penting dalam manajemen klinis pembawa mutasi *BRCA1/2*.

### 3. Peran Mutasi *BRCA1/2* dalam Strategi Deteksi Dini

Mutasi patogen pada *BRCA1* dan *BRCA2* memiliki implikasi langsung terhadap strategi deteksi dini kanker payudara. Strategi deteksi dini pada pembawa mutasi *BRCA1* dan *BRCA2* biasanya dimulai dengan identifikasi individu berisiko melalui konseling dan pemeriksaan genetik, yang kemudian diikuti dengan surveilans intensif menggunakan MRI payudara dan mammografi sesuai tingkat risiko. Alur strategi tersebut digambarkan pada Gambar 2.



**Gambar 2:** Alur strategi deteksi dini pada pembawa mutasi BRCA1/BRCA2: pemeriksaan genetik untuk identifikasi carrier, diikuti surveilans intensif dengan MRI payudara dan/atau mammografi sesuai kelompok risiko.

**Sumber:** Diadaptasi dari (Marcon et al., 2024), <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10740-5>.

Berbeda dengan populasi umum, individu pembawa mutasi BRCA termasuk kelompok risiko tinggi sehingga memerlukan pendekatan yang lebih proaktif dan terstruktur. Dalam konteks ini, deteksi dini mencakup dua aspek utama: **(1) identifikasi carrier melalui pemeriksaan genetik**, dan **(2) penerapan surveilans intensif pada individu yang telah teridentifikasi sebagai carrier**.

### 3.1. Identifikasi Carrier melalui Pemeriksaan Genetik

Langkah pertama dalam strategi deteksi dini adalah mengenali individu yang membawa mutasi *BRCA1/2*. Secara tradisional, pengujian genetik dilakukan berdasarkan riwayat keluarga atau kriteria klinis tertentu. Namun, pendekatan ini berisiko melewatkan sebagian carrier yang tidak memiliki riwayat keluarga yang jelas. (Mighton et al., 2022) menekankan pentingnya integrasi pemeriksaan genetik dalam kerangka kesehatan masyarakat untuk kondisi yang bersifat “actionable” seperti sindrom kanker payudara dan ovarium herediter (HBOC). Identifikasi carrier sebelum munculnya kanker memungkinkan intervensi pencegahan dan surveilans dilakukan lebih awal, sehingga meningkatkan peluang deteksi pada stadium dini.

Sejalan dengan itu, (Michaelson-cohen et al., 2022) menunjukkan bahwa skrining populasi untuk mutasi *BRCA1/2* pada kelompok dengan prevalensi carrier tinggi dapat bersifat cost-effective dan berpotensi menurunkan insiden kanker melalui intervensi preventif. Studi ini memperkuat gagasan bahwa deteksi dini tidak hanya berarti menemukan

kanker lebih cepat, tetapi juga menemukan **individu berisiko tinggi sebelum kanker berkembang**. Dalam praktik klinis keluarga berisiko tinggi, kendala sering muncul ketika anggota keluarga yang telah terkena kanker tidak tersedia untuk dilakukan tes genetik terlebih dahulu. (Pilenzi et al., 2024) menjelaskan bahwa dalam kondisi tertentu, pemeriksaan genetik pada individu sehat tetap dapat dipertimbangkan, terutama bila hasilnya akan memengaruhi strategi pencegahan dan pemantauan selanjutnya. Hal ini menunjukkan bahwa fleksibilitas dalam strategi pengujian genetik dapat memperluas peluang deteksi carrier secara lebih efektif.

### 3.2. Strategi Surveilans pada Carrier BRCA1/2

Setelah carrier *BRCA1/2* teridentifikasi, strategi deteksi dini berfokus pada pemantauan intensif untuk mendeteksi kanker pada tahap paling awal. Pada kelompok ini, **MRI payudara** menjadi komponen utama surveilans karena sensitivitasnya lebih tinggi dibandingkan mammografi, terutama pada perempuan usia muda dengan densitas payudara tinggi. (Greenwood & Dodelzon, 2024) menegaskan bahwa perempuan

pembawa mutasi BRCA yang belum menjalani mastektomi profilaksis direkomendasikan untuk menjalani skrining rutin menggunakan kombinasi MRI dan mammografi, dengan penyesuaian usia mulai skrining berdasarkan tingkat risiko individu. Pendekatan ini dirancang untuk meningkatkan deteksi kanker stadium awal dan mengurangi kemungkinan keterlambatan diagnosis.

