



**HUBUNGAN MUTASI BRCA1/BRCA2 DENGAN KARAKTERISTIK MOLEKULER
DAN KLINIS PADA PASIEN KANKER OVARIUM: *SYSTEMATIC LITERATURE
REVIEW***

**THE RELATIONSHIP BETWEEN BRCA1/BRCA2 MUTATIONS AND
MOLECULAR AND CLINICAL CHARACTERISTICS IN OVARIAN CANCER
PATIENTS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW**

A. Muhammad Haerul Taufiq^{1*}, Bimarto Bora², Yusminah Hala³

**Corresponding Author*

^{1,2,3}Program Studi Pendidikan Biologi, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Negeri Makassar

*Email: haerultaufiq123@gmail.com

ABSTRAK

Kanker ovarium merupakan salah satu keganasan ginekologi dengan angka insidensi dan mortalitas yang tinggi secara global serta sering terdiagnosis pada stadium lanjut. Kondisi ini kerap dikaitkan dengan trombotosis akibat pelepasan sitokin oleh sel tumor. Terapi sistemik berbasis platinum, seperti cisplatin, telah menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan radioterapi konvensional *whole abdominal radiation therapy* (WART) yang memiliki tingkat toksisitas tinggi. Namun, kanker ovarium rekuren masih menjadi tantangan klinis dengan angka kelangsungan hidup jangka panjang yang rendah. Perkembangan terapi molekuler menyoroti peran gen BRCA1 dan BRCA2 dalam mekanisme perbaikan DNA melalui jalur *homologous recombination repair*. Tujuan Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi peran mutasi BRCA1 dan BRCA2 terhadap risiko, prognosis, dan respons terapi pada kanker ovarium melalui *systematic literature review*. Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) berdasarkan pedoman PRISMA dengan pencarian pada basis data Scopus tahun 2023–2026. Dari 5.086 artikel yang teridentifikasi, diperoleh 20 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil kajian menunjukkan bahwa mutasi germline dan somatik BRCA1/BRCA2 ditemukan pada 17–25% kasus, terutama pada *high-grade serous ovarian carcinoma*. Mutasi BRCA1 berhubungan dengan risiko lebih tinggi, sedangkan BRCA2 sering dikaitkan dengan prognosis lebih baik dan respons terapi yang lebih lama terhadap platinum maupun PARP inhibitor. Pemahaman lanskap mutasi BRCA mendukung strategi terapi berbasis *precision medicine*.

Kata Kunci: Klinis, Kanker Ovarium, Mutasi BRCA.

ABSTRACT

Ovarian cancer is a gynecological malignancy with high incidence and mortality rates globally and is often diagnosed at an advanced stage. This condition is often associated with thrombocytosis due to cytokine release by tumor cells. Platinum-based systemic therapies, such as cisplatin, have shown better efficacy than conventional whole abdominal radiation therapy (WART), which has a high toxicity level. However, recurrent ovarian cancer remains a clinical challenge with low long-term survival rates. The development of molecular therapies highlights the role of the BRCA1 and BRCA2 genes in DNA repair mechanisms through the homologous recombination repair pathway. The aim of this study was to identify the role of BRCA1 and BRCA2 mutations on the risk, prognosis, and response to therapy in ovarian cancer through a systematic literature review. This study used the Systematic Literature Review (SLR) method based on PRISMA guidelines with a search of the Scopus database from 2023–2026. Of the 5,086 identified articles, 20 articles met the inclusion criteria. The study results showed that germline and somatic BRCA1/BRCA2 mutations were found in 17–25% of cases, especially in high-grade serous ovarian carcinoma. BRCA1 mutations are associated with a higher risk, while BRCA2 mutations are often associated with a better prognosis and a longer response to platinum and PARP inhibitor therapy. Understanding the BRCA mutation landscape supports precision medicine-based therapeutic strategies.

Keywords: *BRCA Mutation, Clinical, Ovarian Cancer.*

PENDAHULUAN

Kanker adalah kondisi patologis yang sering dikaitkan dengan trombotosis, yaitu peningkatan jumlah trombosit dalam darah. Kondisi ini dapat disebabkan oleh pelepasan sitokin dari beberapa jenis tumor ganas. (Kusuma *et al.*, 2023). Kanker ovarium karena pada tahun 1980-an ditemukan bahwa cisplatin merupakan agen kemoterapi Terapi sistemik saat ini menunjukkan aktivitas yang lebih tinggi pada kanker ovarium dibandingkan modalitas sebelumnya, termasuk terapi radiasi konvensional. Pada masa lalu, penggunaan radioterapi dengan teknik *whole abdominal radiation therapy* (WART) sering dikaitkan dengan angka komplikasi yang tinggi serta efek toksisitas yang signifikan akibat keterbatasan teknik penyinaran lama. (Genia *et al.*, 2025)

Berbagai pilihan terapi sistemik telah tersedia, penanganan kanker ovarium rekuren masih menjadi tantangan besar dalam praktik klinis. Tingkat kelangsungan hidup jangka panjang pasien masih relatif rendah, sehingga menunjukkan bahwa efektivitas terapi yang ada belum sepenuhnya mampu memenuhi kebutuhan pengobatan. Kondisi ini mendorong perlunya pengembangan strategi terapeutik yang lebih efektif. Sehingga peran radioterapi modern mulai kembali mendapat perhatian sebagai salah satu alternatif dalam penatalaksanaan kanker ovarium. Pemanfaatan teknologi yang lebih canggih, radioterapi saat ini dapat diberikan secara lebih presisi sehingga mampu meningkatkan efektivitas pengobatan sekaligus mengurangi risiko toksisitas dibandingkan teknik konvensional sebelumnya (Genia *et al.*, 2025).

Kanker ovarium secara signifikan mengganggu status gizi melalui berbagai mekanisme. Gangguan metabolisme terjadi akibat peningkatan Kanker ovarium merupakan neoplasma

gan yang berasal dari sel-sel penyusun ovarium. Penyakit ini ditandai dengan pertumbuhan dan pembelahan sel yang berlangsung secara tidak terkendali. Sel-sel kanker berkembang secara abnormal, kemudian dapat menyerang jaringan di sekitarnya serta menyebar ke bagian tubuh lain melalui proses yang disebut metastasis. Insidensi penyakit kanker terus menunjukkan peningkatan dari tahun ke tahun, termasuk keganasan ovarium. Berdasarkan data *International Agency for Research on Cancer (IARC)* melalui GLOBOCAN tahun 2020, tercatat sebanyak 313.959 kasus baru kanker ovarium di seluruh dunia dengan angka kematian mencapai 207.252 kasus. (Latief et al., 2023).

Kanker ovarium adalah suatu kondisi keganasan yang timbul akibat pertumbuhan sel yang tidak normal pada jaringan ovarium. Ovarium sendiri merupakan sepasang organ reproduksi wanita yang berfungsi dalam produksi dan pematangan sel telur (ovum). Secara histopatologis, kanker ovarium diklasifikasikan menjadi tiga tipe utama. Pertama, tumor epitelial, yang berkembang dari lapisan permukaan (epitel) ovarium dan merupakan tipe yang paling sering ditemukan. Kedua, tumor sel germinal, yang berasal dari sel-sel pembentuk ovum dan umumnya terjadi pada kelompok usia lebih muda. Ketiga, tumor stromal, yang berkembang dari sel-sel stroma ovarium yang berperan dalam produksi hormon reproduksi wanita, seperti estrogen dan progesteron. (Muthmainnah et al., 2023).

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi peran mutasi *BRCA1* dan *BRCA2* terhadap risiko, prognosis, dan respons terapi pada kanker ovarium melalui systematic literature review. Dalam praktik klinis modern, status mutasi *BRCA1* dan *BRCA2* memiliki implikasi yang signifikan dalam aspek skrining, pencegahan, dan terapi. Pemeriksaan genetik berperan dalam mengidentifikasi individu dengan risiko tinggi sehingga memungkinkan penerapan strategi pencegahan, seperti pemantauan intensif maupun tindakan profilaksis. Penemuan konsep *homologous recombination deficiency (HRD)* serta pengembangan terapi berbasis *targeted therapy*, termasuk *PARP inhibitors*, semakin mempertegas peran sentral *BRCA1* dan *BRCA2* dalam pendekatan *precision medicine*. (Peng et al., 2023).

