

Prognostic Histopathological Parameters and Their Correlation in the Clinical-Pathological Examination of Melanomas

Madaras Tímea¹, Nagy Előd-Ernő², Trâmbițaș Cristian¹

¹Târgu Mureș County Clinical Emergency Hospital, Department of Plastic-, Aesthetic- and Reconstructive Microsurgery, ²“George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Târgu Mureș

Abstract • Melanoma is one of the most aggressive skin cancers, with a steadily increasing incidence worldwide, particularly among Caucasian populations. Early diagnosis and accurate staging are essential for improving patient outcomes. The aim of this study was to evaluate the relationship between histopathological parameters and clinical tumour characteristics. This retrospective study analysed data from 41 melanoma patients treated at the Târgu Mureș Emergency Hospital between 2023 and 2025. The assessment included tumour thickness (Breslow index), Clark level of invasion, mitotic activity, and ulceration, which were compared with clinical characteristics. The results showed that tumours with ulceration were associated with significantly higher Breslow values, identifying ulceration as a key marker of aggressiveness. Tumour location also correlated with staging: advanced stages were more frequent in the chest and abdominal regions, whereas early stages were more common on the face and lower limbs. Incorporating analysis of the tumour microenvironment, immunohistochemical markers, and molecular biomarkers could substantially enhance diagnostic precision and therapeutic strategies. Future research should therefore focus on the tumour microenvironment and personalized treatment approaches.

Keywords • primary cutaneous melanoma, localization, Breslow index, Clark invasion level

DOI: 10.2478/orvtudert-2024-0013

Bulletin of Medical Sciences 2024, 97(2): 146–156

Introduction

Melanoma is among the most aggressive skin cancers, with the highest mortality rate, accounting for more than 60% of all skin cancer-related deaths. Although most frequently arising on the skin, it may also occur in other anatomical sites such as the oral mucosa, paranasal sinuses, urinary tract, and ocular tissues [1]. Over the past decades, the global incidence of melanoma—particularly in Caucasian populations—has increased steadily, rising

by 3–8% annually. Consequently, early diagnosis and the timely application of targeted treatment strategies, especially surgical excision of the primary tumour, are crucial for improving outcomes [2].

Histopathological parameters such as tumour thickness (Breslow index), mitotic activity, and the presence of ulceration are well-established prognostic factors that guide assessment of tumour progression and biological behaviour [3]. However, in advanced metastatic stages, surgical treatment alone is insufficient, and a multimodal therapeutic approach is required [4,5].

Metastatic melanoma is considered highly immunogenic, as evidenced by the pronounced lymphocytic infiltration in tumour tissue [6,7]. This immunological feature provided the rationale for the development of targeted molecular and immunotherapeutic strategies, which revolutionized melanoma management [8–10]. These therapies—including BRAF/MEK inhibitors and

Corresponding author

Madaras Tímea

Târgu Mureș County Clinical Emergency Hospital,
Department of Plastic-, Aesthetic- and Reconstructive
Microsurgery
paptimea96@yahoo.com

immune checkpoint antibodies—have significantly improved survival, although resistance remains a major clinical challenge. The tumour microenvironment (TME), a complex network of cells, signalling molecules, and paracrine factors, is a key determinant of therapeutic response by influencing tumour proliferation, invasiveness, and sensitivity to treatment [11].

In recent years, biomarkers such as S100B, LDH, circulating tumour cells (CTC), and microRNAs have attracted considerable attention in melanoma diagnostics. These biomarkers provide more accurate staging and assessment of tumour aggressiveness, correlating with survival and therapeutic outcomes. Biomarkers—primarily proteins or genetic alterations—serve as measurable indicators of tumour presence, progression, and treatment response [12]. Their role is particularly important in detecting early metastases, where timely recognition and surgical removal can significantly improve survival.

The aim of this retrospective study was to analyse correlations between histopathological parameters and clinical-pathological features and to draw clinically relevant conclusions based on these findings.

Materials and Methods

This retrospective, descriptive study included patients with histologically confirmed malignant melanoma treated at the Department of Plastic Surgery, Mureş County Emergency Clinical Hospital, between January 2023 and January 2025. Data collection and analysis were performed with the approval of the institutional ethics committee (No. 27833), in full compliance with patient anonymity and data protection standards.

The study cohort comprised 41 patients with clinically and histologically confirmed primary melanoma. In all cases, tumours were surgically excised with oncological safety margins. Resected tissue samples were evaluated in the Department of Pathology using standard haematoxylin-eosin (H&E) staining and immunohistochemistry.

The histopathological evaluation included Breslow thickness (tumour depth in mm), Clark invasion level, mitotic rate (mitoses/mm²), and the presence of ulceration. These parameters were compared with clinical characteristics (age, sex, and stage), surgical site, indication for surgery, and rate of recurrence. Data analysis was performed using Microsoft Excel and SPSS statistical software.

