

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org

COMUNICACIÓN BREVE

Melanoma sobre nevus azul en placa o sobre melanocitosis dérmicas: utilidad diagnóstica y pronóstica del *BAP1*



C. Requena^{a,*}, V. Traves^b, E. Ferrandis^c, M. Antón Almero^c, Z. García-Casado^d, E. Manrique-Silva^a, Á. Santos Briz^e, P. Escalonilla^f y E. Nagore^a

^a Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^c Servicio de Otorrinolaringología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^d Servicio de Biología Molecular, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^e Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Salamanca, Salamanca, España

^f Servicio de Dermatología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, España

Recibido el 15 de febrero de 2023; aceptado el 2 de abril de 2023

PALABRAS CLAVE

Melanoma sobre
sobre nevus azul;
Nevus azul en placa;
Melanocitosis
dérmicas;
BAP1

Resumen El melanoma sobre nevus azul o melanoma *ex-blue nevus* es una variedad de melanoma peculiar que tiene un perfil genético diferente al del resto de los melanomas cutáneos y sorprendentemente superponible al perfil del melanoma uveal. Aunque puede aparecer *de novo*, el melanoma *ex-blue nevus* se suele desarrollar sobre un nevus azul previo o sobre una melanocitosis dérmica. No todas las lesiones nodulares desarrolladas sobre un nevus azul o una melanocitosis dérmica son melanomas, y los hallazgos clínicos e histológicos pueden ser insuficientes para llegar a un diagnóstico de certeza. Así, cobran relevancia estudios adicionales, como la hibridación genómica comparada, pues la presencia de aberraciones cromosómicas favorece el diagnóstico de malignidad. Es de especial utilidad el estudio del gen *BAP1*, cuya pérdida de expresión orienta a melanoma en este espectro de lesiones. Presentamos 3 casos del espectro nevus azul a melanoma *ex-blue nevus* con estudios de biología molecular.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: celiareq@hotmail.com (C. Requena).

KEYWORDS

Melanoma in blue nevus;
 Plaque-type blue nevus;
 Dermal melanocytosis;
BAP1

Melanoma arising in plaque-type blue nevus and dermal melanocytosis: Diagnostic and prognostic value of *BAP1*

Abstract Melanoma arising in blue nevus, also known as melanoma ex blue nevus, is a specific form of melanoma whose genetic profile is different to that of other cutaneous melanomas and surprisingly similar to that of uveal melanoma. Although melanoma ex blue nevus can appear *de novo*, it usually arises in a preexisting blue nevus or dermal melanocytosis. Not all nodular lesions arising in association with blue nevus or dermal melanocytosis are melanomas, however, and because clinical and histologic findings may be insufficient for a definitive diagnosis, additional studies such as comparative genomic hybridization are important. Detection of chromosomal aberrations supports a diagnosis of malignancy. Studies of the *BAP1* gene are particularly useful in this setting because loss of expression is indicative of melanoma. We present 3 cases on the spectrum of blue nevus to melanoma ex blue nevus that were studied using molecular biology techniques.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Los nódulos desarrollados sobre melanocitosis dérmicas o sobre nevus azules pueden suponer un desafío diagnóstico, ya que las claves histológicas clásicas que permiten distinguir entre un melanoma y un nevus melanocítico fallan muchas veces en este grupo de lesiones. Por el contrario, la pérdida de la expresión de *BAP1* favorece el diagnóstico de melanoma en lesiones dentro de este espectro, incluso en ausencia de rasgos histológicos de malignidad¹. Igualmente, la demostración de aberraciones cromosómicas mediante la hibridación genómica comparada (HGC) orienta el diagnóstico a malignidad^{2,3}.

Describimos los casos de 3 pacientes que ilustran el espectro de lesiones nodulares desarrolladas sobre melanocitosis dérmicas, desde un polo benigno de nevus azul celular hasta uno de melanoma indudable, pasando por un caso con rasgos mixtos entre un nevus azul atípico y un melanoma *ex-blue nevus*.

