Vol. 8, No.2, Agustus 2026, pp 518-532
https://doi. org/10. 36590/jika.v8i2.1604
http://salnesia.id/index.php/jika
jika@salnesia.id, p-ISSN: 2337-9847, e-ISSN: 2686-2883
Penerbit: Sarana Ilmu Indonesia (salnesia)

ARTIKEL PENELITIAN

# Penurunan Ekspresi RGS2 pada Kanker Ovarium: Analisis Transkriptomik Berbasis Data TCGA dan GTEx

## *Downregulation of RGS2 Expression in Ovarian Cancer: A TCGA–GTEx Transcriptomic Analysis*

**Annisa Abdi Ghifari[1,2], Marni Sianturi[1,3], Suyanto Suyanto[4], Zahtamal Zahtamal[4], Darmawi Darmawi[5*]**

[1]Program Ilmu Biomedis, Pascasarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia
[2] Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Abdurrab University, Pekanbaru, Indonesia
[3] Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Awal Bros, Pekanbaru, Indonesia
[4] Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia
[5] Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

***Abstract***

*Regulator of G protein signaling 2 (RGS2), a negative regulator of G protein-coupled receptor signaling, is implicated in ovarian cancer. Given the disease's late-stage diagnosis and poor prognosis, identifying reliable molecular biomarkers is crucial. This study evaluated RGS2 gene expression in ovarian cancer and its clinicopathological and prognostic associations using public transcriptomic data. RNA-sequencing data from 419 The Cancer Genome Atlas (TCGA) tumor samples and 88 Genotype-Tissue Expression (GTEx) normal samples were compared using the Mann-Whitney U test. Additionally, 308 TCGA cases were analyzed for associations with tumor grade, clinical stage, and survival outcomes—including overall survival (OS), disease-specific survival (DSS), progression-free interval (PFI), and disease-free interval (DFI)—using the Kaplan-Meier method and log-rank tests based on median RGS2 expression. Results demonstrated that RGS2 was significantly down-regulated in ovarian cancer tissues compared to normal tissues ($p < 0.001$). However, RGS2 expression showed no significant correlation with tumor grade, clinical stage, or any evaluated survival metrics (all $p > 0.05$). In conclusion, while RGS2 is consistently down-regulated at the transcript level in ovarian cancer, it is not significantly associated with patient survival. These findings suggest that although reduced RGS2 expression is a common molecular feature of ovarian cancer, its utility as a standalone prognostic biomarker is limited in unstratified transcriptomic analyses.*

***Keywords:*** *gene expression, ovarian cancer, RGS2, TCGA, transcriptomic.*

**Article history:**

Submitted 16 Agustus 2025
Accepted 05 Juli 2026
Published 04 Agustus 2026

**PUBLISHED BY:**
Sarana Ilmu Indonesia (salnesia)
**Address:**
Jl. Dr. Ratulangi No. 75A, Baju Bodoa, Maros Baru, Kab. Maros, Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia

**Email:**
info@salnesia. id, jika@salnesia. id
**Phone:**
**+62 85255155883**

**Abstrak**

Regulator pensinyalan protein G 2 (RGS2), sebuah regulator negatif pada pensinyalan reseptor berpasangan protein G, telah dikaitkan dengan kanker ovarium. Mengingat penyakit ini sering didiagnosis pada stadium lanjut dan memiliki prognosis yang buruk, identifikasi biomarker molekuler yang andal sangatlah penting. Penelitian ini mengevaluasi ekspresi gen RGS2 pada kanker ovarium serta hubungannya dengan karakteristik klinikopatologis dan prognosis menggunakan data transkriptomik publik. Data sekuensing RNA dari 419 sampel tumor The Cancer Genome Atlas (TCGA) dan 88 sampel normal Genotype-Tissue Expression (GTEx) dibandingkan menggunakan uji Mann-Whitney U. Selain itu, 308 kasus TCGA dianalisis untuk melihat kaitannya dengan derajat tumor, stadium klinis, dan hasil kesintasan—termasuk kesintasan keseluruhan (overall survival/OS), kesintasan spesifik penyakit (disease-specific survival/DSS), interval bebas progresi (progression-free interval/PFI), dan interval bebas penyakit (disease-free interval/DFI)—menggunakan metode Kaplan-Meier dan uji log-rank berdasarkan nilai median ekspresi RGS2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa RGS2 mengalami penurunan regulasi (downregulated) secara signifikan pada jaringan kanker ovarium dibandingkan dengan jaringan normal ($p < 0,001$). Namun, ekspresi RGS2 tidak menunjukkan korelasi yang signifikan dengan derajat tumor, stadium klinis, maupun metrik kesintasan mana pun yang dievaluasi (semua $p > 0,05$). Kesimpulannya, meskipun RGS2 secara konsisten mengalami penurunan regulasi pada tingkat transkrip dalam kanker ovarium, ekspresinya tidak terkait secara signifikan dengan kesintasan pasien. Temuan ini menunjukkan bahwa meskipun penurunan ekspresi RGS2 merupakan ciri molekuler umum dari kanker ovarium, kegunaannya sebagai biomarker prognostik mandiri sangat terbatas dalam analisis transkriptomik yang tidak terstratifikasi.

**Kata Kunci:** ekspresi gen, kanker ovarium, RGS2, TGCA, transkriptomik.

*Penulis Korespondensi:
Darmawi Darmawi, email: darmawi@lecturer.unri.ac.id

*This is an open access article under the **CC–BY** license*

**Highlight:**

- Ekspresi gen RGS2 secara konsisten mengalami penurunan pada jaringan kanker ovarium dibandingkan dengan jaringan ovarium normal.
- Penurunan ekspresi RGS2 tidak menunjukkan korelasi yang signifikan baik dengan stadium klinis penyakit maupun derajat (grade) tumor.
- Ekspresi gen RGS2 tidak berhubungan secara signifikan dengan kelangsungan hidup pasien secara keseluruhan, yang mengindikasikan bahwa gen ini tidak memadai untuk digunakan sebagai biomarker prognostik independen.

## PENDAHULUAN

Kanker ovarium merupakan salah satu keganasan yang paling umum pada sistem reproduksi perempuan dan menjadi penyebab utama kematian di antara kanker ginekologi. Kanker ini sering didiagnosis pada stadium lanjut, yang berkontribusi terhadap prognosisnya yang buruk dan tingginya angka mortalitas. Menurut American Cancer Society (2023), terdapat estimasi 19.710 kasus baru dan 13.270 kematian akibat kanker ovarium di Amerika Serikat, menempatkannya pada peringkat kelima penyebab kematian akibat kanker pada perempuan. Usia rata-rata saat diagnosis adalah 63 tahun, dengan angka kesintasan relatif 5 tahun hanya sebesar 50,8% (Surveillance Research

Program, 2026). Di Indonesia, kanker ovarium menempati peringkat ketiga kanker paling umum pada perempuan, dengan 14.896 kasus baru dan 9.581 kematian yang dilaporkan (Ferlay et al., 2021).