Table 1. Summary of prognostic histological factors in the patient cohort.

Indicator		Number of cases (%)
Clark Index	0	1 (2.4%)
	II	17 (41.5%)
	III	3 (7.3%)
	IV	13 (31.7%)
	V	7 (17.1%)
Ulceration	Absent	29 (70.7%)
	Present	12 (29.4%)
Indicator		Values by case number
Breslow Index (mm)	Mean ± SD	5.74 ± 9.68
	Median	1.10
	Min.-max.	0.0–40.00
Mitotic rate (mitoses/mm ²)	Mean ± SD	5.38 ± 11.54
	Median	1
	Min.-max.	0–65

Results

Of the 41 patients, 23 were male (56%) and 18 were female (44%). The mean age was 61.8 years (SD: 13.3 years, range: 39–90 years). The most frequent tumour sites were the face (n=6), back (n=10), abdomen (n=5), and extremities (lower limbs: n=5; upper limbs: n=6).

Tumour stage distribution was as follows: pT1a (n=6), pT1b (n=8), pT2a (n=6), pT2b (n=1), pT3a (n=5), pT3b (n=0), pT4a (n=1), pT4b (n=9), in situ (n=1), and recurrence (n=1). Statistical analysis (Chi-square test) revealed a significant correlation between tumour site and stage ($\chi^2=165.48$; $p=0.0021$), indicating that stage distribution depends on anatomical location. Median stage values showed that melanomas on the abdomen and chest were more often diagnosed at advanced stages (e.g., pT4b), whereas tumours on the face and lower extremities were more frequently diagnosed at early stages (pT1a–pT1b).

Key prognostic and aggressiveness markers analysed were the Breslow index, Clark level, ulceration, and mitotic rate (Table 1). The mean Breslow index was 5.74 mm, while the median (1.1 mm) was much lower, reflecting the influence of outliers with very high values. The Clark index was most often levels II or IV. Ulceration was present in 29.3% of patients. The mean mitotic rate was 5.38 mitoses/mm² (median: 1; maximum: 65).

Table 2. Prognostic significance of the Breslow index in relation to patient age and the presence of tumor ulceration.

Comparison	U value	p value	Interpretation
Breslow index by gender	270.5	0.097	No significant difference in the distribution of the Breslow index between men and women ($p > 0.05$).
Breslow index by presence of ulceration	278.5	0.0028	Significant difference: tumors with ulceration have a higher Breslow index ($p < 0.01$).

A Mann–Whitney U test was performed to evaluate Breslow index values by sex and ulceration status (Table 2). Tumours with ulceration were associated with significantly higher Breslow values, confirming ulceration as an important marker of aggressiveness. No significant correlation was found between sex and Breslow index in the study group.

For melanomas of the abdomen and chest, Breslow values were also notably higher (e.g., 9.8–40 mm), while tumours of the face and lower extremities were more often diagnosed at earlier stages (pT1a–pT2a). A more heterogeneous stage distribution was observed for upper extremity melanomas. In women, melanomas affecting

extremities were more often detected at earlier stages, a finding consistent with international reports.

Discussion

Given the highly heterogeneous biological behaviour of melanoma, accurate prognostic assessment and therapeutic decision-making require a comprehensive approach that integrates detailed evaluation of histological parameters, immunohistochemical markers, and the tumour microenvironment. In this study, we retrospectively analysed histological samples from 41



Figure 1. Ulcerated melanomas at different stages and locations. Ulceration is an important prognostic factor in melanoma, associated with poorer outcomes and lower survival rates. Macroscopic features that are of particular importance in clinical decision-making.

melanoma patients treated at the Department of Plastic Surgery, Mureş County Emergency Clinical Hospital, over a two-year period, with particular emphasis on the prognostic relevance of classical morphological features and immunohistochemical biomarkers.

Our findings demonstrate a strong correlation between anatomical site and tumour stage, in line with international data indicating that melanomas of the head and neck are generally diagnosed at a more advanced stage, follow a more aggressive clinical course, and carry a higher risk of metastasis and mortality. This unfavourable prognosis is attributed to the region's complex lymphatic drainage and the technical challenges of identifying sentinel lymph nodes, which contribute to delayed detection. Regional lymph node metastases are common, and a positive sentinel lymph node biopsy strongly predicts distant metastasis and poorer survival outcomes [13].

Melanomas of the trunk occur more frequently in men and are usually diagnosed at early or intermediate stages, although Breslow thickness values vary considerably. While these tumours have a lower tendency for early lymph node spread compared with other anatomical sites, regional metastases remain relatively common [14].

Melanomas of the lower extremities—particularly the lower leg—occur predominantly in women. These tumours show a marked propensity for lymphatic spread, especially to the inguinal nodes. In rare cases, metastases develop in the popliteal nodes, which are deeper and more difficult to detect, leading to delayed diagnosis and a poorer prognosis [15].