Bukti terbaru juga menunjukkan bahwa partisipasi dalam program MRI surveillance berkaitan dengan penurunan risiko mortalitas kanker payudara pada pembawa mutasi BRCA, khususnya *BRCA1* (Gerritsen, 2014). Temuan ini penting karena menunjukkan bahwa surveilans intensif bukan hanya meningkatkan angka deteksi dini, tetapi juga berpotensi memperbaiki luaran jangka panjang. Selain itu, pedoman terbaru dari American College of Radiology (ACR, 2023) menekankan pentingnya penilaian risiko sejak usia muda untuk mengidentifikasi perempuan yang memerlukan skrining lebih awal dan lebih intensif. Pendekatan ini memperkuat integrasi antara genetika molekuler dan praktik klinis radiologi

dalam deteksi dini kanker payudara pada kelompok risiko tinggi.

Secara keseluruhan, mutasi *BRCA1/2* mengubah paradigma deteksi dini kanker payudara dari pendekatan umum menjadi pendekatan berbasis risiko genetik. Deteksi dini pada carrier mencakup dua tahap yang saling berkaitan: pertama, identifikasi individu berisiko melalui pemeriksaan genetik; dan kedua, penerapan surveilans intensif, terutama menggunakan MRI, untuk mendeteksi kanker pada stadium awal. Integrasi kedua strategi ini menunjukkan bahwa informasi genetik tidak hanya berfungsi sebagai penanda risiko, tetapi juga sebagai dasar perencanaan intervensi klinis yang lebih presisi.

#### **4. Peran Mutasi *BRCA1/2* dalam Prediksi dan Stratifikasi Risiko**

Mutasi patogen *BRCA1* dan *BRCA2* merupakan determinan utama risiko kanker payudara herediter. Meskipun kedua gen ini dikategorikan sebagai gen dengan penetransi tinggi, risiko kanker pada pembawa mutasi tidak bersifat seragam. Tidak semua carrier mengalami kanker pada usia yang sama, dan sebagian tetap bebas kanker hingga usia lanjut. Variabilitas ini menunjukkan bahwa penetransi

mutasi *BRCA1/2* bersifat tidak lengkap dan dipengaruhi oleh faktor genetik tambahan maupun faktor non-genetik yang bekerja secara kompleks.

Salah satu penjelasan terhadap heterogenitas tersebut adalah keberadaan *modifier gene* yang dapat mempercepat atau menunda manifestasi kanker. (Kuligina et al., 2025) menunjukkan bahwa varian germline pada gen respons imun, khususnya *PRF1 p.Ala91Val*, lebih sering ditemukan pada pasien kanker payudara dengan mutasi *BRCA1* yang mengalami onset usia muda dibandingkan dengan kelompok onset usia lanjut. Analisis validasi lanjutan dalam kohort Rusia dan Polandia juga memperlihatkan bahwa frekuensi varian ini secara signifikan lebih tinggi pada kelompok onset dini dibandingkan kelompok onset lambat (Kuligina et al., 2025). Temuan ini mendukung hipotesis bahwa gen terkait sistem imun dapat bertindak sebagai modifier yang memengaruhi penetransi *BRCA1*. Secara biologis, hal ini rasional karena inaktivasi *BRCA1* menyebabkan instabilitas kromosom dan peningkatan antigenisitas tumor, sehingga efektivitas respons imun berpotensi

memengaruhi eliminasi sel praneoplastik. Dengan demikian, risiko kanker pada carrier *BRCA1* tidak hanya ditentukan oleh gangguan perbaikan DNA, tetapi juga oleh konteks imunologis individu.

Selain varian langka dengan efek moderat hingga kuat, varian umum dengan efek kecil juga berkontribusi terhadap variasi risiko. Konsep *Polygenic Risk Score* (PRS) menggabungkan ratusan varian risiko umum yang secara kolektif dapat meningkatkan atau menurunkan risiko kanker. Analisis besar dari konsorsium CIMBA menunjukkan bahwa PRS secara signifikan memodifikasi risiko kanker payudara pada pembawa mutasi *BRCA1* dan *BRCA2*, sehingga risiko absolut antar-carrier dapat berbeda secara substansial meskipun memiliki mutasi patogen yang sama (Mavaddat et al., 2019). Hal ini memperkuat bahwa status *BRCA* bukanlah satu-satunya determinan risiko. Namun demikian, penerapan PRS dalam praktik klinis memerlukan perhatian terhadap aspek populasi. (Roberts et al., 2023) menunjukkan bahwa PRS yang dikembangkan pada populasi White European tidak terkalibrasi secara optimal pada perempuan keturunan

Ashkenazi Jewish. Meskipun skor tersebut tetap memiliki kemampuan diskriminatif, terjadi overestimasi risiko akibat perbedaan frekuensi alel risiko antar-populasi (Roberts et al., 2023). Studi tersebut menegaskan bahwa PRS memerlukan kalibrasi spesifik etnis agar estimasi risiko tetap akurat dan tidak menimbulkan implikasi klinis yang keliru, seperti overtreatment atau undertreatment.