Casos clínicos

Caso 1

Una mujer de 49 años fue valorada por haber desarrollado una gran masa subcutánea, firme a la palpación, de unos 12 cm de diámetro en el área parotídea, sobre la porción inferior de una placa azul-grisácea que había presentado desde el nacimiento y que afectaba al pabellón auricular izquierdo, así como a la piel preauricular y al hemicuello vecinos (fig. 1A). Esta placa no había sido biopsiada nunca y había sido etiquetada clínicamente como una «malformación vascular».

El nódulo se diagnosticó de melanoma fusocelular mediante el estudio citológico de una muestra obtenida por PAAF, con una positividad para Melan A, HMB45 y S-100. En el estudio de extensión, que incluyó una PET/TAC del cuerpo entero y un estudio del fondo de ojo, no se encontraron lesiones a distancia. La paciente fue intervenida por el servicio de otorrinolaringología y, en el acto quirúrgico, se evidenció que, además de la gran tumoración descrita, había una pigmentación negra azabache muy extensa e imprecisa, tanto de los márgenes laterales amplios como de

los márgenes profundos de la resección (fig. 1 del anexo). Se encontró que la glándula tiroidea, el nervio facial, las fascias de los músculos cervicales subyacentes y varios ganglios linfáticos estaban totalmente pigmentados.

El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica mostró 2 áreas muy diferentes. La porción de la placa periférica preexistente estaba conformada por haces de células fusiformes, acompañadas de abundantes melanófagos y un colágeno esclerótico, distribuidas en gruesos fascículos que ocupaban sobre todo la grasa subcutánea y menos la dermis, pero sin afectar a la unión dermoepidérmica (fig. 1B). Estas células tenían unos núcleos pequeños, sin atipia, pleomorfismo, ni mitosis (fig. 1B detalle). La abundante melanina se distribuía siguiendo un patrón uniforme en toda la tumoración. Todo ello fue interpretado como un nevus azul en placa. La porción de la gran tumoración central mostró áreas más variopintas, con un predominio de sábanas densas de células epitelioides y pleomórficas sustituyendo todas las estructuras preexistentes (fig. 1C). Aparecían grandes áreas de necrosis coagulativa en masa (fig. 1C: detalle inferior) y un patrón de distribución de la melanina muy irregular, con unas áreas de densidad elevada de melanófagos muy cargados de melanina, que contrastaban con zonas densamente melanocíticas sin contenido alguno en melanina (fig. 1C: detalle superior). El estudio inmunohistoquímico con Melan A, HMB45 y S-100 fue positivo. Todo ello fue interpretado como melanoma sobre nevus azul en placa. Así mismo, se realizó un estudio inmunohistoquímico que mostró una expresión nuclear de *BAP1* en la porción del nevus azul en placa (fig. 1D superior) y una pérdida de su expresión en la porción melanomatosa (fig. 1D inferior).

El estudio molecular incluyó el análisis somático de 42 genes mediante NGS con el kit Somatic Tumor Genetics® (Sophia Genetics) en el secuenciador NextSeq de Illumina (incluye el análisis de las regiones codificantes y de *splicing* de los siguientes genes: *AKT1*, *ALK*, *BRAF*, *CDK4*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *DDR2*, *DICER1*, *EGFR*, *ERBB2*, *ERBB4*, *FBXW7*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FOXL2*, *GNA11*, *GNAQ*, *GNAS*, *H3F3A*, *H3F3B*, *HIST1H3B*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *KIT*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MET*, *MYO1*, *NRAS*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *PTPN11*, *RAC1*, *RAF1*, *RET*, *ROS1*, *SF3B1*, *SMAD4*, *TERT* y su promotor, *TP53*) tanto