Sel kanker mengalami proliferasi yang tidak terkendali, menghindari apoptosis, dan memperoleh kemampuan untuk menginvasi serta bermetastasis ke jaringan dan organ lain. Proses tersebut berkaitan erat dengan disregulasi berbagai jalur pensinyalan intraseluler, termasuk perubahan atau mutasi pada molekul pensinyalan yang dapat mendorong transformasi onkogenik (Hanahan, 2022). Salah satu jalur pensinyalan yang berperan penting dalam perkembangan kanker adalah jalur *G protein-coupled receptor* (GPCR), yang mentransduksi sinyal ekstraseluler melalui protein G heterotrimerik (Lappano dan Maggiolini, 2023; Cheng L et al., 2023). Dalam jalur ini, *Regulators of G Protein Signaling* (RGS) merupakan kelompok protein yang berperan penting dalam mengatur durasi dan intensitas pensinyalan GPCR. Protein RGS mempercepat hidrolisis GTP pada subunit Gα, sehingga mengakhiri transmisi sinyal dan memodulasi aktivitas GPCR (Li L et al., 2023). Salah satu anggota famili tersebut, RGS2, telah mendapat perhatian karena potensinya dalam menghambat pertumbuhan tumor dan keterlibatannya dalam berbagai keganasan, termasuk kanker payudara, prostat, leukemia, limfoma, kandung kemih, dan ovarium.

RGS2 dikode pada kromosom 1 dan terdiri atas lima ekson. Gen ini merupakan bagian dari kelompok protein RGS yang memiliki ekstensi N-terminal pendek dan domain RGS-box. RGS2 adalah protein pengaktif GTPase (GTPase-activating protein/GAP) yang mengendalikan pensinyalan Gαq secara spesifik. Protein ini juga memiliki peran lain yang tidak bergantung pada aktivitas GAP-nya (Xu et al., 2023). Para peneliti menunjukkan bahwa RGS2 yang ditandai dengan green fluorescent protein (GFP) ditemukan pada nukleus, sitoplasma, dan membran plasma sel human embryonic kidney (HEK293) (Heximer et al., 2001). RGS2 dan protein lain seperti RGS16 diduga dapat menghambat aktivasi epidermal growth factor receptor (EGFR), yang menunjukkan adanya kemungkinan komunikasi antar-jalur pensinyalan yang dapat berperan penting dalam perkembangan kanker (Yang et al., 2023).

Bukti terkini menunjukkan bahwa ekspresi RGS2 sering mengalami penurunan regulasi pada kanker ovarium dan prostat, yang dapat berkontribusi terhadap peningkatan proliferasi sel dan kemoresistensi (Cacan, 2017). Mekanisme epigenetik, seperti metilasi DNA dan deasetilasi histon, telah dikaitkan dengan penekanan RGS2 dan gen terkait seperti RGS10, yang berperan dalam tumorigenesis dan resistensi terhadap agen kemoterapi seperti cisplatin (Cacan, 2017; Lumpp et al., 2024). DNA methyltransferases (DNMTs) dan histone deacetylases (HDACs) merupakan regulator kunci dalam proses silencing ini, dan aktivitasnya diduga menjadi penyebab hilangnya ekspresi RGS2 yang teramati pada sel kanker ovarium yang resisten (Lumpp et al., 2024; Cacan, 2017).

Meskipun berbagai kemajuan telah dicapai, indikator prognostik untuk kanker ovarium masih terbatas pada parameter klinis konvensional, seperti stadium FIGO, histologi tumor, sitologi asites, dan ukuran tumor residual. Mengingat heterogenitas molekuler kanker ovarium, terdapat kebutuhan mendesak untuk mengidentifikasi biomarker prediktif yang andal dan mencerminkan biologi tumor serta respons terapi (Hu et al., 2021). Kanker ovarium terdiri atas berbagai subtipe histopatologis dengan karakteristik molekuler dan klinis yang berbeda, yang dapat memengaruhi interpretasi biologis dan klinis dari profil ekspresi gen tertentu.

Data terkini melaporkan bahwa ekspresi RGS2 yang rendah berhubungan dengan prognosis yang buruk pada kanker ovarium serosa derajat tinggi, yang menunjukkan

kemungkinan relevansi klinis RGS2 yang bersifat kontekstual (Xu et al., 2023). Namun, pola ekspresi RGS2 pada tingkat transkrip serta hubungannya dengan karakteristik klinikopatologis dan hasil kesintasan pada kumpulan data publik berskala besar masih perlu diklarifikasi.

Berdasarkan bukti-bukti tersebut, penelitian ini bertujuan menganalisis ekspresi gen RGS2 pada kanker ovarium menggunakan data RNA sequencing publik dari TCGA dan GTEx. Selain mengevaluasi perbedaan antara jaringan tumor dan jaringan normal, penelitian ini juga mengeksplorasi hubungan antara ekspresi RGS2 dengan karakteristik klinikopatologis serta hasil kesintasan, termasuk OS, DSS, PFI, dan DFI. Analisis transkriptomik eksploratif ini bertujuan menentukan apakah penurunan regulasi RGS2 merepresentasikan ciri molekuler yang konsisten pada kanker ovarium serta menilai potensi relevansi klinisnya.

## METODE

Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari platform University of California Santa Cruz (UCSC) Xena. Data pasien karsinoma ovarium diperoleh dari basis data The Cancer Genome Atlas (TCGA) melalui https://xenabrowser.net/, yang diakses pada Oktober 2023. Kumpulan data ini mencakup data ekspresi gen berbasis RNA sequencing yang dihasilkan menggunakan platform Illumina HiSeq 2000, beserta data klinis terkait yang disediakan oleh kohort TCGA University of North Carolina. Untuk membandingkan ekspresi gen *RGS2* antara jaringan ovarium normal dan jaringan tumor primer, data ekspresi gen tambahan untuk sampel ovarium normal diperoleh dari basis data GTEx yang terintegrasi dalam UCSC Xena. Data ekspresi gen diperoleh dari kohort TCGA TARGET GTEx yang tersedia dalam platform UCSC Xena. Nilai ekspresi disajikan sebagai RSEM normalized counts dan ditransformasi log2 [log2(norm_count + 1)], sehingga memungkinkan perbandingan yang terstandardisasi antara sampel jaringan tumor dan jaringan normal.

Sampel-sampel ini dianalisis secara terpisah dari kumpulan data karakteristik klinis dasar, yang hanya terdiri atas pasien kanker ovarium. Sebelum dianalisis, seluruh data yang diunduh ditelaah kelengkapannya, dan setiap variabel dikodekan secara sistematis untuk memudahkan pemrosesan data. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah ketiadaan data ekspresi gen *RGS2* dalam kumpulan data TCGA. Hanya kasus dengan data ekspresi *RGS2* dan profil klinis yang tersedia yang dimasukkan untuk analisis lebih lanjut. Sebanyak 507 sampel dimasukkan dalam analisis ekspresi, terdiri atas 419 sampel karsinoma ovarium primer dari TCGA dan 88 sampel jaringan ovarium normal dari GTEx.

Di antara kohort TCGA, 308 pasien memiliki informasi klinis dan kesintasan yang tersedia dan dimasukkan dalam analisis klinikopatologis serta kesintasan. Variabel klinis dengan catatan yang tidak lengkap dianalisis menggunakan available-case analysis. Kasus dengan data yang hilang hanya dikeluarkan dari analisis spesifik yang memerlukan variabel tersebut, dan tidak dilakukan imputasi data. Akibatnya, jumlah total kasus yang dapat dievaluasi bervariasi antar-variabel klinikopatologis, tergantung pada kelengkapan data.

Analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak statistik. Untuk membandingkan ekspresi gen *RGS2* antara jaringan ovarium normal dan jaringan tumor primer, digunakan uji Mann-Whitney U. Variabel kategorik tidak memenuhi asumsi yang disyaratkan untuk uji chi-square; oleh karena itu, uji eksak Fisher dan uji Kolmogorov-Smirnov digunakan untuk analisis statistik.

