

## Ανοικτής Πρόσβασης | ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

## Η Συμβολή της γονιδιακής ενίσχυσης του *MDM2* στη διαφοροδιάγνωση των λιποσαρκωμάτων: κλινική πράξη σε τριτοβάθμια μονάδα παροχής υπηρεσιών υγείας

Αλεξάνδρα Παπακώστα<sup>1,2,\*</sup>, Λουΐζα Μαχαίρα<sup>1</sup>, Αναστάσιος Κυριαζόγλου<sup>3</sup>,  
Δήμητρα Μιχάλη<sup>4</sup>, Γεώργιος Αγρογιάννης<sup>5</sup>, Ελένη Ρίζου<sup>1</sup>,  
Μαρία Βενετίκου<sup>2</sup>, Νικόλαος Θαλασσινός<sup>2</sup>, Φραγκίσκη Ανθούλη-  
Αναγνωστοπούλου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Γενετικής, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα, Ελλάδα

<sup>2</sup>Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων,

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα, Ελλάδα

<sup>3</sup>Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αττικών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα,

Ελλάδα

<sup>4</sup>Γενικό Νοσοκομείο Βενιζέλειο Πανάειο, Ηράκλειο Κρήτης, Ελλάδα

<sup>5</sup>1ο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα,

Ελλάδα

\*υπεύθυνη για την αλληλογραφία συγγραφέας: Αλεξάνδρα Παπακώστα, Διστόμου 17, Νέο Ηράκλειο Αττικής, 14121, Ελλάδα. Τηλ.: +30-6945131440. email: [aldapapakosta@yahoo.com](mailto:aldapapakosta@yahoo.com)

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Τα σαρκώματα των μαλακών μορίων είναι μια ετερογενής ομάδα όγκων με σημαντικές διαγνωστικές προκλήσεις. Η γονιδιακή ενίσχυση του ογκογονιδίου *MDM2* εμφανίζεται σε συγκεκριμένους τύπους λιποσαρκωμάτων και ανιχνεύεται κυρίως με γενετικές μεθόδους. **Σκοπός:** Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται η δυνατότητα αξιοποίησης της γονιδιακής επέκτασης του γονιδίου *MDM2* στην κλινική πράξη για όγκους μαλακών μορίων. **Μεθοδολογία:** Πραγματοποιήθηκε ανάλυση 55 δειγμάτων όγκων μεσεγχυματογενούς προέλευσης με τη μέθοδο φθορίζοντος υβριδισμού (FISH) και τη χρήση ενδεδειγμένων ιχνηθετών για το γονίδιο *MDM2*. Στη συνέχεια τα αποτελέσματα της γενετικής ανάλυσης συγκρίθηκαν με αυτά της ανοσοϊστοχημείας (IHC), όπου αυτά ήταν διαθέσιμα στην αρχική ιστολογική διάγνωση. **Αποτελέσματα:** Στα 22 από τα 55 δείγματα (40% των περιπτώσεων) διαπιστώθηκε γονιδιακή ενίσχυση του *MDM2*, στα 14 εκ των οποίων παρατηρήθηκε υψηλού βαθμού γονιδιακή ενίσχυση και στα υπόλοιπα 8 μέτριου βαθμού. Στην πλειονότητα των περιστατικών υπήρξε συμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων (IHC, FISH). **Συμπέρασμα:** Η εύρεση γονιδιακής ενίσχυσης του *MDM2* με τη μέθοδο FISH φαίνεται, με βάση τα αποτελέσματα, να αποτελεί αξιόπιστο διαγνωστικό δείκτη σε συγκεκριμένους τύπους μεσεγχυματογενών όγκων του λιπώδους ιστού και για το λόγο αυτό προτείνεται ως συμπληρωματικό στοιχείο της μορφολογικής εξέτασης και της κλασικής ανοσοϊστοχημείας, ιδίως σε περιπτώσεις με αμφίβολα αποτελέσματα.

### ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

λιποσαρκώματα, διαφοροδιάγνωση, γονιδιακή ενίσχυση του *MDM2*, FISH, ανοσοϊστοχημεία

#### Βιβλιογραφική παραπομπή του άρθρου στην ελληνική

**βιβλιογραφία:** Παπακώστα Α., Μαχαίρα Λ., Κυριαζόγλου Α., Μιχάλη Δ., Αγρογιάννης Γ., Ρίζου Ε., Βενετίκου Μ., Θαλασσινός Ν., Ανθούλη - Αναγνωστοπούλου Φ.: Η συμβολή της γονιδιακής ενίσχυσης του *MDM2* στη διαφοροδιάγνωση των λιποσαρκωμάτων: κλινική πράξη σε τριτοβάθμια μονάδα παροχής υπηρεσιών υγείας *Επιθεώρηση Κλιν. Φαρμακολ. Φαρμακοκίνητ.* 43: 1-11 (2025).  
DOI: [10.61873/LYWV1613](https://doi.org/10.61873/LYWV1613)



**Copyright:** © 2025 Οι συγγραφείς  
Το άρθρο αυτό είναι ανοικτής πρόσβασης (open access) και δημοσιεύθηκε βάσει των όρων και των προϋποθέσεων που ορίζει η άδεια [Creative Commons Attribution \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ιστολογική ταξινόμηση: Τα σαρκώματα μαλακών μορίων (ΣΜΜ) είναι μια ετερογενής ομάδα συμπαγών όγκων με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης. Τα λιποσαρκώματα συνιστούν την πιο συχνή νεοπλασία των ΣΜΜ στους ενήλικες και, σύμφωνα με την πιο πρόσφατη ταξινόμηση των μεσεγγυματογενών νεοπλασιών από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO 2020), περιλαμβάνονται στην πρώτη βασική κατηγορία και αναφέρονται ως όγκοι του λιπώδους ιστού [1,2]. Επίσης, διακρίνονται σε υποκατηγορίες διαφορετικής βιολογικής συμπεριφοράς, πρόγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης, συνήθως αναπτύσσονται στα άκρα και στην οπισθοπεριτοναϊκή κοιλότητα και η κατηγοριοποίησή τους βασίζεται στη μορφολογία τους καθώς και στα ανοσοϊστοχημικά και γενετικά χαρακτηριστικά τους [3].

Η ακριβής διαφοροποίηση ανάμεσα στα καλοήγη λιπώματα και στα α) άτυπα λιπώματα (Atypical Lipomatous Tumor-ALT) μεσαίας κακοήθειας, β) καλά διαφοροποιημένα λιποσαρκώματα (Well Differentiated Liposarcomas-WDLPS) υψηλής κακοήθειας και γ) αποδιαφοροποιημένα λιποσαρκώματα (Dedifferentiated Liposarcomas-DDLPS) υψηλής κακοήθειας, αποτελεί διαγνωστική πρόκληση, ιδίως όταν πρόκειται για δείγματα βιοψίας ή για όγκους με ασαφή μορφολογικά χαρακτηριστικά.

Τα WDLPS, τα οποία αποτελούν τον πιο κοινό υπότυπο όγκων του λιπώδους ιστού (40%-45%), πολλές φορές εμφανίζουν κοινά μορφολογικά χαρακτηριστικά με καλοήγη λιπώδεις όγκους και, αντίστοιχα, τα DDLPS μπορεί να περιλαμβάνουν αποδιαφοροποιημένες ιστολογικά περιοχές, οι οποίες προσομοιάζουν μορφολογικά με αντίστοιχες περιοχές σαρκωμάτων υψηλής κακοήθειας [4-6]. Ένα επιπλέον πρόβλημα, που δυσχεραίνει τη διάγνωση, είναι το γεγονός ότι η αρχική προσέγγιση του όγκου γίνεται συνήθως με παρακέντηση, με αποτέλεσμα την περιορισμένη ποσότητα του προς ανάλυση δείγματος [5].

