

NEVI ATIPICI ȘI MELANOM: PERSPECTIVE FENOTIPICE ȘI MOLECULARE

ATYPICAL NEVI AND MELANOMA: PHENOTYPIC AND MOLECULAR PERSPECTIVES

CRISTINA-RALUCA MIHULECEA*, MARIA ROTARU**

Rezumat

Melanomul este unul dintre cele mai agresive neoplasme ale pielii, diagnosticul precoce fiind esențial pentru prognosticul pacientului. În practica curentă, evaluarea clinică, dermatoscopică și histopatologică constituie metodele standard în diagnosticul leziunilor melanocitare, însă tehnicile moleculare moderne, precum hibridizarea fluorescentă in situ (FISH), pot aduce informații suplimentare în cazurile cu aspect ambiguu.

Cercetarea a inclus patru direcții principale: studiul similarităților clinice și dermatoscopice dintre nevii atipici și melanom, analiza rolului micromediului tumoral în melanom, evaluarea utilității tehnicii FISH în diagnosticul melanomului, precum și o sinteză a factorilor implicați în nevogeneză și melanomageneză. Corelarea datelor clinice, histopatologice și moleculare a evidențiat atât suprapuneri fenotipice între leziunile benigne și cele maligne, cât și particularități moleculare utile în situațiile neconcludente.

Tehnicile de hibridizare in situ pot completa examenul histopatologic în leziunile cu arhitectură ambiguă, evidențiind modificări genetice relevante. Analiza micromediului tumoral confirmă rolul acestuia în progresia melanocitară, iar sinteza datelor actuale contribuie la o mai bună înțelegere a mecanismelor implicate în apariția melanomului.

Summary

Melanoma is among the most aggressive skin cancers, making early detection essential for optimizing patient prognosis. In current clinical practice, clinical examination, dermoscopy, and histopathology represent the standard methods for assessing melanocytic lesions; however, modern molecular techniques, such as fluorescence in situ hybridization (FISH), can provide additional information in cases with ambiguous features.

This research focused on four main directions: analyzing clinical and dermoscopic similarities between atypical nevi and early-stage melanoma, examining the role of the tumor microenvironment in melanoma, assessing the diagnostic utility of FISH, and synthesizing the current knowledge on nevogenesis and melanomagenesis. By integrating clinical, histopathological, and molecular data, the study highlighted both the phenotypic overlap between benign and malignant lesions and the molecular features that can aid diagnosis in challenging cases.

FISH techniques can complement histopathological evaluation in lesions with ambiguous architecture by highlighting relevant genetic alterations. The analysis of the tumor microenvironment confirms its involvement in melanocytic progression, while the synthesis of current

* Studii Doctorale - Departamentul II – Morfologie Microscopică/Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara, România.
Doctoral Studies-Department II – Microscopic Morphology/Histology, “Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy, Timișoara, Romania.

** Centru Medical Prof. Univ. Dr. Maria Rotaru - Clinica Medicală DermaTop, Sibiu, România.
Prof. Univ. Dr. Maria Rotaru Medical Center – DermaTop Medical Clinic, Sibiu, Romania.

Acest articol sintetizează principalele rezultate ale cercetării realizate în cadrul tezei de doctorat intitulată „Aspecte fenotipice și moleculare în nevi atipici și melanom”, ce a avut ca obiectiv analiza integrată a leziunilor melanocitare prin evaluare clinică, dermatoscopică, histopatologică și moleculară. În ansamblu, studiul subliniază importanța unei abordări multidimensionale în diagnosticul și managementul leziunilor melanocitare și evidențiază valoarea tehnicilor moderne moleculare în clarificarea cazurilor dificile.

Cuvinte cheie: nevi atipici, melanom, tehnica FISH, diagnostic, tratament, molecular.

Intrat în redacție: 4.12.2025

Acceptat: 20.01.2026

literature enhances the understanding of mechanisms involved in melanoma development.

This article summarizes the main results of the doctoral thesis entitled “Phenotypic and Molecular Aspects in Atypical Nevi and Melanoma,” which aimed to provide an integrated analysis of melanocytic lesions through clinical, dermoscopic, histopathological, and molecular assessment. Overall, the study underscores the importance of a multidimensional approach in the diagnosis and management of melanocytic lesions and highlights the value of modern molecular techniques in clarifying diagnostically difficult cases.

Keywords: atypical nevi, melanoma, FISH technique, diagnosis, treatment, molecular.

Received: 4.12.2025

Accepted: 20.01.2026

Introducere

Melanomul este un neoplasm agresiv, cu evoluție imprezvizibilă, identificarea precoce a leziunilor suspecte fiind esențială pentru îmbunătățirea prognosticului pacientului. Este cunoscut ca unul dintre neoplasmelor cu cele mai numeroase mutații somatice [1], astfel că melanomul poate fi uneori dificil de diferențiat de nevi atipici, mai ales în stadiile incipiente, din cauza heterogenității sale morfologice. Aceste provocări diagnostice evidențiază importanța utilizării unei evaluări complexe, care să integreze informații clinice, dermatoscopice, histopatologice și moleculare.

Rolul micromediului tumoral, interacțiunea dintre celulele stromale și cele melanocitare, precum și implicarea proceselor de angiogeneză sunt factori esențiali atât în formarea nevilor, cât și în progresia către melanom [2]. Cercetările actuale arată că fibroblastele asociate cancerului, celulele inflamatorii, mastocitele și rețeaua microvasculară pot influența dinamica transformării melanocitare [2]. În acest sens, analiza componentelor micromediului tumoral devine un instrument valoros în înțelegerea apariției și evoluției melanomului [2].

