

# Melanoma primario de ganglio linfático. A propósito de 3 casos con comportamiento biológico favorable

## *Primary lymph node melanoma. With regard to 3 cases with favourable biological behaviour*

Iñaki Arias-Camison-Montero<sup>1</sup>, M.<sup>a</sup> Jesús Michelena-Echeveste<sup>2</sup>, Karmele Mujika-Eizmendi<sup>3</sup>, Ricardo Rezola-Solaun<sup>1</sup>, Elvira Soga-García<sup>1</sup>, Kepa Elorriaga-Barandiarán<sup>1</sup>, Juan José Albistur-Tomé<sup>3</sup>, Isabel Pericás-O'Callaghan<sup>4</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** Los melanomas afectando inicialmente ganglios linfáticos, sin lesión primaria identificada, se han incluido tradicionalmente dentro del grupo de melanomas metastáticos de origen desconocido (MMOD). Hay variación en los datos aportados en diferentes artículos de la literatura. Su historia natural no está bien definida y no hay guías claras de tratamiento. El objetivo de nuestro trabajo es revisar los casos que constan en el Instituto Oncológico de Gipuzkoa (IOG) con más de 8 años de seguimiento, para tener una perspectiva de supervivencia, y mostrar los hallazgos de mayor interés. **Material y Métodos:** Se estudian las historias de pacientes codificados como MMOD en el Registro de Tumores del (IOG) desde 1980 a 1999. **Resultados:** Siguiendo criterios estrictos para su inclusión se han encontrado 8 casos de MMOD (1,52% del total de 523 melanomas) de los que 3 son mujeres con debut inicial afectando un ganglio linfático (0,57%). Caso 1: 30 años, localización supraclavicular. Caso 2: 31 años, ganglio intramamario. Caso 3: 58 años, adenopatía inguinal. Se realizó linfadenectomía cervical radical, extirpación local con ampliación mamaria y resección de una adenopatía recidivada y resección local de la adenopatía inguinal respectivamente. Las tres se encuentran libres de enfermedad después de un periodo de seguimiento superior a 20 años sin tratamiento de quimioterapia. **Conclusiones:** Aunque son pocos casos, los hallazgos nos plantean la posibilidad de que haya un subgrupo de melanomas, hasta ahora considerados como MMOD, que sean verdaderos primarios de ganglios linfáticos con una evolución biológica favorable diferente a la habitual por razones todavía no establecidas. No deben ser considerados como Estadio III o IV de melanoma y podrían ser tratados solamente con cirugía local de forma individualizada.

**Palabras clave:** Melanoma, ganglio linfático, origen desconocido, primario, metástasis.

### SUMMARY

**Background:** Melanomas that initially affect lymph nodes, with no identified primary lesion, have traditionally been included within the group of metastatic melanomas of unknown origin (MMUO). There are variations between the various data presented in the literature. Its natural history is not well defined and there are no clear guidelines for treatment. The aim of our work is to review the cases that have been monitored in the Gipuzkoa Oncological Institute (GOI) for more than 8 years, in order to gain a perspective with regard to survival, and to present those findings that may be of interest. **Material and Methods:** A study of the histories of patients coded as having MMUO in the Tumour Registry of the GOI from 1980 to 1999. **Results:** Following strict inclusion criteria, we found 8 cases of MMUO (1.52% of 523 total melanomas), of which 3 women correspond to melanomas initially affecting a lymph node (0.57%). Case 1: Thirty-year-old, supraclavicular location. Case 2: Thirty-one-year-old, intramammary node. Case 3: Fifty-eight-year-old, inguinal adenopathy. A radical cervical lymphadenectomy; local removal with mammary extension and resection of a relapsed adenopathy; and local resection of the inguinal adenopathy respectively were done. All 3 patients are free of disease after a follow-up period of more than 20 years, with no chemotherapy treatment. **Conclusions:** While the group of cases is small, the findings raise the possibility that there may be a subgroup of melanomas, up to now considered as MMUO, that are true primary lymph node tumours with favourable biological development different to the normal evolution for reasons that have not yet been established. They should not be considered as Stage III or IV of melanoma and could be treated on an individual basis, with local surgery alone.

**Keywords:** Melanoma, lymph node, unknown origin, primary, metastasis.

*Rev Esp Patol 2009; 42 (1): 39-45*

Recibido el 20/5/08. Aceptado el 28/6/08.