Meskipun telah banyak penelitian mengenai *BRCA1* dan *BRCA2*, pemahaman mengenai karakteristik molekuler, variasi mutasi antar populasi, serta implikasi klinisnya masih terus berkembang. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk membahas mengenai *BRCA1* dan *BRCA2* dalam memahami mekanisme dasar karsinogenesis, menentukan strategi manajemen pasien yang lebih tepat, serta mendukung pengembangan terapi yang lebih efektif dan terpersonalisasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan *Systematic Literature Review (SLR)* dengan mengacu pada pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

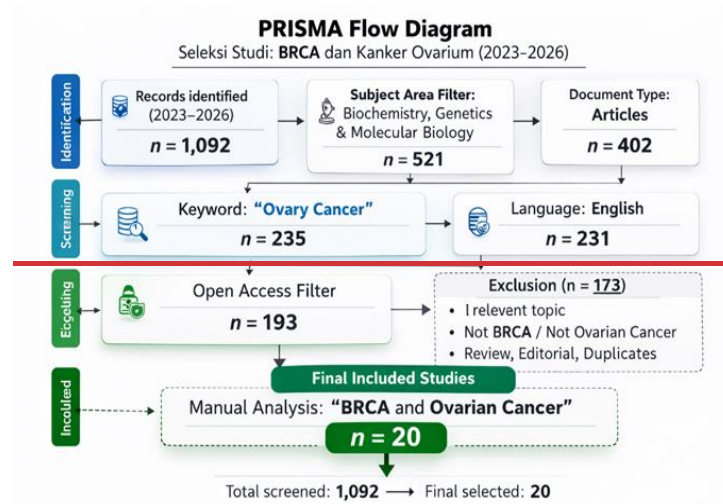
proses mencari, membaca, memahami, dan menganalisis berbagai literatur, hasil kajian (hasil penelitian) atau studi yang berhubungan dengan ekspresi gen *BRCA1* dan *BRACA 2* pada pasien kanker ovarium. Pencarian pustaka dilakukan melalui basis data Scopus dengan menggunakan kata kunci "*Ovary Cancer*". Setelah data dikirim dalam format .CSV dan .RIS data tersebut akan disinkronkan ke Mendeley Reference Manager untuk mengatur referensi.

Riwayat pencarian Scopus mengikuti kueri: (Title-Abs-Key("BRCA ovarian cancer") AND (LIMIT-TO (Years," 2023-2026")) AND (LIMIT-TO (Subject Area, "Biochemistry, Genetics and Molecular Biologi")) AND (LIMIT-TO (Document type, "Article")) AND (LIMIT-TO (Keyword, "Ovary Cancer")) AND (LIMIT-TO (Language, "English")) AND (LIMIT-TO (Open Access, "All Open Access))). Hasil dengan menggunakan pola pencarian ini, total 5,086 artikel awalnya diidentifikasi. Proses seleksi kemudian mengikuti kerangka PRISMA yang mengadaptasi alur inklusi dan eksklusi dijelaskan oleh (Permana, *et.al*, 2024).

Pemfilteran berdasarkan tahun publikasi 2023-2026 menghasilkan 1,092 artikel. Pembatasan bidang studi pada *Biochemistry, Genetics and Molecular Biology* mempersempit kumpulan data menjadi 521 artikel, dan penyempurnaan lebih lanjut berdasarkan jenis dokumen (Artikel) menghasilkan 402 artikel. Ketika difilter berdasarkan kata kunci "*Ovary Cancer*", hasilnya direduksi menjadi 235, yang kemudian dibatasi pada publikasi berbahasa Inggris, sehingga tersisa 231 artikel. Penerapan filter akses terbuka menghasilkan 193 artikel, dan melalui analisis manual akhir yang berfokus pada "*BRCA dan Kanker Ovarium*" 20 artikel diidentifikasi sangat relevan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses inklusi dan eksklusi dirangkum dalam diagram PRISMA (Gambar 1), yang mengilustrasikan penyempurnaan langkah demi langkah dari kumpulan data awal hingga seleksi akhir. Pada akhirnya, 20 artikel penelitian akses terbuka berbahasa Inggris yang diterbitkan antara tahun 2023 dan 2026 diidentifikasi relevan dengan tema " Hubungan dengan ekspresi gen *BRCA1* dan *BRACA 2* pada pasien kanker ovarium " dalam bidang Biokimia, Genetika, dan Biologi Molekuler. Studi-studi terpilih ini menjadi dasar untuk analisis bibliometrik dan tematik lebih lanjut, yang menyoroti arah penelitian yang sedang berkembang, tentang terapi *BRCA* pada kanker ovarium.



Gambar 1. Diagram alir tinjauan sistematis. Keterangan: Diagram alir PRISMA

Analisis terhadap literatur yang diinklusi menunjukkan bahwa mayoritas studi dipublikasikan dalam rentang waktu 2023 hingga 2025, mencerminkan tingginya perhatian riset terkini terhadap mutasi *BRCA1/BRCA2* pada kanker ovarium. Studi tahun 2023 mendominasi tema dasar seperti karakterisasi defisiensi *BRCA*, spektrum mutasi populasi, biomarker molekuler, dan pengembangan model prediktif. Publikasi tahun 2024 relatif lebih sedikit, namun menunjukkan pendalaman aspek klinis dan diagnostik, termasuk evaluasi teknik pencitraan MRI DCE dan DWI dalam mendeteksi rekurensi kanker ovarium berdasarkan status *BRCA* serta analisis spektrum mutasi *BRCA* di India.

Riset mengenai *BRCA* pada kanker ovarium mengalami perkembangan yang signifikan dalam beberapa tahun terakhir, sebagaimana dirangkum dalam tabel 1. Pada tahun 2025, terlihat pergeseran menuju pendekatan translasi dan implementasi klinis, seperti studi kelayakan pengembalian hasil *BRCA* dari biobank ke praktik klinis, analisis faktor gaya hidup dan lingkungan pada carrier *BRCA*, validasi multicenter model machine learning, serta kombinasi teknik sequencing untuk deteksi *homologous recombination deficiency* (HRD). Distribusi data pada tabel 1 tersebut menunjukkan bahwa riset *BRCA* pada kanker ovarium berkembang dari studi eksploratif molekuler menuju aplikasi klinis presisi, termasuk stratifikasi risiko, optimalisasi diagnostik, dan pengambilan keputusan klinis.

Tabel 1. Metode dan temuan artikel berdasarkan Judul, Metode dan Hasil Temuan

Tahun	Penulis	Judul	Metode	Hasil/Temuan utama
2025	Al-Bader <i>et al.</i>	From Biobank to Bedside: A Pilot Study on Returning Medically Actionable <i>BRCA1/2</i> Results in	Pilot return-of-results dari biobank: analisis WGS peserta biobank, identifikasi varian <i>BRCA1/2</i> yang actionable,	Mendemonstrasikan kelayakan (feasibility) pengembalian hasil <i>BRCA1/2</i> yang actionable dari biobank ke layanan klinis; menyoroti

		Qatar's Precision Medicine Landscape.	pengembalian hasil dengan alur klinis & konseling genetik.	kebutuhan infrastruktur konseling, rujukan, dan tindak lanjut klinis.
2023	Barbero <i>et al.</i>	Characterization of <i>BRCA</i> Deficiency in Ovarian Cancer.	Karakterisasi defisiensi <i>BRCA</i> pada kanker ovarium (mutasi, perubahan copy number/rearrangement, epigenetik) dan implikasi pengujian tumor vs germline; tinjauan/karakterisasi berbasis data kasus.	Memetakan spektrum ' <i>BRCA deficiency</i> ' pada kanker ovarium dan menekankan pentingnya evaluasi komprehensif (termasuk mekanisme non-mutasi) untuk penentuan status defisiensi <i>BRCA</i> .
2023	Comes <i>et al.</i>	An explainable machine learning ensemble model to predict the risk of ovarian cancer in <i>BRCA</i> -mutated patients undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy.	Pengembangan model ensemble machine learning yang dapat dijelaskan (explainable ML) menggunakan fitur klinis untuk memprediksi risiko kanker ovarium pada carrier <i>BRCA</i> yang menjalani RRSO.	Model menunjukkan performa prediksi moderat dan dapat diinterpretasi; berpotensi membantu stratifikasi risiko dan pengambilan keputusan klinis terkait manajemen risiko.
2023	Elias <i>et al.</i>	Identification of <i>BRCA1/2</i> mutation female carriers using circulating microRNA profiles.	Studi biomarker: profiling microRNA sirkulasi pada serum/plasma untuk membedakan carrier <i>BRCA1/2</i> dari non-carrier; validasi lintas kohort.	Menunjukkan bahwa kombinasi profil microRNA sirkulasi dapat mengidentifikasi carrier <i>BRCA1/2</i> ; berpotensi menjadi alat non-invasif untuk skrining carrier.
2025	Fabi <i>et al.</i>	Lifestyle and environmental factors in women carrying <i>BRCA</i> pathogenic variants with and without cancer.	Studi observasional pada wanita pembawa varian patogen <i>BRCA</i> ; evaluasi faktor gaya hidup & lingkungan dan kaitannya dengan status kanker (dengan/ tanpa kanker).	Mengidentifikasi asosiasi beberapa faktor gaya hidup/lingkungan dengan kejadian kanker pada carrier <i>BRCA</i> ; mendukung peran faktor modifikator selain faktor genetik.
2023	Ferreya Chombo <i>et al.</i>	Landscape of germline <i>BRCA1/BRCA2</i> variants in breast and ovarian cancer in Peru.	Analisis varian germline <i>BRCA1/2</i> pada kohort pasien kanker payudara dan ovarium; klasifikasi P/LP/VUS dan pemetaan spektrum varian.	Melaporkan prevalensi carrier <i>BRCA1/2</i> pada BC dan OC serta varian yang sering muncul di Peru; menyediakan dasar untuk kebijakan tes genetik di populasi setempat.
2023	Hallsson <i>et al.</i>	Decision-analytic evaluation of the comparative effectiveness and cost-effectiveness of strategies to prevent breast and ovarian cancer in German	Pemodelan decision-analytic/cost-effectiveness membandingkan strategi pencegahan (mis. surveilans, operasi reduksi risiko) pada wanita Jerman	Mengestimasi strategi pencegahan yang paling efektif dan/atau cost-effective berdasarkan outcome kesehatan dan biaya; mendukung perencanaan kebijakan pencegahan berbasis bukti.