Pe lângă evaluarea fenotipică, tehnicile moderne moleculare aduc un plus de obiectivitate în cazurile cu aspect morfologic neclar. Hibridizarea fluorescență in situ (FISH) s-a impus ca metodă complementară în diagnosticul diferențial, prin evidențierea unor anomalii

Introduction

Melanoma is an aggressive neoplasm with unpredictable evolution, and the early identification of suspicious lesions is essential for improving patient prognosis. As one of the tumors with the highest number of somatic mutations [1], melanoma can sometimes be difficult to differentiate from atypical nevi, especially in early stages, due to its marked morphological heterogeneity. These diagnostic challenges highlight the importance of a comprehensive evaluation that integrates clinical, dermoscopic, histopathological, and molecular information.

The role of the tumor microenvironment, the interactions between stromal and melanocytic cells, and the involvement of angiogenic processes are essential factors both in nevus formation and in melanoma progression [2]. Current research shows that cancer-associated fibroblasts, inflammatory cells, mast cells, and the microvascular network can influence the dynamics of melanocytic transformation [2]. Thus, the analysis of tumor microenvironment components becomes a valuable tool for understanding the onset and evolution of melanoma [2].

Beyond phenotypic assessment, modern molecular techniques provide additional objectivity in lesions with unclear morphology. Fluorescence in situ hybridization (FISH) has emerged as a complementary method in the

genetice relevante pentru clasificarea leziunilor melanocitare [3]. Coroborarea rezultatelor FISH cu datele clinice, dermatoscopice și histopatologice poate contribui la o caracterizare mai precisă a acestor leziuni și la confirmarea sau infirmarea suspiciunii de malignitate.

În acest context, în studiul nostru am analizat suprapunerile fenotipice dintre nevi atipici și melanom și am integrat analiza interacțiunilor dintre micromediul tumoral și melanom, cu evaluarea utilității tehnicilor diagnostice standard, dar și a celor moleculare moderne, ulterior am completat cu o sinteză a datelor actuale privind mecanismele implicate în nevogeneză și melanomageneză. Abordarea a inclus atât evaluarea componentelor clinice și histologice, cât și o perspectivă asupra cauzelor și modului de debut al melanomului, fie pe nevi preexistenți, fie de novo. Prin reunirea acestor dimensiuni – clinică, dermatoscopică, histopatologică și moleculară – studiul își propune să ofere o imagine integrată asupra leziunilor melanocitare, punând în evidență complexitatea diagnosticului diferențial și necesitatea utilizării tehnicilor moderne pentru clarificarea cazurilor dificile.

Materiale și metode

Metodologia cercetării din cadrul tezei de doctorat cu titlul „Aspecte Fenotipice și Moleculare în Nevi Atipici și Melanom” a fost construită pe o abordare integrată, care a combinat analiza clinică, dermatoscopică, histopatologică și moleculară a leziunilor melanocitare investigate.

Inițial, a fost realizată o documentare amplă a literaturii de specialitate, utilizată pentru a stabili baza teoretică a studiului, a formula ipotezele și a orienta direcțiile principale de cercetare. Ulterior, au fost selectate leziuni melanocitare reprezentative – nevi comuni, atipici și melanoame – ce au fost evaluate clinic și dermatoscopic utilizând criteriile standardizate pentru descrierea caracteristicilor fenotipice. Examinarea histopatologică a completat aceste informații, prin analiza arhitecturii tisulare, a gradului de diferențiere și a altor elemente relevante pentru diagnosticul tumorilor melanocitare.

De asemenea, cercetarea a inclus analiza comparativă a caracteristicilor clinice și dermato-

differential diagnosis of melanocytic lesions, by detecting genetic abnormalities relevant for lesion classification [3]. Correlating FISH results with clinical, dermoscopic, and histopathological data contributes to a more accurate characterization of lesions and supports the confirmation or exclusion of malignancy.

In this context, the present study integrated the analysis of phenotypic overlaps between atypical nevi and melanoma, the interactions between the tumor microenvironment and melanoma, the evaluation of standard and modern diagnostic techniques, as well as a synthesis of the current data on the mechanisms involved in nevogenesis and melanomagenezis. This approach encompassed clinical and histological evaluation, along with an analysis of the etiological pathways and modes of melanoma onset – whether arising de novo or on pre-existing nevi. By bringing together clinical, -dermoscopic, histopathological, and molecular perspectives, the study aims to provide an integrated view of melanocytic lesions, emphasizing the complexity of differential diagnosis and the need for modern techniques in clarifying diagnostically challenging cases.

Material and Methods

The research methodology of the doctoral thesis titled “Phenotypic and Molecular Aspects in Atypical Nevi and Melanoma” was built on an integrated approach combining clinical, dermoscopic, histopathological, and molecular analysis of the melanocytic lesions examined.

An extensive review of the relevant literature was first conducted to establish the theoretical foundation of the study, formulate the working hypotheses, and define the main research directions. Subsequently, representative melanocytic lesions – common nevi, atypical nevi, and melanomas – were selected and evaluated clinically and dermoscopically using standardized criteria for the assessment of phenotypic characteristics. Histopathological examination complemented these findings by analyzing tissue architecture, the degree of differentiation, and other features relevant to the diagnosis of melanocytic tumors.

scopice ale nevilor atipici versus melanom, prin utilizarea algoritmilor, cum ar fi : regula ABCDE, „Chaos & Clues” [4], „Pattern Analysis”, și „7-point checklist”, pentru a evidenția suprapunerile fenotipice dintre aceste leziuni. De asemenea, cercetarea s-a extins și asupra determinării multiplelor roluri ale dermatoscopiei, printre care și evaluarea grosimii tumorale.

O componentă importantă a metodologiei a inclus evaluarea micromediului tumoral, cu analiza vascularizației, a densității mastocitare și a interacțiunilor stromale peritumorale, pentru a înțelege modul în care acestea pot influența inițierea și progresia transformării melanocitare.

Dimensiunea moleculară a cercetării a fost realizată prin aplicarea tehnicii FISH pe secțiuni tisulare incluse în parafină, utilizând kit-ul Vysis Melanoma FISH (Abbott Molecular), ce include sondele RREB1 (6p25), MYB (6q23), CCND1 (11q13) și CEP6. Analiza a fost efectuată în colaborare cu un medic anatomopatolog, iar interpretarea rezultatelor s-a realizat conform criteriilor validate internațional, datele fiind ulterior corelate cu rezultatele clinice, dermatoscopice și histopatologice.