The age and sex distribution of our cohort is consistent with national and international reports, showing a slight male predominance and a peak incidence in patients over 60 years of age.

Our results confirm the prognostic value of Breslow thickness, ulceration, and mitotic activity—parameters that are central to TNM staging and endorsed in international guidelines [16]. Tumours thicker than 4 mm and those with ulceration were associated with significantly worse outcomes, consistent with the current literature. The 2024 European consensus-based interdisciplinary melanoma treatment guidelines developed by Garbe et al. highlight the prognostic significance of ulcerated tumours, stating that ulceration (ulceration extending through the entire thickness of the skin) is an independent, strong prognostic factor in melanoma, indicating a more aggressive tumour. Ulcerated melanomas are

more often thicker, have a higher mitotic rate, and are associated with poorer survival rate and a higher risk of metastasis. Accordingly, ulceration is included in staging systems and risk stratification, directly influencing therapeutic decision-making [17] (**Figure 1**).

Another critical factor in prognosis and disease course is sentinel lymph node detection and biopsy. The sentinel lymph node (SLN) is the first node to receive lymphatic drainage from the primary tumour. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) enables early detection of regional spread while avoiding unnecessary removal of multiple lymph nodes, thereby reducing surgical morbidity such as lymphoedema. Current AJCC (American Joint Committee on Cancer) and NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guidelines recommend SLNB for melanomas with Breslow thickness >1.0 mm, and in cases between 0.8–1.0 mm when additional high-risk features are present (e.g., ulceration, high mitotic activity, regression). For melanomas <0.8 mm, SLNB is generally not indicated unless other adverse factors exist [18]. A positive SLNB confirms regional metastasis, upstaging the disease and guiding treatment decisions, such as the need for adjuvant immunotherapy. Although SLNB is not therapeutic, it remains a pivotal prognostic and staging tool that supports personalized cancer management. In our cohort, surgical and pathological recommendations for SLNB were made for 23 patients based on histological findings.

In recent years, research on the tumour microenvironment (TME) has gained prominence due to its fundamental role in tumour immunity, metastatic potential, and therapeutic resistance. The interplay between tumour-infiltrating lymphocytes (TILs), macrophages, fibroblasts, extracellular matrix, and cytokine networks substantially influences melanoma behaviour [19]. High TIL density and the presence of CD8⁺ T cells have been identified as positive predictive markers of immunotherapy responsiveness, correlating with clinical outcomes [20].

Nevertheless, classical morphological parameters alone are insufficient for precise prognostication, particularly in early-stage disease. Immunohistochemical and molecular profiling provide additional insights into tumour biology, helping to define mechanisms of growth, metastasis, and treatment resistance [21].

Future studies should therefore focus on detailed characterization of the TME, with the goal of identifying novel biomarkers that may open avenues for targeted therapies [22]. Furthermore, tailoring treatment strategies to indi-

vidual patient characteristics—including immune profile, genetic mutations, and prior therapies—represents a promising direction for optimizing melanoma care [23].

The main limitations of this study include challenges in patient follow-up and limited feasibility of SLNB procedures within our institution. In several cases, patients were referred to other centres for SLN excision and subsequent clinical monitoring, which restricted longitudinal assessment in our cohort.

Conclusion

In the evaluation of primary melanomas, pathologists play a crucial role in generating comprehensive reports that enable accurate staging and reliable prognostic assessment. Melanoma prognosis and aggressiveness are strongly influenced by histopathological parameters, particularly Breslow thickness and ulceration, which are also correlated with anatomical site. Thin, early-stage, non-ulcerated tumours are associated with more favourable outcomes, whereas advanced, ulcerated tumours—especially those on the trunk and abdomen—carry a poorer prognosis. Anatomical localization therefore has important implications for diagnosis, staging, and therapeutic planning.