Instituto Oncológico de Guipuzkoa, Donostia, San Sebastián.

<sup>1</sup> Servicio de Anatomía Patológica.

<sup>2</sup> Servicio de Registro de Tumores.

<sup>3</sup> Servicio de Oncología Médica.

<sup>4</sup> Departamento de Investigación.

[iariascamison@oncologico.org](mailto:iariascamison@oncologico.org)

## INTRODUCCIÓN

Aunque la mayoría de los melanomas tienen un origen primario claramente identificado en la piel es por todos conocida la existencia de casos de melanoma que debutan afectando ganglios linfáticos, tejido subcutáneo o vísceras sin reconocerse una lesión primaria cutánea o mucosa. Se han incluido tradicionalmente en un grupo denominado como melanomas metastáticos de origen desconocido (MMOD) o melanomas de primario desconocido (MPD) (1,2).

Desde el primer artículo de Pack y cols. (1952) sobre MMOD se han publicado varias series con datos contradictorios sobre el comportamiento biológico de estas neoplasias comparándose fundamentalmente con melanomas en el mismo estadio pero con conocido primario muco-cutáneo.

En relación a los MMOD de localización ganglionar, varias series publicadas han señalado una mayor supervivencia (1,2,4,5) respecto a melanomas de igual estadio con primario conocido. En contraste, otras series han encontrado una menor supervivencia (6) y otras un comportamiento biológico sin diferencias estadísticas según el estadio entre MMOD de localización ganglionar y melanomas de igual estadio con primario conocido (7).

En los artículos publicados no hay datos que expliquen de forma precisa el origen de estos MMOD ni la causa de su mejor comportamiento biológico en los de localización ganglionar. No hay tampoco guías claras para su tratamiento aunque algunos autores en publicaciones recientes proponen un tratamiento exclusivo quirúrgico agresivo local con linfadenectomía (5) y otros indican junto al tratamiento agresivo local la posibilidad de quimioterapia adyuvante como en protocolo de Estadio III de melanoma (1).

Nosotros presentamos nuestra experiencia con melanomas metastáticos de localización ganglionar en el Instituto Oncológico de Gipuzkoa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisan minuciosamente las historias clínicas de pacientes con patología codificada en el Registro de Tumores del Instituto Oncológico de Gipuzkoa como melanomas metastáticos de primario desconocido desde el 1 de Enero de 1980 al 31 de Diciembre de 1999.

En dicho periodo constan en el Registro de Tumores un total de 523 melanomas invasivos en cualquier estadio de los cuales 17 casos están codificados como MMOD (3,25%).

En 8 de los casos hay una clara referencia de lesión previa desaparecida o manipulada (7 en localización cutánea y 1 en mucosa, sin estudio histológico, que plantea melanoma primario por lo que siguiendo criterios

estrictos de Das Gupta (8) no los consideramos como MMOD y los excluimos del estudio.

Otro paciente codificado como MMOD con afectación ganglionar inicial en la zona inguino-crural falleció a los 18 meses del diagnóstico disponiendo en nuestro hospital solo de los datos correspondientes a una consulta de opinión del tratamiento a los 15 meses, sin material histológico y sin constancia de la causa del fallecimiento por lo que consideramos que no reúne criterios para su inclusión y también se excluye del estudio.

Por otro lado, igualmente se han excluido 5 casos más con presentación inicial extraganglionar, cuyos datos clínicos y de evolución son los siguientes:

- 2 pacientes con metástasis cerebrales (fallecen a los 11 y 3 meses desde el diagnóstico).
- 2 pacientes con metástasis múltiples subcutáneas y en pulmón (fallecen a los 16 y 2 meses).
- 1 paciente con afectación de glándula parótida (fallece a los 9 meses).

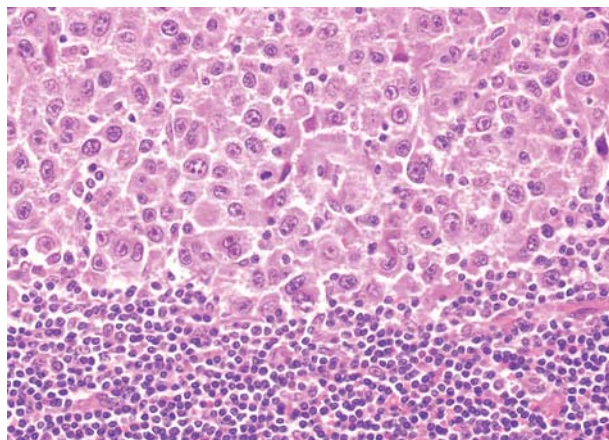
Finalmente solo disponemos de 3 casos de melanoma de primario desconocido con debut ganglionar que son el objetivo final de nuestro estudio y se describen a continuación:

## DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

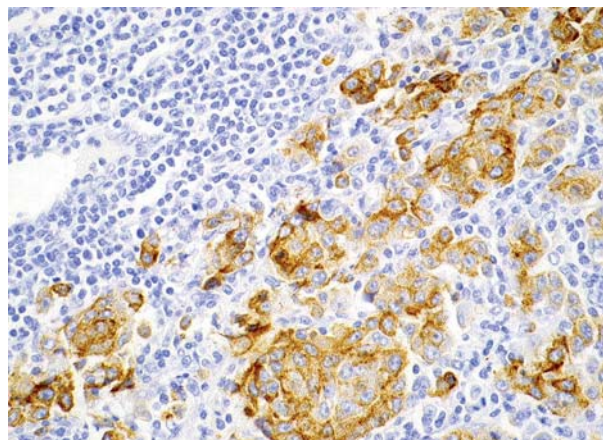
### Caso 1

Mujer de 30 años que notó durante el embarazo un pequeño bulto supraclavicular izquierdo que aumentó de tamaño lentamente. El parto a término fue normal. En la lactancia presentó un cuadro de mastodinia con fiebre. Vista por su médico de cabecera no encontró foco para el proceso febril por lo que ante la persistencia de la tumoración supraclavicular, desde hacía tres meses, indicó su ingreso hospitalario. El resto de la exploración fue normal y no había antecedentes de interés. Se extirpó una adenopatía látero-cervical izquierda de  $4 \times 2,8 \times 1,8$  cm. El estudio histológico demostró que la lesión correspondía a un ganglio linfático infiltrado por una neoplasia maligna mal diferenciada sin pigmento melánico con células grandes con marcado pleomorfismo nuclear y presencia de nucleolos y elevado número de mitosis (fig. 1). En la valoración ultraestructural complementaria se evidenciaron premelanosomas tipo III por lo que el diagnóstico por el anatómo-patólogo (FGB) fue de melanoma metastático. No se encontró lesión primaria después de búsqueda exhaustiva en piel y mucosas por lo que fue catalogado como melanoma metastático de origen desconocido. Se realizó vaciamiento radical cervical izquierdo englobando la zona operatoria inicial que fue negativo para demostración de tumor en los ganglios disecados y tejidos blandos y se decidió seguimiento periódico sin administrar tratamiento complementario.





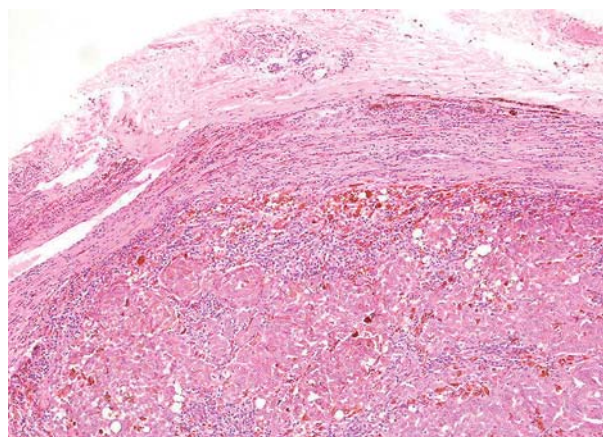
**Fig. 1:** Melanoma amelanótico afectando ganglio linfático cervical con marcado pleomorfismo celular y presencia de mitosis. Caso 1.



**Fig. 3:** Positividad de las células tumorales para el marcador inmunohistoquímico HMB-45. Caso 1.



**Fig. 2:** Laminillas histológicas: hematoxilina-eosina y técnicas inmunohistoquímicas de HMB-45 y proteína S-100. Caso 1.