În paralel, a fost realizată o sinteză teoretică privind mecanismele de nevogeneză și melanomageneză, precum și modul de apariție al melanomului, fie pe nevi preexistenți, fie de novo, pentru a oferi un cadru conceptual în interpretarea rezultatelor. Toate rezultatele au fost introduse într-o bază de date și analizate statistic, contribuind la o evaluare integrată a caracteristicilor fenotipice și moleculare ale leziunilor melanocitare.

Rezultate

Analiza materialului examinat a evidențiat o serie de aspecte fenotipice, histopatologice și moleculare relevante pentru diferențierea leziunilor melanocitare și pentru înțelegerea mecanismelor implicate în progresia acestora.

La nivel fenotipic, analiza clinică și dermatoscopică a leziunilor melanocitare a evidențiat suprapuneri importante între nevi atipici și melanomul incipient, în special în ceea ce privește asimetria, variabilitatea cromatică și prezența unor structuri dermatoscopice similare

The study also included a comparative analysis of the clinical and dermoscopic features of atypical nevi versus melanoma, using diagnostic algorithms such as the ABCDE rule, „Chaos & Clues” [4], Pattern Analysis, and the 7-point checklist, to highlight phenotypic overlaps between these lesions. Additionally, the research explored the multiple roles of dermoscopy, including its contribution to the estimation of tumor thickness.

An important component of the methodology involved the assessment of the tumor micro-environment, including the analysis of vascularization, mast cell density, and peritumoral stromal interactions, to understand their contribution to the initiation and progression of melanocytic transformation.

The molecular dimension of the research was carried out using the FISH technique on paraffin-embedded tissue sections, employing the Vysis Melanoma FISH kit (Abbott Molecular), which includes probes targeting RREB1 (6p25), MYB (6q23), CCND1 (11q13), and CEP6. The analysis was performed in collaboration with a pathologist, and the results were interpreted according to internationally validated criteria, then correlated with clinical, dermoscopic, and histopathological results.

In parallel, a theoretical synthesis was conducted regarding the mechanisms of nevogenesis and melanomagenesis, as well as the patterns through which melanoma may arise – either from pre-existing nevi or de novo – providing a conceptual framework for interpreting the study results. All data were compiled into a database and statistically analyzed, contributing to an integrated evaluation of the phenotypic and molecular characteristics of melanocytic lesions.

Results

The analysis of the examined material revealed a series of phenotypic, histopathological, and molecular features relevant for distinguishing melanocytic lesions and for understanding the mechanisms involved in their progression.

At the phenotypic level, clinical and dermoscopic analysis of melanocytic lesions showed significant overlaps between atypical nevi and

[5]. Cu toate acestea, evaluarea sistematică a criteriilor dermatoscopice a permis identificarea unor elemente sugestive pentru melanom, precum vasele polimorfe, structuri gri-albăstrui, linii albe strălucitoare, zone excentrice fără structură sau pattern-uri pigmentare neregulate [5],[6]. Examinarea histopatologică a completat evaluarea dermatoscopică, evidențiind modificări arhitecturale și citologice caracteristice leziunilor maligne – inclusiv perturbarea arhitecturii joncționale, atipia melanocitară marcată, regresia focală și remodelarea stromală însoțită de infiltrat inflamator variabil [5],[6]. Compararea acestor aspecte cu cele întâlnite în nevi comuni și atipici a permis conturarea unor pattern-uri diagnostice utile în identificarea leziunilor suspecte [5], [6]. Utilizarea algoritmilor dermatoscopici standardizați a demonstrat un rol esențial în stratificarea corectă a leziunilor melanocitare, facilitând diferențierea între nevi benigni și melanom, în special în situațiile în care criteriile clinice și dermatoscopice erau ambigue [5], [6].

Evaluarea grosimii tumorale pe baza culorilor și a structurilor dermatoscopice a demonstrat o concordanță ușor redusă cu indicele Breslow determinat histopatologic. Deși anumite indicii dermatoscopice – precum pigmentarea albastră sau prezența structurilor de regresie – sugerau o invazie mai profundă, acestea nu s-au corelat constant cu profunzimea reală a tumorilor [6]. Unul dintre melanoamele analizate prezenta o colorație albastră intensă, însă histopatologic a demonstrat o grosime tumorală superficială [6]. În ansamblu, dermatoscopia s-a dovedit utilă în identificarea leziunilor ce necesitau excizie, însă nu a fost suficient de precisă pentru estimarea grosimii tumorale [6].

Evaluarea micromediului tumoral a subliniat rolul complex al celulelor stromale și al rețelei vasculare în dinamica progresiei melanocitare [2]. S-a demonstrat că, pe măsură ce leziunile evoluează de la nevi spre melanom, apar modificări progresive în arhitectura stromală, incluzând remodelarea matricei extracelulare, creșterea densității fibroblastelor activate și intensificarea infiltratului inflamator [2]. Un element central al acestor transformări îl reprezintă interacțiunea dintre mastocite și componentele vasculare. Prin capacitatea lor de a elibera mediatori pro-

early melanoma, particularly regarding asymmetry, color variability, and similar dermoscopic structures [5]. However, systematic assessment of dermoscopic criteria allowed the identification of features suggestive of melanoma, such as polymorphous vessels, blue-gray structures, shiny white lines, eccentric structureless areas, or irregular pigment patterns [5], [6]. Histopathological examination complemented the dermoscopic evaluation, revealing architectural and cytological alterations characteristic of malignant lesions – including junctional irregularity, marked melanocytic atypia, focal regression, and stromal remodeling accompanied by variable inflammatory infiltrates [5], [6]. Comparing these features with those found in common and atypical nevi enabled the identification of diagnostic patterns useful for recognizing suspicious lesions [5], [6]. The use of standardized dermoscopic algorithms proved essential in correctly stratifying melanocytic lesions, particularly when clinical and dermoscopic criteria were ambiguous [5], [6].