Untuk mengevaluasi relevansi prognostik, analisis kesintasan dilakukan

menggunakan metode Kaplan-Meier, dengan probabilitas kesintasan kumulatif dihitung untuk kesintasan keseluruhan (overall survival/OS), kesintasan spesifik penyakit (disease-specific survival/DSS), interval bebas progresi (progression-free interval/PFI), dan interval bebas penyakit (disease-free interval/DFI). Perbedaan hasil kesintasan antara kelompok dengan ekspresi *RGS2* tinggi dan rendah dinilai menggunakan uji log-rank (Mantel-Cox). Ekspresi *RGS2* dikategorikan menjadi tinggi dan rendah berdasarkan nilai median sebagai titik potong (cutoff). Mengingat sifat eksploratif dari penelitian transkriptomik ini, hubungan kesintasan dievaluasi menggunakan analisis Kaplan-Meier univariat tanpa penyesuaian multivariabel. Tidak dilakukan penyesuaian untuk perbandingan berganda karena analisis kesintasan bersifat eksploratif. Nilai p kurang dari 0,05 dianggap signifikan secara statistik untuk seluruh analisis.

Penelitian ini menggunakan data publik yang telah dianonimkan (de-identified) dari basis data TCGA dan GTEx yang diakses melalui platform UCSC Xena. Tidak ada partisipan manusia baru yang direkrut, sehingga persetujuan etik institusional tidak diperlukan. Penggunaan data mengikuti kebijakan akses dan penggunaan dari masing-masing basis data tersebut.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik subjek

Tabel 1 menunjukkan karakteristik klinis dasar dari 308 pasien kanker ovarium. Median usia saat diagnosis adalah 58 tahun (rentang: 30–87), dengan sebagian besar pasien (99,1%) datang pada stadium lanjut. Penilaian derajat histologis menunjukkan bahwa tumor derajat tinggi (G3) mendominasi (84,4%), sedangkan tumor primer menyumbang 98,4% dari sampel jaringan.

Kanker ovarium umumnya didiagnosis pada perempuan pascamenopause. Meskipun median usia pada penelitian ini sedikit lebih rendah dibandingkan rata-rata usia diagnosis yang dilaporkan dalam literatur (63 tahun), dominasi usia yang lebih tua tetap konsisten dengan temuan-temuan sebelumnya. Hampir separuh perempuan yang didiagnosis kanker ovarium berusia di atas 64 tahun, dan 25% di antaranya berusia di atas 74 tahun (Surveillance Research Program, 2026). Usia pasien yang lebih tua berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk, yang disebabkan oleh biologi tumor yang lebih agresif, resistensi terhadap kemoterapi, komorbiditas, penurunan cadangan fisiologis, serta disparitas pengobatan seperti terapi yang kurang optimal atau toleransi yang rendah terhadap kemoterapi (Ledermann et al., 2024; Perez-Fidalgo et al., 2024).

Dominasi tumor derajat tinggi pada penelitian ini konsisten dengan temuan internasional. Penelitian berbasis populasi terkini menunjukkan bahwa karsinoma serosa derajat tinggi (high-grade serous carcinoma/HGSC) berhubungan dengan kesintasan yang jauh lebih buruk dibandingkan karsinoma serosa derajat rendah (low-grade serous carcinoma/LGSC), yang mencerminkan perilaku biologisnya yang lebih agresif dan stadium yang lebih lanjut saat diagnosis (Matsuo et al., 2024). Demikian pula, Studi kohort terhadap 2.074 pasien HGSC menunjukkan bahwa 69,2% kasus terdiagnosis pada stadium III, menegaskan tingginya agresivitas dan keterlambatan diagnosis (De Vitis et al., 2026). Temuan ini menegaskan sifat agresif kanker ovarium stadium lanjut serta pentingnya pengembangan biomarker molekuler untuk meningkatkan deteksi dini dan stratifikasi risiko. Diagnosis kanker ovarium sering terlambat karena gejala pada stadium awal bersifat samar dan tidak spesifik, seperti kembung, ketidaknyamanan abdomen, dan frekuensi berkemih, yang dapat menyerupai gangguan gastrointestinal atau saluran kemih jinak (Kokori et al., 2025). Akibatnya, diagnosis sering tertunda hingga penyakit telah berkembang secara signifikan. Selain itu, hingga saat ini belum

tersedia metode skrining yang efektif dan tervalidasi untuk deteksi dini pada wanita asimtomatik. Meskipun pemeriksaan CA-125 dan ultrasonografi transvaginal banyak digunakan, keduanya memiliki keterbatasan dalam mendeteksi kanker ovarium stadium awal secara andal (Hong dam Ding, 2025; Rampes et al., 2022).

Dari sudut pandang biologis, HGSC, sebagai subtipe kanker ovarium epitel yang paling umum, dikenal karena proliferasinya yang cepat, diseminasi peritoneal dini, dan instabilitas genomik intrinsik. Tumor-tumor ini sering berasal dari epitel tuba falopi distal dan memiliki mutasi TP53 yang khas, yang berkontribusi terhadap perilaku klinisnya yang agresif dan prognosis yang buruk (Cheng Z et al., 2024). Karena ovarium terletak jauh di dalam rongga pelvis, tumor dapat tumbuh cukup besar sebelum menimbulkan gejala yang jelas, sehingga sering menunda presentasi klinis (Xiao et al., 2024).

Analisis kesintasan hidup menunjukkan prognosis yang buruk, dengan 60,1% pasien meninggal, 50,6% akibat penyakit, 30,5% mengalami progresivitas, dan 33,1% mengalami kekambuhan. Kondisi ini mencerminkan agresivitas kanker ovarium dan kebutuhan akan biomarker yang lebih andal untuk diagnosis dini, stratifikasi risiko, dan pemantauan terapi. Sebagian besar kasus terdiagnosis pada stadium lanjut, dengan survival lima tahun >93% pada stadium awal, tetapi hanya sekitar 20% pada stadium lanjut. Hingga kini, belum ada biomarker tunggal dengan sensitivitas dan spesifisitas yang memadai. Strategi diagnostik masih mengandalkan kombinasi biomarker, gejala klinis, pencitraan, dan algoritme (Hong dan Ding., 2025). Pendekatan transkriptomik, proteomik, dan bioinformatika terus dikembangkan untuk menemukan biomarker baru, tetapi belum menunjukkan peningkatan substansial dibandingkan CA125 dan ultrasonografi transvaginal (Liu et al., 2021).