		women with <i>BRCA</i> - 1/2 mutations.	dengan <i>BRCA1/2</i> .	mutasi	
2024	Jankowska-Lombarska, <i>et al.</i>	Dynamic Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted Imaging in Magnetic Resonance in the Assessment of Peritoneal Recurrence of Ovarian Cancer in Patients with or Without <i>BRCA</i> Mutation.	Studi pencitraan: membandingkan parameter MRI DCE dan DWI untuk menilai rekurensi peritoneal pada pasien OC dengan vs tanpa mutasi <i>BRCA</i> .		Menemukan perbedaan parameter imaging tertentu antara kelompok <i>BRCA</i> -mut dan <i>BRCA-wildtype</i> ; DCE + DWI dapat meningkatkan penilaian rekurensi peritoneal.
2024	John <i>et al.</i>	The <i>BRCA</i> mutation spectrum among breast and ovarian cancers in India: highlighting the need to screen <i>BRCA1</i> 185delAG among South Indians.	Studi genetik populasi: pengujian <i>BRCA1/2</i> (NGS) pada pasien kanker payudara/ovarium di India untuk memetakan spektrum mutasi dan hotspot.		Menyoroti keberadaan varian hotspot (mis. <i>BRCA1</i> 185delAG) dan mendukung strategi skrining yang disesuaikan sub-populasi untuk efisiensi biaya.
2025	Loizzi <i>et al.</i>	Validation of machine learning-based models to predict and explain the risk of ovarian cancer: a multicentric study on <i>BRCA</i> -mutated patients undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy.	Validasi multicenter terhadap model ML prediksi risiko kanker ovarium pada carrier <i>BRCA</i> yang menjalani RRSO; evaluasi generalisasi dan interpretabilitas.		Model menunjukkan kemampuan prediksi yang dapat ditransfer lintas pusat; menambah bukti penggunaan ML untuk stratifikasi risiko pada populasi <i>BRCA</i> .
2025	Nguyen-Hoang <i>et al.</i>	Combination of <i>BRCA</i> deep targeted sequencing and shallow whole genome sequencing to detect homologous recombination deficiency in ovarian cancer.	Metode diagnostik: kombinasi deep targeted sequencing <i>BRCA</i> dan shallow WGS untuk menilai HRD pada kanker ovarium; benchmarking terhadap metode pembandingan.		Pendekatan gabungan memungkinkan penentuan status HRD menggunakan informasi varian <i>BRCA</i> dan indikator instabilitas genom; berpotensi lebih terjangkau untuk implementasi klinis.
2023	Oda <i>et al.</i>	Japanese nationwide observational multicenter study of tumor <i>BRCA1/2</i> variant testing in advanced ovarian cancer.	Studi observasional multicenter nasional: evaluasi praktik dan hasil uji varian <i>BRCA1/2</i> pada tumor (tBRCAm) dan kaitannya dengan status germline/somatik.		Melaporkan proporsi tBRCAm, gBRCAm, dan sBRCAm; menegaskan bahwa pengujian tumor menambah deteksi varian somatik yang tidak tertangkap tes germline saja.
2025	Oliverio <i>et al.</i>	The e-BRAVE study: A prospective	Desain/protokol kohort prospektif berbasis		Menyediakan platform untuk studi modifikator

		web-based cohort and biobank of women carriers of <i>BRCA</i> mutations.	web + biobank untuk carrier <i>BRCA</i> ; pengumpulan data longitudinal (klinis, gaya hidup) dan sampel biologis.	risiko dan outcome jangka panjang pada carrier <i>BRCA</i> ; memfasilitasi penelitian translasi dan pencegahan.
2025	Peng <i>et al.</i>	Prevalence of <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations in ovarian cancer patients from Yunnan Province in southwest China.	Studi prevalensi: pengujian <i>BRCA1/2</i> pada kohort pasien kanker ovarium di Yunnan; analisis asosiasi dengan karakteristik klinis.	Melaporkan prevalensi mutasi <i>BRCA</i> dan korelasi dengan sub tipe klinik/riwayat keluarga; memberi dasar untuk strategi tes pada pasien OC di wilayah tersebut.
2025	Perrucc <i>et al.</i>	Detection of Clinically Significant <i>BRCA</i> Large Genomic Rearrangements in FFPE Ovarian Cancer Samples: A Comparative NGS Study.	Studi komparatif NGS pada sampel FFPE kanker ovarium untuk deteksi large genomic rearrangements (CNV) <i>BRCA</i> ; dibandingkan assay referensi.	Menunjukkan kesesuaian/konkordansi yang baik untuk deteksi rearrangements <i>BRCA</i> pada FFPE bila kualitas sampel memadai; mendukung penggunaan NGS untuk CNV di praktik rutin.
2023	Philpott <i>et al.</i>	The avoiding late diagnosis of ovarian cancer (ALDO) project; A pilot national surveillance programme for women with pathogenic germline variants in <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> .	Program surveilans nasional pilot untuk carrier germline <i>BRCA1/2</i> yang menunda RRSO; pemantauan berkala dan evaluasi kelayakan program.	Membuktikan kelayakan rekrutmen dan pelaksanaan surveilans; menghasilkan data performa program surveilans untuk mengurangi keterlambatan diagnosis OC pada carrier <i>BRCA</i> .
2024	Plowman <i>et al.</i>	Targeted sequencing for hereditary breast and ovarian cancer in <i>BRCA1/2</i> -negative families reveals complex genetic architecture and phenocopies.	Targeted sequencing multi-gen pada keluarga dengan riwayat HBOC namun <i>BRCA1/2</i> -negatif; identifikasi gen lain dan fenokopi.	Mengungkap arsitektur genetik kompleks pada keluarga <i>BRCAX</i> dan adanya fenokopi; mendukung penggunaan panel multi-gen untuk diagnosis genetik yang lebih lengkap.
2023	Sar-Shalom Nahshon <i>et al.</i>	Attitude of <i>BRCA1/2</i> mutation carriers towards fertility preservation, family planning and preimplantation genetic testing for primary prevention of breast and ovarian cancer in the next generation.	Survei cross-sectional pada carrier <i>BRCA1/2</i> mengenai sikap dan praktik preservasi fertilitas, family planning, dan PGT untuk pencegahan primer pada keturunan.	Menggambarkan tingkat pengetahuan, penerimaan, dan hambatan dalam akses/penggunaan preservasi fertilitas dan PGT; membantu perencanaan layanan konseling reproduksi.
2025	Scaglione <i>et al.</i>	Real-World Analysis of HRD Assay Variability in High-Grade Serous Ovarian Cancer:	Analisis dunia nyata: evaluasi variabilitas assay HRD pada HGSOC, dengan penilaian status	Menilai stabilitas/variabilitas pengukuran HRD dan hubungan dengan sub tipe perubahan <i>BRCA</i> ;

		Impacts of <i>BRCA1/2</i> dan memberikan masukan <i>BRCA1/2</i> Mutation hubungan dengan untuk interpretasi hasil Subtypes on HRD skor/klasifikasi HRD. HRD di klinik. Assessment.
2023	Yamazawa <i>et al.</i>	The pathogenic role of the <i>BRCA2</i> c.7847C>T (p.Ser2616Phe) variant in breast and ovarian cancer predisposition. Studi interpretasi varian: analisis klinis keluarga, segregasi, dan/atau uji fungsional untuk menentukan patogenesis varian <i>BRCA2</i> spesifik. Mendukung klasifikasi varian <i>BRCA2</i> c.7847C>T sebagai patogenik (atau berperan patogenik) pada predisposisi kanker payudara/ovarium; berdampak pada konseling genetik.