References

1. Antohe M, Coman A, Turcu G, et al. The prognostic significance of the clinical and histological parameters in primary cutaneous melanoma patients. *Med Pharm Rep.* 2022;95(3):229–235.
2. Rashed H, Flatman K, Bamford M, Teo KW, Saldanha G. Breslow density is a novel prognostic feature in cutaneous malignant melanoma. *Histopathology.* 2017;70(2):264–272. doi:10.1111/his.13060
3. Grande Sarpa H, Reinke K, Shaikh L, et al. Prognostic significance of extent of ulceration in primary cutaneous melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(11):1396–1400. doi:10.1097/01.pas.0000213262.61855.7d
4. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2011 Jul 20;29(21):2949]. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2199–2205. doi:10.1200/JCO.2010.31.5812
5. Tian J, Quek C. Understanding the Tumor Microenvironment in Melanoma Patients with In-Transit Metastases and Its Impacts on Immune Checkpoint Immunotherapy Responses. *Int J Mol Sci.* 2024;25(8):4243. Published 2024 Apr 11. doi:10.3390/ijms25084243
6. Garutti M, Bruno R, Polesel J, Pizzichetta MA, Puglisi F. Role of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and treatment strategies: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2024;10(12):e32433. Published 2024 Jun 6. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e32433
7. Scolyer RA, Rawson RV, Gershenwald JE, Ferguson PM, Prieto VG. Melanoma pathology reporting and staging. *Mod Pathol.* 2020;33(Suppl 1):15–24. doi:10.1038/s41379-019-0402-x
8. Knight A, Karapetyan L, Kirkwood JM. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. *Cancers (Basel).* 2023;15(4):1106. Published 2023 Feb 9. doi:10.3390/cancers15041106
9. Shah V, Panchal V, Shah A, Vyas B, Agrawal S, Bharadwaj S. Immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma therapy (Review). *Med Int (Lond).* 2024;4(2):13. Published 2024 Feb 9. doi:10.3892/mi.2024.137
10. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021;156(3):300–321. doi:10.23736/S2784-8671.21.06958-3
11. Falcone I, Conciatori F, Bazzichetto C, et al. Tumor Microenvironment: Implications in Melanoma Resistance to Targeted Therapy and Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):2870. Published 2020 Oct 6. doi:10.3390/cancers12102870
12. Gogas H, Eggermont AM, Hauschild A, et al. Biomarkers in melanoma. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 6(Suppl 6):vi8–vi13. doi:10.1093/annonc/mdp251
13. Zito PM, Scharf R. Melanoma of the Head and Neck. [Updated 2023 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513248/>
14. Cerkaskaite D, Dulskas A, Vincerzevskiene I, Tikuisis R, Urbonas V. Changing epidemiology and age-specific incidence of cutaneous malignant melanoma in Lithuania: an analysis of national cancer registration data by gender and anatomical site, 1991–2015. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia.* 2022;26(4):289–293. doi:10.5114/wo.2023.124920
15. Costa SR, Horta SH, Henriques AC. Popliteal lymphadenectomy for treating metastatic melanoma: case report. *Sao Paulo Med J.* 2008;126(4):232–235. doi:10.1590/s1516-31802008000400009
16. Ogata D, Namikawa K, Takahashi A, Yamazaki N. A review of the AJCC melanoma staging system in the TNM classification (eighth edition). *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51(5):671–674. doi:10.1093/jjco/hyab022
17. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2024. *Eur J Cancer.* 2025;215:115153. doi:10.1016/j.ejca.2024.115153
18. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics—Update 2024. *Eur J Cancer.* 2025;215:115152. doi:10.1016/j.ejca.2024.115152.
19. Jansen J, Garmyn M, Güvenç C. The Effect of Body Mass Index on Melanoma Biology, Immunotherapy Efficacy, and Clinical Outcomes: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6433. Published 2024 Jun 11. doi:10.3390/ijms25126433
20. Vilain RE, Menzies AM, Wilmott JS, et al. Dynamic Changes in PD-L1 Expression and Immune Infiltrates Early During Treatment Predict Response to PD-1 Blockade in Melanoma.

- Clin Cancer Res. 2017;23(17):5024-5033. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0698
21. Alexandrescu DT, Ichim TE, Riordan NH, et al. Immunotherapy for melanoma: current status and perspectives. *J Immunother.* 2010;33(6):570-590. doi:10.1097/CJI.0b013e3181e032e8
22. Barber K, Searles GE, Vender R, Teoh H, Ashkenas J. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 2: Primary Prevention of Non-melanoma Skin Cancer. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2015;19(3):216-226. doi:10.1177/1203475415576465
23. Sullivan R, LoRusso P, Boerner S, Dummer R. Achievements and challenges of molecular targeted therapy in melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015;177-186. doi:10.14694/EdBook_AM.2015.35.177

Szöveti paraméterek prognosztikai jelentősége és összefüggései a melanoma kutatásában

Madaras Tímea¹, Nagy Előd-Ernő², Trâmbițaș Cristian¹

¹Marosvásárhelyi Megyei Klinikai Sürgősségi Kórház, Plasztikai, Esztétikai és Rekonstruktív Mikrosebészeti Osztály, ²Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem

Összefoglaló • A melanoma az egyik legagresszívabb bőrdaganat, amelynek előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat, különösen a kaukázusi populációban. A korai diagnózis és a megfelelő stádiumbesorolás kulcsfontosságú a betegség kimenetelének javítása érdekében. A tanulmány célja a szövettani paraméterek összehasonlítása a daganat klinikai jellemzőivel. A retrospektív tanulmány során 41 melanomás beteg adatait elemezték, akik 2023 és 2025 között kerültek kezelésre a marosvásárhelyi sürgősségi kórházban. A vizsgálat a daganatvastagságot (Breslow-index), a Clark-inváziós szintet, a mitotikus aktivitást és az ulceratio jelenlétét vette kivizsgálás alá, és összehasonlította azokat a klinikai jellemzőkkel. Az eredmények szerint az ulceratióval rendelkező daganatok szignifikánsan nagyobb Breslow-értékkel bírtak, ami az agresszivitás egyik fontos mutatója. A daganat anatómiai lokalizációja is összefüggést mutatott a stádiumbesorolással: a mellkas- és hasi régióban gyakrabban fordultak elő előrehaladottabb stádiumok, míg az arc és az alsó végtagok esetében inkább a korai stádiumok domináltak. A daganat mikrokörnyezetének, immunhisztokémiai markereknek és molekuláris biomarkereknek a bevonása jelentősen növelheti a diagnosztikai és terápiás pontosságot. A jövőbeni kutatások fő iránya a tumor mikrokörnyezet és a személyre szabott terápiás stratégiák további feltárása lehet.