**Tabel 1. Karakteristik demografi dan klinis populasi penelitian**

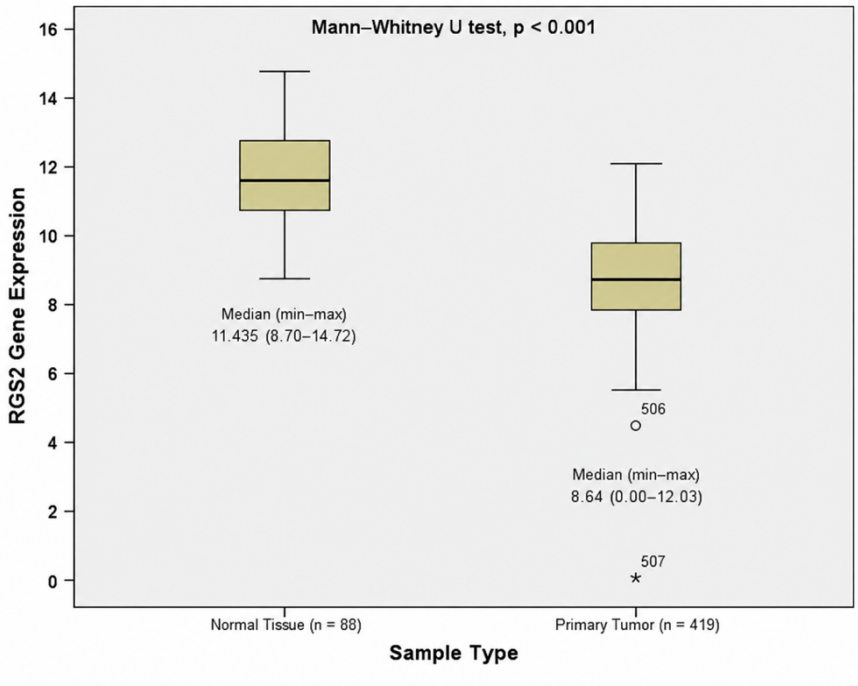
| Variabel | n (%) / Median (Min-Max) |
|---|---|
| **Usia** | 58 (30-87) |
| **Stadium** | |
| Awal | 1 (0.3) |
| Akhir | 305 (99,1) |
| **Jenis Sampel** | |
| Tumor Primer | 303 (98,4) |
| Tumor Rekuren | 5 (1,6) |
| **Derajat** | |
| G1 | 1 (0,3) |
| G2 | 37 (12,0) |
| G3 | 260 (84,4) |
| G4 | 1 (0,3) |
| Gx/b | 6 (1,9) |
| **Kesintasan Keseluruhan** | |
| Hidup | 123 (39.9) |
| Meninggal | 185 (60,1) |
| **Kesintasan Spesifik Penyakit** | |
| Hidup | 128 (41,6) |
| Meninggal | 156 (50,6) |
| **Interval Bebas Progresi** | |
| Progresi | 94 (30,5) |

| Variabel | n (%) / Median (Min-Max) |
|---|---|
| Tidak Progresi | 214 (69,5) |
| **Interval Bebas Penyakit** | |
| Tidak Relaps | 47 (15,3) |
| Relaps | 102 (33,1) |
| **Total** | **308** |

Keterangan: Persentase mungkin tidak berjumlah 100% karena beberapa variabel klinis memiliki nilai yang hilang dalam kumpulan data TCGA; Gx/b = informasi derajat histologis yang tidak terklasifikasi atau tidak tersedia dalam kumpulan data TCGA.

**RGS2 expression in normal tissue compared to primary ovarian tumor tissue**

Analisis ekspresi gen menunjukkan bahwa ekspresi RGS2 secara signifikan lebih rendah pada jaringan tumor ovarium primer (n = 419) dibandingkan dengan jaringan ovarium normal (n=88). Median tingkat ekspresi RGS2 adalah 11,435 (8,70–14,72) pada jaringan ovarium normal dan 8,64 (0,00–12,03) pada jaringan tumor primer, yang menunjukkan penurunan signifikan pada sampel tumor (p < 0,001), sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 1. Temuan ini selaras dengan bukti terkini yang menunjukkan bahwa RGS2 berfungsi sebagai penekan tumor dengan meregulasi negatif pensinyalan GPCR, sehingga memengaruhi proliferasi, migrasi, dan kesintasan sel (Xu et al., 2023; Yang et al., 2023). Mekanisme silencing epigenetik, seperti deasetilasi histon dan metilasi DNA, telah dikaitkan dengan penekanan ekspresi RGS2 pada sel kanker ovarium yang kemoresisten (Cacan, 2017). Ekspresi berlebih (overexpression) RGS2 menekan pensinyalan yang dimediasi GPCR yang terlibat dalam perkembangan kanker ovarium, yang semakin mendukung fungsi penekan tumornya (Xu et al., 2023; Yang et al., 2023).




**Gambar 1. Perbandingan ekspresi gen RGS2 antara jaringan ovarium normal dan jaringan tumor primer pada kanker ovarium. Perbedaan yang signifikan teramati pada ekspresi RGS2 antara kedua kelompok (p < 0,001)**

Namun, apakah penurunan ekspresi RGS2 secara langsung berperan dalam proses karsinogenesis atau justru merupakan konsekuensi dari perkembangan tumor masih

belum dapat dipastikan. Perlu diakui pula bahwa perbandingan antara sampel tumor TCGA dan jaringan normal GTEx dapat dipengaruhi oleh variabilitas teknis yang melekat pada dataset transkriptomik yang tersedia untuk publik. Studi fungsional menunjukkan bahwa rendahnya ekspresi RGS2 dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel dan berkontribusi terhadap resistensi terhadap terapi. Namun, signifikansi prognostiknya tampaknya bervariasi menurut jenis dan stadium tumor (McNabb et al., 2020).

**Ekspresi *RGS2* dan profil klinis pasien kanker ovarium**

Tabel 2 menyajikan distribusi karakteristik klinis berdasarkan tingkat ekspresi *RGS2*. Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara ekspresi *RGS2* dengan stadium FIGO (p = 1,000), derajat histologis (p = 1,000), maupun jenis sampel (p = 0,371). Meskipun terdapat kecenderungan ekspresi *RGS2* yang lebih rendah pada tumor derajat lebih tinggi dan stadium lebih lanjut, perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik.

Hasil ini mendukung anggapan bahwa penurunan regulasi RGS2 mungkin merupakan peristiwa molekuler dini dalam tumorigenesis, dan bukan penentu agresivitas penyakit. Berbeda dengan kanker payudara, di mana ekspresi RGS2 berhubungan secara signifikan dengan derajat tumor (Wang et al., 2018), penelitian ini tidak menemukan hubungan serupa pada kanker ovarium. Demikian pula, Hu et al. (2021) mengidentifikasi anggota famili RGS lain, seperti RGS10 dan RGS16, namun bukan *RGS2*, sebagai yang berhubungan dengan stadium tumor pada kanker ovarium.

**Tabel 2. Distribusi stadium, derajat, dan jenis sampel berdasarkan tingkat ekspresi gen *RGS2* pada pasien kanker ovarium**

| Variabel | | Ekpresi RGS2 Expression | | | | *Nilai p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Tinggi | | Rendah | | |
| | | n | % | n | % | |
| **Stadium*** | Awal | 1 | 0,3 | 0 | 0,0 | 1,000 |
| | Akhir | 152 | 49,4 | 153 | 49,7 | |
| **Derajat**** | G1 | 1 | 0,3 | 0 | 0,0 | 1,000 |
| | G2 | 19 | 6,17 | 18 | 5,9 | |
| | G3 | 132 | 42,9 | 128 | 41,6 | |
| | G4 | 0 | 0,0 | 1 | 0,3 | |
| | Gx/b | 1 | 0,3 | 5 | 1,6 | |
| **Jenis Sampel*** | Tumor Primer | 153 | 49,7 | 150 | 48,7 | 0,371 |
| | Tumor Rekuren | 1 | 0,3 | 4 | 1,3 | |