Karakteristik Molekuler *BRCA 1* dan *BRCA 2*

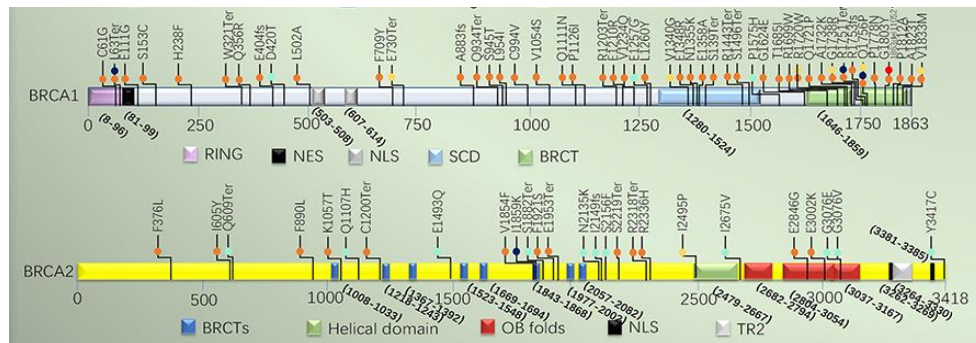
Gen *BRCA1* dan *BRCA2*, yang dikenal sebagai gen predisposisi terhadap kanker payudara, pertama kali diidentifikasi pada dekade 1990-an. Kedua gen tersebut secara fisiologis merupakan komponen normal dalam genom manusia. Namun, pada sebagian individu dapat terjadi mutasi yang menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap keganasan, terutama kanker payudara dan kanker ovarium. Selain diekspresikan jaringan endokrin, *BRCA1* juga ditemukan pada berbagai tipe sel lainnya, termasuk sel neuroepitelial pada fase awal proses diferensiasi dan perkembangan sel. (Mikailla *et al.*, 2025).

Gen *BRCA1* dan *BRCA2* adalah gen penekan tumor yang sering bermutasi, terletak masing-masing pada kromosom 17 (17q21) dan kromosom 13 (13q12.3) (Guo *et al.*, 2021). Gen ini mengatur transkripsi, siklus sel, dan perbaikan DNA, melalui homologous recombination (HR) untuk memperbaiki patahan DNA *BRCA1* juga berinteraksi dengan faktor remodeling kromatin untuk mengatur transkripsi gen. Fungsinya diatur oleh fosforilasi dan metilasi arginin, yang mempengaruhi rekrutmen *BRCA1* ke promoter gen tertentu (Mikailla *et al.*, 2025).

Menurut Barbero *et al.* (2023), *BRCA1* dan *BRCA2* merupakan gen penekan tumor yang berperan penting dalam mempertahankan stabilitas genom melalui perbaikan kerusakan DNA, khususnya kerusakan untai ganda, melalui jalur homologous recombination repair (HRR). Varian patogenik pada *BRCA1/2* menyebabkan gangguan fungsi yang berkontribusi pada defisiensi rekombinasi homolog (HRD), suatu kondisi di mana sel kehilangan kemampuan memperbaiki DNA secara akurat, sehingga menimbulkan instabilitas genom dan meningkatkan risiko transformasi ganas.

Mutasi yang merusak fungsi gen ini, kemampuan sel memperbaiki kerusakan DNA menurun sehingga risiko terbentuknya kanker meningkat. Mutasi patogen pada *BRCA1* dan *BRCA2* diwariskan secara autosomal dominan (satu salinan gen yang bermutasi dapat meningkatkan risiko), penetrance bervariasi antarindividu dan keluarga (Hallsson *et al.*, 2023).

Mutasi *BRCA1* sering dikaitkan dengan kanker payudara yang lebih agresif dan lebih sering bertipe triple-negative, serta peningkatan risiko kanker ovarium; sedangkan mutasi *BRCA2* juga meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium, namun relatif lebih sering terkait kanker payudara pada pria, kanker prostat, dan kanker pankreas. Karena perannya di jalur perbaikan DNA, tumor dengan defek *BRCA* kadang lebih responsif terhadap terapi tertentu seperti penghambat PARP (PARP inhibitors) dan agen perusak DNA tertentu, sehingga status *BRCA* juga penting untuk penentuan strategi skrining, pencegahan, dan terapi yang lebih tepat (Fabi *et al.*, 2025).



Gambar 2. Berbagai varian atau mutasi yang terjadi pada Gen *BRCA1* dan *BRCA2*. Setiap varian ditandai dengan kode warna tertentu yang menunjukkan subtype kanker ovarium epitel yang berkaitan dengan mutasi tersebut (Guo *et al.*, 2021)

Pemahaman mengenai arsitektur molekuler gen pengondisi kanker sangat penting untuk menginterpretasikan dampak fungsional dari setiap varian yang ditemukan. Gambar 2 di atas mengilustrasikan peta struktural protein *BRCA1* dan *BRCA2* beserta distribusi berbagai varian genetik (seperti mutasi missense, nonsense/truncating, dan frameshift) yang tersebar di sepanjang domain fungsionalnya. Protein *BRCA1*, dengan panjang 1863 asam amino, memiliki domain penting seperti domain RING pada ujung N-terminus (residu 8–96) dan dua domain BRCT pada ujung C-terminus (residu 1646–1859). Kedua domain ini menjadi hotspot klinis karena sering kali mengakomodasi mutasi patogenik, misalnya varian C61G pada domain RING atau P1776Y pada domain *BRCT*. Protein *BRCA2* memiliki ukuran yang jauh lebih besar dengan panjang 3418 asam amino. Struktur protein ini dicirikan oleh keberadaan delapan pengulangan motif BRC (*BRCTs*) yang berikatan dengan *RAD51*, diikuti oleh helical domain (residu 2479–2667) dan domain OB-folds (residu 2682–3054) pada wilayah C-terminus. Berdasarkan pemetaan pada Gambar tersebut, varian patogenik atau likely pathogenic (seperti Y3417C pada ujung C-terminus atau Q609Ter pada wilayah awal protein) dapat mengganggu stabilitas struktur atau kemampuan interaksi protein dengan komponen perbaikan DNA lainnya. Visualisasi distribusi varian pada domain-domain spesifik ini sangat membantu klinisi dan peneliti dalam memprediksi dampak biologis mutasi serta memfasilitasi proses stratifikasi risiko yang lebih akurat pada pasien.

Gambar tersebut menunjukkan mutasi yang terjadi pada situs penyambungan (*splicing site*). Situs ini merupakan bagian penting dalam proses pembentukan RNA, yaitu ketika bagian gen yang disebut intron dipotong dan bagian yang disebut ekson disambungkan untuk membentuk RNA yang akan diterjemahkan menjadi protein. Mutasi jenis ini ditandai pada situs akseptor, yaitu titik tempat ekson menerima sambungan dari intron yang telah dipotong. Posisi mutasi tersebut dijelaskan berdasarkan lokasi nukleotida pada ekson, sehingga dapat diketahui secara spesifik di bagian mana perubahan pada DNA terjadi. Mutasi pada daerah ini berpotensi mengganggu proses penyambungan RNA dan dapat memengaruhi fungsi protein yang dihasilkan.

Faktor Penghambat Kanker Ovarium

Faktor yang dapat menghambat (bersifat protektif terhadap) terjadinya kanker ovarium umumnya berkaitan dengan berkurangnya jumlah siklus ovulasi sepanjang hidup dan/atau tindakan pencegahan pada tuba/ovarium. Sejumlah bukti menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral berhubungan dengan penurunan risiko kanker ovarium, dengan besaran efek yang cenderung meningkat seiring lamanya pemakaian, serta dapat bertahan setelah penghentian elain itu, faktor reproduksi seperti pernah melahirkan (paritas) dan menyusui juga dikaitkan dengan penurunan risiko, yang diperkirakan melalui penekanan ovulasi dan perubahan hormonal selama kehamilan/laktasi, tindakan medis, prosedur ligasi tuba, salpingektomi (termasuk salpingektomi oportunistik saat operasi pelvis jinak), serta salpingo-ooforektomi reduksi risiko pada kelompok berisiko tinggi (misalnya pembawa mutasi *BRCA*) dilaporkan menurunkan risiko kanker ovarium. (Perrucci *et al.*, 2025).

Lanskap Mutasi *BRCA1/BRCA2* pada Kanker Ovarium

Mutasi pada gen *BRCA1* dan *BRCA2* merupakan salah satu mekanisme genetik paling penting yang berkontribusi terhadap kejadian kanker ovarium, terutama subtype high-grade *serous ovarian carcinoma* (HGSOC). Mutasi ini dapat terjadi dalam bentuk *germline* (diturunkan) maupun somatik, dan keduanya memiliki implikasi klinis yang berbeda dalam hal risiko, prognosis, serta respons terapi.

a) Prevalensi Mutasi Germline dan Somatik

Mutasi germline *BRCA1/BRCA2* adalah perubahan genetik yang diwariskan dan hadir di semua sel tubuh, sedangkan mutasi somatik hanya terjadi di dalam sel kanker. Studi menunjukkan bahwa kombinasi mutasi germline dan somatik *BRCA1/2* ditemukan pada persentase signifikan pasien HGSOC: sekitar 24,5% pasien memiliki mutasi *BRCA1/BRCA2* (Scaglione *et al.*, 2025), dengan bagian tertentu hanya membawa mutasi somatik (7,1%) tanpa mutasi germline terdeteksi di darah perifer. Ini menunjukkan bahwa analisis mutasi somatik

melalui jaringan tumor dapat memperluas deteksi calon pasien yang akan merespon terapi tertentu seperti inhibitor PARP (Robson *et al.*, 2017).