Perkembangan selanjutnya menunjukkan bahwa pendekatan prediksi risiko yang paling efektif adalah pendekatan integratif. (Mabey et al., 2024) memvalidasi *Combined Risk Score* (CRS) yang mengintegrasikan *multiple-ancestry PRS* dengan model klinis Tyrer–Cuzick dalam kohort longitudinal sebanyak 130.058 perempuan yang menjalani pengujian genetik kanker herediter. Studi tersebut menunjukkan bahwa CRS memiliki kalibrasi yang baik serta kemampuan diskriminatif yang lebih tinggi dibandingkan model klinis saja, dan secara signifikan meningkatkan stratifikasi risiko dibandingkan PRS atau Tyrer–Cuzick secara terpisah (Mabey et al., 2024). Selain itu, sebagian perempuan yang diklasifikasikan sebagai risiko tinggi oleh model klinis dapat direklasifikasi

menjadi risiko lebih rendah setelah integrasi PRS, dan sebaliknya, menunjukkan bahwa kombinasi faktor genetik dan klinis memberikan estimasi yang lebih presisi (Mabey et al., 2024).

Sejalan dengan itu, (Lakeman et al., 2022) melaporkan bahwa integrasi PRS ke dalam model prediksi risiko seperti BOADICEA meningkatkan estimasi risiko absolut jangka pendek dan jangka panjang pada individu yang menjalani evaluasi genetik. Integrasi ini memungkinkan penentuan strategi skrining dan pencegahan yang lebih terpersonalisasi, termasuk penyesuaian usia mulai MRI, frekuensi pemantauan, maupun pertimbangan tindakan profilaksis.

Secara keseluruhan, peran mutasi *BRCA1/2* dalam prediksi risiko telah berkembang dari sekadar identifikasi carrier menjadi kerangka stratifikasi risiko yang multidimensional. Risiko individual pada pembawa mutasi dipengaruhi oleh interaksi antara mutasi risiko tinggi (*BRCA1/2*), varian langka modifier seperti *PRF1*, beban varian poligenik yang dirangkum dalam PRS, serta faktor klinis dan reproduktif. Pendekatan ini mendukung transisi

menuju *risk-adapted screening*, di mana keputusan klinis tidak lagi semata-mata berbasis status mutasi, tetapi pada estimasi risiko absolut yang lebih presisi dan terkalibrasi. Dengan demikian, mutasi *BRCA1/2* tetap menjadi fondasi utama dalam prediksi kanker payudara herediter, namun pemahamannya kini berada dalam konteks yang lebih komprehensif dan berbasis presisi.

#### 5. Implikasi Klinis dan Arah Pengembangan Terapi Target pada Mutasi *BRCA1/2*

Selain berperan dalam peningkatan risiko dan strategi deteksi dini kanker payudara, mutasi *BRCA1* dan *BRCA2* juga memiliki implikasi klinis yang penting dalam pengelolaan pasien yang telah terdiagnosis kanker. Pemahaman mengenai mekanisme molekuler defisiensi homologous recombination (HRD) tidak hanya membantu menjelaskan predisposisi kanker, tetapi juga menjadi dasar pengembangan pendekatan terapi yang lebih presisi.

Mutasi patogen pada **BRCA1** dan **BRCA2** memiliki implikasi klinis yang melampaui sekadar identifikasi risiko kanker herediter. Saat ini, status *BRCA* berfungsi sebagai penanda risiko, penentu strategi skrining, dasar

pengambilan keputusan pencegahan, serta biomarker prediktif respons terapi. Oleh karena itu, pendekatan terhadap mutasi BRCA1/2 harus dipahami dalam satu rangkaian yang utuh: **konseling genetik** → **pengujian** → **interpretasi** → **manajemen risiko** → **terapi target**.