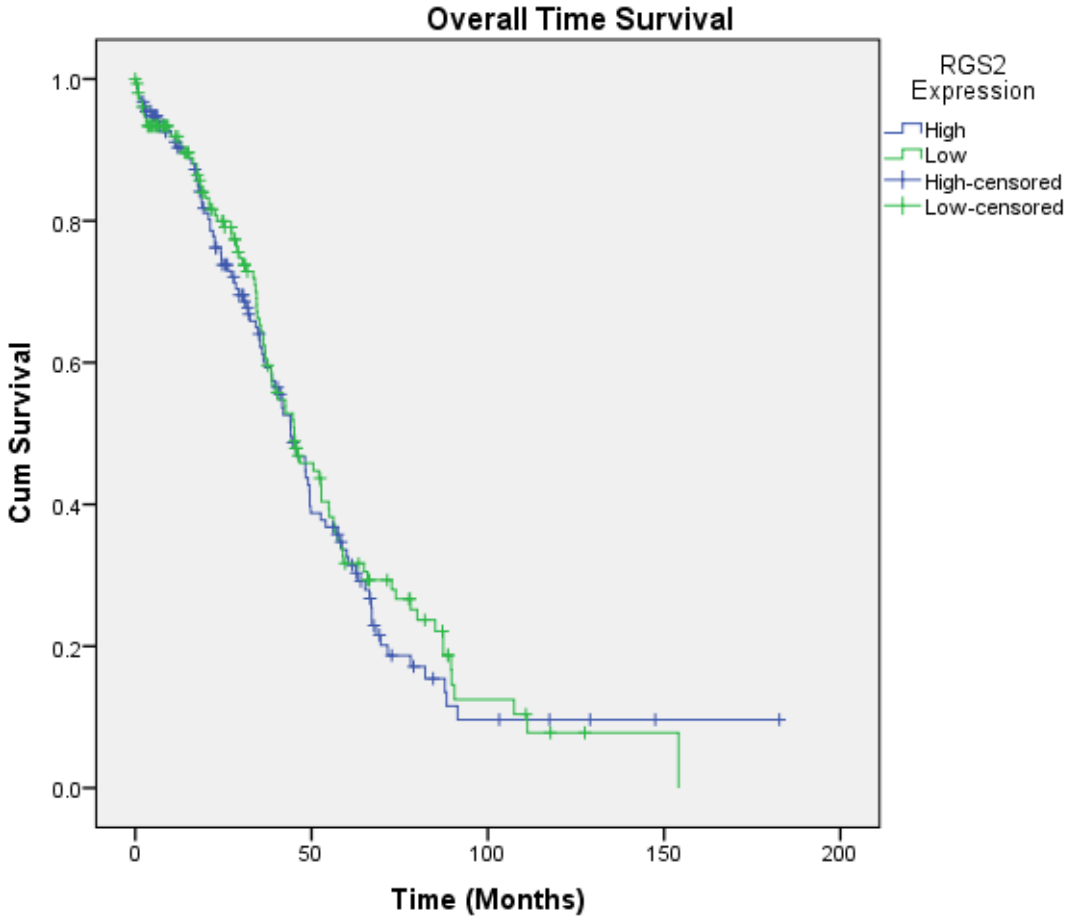
Keterangan:
* = Analisis menggunakan uji eksak Fisher
** = Uji dilakukan menggunakan Uji Kolmogorov-smirnov

**Ekspresi gen *RGS2* dan prognosis pasien kanker ovarium**

Analisis Kaplan-Meier (Gambar 2) menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan pada kesintasan keseluruhan antara pasien dengan ekspresi *RGS2* tinggi dan rendah (kesintasan 5 tahun: 36% vs. 38%, p > 0,05). Temuan ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa ekspresi *RGS2* mengalami penurunan regulasi pada kanker payudara, kanker kolorektal, dan kanker ovarium serosa derajat tinggi (high-grade serous ovarian cancer/HGSOC), serta bahwa penurunan

ekspresi RGS2 berhubungan dengan kesintasan keseluruhan yang lebih buruk (Ihlow et al., 2022; Liu et al., 2023; Yang et al., 2023). Pada kanker payudara dan HGSOC, ekspresi RGS2 yang rendah dikaitkan dengan perilaku tumor yang lebih agresif dan kesintasan yang lebih singkat, terutama pada subkelompok tanpa penyakit residual atau tumor stadium awal. Demikian pula, pada kanker kolorektal, kadar RGS2 yang rendah diidentifikasi sebagai faktor prognostik buruk yang independen.

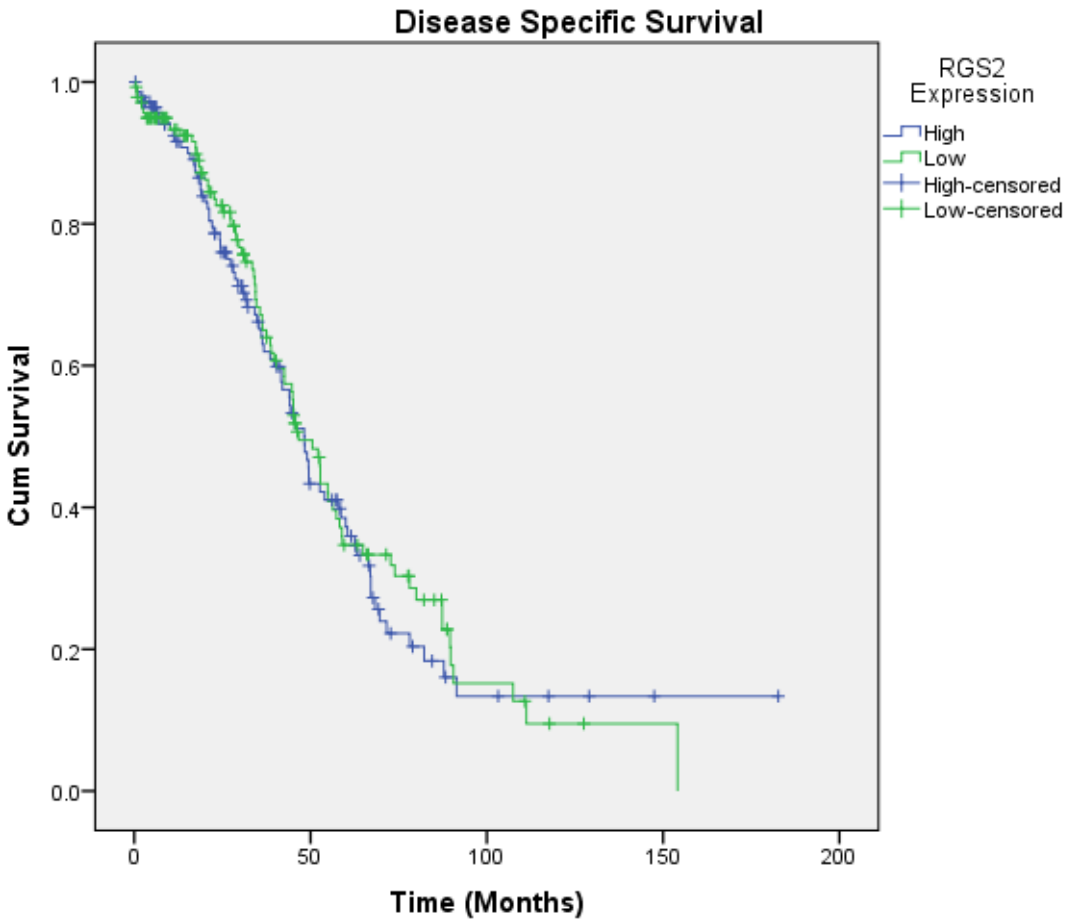
Perbedaan antara hasil-hasil tersebut dan temuan pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh perbedaan subtipe tumor, desain penelitian, heterogenitas populasi, atau konteks molekuler tempat RGS2 menjalankan fungsinya. Ada pula kemungkinan bahwa dampak RGS2 terhadap prognosis menjadi lebih terlihat pada kondisi klinis tertentu, seperti kemoresistensi atau status mutasi BRCA, yang tidak dinilai dalam kohort tidak terstratifikasi pada penelitian ini (Pan dan Xie, 2017).