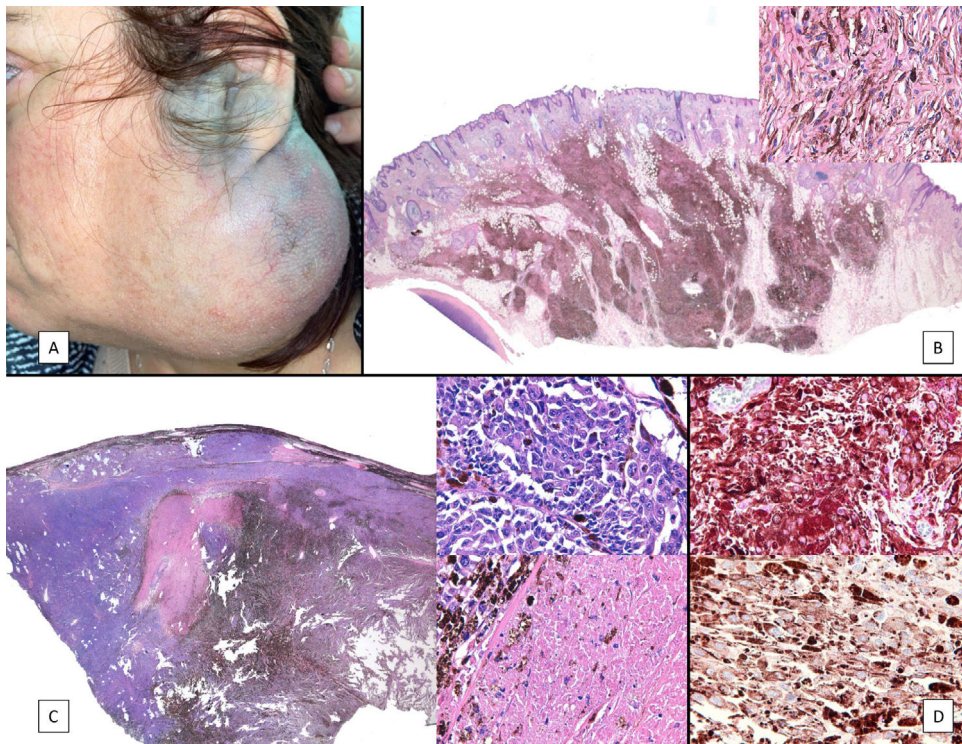


Figura 1 A) Gran masa en la piel mastoidea desarrollada sobre placa azulada en la piel de pabellón auricular, preauricular y de hemicuello izquierdos. B) Nevus azul en placa: panorámica y detalle en recuadro: haces de células fusiformes, abundantes melanófagos y colágeno esclerótico que ocupan la grasa subcutánea y menos la dermis, pero sin afectar a la unión dermoepidérmica. C) Área del tumor central: predominio de sábanas densas de células epitelioides y pleomórficas que sustituyen todas las estructuras preexistentes. En el detalle inferior (recuadro): áreas de necrosis coagulativa en masa. En el detalle superior (recuadro): zonas densamente melanocíticas sin contenido alguno en melanina. D superior) Expresión nuclear de BAP1 (en rojo) conservada en la porción del nevus azul en placa. D inferior) Pérdida de expresión de BAP 1 en los núcleos de la porción melanomatosa.

en la porción del nevus azul como en la porción de melanoma y solo se encontró la mutación patogénica p.Q209L en *GNAQ* en ambas porciones. Por otro lado, el estudio mediante HCG mostró una completa ausencia de aberraciones cromosómicas en la porción de nevus azul en placa, pero detectó varias alteraciones en la porción de melanoma, incluyendo ganancias de 1q, Cr 2, 5p, 6p, Cr 7 y 8 (4n), Cr 13, 14, 17, 19, 20, 21 y 22, así como una pérdida de heterocigosidad de 1p, Cr 3 y 5q y, además, una pérdida de 6q y CrX.

A los 6 meses de la cirugía la paciente mostró una recaída locorregional con múltiples nódulos rojizos y ulcerados en el área auricular y cervical izquierdas, así como unas metástasis ganglionares cervicales, mediastínicas, pulmonares y hepáticas. La paciente pasó a tratamiento sistémico con ipilimumab y nivolumab. Tras un seguimiento de 4 meses, la paciente permanecía viva con enfermedad en progresión.

Caso 2

Un hombre de 53 años estaba en seguimiento por presentar una placa pigmentada gris-azulada de 8 × 5 cm de diámetro, localizada en la región frontotemporal izquierda, de muchos años de evolución (fig. 2 del anexo). La lesión había sido biopsiada en 2 ocasiones (2002 y 2004) con el diagnóstico de nevus azul. En la última visita se palpó un nódulo dentro de

la placa, que se demostró que estaba localizado en el tejido celular subcutáneo mediante ecografía.