Analisis epidemiologi yang lebih luas melaporkan bahwa sekitar 15–30% dari semua mutasi *BRCA1/2* pada kanker ovarium merupakan somatik dan prevalensi total kombinasi mutasi germline dan somatik dalam kanker ovarium berkisar antara 17–25% tergantung pada populasi studi (Jankowska-Lombarska, 2024).

b) Distribusi *BRCA1* dibanding *BRCA2*

Beberapa studi besar mengindikasikan bahwa mutasi pada *BRCA1* cenderung lebih sering ditemukan dibanding *BRCA2* dalam kanker ovarium yang berhubungan dengan hereditas. Penetransi risiko kanker ovarium juga berbeda: wanita pembawa mutasi *BRCA1* memiliki risiko lebih tinggi (39–44% seumur hidup) dibanding mereka dengan mutasi *BRCA2* (11–17%), menunjukkan dinamika biologis yang berbeda antara kedua gen tersebut dalam predisposisi tumor ovarium (Perrucci *et al.*, 2025). Distribusi mutasi juga bervariasi berdasarkan lokasi mutasi di dalam gen, namun secara umum keduanya berkontribusi terhadap defisiensi dalam jalur *homologous recombination (HR)* yang merupakan mekanisme utama perbaikan DNA ganda (Scaglione *et al.*, 2025).

c) Variasi Berdasarkan Populasi/Etnis

Frekuensi dan rasio mutasi *BRCA1* versus *BRCA2* bervariasi antar populasi dan kelompok etnis. Studi epidemiologi besar melaporkan bahwa prevalensi mutasi germline *BRCA* pada pasien kanker ovarium berkisar 5% hingga 30% tergantung negara dan studi epidemiologi, dengan kecenderungan variasi antara populasi Asia dan Eropa. Hal ini mencerminkan perbedaan struktur genetik populasi serta faktor risiko lingkungan yang berbeda di setiap wilayah geografis. Variasi populasi ini berimplikasi pada strategi skrining genetik nasional dan pertimbangan konseling genetik yang disesuaikan dengan latar etnis dan demografis pasien.

Perbedaan Dampak Klinis *BRCA1* dan *BRCA2*

Perbedaan karakteristik biologis antara *BRCA1* dan *BRCA2* tercermin dalam variasi manifestasi klinis kanker ovarium. Sintesis literatur dalam kajian ini menunjukkan bahwa mutasi pada kedua gen tersebut berhubungan dengan perbandingan prognosis serta respons terapi.

a. Perbandingan Prognosis

Sejumlah studi observasional melaporkan bahwa pasien kanker ovarium dengan varian patogenik germline *BRCA1/BRCA2* secara umum memiliki survival lebih baik dibandingkan non-carrier. Analisis gabungan dari 26 studi menunjukkan bahwa keunggulan survival tetap signifikan setelah dikontrol terhadap stadium, grade, histologi, dan usia diagnosis (scaucelli *et*

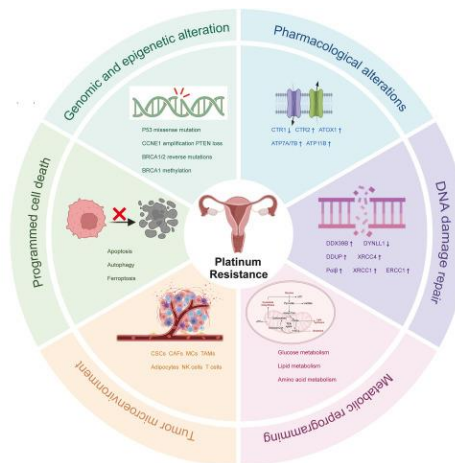
al., 2022). Namun, ketika dibandingkan secara langsung, beberapa laporan mengindikasikan adanya perbedaan prognosis antara *BRCA1* dan *BRCA2*. Pembawa mutasi *BRCA2* sering dikaitkan dengan *overall survival (OS)* dan *progression-free survival (PFS)* yang lebih panjang dibandingkan pembawa *BRCA1*, meskipun hasil antar studi masih bervariasi (Robson *et al.*, 2017). Variabilitas ini kemungkinan dipengaruhi oleh heterogenitas populasi, desain studi, serta perbedaan distribusi subtipe tumor.

b. Respons Terapi

1) Kemoterapi Berbasis Platinum

Baik mutasi *BRCA1* maupun *BRCA2* berhubungan dengan peningkatan sensitivitas terhadap platinum. Studi berbasis populasi besar melaporkan bahwa individu dengan varian patogenik germline *BRCA* menunjukkan respons terapi platinum lebih tinggi, PFS lebih panjang dan survival keseluruhan lebih baik dibandingkan non-carrier (Peng *et al.*, 2025). Meski demikian, beberapa analisis menunjukkan bahwa pasien dengan mutasi *BRCA2* dapat memiliki durasi respons platinum lebih lama dibandingkan *BRCA1*. Hal ini diduga berkaitan dengan perbedaan tingkat residual aktivitas HR dan stabilitas genomik.

Resistensi terhadap terapi platinum pada kanker ovarium (OC) diklasifikasikan menjadi resistensi intrinsik dan resistensi yang diperoleh. Resistensi intrinsik terjadi pada tumor yang gagal merespons kemoterapi berbasis platinum sejak awal, sehingga penyakit berkembang selama terapi lini pertama atau segera setelahnya. Sebaliknya, resistensi yang diperoleh muncul setelah tumor menunjukkan respons positif awal terhadap pengobatan. Resistensi intrinsik umumnya ditemukan pada subtipe tertentu, termasuk sel jernih, transisional, musinosa, dan LGSOC, yang jarang diobati dengan regimen platinum standar, sehingga penelitian mengenai mekanisme molekuler resistensinya masih terbatas. Sebaliknya, sekitar 80% pasien HGSOC awalnya menunjukkan respons baik terhadap kemoterapi berbasis platinum, sehingga terapi lini pertama biasanya terdiri dari analog platinum ditambah taksana (paklitaxel atau docetaxel). Namun, sebagian besar pasien ini akhirnya mengalami kekambuhan dan berkembang menjadi resistensi platinum yang diperoleh.

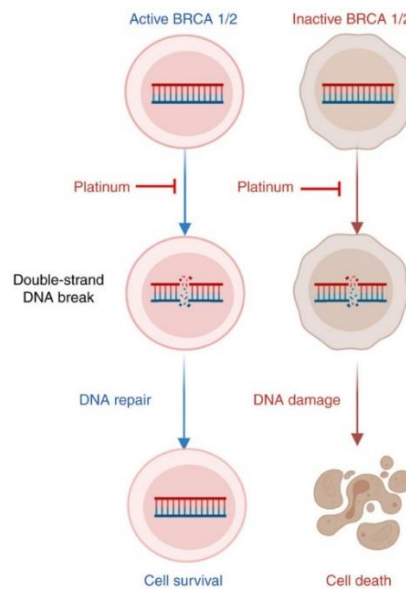


Gambar 3. Skema representatif mekanisme molekuler yang mendasari resistensi terhadap terapi platinum pada kanker ovarium (Xiao *et al.*, 2024).

Mekanisme resistensi platinum pada kanker ovarium melibatkan enam pilar utama yang saling terintegrasi sebagaimana diilustrasikan dalam Gambar 3. Faktor internal sel mencakup perubahan genomik dan epigenetik (seperti mutasi *reverse BRCA1/2* dan metilasi *BRCA1*), peningkatan kapasitas perbaikan kerusakan DNA (melalui ekspresi ERCC1, XRCC1, dan Pol β), serta penghambatan jalur kematian sel terprogram seperti apoptosis dan ferroptosis. Kemampuan sel kanker untuk bertahan juga didukung oleh pemrograman ulang metabolik serta perubahan farmakologis yang menurunkan ambilan obat sekaligus meningkatkan efluks platinum. Interaksi dengan komponen lingkungan mikro tumor, termasuk sel punca kanker (CSCs) dan fibroblast terkait kanker (CAFs), semakin memperkuat pertahanan tumor terhadap intervensi kemoterapi.