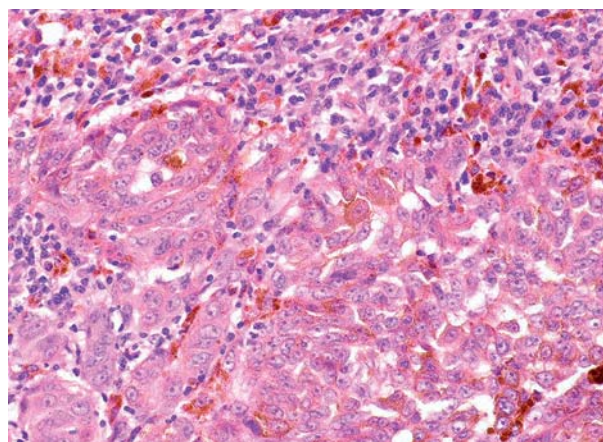


**Fig. 4:** Nódulo tumoral situado en la mama con un lobulillo mamario representado en la parte superior. Caso 2.

La paciente se encuentra bien, libre de enfermedad en la última revisión 25 años desde el diagnóstico inicial. En una revisión posterior se comprobó con técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) la positividad de las células tumorales para HMB-45, melan-A y S-100 lo que verifica el acertado diagnóstico histológico inicial de melanoma (figs. 2 y 3).

## Caso 2

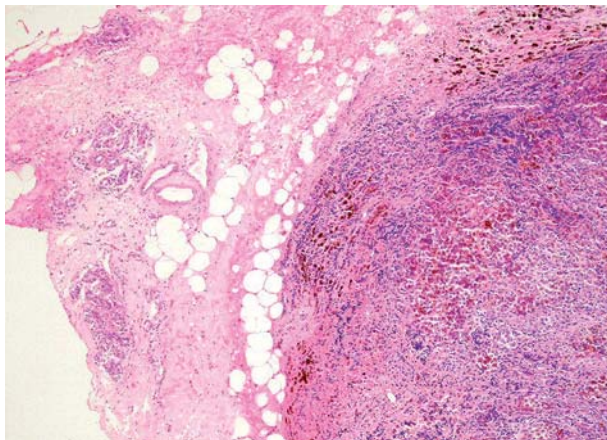
Mujer de 31 años que acude a nuestro Hospital por notar un bulto en C.S.I. de mama derecha desde hacía 2 meses. Se realizó citología por PAAF con diagnóstico de sospecha de malignidad. Tras la extirpación del tumor, con valoración histológica intraoperatoria diferida, se estableció el diagnóstico definitivo de melanoma en los cortes del material incluido en parafina por el patrón morfológico con células pleomórficas de núcleos vesiculares con nucleolos prominentes y la presencia de abundante pigmento intracitoplasmático positivo para



**Fig. 5:** Celularidad melanocitaria pleomórfica con nucleolos prominentes y abundante pigmento melánico intracitoplasmático. Caso 2.

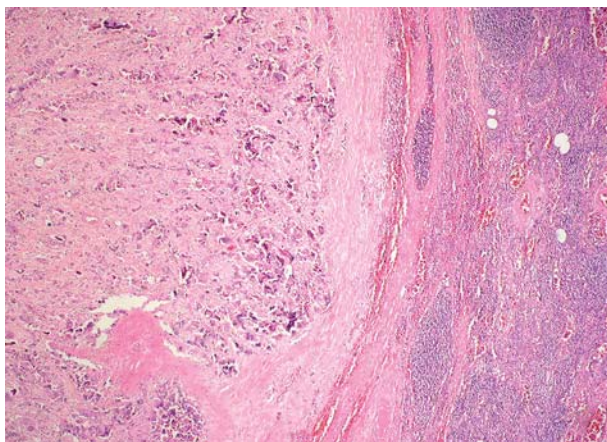
melanina (figs. 4 y 5). El índice de mitosis se cifró en 3 por 10 campos de alto aumento. Por estar situada la proliferación tumoral en una estructura nodular intramamaria con abundante tejido linfoide se consideró que



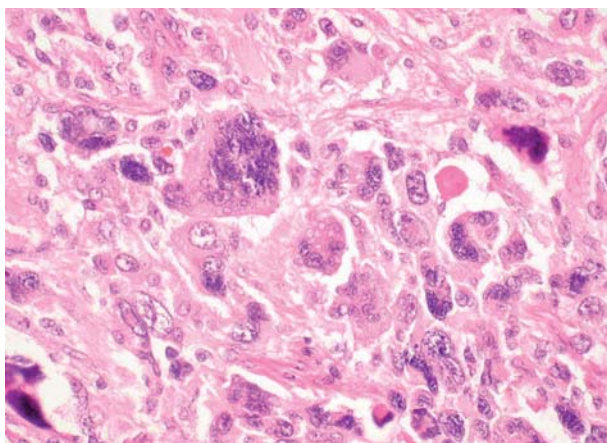


**Fig. 6:** Borde del melanoma con abundante componente linfoide compatible con representación de ganglio linfático. Caso 2.