Kulcsszavak • primer cutan melanoma, lokalizáció, Breslow-index, Clark-inváziós szint

DOI: 10.2478/orvtudert-2024-0013

Orvostudományi Értesítő 2024, 97(2): 146–156

Bevezető

A melanoma az egyik legagresszívabb és legnagyobb mortalitással járó bőrdaganat, amely a bőrrák miatti haláloások több mint 60%-ért felelős, nem csak a bőrön, hanem egyéb anatómiai helyeken is előfordulhat, például a szájüreg nyálkahártyáján, az orrmelléküregekben, a húgyutakban vagy a szem rétegeiben [1]. Az elmúlt évtizedekben a melanoma incidenciája világszerte, különösen a kaukázusi populációban, folyamatos növekedést mutat, amely évente 3–8%-os emelkedést jelent. Ennek következtében a korai diagnózis, valamint a célzott és időben alkalmazott terápiás beavatkozások – különösen a primer tumor sebészeti eltávolítása – kulcsfontosságúak a betegség kimenetelének javítása szempontjából [2].

A melanoma szövettani jellemzői, úgymint a tumorvastagság (Breslow-index), a mitotikus aktivitás, valamint az ulceratio jelenléte jól ismert prognosztikai

tényezők, amelyek a tumor progressziójának és biológiai viselkedésének meghatározásában játszanak szerepet. [3] Előrehaladott, metasztatikus stádiumban azonban a sebészeti kezelés önmagában már nem elegendő és komplex, multimodális terápiás megközelítés válik szükségessé [4,5].

A metasztatikus melanoma különösen immunogén daganatnak tekinthető, melyet a tumorszövetben jelenlévő jelentős limfocitás infiltráció is alátámaszt [6,7]. Ez az immunológiai sajátosság képezte az alapját a célzott molekuláris terápiák és immunterápiás eljárások kifejlesztésének, amelyek új korszakot nyitottak a melanoma kezelésében [8,9,10]. Az ilyen terápiás stratégiák – beleértve a BRAF/MEK inhibitorokat és a kontrollpont-gátló antitesteket – jelentős túlélési előnyt biztosítottak, azonban a kezelés során kialakuló rezisztencia továbbra is komoly kihívást jelent. A terápiás válaszkészség egyik meghatározó modulátora a daganat mikrokörnyezete

(tumor microenvironment, TME), amely sejtek, szignál-molekulák és parakrin faktorok komplex hálózataként szoros kölcsönhatásban áll a daganatsejtekkel, befolyásolva azok proliferációját, invazivitását, valamint terápiás érzékenységét [11].

Az utóbbi években jelentős figyelem irányult a biomarkerek (S100B, LDH, cirkuláló tumorsejtek/CTC, mikroRNS-ek) szerepére a melanoma diagnosztikájában, amelyek lehetővé teszik a daganat stádiumának és agresszivitásának pontosabb meghatározását, korrelálnak a beteg túlélési esélyeivel és a terápia várható sikerével. A biomarkerek olyan biológiai struktúrák – főként fehérjék vagy genetikai eltérések –, amelyek mérhető módon jelzik a daganatos folyamat jelenlétét, előrehaladását, illetve a terápiára adott válaszreakciókat.[12] Ezen markerek alkalmazása különösen fontos a korai metasztázisok detektálásában, mivel azok időben történő felismerése és eltávolítása szignifikánsan javíthatja a betegek túlélését.

Ezen retrospektív tanulmány célja a szövettani paraméterek és kliniko-patológiai jellegzetességek összefüggéseinek vizsgálata, ezen alapuló következtetések levonása.