Μηχανισμοί ογκογένεσης στα σαρκώματα: Η γενετική αστάθεια συνδέεται άμεσα με την ογκογένεση [7]. Συνήθης μηχανισμός της γενετικής αστάθειας είναι η πρόκληση μη φυσιολογικών γενετικών αλλαγών κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η γονιδιακή επέκταση ή ενίσχυση (gene amplification), δηλαδή η δημιουργία πολλαπλών αντιγράφων ενός γονιδίου μέσω αντίστοιχου πολλαπλασιασμού της DNA αλληλουχίας του, που αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς με τους οποίους ένα αρχικά φυσιολογικό γονίδιο, ρυθμιστικό φυσιολογικών κυτταρικών λειτουργιών (όπως, για παράδειγμα, πολλαπλασιασμού ή

διαφοροποίησης) «παρεκκλίνει» και μετατρέπεται σε ογκογονίδιο που προκαλεί νεοπλασματική εξαλλαγή.

Αποτέλεσμα της γονιδιακής ενίσχυσης σε μοριακό επίπεδο είναι ο σχηματισμός εξωχρωμοσωμικών μορίων DNA (ecDNAs), ενώ σε κυτταρογενετικό επίπεδο η γονιδιακή ενίσχυση γίνεται ορατή με την εμφάνιση μικρών, διπλών μικροχρωμοσωμάτων, γνωστά ως Double Minutes (DMs), με μέγεθος από 50kb έως 5 Mb, χωρίς κεντρομερίδιο ή τελομερή. Τα DMs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νεοπλασίας, καθώς σχετίζονται συχνά με την αυξημένη έκφραση ογκογονιδιακών προϊόντων που επάγουν τη νεοπλασματική εξαλλαγή. Τα ecDNAs ενισχύουν τη γονιδιακή έκφραση και την προαγωγή της νεοπλασματικής ετερογένειας, όπως έχει καταδειχθεί από πρόσφατες μελέτες, καθώς είναι φορείς ογκογονιδίων και ανοσορρυθμιστικών γονιδίων, ιδιότητες οι οποίες σχετίζονται με την επιταχυνόμενη εξέλιξη του νεοπλασματος και την ανάπτυξη ανθεκτικότητας στις αντικαρκινικές θεραπείες [8-12].

Όσον αφορά στους μεσεγγυματογενείς όγκους, έχει αποδειχτεί ότι το γενετικό προφίλ της ομάδας WDLPS/DDLPS και των ALTS, χαρακτηρίζεται από ενίσχυση γονιδίων που εδράζονται στην περιοχή 12q13-15 (για παράδειγμα τα γονίδια *CDK4*, *STAT6*, *DDIT3*, *GLI1*) και, κυρίως, από την ενίσχυση του γονιδίου *MDM2* (Mouse Double Minute 2 homolog) [13,14]. Η ενίσχυση των γονιδίων *MDM2* και *CDK4* μπορεί να ανιχνευθεί σε διάφορα μεσεγγυματογενή και μη μεσεγγυματογενή νεοπλασματα. Αυτή η παράλληλη γονιδιακή ενίσχυση (*MDM2* και *CDK4*) σε διαφορετικού ιστολογικού τύπου νεοπλασματα, παρότι δεν βοηθά ιδιαίτερα στη διαγνωστική παθολογοανατομική εκτίμηση, μπορεί να συμβάλλει στον εντοπισμό πιθανών θεραπευτικών στόχων [15]. Επιπλέον, η γονιδιακή ενίσχυση του *MDM2* [16] και η αλληλεπίδρασή του με το p53 και άλλα μόρια σηματοδότησης [17] διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην εξέλιξη της νεοπλασίας, αφού μέσω τέτοιου είδους μηχανισμών ένα καλά διαφοροποιημένο λιποσάρκωμα δύναται να εξελιχθεί σε αδιαφοροποίητο [18,19]. Η γονιδιακή ενίσχυση συγκεκριμένων γονιδίων είναι κοινός γενετικός μηχανισμός που σχετίζεται με την ογκογένεση σε διάφορες κατηγορίες νεοπλασιών, όπως, για παράδειγμα, αιματολογικές κακοήθειες (*MYC* σε OML και *GPC5* σε λεμφώματα), καρκίνος μαστού (*ERBB2*), καρκίνος εντέρου (*EGFR*), ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (*COLEC10*) και γλοιοβλάστωμα (*MDM2* και *NMYC*). Ειδικά για τα καρκινώματα έχουν ήδη αναπτυχθεί φάρμακα με στοχευμένες θεραπείες [12]. Μέχρι στιγμής, η θεραπευτική αντιμετώπιση των WDLPS/DDLPS

και των ALTS περιορίζεται κατά κύριο λόγο στη χειρουργική εκτομή με στόχο τη ριζική αφαίρεση του όγκου, ενώ η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία αποτελούν συμπληρωματικές θεραπευτικές επιλογές [20]. Μελέτες σε ασθενείς θετικούς για την ύπαρξη γονιδιακής ενίσχυσης του *MDM2* αναφέρουν αυξημένη πιθανότητα απομακρυσμένων μεταστάσεων, καθώς και αντοχή στα φάρμακα, μειωμένη, δηλαδή, ανταπόκριση σε θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Τα παραπάνω ευρήματα καθιστούν αναγκαία τη διεπιστημονικότερη και εκτενέστερη μελέτη του συγκεκριμένου γενετικού δείκτη, όχι μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς, αλλά πολύ περισσότερο για να κατανοηθούν καλύτερα οι νεοπλασματικές διεργασίες στα σαρκώματα και να εντοπιστούν νέοι θεραπευτικοί στόχοι για αποτελεσματικότερη θεραπεία [21,22]. Στην εργασία των Riskjell και συνεργατών, σε ασθενείς με ΣΜΜ, αναφέρεται ότι οι αναστολές του *MDM2* έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα [23].

Σε αυτό το πλαίσιο, στόχος μας στην παρούσα εργασία ήταν να διερευνήσουμε την παρουσία γονιδιακής ενίσχυσης του *MDM2* σε μεσεγχυματογενείς όγκους και τη συσχέτισή της με τον ακριβή ιστολογικό τύπο καθώς και την πιθανή τροποποίηση της αρχικής διάγνωσης.

## 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η συνήθης εργαστηριακή πρακτική για ανίχνευση γονιδιακής ενίσχυσης και υπερέκφρασης του *MDM2* διενεργείται στοχευμένα με μοριακές και ανοσοϊστοχημικές μεθόδους αντίστοιχα.

Συγκεκριμένα, για τη γονιδιακή ενίσχυση χρησιμοποιείται ευρέως η μοριακή κυτταρογενετική μεθοδολογία του φθορίζοντος υβριδισμού (FISH: Fluorescent In Situ Hybridization) και η μοριακή τεχνική της ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (Q-PCR: Quantitative Polymerase Chain Reaction). Όσον αφορά στην υπερέκφραση του *MDM2*, χρησιμοποιείται ευρύτατα η κλασική ανοσοϊστοχημεία (IHC: Immunohistochemistry).

Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται η συμβολή της μεθόδου FISH στη διαφοροδιάγνωση των λιπосαρκωμάτων στην κλινική πράξη. Για το σκοπό αυτό, όγκοι μαλακών μορίων αναλύθηκαν με την τεχνική FISH για παρουσία γονιδιακής ενίσχυσης του ογκογονιδίου *MDM2* και τα αποτελέσματα συσχέτιστηκαν με την παθολογοανατομική έκθεση, όπου αυτή ήταν διαθέσιμη. Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής (αριθμός πρωτοκόλλου: 43382/02-06-2021) και από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο

Άγιος Σάββας» (αριθμός πρωτοκόλλου: 26696/φ.448/8-11-2019). Η μελέτη ήταν αναδρομική και για το λόγο αυτό δεν απαιτήθηκε έντυπο συγκατάθεσης ασθενών μετά από ενημέρωση.