correspondía a una metástasis de melanoma en un ganglio linfático intramamario (fig. 6). No se encontró lesión primaria cutánea tras búsqueda cuidadosa y biopsia de una zona pigmentada en una uña y de una zona de



**Fig. 7:** Melanoma pleomórfico infiltrando ganglio linfático inguino-crural. Caso 3.

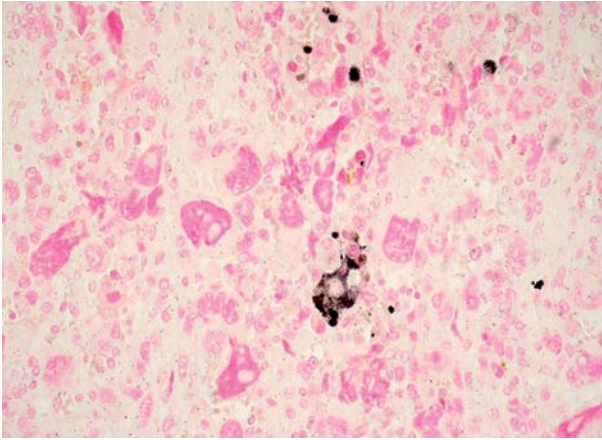


**Fig. 8:** Marcada anaplasia celular con multinucleaciones. Caso 3.

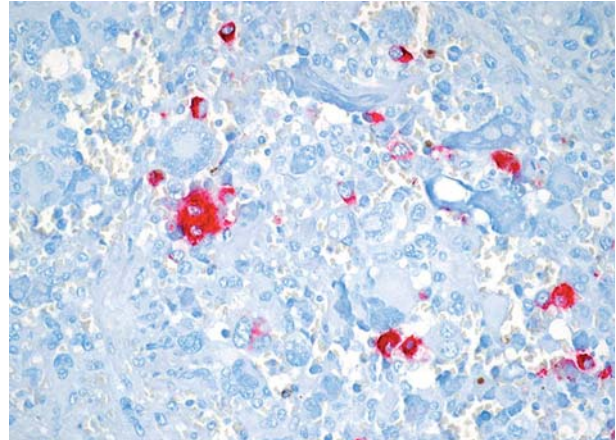
rodilla por lo que se catalogó de melanoma metastásico de origen desconocido. Se decidió ampliación de bordes quirúrgicos encontrándose en la pieza de resección focos microscópicos aislados de melanoma con márgenes libres. Recibió tratamiento con inmunoterapia inespecífica con escarificaciones de BCG durante ocho meses (16 dosis). A los 12 meses presentó una adenopatía cercana a la zona axilar homolateral de 3 cm de diámetro que se extirpó con diagnóstico de metástasis ganglionar de melanoma sin ruptura capsular. Por estar situada la adenopatía en la entrada de la vena axilar en el brazo derecho y por fuera del borde externo del latísimo y no encontrar otras adenopatías axilares el cirujano decidió no realizar vaciamiento axilar. Se volvió a explorar minuciosamente la piel y mucosas sin encontrarse un tumor primitivo muco-cutáneo. La paciente ha seguido revisiones periódicas sin otro tratamiento encontrándose libre de enfermedad en la última revisión 24 años después del diagnóstico inicial. En la revisión actual se verifica inmunohistoquímicamente la positividad de las células tumorales para HMB-45, melan-A y S-100 lo que confirma el diagnóstico histológico inicial, obvio por la presencia de melanina.