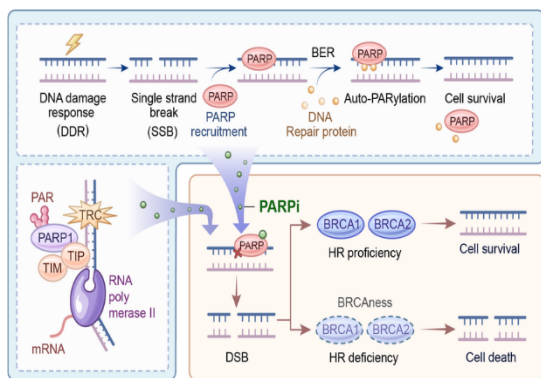
Dari sisi layanan klinis, konsensus terbaru yang dirumuskan oleh (Malhotra, 2025) menegaskan bahwa manajemen Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) harus diawali dengan konseling genetik yang komprehensif sebelum dan sesudah pengujian. Konseling pra-tes bertujuan menjelaskan kemungkinan hasil, implikasi bagi pasien dan keluarga, serta dampak psikososial dan medis. Konseling pasca-tes berfokus pada interpretasi hasil termasuk varian patogen, varian dengan signifikansi tidak pasti (VUS), maupun hasil negatif serta perencanaan tindak lanjut berupa skrining intensif, tindakan pencegahan, atau cascade testing pada anggota keluarga (Malhotra, 2025). Rekomendasi ini menegaskan bahwa hasil genetik tidak boleh berhenti pada diagnosis molekuler, tetapi harus diterjemahkan menjadi keputusan klinis yang terstruktur.

Implementasi pendekatan ini juga terlihat pada model layanan terintegrasi yang dilaporkan oleh (Felbor et al., 2022), di mana identifikasi carrier BRCA diikuti dengan program surveilans berbasis risiko dan tindakan profilaksis yang terstandarisasi. Integrasi layanan genetika, onkologi, dan radiologi memungkinkan transisi yang cepat dari deteksi risiko menuju intervensi klinis nyata. Hal ini menunjukkan bahwa nilai klinis mutasi BRCA sangat bergantung pada kesiapan sistem layanan untuk menindaklanjutinya.

Di sisi lain, implikasi paling revolusioner dari mutasi BRCA1/2 terletak pada pengembangan **terapi target berbasis defisiensi perbaikan DNA**. Secara biologis, BRCA1/2 berperan sentral dalam mekanisme *homologous recombination* (HR). Kehilangan fungsi gen ini menyebabkan defisiensi HR (HRD), yang menciptakan kerentanan terhadap agen yang memicu kerusakan DNA, termasuk platinum dan inhibitor poly (ADP-ribose) polymerase (PARP inhibitor/PARP*i*). Konsep *synthetic lethality* menjelaskan bahwa inhibisi PARP pada sel dengan HRD menyebabkan akumulasi kerusakan

DNA yang fatal bagi sel tumor, sementara sel normal dengan HR utuh relatif lebih terlindungi (Lord & Ashworth, 2017); (Tutt et al., 2021).

Defisiensi homologous recombination akibat mutasi BRCA1/2 tidak hanya meningkatkan risiko karsinogenesis, tetapi juga menciptakan kerentanan biologis tertentu pada sel tumor. Kerentanan ini menjadi dasar konsep *synthetic lethality*, di mana penghambatan jalur perbaikan DNA alternatif dapat menyebabkan akumulasi kerusakan DNA yang fatal bagi sel tumor. Mekanisme ini digambarkan pada Gambar 3.



**Gambar 3.** Konsep *synthetic lethality* pada tumor dengan defisiensi homologous recombination (HRD) akibat mutasi BRCA1/BRCA2, di mana inhibisi PARP (PARP inhibitor/PARPi) meningkatkan akumulasi kerusakan DNA sehingga memicu kematian sel tumor.

Sumber: Diadaptasi dari (Zou et al., 2025),

<https://doi.org/10.1186/s12943-025-02355-1>.

Meskipun PARP inhibitor menunjukkan efektivitas pada tumor dengan defisiensi HR, beberapa penelitian melaporkan munculnya resistensi terapi melalui mekanisme seperti pemulihan parsial fungsi HR atau aktivasi jalur perbaikan DNA alternatif. Oleh karena itu, penelitian lanjutan masih terus dilakukan untuk mengembangkan strategi terapi kombinasi yang lebih efektif. Hal ini menunjukkan bahwa pemahaman terhadap mekanisme molekuler BRCA1/2 tidak hanya penting untuk memahami karsinogenesis, tetapi juga berkontribusi dalam pengembangan terapi berbasis kerentanan genetik tumor.

Namun, penelitian molekuler menunjukkan bahwa gangguan fungsi BRCA tidak selalu identik dengan kehilangan HR total. (Sachsenweger et al., 2023), menunjukkan bahwa mutasi truncating pada ABRAXAS1, mitra kompleks BRCA1-A, tidak secara langsung meniadakan HR, tetapi menggeser penggunaan jalur perbaikan DNA ke jalur yang lebih mutagenik seperti single-strand

annealing (SSA). Temuan ini penting karena respons terhadap PARP inhibitor dapat dipengaruhi oleh dinamika kompleks BRCA dan status HR residual, bukan hanya keberadaan mutasi itu sendiri.