The assessment of tumor thickness based on dermoscopic colors and structures showed only limited concordance with the histopathological Breslow index. Although certain dermoscopic clues – such as blue pigmentation or regression structures – suggested deeper invasion, they did not consistently correlate with the true tumor depth [6]. One melanoma, for example, showed intense blue coloration dermoscopically but had a superficial thickness on histopathological examination [6]. Overall, dermoscopy was useful for identifying lesions requiring excision, but it was not sufficiently precise for estimating tumor thickness [6].

The evaluation of the tumor micro-environment highlighted the complex role of stromal cells and the vascular network in the dynamics of melanocytic progression [2]. It was demonstrated that, as lesions evolve from nevi to melanoma, progressive changes occur within the stromal architecture, including extracellular matrix remodeling, increased density of activated fibroblasts, and intensified inflammatory infiltrates [2]. A central element of these transformations is the interaction between mast cells and vascular components. Through their ability to release pro-angiogenic and immunomodulatory mediators,

angiogenici și imunomodulatori, mastocitele pot influența formarea de noi vase sanguine și limfatice, susținând astfel expansiunea și invazia tumorală. De asemenea, evaluarea vaselor limfatice a evidențiat o densitate crescută în zonele adiacente tumorilor, un pas esențial în diseminarea melanomului. În ansamblu, rezultatele indică faptul că micromediul tumoral nu reprezintă o structură pasivă, ci un participant activ în biologia melanomului, influențând atât inițierea leziunilor, cât și progresia tumorală [2].

Aplicarea tehnicii FISH a oferit informații moleculare suplimentare, completând datele morfologice și evidențiind anomalii genetice sugestive pentru malignitate în leziunile cu aspect neconcludent [3]. Corelarea rezultatelor FISH cu datele clinice și histopatologice a demonstrat utilitatea metodei în clarificarea diagnosticului și în confirmarea melanomului în leziuni cu arhitectură atipică [3]. Rezultatele au demonstrat că FISH poate fi deosebit de util în

mast cells may influence the formation of new blood and lymphatic vessels, thereby supporting tumor expansion and invasion. Additionally, the evaluation of lymphatic vessels revealed increased density in areas adjacent to tumors, an essential step in melanoma dissemination. Overall, the results indicate that the tumor microenvironment is not a passive structure, but an active participant in melanoma biology, influencing both lesion initiation and tumor progression [2].

The application of FISH provided additional molecular information, complementing morphological findings and revealing genetic abnormalities suggestive of malignancy in lesions with inconclusive features [3]. Correlating FISH results with clinical and histopathological data demonstrated its usefulness in clarifying diagnoses and confirming melanoma in lesions with atypical architecture [3]. The findings showed that FISH can be particularly valuable in con-

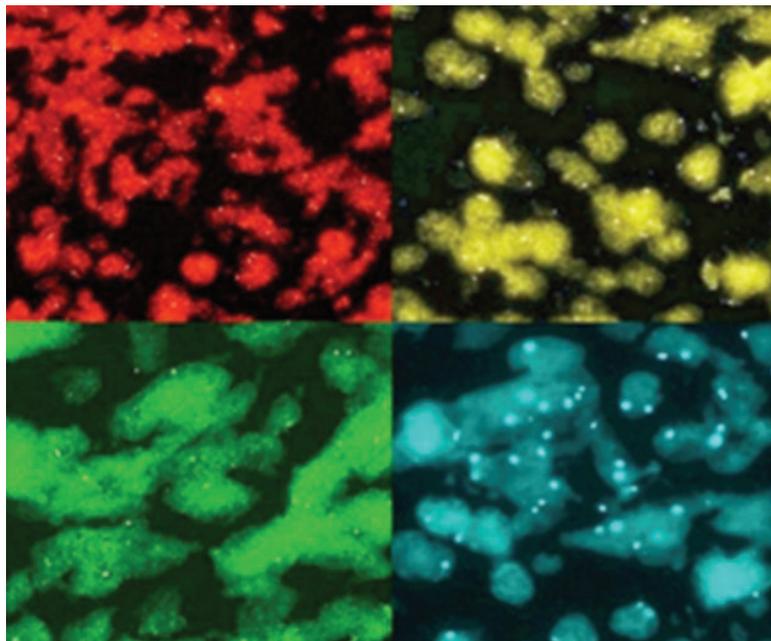


Figura 1. Aspectul sondelor FISH în melanom. Legendă: RREB1 (6p25) – roșu; MYB (6q23) – galben (gold); CCND1 (11q13) – verde; CEP6 (centromer 6) – turcoaz (aqua). Figura a fost publicată anterior și este reprodusă cu permisiunea Spandidos Publications. Adaptare după: Mihulecea CJ, Ceaușu AR, Gaje NP, Rotaru M, Raica M. Fluorescence in situ hybridization in melanoma diagnosis: Pros and cons. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2025;29(6):118. doi:10.3892/etm.2025.12868. Figure 1. FISH probes in melanoma. Legend: RREB1 (6p25) – red; MYB (6q23) – yellow (gold); CCND1 (11q13) – green; CEP6 (centromere 6) – aqua. This figure was previously published and is reproduced with permission from Spandidos Publications. Adapted from: Mihulecea CJ, Ceaușu AR, Gaje NP, Rotaru M, Raica M. Fluorescence in situ hybridization in melanoma diagnosis: Pros and cons. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2025;29(6):118. doi:10.3892/etm.2025.12868.

confirmarea naturii benigne a unor nevi atipici [3]. În cazul melanoamelor, profilul genetic observat a fost heterogen, reflectând diversitatea biologică a leziunilor incluse în studiu [3]. Această variabilitate sugerează că utilitatea FISH în practica curentă depinde de particularitățile fiecărei leziuni, susținând rolul său ca instrument complementar în cazurile cu morfologie ambiguă [3] (*vezi Figura 1 – Aspectul sondelor FISH în melanom*). Anomaliile cromozomiale identificate implicau regiuni cunoscute pentru rolul lor în melanomagenză, însă distribuția lor inegală între cazuri subliniază diferențele de răspuns în funcție de subtipul și arhitectura fiecărei leziuni [3].