Πραγματοποιήθηκε γενετική ανάλυση για ύπαρξη γονιδιακής επέκτασης του γονιδίου *MDM2* σε 55 περιστατικά όγκων μαλακών μορίων, τα οποία προέρχονταν από Τριτοβάθμια και Πανεπιστημιακά Νοσηλευτικά Ιδρύματα της Ελλάδας.

Διενεργήθηκε γενετική ανάλυση με τη μέθοδο FISH σε τομές από δείγματα, μονιμοποιημένα σε φορμόλη και εγκλεισμένα σε παραφίνη (FFPE: Formalin Fixed Paraffin Embedded) μετά από παραπρομπί παθολογοανατόμου, χωρίς να υπάρχει η ιστολογική έκθεση.

Το αντιδραστήριο που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση ήταν το ZytoLight® SPEC *MDM2/CEN12* Dual Color Probe, αποτελούμενο από ιχνηθέτες ειδικούς για το γονίδιο *MDM2* στην περιοχή 12q15, σημασμένους με πράσινο φθοριόχρωμα και εσωτερικούς ιχνηθέτες μάρτυρες, ειδικούς για τους alpha δορυφόρους της περιοχής 12p11.1-q11 του κεντρομεριδίου του χρωμοσώματος 12, σημασμένους με κόκκινο φθοριόχρωμα. Η διαδικασία που εφαρμόστηκε βασίστηκε στο προτεινόμενο πρωτόκολλο της προμηθεύτριας εταιρείας των αντιδραστηρίων (ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Germany), προσαρμοσμένη κατά περίπτωση από το εργαστήριό μας με τροποποιήσεις όσον αφορά το χρόνο αποπαραφίνωσης, την πέψη των ιστών και το χρόνο υβριδισμού. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν τομές από φυσιολογικό ιστό ως αρνητικά δείγματα εσωτερικού ελέγχου.

### 2.1. Περιγραφή διαδικασίας

Αντιπροσωπευτικές τομές 2-4μm από το υλικό βιοψίας επιστρώθηκαν σε αντικειμενοφόρες πλάκες και σημάνθηκε, στην πλειονότητα των δειγμάτων, από έμπειρο/-η παθολογοανατόμο η προς εξέταση περιοχή. Οι τομές μονιμοποιήθηκαν σε κλίβανο 60°C για 12-16 ώρες. Η προεπεξεργασία των τομών έγινε σύμφωνα με το Zytolight FISH-Tissue Implementation Kit. Οι τομές θερμάνθηκαν στους 70°C, αποπαραφινώθηκαν σε ξυλόλη, ενυδατώθηκαν σε σειρά διαβαθμισμένων διαλυμάτων αλκοολών και ξεπλύθηκαν με απεσταγμένο νερό. Στη συνέχεια οι πλάκες τοποθετήθηκαν σε υδατόλουτρο, στους 98°C, σε προθερμασμένο διάλυμα της εταιρείας (Heat Pretreatment Solution Citric), ξεπλύθηκαν με απεσταγμένο νερό και αφέθηκαν να στεγνώσουν στο περιβάλλον. Ακολούθησε η πέψη των τομών, με σκοπό να επιτευχθούν η διαπερατότητα του κυτταροπλάσματος και του πυρήνα στον ιχνηθέτη και η

ευκολότερη πρόσδεσή του στις αναζητούμενες αλληλουχίες DNA. Ο χρόνος παραμονής στην πεψίνη κυμαινόταν από 3 έως 10 λεπτά, ανάλογα με το πάχος της τομής και τις συνθήκες μονιμοποίησης. Κατόπιν οι τομές ξεπλύθηκαν και πάλι με απεσταγμένο νερό, αφυδατώθηκαν σε μία σειρά διαβαθμισμένων διαλυμάτων αλκοολών κι έμειναν να στεγνώσουν στον αέρα. Ακολούθησε προσθήκη 10μl του ιχνηθέτη (probe) *MDM2/CEN12*, κάλυψη με καλυπτρίδα και στεγανοποίηση, ταυτόχρονη αποδιάταξη του ιχνηθέτη και του δείγματος σε θερμαινόμενη πλάκα, στους 75°C για 10 λεπτά και στη συνέχεια υβριδοποίηση στους 37°C για 16 ώρες. Την επόμενη μέρα οι αντικειμενοφόρες πλάκες ξεπλύθηκαν, με το παρεχόμενο από την εταιρεία διάλυμα, με σκοπό την απομάκρυνση της περίσσειας του ιχνηθέτη. Αφυδατώθηκαν με την διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω και ακολούθησε εφαρμογή της αντιχρώσης DAPI/Antifade (Prolong Gold Antifade Reagent with DAPI). Οι πλάκες μετά από επώαση μίας ώρας στο σκοτάδι μπορούσαν να αναλυθούν στο μικροσκόπιο φθορισμού Zeiss AxioPlan (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Germany) εξοπλισμένο με: i) τα κατάλληλα φίλτρα: DAPI (μπλε), FITC (πράσινο σήμα) και Spectrum Orange (κόκκινο σήμα) και ii) το ISIS, σύστημα ψηφιακής απεικόνισης και λογισμικού (MetaSystems Hard and Software GmbH, Altlüßheim, Germany). Σε κάθε περιστατικό μετρήθηκαν και αξιολογήθηκαν τουλάχιστον 80 κύτταρα, τα οποία δεν αλληλοεπικάλυπτονταν (για αποφυγή ψευδώς θετικού αποτελέσματος) και είχαν σήματα υβριδισμού τόσο για το υπό εξέταση γονίδιο (πράσινο) όσο και για τον εσωτερικό μάρτυρα (κόκκινο).

## 2.2. Ερμηνεία Αποτελεσμάτων

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από την προαναφερόμενη διαδικασία, όσον αφορά καταρχάς την ύπαρξη ή μη γονιδιακής ενίσχυσης (θετικά/αρνητικά) και κατά δεύτερο το βαθμό (μέτριο/υψηλό), όπου υπήρχε ενίσχυση, πραγματοποιήθηκε με βάση τα παρακάτω κριτήρια:

α) απουσία γονιδιακής ενίσχυσης, αν ο λόγος σημάτων *MDM2/CEN12* ήταν  $\leq 2$

β) ύπαρξη γονιδιακής ενίσχυσης, αν ο λόγος σημάτων *MDM2/CEN12* ήταν  $>2$  και ειδικότερα:

i) «μετρίου βαθμού» (+) γονιδιακή ενίσχυση, αν πλέον του 15% των εξετασθέντων πυρήνων είχε πενταπλάσια έως δεκαπλάσια σήματα (πράσινο) για το γονίδιο *MDM2* σε σχέση με τα σήματα (κόκκινο) του εσωτερικού μάρτυρα και

ii) «υψηλού βαθμού» (++) γονιδιακή ενίσχυση, αν πλέον του 15% των εξετασθέντων πυρήνων είχε παραπάνω από δεκαπλάσια σήματα του γονιδίου σε σχέση με τον μάρτυρα.

Η ανάλυση έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Κυτταρογενετιστών (ECA 2012) [24].

## 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη αναλύθηκαν με τη μέθοδο FISH συνολικά 55 δείγματα ασθενών, 32 ανδρών (58,2%) και 23 (41,8%) γυναικών, για ύπαρξη γονιδιακής ενίσχυσης του *MDM2*. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται και οι ηλικιακές ομάδες των ασθενών, όπου ήταν διαθέσιμες.