Dari sisi klasifikasi varian, tantangan besar dalam praktik klinis adalah interpretasi Variant of Uncertain Significance (VUS). (Bose et al., 2025) menggunakan teknologi CRISPR-Select untuk mengevaluasi 54 varian BRCA2 pada domain pengikat PALB2 dan berhasil mengklasifikasikan sebagian besar menjadi likely benign atau likely pathogenic berdasarkan respons terhadap PARPi dan agen kerusakan DNA lainnya. Pendekatan fungsional semacam ini sangat penting untuk mencegah overtreatment pada varian non-patogen dan memastikan pasien yang benar-benar membawa varian patogen memperoleh terapi yang sesuai.

Implikasi prognostik mutasi juga terlihat dalam studi (**Rodriguez et al., 2024**), yang menunjukkan bahwa protein-truncating variants pada BRCA1/2 dan PALB2 lebih sering ditemukan pada interval breast cancer dibandingkan screen-detected cancer, serta berasosiasi dengan

mortalitas spesifik kanker yang lebih tinggi dalam 10 tahun. Data ini menegaskan bahwa subkelompok carrier tertentu mungkin memerlukan pendekatan terapi yang lebih agresif dan personal.

Meskipun PARP inhibitor telah menjadi tonggak penting terapi berbasis BRCA, resistensi tetap menjadi tantangan utama. Resistensi dapat muncul melalui reversion mutation yang memulihkan fungsi HR, restorasi parsial perbaikan DNA, atau aktivasi jalur alternatif. Oleh karena itu, arah pengembangan terapi kini mencakup kombinasi PARPi dengan inhibitor ATR, DNA-PK, atau pendekatan imunoterapi untuk memperluas kerentanan tumor HRD (Zhang et al., 2024), Pendekatan ini didasarkan pada pemahaman bahwa HRD bersifat dinamis dan dapat berubah selama evolusi tumor.

Secara keseluruhan, mutasi BRCA1/2 tidak lagi dipandang hanya sebagai penanda risiko herediter, tetapi sebagai elemen sentral dalam pengambilan keputusan klinis modern. Integrasi konseling genetik yang tepat, sistem layanan terstruktur, klasifikasi varian berbasis bukti fungsional, serta terapi target berbasis kerentanan DNA repair

mencerminkan pergeseran menuju manajemen yang lebih rasional dan individual. Dengan berkembangnya teknologi genomik dan uji fungsional, masa depan tata laksana kanker terkait BRCA akan semakin terarah pada estimasi risiko individual dan kerentanan biologis spesifik tumor, bukan sekadar klasifikasi histopatologis konvensional.

Dengan demikian, mutasi BRCA1/2 tidak hanya berperan sebagai penanda risiko kanker payudara herediter, tetapi juga memberikan dasar biologis bagi pendekatan klinis yang lebih terpersonalisasi. Integrasi antara pemahaman genetika molekuler, strategi deteksi dini, serta manajemen klinis berbasis risiko menjadi landasan penting dalam pengembangan pendekatan pencegahan dan penanganan kanker payudara yang lebih efektif.

### **Kesimpulan**

Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa mutasi patogen **BRCA1/2** berkontribusi terhadap kanker payudara melalui gangguan **homologous recombination repair (HRR)**, yang mendorong penggunaan jalur perbaikan DNA alternatif yang lebih error-prone, meningkatkan

instabilitas genom, dan mempercepat karsinogenesis. Dari sisi klinis, peningkatan risiko dan penetransi pada carrier BRCA bersifat heterogen; variasi risiko dipengaruhi faktor genetik tambahan (termasuk modifier gene) dan kontribusi varian poligenik yang dirangkum dalam **polygenic risk score (PRS)**, sehingga risiko absolut antar-carrier dapat berbeda bermakna meskipun membawa mutasi patogen yang sama. Dalam deteksi dini, temuan mendukung pentingnya identifikasi carrier melalui pemeriksaan genetik dan penerapan surveilans intensif, dengan **MRI** sebagai komponen utama pada kelompok risiko tinggi karena sensitivitasnya lebih tinggi pada konteks tertentu dibandingkan pemeriksaan konvensional.