Analiza datelor privind mecanismele de apariție a melanomului a evidențiat complexitatea procesului de transformare melanocitară și rolul distinct al factorilor genetici, fenotipici și de mediu în inițierea și evoluția bolii [7]. Evaluarea literaturii a subliniat că melanomul poate debuta atât pe nevi preexistenți, cât și de novo, cele două mecanisme având caracteristici biologice și fenotipice diferite [7]. Rezultatele indică faptul că progresia liniară a nevilor către melanom este posibilă, dar nu reprezintă mecanismul predominant de apariție. Multe melanoame debutează independent, susținând existența unor căi biologice distincte de melanomagenză [7]. De asemenea, factori precum expunerea la radiații ultraviolete, predispoziția genetică și instabilitatea moleculară par să acționeze sinergic, contribuind la variabilitatea prezentării clinice și histologice [7]. Integrarea acestor date oferă o perspectivă mai clară asupra mecanismelor de nevogeneză și melanomagenză și subliniază importanța lor pentru optimizarea strategiilor de prevenție, diagnostic și monitorizare [7].

Rezultatele susțin ideea că atât micromediul tumoral, cât și profilul genetic au un rol major în diferențierea nevilor atipici de melanom, iar combinarea metodelor standard cu cele moderne poate îmbunătăți acuratețea diagnostică în situațiile dificile, cu prezentare morfologică atipică.

Discuții

Analiza datelor obținute în cadrul cercetării din teza de doctorat cu titlul „Aspecte Fenotipice și Moleculare în Nevii Atipici și Melanom” a

firming the benign nature of certain atypical nevi [3]. In melanomas, the genetic profiles observed were heterogeneous, reflecting the biological diversity of the lesions included in the study [3]. This variability suggests that the usefulness of FISH in routine practice depends on the specific characteristics of each lesion, supporting its role as a complementary tool in cases with ambiguous morphology [3] (*see Figure 1 – FISH probes in melanoma*). The chromosomal abnormalities identified involved regions known to play a role in melanomagenesis, but their uneven distribution among cases highlights differences in FISH responsiveness depending on lesion subtype and architecture [3].

Analysis of data regarding melanoma development mechanisms revealed the complexity of melanocytic transformation and the distinct roles of genetic, phenotypic, and environmental factors in disease initiation and progression [7]. The literature indicates that melanoma may arise either on pre-existing nevi or de novo, with the two mechanisms displaying different biological and phenotypic characteristics [7]. The results suggest that linear progression from nevus to melanoma is possible, but not the predominant pathway. Many melanomas arise independently, supporting the existence of distinct biological routes of melanomagenesis [7]. Furthermore, factors such as ultraviolet radiation, genetic predisposition, and molecular instability appear to act synergistically, contributing to the variability in clinical and histological presentation [7]. Integrating these data offers a clearer understanding of nevogenesis and melanomagenesis and underscores their importance in optimizing prevention, diagnostic, and monitoring strategies [7].

Overall, the findings support the idea that both the tumor microenvironment and the genetic profile play major roles in differentiating atypical nevi from melanoma, and that combining standard and modern diagnostic methods can improve diagnostic accuracy in challenging lesions with atypical morphology.

Discussions

The analysis of the data obtained in the doctoral thesis titled “Phenotypic and Molecular Aspects in Atypical Nevi and Melanoma”

evidențiat faptul că leziunile melanocitare formează un continuum biologic, în care supraunerile fenotipice, variabilitatea histologică și heterogenitatea moleculară pot genera dificultăți reale în diagnosticul diferențial dintre nevi atipici și melanom.

Pe plan fenotipic, analiza clinică și dermatoscopică a evidențiat suprapuneri notabile între nevi atipici și melanomul incipient, în special în ceea ce privește asimetria, polimorfismul cromatic și anumite structuri dermatoscopice comune [5],[6]. Utilizarea sistematică a algoritmilor dermatoscopici standardizați a permis identificarea unor elemente sugestive pentru malignitate – precum vase polimorfe, structuri gri-albăstrui, linii albe strălucitoare sau zone excentrice astructurale, arii hiperpigmentate neregulate – care, integrate în ansamblu și corelate cu tabloul clinic, au îmbunătățit acuratețea diagnosticului [5], [6]. Un studiu realizat de Lallas et al. a demonstrat că ariile hiperpigmentate neregulate reprezintă markeri sugestivi pentru melanom, în comparație cu nevi atipici [8]; aceeași observație a fost confirmată și în studiul prezent. Examenul histopatologic a completat această evaluare, evidențiind modificări arhitecturale și citologice caracteristice leziunilor maligne, precum perturbarea arhitecturii joncționale, atipia melanocitară marcată, regresia focală și remodelarea stromală însoțită de infiltrat inflamator [5],[6]. Comparate cu aspectele observate în nevi comuni sau atipici, aceste elemente au permis conturarea unor patternuri utile pentru delimitarea leziunilor cu morfologie ambiguă [5], [6].

Evaluarea grosimii tumorale pe baza culorilor dermatoscopice și a structurilor identificate a demonstrat o fiabilitate variabilă. Deși dermatoscopia poate evidenția anumite elemente sugestive pentru o invazie mai profundă – precum pigmentul albastru, structurile de regresie – aceste indicii nu s-au corelat constant cu indicele Breslow determinat histopatologic [6]. Această discrepanță este în concordanță cu datele recente din literatură [9], ce arată că dermatoscopia poate ajuta clinicianul în diferențierea melanoamelor subțiri de cele invazive [10], însă nu poate înlocui examenul histopatologic pentru măsurarea precisă a grosimii tumorale.

demonstrated that melanocytic lesions form a biological continuum in which phenotypic overlap, histological variability, and molecular heterogeneity may generate significant challenges in the differential diagnosis between atypical nevi and melanoma.