### Caso 3

Mujer de 58 años sin clínica acompañante que descubre accidentalmente la presencia de un bulto en región inguinal derecha de unos 3 cm de diámetro, no doloroso sin signos inflamatorios. Se realizó extirpación del tumor que histológicamente correspondía a un ganglio linfático reemplazado por una proliferación tumoral de células grandes marcadamente pleomórficas, muchas multinucleadas, con citoplasmas amplios y numerosas mitosis (figs. 7 y 8); había también zonas con un patrón de células fusiformes pleomórficas sin células multinucleadas. Focalmente se apreció pigmento intracitoplasmático positivo con la tinción de Fontana-Masson para melanina por lo que el anatómo-patólogo (PLA) estableció el diagnóstico de melanoma metastático en ganglio linfático (fig. 9). No se encontró lesión primaria por lo que se consideró como un melanoma metastático de origen desconocido. No se realizó otro tratamiento complementario. Siete años después la paciente fue tratada de un carcinoma ductal infiltrante de mama derecha pT1N0, de morfología diferente, mediante cirugía conservadora, hormonoterapia y radioterapia externa. En la última revisión periódica la paciente está libre de enfermedad, 21 años después del diagnóstico de melanoma. En la revisión actual se han realizado técnicas de IHQ complementarias comprobándose positividad para S-100 y focal para HMB45 (fig. 10) y PNL2 lo que verifica el diagnóstico inicial de melanoma afectando ganglio linfático.



**Fig. 9:** Presencia aislada de pigmento intracitoplasmático positivo con la tinción de Fontana-Masson para melanina. Caso 3.



**Fig. 10:** Positividad de algunas células tumorales para el marcador inmunohistoquímico HMB-45. Caso 3.

## DISCUSIÓN

Aunque son pocos casos los incluidos en esta serie de melanomas con afectación inicial de un ganglio linfático sin primario conocido, nos resulta sorprendente y grato mostrar su evolución biológica favorable.

Varias series de la literatura han encontrado una supervivencia mayor para estos MMOD de localización ganglionar respecto a melanomas metastáticos a ganglios con primario conocido (1,4,5). Sus cifras de supervivencia referidas son a los 5 años del 55% (1,5) y del 62% a los 4 años (4) en contraste con la supervivencia libre de enfermedad superior a los 20 años en las tres pacientes que presentamos (100%).

Estas series de la literatura son más representativas que la nuestra porque incluyen mayor número de casos aunque los que afectan inicialmente un solo ganglio linfático, como los que presentamos, son 16 en la de Ambari y cols. (1997), 33 en la serie de Cormier y cols. (2006), y 39 en la de Lee y cols. (2007), es decir, revisiones también con un reducido número de pacientes por lo que son necesarios estudios adicionales y es de sumo interés la publicación de nuevos casos.

En nuestra revisión hemos comprobado la dificultad de selección de los verdaderos MMOD, por la necesidad de que haya una historia clínica detallada, lo que probablemente tiene que ver con la variación de su incidencia que se cifra entre un 1 y un 8% en las diferentes series de la literatura (1).

Esta variación nos plantea la posibilidad de que se hayan seguido criterios algo diferentes para su consideración como tales MMOD en las diversas series según la fuente de los casos y la revisión de las historias clínicas (2).

Das Gupta (1963) estableció como premisa que no se deben considerar melanomas de origen desconocido aquellos casos en los que hay historia de regresión, extirpación o manipulación de una lesión cutánea previa o exanteración orbitaria salvo que haya posibilidad de revi-

sión histológica de la lesión y confirmación de que no es melanoma y tampoco aquellos casos con una cicatriz de tratamiento previo en el área de la piel con drenaje a la localización de la metástasis. Cormier y cols. (2006) han añadido que en la actualidad debe de existir una confirmación inmunohistoquímica del melanoma y deben excluirse localizaciones inusuales como son tracto urogenital, área otorrinolaringológico y ocular (1) lo que implica una historia clínica en profundidad.

Nosotros hemos seguido estos criterios estrictos y de los 17 casos codificados en el Registro de Tumores (incidencia de 3,25%) solo 8 han sido considerados finalmente como verdaderos melanomas metastáticos de origen desconocido (incidencia real 1,52%).

Esta revisión minuciosa puede tener claro impacto en los datos estadísticos porque uno de los casos rechazados correspondía a un caso de metástasis ganglionar que si se hubiera considerado verdadero cambiaría nuestras cifras en la supervivencia dado el bajo número de casos incluidos. Por eso hay que ser muy estrictos en su inclusión (8).

Además, nosotros hemos revisado recientemente el material histológico de los tres casos y realizado técnicas inmunohistoquímicas complementarias para verificar el diagnóstico de melanoma que era difícil en dos de ellos. No se disponía de inmunohistoquímica en las fechas de su diagnóstico histológico inicial. Este tipo de revisión incluyendo técnicas de inmunohistoquímica no consta que se haya realizado en algunos de los artículos revisados (2,5).

