

**PERBEDAAN INDEKS MITOSIS PEWARNAAN *PHOSPHORYLATED HISTONE 3* DAN INDEKS PROLIFERASI KI67 PADA *SMOOTH MUSCLE TUMOR OF UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL* DENGAN LEIOMIOMA**

**TESIS**



**YULIZA ARIANI  
NIM. 2250312202**

Pembimbing :

Dr.dr. Yenita, M.Biomed,Sp.PA,Subsp.Kv.R.M(K)

Dr. dr. Henny Mulyani, M. Biomed, Sp.PA

**PROGRAM STUDI PATOLOGI ANATOMI PROGRAM SPESIALIS  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2026**

**PERBEDAAN INDEKS MITOSIS PEWARNAAN *PHOSPHORYLATED HISTONE 3* DAN INDEKS PROLIFERASI KI67 PADA *SMOOTH MUSCLE TUMOR OF UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL* DENGAN LEIOMIOMA**

**ABSTRAK**

**Yuliza Ariani**

**Latar Belakang:** Tumor mesenkimal otot polos uterus, terdiri atas leiomioma, *smooth muscle tumour of uncertain malignant potential of the uterine corpus* (STUMP), dan leiomiosarkoma. Tantangan diagnostik tumor otot polos uterus yaitu untuk mendiagnosis STUMP, serta Leiomioma subtype tertentu yang menyerupai keganasan. Akurasi hitung mitosis menjadi salah satu permasalahan penegakan diagnosis STUMP. Permasalahan diagnostik ini memengaruhi manajemen tatalaksana. Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) direkomendasikan untuk meningkatkan akurasi hitung mitosis. Pemeriksaan IHK Ki67 telah digunakan untuk menilai proliferasi sel dan tereksresi pada hampir semua fase siklus sel. Imunohistokimia *Phosphorylated Histone 3* (PHH3), yang lebih eksklusif ditemukan pada fase G2 dan mitosis siklus sel, direkomendasikan sebagai marka yang lebih spesifik untuk hitung mitosis. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan indeks mitosis pewarnaan PHH3 dan indeks proliferasi Ki67 pada STUMP dengan leiomioma.

**Metode:** Penelitian analitik *cross sectional* pada total 12 kasus kelompok STUMP dan 12 kasus kelompok leiomioma, yang memenuhi kriteria inklusi dan didiagnosis antara periode tahun 2023-2025 di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. M. Djamil Padang. Ekspresi PHH3 dan Ki67 dievaluasi menggunakan pemeriksaan IHK, setelah dilakukan reevaluasi slaid *hematoxylin eosin* (HE) untuk dilanjutkan pemeriksaan IHK. Sel yang dikategorikan positif PHH3 dan Ki67 jika memperlihatkan pewarnaan coklat pada inti. Indeks mitosis PHH3 dinyatakan berdasarkan total skor hitung mitosis pada 10 lapangan pandang besar (LPB) dan indeks proliferasi Ki-67 dinyatakan berdasarkan persentase per-1000 sel yang positif, serta dikonversikan ke dalam bilangan desimal (rasio). Analisis bivariat yaitu uji perbandingan rerata indeks mitosis pada slaid HE, PHH3, serta indeks proliferasi Ki67 pada STUMP dan leiomioma, serta uji rerata indeks mitosis PHH3 dibandingkan HE pada kelompok STUMP dan leiomioma, dilakukan dengan *Independent sample T-test* atau uji *Mann Whitney* (nilai  $p < 0,05$ ). **Hasil:** Indeks mitosis PHH3 lebih tinggi pada STUMP dibandingkan dengan leiomioma, sehingga terdapat perbedaan bermakna secara statistik ( $p < 0,001$ ). Indeks proliferasi Ki67 lebih tinggi pada STUMP dibandingkan dengan leiomioma, sehingga terdapat perbedaan bermakna secara statistik ( $p < 0,001$ ). Indeks mitosis PHH3 dibandingkan sediaan HE baik pada STUMP ( $p = 0,18$ ), maupun leiomioma ( $p = 0,09$ ) tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik. **Kesimpulan:** Pemeriksaan IHK PHH3 dan Ki67 dapat menjadi alat bantu diagnostik untuk akurasi hitung mitosis dan indeks proliferasi sel pada STUMP dengan leiomioma. Pemeriksaan IHK PHH3 dapat meminimalisir variabilitas *interobserver* terutama pada leiomioma subtype histologis yang mencurigakan untuk keganasan atau pada visualisasi figur mitosis yang meragukan.