Perbaikan Kerusakan DNA

Penguatan jalur perbaikan DNA memungkinkan sel kanker mengatasi kerusakan akibat terapi platinum. Inhibisi jalur ini dapat memulihkan sensitivitas terhadap platinum, misalnya melalui inhibitor PARP atau trabectedin yang langsung merusak DNA. Topotecan menstabilkan kompleks TOP1ccs, memicu kerusakan untai ganda DNA saat replikasi, sehingga meningkatkan efektivitas kemoterapi pada kanker ovarium berulang. Selain itu, kinase apikal ATM dan ATR mengatur respons kerusakan DNA, dan inhibitor ATR dapat memulihkan sensitivitas platinum pada pasien *BRCA1/2* mutan yang kambuh.



Gambar 4. Mekanisme BRCA1/2 dalam perbaikan DNA dan sensitivitas terhadap platinum (Yang *et al.*, 2022)

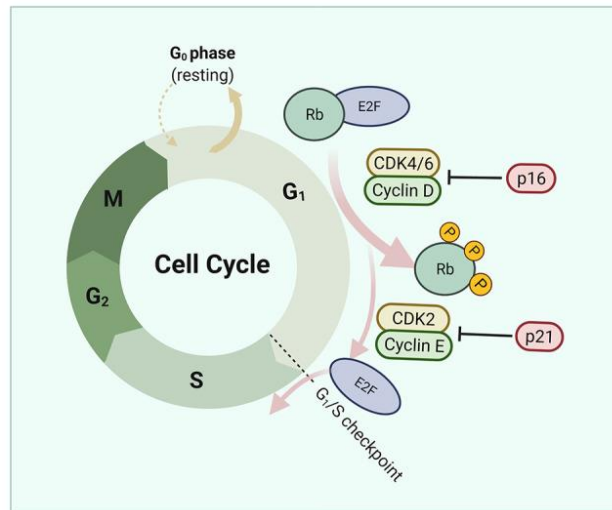
Berdasarkan Gambar 4, respon sel terhadap terapi berbasis platinum sangat ditentukan oleh status aktivitas protein BRCA1/2. Pada kondisi *BRCA1/2* aktif (sisi kiri), sel mampu memperbaiki kerusakan rantai ganda DNA (*double-strand DNA break*) yang dipicu oleh platinum melalui jalur *DNA repair*, sehingga sel kanker dapat bertahan hidup (*cell survival*). Kondisi sebaliknya terjadi ketika *BRCA1/2* tidak aktif atau mengalami mutasi (sisi kanan). Kerusakan DNA akibat paparan platinum gagal diperbaiki (*DNA damage* akumulatif), yang pada akhirnya memaksa sel tumor masuk ke jalur kematian sel (*cell death*). Fenomena ini menjelaskan mengapa pasien kanker ovarium dengan mutasi *BRCA1/2* umumnya menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi terhadap kemoterapi berbasis platinum.

Aktivitas *BRCA1/2* pada kanker ovarium berkorelasi dengan respons terhadap kemoterapi berbasis platinum. *BRCA1/2* berperan dalam perbaikan kerusakan DNA untai ganda melalui rekombinasi homolog, sehingga menghubungkan pemeliharaan integritas genom dengan fungsi penekanan tumor. Sel dengan aktivitas *BRCA1/2* tinggi mampu memperbaiki kerusakan DNA akibat obat platinum melalui rekombinasi homolog, sedangkan sel dengan aktivitas *BRCA1/2* rendah tidak efektif dalam perbaikan tersebut, sehingga tumor dengan mutasi *BRCA* menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi terhadap terapi platinum.

Pengaturan Siklus Sel

Cyclin-Dependent Kinase 6 (CDK6) dapat mengikat dan memfosforilasi *Forkhead Box O3* (FOXO3), sehingga menginduksi ekspresi Ataxia Telangiectasia and Rad3-related (ATR). Melalui FOXO3, CDK6 mengatur ATR untuk mengendalikan kematian sel yang dipicu oleh terapi platinum. Pada model tumor ovarium epitelial (EOC) yang resisten terhadap platinum stadium lanjut, pembisuan atau penghambatan farmakologis CDK6 meningkatkan sensitivitas sel terhadap platinum, tanpa memengaruhi fosforilasi RB1, namun memperkuat kerusakan

DNA dan apoptosis yang diinduksi platinum. Perlu dicatat bahwa dibandingkan dengan model lain, CDK6 memiliki peran terbatas dalam regulasi transisi G₁-S dan proliferasi pada EOC. Kombinasi platinum dengan inhibitor CDK6, PD0332991, menyebabkan penghentian siklus sel yang lebih signifikan pada fase S sekaligus meningkatkan apoptosis sel.



Gambar 5. Regulasi siklus sel oleh terapi platinum pada kanker ovarium (Yang *et al.*, 2022)

Mekanisme regulasi pada fase G₁ menuju fase S (*G₁/S checkpoint*) dikendalikan oleh interaksi kompleks protein regulator seperti yang ditunjukkan pada gambar 5. Kondisi awal, protein Retinoblastoma (Rb) berikatan dengan faktor transkripsi E2F untuk menekan proliferasi sel. Regulasi berlanjut saat kompleks Cyclin D-CDK4/6 melakukan fosforilasi awal pada Rb, diikuti oleh hiperfosforilasi oleh kompleks Cyclin E-CDK2. Proses penempelan gugus fosfat ini menyebabkan pelepasan E2F dari ikatan Rb, sehingga E2F bebas mengaktifkan transkripsi gen yang dibutuhkan sel untuk lolos dari checkpoint dan masuk ke fase S. Aktivitas kinase penentu ini juga dikontrol ketat oleh protein inhibitor seperti p16 yang menghambat CDK4/6 serta p21 yang menghambat CDK2 guna mencegah pembelahan sel yang tidak terkendali.

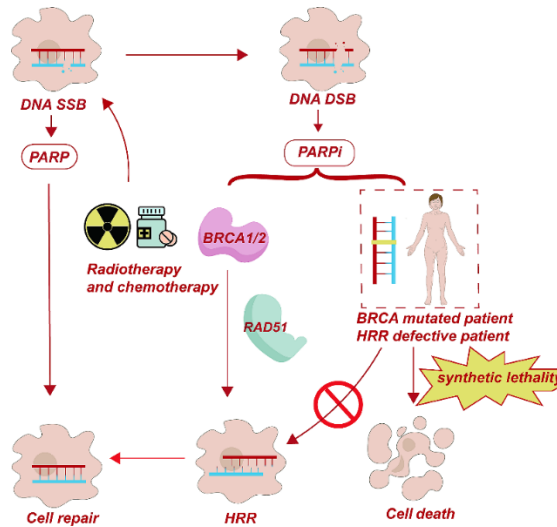
Regulasi siklus sel oleh terapi platinum pada kanker ovarium melibatkan siklin seperti Cyclin E1 (CCNE1) dan RB yang terkait dengan transisi G₁-S. CCNE1 berperan penting dalam aktivasi Cyclin-Dependent Kinase 2 (CDK2), dan ekspresi berlebihnya dapat mendorong masuk prematur ke fase S, menghambat perbaikan DNA pada fase G₁, serta meningkatkan stres replikasi. Inhibisi CDK6 dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker ovarium epitel terhadap platinum dengan memperkuat apoptosis.

2) Respons terhadap PARP Inhibitor (PARPi)

Efektivitas PARP inhibitor sangat terkait dengan status mutasi *BRCA*. Uji klinis penting menunjukkan bahwa olaparib meningkatkan respons pada kanker ovarium kambuh pasca kegagalan platinum. Terapi pemeliharaan olaparib secara signifikan meningkatkan PFS pada kanker ovarium platinum-sensitive, dengan manfaat terbesar pada pasien *BRCA*-mutated, uji

SOLO-1 menunjukkan penurunan risiko progresi atau kematian sebesar 70% pada pasien kanker ovarium stadium lanjut dengan mutasi *BRCA* (Perrucci et al., 2025).

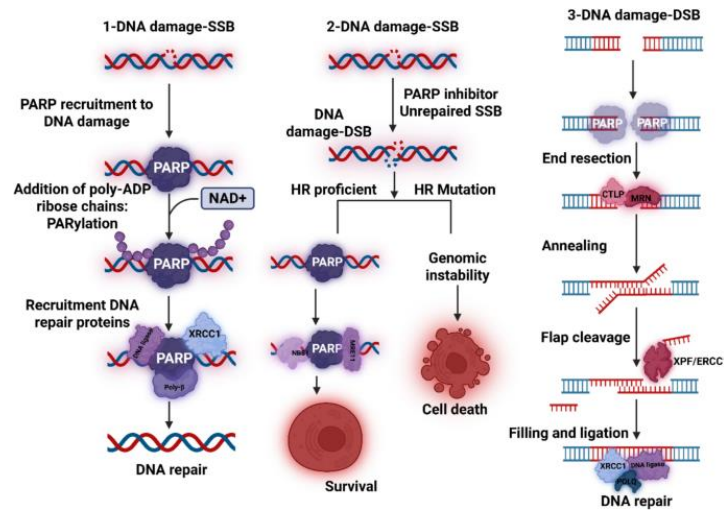
Walaupun kedua gen menunjukkan manfaat klinis, beberapa studi melaporkan bahwa mutasi *BRCA2* dapat berkorelasi dengan respons PARPi yang lebih tahan lama, sementara *BRCA1* lebih sering dikaitkan dengan mekanisme resistensi sekunder. Namun, temuan ini belum sepenuhnya konsisten.