Pada aspek prediksi dan stratifikasi risiko, integrasi status BRCA dengan PRS dan model prediksi klinis mendukung pendekatan **risk-adapted screening**, namun penggunaan PRS tetap perlu mempertimbangkan kalibrasi populasi agar estimasi risiko tidak bias pada kelompok etnis tertentu. Dalam terapi, defisiensi perbaikan DNA akibat mutasi BRCA membuka peluang terapi target berbasis *synthetic*

*lethality*, terutama melalui **PARP inhibitor (PARPi)**, sementara dinamika resistensi menunjukkan adanya potensi pengembangan strategi lanjutan, termasuk evaluasi kombinasi PARPi dengan inhibitor jalur respons kerusakan DNA seperti **ATR** atau **DNA-PK**, serta pendekatan imunoterapi pada konteks tertentu. Secara keseluruhan, integrasi mekanisme molekuler dengan aplikasi klinis dalam SLR ini memperkuat landasan pengembangan skrining, pencegahan, prediksi risiko, dan terapi kanker payudara berbasis risiko genetik, dengan dukungan konseling genetik serta sistem layanan HBOC yang terstruktur agar manfaat informasi BRCA1/2 dapat diterjemahkan menjadi keputusan klinis yang konsisten dan berbasis bukti.

#### **Daftar Pustaka**

Akbar, F., Siddiqui, Z., Waheed, M. T., Ehsan, L., Ali, S. I., Wiquar, H., Valimohammed, A. T., Khan, S., Vohra, L., Zeeshan, S., Rashid, Y., Ullah, N. N., Ahmad, I., Haider, G., Ansari, U., Rizvi, A., & Mehboobali, A. (2022). Spectrum of germline pathogenic variants using a targeted next generation sequencing panel and genotype -

phenotype correlations in patients with suspected hereditary breast cancer at an academic medical centre in Pakistan. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1186/s13053-022-00232-2>

Bose, M., Singh, M. I., Frödin, M., Ejlersen, B., Sørensen, C. S., & Rossing, M. (2025). PALB2 binding variants with benign and pathogenic functional Precision screening facilitates clinical classification of BRCA2-PALB2 binding variants with benign and pathogenic functional effects. *JCI the Journal of Clinical Investigation*, 135(12), 1–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1172/JCI181879>

Brahim, S. M., Zein, E. E., Bonnet, C., Hamed, C. T., Salame, M., Zein, M. V., Khyatti, M., Tolba, A., & Houmeida, A. (2022). Screening of BRCA1 / 2 variants in Mauritanian breast cancer patients. *BMC Cancer*, 22(802), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09903-8>

Felbor, U., Bulow, R., Schmutzler, R. K., & Rath, M. (2022). Hereditary Breast and Ovarian Cancer

- Service in Sparsely Populated Western Pomerania. *MDPI Healthcare*, 10, 1–14. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/healthcare10102021>
- Gerritsen, H. (2014). *Breast Cancer Risk-reducing Strategies in BRCA1/2 Mutation Carriers*.
- Giardiello, D., Hooning, M. J., Hauptmann, M., Keeman, R., Gerritsen, B. A. M. H., Becher, H., Blomqvist, C., Bojesen, S. E., & Bolla, M. K. (2022). PredictCBC - 2 . 0 : a contralateral breast cancer risk prediction model developed and validated in ~ 200 , 000 patients. *Breast Cancer Research*, 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01567-3>
- Greenwood, H. I., & Dodelzon, K. (2024). Science of Screening Screening in Women With BRCA Mutations Revisited. *Journal of Breast Imaging*, 14, 4–13. <https://doi.org/10.1093/jbi/wbad093>
- Hartley, S., Lee, A., Cunningham, A. P., Archer, S., Villiers, C. B. de, Roberts, J., Ruston, R., Walter, F. M., Tisckowitz, M., Easton, D. F., & Antoniou, A. C. (2021). CanRisk Tool—Antarmuka Web untuk Prediksi Risiko Kanker Payudara dan Ovarium serta Kemungkinan Membawa Varian Genetik Patogenik. *Journals American Association for Cancer Research*, 30(3), 469–473. <https://doi.org/https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1319>
- Jackson, L. M., & Moldovan, G. (2022). Mechanisms of PARP1 inhibitor resistance and their implications for cancer treatment. *NAR Cancer*, 4(4), 1–18. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/narcan/zcac042>
- Kuligina, E. S., Martianov, A. S., Yanus, G. A., Gorgul, Y. A., Suspitsin, E. N., Romanko, A. A., & Tumakova, A. V. (2025). Germline Variants in the Immune Response-Related Genes : Possible Modifying Effect on Age-Dependent BRCA1 Penetrance in Breast Cancer Patient. *MDPI Cancers*, 17, 1–17. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/cancers1723375>
- 6 Copyright:
- Lakeman, I. M. M., Rodríguez-, M. D. M., Lee, A., Celosse, N., Braspenning, M. E., Engelen, K. Van, Beek, I. Van De, Hout, A. H. Van Der, García, E. B. G.,