**Kata Kunci:** STUMP, Leiomioma, indeks mitosis PHH3, indeks proliferasi Ki67

# DIFFERENCES IN THE PHOSPHORYLATED HISTONE 3 STAINING MITOSIS INDEX AND THE KI-67 PROLIFERATION INDEX IN SMOOTH MUSCLE TUMORS OF UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL AND LEIOMYOMAS

## ABSTRACT

Yuliza Ariani

**Background:** Uterine smooth muscle tumors include leiomyomas, smooth muscle tumors of uncertain malignant potential of the uterine corpus (STUMP), and leiomyosarcomas. The diagnostic challenge with uterine smooth muscle tumors lies in distinguishing STUMP and also certain leiomyoma subtypes that mimic malignancy. The accuracy of mitosis counting is one of the challenges in establishing a diagnosis of STUMP. This diagnostic issue affects treatment. Immunohistochemistry (IHC) is recommended to improve the accuracy of mitosis counting. Ki67 IHC has been used to assess cell proliferation and is expressed in nearly all phases of the cell cycle. Phosphorylated Histone 3 (PHH3) immunohistochemistry, which is more exclusively found in the G2 phase and mitosis of the cell cycle, is recommended as a more specific marker for mitotic count. This study aims to analyze the differences in the PHH3 staining mitotic index and the Ki67 proliferation index in STUMP compared to leiomyoma.

**Methods:** A cross-sectional analytical study of a total of 12 cases in the STUMP group and 12 cases in the leiomyoma group, that met the inclusion criteria and were diagnosed between 2023 and 2025 at the Anatomical Pathology Laboratory of Dr. M. Djamil General Hospital in Padang. PHH3 and Ki67 expression was evaluated using IHC, following re-evaluation of hematoxylin-eosin (HE) slides prior to IHC testing. Cells were classified as PHH3 and Ki67 positive if they exhibited brown staining in the nucleus. The PHH3 mitotic index was calculated based on the total mitotic count in 10 high-power fields (HPF), and the Ki-67 proliferation index was calculated based on the percentage of positive cells per 1,000 cells, converted into a decimal ratio. Bivariate analysis—specifically, a comparison of the mean mitotic index on HE and PHH3 slides, as well as the Ki-67 proliferation index in STUMP and leiomyoma, and a comparison of the mean PHH3 mitotic index versus HE in the STUMP and leiomyoma groups—was performed using an independent samples t-test or the Mann-Whitney U test ( $p < 0.05$ ).

**Results:** The PHH3 mitotic index was higher in STUMP than in leiomyoma, indicating a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ). The Ki67 proliferation index was higher in STUMP than in leiomyoma, indicating a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ). There was no statistically significant difference in the PHH3 mitotic index compared to HE preparations in either STUMP ( $p = 0.18$ ) or leiomyoma ( $p = 0.09$ ).

**Conclusion:** PHH3 and Ki67 IHC testing can serve as diagnostic tools to improve the accuracy of mitotic count and cell proliferation index in STUMP and leiomyoma. PHH3 IHC testing can minimize interobserver variability, particularly in leiomyomas with histological subtypes suspicious for malignancy or in cases of questionable mitotic figure visualization.

**Keywords:** STUMP, Leiomyoma, PHH3 mitotic index, Ki67 proliferation index