Nuestro caso 1 es un melanoma amelanótico de interpretación compleja (podía plantear otro tipo de tumor) diagnosticado con ayuda del microscopio electrónico en su momento, y confirmado con estudio de IHQ presentando positividad con HMB-45 y proteína S-100. El caso 2 es un melanoma claro por la presencia de abundante pigmento melánico también positivo con HMB-45 y S-100. El tercer caso es un tumor también de difícil valoración histológica con gran anaplasia celular diagnosti-



cado inicialmente de melanoma por la presencia muy aislada de pigmento positivo con melanina y verificado en la revisión actual con positividad para HMB-45, S-100 y PNL2.

Asimismo, presentamos las características morfológicas de los 3 casos que tampoco constan en los casos de las publicaciones revisadas (1,2,4,5). Observando su histología con un marcado pleomorfismo celular e índice de mitosis nos resulta sorprendente su comportamiento biológico benigno más, si cabe, teniendo en cuenta que en dos de los tres casos tan solo se han realizado extirpaciones locales de la adenopatía afectada.

Hasta ahora, los ganglios linfáticos infiltrados por melanoma, sin primario conocido, se han considerado prácticamente siempre en la literatura como adenopatías metastásicas a pesar de que su verdadera naturaleza es desconocida (1,4). Para explicarlo se han propuesto varias etiologías: 1.<sup>a</sup> un melanoma primario que no se reconoce clínicamente, bien mucocutáneo o en localizaciones raras, 2.<sup>a</sup> un melanoma previamente extirpado mal diagnosticado clínica o histológicamente, 3.<sup>a</sup> un melanoma primario previo que ha regresado espontáneamente y no se ha reconocido y 4.<sup>a</sup> una transformación maligna de células melanocitarias situadas en el ganglio linfático (4).

Aunque la posibilidad de un melanoma de origen primario en ganglio linfático se ha considerado como posible (1,4), han prevalecido hasta la actualidad las otras interpretaciones de que se trata de un melanoma metastático (1,4,5).

Sin embargo los datos de nuestros 3 casos con un seguimiento superior a 20 años, sin evidencia de otro primario después de búsqueda cuidadosa y exhaustiva, nos plantean de forma clara que pueda tratarse de melanomas verdaderamente primarios en ganglios linfáticos como ya señalaron Shenoy y cols. (1987).

La presencia de agregados de células névicas benignas no es infrecuente en ganglios linfáticos (10) con una incidencia mayor en ganglios centinelas extirpados por melanoma cutáneo de hasta un 8% en alguno de los estudios (11) por lo que una degeneración maligna de tales células melanocitarias nos parece la explicación más lógica a tener en cuenta en estos casos que presentamos. Puede plantearse el diagnóstico diferencial con nevos azules epitelioides, posiblemente primitivos en ganglios linfáticos, aunque en los tres casos presentados la atipia y la actividad mitótica son marcadas; por otra parte, en los nevos azules epitelioides, habría cierta cantidad de estroma intercelular esclerosante que en ninguno de los tres casos presentados existe.

Su consideración como melanomas primarios de ganglio linfático (posible estadio I) o como melanomas metastáticos (estadio III o IV) es fundamental para establecer la estrategia terapéutica (1).

Algunos autores han propuesto cirugía agresiva local y consideración de tratamiento complementario como

estadio III de melanoma (1) y otros, tratamiento local exclusivo con linfadenectomía (5) pero no hay guías claras establecidas.

Si tenemos en cuenta los casos que presentamos, aunque son pocos y serán necesarios estudios adicionales, podrían ser considerados como melanomas primarios de ganglio linfático (estadio I), y ser tratados localmente y no necesariamente de forma agresiva con linfadenectomías (en el caso tercero solo se realizó extirpación de la adenopatía inguinal y en el segundo tras la recurrencia ganglionar solo se extirpó la adenopatía afecta).

Parece claro que no deben ser considerados como estadio IV de melanoma (1,5) y siguiendo nuestros hallazgos tampoco como estadio III.

Se ha señalado una incidencia mayor en hombres en alguna de las series (2) en contraste a nuestra revisión en el que los tres casos corresponden a mujeres. Nuevos estudios deberán profundizar en ver si hay diferencias en la consideración de estos melanomas como primarios o metastáticos según afecten uno o varios ganglios inicialmente.