**Gambar 2. Kurva Kaplan-Meier Kesintasan Keseluruhan Berdasarkan Ekspresi Gen *RGS2***

Demikian pula, kesintasan spesifik penyakit (Gambar 3) tidak berbeda secara signifikan antara kelompok ekspresi *RGS2* tinggi dan rendah (DSS 5 tahun: 38% vs. 34%, $p > 0,05$). Temuan ini menunjukkan bahwa ekspresi *RGS2* mungkin bukan penanda prognostik yang andal untuk DSS pada populasi kanker ovarium yang tidak terstratifikasi. Hasil ini berbeda dari penelitian Jiang et al. (2010), yang melaporkan bahwa penurunan ekspresi *RGS2* berhubungan secara signifikan dengan kesintasan spesifik penyakit yang lebih buruk pada kanker kolorektal. Perbedaan tersebut mungkin mencerminkan perbedaan biologi tumor, subtipe molekuler, dan konteks klinis, yang

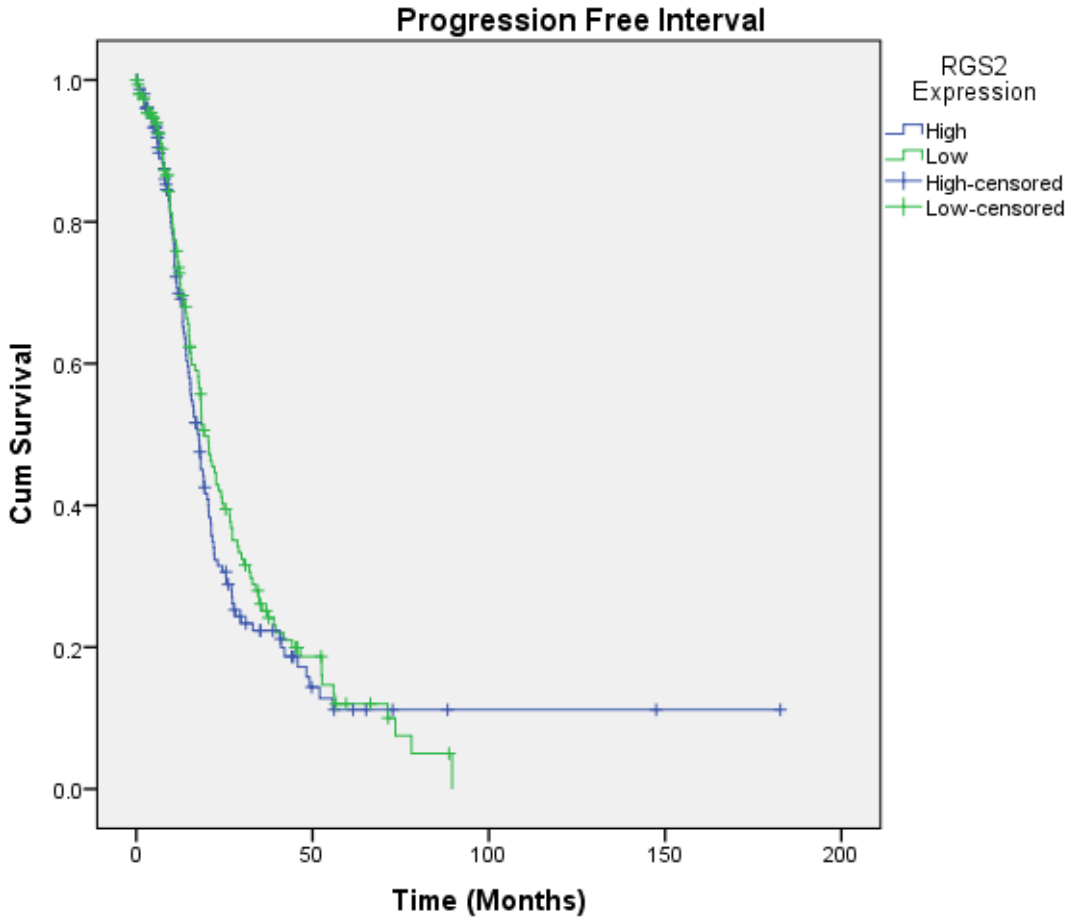
mengindikasikan bahwa peran prognostik *RGS2* dapat bersifat spesifik menurut jenis kanker.




**Gambar 3. Kurva Kaplan-Meier Kesintasan Spesifik Penyakit Berdasarkan Ekspresi Gen *RGS2***

Pada penelitian ini, pasien dengan ekspresi *RGS2* rendah menunjukkan interval bebas progresi 5 tahun yang sedikit lebih baik, yaitu 15%, dibandingkan 12% pada pasien dengan ekspresi tinggi. Namun, perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$), yang mengindikasikan tidak adanya nilai prognostik yang jelas dari ekspresi *RGS2* dalam memprediksi progresi penyakit (Gambar 4). Temuan ini berbeda dari yang dilaporkan oleh Ihlow et al. (2022), yang menunjukkan bahwa ekspresi protein *RGS2* yang rendah berhubungan dengan kesintasan bebas progresi yang lebih buruk pada kanker ovarium serosa derajat tinggi (HGSOC), khususnya pada pasien dengan stadium FIGO yang lebih rendah dan tanpa beban tumor residual. Meskipun penelitian ini tidak menunjukkan hubungan yang signifikan antara ekspresi mRNA *RGS2* dengan interval bebas progresi (PFI), temuan ini berbeda dengan penelitian Ihlow et al. (2022), yang melaporkan dampak negatif yang signifikan dari ekspresi protein *RGS2* yang rendah terhadap PFI, khususnya pada pasien dengan stadium FIGO yang lebih rendah dan tanpa beban tumor residual. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh perbedaan tingkat analisis biologis. Analisis pada penelitian ini didasarkan pada data ekspresi mRNA, sedangkan Ihlow et al. (2022) memeriksa *RGS2* pada tingkat protein. Perbedaan semacam ini bukan hal yang jarang terjadi, karena kadar mRNA tidak selalu berkorelasi langsung dengan kelimpahan protein akibat berbagai mekanisme regulasi pascatranskripsi dan translasi (Buccitelli dan Selbach, 2020). Hal ini menegaskan

perlunya studi integratif transkriptomik-proteomik untuk sepenuhnya mengungkap peran fungsional *RGS2* dalam progresi kanker ovarium.