Phenotypically, clinical and dermoscopic evaluation revealed notable overlaps between atypical nevi and early melanoma, particularly regarding asymmetry, color variegation, and certain shared dermoscopic structures [5], [6]. Nevertheless, the systematic use of standardized dermoscopic algorithms enabled the identification of features suggestive of malignancy – such as polymorphous vessels, blue-gray structures, shiny white lines, eccentric structureless areas, and irregular hyperpigmented areas – which, when interpreted collectively and correlated with clinical presentation, contributed to improved diagnostic accuracy [5], [6]. A study by Lallas et al. demonstrated that irregular hyperpigmented areas are markers suggestive of melanoma compared to atypical nevi [8], a finding confirmed in the present study. Histopathological examination further refined the evaluation by highlighting architectural and cytological features characteristic of malignant lesions, including junctional disarray, marked melanocytic atypia, focal regression, and stromal remodeling with variable inflammatory infiltrates [5], [6]. Comparison with features observed in common or atypical nevi allowed the delineation of diagnostic patterns useful for identifying ambiguous lesions [5], [6].

The assessment of tumor thickness based on dermoscopic colors and structures showed variable reliability. Although dermoscopy may reveal clues suggesting deeper invasion – such as blue pigmentation, regression structures – these did not consistently correlate with the histopathological Breslow index [6]. This discrepancy aligns with recent literature [9], which indicates that dermoscopy may help distinguish thin from invasive melanomas [10], but cannot replace histopathology for precise measurement.

The assessment of the tumor microenvironment showed that the stroma plays an active role in the dynamics of melanocytic progression [2]. Extracellular matrix remodeling, increased density of activated fibroblasts, and intensified

Evaluarea micromediului tumoral a demonstrat că stroma joacă un rol activ în dinamica progresiei melanocitare [2]. Remodularea matricei extracelulare, creșterea densității fibroblastelor activate și intensificarea infiltratului inflamator observate în leziunile maligne sunt în concordanță cu literatura recentă, ce descrie microambientul tumoral drept participant esențial la inițierea și avansarea melanomului [2]. Mastocitele au prezentat o distribuție crescută în zonele tumorale și peritumorale, iar corelarea lor cu microdensitatea vasculară susține implicarea acestora în procesele de angiogeneză și limfangiogeneză. Similar, un studiu realizat de Bahri et al, atestă prezența mastocitelor atât peri-, cât și intratumoral [11]. De asemenea, este discutat rolul acestor celule ca și țintă terapeutică în prevenția progresiei tumorale și a metastazării [12]. Prin eliberarea mediatorilor proangiogenici și imunomodulatori, aceste celule pot facilita invazia și diseminarea melanocitară. Evaluarea vaselor limfatice a evidențiat o densitate crescută în vecinătatea tumorilor, aspect concordant cu ipoteza conform căreia limfangiogeneza reprezintă un pas important în metastazarea melanomului. Ansamblul acestor date confirmă că micromediul tumoral nu este un element pasiv, ci un participant activ, influențând atât inițierea transformării melanocitare, cât și comportamentul evolutiv al tumorilor [2].

Aplicarea tehnicii FISH a oferit o perspectivă suplimentară asupra leziunilor melanocitare analizate, completând evaluarea clinică, dermatoscopică și histopatologică în cazurile cu arhitectură sau comportament fenotipic ambiguu. Utilizarea sondelor RREB1, MYB, CCND1 și CEP6 a permis investigarea unor regiuni cromozomiale asociate cu tumorigeneza melanomului, evidențiind un profil genetic în general stabil în cazul nevilor atipici, aspect care a consolidat diagnosticul lor benign [3]. Această concordanță a subliniat valoarea FISH ca metodă de excludere a malignității în leziunile cu caracteristici clinice neobișnuite sau cu suprapuneri fenotipice cu melanomul [3]. În melanoame, anomaliile identificate au prezentat o variabilitate considerabilă, reflectând heterogenitatea biologică a acestor tumori [3]. Unele leziuni au prezentat modificări ale regiunilor analizate, în timp ce altele nu au îndeplinit criteriile

inflammatory infiltrates observed in malignant lesions are consistent with recent literature describing the tumor microenvironment as an essential participant in the initiation and progression of melanoma [2]. Mast cells exhibited an increased distribution in both tumor and peritumoral areas, and their correlation with microvascular density supports their involvement in angiogenic and lymphangiogenic processes. Similarly, a study by Bahri et al. reported the presence of mast cells both peri- and intratumorally [11]. The potential role of these cells as therapeutic targets in preventing tumor progression and metastasis has also been discussed [12]. By releasing pro-angiogenic and immunomodulatory mediators, mast cells may facilitate tumor invasion and dissemination. The evaluation of lymphatic vessels revealed increased density in areas adjacent to tumors, a finding consistent with the hypothesis that lymphangiogenesis represents an important step in melanoma metastasis. Taken together, these findings confirm that the tumor microenvironment is not a passive structure but an active contributor, influencing both melanocytic transformation and tumor progression [2].

The application of FISH provided additional molecular information, complementing the clinical, dermoscopic, and histopathological evaluation in lesions with ambiguous architecture or phenotype. The use of RREB1, MYB, CCND1, and CEP6 probes allowed the investigation of genomic regions associated with melanomagenesis, revealing a generally stable genetic profile in atypical nevi, supporting their benign nature [3]. This concordance highlights the value of FISH as a method for excluding malignancy in lesions with unusual clinical features or phenotypic overlap with melanoma [3]. In melanomas, the identified abnormalities showed considerable variability, reflecting the biological heterogeneity of these tumors [3]. Some lesions demonstrated alterations in the investigated regions, whereas others did not meet the molecular criteria of the panel – an observation widely reported in the literature [3]. This confirms that FISH performance depends on the characteristics of each tumor and that the method is most useful as a complementary tool within a multimodal diagnostic approach.

moleculare ale panelului utilizat, fenomen descris pe scară largă și în literatura de specialitate [3]. Acest fapt confirmă că performanța FISH depinde de particularitățile fiecărei tumori și că metoda este cel mai utilă ca instrument complementar, integrată într-o evaluare multimodală. În ansamblu, FISH s-a dovedit a fi o tehnică adjuvantă relevantă, capabilă să susțină clarificarea unor diagnostice dificile și să contribuie la o stratificare diagnostică mai precisă a leziunilor melanocitare. Similar cu rezultatele obținute, și alte studii au raportat că performanța tehnicii FISH este superioară atunci când rezultatele sunt interpretate într-un context multimodal, evidențiind rolul acesteia ca instrument complementar [13].