Gambar 6. Mekanisme letal sintetik dari penghambat PARP (Xiao et al., 2024)

Konsep *synthetic lethality* pada sel kanker dengan defisiensi homolog rekombinasi (HRR) dapat dipahami melalui alur mekanisme pada gambar 6. Kerusakan untai tunggal DNA (*DNA Single-Strand Break/SSB*) yang dipicu oleh radioterapi atau kemoterapi normalnya diperbaiki oleh enzim PARP untuk mencapai pemulihan sel (*cell repair*). Penghambatan PARP menggunakan inhibitor PARP (PARPi) menyebabkan kegagalan perbaikan ini, sehingga kerusakan terakumulasi dan berkembang menjadi kerusakan untai ganda DNA (*DNA Double-Strand Break/DSB*). Sel dengan protein *BRCA1/2* dan RAD51 yang fungsional tetap mampu memperbaiki DSB tersebut melalui jalur HRR. Kondisi mutasi *BRCA* atau defisiensi HRR (*HRR defective*) membuat sel kanker kehilangan jalur perbaikan cadangan ini, sehingga akumulasi kerusakan DNA yang masif memaksa sel mengalami kematian (*cell death*).

Mekanisme penghambatan PARP (PARPi) bekerja melalui interaksi dengan fungsi *BRCA1/2*. Pada sel dengan *BRCA1/2* normal, perbaikan rekombinasi homolog (HRR) dapat menangani kerusakan untai ganda (DSB) maupun kerusakan untai tunggal (SSB) DNA, sehingga mencegah kematian sel. Namun, pada pasien dengan mutasi *BRCA1/2*, mekanisme HRR terganggu dan tidak mampu memperbaiki DSB. Penghambat PARP memblokir aktivitas PARP, menghambat perbaikan SSB, dan menyebabkan akumulasi DSB yang memicu letalitas sintetik pada sel dengan defisiensi HRR, sehingga mengakibatkan kematian sel tumor.



Gambar 7. Peran multidimensi PARP dalam jalur perbaikan kerusakan DNA
(Wang *et al.*, 2025)

Skema ini menekankan peran sentral PARP, terutama PARP-1, dalam mendeteksi dan memperbaiki kerusakan DNA. Pertama, setelah terjadi kerusakan untai tunggal (SSB), PARP-1 direkrut ke lokasi kerusakan dan mengkatalisis PARilasi menggunakan NAD^+ , sehingga memfasilitasi perekrutan protein perbaikan seperti *X-ray Repair Cross-Complementing Protein 1* (XRCC1), DNA ligase III, dan polimerase β untuk menyelesaikan jalur *Base Excision Repair* (BER). Kedua, penghambatan PARP menyebabkan SSB bertahan dan runtuh menjadi kerusakan untai ganda (DSB) saat replikasi. Sel dengan kemampuan rekombinasi homolog (HR) dapat memperbaiki DSB ini dan bertahan, sedangkan sel yang kekurangan HR mengalami akumulasi ketidakstabilan genomik yang berujung pada kematian sel. Ketiga, PARP juga berperan dalam jalur perbaikan DSB cadangan, yaitu *Microhomology-Mediated End Joining* (MMEJ), di mana PARP memfasilitasi pemotongan dan penyambungan ujung DNA, pembelahan flap melalui XPF/ERCC1, serta pengisian celah dan ligasi oleh XRCC1, DNA ligase, dan POLQ. Secara keseluruhan, mekanisme ini menegaskan peran penting PARP dalam mempertahankan stabilitas genom serta relevansinya sebagai target terapi pada kanker dengan defisiensi HR.

SIMPULAN

Kanker ovarium merupakan keganasan dengan angka kejadian dan kematian yang tinggi di dunia. Penyakit ini terjadi akibat proliferasi sel ovarium yang abnormal serta dipengaruhi faktor genetik, terutama mutasi gen *BRCA1* dan *BRCA2* yang berperan dalam mekanisme perbaikan DNA. Mutasi pada kedua gen tersebut meningkatkan risiko kanker ovarium serta memengaruhi perjalanan penyakit, prognosis, dan respons terapi. Pasien dengan mutasi *BRCA*, khususnya *BRCA2*, cenderung menunjukkan respons lebih baik terhadap kemoterapi berbasis platinum dan terapi target seperti PARP inhibitor. Hal ini menunjukkan pentingnya pemeriksaan

genetik dalam pendekatan precision medicine. Meskipun kemajuan terapi telah berkembang, penatalaksanaan kanker ovarium rekuren masih menjadi tantangan klinis. Oleh karena itu, pemahaman mendalam mengenai karakteristik molekuler *BRCA* sangat penting untuk meningkatkan strategi pencegahan, diagnosis, dan terapi yang lebih efektif dan terpersonalisasi di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Bader, S. B., Habish, H., AlMulla, H., Abbaszadeh, F., Sidenna, M., Fadl, T., Alvi, M., Eldeeb, M., Farah, H., Elfatih, A., Badji, R. M., Chouchane, L., Afifi, N., Ismail, S., Alsulaiman, R., & Al-Muftah, W. (2025). From Biobank to Bedside: A Pilot Study on Returning Medically Actionable BRCA1/2 Results in Qatar's Precision Medicine Landscape. *Biomedicines*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/biomedicines13123047>
- Barbero, G., Zuntini, R., Magini, P., Desiderio, L., Bonaguro, M., Perrone, A. M., Rubino, D., Grippa, M., de Leo, A., Ceccarelli, C., Godino, L., Miccoli, S., Ferrari, S., Santini, D., de Iaco, P., Zamagni, C., Innella, G., & Turchetti, D. (2023). Characterization of BRCA Deficiency in Ovarian Cancer. *Cancers*, 15(5). <https://doi.org/10.3390/cancers15051530>
- Comes, M. C., Arezzo, F., Cormio, G., Bove, S., Calabrese, A., Fanizzi, A., Kardhashi, A., la Forgia, D., Legge, F., Romagno, I., Loizzi, V., & Massafra, R. (2023). An explainable machine learning ensemble model to predict the risk of ovarian cancer in BRCA-mutated patients undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Frontiers in Oncology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1181792>
- Elias, K., Smyczyńska, U., Stawiski, K., Nowicka, Z., Webber, J., Kaplan, J., Landen, C., Lubiński, J., Mukhopadhyay, A., Chakraborty, D., Connolly, D. C., Symecko, H., Domchek, S. M., Garber, J. E., Konstantinopoulos, P. A., Fendler, W., & Chowdhury, D. (2023). Identification of BRCA1/2 mutation female carriers using circulating microRNA profiles. *Nature Communications*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38925-4>
- Fabi, A., Franco, A., Cortesi, L., Lucci Cordisco, E., Rossi, A., Terribile, D. A., Fiorio, E., Paris, I., Terrana, G., Mocini, E., Salutari, V., Pavese, F., L'Erario, F. F., Pasquetti, D., Palazzo, A., di Guglielmo, E., Sanchez, A. M., D'Archi, S., Giontella, E., ... Migliaccio, S. (2025). Lifestyle and environmental factors in women carrying BRCA pathogenic variants with and without cancer. *JNCI Cancer Spectrum*, 9(6). <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaf097>
- Ferreya Chombo, Y., Rosas, G., Cock-Rada, A. M., Araujo, J., Bravo, L., Doimi, F., Casas, J., Clavo, M. D. L. Á., Pinto, J. A., & Belmar-López, C. (2023). Landscape of germline BRCA1/BRCA2 variants in breast and ovarian cancer in Peru. *Frontiers in Oncology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1227864>
- Genia, D. I., Ariani, N., Suharti, N., Syamel, M., Elliyanti, A., & Intan, S. A. (2025). FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI SURVIVAL RATES PASIEN YANG MENDAPATKAN RADIOTERAPI PADA KANKER OVARIUM: SYSTEMATIC REVIEW. *EMPIRIS: Jurnal Sains, Teknologi dan Kesehatan*, 2(2), 249-275. <https://doi.org/10.62335/empiris.v2i2.1266>