Πίνακας 1. Ηλικιακή κατανομή ασθενών (N=55)

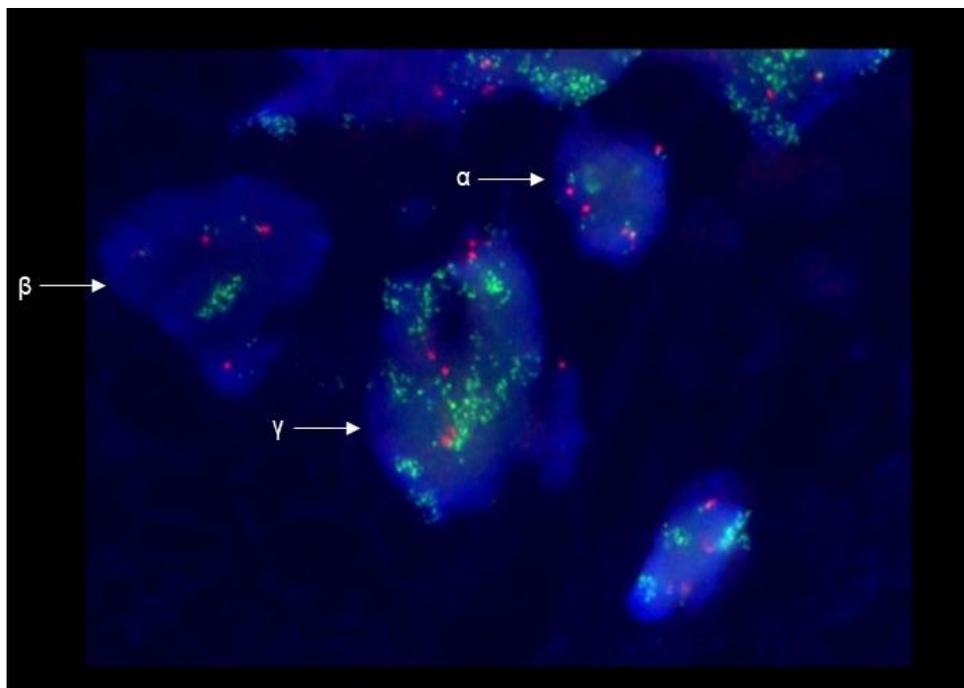
Ηλικία Ασθενών	Πλήθος (%)
12-25	4 (7,3%)
26-40	3 (5,4%)
41-55	13 (23,6%)
56-70	15 (27,3%)
70-85	10 (18,2%)
Μη διαθέσιμη πληροφορία	10 (18,2%)

Από τα 55 δείγματα, 30 ήταν αρνητικά (54,5%) και 22 θετικά (40%), ενώ σε 3 δείγματα (5,5%) δεν κατέστη δυνατό να εξαχθεί ασφαλές αποτέλεσμα λόγω αδυναμίας υβριδοποίησης της υπό εξέταση περιοχής (Πίνακας 2).

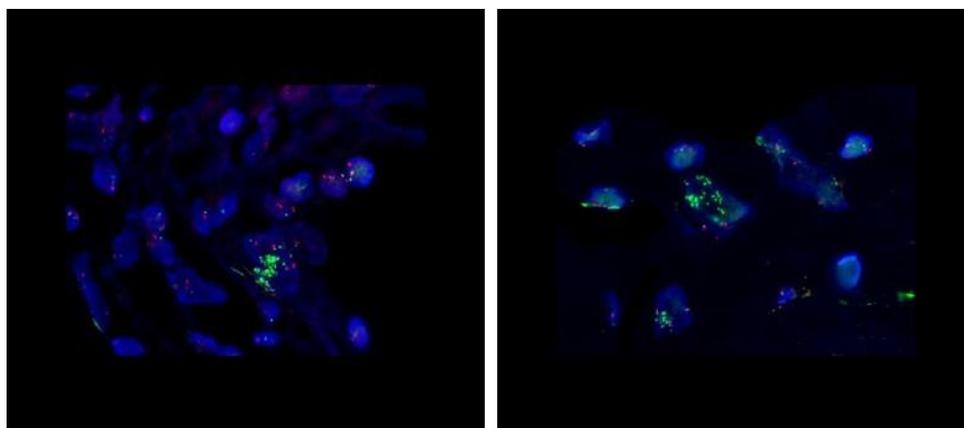
Από τα 22 θετικά δείγματα, τα 14 (63,6%) εμφάνισαν υψηλού βαθμού και τα 8 (36,3%) μετρίου βαθμού γονιδιακή ενίσχυση (Πίνακας 3, Εικόνες 1-2).

Πίνακας 2. Αποτελέσματα ανάλυσης δειγμάτων με FISH (N=55) και IHC (N=27)

Αποτέλεσμα Εξέτασης Είδος Εξέτασης	Αποτέλεσμα Εξέτασης			Σύνολο Δειγμάτων
	Θετικό	Αρνητικό	Χωρίς αποτέλεσμα	
FISH <i>MDM2</i>	22 (40,0%)	30 (54,5%)	3 (5,5%)	55 (100%)
IHC <i>MDM2</i>	15 (55,6%)	11 (40,7%)	1 (3,7%)	27 (100%)



**Εικόνα 1.** Υβριδισμός *MDM2* γονιδίου (α) χωρίς γονιδιακή ενίσχυση, (β) με μετρίου βαθμού γονιδιακή ενίσχυση και (γ) με υψηλού βαθμού γονιδιακή ενίσχυση.



**Εικόνα 2.** Υβριδισμός *MDM2* γονιδίου: διακρίνονται κύτταρα χωρίς γονιδιακή ενίσχυση και κύτταρα με μέτριο και υψηλό βαθμό γονιδιακής ενίσχυσης.

**Πίνακας 3.** Συνολικά αποτελέσματα της ανάλυσης FISH για γονιδιακή ενίσχυση του *MDM2* (N=55)

Αποτελέσματα Γονιδιακής Ενίσχυσης <i>MDM2</i>	Αριθμός Δειγμάτων
Αδυναμία εξαγωγής αποτελέσματος	3 (5,5%)
Αρνητικό για ανίχνευση γονιδιακής ενίσχυσης	30 (54,5%)
Μέτριου βαθμού γονιδιακή ενίσχυση	8 (14,5%)
Υψηλού βαθμού γονιδιακή ενίσχυση	14 (25,5%)

Όπως ήδη αναφέρθηκε, δεν υπήρχε παθολογοανατομική έκθεση διαθέσιμη για όλα τα δείγματα. Συγκεκριμένα, ιστολογικά αποτελέσματα υπήρχαν διαθέσιμα μόνο για τα 30 από τα 55 περιστατικά που αναλύθηκαν με τη μέθοδο FISH, στα οποία περιλαμβάνονταν 7 ALTS, 8 DDLPS, 2 WDLPS, 1 οστεοσάρκωμα, 1 ατρακτοκυτταρικό αδιαφοροποίητο σάρκωμα, 1 πλειόμορφο λίπωμα, 1 πλειόμορφος άτυπος

λιπωματώδης όγκος, 1 μύξωμα, 1 ινολιπώδης όγκος, 1 λιποσάρκωμα και 6 λιπώματα. Τα αποτελέσματα της γενετικής ανάλυσης για τα περιστατικά που υπήρχαν πλήρη εργαστηριακά δεδομένα (ιστολογικά / ανοσοϊστοχημικά και γενετικά) συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4.** Σύνοψη ιστολογικών, γενετικών (FISH) και ανοσοϊστοχημικών (IHC) αποτελεσμάτων (N=30)