Analiza mecanismelor de nevogeneză și melanomagenză a evidențiat faptul că melanomul poate debuta atât pe nevi preexistenți, cât și de novo, cele două căi având caracteristici biologice distincte [7]. Progresia liniară a nevilor către melanom, deși posibilă, nu pare a fi mecanismul predominant de apariție, majoritatea melanoamelor dezvoltându-se de novo [7]. Interacțiunea dintre expunerea la radiații ultraviolete, predispoziția genetică și instabilitatea moleculară contribuie la variabilitatea prezentării clinice și histologice, subliniind complexitatea proceselor implicate în transformarea melanocitară [7]. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a clarifica mecanismele moleculare ale melanomului și implicațiile lor clinice. Dezvoltarea melanomului este influențată de factori multipli, precum radiațiile UV, predispoziția genetică, fototipul, imunosupresia, infecțiile virale și numărul de nevi [7].

În ansamblu, rezultatele obținute susțin valoarea integrării evaluării clinice, dermatoscopice, histopatologice și moleculare pentru o caracterizare mai precisă a leziunilor melanocitare. Această abordare multimodală permite clarificarea leziunilor cu aspect atipic și contribuie la îmbunătățirea diagnosticului și managementului melanomului, în special în cazurile cu prezentare dificilă din punct de vedere morfologic.

Concluzii

Studiul evidențiază complexitatea leziunilor melanocitare și relevă importanța unei evaluări multidimensionale în înțelegerea și caracterizarea

Consistent with our findings, other studies have shown that FISH accuracy improves when results are interpreted in conjunction with clinical and histopathological data, reinforcing its role as an adjunct rather than a standalone diagnostic technique [13].

The analysis of mechanisms involved in nevogenesis and melanomagenesis demonstrated that melanoma may arise either on pre-existing nevi or de novo, the two pathways exhibiting distinct biological characteristics [7]. Linear progression from nevus to melanoma, although possible, does not appear to be the predominant mechanism, as most melanomas develop de novo [7]. The interaction between ultraviolet exposure, genetic predisposition, and molecular instability contributes to the variability observed in clinical and histological presentations, highlighting the complexity of melanocytic transformation [7]. Further research is needed to clarify the molecular mechanisms of melanoma and their clinical implications. Melanoma development is influenced by multiple factors, including UV radiation, genetic susceptibility, skin phototype, immunosuppression, viral infections, and nevus count [7].

Overall, the results support the value of integrating clinical, dermoscopic, histopathological, and molecular evaluation for a more precise characterization of melanocytic lesions. This multimodal approach improves the assessment of atypical lesions and contributes to more accurate diagnosis and management, particularly in morphologically challenging cases.

Conclusions

The study highlights the complexity of melanocytic lesions and underscores the importance of a multidimensional evaluation in their understanding and characterization. The phenotypic overlap between atypical nevi and early melanoma, together with the observed histological and molecular variability, emphasizes the need for careful correlation of clinical, dermoscopic, histopathological, and molecular data to achieve an accurate interpretation.

The analysis of the tumor microenvironment revealed the active role of mast cells, as well as of the blood and lymphatic vessels, in the initiation and progression of melanoma. Interactions

lor. Suprapunerile fenotipice dintre nevii atipici și melanomul incipient, împreună cu variabilitatea histologică și moleculară observată, subliniază necesitatea corelării atente a datelor clinice, dermatoscopice, histopatologice și moleculare pentru o interpretare precisă.

Analiza micromediului tumoral a evidențiat rolul activ al mastocitelor, al vaselor sanguine și limfatice în inițierea și progresia melanomului. Interacțiunile dintre aceste componente susțin procesele de angiogeneză și limfangiogeneză, confirmând literatura ce descrie micromediul tumoral drept un factor determinant în invazie și diseminare.

În ceea ce privește nevogeneza și melanomogeneza, studiul demonstrează că melanomul poate debuta atât pe nevi preexistenți, cât și de novo, fiecare cu particularități biologice distincte. Diversitatea acestor mecanisme, influențate de factori genetici, fenotipici și de mediu, subliniază multiplele modalități prin care poate debuta melanomul și relevanța monitorizării dermatoscopice continue.

Tehnica FISH a adus informații moleculare suplimentare, valoroase în leziunile cu arhitectură sau fenotip ambiguu. Deși panelul utilizat prezintă unele limitări, capacitatea sa de a confirma benignitatea unor nevii atipici și de a evidenția anomalii cromozomiale în leziunile suspecte consolidează rolul investigațiilor moleculare în diagnosticul dermatologic actual.

În ansamblu, concluziile susțin adoptarea unei abordări integrate în evaluarea leziunilor melanocitare, capabilă să optimizeze precizia diagnosticului și orientarea terapeutică. Valoarea practică a studiului constă în evidențierea impactului combinării metodelor tradiționale și moderne asupra înțelegerii modului de apariție și evoluție a melanomului – un aspect esențial pentru prevenție, supraveghere și diagnostic precoce.

Mulțumiri

Se adresează mulțumiri cadrelor academice, personalului medical și instituțiilor care au sprijinit realizarea acestei cercetări, oferind suport științific și profesional.