El estudio histológico reveló una porción de nevus azul dendrítico convencional y discreto en la dermis y otra de nevus azul en placa muy pigmentado por debajo de la hipodermis (fig. 3 del anexo). Inmerso en la porción subcutánea del nevus azul en placa, se apreciaba un nódulo expansivo mucho más celular y con una cantidad menor de melanina que la placa vecina (fig. 4 del anexo). Las células de la porción nodular tenían unos núcleos de cromatina laxa con nucléolos evidentes. Aunque había escasa atipia y pleomorfismo en la mayoría de los campos, se encontraron algunas zonas focales con atipia moderada y algunas mitosis (2 mitosis/mm²) (fig. 5 del anexo).

El estudio mediante FISH para las regiones codificantes de C-MYC, CDKN2A y CCDN1 no demostró alteraciones en la porción superficial de nevus azul dendrítico ni en la porción de nevus azul en placa. En la porción nodular profunda se evidenció una amplificación de la región 8q (C-MYC). Por otro lado, el estudio mediante HGC de dicha lesión nodular detectó aberraciones cromosómicas (una pérdida de 6q y 8p y una ganancia de 6p y 8q). La expresión inmunohistoquímica del BAP1 en los núcleos estaba conservada tanto en el nódulo como en la porción de nevus azul. El diagnóstico fue de melanoma sobre nevus azul en placa, apoyado en la presencia de aberraciones cromosómicas en la porción nodular.

Tabla 1 Rasgos de las melanocitosis dérmicas, el nevus azul en placa y el hamartoma neurocrístico

	Nevus de Ota	Nevus de Ito	Mancha mongólica	Nevus azul en placa	Hamartoma neurocrístico
Localización	1. ^a -2. ^a rama TGM	Hombro	Lumbosacra*	Cabeza> tronco	Cuero cabelludo**
Colágeno esclerótico	No	No	No	Posible	Posible
Densidad celular	+/-	+/-	+/-	+ /+++	+ /+++
Componente neural	No	No	No	No	Sí
Degeneración a melanoma	+	+/-	-	++	+/-
Mutaciones GNAQ/GNA11	+/-***	+/-***	+/-***	++	-

Las manchas mongólicas aberrantes pueden aparecer fuera de la localización lumbosacra.

TGM: nervio trigémino.

** Es su localización más descrita, pero no la única.

*** Al ser pobres en células, pueden encontrarse falsos negativos con frecuencia.

Caso 3

Una mujer de 58 años presentaba desde la pubertad una pigmentación cutánea azul-grisácea que afectaba inicialmente a la región auricular derecha y áreas próximas (fig. 6 del anexo), con una extensión posterior y progresiva a la piel del cuello submentoniana y a la mucosa yugal y palatina homolateral (fig. 7 del anexo). La esclera homolateral era completamente blanca. En el curso de un mes le apareció un nódulo preauricular que, desde un punto de vista clínico se interpretó como un absceso, pero que al ser extirpado se diagnosticó de melanoma en su centro de origen.

El estudio anatomopatológico del nódulo de rápido crecimiento mostró una pieza fragmentada y artefactada, constituida por unos agregados de células epitelioides sin clara atipia ni pleomorfismo, acompañados en la periferia de abundantes melanófagos (fig. 8 del anexo). En el nódulo solo se observó una mitosis aislada. La histología de la mancha azul grisácea preexistente mostró escasos melanocitos fusiformes y melanófagos salpicados de forma dispersa en la dermis (fig. 9 del anexo), que en el contexto clínico fue diagnóstico de melanocitosis dérmica de tipo nevus de Ota.

El estudio somático molecular por NGS (ver caso 1) mostró la mutación patogénica p.Q209P en *GNAQ* tanto en el nódulo como en la melanocitosis dérmica.

El estudio inmunohistoquímico para BAP1 mostró una expresión nuclear conservada en el nódulo desarrollado sobre el nevus de Ota (fig. 8 del anexo: recuadro inmunohistoquímica).