- Guo T, Dong X, Xie S, Zhang L, Zeng P, Zhang L. Cellular Mechanism of Gene Mutations and Potential Therapeutic Targets in Ovarian Cancer. *Cancer Manag Res.* 2021;13:3081-3100 <https://doi.org/10.2147/CMAR.S292992>
- Hallsson, L. R., Sroczynski, G., Engel, J., & Siebert, U. (2023). Decision-analytic evaluation of the comparative effectiveness and cost-effectiveness of strategies to prevent breast and ovarian cancer in German women with BRCA-1/2 mutations. *BMC Cancer*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10956-6>
- Jankowska-Lombarska, M., Grabowska-Derlatka, L., Kraj, L., & Derlatka, P. (2024). Dynamic Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted Imaging in Magnetic Resonance in the Assessment of Peritoneal Recurrence of Ovarian Cancer in Patients with or Without BRCA Mutation. *Cancers*, 16(22). <https://doi.org/10.3390/cancers16223738>
- John, A. O., Singh, A., Yadav, P., Joel, A., Thumaty, D. B., Fibi Ninan, K., Georgy, J. T., Cherian, A. J., Thomas, S., Thomas, A., Thomas, V., Peedicayil, A., Varghese, D., Parthiban, R., Ravichandran, L., Johnson, J., Thomas, N., Yadav, B., Patricia, S., ... Chapla, A. (2024). The BRCA mutation spectrum among breast and ovarian cancers in India: highlighting the need to screen BRCA1 185delAG among South Indians. *European Journal of Human Genetics*, 32(10), 1319–1326. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01596-w>
- Kusuma, F., Suryoadji, K. A., Abdullah, M. R. T., Putra, A. H. S., Purwoto, G., Winarto, H., & Utami, T. W. (2023). Thrombositosis sebagai Prediktor Kanker pada Keganasan Ginekologi: a Narrative Review. *Jurnal Ilmiah Kebidanan Indonesia*, 13(02), 38-47. <https://doi.org/10.33221/jiki.v13i02.2616>
- Latief, S., Syahrudin, F. I., Nulanda, M., & Mokhtar, S. (2023). Faktor Risiko Penderita Kanker Ovarium di Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar. *Wal'afiat Hospital Journal*, 4(1), 46-56. <https://doi.org/10.33096/whj.v4i1.101>
- Li, H., Sheng, J. J., Zheng, S. A., Liu, P. W., Wu, N., Zeng, W. J., & Wang, J. (2025). Platinum-resistant ovarian cancer: From mechanisms to treatment strategies. *Genes & Diseases*, 101801. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2025.101801>
- Loizzi, V., Comes, M. C., Arezzo, F., Apostol, A. I., Bove, S., Fanizzi, A., Fruscio, R., Gregorc, V., Legge, F., Mancari, R., Marchetti, C., Negri, S., Russo, G., Vertechy, L., Scambia, G., Massafra, R., & Cormio, G. (2025). Validation of machine learning-based models to predict and explain the risk of ovarian cancer: a multicentric study on BRCA-mutated patients undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Frontiers in Oncology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1574037>
- Mikailla, R. H., Padauleng, N., Lestari, R. V., Prihatina, L. M., Priyanto, B., & Kumaladewi, B. R. (2025). The Relationship Between BRCA1 Expression and Grade in Breast Cancer Patients in NTB. *Jurnal Biologi Tropis*, 25(4a), 600-611. [10.29303/jbt.v25i4a.10860](https://doi.org/10.29303/jbt.v25i4a.10860)
- Muthmainnah, P. R., Syahril, E., Nulanda, M., & Dewi, A. S. (2023). Karakteristik Penderita Kanker Ovarium di RS Ibnu Sina Makassar. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 3(7), 499-507. <https://doi.org/10.33096/fmj.v3i7.287>

- Nguyen-Hoang, T.-P., Tran, N. H. B., Nguyen, T. A., Ngo, M. T. T., Doan, A. D., Nguyen, D. Q., Tang, H. S., Nguyen, D. S., Thi, C. T. N., Thi, T. T. D., Nguyen, H.-N., Giang, H., & Tu, L. N. (2025). Combination of BRCA deep targeted sequencing and shallow whole genome sequencing to detect homologous recombination deficiency in ovarian cancer. *Frontiers in Oncology*, *15*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1593881>
- Oda, K., Aoki, D., Tsuda, H., Nishihara, H., Aoyama, H., Inomata, H., Shimada, M., & Enomoto, T. (2023). Japanese nationwide observational multicenter study of tumor BRCA1/2 variant testing in advanced ovarian cancer. *Cancer Science*, *114*(1), 271–280. <https://doi.org/10.1111/cas.15518>
- Oliverio, A., Meli, C., Bruno, E., Bianchi, M., Sassi, G., Venturelli, E., Cesareo, A., Pighini, C., Patruno, M., di Gennaro, M., Tommasi, S., Daniele, A., Schiavone, S., Galasso, L., Magno, S., Franceschini, G., Ferrari, A., Fruscio, R., Morelli, D., Pasanisi, P. (2025). The e-BRAVE study: A prospective web-based cohort and biobank of women carriers of BRCA mutations. *Tumori*, *111*(5), 390–399. <https://doi.org/10.1177/03008916251353420>
- Peng, Y., Liao, J., He, X., Zhou, Y., Zhang, L., Jia, Y., & Yang, H. (2025). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer patients from Yunnan Province in southwest China. *European Journal of Cancer Prevention*, *34*(3), 231–240. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000931>
- Perrucci, A., de Bonis, M., Maneri, G., Ricciardi-Tenore, C., Concolino, P., Corsi, M., Conca, A., Evangelista, J., Piermattei, A., Nero, C., Giacò, L., de Paolis, E., Fagotti, A., & Minucci, A. (2025). Detection of Clinically Significant BRCA Large Genomic Rearrangements in FFPE Ovarian Cancer Samples: A Comparative NGS Study. *Genes*, *16*(9). <https://doi.org/10.3390/genes16091052>
- Philpott, S., Raikou, M., Manchanda, R., Lockley, M., Singh, N., Scott, M., Evans, D. G., Adlard, J., Ahmed, M., Richard J. Edmondson, R., Woodward, E. R., Lamnisos, A., Bálega, J., Brady, A. F., Sharma, A., Izatt, L., Kulkarni, A., Tripathi, V., Solomons, J. S., ... Rosenthal, A. N. (2023). The avoiding late diagnosis of ovarian cancer (ALDO) project; A pilot national surveillance programme for women with pathogenic germline variants in BRCA1 and BRCA2. *Journal of Medical Genetics*, *60*(5), 440–449. <https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108741>
- Plowman, J. N., Matoy, E. J., Uppala, L. v, Draves, S. B., Watson, C. J., Sefranek, B. A., Stacey, M. L., Anderson, S. P., Belshan, M. A., Blue, E. E., Huff, C. D., Fu, Y., & Stessman, H. A. F. (2024). Targeted sequencing for hereditary breast and ovarian cancer in BRCA1/2-negative families reveals complex genetic architecture and phenocopies. *Human Genetics and Genomics Advances*, *5*(3). <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2024.100306>
- Robson, M., Im, S.-A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., Delalogue, S., Li, W., Tung, N., Armstrong, A., Wu, W., Goessl, C., Runswick, S., & Conte, P. (2017). Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, *377*(6), 523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>
- Sar-Shalom Nahshon, C., Lavie, O., & Oron, G. (2023). Attitude of BRCA1/2 mutation carriers towards fertility preservation, family planning and preimplantation genetic testing for primary prevention of breast and ovarian cancer in the next generation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *40*(12), 2835–2842. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02954-1>

- Scaglione, G. L., Lombardo, V., Polano, M., Scandurra, G., Pettinato, A., Giunta, C., Iemmolo, R., Scollo, P., & Capoluongo, E. D. (2025). Real-World Analysis of HRD Assay Variability in High-Grade Serous Ovarian Cancer: Impacts of BRCA1/2 Mutation Subtypes on HRD Assessment. *Biomolecules*, 15(5). <https://doi.org/10.3390/biom15050745>
- Wang, Y., Wang, S., et al. (2025). Enhancing PARP inhibitor efficacy in ovarian cancer: targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Journal of Ovarian Research*, 18, Article 13048. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01868-z>
- Xiao, F., Wang, Z. B., Qiao, L., Zhang, X., Wu, N. Y., Wang, J., & Yu, X. (2024). Application of PARP inhibitors combined with immune checkpoint inhibitors in ovarian cancer. *Journal of Translational Medicine*, 22, 778. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05583-z>
- Yamazawa, K., Sugano, K., Tanakaya, K., Inoue, S., Murakami, H., Nakashima, M., Adachi, M., Oki, S., Makabe, T., Yamashita, H., Ueki, A., Sasaoka, A., Nakashoji, A., Kinoshita, T., Matsunaga, T., Arai, M., Nakamura, S., Miyata, H., Ikegami, M., Matsui, A. (2023). The pathogenic role of the BRCA2 c.7847C>T (p.Ser2616Phe) variant in breast and ovarian cancer predisposition. *Cancer Science*, 114(7), 2993–3002. <https://doi.org/10.1111/cas.15799>
- Yang L, Xie HJ, Li YY, Wang X, Liu XX, Mai J. (2022). Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review). *Oncol Rep*. 2022 Apr;47(4), 82. <https://doi.org/10.3892/or.2022.8293>