Τύπος σαρκώματος	Αποτέλεσμα με FISH	Αποτέλεσμα με IHC
Αποδιαφοροποιημένο Λιποσάρκωμα	+	+
Αποδιαφοροποιημένο Λιποσάρκωμα	-	+
Αποδιαφοροποιημένο Λιποσάρκωμα	+	μη διαθέσιμο
Αποδιαφοροποιημένο Λιποσάρκωμα	+	μη διαθέσιμο
Αποδιαφοροποιημένο Λιποσάρκωμα	+	μη διαθέσιμο
Άτυπος Λιπωματώδης Όγκος	+	+
Άτυπος Λιπωματώδης Όγκος	+	+
Άτυπος Λιπωματώδης Όγκος	+	+
Άτυπος Λιπωματώδης Όγκος	+	+
Άτυπος Λιπωματώδης Όγκος	+	-
Άτυπος Λιπωματώδης Όγκος	+	-
Άτυπος Λιπωματώδης Όγκος	-	+
Καλά Διαφοροποιημένο Λιποσάρκωμα	+	+
Καλά Διαφοροποιημένο Λιποσάρκωμα	+	+
Λίπωμα	-	-
Λίπωμα	-	μη διαθέσιμο
Λίπωμα	-	μη διαθέσιμο
Οστεοσάρκωμα ή Ινώδης Δυσπλασία	αδυναμία υβριδισμού	+
Ατρακτοκυτταρικό Αδιαφοροποίητο Σάρκωμα	-	-
Πλειόμορφο Λίπωμα	-	-
Πλειόμορφος Άτυπος Λιπωματώδης Όγκος	-	-
Ινολιπώδης Όγκος	-	-
Λιποσάρκωμα	αδυναμία υβριδισμού	+
Μύξωμα	-	μη αξιόπιστο αποτέλεσμα (+/-)

Για τα 26 (47,3%) από τα 55 συνολικά δείγματα ήταν διαθέσιμα και τα ανοσοϊστοχημικά δεδομένα για την παρουσία του *MDM2*. Από αυτά, τα 15 (57,7%) εμφάνισαν ενίσχυση του *MDM2* και 11 (42,3%) είχαν αρνητικό αποτέλεσμα (Πίνακας 2).

Υπήρξαν δύο περιστατικά που, ενώ το αποτέλεσμα της FISH έδειξε ότι υπήρχε γονιδιακή ενίσχυση του *MDM2*, το αποτέλεσμα της IHC ήταν αρνητικό και στις δύο περιπτώσεις. Οι ιστολογικές των συγκεκριμένων περιστατικών έδειξαν ότι επρόκειτο για περιπτώσεις ALTS.

Αντίθετα σε δύο άλλα περιστατικά, σε ένα DDLPS και σε ένα ALTS, αν και η εξέταση με IHC ήταν θετική για την παρουσία του *MDM2*, με τη

μέθοδο FISH δεν ανιχνεύθηκε αντίστοιχη γονιδιακή ενίσχυση.

Επίσης, σε ένα περιστατικό μυξώματος στο οποίο η IHC ήταν ασθενώς θετική σε μεμονωμένα κύτταρα, η FISH ήταν αρνητική.

#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ακριβής διάγνωση των μεσεγχυματογενών όγκων είναι καθοριστικής σημασίας για την εκτίμηση της πρόγνωσης της νόσου και την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης. Για τους όγκους του λιπώδους ιστού η εύρεση γενετικών δεικτών, οι οποίοι χρησι-

μπορούνται πλέον ευρύτατα για την ιστολογική ταξινόμησή τους (WHO 2020), ενισχύει και επικυρώνει τη διάγνωση.

Σε 18 από τα 27 περιστατικά του Πίνακα 4, όπου υπάρχει και η τελική παθολογοανατομική διάγνωση, υπάρχει πλήρης συμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων της IHC και της FISH για το *MDM2*, καθιστώντας και τους δύο αυτούς δείκτες χρήσιμους και αξιόπιστους σε περιπτώσεις προβλημάτων διαφοροδιάγνωσης και ιστολογικής κατάταξης, στις οποίες η μικροσκοπική εκτίμηση δεν επαρκεί. Μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η IHC και η FISH για το *MDM2* έχουν πολύ υψηλή συσχέτιση (ευαισθησία 92,7%, ειδικότητα 100%) και ότι αποτελούν εξαιρετικά χρήσιμα εργαλεία για τη διάκριση των DDLPS από άλλα αδιαφοροποίητα υψηλού βαθμού κακοήθειας σαρκώματα [25].

Στην παρούσα μελέτη υπήρξαν περιστατικά (~18% αυτών που διέθεταν αποτελέσματα IHC) με ασυμφωνία γενετικών και ανοσοϊστοχημικών αποτελεσμάτων. Πιθανά αίτια αυτής της ασυμφωνίας αποτελούν είτε α) τεχνικοί παράγοντες, όπως, για παράδειγμα, διαφορετική διαθέσιμη ποσότητα και ποιότητα του προς εξέταση ιστού ή β) βιολογικά φαινόμενα, για παράδειγμα, η γονιδιακή ενίσχυση να μη σχετίζεται απαραίτητα με γονιδιακή υπερέκφραση ή και το αντίστροφο, δηλαδή, η υπερέκφραση της *MDM2* πρωτεΐνης να μην οφείλεται απαραίτητα σε ενίσχυση του γονιδίου. Υπάρχουν μελέτες που τεκμηριώνουν τα παραπάνω, περί μη ικανοποιητικής συσχέτισης ανάμεσα στην ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της *MDM2* πρωτεΐνης και τη γονιδιακή ενίσχυση του *MDM2* σε κακοήθειες, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με φτωχή διαφοροποίηση ή περιπτώσεις στις οποίες η υπερέκφραση του *MDM2* δεν σχετίζεται με γονιδιακή ενίσχυση [5]. Επομένως, ορισμένα λιπোসαρκώματα διαγνώστηκαν ως καλά διαφοροποιημένα λιπোসαρκώματα (WDLPS) βασισμένα σε ιστοπαθολογικά και μορφολογικά κριτήρια, παρά την απουσία ενίσχυσης του *MDM2* [18].

Σε συνέχεια των παραπάνω παρατηρήσεων δημιουργείται ο προβληματισμός για το ποια από τις δύο μεθόδους ενδείκνυται σε περιπτώσεις με δυσκολία στην παθολογοανατομική εκτίμηση. Αν αποκλειστεί η ύπαρξη τεχνικών προβλημάτων της FISH, κατά την εφαρμογή των σχετικών εργαστηριακών πρωτοκόλλων, τα οποία συζητούνται παρακάτω, η γενετική ανάλυση υπερτερεί, διότι παρέχει τη δυνατότητα μικροσκοπικής εξέτασης κάθε πιθανού νεοπλασματικού κυττάρου ξεχωριστά. Επομένως, όταν το πλήθος των νεοπλασματικών κυττάρων είναι μικρό, για παράδειγμα σε φλεγμονώδεις όγκους, υπάρχει δυνατότητα απεικόνισης και μέτρησης μεμονωμένα κάθε κυττάρου. Στην ίδια κατεύθυνση είναι και τα αποτελέσματα μελετών όπως των Weaver

και συνεργατών [26], όπου διαπιστώνεται 100% ευαισθησία του *MDM2* στη διάκριση καλοήθων λιπωματωδών όγκων από WDLPS/DDLPs και επισημαίνεται ότι η ανίχνευση ενίσχυσης του *MDM2* με FISH αποτελεί μια πιο ευαίσθητη και ειδική συμπληρωματική μέθοδο σε σχέση με την IHC, για τη διάκριση των WDLPS από διάφορους καλοήθεις λιπωματώδεις όγκους, ιδίως σε δείγματα περιορισμένου ιστικού υλικού. Κατά παρόμοιο τρόπο, η μελέτη των Jour και συνεργατών [27] επιβεβαιώνει επίσης ευαισθησία ~99,8% με FISH.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή του γενετικού ελέγχου, κυρίως με FISH, μπορεί να αλλάξει τον ιστολογικό τύπο μεταβάλλοντας την αρχική διάγνωση, συμβάλλοντας έτσι στην ορθότερη θεραπευτική προσέγγιση στην κλινική πράξη καθώς και στη μείωση των τοπικών υποτροπών σε περιπτώσεις όπως τα WDLPS.