Anyag és módszer

A jelen tanulmány retrospektív, leíró jellegű vizsgálat, amely a Marosvásárhelyi Megyei Sürgősségi Klinikai Kórház Plasztikai Sebészeti Osztályán 2023 januárja és 2025 januárja között kezelt, szövettanilag igazolt malignus melanomás betegeket foglalja magában. Az adatgyűjtés és feldolgozás az intézmény etikai bizottságának jóváhagyásával történt (Nr.27833), a betegek anonimitásának és személyes adatainak védelmét teljes mértékben betartva. A vizsgált populáció összesen 41, klinikailag és szövettanilag igazolt primer melanomás beteget tartalmazott. Minden esetben a daganatok kimetszése az onkológiai biztonsági zóna betartásával történt. Az eltávolított szövettani mintákat a Patológiai Osztályon értékelték standard hematoxilin-eozin (H&E) festés, valamint immunhisztokémiai vizsgálatok alkalmazásával. A szövettani értékelés során az alábbi prognosztikai és diagnosztikai szempontokat vettük figyelembe: Breslow-vastagság (tumor mélysége mm-ben), Clark-inváziós szint, mitotikus ráta (mitózisok száma/mm²), ulceráció jelenléte. A szövettani markereket részletesen összehasonlítottuk a klinikai jellemzőkkel (pl. életkor, nem, stádium), valamint a műtéti lokalizációval, indikációval és a kiújulás gyakoriságával.

Az adatokat Microsoft Excel és SPSS statisztikai szoftver segítségével dolgoztuk fel.

Eredmények

A vizsgált 41 beteg közül 23 férfi (56%) és 18 nő (44%) volt. Az átlagéletkor 61,8 év (szórás: 13,3 év, tartomány: 39–90 év) volt. A daganatok anatómiai lokalizációjának eloszlását illetően, a daganatok leggyakoribb lokalizációi az arc (n=6), a háti régió (n=10), az hasi régió (n=5), valamint a végtagok (alsó végtag: n=5, felső végtag: n=6) voltak. A tumor stádiumok megoszlása a következő volt: pT1a (n=6), pT1b (n=8), pT2a (n=6), pT2b (n=1), pT3a (n=5), pT3b (n=0), pT4a (n=1), pT4b (n=9), in situ (n=1), recidíva (n=1). Statisztikai elemzéssel (Chi-négyzet próba) szignifikáns összefüggést találtunk az anatómiai lokalizáció és a tumor stádiuma között ($\chi^2=165,48$; $p=0,0021$), vagyis a tumor stádiumának eloszlása függ a testtájától. A medián stádiumértékek alapján a has és mellkas lokalizációjú melanómák gyakrabban előrehaladottabb stádiumban (pl. pT4b) kerültek felismerésre, míg az alsó végtagon és arcon elhelyezkedő tumoroknál jellemzőbbek voltak a korai stádiumok (pT1a, pT1b). Mint legfontosabb prognosztikai és agresszivitási markerek, elemeztük a Breslow-index, Clark érték, az ulceratio jelenlétét vagy hiányát és a mitotikus ráta értékét (1. táblázat). A Breslow-index átlagosan 5,74 mm volt, de a medián érték

1. táblázat Prognosztikai szövettani faktorok összegzése a betegállományban.

Mutató	Esetszám (%)
Clark Index	0 1 (2,4%)
	II 17 (41,5%)
	III 3 (7,3%)
	IV 13 (31,7%)
	V 7 (17,1%)
Ulceratio	Hiányzik 29 (70,7%)
	Jelen 12 (29,4%)
Mutató	Esetszám szerinti értékek
Breslow Index (mm)	Átlag ± szórás 5,74 ± 9,68
	Medián 1,10
	Min-max 0,0–40,00
Mitotikus ráta (mitózis/mm ²)	Átlag ± szórás 5,38 ± 11,54
	Medián 1
	Min-max 0–65

2. táblázat. A Breslow-index prognosztikai jelentősége a betegek életkora, valamint a daganat ulceratio jelenlétével kapcsolatban.

Összehasonlítás	U érték	p érték	Értelmezés
Breslow index nemek szerint	270,5	0,097	Nincs szignifikáns különbség a Breslow-index eloszlásában férfiak és nők között ($p > 0,05$).
Breslow indexulceratio jelenléte szerint	278,5	0,0028	Szignifikáns különbség: ulceratióval rendelkező tumorok Breslow-indexe magasabb ($p < 0,01$).

(1,1 mm) jóval alacsonyabb, ami a szélsőségesen magas értékek jelenlétére utal. A Clark-index leggyakrabban II. vagy IV. szintként jelent meg. Ulceratio a betegek 29,3%-ánál volt jelen. A mitotikus ráta átlaga 5,38 mitózis/mm², mediánja 1, a maximum 65.

Mann Whitney U-tesztet végeztünk, felmérve a Breslow-index értékeit, vizsgálva a nemek szerinti eloszlás alapján, valamint kapcsolatba hozva a daganat felszínén jelenlévő ulceratio jelenlétével (2. táblázat). A statisztikai eredményeink azt mutatják, hogy a Breslow-index szignifikánsan magasabb azoknál a betegeknél, akiknél ulceratio is jelen van, ami a tumor agresszivitásának egyik fontos prognosztikai tényezője. A nemek eloszlása azonban nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a Breslow-index értékével az adott betegcsoportban. A hasi és mellkasi lokalizációjú melanomák esetében a Breslow-index is nagyobb értékeket mutatott (pl. 9,8–40 mm), míg az alsó végtagokon és az arcon a tumorok többsége korai stádiumban került diagnosztizálásra (pT1a–pT2a). A felső végtagokon változatosabb stádiumeloszlás volt megfigyelhető. A végtagokon előforduló melanomák stádiuma különösen nőknél volt alacsonyabb, ami összhangban áll a nemzetközi tapasztalatokkal.