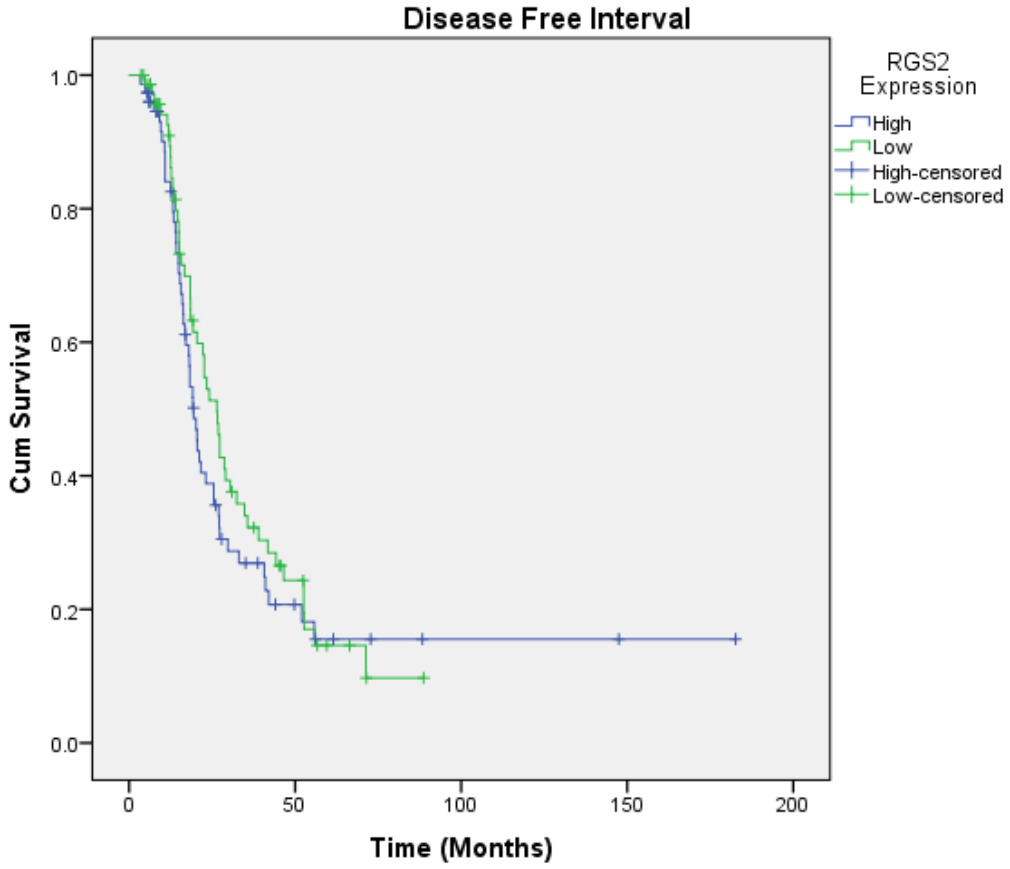



**Gambar 4. Kurva Kaplan-Meier Interval Bebas Progresi Berdasarkan Ekspresi Gen *RGS2***

Analisis interval bebas penyakit (disease-free interval/DFI) dilakukan untuk mengevaluasi hubungan antara ekspresi gen *RGS2* dan risiko rekurensi pada pasien kanker ovarium. Kurva Kaplan-Meier (Gambar 5) menunjukkan bahwa probabilitas kumulatif 5 tahun untuk tetap bebas rekurensi adalah sekitar 15% pada kelompok ekspresi *RGS2* rendah, dibandingkan 14% pada kelompok ekspresi tinggi. Meskipun kelompok ekspresi rendah tampak menunjukkan kesintasan bebas rekurensi yang sedikit lebih baik dalam jangka pendek, perbedaan antar-kelompok tersebut tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$).

Temuan ini menunjukkan bahwa ekspresi *RGS2* tidak secara signifikan memengaruhi kemungkinan rekurensi penyakit pada kanker ovarium. Meskipun *RGS2* telah dikaitkan dengan pengaturan proliferasi sel, migrasi, dan jalur pensinyalan yang dimediasi GPCR (Xu et al., 2023; Yang et al., 2023), kegunaan prognostiknya untuk memprediksi relaps tumor tetap terbatas dalam kohort ini. Tidak adanya hubungan yang signifikan secara statistik ini mungkin menunjukkan bahwa rekurensi pada kanker ovarium lebih kuat dipengaruhi oleh faktor klinis dan molekuler lain, termasuk penyakit residual setelah pembedahan sitoreduktif, status mutasi BRCA, respons terhadap kemoterapi berbasis platinum, dan defisiensi rekombinasi homolog (homologous recombination deficiency/HRD) (Hong dan Ding, 2025; Cheng Z et al., 2024).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa silencing epigenetik pada anggota famili RGS, termasuk *RGS2* dan *RGS10*, dapat berkontribusi terhadap resistensi terapi dan progresi penyakit (Cacan, 2017). Namun, efek-efek ini mungkin tidak secara langsung tercermin pada risiko rekurensi tanpa konteks tambahan, seperti paparan pengobatan atau subtipe tumor. Sebagai contoh, pada kanker ovarium serosa derajat tinggi. Xu et al. (2023) melaporkan bahwa penurunan ekspresi *RGS2* berkorelasi dengan resistensi platinum, yang secara tidak langsung dapat memengaruhi angka rekurensi. Meskipun demikian, hubungan tersebut tidak tampak nyata pada populasi pasien yang lebih luas dan tidak terstratifikasi yang dinilai dalam penelitian ini.




**Gambar 5. Kurva Kaplan-Meier Interval Bebas Penyakit Berdasarkan Ekspresi Gen *RGS2***

Secara keseluruhan, temuan pada penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi *RGS2* saja tidak cukup untuk dijadikan biomarker mandiri dalam memprediksi rekurensi jangka panjang pada pasien kanker ovarium. Investigasi lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah *RGS2* memiliki nilai prediktif dalam subtipe molekuler tertentu atau bila dikombinasikan dengan biomarker lain.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi gen *RGS2* secara signifikan lebih rendah pada jaringan kanker ovarium dibandingkan dengan jaringan ovarium normal, yang menunjukkan bahwa penurunan ekspresi *RGS2* dapat merepresentasikan

perubahan molekuler yang konsisten dan berhubungan dengan kanker ovarium. Ekspresi diferensial ini menunjukkan bahwa penurunan regulasi *RGS2* dapat berkaitan dengan perubahan molekuler yang teramati selama perkembangan kanker ovarium. Namun, tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi *RGS2* dengan indikator klinis, seperti derajat tumor, stadium penyakit, atau prognosis pasien. Tidak adanya signifikansi prognostik ini mengindikasikan bahwa *RGS2* saja mungkin bukan biomarker yang andal untuk memprediksi keparahan atau luaran penyakit pada kanker ovarium. Temuan ini menegaskan perlunya investigasi lebih lanjut melalui studi klinis prospektif yang melibatkan populasi pasien yang lebih besar dan lebih beragam. Penelitian selanjutnya perlu mempertimbangkan pengintegrasian analisis ekspresi *RGS2* dengan klasifikasi subtipe molekuler dan data respons pengobatan untuk lebih memahami perannya dalam biologi kanker ovarium serta potensinya sebagai target terapeutik.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih yang tulus kepada The Cancer Genome Atlas (TCGA) dan platform UCSC Xena atas akses terbuka terhadap kumpulan data genomik dan klinis yang digunakan dalam penelitian ini. Apresiasi juga disampaikan kepada institusi dan kontributor data yang terlibat dalam menghasilkan dan memelihara sumber daya berharga tersebut. Penelitian ini tidak menerima hibah khusus dari lembaga pendanaan, baik dari sektor publik, komersial, maupun nirlaba.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Para penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan

## DAFTAR PUSTAKA

Buccitelli, C., Selbach, M., 2020. mRNAs, proteins and the emerging principles of gene expression control. Nature Reviews Genetics 21, 630–644. https://doi.org/10.1038/s41576-020-0258-4