El estudio de extensión no mostró ninguna lesión a distancia, por lo que se trató solo quirúrgicamente. El ganglio centinela fue negativo y la paciente permaneció sin recaídas tras 9 meses de seguimiento.

El diagnóstico final en este caso fue de nevus azul celular sobre melanocitosis dérmica.

Discusión

El nevus azul en placa es una variedad de nevus azul generalmente de tipo celular, que suele desarrollarse en la infancia temprana y ser de gran tamaño, mayor de 2 o 3 cm, y que puede alcanzar 10 cm o más^{4,5}. Se presenta como una placa de aspecto jaspeado, similar al caso 2, formada por una agrupación confluyente de nevus azules o bien como una placa azulada uniforme. El diagnóstico histológico requiere

de una correlación con la clínica, ya que no tiene rasgos histológicos específicos. La proliferación puede ser profunda y alcanzar incluso la fascia⁶.

El nevus azul en placa, otras melanocitosis dérmicas y el hamartoma neurocrístico tienen rasgos característicos (tabla 1). El hamartoma neurocrístico se origina por una migración aberrante de los melanocitos desde la cresta neural hacia la epidermis, como en el nevus azul, pero a diferencia de este, se acompaña también de un componente mesenquimal y especialmente neural, con células de Schwann. Sin embargo, su distinción no es tan clara y existen casos en la literatura publicados como hamartomas neurocrísticos que muchos dermatopatólogos diagnosticarían como nevus azul^{7,8}. Quizá el nevus azul en placa pueda ser considerado simplemente como un hamartoma neurocrístico que solo tiene componente melanocítico.

En la práctica, el desarrollo de un melanoma cutáneo sobre estas lesiones ha sido descrito sobre todo en el nevus azul y, con mucha menos frecuencia, en el nevus de Ota, en el nevus de Ito y en el hamartoma neurocrístico⁹⁻¹¹.

El término melanoma sobre nevus azul, melanoma *ex-blue nevus* o melanoma nevus azul-like incluye tanto a los melanomas desarrollados sobre un nevus azul preexistente (o una melanocitosis dérmica), como a los melanomas desarrollados sobre una cicatriz de una extirpación previa de nevus azul, los melanomas con rasgos histológicos similares a un nevus azul y los melanomas con un componente de nevus azul⁶. El melanoma *ex-blue nevus* es un tumor raro con menos de 200 casos publicados^{12,13}, aunque hay casos publicados como hamartomas neurocrísticos con metástasis que se podrían considerar melanomas *ex-blue nevus*¹⁴ y melanomas de evolución letal sobre nevus azul en placa publicados como «nódulos sobre nevus azul en placa»¹⁵. La localización más común del melanoma *ex-blue nevus* es la cabeza y el cuello¹², aunque se ha descrito en las nalgas y el tronco. La edad más común de aparición es entre los 45 y los 55 años y su presentación clínica más habitual es un nódulo grande y de crecimiento rápido sobre un nevus azul previo, más frecuentemente un nevus azul celular.

Los criterios histopatológicos clásicos de malignidad en los tumores melánicos no siempre se pueden utilizar en el melanoma sobre nevus azul¹⁶. La silueta asimétrica o de predominio profundo, la ausencia de maduración, o el crecimiento expansivo, así como una expresión uniforme de HMB-45 son rasgos habituales en los nevus azules. Sí que son útiles para el diagnóstico de melanoma la presencia de