Άξιο επίσης αναφοράς είναι ένα περιστατικό άτυπου πλειόμορφου λιπωματώδους όγκου, όπου τόσο τα ανοσοϊστοχημικά όσο και τα γενετικά αποτελέσματα ήταν αρνητικά. Σε αυτή την ειδική ιστολογική κατηγορία πλειόμορφων όγκων η ανίχνευση ενίσχυσης/υπερέκφρασης του *MDM2* δεν ενδείκνυται καθώς αυτοί οι υπότυποι σπανίως εμφανίζουν θετικότητα. Το εύρημα αυτό συνάδει με βιβλιογραφικά δεδομένα [28].

Στην παρούσα μελέτη ο βαθμός γονιδιακής ενίσχυσης ποικίλει ανά περιστατικό, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Το κατά πόσο η υψηλή γονιδιακή ενίσχυση συνδέεται με αντίστοιχη αυξημένη επιθετική συμπεριφορά του όγκου, συνεχίζει να αποτελεί ερώτημα προς διερεύνηση. Αναφορές συνδέουν τους υψηλού βαθμού γονιδιακής ενίσχυσης όγκους με κακή πρόγνωση και με συχνότερη εμφάνιση τοπικών και απομακρυσμένων υποτροπών. Σε κάποιες μελέτες αναφέρεται ότι υψηλά επίπεδα ενίσχυσης *MDM2* (>38 αντίγραφα), συσχετίζονται με μειωμένο χρόνο μέχρι την υποτροπή του όγκου και ότι αυτό αποτελεί ένδειξη ότι ο βαθμός γονιδιακής ενίσχυσης του *MDM2* μπορεί να διαδραματίζει ρόλο στην κλινική έκβαση των DDLPS [29]. Άλλες μελέτες καταλήγουν σε διαφορετικό συμπέρασμα, ότι δηλαδή τα επίπεδα ενίσχυσης του *MDM2* δεν φαίνεται να έχουν προγνωστική σημασία [27].

Μελέτες συνδυαστικής ανάλυσης δύο γονιδίων (*MDM2*, *CDK4*), υποστηρίζουν ότι όγκοι με ενίσχυση του *MDM2* χωρίς ενίσχυση του *CDK4*, έχουν καλύτερη πρόγνωση και χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής. Στη μελέτη των Jour και συνεργατών [30], περιστατικά *MDM2* με  $\geq 20$  αντίγραφα συσχετίστηκαν με υποτροπή σε μονοπαραγοντική ανάλυση, όμως η συσχέτιση αυτή δεν διατηρήθηκε στην αντίστοιχη πολυπαραγοντική ανάλυση [27]. Τέλος, σύμφωνα με μελέτη των Chew και συνεργατών

γατών, προγνωστικοί παράγοντες για την κλινική έκβαση των ασθενών με WDLPS και DDLPS αποτελούν η ιστολογική ταξινόμηση και η πρωτοπαθής εντόπιση του όγκου, και όχι τα επίπεδα ενίσχυσης του *MDM2* [31].

Επιπρόσθετα, σε κανένα από τα λιπώματα δεν ανιχνεύθηκε γονιδιακή ενίσχυση ή υπερέκφραση του *MDM2*, γεγονός που συμβαδίζει με τη διεθνή βιβλιογραφία [32].

Σε 3 από τα 55 περιστατικά δεν κατέστη δυνατή η εξαγωγή αξιόπιστου αποτελέσματος με τη μέθοδο FISH λόγω αδυναμίας υβριδισμού. Σε τέτοιες περιπτώσεις και με δεδομένο ότι το πρωτόκολλο για την εφαρμογή FISH δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες, ειδικά αν έχουν γίνει οι απαραίτητες τροποποιήσεις και διορθώσεις σε κάθε εργαστήριο, τα αίτια της αποτυχίας θα πρέπει να αναζητούνται σε τεχνικά και μεθοδολογικά προβλήματα.

Όσον αφορά στα τεχνικά προβλήματα, ενδεικτικά αναφέρονται η όχι σωστή μονιμοποίηση, η ποιότητα της παραφίνης προκειμένου να επιτυγχάνονται ομοιόμορφες τομές, το μικρότερο ή μεγαλύτερο από το ενδεδειγμένο πάχος της προς υβριδοποίηση τομής, η ένταση της πρωτεολυτικής επεξεργασίας στην περιοχή υβριδισμού (υπερβολική πέψη μπορεί να καταστρέψει την πυρηνική μορφολογία, ενώ ανεπαρκής πέψη μπορεί να εμποδίσει τη διείσδυση του ιχνηθέτη ή να οδηγήσει σε ασθενή σήματα), ανεπαρκές ξέπλυμα της περισείας του ιχνηθέτη κλπ. Αυτού του είδους οι δυσκολίες ξεπερνιούνται με τροποποίηση των πρωτοκόλλων και προσαρμογή τους στις συνθήκες κάθε εργαστηρίου [33].

Τα μεθοδολογικά προβλήματα, τα οποία είναι επίσης σημαντικά, μπορεί να ευθύνονται για ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα. Η λανθασμένη επιλογή της προς υβριδισμό περιοχής στην τομή παραφίνης, για παράδειγμα, μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα, ενώ στο λανθασμένο καθορισμό κατώτατου θετικού ορίου (threshold) μπορούν να οφείλονται ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα.

Δεδομένου του ότι δεν υπάρχουν σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες [5], ο καθορισμός του ορθού κατώτατου θετικού ορίου πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα σε κάθε εργαστήριο, να ορίζεται και να επιβεβαιώνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα με διαδικασίες ελέγχου και με αρνητικούς και θετικούς μάρτυρες. Σε περίπτωση περιστατικών με οριακές τιμές, το αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιώνεται και με άλλη μεθοδολογία.

Όλα τα παραπάνω συνηγορούν στο συμπέρασμα ότι η χρήση του *MDM2* ως δείκτη διάγνωσης φαίνεται να είναι αποτελεσματική και αξιόπιστη. Όσον αφορά την πρόγνωση, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να ελεγχθεί η

αποτελεσματικότητά του και, συγκεκριμένα, αναδρομικές μελέτες που θα περιλαμβάνουν ανάλυση περισσότερων γενετικών δεικτών και σύγκριση των αποτελεσμάτων με την κλινική έκβαση του κάθε περιστατικού. Σε σχέση με τη θεραπευτική αντιμετώπιση, και ειδικότερα για τα DDLPS, η έρευνα για βελτιστοποίηση της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής νέων αναστολέων του *MDM2* είναι σε εξέλιξη με προοπτική να οδηγήσουν σε λιγότερο τοξικές και πιο αποτελεσματικές θεραπείες [34].

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η εύρεση γονιδιακής ενίσχυσης ή και υπερέκφρασης του *MDM2* φαίνεται να είναι αξιόπιστος δείκτης διαφοροδιάγνωσης ανάμεσα σε λιπώματα και σε άτυπους λιπωματώδεις όγκους, καλά διαφοροποιημένα και αποδιαφοροποιημένα λιποσάρκωματα.

Η ανίχνευση της γονιδιακής ενίσχυσης του *MDM2* με FISH ειδικών στόχων, εφόσον διενεργείται βάσει αυστηρών διαδικασιών, αποτελεί εξειδικευμένη μεθοδολογία που παρέχει μεγάλη ακρίβεια και συνιστάται ως συμπληρωματική μέθοδος σε περιστατικά των οποίων τα αποτελέσματα είναι αμφίβολα.