Cacan, E., 2017. Epigenetic regulation of RGS2 (Regulator of G-Protein Signaling 2) in chemoresistant ovarian cancer cells. Journal of Chemotherapy 29, 173–178. https://doi.org/10.1080/1120009X.2016.1277007

Cheng, L., Xia F., Li, Z., Shen, C., Yang, Z., Hou, H., Sun, S., Feng, Y., Yong, X., Tian, X., Qin, H., Yan, W., Shao, Z., 2023. Structure, function and drug discovery of GPCR signaling. Molecular Biomedicine 4, 1-39. https://doi.org/10.1186/s43556-023-00156-w

Cheng, Z., Ennis, D.P., Lu, B., Mirza, H.B., Sokota, C., Kaur, B., Singh, N., Saux, O.L., Russo, G., Giannone, G., Tookman, L. A., Krell, J., Barnes, C., McDermott, J., McNeish, IA., 2024. The genomic trajectory of ovarian high grade serous carcinoma is determined in STIC lesions. The Journal of Pathology 264, 42-52. https://doi.org/10.1002/path.6322

De Vitis, L.A., Larson, M.C., Atkinson, H.J., Block, M.S., Cliby, W.A., Couch, F.J., Oberg, A.N., 2026. Long-term survival in high-grade serous ovarian cancer compared with the general US population: A 30-year landmark analysis. JCO Oncology Advances 3, 1-18. https://doi.org/10.1200/oa-25-00142

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D.M., Piñeros, M., Znaor, A., Bray, F., 2021. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International Journal of Cancer, 149, 778–789. https://doi.org/10.1002/ijc.33588

Hanahan, D., 2022. Hallmarks of cancer: New dimensions. Cancer Discovery 12, 31–46. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059

Heximer, S.P., Lim, H., Bernard, J.L., Blumer, K.J., 2001. Mechanisms governing subcellular localization and function of human RGS2. Journal of Biological Chemistry 276, 14195–14203. https://doi.org/10.1074/jbc.M009942200

Hong, M-K., Ding, D-C., 2025. Early diagnosis of ovarian cancer: a comprehensive review of the advances, challenges, and future directions. Diagnostics 15, 1-21. https://doi.org/10.3390/diagnostics15040406

Hu, Y., Zheng, M., Wang, S., Gao, L., Gou, R., Liu, O., Dong, H., Li, X., Lin, B.,. 2021. Identification of a five-gene signature of the RGS gene family with prognostic value in ovarian cancer. Genomics 113, 2134–2144. https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.04.012

Ihlow, J., Monjé, N., Hoffmann, I., Bischoff, P., Sinn, B.V., Schmitt, W.D., Kunze, C.A., Darb-Esfahani, S., Kulbe, H., Braicu, E.L., Sehouli, J., Denkert, C., Horst, D., Taube, E.T., 2022. Low expression of RGS2 promotes poor prognosis in high-grade serous ovarian cancer. Cancers 14, 1-17. https://doi.org/10.3390/cancers14194620

Jiang, Z., Wang, Z., Xu, Y., Wang, B., Huang, W., Cai, S., 2010. Analysis of RGS2 expression and prognostic significance in stage II and III colorectal cancer. Bioscience Reports 30, 383–390. https://doi.org/10.1042/BSR20090129

Kokori, E., Aderinto, N., Olatunji, G., Abraham, I.C., Komolafe, R., Ukoaka, B., Samuel, O., Ezenwoba, C., Anyachebelu, E.K., 2025. Machine learning use in early ovarian cancer detection. Discover Medicine 2, 1-31. https://doi.org/10.1007/s44337-025-00260-6

Lappano, R., Maggiolini, M., 2023. Role of the G protein-coupled receptors in cancer and stromal cells: From functions to novel therapeutic perspectives. Cells 12, 1-6. https://doi.org/10.3390/cells12040626

Ledermann, J.A., Gulu, X.M., Amant, F., Cancin, N., Davidson, B., Fotopoulou, C., González-Martin, A., Gourley, C., Leary, A., Lorusso, D., Banerjee, S., Chiva, L., Cibula, D., Colombo, N., Croce, S., Eriksson, A.G., Falandry., 2024. ESGO–ESMO–ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. Annals of Oncology 35, 248–266. https://10.1016/j.annonc.2023.11.015

Li, L., Xu, Q., Tang, C., 2023. RGS proteins and their roles in cancer: Friend or foe?. Cancer Cell Internasional 23, 1-12. https://doi.org/10.1186/s12935-023-02932-8

Liu, S., Wu, M., Wang, F., 2021. Research progress in prognostic factors and biomarkers of ovarian cancer. Journal of Cancer 12, 3976–3996. https://doi.org/10.7150/jca.47695

Lumpp, T., Stößer, S., Fischer, F., Hartwig, A., Köberle, B., 2024. Role of epigenetics for the efficacy of cisplatin. International Journal of Molecular Sciences 25, 1-21. https://doi.org/10.3390/ijms25021130

Matsuo, K., Chen, L., Klar, M., Roman, L.D., Sood, A., Gershenson, D.M., Wright, J.D., 2024. Primary cytoreduction and survival for patients with less-common epithelial ovarian cancer. JAMA Network Open 7, 1-6. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.17775

McNabb, H.J., Zhang, Q., Sjögren, B., 2020. Emerging roles for regulator of G protein signaling 2 in (patho)physiology. Molecular Pharmacology 98, 751–760. https://doi.org/10.1124/molpharm.120.000111

Pan, Z., Xie, X., 2017. BRCA Mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. Oncotarget 8, 97657–97670. https://doi.org/10.18632/oncotarget.18280

Perez-Fidalgo, J.A., Galvez-Montosa, F., Guerra, E.M., Madariaga, A., Manzano, A., Martin-Lorente, C., Rubio-Pérez, M.J., Alarcón, J., Barretina-Ginesta, M.P., Gaba, L., 2024. SEOM–GEICO clinical guideline on epithelial ovarian cancer. Clinical and Translational Oncology 26, 2758-2770. https://10.1007/s12094-024-03531-3

Rampes, S., Bolina, A., Choy, S-P., 2022. Early diagnosis of symptomatic ovarian cancer in primary care in the UK: Opportunities and challenges. Primary Health Care Research & Development 23, 1-7. https://doi.org/10.1017/S146342362200041X

Surveillance Research Program. 2026. Surveillances, Epidemiology and Results (SEER) Program. National Cancer Institute.

Wang, C., Ya, Q., Cao, Y., Tan, J., Wang, F., Jiang, J., Cao, Y., 2018. Downregulation of regulator of G protein signaling 2 expression in breast invasive carcinoma of no special type: Clinicopathological associations and prognostic relevance. Oncology Letters 15, 213-220. https://doi.org/10.3892/ol.2017.7351

Xiao, L., Li, H., Jin, Y., 2024. Automated early ovarian cancer detection system based on bioinformatics. Scientific Reports 14, 1-10. https://doi.org/10.1038/s41598-024-71863-9

Xu, Q., Yao, M., Tang, C., 2023. RGS2 and female common diseases: A guard of women's health. Journal of Translational Medicine 21, 1-14. https://doi.org/10.1186/s12967-023-04462-3

Yang, C., Zhang, X., Yang, Y., Lian, F., Sun, Z., Huang, Y., Shen, W., 2023. Function and regulation of RGS family members in solid tumours: A comprehensive review. Cell Communication and Signaling 21, 1-15. https://doi.org/10.1186/s12964-023-01334-7