Calde mulțumiri doamnei Profesor Maria Rotaru pentru alegerea temei de cercetare „Aspecte fenotipice și moleculare în nevii atipici

among these components support angiogenic and lymphangiogenic processes, reinforcing the literature that identifies the tumor microenvironment as a key factor in invasion and dissemination.

Regarding nevogenesis and melanomagenesis, the study demonstrates that melanoma may arise both from pre-existing nevi and de novo, each pathway presenting distinct biological characteristics. The diversity of these mechanisms – shaped by genetic, phenotypic, and environmental factors – highlights the multiple routes through which melanoma can develop and the importance of continuous dermoscopic monitoring.

The FISH technique provided valuable additional molecular information, particularly in lesions with ambiguous architecture or phenotype. Although the panel used has certain limitations, its ability to confirm the benign nature of atypical nevi and to reveal chromosomal abnormalities in suspicious lesions strengthens the role of molecular investigations in contemporary dermatologic diagnostics.

Overall, the conclusions support the adoption of an integrated approach in the evaluation of melanocytic lesions, enhancing diagnostic precision and guiding therapeutic decisions. The practical relevance of the study lies in demonstrating the impact of combining traditional and modern methods on understanding the onset – an essential aspect for prevention, surveillance, and early diagnosis.

Acknowledgements

Acknowledgements are addressed to the academic staff, medical personnel, and institutions that supported the completion of this research by providing scientific and professional assistance.

Warm thanks are extended to Professor Maria Rotaru for selecting the research topic “Phenotypic and molecular aspects in atypical nevi and melanoma” and for providing access to the clinical and dermoscopic documentation from the DermaTop Clinic.

This research was funded through a doctoral grant awarded in 2019, within the “Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy of Timișoara (UMFVBT) (project acronym: AFMNAM), under

și melanom”, și punerea la dispoziție a documentației clinice și dermatoscopice din cadrul clinicii DermaTop.

Această cercetare a fost finanțată prin grant doctoral câștigat în anul 2019, în cadrul UMFVBT (acronim proiect: AFMNAM), sub îndrumarea doamnei Prof. Univ. Dr. Maria Rotaru. Adresăm mulțumiri domnului Prof.Univ.Dr. Marius Raica și echipei Departamentului II – Morfologie Microscopică/Histologie (UMFVBT) pentru îndrumarea și sprijinul acordate pe perioada desfășurării cercetării doctorale.

the supervision of Prof. Univ. Dr. Maria Rotaru. We would like to thank Prof. Univ. Dr. Marius Raica and the team of the Department II – Microscopic Morphology/Histology (UMFVBT) for the guidance and support provided throughout the doctoral research period.

Bibliografie/Bibliography

1. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* [Internet]. 2013;500(7463):415–21.
2. (Jitian) Mihulecea CR, Ceaușu A, Gaje N, Rotaru M, Raica M. Review: The tumor microenvironment of melanoma. *Medicine in Evolution*. 2024 Sep 30;30(3):414–21.
3. (Jitian) Mihulecea CR, Ceaușu A, Nela Gaje, Rotaru M, Raica M. Fluorescence in situ hybridization in melanoma diagnosis: Pros and cons. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2025 Apr 14;29(6):1–13.
4. Rosendahl C, Cameron A, McColl I, Wilkinson D. Dermatoscopy in routine practice - ‘chaos and clues’. *Aust Fam Physician*. 2012 Jul;41(7):482-7.
5. Jitian (Mihulecea) CR, Frățilă S, Rotaru M. Clinical-dermoscopic similarities between atypical nevi and early stage melanoma. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021 Jun 9;22(2).
6. (Jitian) Mihulecea CR, Iancu GM, Leventer M, Rotaru M. (2023). The Many Roles of Dermoscopy in Melanoma Detection. *Life*, 13(2), 477.
7. (Jitian) Mihulecea CR, Rotaru M. Review: The Key Factors to Melanomagenesis. *Life*. 2023 Jan 8;13(1):181.
8. Lallas A, Longo C, Manfredini M, Benati E, Babino G, Chinazzo C, et al. Accuracy of Dermoscopic Criteria for the Diagnosis of Melanoma In Situ. *JAMA Dermatology*. 2018 Apr 1;154(4):414.
9. Martínez-Piva MM, Vacas AS, Rodríguez Kowalczyk MV, Gallo F, Rodrigues Vasconcelos M, Mazzuocolo LD. La dermatoscopia como herramienta para inferir el Breslow del melanoma. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2021 May 1;112(5):434–40.
10. Rodríguez-Lomba E, García-Piqueras P, Lozano-Masdemont B, Nieto-Benito LM, Hernández de la Torre E, Parra-Blanco V, Suárez-Fernández R, Lázaro-Ochaita P, Avilés-Izquierdo JA. ‘Rainbow pattern’: a dermoscopic sign of invasive melanoma. *Clin Exp Dermatol*. 2022 Mar;47(3):529-533.
11. Bahri R, Kiss O, Prise I, Garcia-Rodriguez KM, Haris Atmoko, Martínez-Gómez JM, et al. Human Melanoma-Associated Mast Cells Display a Distinct Transcriptional Signature Characterized by an Upregulation of the Complement Component 3 That Correlates With Poor Prognosis. *Frontiers in immunology*. 2022 May 20;13.
12. Ribatti D. New insights into the role of mast cells as a therapeutic target in cancer through the blockade of immune checkpoint inhibitors. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Feb 28;11:1373230.
13. Nardone B, Martini M, Busam K, Ashfaq Marghoob, West DP, Gerami P. Integrating clinical/dermatoscopic findings and fluorescence in situ hybridization in diagnosing melanocytic neoplasms with less than definitive histopathologic features. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012 Jun 1;66(6):917–22.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Mihulecea Cristina-Raluca
Sibiu, Al. Șelimbăr, Nr. 2A, e-mail: cristina.jitian@yahoo.com

Correspondance address: Cristina-Raluca Mihulecea
Sibiu, Al. Șelimbăr Nr. 2A, e-mail: cristina.jitian@yahoo.com