Megbeszélés

A melanoma rendkívül heterogén biológiai viselkedése miatt a pontos prognosztikai becslés és a terápiás döntéshozatal komplex megközelítést igényel, amelyben a szövettani paraméterek, immunhisztokémiai markerek, valamint a daganat mikrokörnyezetének részletes elemzése is elengedhetetlen. Tanulmányunk során a Marosvásárhelyi Sürgősségi Klinikai Kórház Plasztikai Sebészeti Osztályán az elmúlt két év során kezelt 41 melanomás beteg szövettani mintáit vizsgáltuk retrospektíven, különös figyelmet fordítva a klasszikus morfológiai jellemzők és immunhisztokémiai biomarkerek prognosztikai jelentőségére.

Eredményeink alapján az anatómiai lokalizáció szoros összefüggést mutat a tumor stádiumával, valamint a nemzetközi tanulmányok eredményeit is tükrözi, melyek szerint a fej-nyak régióban lévő melanomák általában előrehaladottabb stádiumban jelentkeznek, agresszívebb klinikai lefolyással járnak, és magasabb a metasztázis- és halálozási kockázatuk. Ennek oka a régió összetett nyirokelvezetése és a sentinel (őrszem-) nyirokcsomók azonosításának nehézsége, ami későbbi felismerést és rosszabb prognózist eredményez. A regionális nyirokcsomó-áttét gyakori, és a pozitív sentinel nyirokcsomó-biopszia erősen jelzi a távoli áttétek kialakulását, valamint a rosszabb túlélési eredményeket [13].

A törzsön lévő melanomák férfiaknál gyakoribbak, és általában korai vagy középső stádiumban diagnosztizálják őket. A daganat vastagsága (Breslow-index) széles skálán mozog. Ezeknél a melanomáknál ritkábban fordulnak elő korai nyirokcsomó-áttétek, mint más lokalizációknál, de továbbra is jelentős előfordulási aránnyal bírnak [14].

Az alsó végtagokon, különösen a lábszáron elhelyezkedő melanomák elsősorban nőknél fordulnak elő. Ezek a melanomák nagyobb hajlamot mutatnak a regionális nyirokcsomókba, főként az inguinalis nyirokcsomókba történő áttétképzésre. Ritkán a metasztázis megjelenhet a poplitealis (térdhajlati) nyirokcsomókban is, amelyek mélyebben helyezkednek el és nehezebben észlelhetők, ezáltal késleltethetik a diagnózist és rontják a prognózist [15].

A betegek átlagéletkora és nem szerinti megoszlása megfelel a hazai és nemzetközi adatoknak, a férfiaknál enyhe túlsúly figyelhető meg, valamint a betegség főként a 60 év feletti korosztályt érinti.

Az eredményeink megerősítik, hogy a Breslow-tumorvastagság, az ulceratio jelenléte, valamint a mitotikus aktivitás a legfontosabb prognosztikai tényezők közé tartoznak. Ezek a paraméterek több nemzetközi ajánlásban is kulcsszerepet játszanak a TNM-stádiumbesorolás meghatározásában [16]. A vastagabb daganatok (>4 mm) és az ulcerált elváltozások jelentősen rosszabb túlélési



1. ábra. Különböző stádiumú és lokalizációjú ulcerált melanómák. Az ulceratio a melanoma fontos prognosztikai tényezője, amelynek jelenléte rosszabb kimenetellel és alacsonyabb túlélési aránnyal jár. A klinikai döntéshozatalban kiemelt jelentőségű makroszkopikus jellemzők.

mutatókkal társultak, ami összhangban áll a jelenlegi irodalommal. A Garbe és munkatársai által készített, 2024-es, európai konszenzuson alapuló, interdiszciplináris melanoma kezelési irányelv kiemeli a fekélyes (ulcerált) daganatok prognosztikai jelentőségét, miszerint az ulceratio (a bőr teljes vastagságára kiterjedő fekély) a melanómában önálló, erős prognosztikai tényező, amely agresszívebb tumort jelez. Az ulcerált melanómák gyakrabban vastagabbak, magasabb mitotikus rátát mutatnak, és rosszabb a túlélés, valamint nagyobb az áttétképzés kockázata. Emiatt az ulceratio szerepel a melanoma stádiumbeosztásában és kockázatértékelésében, és fontos a terápiás döntések meghozatalában. [17]. (1. ábra)