necrosis, un pleomorfismo elevado y la atipia, así como un índice mitótico elevado¹³. En los casos dudosos, la pérdida de expresión del BAP1 y la demostración de aberraciones cromosómicas mediante FISH o HGC (ganancias y pérdidas en los cromosomas 6 y 8, y pérdidas en el cromosoma 1 y 3) son indicativos de malignidad¹⁻³. Por otra parte, a diferencia de otros melanomas cutáneos, tienen un número escaso de mutaciones y las mutaciones *driver* más comunes en los melanomas sobre nevus azul se encuentran en *GNAQ* o *GNA11*, mutaciones habituales en los nevus azules, y con mucha menor frecuencia mutación en *CYSLTR2*^{13,16-18}. Todos estos rasgos hacen que tengan más similitud con el melanoma uveal que con el cutáneo. Por otra parte, las mutaciones *driver* se presentan al inicio del desarrollo del tumor, de un modo análogo a las mutaciones en *BRAF* o *NRAS* en el melanoma cutáneo convencional. Son mutaciones mutuamente excluyentes y se suelen adquirir de modo somático, pero en fases tempranas del desarrollo embrionario. Estas mutaciones *GNAQ/GNA11* sirven de algún modo de «marcadores de extirpe» del espectro nevus azul/melanoma *ex-blue nevus*. De hecho, la presencia de mutaciones en *BRAF* o *NRAS* hace difícil mantener el diagnóstico de nevus azul o melanoma *ex-blue nevus*¹⁶. Las mutaciones patogénicas de *GNAQ* o *GNA11* producen una activación constitutiva de la vía de señalización RAS¹⁹. Su presencia es esencial para la aparición de un nevus azul, pero es insuficiente para originar malignidad. Se han descrito alteraciones en otros genes, de adquisición más tardía en la historia natural del melanoma sobre nevus azul, que sí que se asocian a malignidad e incluso a peor pronóstico, como la pérdida de expresión del BAP1, bien por mutación o por pérdida parcial o total de la región que lo codifica (3p21). Como se ha comentado, esta pérdida de expresión del BAP1 en el espectro de lesiones dentro del espectro nevus azul-like tiene implicaciones diagnósticas y también pronósticas^{1,16-18}. La falta de expresión en los núcleos de un tumor nevus azul-like prácticamente permite hacer el diagnóstico de melanoma, incluso en casos con escasa atipia y sin mitosis¹. Por otra parte, los melanomas nevus azul-like con pérdida del BAP1 metastatizan más que aquellos que no lo pierden^{1,16}. Esto se ha demostrado también en el melanoma uveal¹⁹. Otras mutaciones de aparición más tardía y propias del melanoma sobre nevus azul (así como del melanoma uveal), pero no presentes en los nevus azules, son las mutaciones de los genes *EIF1AX* y *SF3B1*. El significado pronóstico de estas mutaciones está menos establecido. En una serie reciente encontraron que 3 de los 5 melanomas *ex-blue nevus* que tenían mutación *SF3B1* fallecieron por metástasis del melanoma, lo cual resultó sorprendente para los autores porque esta mutación se asocia a un mejor pronóstico en el melanoma uveal¹⁶.

En este trabajo describimos 3 nuevos casos que ilustran el espectro nevus azul/melanoma *ex-blue nevus*. El caso número uno es un melanoma indudable, tanto desde el punto de vista clínico, con una recaída precoz y metástasis viscerales, como histológico, con la presencia de grandes áreas de necrosis y una marcada atipia y pleomorfismo, y molecular, la pérdida de expresión del BAP1 y la presencia de múltiples aberraciones cromosómicas. Además, la mala respuesta al tratamiento inmunoterápico es análoga a lo que ocurre en el melanoma uveal, posiblemente debido a la baja carga mutacional, lo que limita mucho las opciones terapéuticas.

El caso 2 fue diagnosticado de melanoma sobre nevus azul en placa por la presencia de las aberraciones cromosómicas, pero la expresión del BAP1 y unos hallazgos histológicos mucho menos claros que en el caso 1 podría interpretarse como un nevus azul atípico. La evolución actual de este caso de momento no ha mostrado recaída ni metástasis. Por último, el tercer caso se interpretó como un nevus azul celular desarrollado en el seno de una melanocitosis dérmica, debido a la ausencia de pleomorfismo y necrosis y al hallazgo de una sola mitosis en todos los cortes estudiados, así como a la expresión mantenida de BAP1.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. José Luis Rodríguez Peralto por realizar desinteresadamente los estudios de hibridación genómica comparada.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2023.04.016](https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.04.016).