- Mensenkamp, A. R., Ausems, M. G. E. M., Hooning, M. J., Adank, M. A., Hollestelle, A., Schmidt, M. K., Asperen, C. J. Van, & Devilee, P. (2022). Clinical applicability of the Polygenic Risk Score for breast cancer risk prediction in familial cases. *BMJ Open Original Research*, 327–336. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2022-108502>
- Lord, C. J., & Ashworth, A. (2017). PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science as Culture*, 355(6330), 1152–1158. <https://doi.org/10.1126/science.aam7344>
- Mabey, B., Hughes, E., Kucera, M., Simmons, T., Hullinger, B., Pederson, H. J., Yehia, L., Eng, C., Garber, J., Gary, M., Gordon, O., Klemp, J. R., Mukherjee, S., Vijai, J., Of, K., Olopade, O. I., Pruthi, S., Kurian, A., Robson, M. E., ... Gutin, A. (2024). Validation of a clinical breast cancer risk assessment tool combining a polygenic score for all ancestries with traditional risk factors. *Genetics in Medicine An Official Journal of the ACMG*, 26, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2024.101128>
- Madorsky, D., Miri, F., Levy, S., Laitman, Y., Faermann, R., Nissan, N., Neiman, O. H., Samoocha, D., Yagil, Y., & Friedman, E. (2025). Breast biopsies and breast cancer risk in Israeli BRCA germline pathogenic variant carriers. *Breast Cancer Research and Treatment*, 213(3), 377–384. <https://doi.org/10.1007/s10549-025-07787-3>
- Malhotra, H. (2025). Genetic Counselling , Testing , and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome in India : Updated Expert Consensus Recommendations from Indian Society of Medical and Pediatric Oncology. *Thieme Medical and Scientific Publishers*, 3(46), 233–252.
- Marcon, M., Fuchsjäger, M. H., Clauser, P., & Mann, R. M. (2024). ESR Essentials : screening for breast cancer - general recommendations by EUSOBI. *European Radiology*, 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10740-5>
- Martín-bejarano, P., Sánchez-tapia, E. M., Jessica, P., & Martín-gómez,

- T. (2025). Functional characterization of BRCA1 variants of unknown significance using homologous recombination repair assays. *Breast Cancer Research*, 3(27), 1–12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13058-025-02125-3> (2025)
- Mavaddat, N., Michailidou, K., Dennis, J., Lush, M., Fachal, L., & Lee, A. (2019). Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *American Journal of Human Genetics*, 104(1), 21–34. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.002>
- Michaelson-cohen, R., Cohen, M. J., Cohen, C., Greenberg, D., Shmueli, A., Lieberman, S., Tomer, A., Levy-lahad, E., & Lahad, A. (2022). Real World Cost-Effectiveness Analysis of Population Screening for BRCA Variants among Ashkenazi Jews Compared with Family History-Based Strategies. *MPDI Cancers*, 14(6113), 1–16. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/cancers14246113>
- Mighton, C., Shickh, S., Aguda, V., Krishnapillai, S., Adi-wauran, E., & Bombard, Y. (2022). From the patient to the population : Use of genomics for population screening. *Frontiers in Genetich*, October, 1–21. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.893832>
- Monticciolo, D. L., Newell, M. S., Moy, L., Lee, C. S., & Destounis, S. V. (2026). Breast Cancer Screening for Women at Higher-Than-Average Risk : Updated Recommendations From the ACR. *Journal of the American College of Radiology*, 20(9), 902–914. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2023.04.002>
- O'Brien, K. M., Keil, A. P., Taylor, J. A., Weinberg, C. R., Polley, E. C., & Yadav, S. (2025). Pathogenic variants, family history, and cumulative risk of breast cancer in US women. *JAMA Oncology*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.3875>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ Open Original Research*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1>
-