Ugyancsak a prognózist és evolúciót szignifikánsan befolyásoló tényező az őrszem-nyirokcsomó felkutatása, valamint a helyi biopszia elvégzése. Az őrszem-nyirokcsomó az a regionális nyirokcsomó, amely elsőként kapja a nyirokelvezetést a primer tumor területéről. Az őrszem-nyirokcsomó biopszia (sentinel lymph node biopsy, SLNB) lehetővé teszi a daganat terjedésének korai, célzott diagnosztikáját anélkül, hogy feleslegesen

sok nyirokcsomót kellene eltávolítani. Ez a beavatkozás csökkenti a sebészeti kockázatokat és a szövődeményeket, például a nyirokdéma kialakulását. Az AJCC (American Joint Committee on Cancer) és az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) klinikai ajánlások alapján a sentinel nyirokcsomó biopszia (SLNB) általában ajánlott, ha a melanoma Breslow-vastagsága $>1,0$ mm. $0,8-1,0$ mm között az SLNB elvégzése esetileg mérlegelendő, különösen magas kockázati tényezők (pl. ulceratio, magas mitotikus aktivitás, regresszió jele) jelenléte esetén. $<0,8$ mm vastagságú melanómák esetén pedig rendszerint nem javasolt az SLNB, kivéve, ha más magas rizikójegyek állnak fenn [18]. A pozitív őrszem-nyirokcsomó igazolja a regionális áttétet, ami a melanoma stádiumának emelését eredményezi, és befolyásolja a további kezelési döntéseket, például az adjuváns immunterápia szükségességét. Ugyanakkor az SLNB nem terápiás célú műtét, hanem egy fontos prognosztikai és staging eszköz, amely hozzájárul a személyre szabott daganatkezeléshez. Tanulmányi csoportunkban szövettani eredményeink alapján $n=23$ alany esetében volt sebészi és patológus

ajánlás az őrszem-nyirokcsomó felkutatására és a biopszia elvégzésére.

A melanoma mikrokörnyezetének (tumor microenvironment – TME) kutatása az utóbbi években előtérbe került, tekintettel annak meghatározó szerepére a daganat immunválaszában, áttétképzési potenciáljában és terápiás rezisztenciájában. A tumort infiltráló limfociták (TIL), makrofágok, fibroblasztok, valamint az extracelluláris mátrix és a citokin-mintázatok komplex interakciói jelentősen befolyásolják a melanoma biológiai viselkedését [19]. A TIL-sűrűség és a CD8+ T-sejtek jelenléte több tanulmány szerint is pozitív prediktív faktornak tekinthető immunterápia esetén, és szoros korrelációt mutat a klinikai válasz mértékével [20].

A jelenlegi kutatások utalnak arra is, hogy a klasszikus morfológiai paraméterek önmagukban nem elegendőek a pontos prognózis felállításához, különösen a korai stádiumban diagnosztizált melanomák esetében. Az immunhisztokémiai és molekuláris vizsgálatok hozzáadott értéke abban rejlik, hogy képesek azonosítani azokat a biológiai sajátosságokat, amelyek meghatározzák a tumor növekedésének, áttétképzésének és terápiás válaszkészségének mechanizmusait [21].

A jövőbeni tanulmányoknak a tumormikrokörnyezet részletes profilozására kell koncentrálniuk, amelyek segítségével azonosíthatók lehetnek új, potenciálisan célzott terápiás lehetőségeket kínáló biomarkerek [22]. Emellett az egyéni betegspecifikus jellemzők (mint pl. immunválasz, genetikai mutációs profil, korábbi terápiák) figyelembevételével kialakított személyre szabott kezelési stratégiák jelenthetik a jövő útját a melanoma

menedzsmentjében [23].

A tanulmány értékének limitáló tényezői a következők: egyes tanulmányi alanyok nehéz utánkövetése. Főként az őrszem-nyirokcsomó kimetszésének és klinikai utánkövetésének nehéz lebonyolítása az adott intézmény keretein belül nem tudott megtörténni, valamint az erre való ajánlás után a betegek más intézményhez fordultak.

Következtetés

Az elsődleges melanomák kivizsgálása során a patológusnak olyan részletes jelentést kell készítenie, amely lehetővé teszi a betegség pontos stádiumának meghatározását és a kórlefolyás megbízható becslését. A melanomák prognózisát and agresszivitását jelentős mértékben befolyásolják a főbb szövettani paraméterek, különösen a Breslow-index és az ulceratio jelenléte, illetve ezek összefüggésben állnak az anatómiai lokalizációval is. A korai stádiumú, vékonyabb és nem ulcerált daganatok kedvezőbb kimenetellel járnak, míg az előrehaladottabb, ulcerált tumorok főként a törzs, ill. has területén rosszabb prognózist mutatnak. A lokalizációs különbségek klinikai jelentőséget hordoznak a diagnosztika, stádiumbesorolás és a terápiás döntések szempontjából.

Irodalom

(Lásd az angol nyelvű cikk végén.)