Bibliografía

- Costa S, Byrne M, Pissaloux D, Haddad V, Paindavoiné S, Thomas L, et al. Melanomas associated with blue nevi or mimicking cellular blue nevi: Clinical, pathologic, and molecular study of 11 cases displaying a high frequency of GNA11 mutations, BAP1 expression loss, and a predilection for the scalp. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:368–77.
- Gerami P, Pouryazdanparast P, Vemula S, Bastian BC. Molecular analysis of a case of nevus of Ota showing progressive evolution to melanoma with intermediate stages resembling cellular blue nevus. *Am J Dermatopathol*. 2010;32:301–5.
- Yeh I, Fang Y, Busam KJ. Melanoma arising in a large plaque-type blue nevus with subcutaneous cellular nodules. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1258–63.
- Pittman JL, Fisher BK. Plaque-type blue nevus. *Arch Dermatol*. 1976;112:1127–8.
- Bevona C, Tannous Z, Tsao H. Dermal melanocytic proliferation with features of a plaque-type blue nevus and neurocristic hamartoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:924–9.
- Murali R, McCarthy SW, Scolyer RA. Blue nevi and related lesions a review highlighting atypical and newly described variants, distinguishing features and diagnostic pitfalls. *Adv Anat Pathol*. 2009;16:365–82.
- Tuthill RJ, Clark JR, Levene A. Pilar neurocristic hamartoma. *Arch Dermatol*. 1982;118:592–6.
- Karamitopoulou-Diamantis E, Paredes B, Vajtai I. Cutaneous neurocristic hamartoma with blue naevus-like features and plexiform dermal hyperneury. *Histopathology*. 2006;49:326–8.
- Linskey KR, Dias-Santagata D, Nazarian RM, Le LP, Lam Q, Bellucci KS, et al. Malignant neurocristic hamartoma: A tumor distinct from conventional melanoma and malignant blue nevus. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1570–7.
- Williams NM, Gurnani P, Labib A, Nuesi R, Nouki K. Melanoma in the setting of nevus of Ota: A review for dermatologists. *Int J Dermatol*. 2021;60:523–32.

11. Tse JY, Walls BE, Pomerantz H, Yoon CH, Buchbinder EI, Werchniak AE, et al. Melanoma arising in a nevus of Ito: Novel genetic mutations and a review of the literature on cutaneous malignant transformation of dermal melanocytosis. *J Cutan Pathol.* 2016;43:57–63.
12. Loghavi S, Curry JL, Torres-Cabala CA, Ivan D, Patel KP, Mehrotra M, et al. Melanoma arising in association with blue nevus: A clinical and pathologic study of 24 cases and comprehensive review of the literature. *Mod Pathol.* 2014;27:1468–78.
13. Borgenvik TL, Karlsvik TM, Ray S, Fawzy M, James N. Blue nevus-like and blue nevus-associated melanoma: A comprehensive review of the literature. *ANZ J Surg.* 2017;87:345–9.
14. Goyal S, Arora VK, Gupta L, Singal A, Kaur N. Neurocristic hamartoma with lymph node involvement: A diagnostic dilemma. *Am J Dermatopathol.* 2015;37:e87–92.
15. Held L, Metzler G, Eigentler TK, Leiter U, Messina J, Gogel J, et al. Recurrent nodules in a periauricular plaque-type blue nevus with fatal outcome. *J Cutan Pathol.* 2012;39:1088–93.
16. Griewank KG, Müller H, Jackett LA, Emberger M, Möller I, van de Nes JAP, et al. SFB1 and BAP1 mutations in blue nevus-like melanoma. *Mod Pathol.* 2017;30:928–39.
17. Uguen A, Guibourg B, Costa S, Marcorelles P. GNA11-mutated and BAP1-negative melanomas ex blue naevi: A particularly aggressive entity. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:743–4.
18. Chang LW, Kazlouskaya V, Kazi R, Davar D, Ferris RL, Ho J, et al. Melanoma ex blue nevus with GNA11 mutation and BAP1 loss: Case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2020;42:854–7.
19. Rabbie R, Ferguson P, Molina-Aguilar C, Adams DJ, Robles-Espinoza CD. Melanoma subtypes: Genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. *J Pathol.* 2019;247:539–51.