Η γονιδιακή ενίσχυση αποτελεί κεντρικό παράγοντα στη διαδικασία της καρκινογένεσης και της προόδου της νόσου, καθώς η υπερέκφραση των προϊόντων των «ενισχυμένων» γονιδίων συχνά οδηγεί σε ανάπτυξη φαρμακοαντοχής, γεγονός που ευνοεί τη διατήρηση και την εξέλιξη της νόσου. Ως εκ τούτου, καθίσταται προφανής η χρησιμότητα περαιτέρω έρευνας με σκοπό την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών ενίσχυσης του *MDM2* και άλλων ογκογονιδίων που ενέχονται στους μεσεγχυματογενείς όγκους, για το σχεδιασμό συνδυαστικών και στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων και την αξιοποίησή τους σε κλινικό επίπεδο μέσω της εξατομικευμένης θεραπείας.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τους Τεχνολόγους του Τμήματος Γενετικής του Νοσοκομείου ΓΑΟΝΑ «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ» και των Παθολογοανατομικών Εργαστηρίων από τα οποία προήλθαν τα δείγματα της παρούσας εργασίας για την πολύτιμη συμβολή τους στο προαναλυτικό στάδιο.

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

Received: 17 November 2025 | Accepted: 22 December 2025 |  
Published: 31 December 2025

Open Access | **RESEARCH REPORT**

## The contribution of *MDM2* gene amplification to the differential diagnosis of liposarcomas: clinical practice in a tertiary health care facility

Alexandra Papakosta<sup>1,2,\*</sup>, Louiza Machaira<sup>1</sup>,  
Anastasios Kyriazoglou<sup>3</sup>, Dimitra Michali<sup>4</sup>,  
Georgios Agrogiannis<sup>5</sup>, Eleni Rizou<sup>1</sup>,  
Maria Venetikou<sup>2</sup>, Nikolaos Thalassinos<sup>2</sup>,  
Fragiski Anthouli-Anagnostopoulou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Genetics, General Anti-cancer and Oncological Hospital of Athens "Agios Savvas," Athens, Greece

<sup>2</sup>Department of Biomedical Sciences, Faculty of Health and Welfare Sciences, Division of Medical Laboratories, University of West Attica, Athens, Greece

<sup>3</sup>Second Propaedeutic Department of Medicine, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>4</sup>General Hospital of Heraklion "Venizeleio Pananeio", Heraklion, Crete, Greece

<sup>5</sup>1st Pathological Anatomy Laboratory, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

\*corresponding author: Alexandra Papakosta, 17 Distomou str., Neo Iraklio, Attica, 14121, Greece; Tel.: +30-6945131440; e-mail: [aldapapakosta@yahoo.com](mailto:aldapapakosta@yahoo.com)

### ABSTRACT

**Background:** Soft tissue sarcomas represent a heterogeneous group of tumors with considerable diagnostic challenges. Gene amplification of the *MDM2* oncogene occurs in certain types of liposarcomas and is mainly detected through genetic methods. **Aim:** The present study investigates the potential clinical utility of *MDM2* gene amplification in the diagnostic work-up of soft tissue tumors. **Methodology:** An analysis of 55 mesenchymal tumor samples was performed using fluorescence in situ hybridization (FISH) with appropriate probes targeting the *MDM2* gene. Subsequently, the results of the genetic analysis were compared with immunohistochemistry (IHC) findings, where available in the initial histological diagnosis. **Results:** *MDM2* gene amplification was detected in 22 out of 55 samples (40% of cases), with 14 demonstrating high-level amplification and the remaining 8 showing intermediate-level amplification. In most of the cases, concordance was ascertained between the two methods (IHC and FISH). **Conclusion:** According to the findings, detection of *MDM2* amplification by FISH appears to be a reliable diagnostic marker for specific types of mesenchymal

tumors of adipocytic origin. To this end, *MDM2* amplification by FISH is suggested to be applied as a complementary tool to morphological examination and classical immunohistochemistry, especially in cases with ambiguous results.

### KEYWORDS

liposarcomas, differential diagnosis, *MDM2* gene amplification, FISH, immunohistochemistry

**How to cite this article:** Papakosta A., Machaira L., Kyriazoglou A., Michali D., Agrogiannis G., Rizou E., Venetikou M., Thalassinos N., Anthouli-Anagnostopoulou F.: The contribution of *MDM2* gene amplification to the differential diagnosis of liposarcomas: clinical practice in a tertiary health care facility. *Epitheorese Klin. Farmakol. Farmakokinet.* 43: 1-11 (2025).  
DOI: [10.61873/LYWV1613](https://doi.org/10.61873/LYWV1613)



**Copyright:** © 2025 The author(s)

This is an open access article published under the terms and conditions of the [Creative Commons Attribution \(CC BY\) license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Sbaraglia M., Bellan E., Dei Tos A. P.: The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica - Journal of the Italian Society of Anatomic Pathology and Diagnostic Cytopathology.* 113(2): 70-84 (2020).  
DOI: [10.32074/1591-951X-213](https://doi.org/10.32074/1591-951X-213)
- Choi J. H., Ro J. Y.: The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities *Adv. Anat. Pathol.* 28(1): 44-58 (2021).  
DOI: [10.1097/PAP.000000000000284](https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000284)
- Schaefer I-M., Hornick J L.: Diagnostic Immunohistochemistry for Soft Tissue and Bone Tumors: An Update. *Advances In Anatomic Pathology* 25(6): 400-412 (2018).  
DOI: [10.1097/PAP.000000000000204](https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000204)
- Kimura H., Dobashi Y., Nojima T., Nakamura H., Yamamoto N., Tsuchiya H., et al.: Utility of fluorescence in situ hybridization to detect *MDM2* amplification in liposarcomas and their morphological mimics. *Int J Clin Exp Pathol.* 6(7): 1306-1316 (2013).
- Gambella A., Bertero L., Rondón-Lagos M., Verdun Di Cantogno L., Rangel N., Pitino C. et al.: FISH Diagnostic Assessment of *MDM2* Amplification in Liposarcoma: Potential Pitfalls and Troubleshooting Recommendations. *Int. J. Mol. Sci.* 24(2): 1342 (2023).  
DOI: [10.3390/ijms24021342](https://doi.org/10.3390/ijms24021342)