- 136/bmj.n71
- Palleschi, M., Virga, A., Scarpi, E., Fonzi, E., Musolino, A., Merloni, F., Sarti, S., Danesi, R., Ravegnani, M., Casadei, C., Sirico, M., Gianni, C., Maltoni, R., Bravaccini, S., Calistri, D., Arcangeli, V., Zampiga, V., Cangini, I., Bandini, E., ... Tedaldi, G. (2025). Exploring the promoter regions of cancer predisposition genes in patients with triple-negative breast cancer reveals the presence of rare germline variants. *The Oncologist*, *May*, 1–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf052>
- Phillips, K., Kotsopoulos, J., Domchek, S. M., & Terry, M. B. (2024). Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk for Carriers of Germline Mutations in BRCA1 and BRCA2. *Journal of Clinical Oncology*, *43*(4), 422–431. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.0176>
- Pilenzi, L., Anaclerio, F., Elice, A. D., Minelli, M., Giansante, R., Cicirelli, M., Tinari, N., Grassadonia, A., Pantalone, A., Grossi, S., Canale, N., Bruno, A., Calabrese, G., Ballerini, P., Stuppia, L., & Antonucci, I. (2024). The Crucial Role of Hereditary Cancer Panel Testing in Unaffected Individuals with a Strong Family History of Cancer : A Retrospective Study of a Cohort of 103 Healthy Subjects. *MDPI Cancers*, *16*(2327), 1–10. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/cancers16132327>
- Prados-carvajal, R., Irving, E., Lukashchuk, N., & Forment, J. V. (2022). Preventing and Overcoming Resistance to PARP Inhibitors : A Focus on the Clinical Landscape. *MDPI Cancers*, *14*(44), 1–17. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/cancers14010044>
- Rempel, E., Kluck, K., Beck, S., Ourailidis, I., Kazdal, D., Neumann, O., Volckmar, A. L., Kirchner, M., & Goldschmid, H. (2022). Pan-cancer analysis of genomic scar patterns caused by homologous repair deficiency (HRD ). *NPJ Precision Oncology*, *6*(36), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00276-6>
- Roberts, E., Veen, E. M. Van, Byers,

- H., Barnett-griness, O., Gronich, N., Lejbkowicz, F., Pinchev, M., Smith, M. J., Howell, A., Newman, W. G., Woodward, E. R., Harkness, E. F., Brentnall, A. R., Cuzick, J., Rennert, G., Howell, S. J., & Evans, D. G. (2023). Breast cancer polygenic risk scores derived in White European populations are not calibrated for women of Ashkenazi Jewish descent. *Genetics in Medicine*, 25(9), 100846. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100846>
- Rocca, V., Feudo, E. Lo, Dinatolo, F., Lavano, S. M., Bilotta, A., Amato, R., Antona, L. D., Trapasso, F., Baudi, F., Colao, E., Perrotti, N., Paduano, F., & Iuliano, R. (2024). Germline Variant Spectrum in Southern Italian High-Risk Hereditary Breast Cancer Patients: Insights from Multi-Gene Panel Testing. *MDPI Current Issues in Molecular Biology*, 46, 13003–13020. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/cimb46110775>
- Rodriguez, J., Grassmann, F., Xiao, Q., Eriksson, M., Mao, X., Lagercrantz, B. S., Hall, P., & Czene, K. (2024). Investigation of Genetic Alterations Associated With Interval Breast Cancer. *JAMA Oncology*, 10(3), 372–379. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.6287>
- Sachsenweger, J., Jansche, R., Merk, T., Heitmeir, B., Deniz, M., Faust, U., Roggia, C., Tzschach, A., Schroeder, C., Riess, A., Pospiech, H., Peltoketo, H., & Pylkäs, K. (2023). ABRAXAS1 orchestrates BRCA1 activities to counter genome destabilizing repair pathways — lessons from breast cancer patients. *Cell Death and Disease*, 14, 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05845-6>
- Tutt, A. N. J., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., & Rastogi, P. (2021). Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(25), 2394–2405. [https://doi.org/\(https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215\)](https://doi.org/(https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215))
- Xu, Z., Xie, H., Lizhi, L., & Huang, Y. (2025). BRCA1 dan BRCA2 dalam respons kerusakan DNA dan stres replikasi: Wawasan tentang fungsi, mekanisme, dan implikasinya terhadap

pengobatan kanker. *Elsevier*.

Yang, X., Eriksson, M., Czene, K., Lee, A., Leslie, G., Lush, M., Wang, J., Dennis, J., Dorling, L., Carvalho, S., Mavaddat, N., Simard, J., Schmidt, M. K., Easton, D. F., Hall, P., & Antoniou, A. C. (2022). Prospective validation of the BOADICEA multifactorial breast cancer risk prediction model in a large prospective cohort study. *Journal Med Genet*, *59*, 1196–1205.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108806>

Zhang, Y., Wu, H., Gan, C., Rao, H., Wang, Q., & Guo, X. (2024). BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Chinese Hakka breast cancer patients. *BMC Medical Genomics*, *17*(3), 1–13.

<https://doi.org/10.1186/s12920-023-01772-9>

Zou, Y., Zhang, H., Chen, P., Tang, J., Yang, S., Nicot, C., & Guan, Z. (2025). Clinical approaches to overcome PARP inhibitor resistance. *Molecular Cancer*, 1–25.

<https://doi.org/10.1186/s12943-025-02355-1>