6. Laurino L., Furlanetto A., Orvieto E., Dei Tos A.P.: Well – differentiated liposarcoma (atypical lipomatous tumors). *Semin Diagn Pathol.* 18(4): 258-62 (2001).
7. Negrini S., Gorgoulis V., Halazonetis T.: Genomic instability — an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 11: 220–228 (2010).  
DOI: [org/10.1038/nrm2858](https://doi.org/10.1038/nrm2858)
8. Ilić M., Zaalberg I. C., Raaijmakers J. A., Medema R. H.: Life of double minutes: generation, maintenance, and elimination. *Chromosoma* 131(3): 107-125 (2022).  
DOI: [10.1007/s00412-022-00773-4](https://doi.org/10.1007/s00412-022-00773-4)
9. Yang Q. L., Xie Y., Qiao K., Stanley Lim J. Y., Wu S.: Modern biology of extrachromosomal DNA: A decade-long voyage of discovery. *Nature Cell Res.* 35:11–22 (2025).  
DOI: [org/10.1038/s41422-024-01054-8](https://doi.org/10.1038/s41422-024-01054-8)
10. Wu S., Bafna V., Chang H., Mischel P.: Extrachromosomal DNA: An Emerging Hallmark in Human Cancer. *Annual Review of Pathology : Mechanisms of Disease* Vol. 17: 367-386 (2022).  
DOI: [org/10.1146/annurev-pathmechdis-051821-114223](https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051821-114223)
11. Wu P., Liu Y., Zhou R., Liu L., Zeng H., Xiong F., Zhang S., *et al.*: Extrachromosomal Circular DNA: A New Target in Cancer. *Front Oncol.* 12: 814504 (2022).  
DOI: [10.3389/fonc.2022.814504](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.814504)
12. Tsiakanikas P., Athanasopoulou K., Darioti I. A., Agiassoti V. T., Theocharis S., Scorilas A. *et al.*: Beyond the Chromosome: Recent Developments in Decoding the Significance of Extrachromosomal Circular DNA (eccDNA) in Human Malignancies. *Life.* 14(8): 922 (2024).  
DOI: [org/10.3390/life14080922](https://doi.org/10.3390/life14080922)
13. Coindre J. M., Pédeutour F., Aurias A.: Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch.* 456: 167-179 (2009).  
DOI: [10.1007/s00428-009-0815-x](https://doi.org/10.1007/s00428-009-0815-x)
14. Sciot R.: MDM2 Amplified Sarcomas: A Literature Review. *Diagnostics.* 11(3): 496 (2021).  
DOI: [org/10.3390/diagnostics11030496](https://doi.org/10.3390/diagnostics11030496)
15. Lavernia J., Claramunt R., Romero I., López-Guerrero J. A., Llombart-Bosch A., Machado I.: Soft Tissue Sarcomas with Chromosomal Alterations in the 12q13-15 Region: Differential Diagnosis and Therapeutic Implications. *Cancers (Basel).* 16(2): 432 (2024).  
DOI: [10.3390/cancers16020432](https://doi.org/10.3390/cancers16020432)
16. Lokka S., Scheel A. H., Dango S., Smitz K., Hesterberg R., Rüschoff J. *et al.*: Challenging dedifferentiated liposarcoma identified by MDM2 - amplification, a report of two cases. *BMC Clin Pathol.* 14: 36 (2014).  
DOI: [10.1186/1472-6890-14-36](https://doi.org/10.1186/1472-6890-14-36)
17. Haines D. S.: The mdm2 proto-oncogene. *Leuk Lymphoma* (3-4): 227-38. (1997).  
DOI: [10.3109/10428199709051772](https://doi.org/10.3109/10428199709051772)
18. Tran V., Slavin J., Spelman T., May D., Choong P.F.M.: Predicting MDM2 Amplification in Well-Differentiated Liposarcomas. *Annals of Hematology & Oncology* 8(13): 1384 (2021).  
DOI: [10.26420/annhematoloncol.2021.1384](https://doi.org/10.26420/annhematoloncol.2021.1384)
19. Nascimento A. G.: Dedifferentiated liposarcoma. *Seminars in diagnostic pathology.* 18(4): 263-266 (2001).
20. Sosnowska-Sienkiewicz P., Mańkowski P., Stadnik H., Dłubak A., Czekala A., Karczewski M.: A Rare Case of Dedifferentiated Liposarcoma with Osteosarcomatous Differentiation-Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Diseases* 12(1): 6 (2024).  
DOI: [10.3390/diseases12010006](https://doi.org/10.3390/diseases12010006)
21. Bevill S., Casaní-Galdón S., Chadi A., Farran Ch., Cytrynbaum E., Macias K., *et al.*: Impact of supraphysiologic MDM2 expression on chromatin networks and therapeutic responses in sarcoma. *Cell Genomics.* 3 (7): 100321 (2023).  
DOI: [org/10.1016/j.xgen.2023.100321](https://doi.org/10.1016/j.xgen.2023.100321)
22. Dembla V., Somaiah N., Barata P., Hess K., Fu S., Janku F., *et al.*: Prevalence of MDM2 amplification and coalterations in 523 advanced cancer patients in the MD Anderson phase 1 clinic. *Oncotarget.* 9 (69): 33232-33243 (2018).  
DOI: [10.18632/oncotarget.26075](https://doi.org/10.18632/oncotarget.26075)
23. Riskjell A. I., Mäkinen V. N., Sandfeld-Paulsen B., Aggerholm-Pedersen N.: Targeted Treatment of Soft-Tissue Sarcoma. *J Pers Med.* 13(5):730 (2023).  
DOI: [10.3390/jpm13050730](https://doi.org/10.3390/jpm13050730)
24. E.C.A.-European Cytogeneticists Association (2012). [https://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/E-C-A-Recommendations\\_FISH-on-Histological-Sections-of-Solid-Tumors.pdf](https://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/E-C-A-Recommendations_FISH-on-Histological-Sections-of-Solid-Tumors.pdf)
25. Song M. J., Cho K. J., Lee J. S., Song J. S.: Application of MDM2 Fluorescence In Situ Hybridization and Immunohistochemistry in Distinguishing Dedifferentiated Liposarcoma From Other High-grade Sarcomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 25 (10): 712-719 (2017).  
DOI: [10.1097/PAI.0000000000000365](https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000365)
26. Weaver J., Rao P., Goldblum J., Joyce M., Turner S., Lazar A., *et al.*: Can MDM2 analytical tests performed on core needle biopsy be relied upon to diagnose well-differentiated liposarcoma? *Modern Pathology.* 23 (10): 1301 – 1306 (2010).  
DOI: [10.1038/modpathol.2010.106](https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.106)
27. Jour G., Gullet A., Liu M., Hoch B.: Prognostic relevance of Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer grade and MDM2 amplification levels in dedifferentiated liposarcoma: a study of 50 cases, *Modern Pathology.* 28 (1): 37-47 (2015).  
DOI: [10.1038/modpathol.2014.8](https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.8)

28. Fadaei S., Cordier F., Ferdinande L., Van Dorpe J., and Creyten D.: Myxoid pleomorphic liposarcoma. *Histol Histopathol.* 39 (9): 1101-1108 (2024)  
DOI: [10.14670/HH-18-724](https://doi.org/10.14670/HH-18-724)
29. Bill K. L. J., Seligson N. D., Hays J. L., Awasthi A., Demoret B., Stets C. W., *et al.*: Degree of *MDM2* Amplification Affects Clinical Outcomes in Dedifferentiated Liposarcoma. *Oncologist.* 24(7): 989-996 (2019).  
DOI: [10.1634/theoncologist.2019-0047](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0047)
30. Ricciotti R. W., Baraff A. J., Jour G, Kyriss M. C., Wu Y., Liu Y., *et al.*: High amplification levels of *MDM2* and *CDK4* correlate with poor outcome in patients with dedifferentiated liposarcoma: A cytogenomic microarray analysis of 47 cases. *Cancer Genetics.* 218–219: 69-80 (2017).  
DOI: [10.1016/j.cancergen.2017.09.005](https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2017.09.005)
31. Chew W. H. W., Chan J. Y., Goh W. L., Lim J. H. C., Tan S. H., Somasundaram N., *et al.*: 4870 – Tumour Histology and primary site but not *MDM2* amplification levels are prognostic for clinical outcomes in well differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Annals of Oncology.* 28, Supplement 10 (2017).  
DOI: [10.1093/annonc/mdx675.003](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx675.003)
32. Weaver J., Downs-Kelly E., Goldblum J. R., Turner S., Kulkarni S. and Tubbs RR: Fluorescence in situ hybridization for *MDM2* gene amplification as a diagnostic tool in lipomatous neoplasms. *Mod Pathol.* 21(8): 943-9 (2008)  
DOI: [10.1038/modpathol.2008.84](https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.84)
33. Pandis N., Bardi G., Heim S.: Interrelationship between methodological choices and conceptual models in solid tumor cytogenetics. *Cancer Genetics and Cytogenetics.* 76(2): 77-84 (1994).  
DOI: [10.1016/0165-4608\(94\)90453-7](https://doi.org/10.1016/0165-4608(94)90453-7)
34. Traweek R. S., Cope B. M., Roland C. L., Keung E. Z., Nassif E. F., Erstad D. J.: Targeting the *MDM2*-p53 pathway in dedifferentiated liposarcoma. *Front Oncol.* 12: 1006959 (2022).  
DOI: [10.3389/fonc.2022.1006959](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1006959)