No tenemos una explicación convincente para el buen comportamiento biológico de los casos que presentamos. Podría tratarse de una respuesta inmunológica endógena, generada por su localización primaria ganglionar, que impida la diseminación del tumor como sucede en cierto número de casos de melanoma en estadio IV con una supervivencia prolongada después de cirugía completa (12) y que sería muy interesante estudiar. Debería ser diferente a la que se produce en regresiones completas de melanoma cutáneo en donde la teoría indicaría (13) que es necesaria la metástasis ganglionar para que los linfocitos en el ganglio linfático se estimulen y vayan a la localización primaria cutánea para acabar con las células del melanoma pero sin una mejora en su supervivencia global. Una tercera hipótesis, menos probable, podría ser que estos melanomas a pesar de su marcada atipia nuclear y actividad mitótica no tuvieran potencial de diseminación a distancia como sucede en otras lesiones melanocitarias con marcada atipia celular como algunos nevos de Spitz atípicos (14).

Conclusión: aunque nuestra casuística no puede ser considerada estadísticamente significativa, por los pocos casos que incluye, nos plantea la hipótesis de que pudiera haber un subgrupo de melanomas primarios de ganglio linfático en mujeres que pudieran tener una evolución biológica diferente a la habitual y gratamente favorable, con posibilidad de no desarrollar metástasis a distancia y que pueden ser tratados por cirugía local individualizada para cada caso.

## AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Federico García-Bragado (Hospital Virgen del Camino, Pamplona) y Pedro Llorente-Apat (Clí-

nica Santa María de la Asunción, Tolosa, Gipuzkoa) y, a todo nuestro personal técnico de los diferentes laboratorios, en especial a Maite Landa Acedo y María Jesús Alberdi Méndez. Siempre en nuestra memoria, Dr. Abelardo Moreno Carazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cormier JN, Xing Y, Feng L, Huang X, Davidson L, Gershenwald JE, et al. Metastatic Melanoma to Lymph Nodes in Patients with Unknown Primary Sites. *Cancer* 2006; 106: 2012-20.
2. Katz KA, Jonasch E, Hodi FS, Soiffer R, Kwitkiwski K, Sober AJ, et al. Melanoma of unknown primary: experience at Massachusetts General Hospital and Dana-Farber Cancer Institute. *Melanoma Res.* 2005; 15: 77-82.
3. Pack GT, Gerber DM, Scharnagel IM. End results in the treatment of malignant melanoma: A report of 1190 cases. *Ann Surg.* 1952; 136: 905-11.
4. Ambari KK, Schuchter ML, Bucky LP, Mick R, Synnestevedt M, Guerry D, et al. Melanoma of Unknown Primary Site. Presentation, Treatment, and Prognosis. A single Institution Study. *Cancer* 1997; 79: 1816-21.
5. Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Moroton DL. Improved Survival After Lymphadenectomy from Nodal Metastasis From an Unknown Primary Melanoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 535-41.
6. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: A summary of 84836 cases from the past decade—The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1998; 83: 1664-78.
7. Schlagenhauff B, Stroebel W, Ellwanger U, Meier F, Zimmermann C, Breuninger H, et al. Metastatic Melanoma of unknown primary origin shows prognostic similarities to regional metastatic melanoma. *Cancer* 1997; 80: 60-5.
8. Das Gupta T, Borden L, Berg JW. Malignant melanoma of unknown origin. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 341-45.
9. Shenoy BV, Fort L 3rd, Benjamin SP. Malignant melanoma primary in lymph node: The case of the missing link. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 140-6.
10. Ridolfi RL, Rosen PP, Thaler H. Nevus cell aggregates associated with lymph nodes: Estimated frequency and clinical significance. *Cancer* 1977; 39: 164-71.
11. Arias-Camisón I, Soga E, Rezola R, Alberdi MJ. Inmuno-histoquímica en ganglios centinelas por melanoma maligno. XXVI Reunión del Grupo Español de Dermatología. Bilbao 24 y 25 de Noviembre de 2000.
12. Hsueh EC, Gupta RK, Yee R, Leopoldo ZC, Qi K, Morton DL. Does endogenous immune response determine the outcome of surgical therapy for metastatic melanoma? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 232-8.
13. Ackerman AB, Cerroni L, Kerl H. Pitfalls in Histopathologic Diagnosis of Malignant melanoma. Regression of Melanoma. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994; p. 158-69.
14. Arias-Camisón I, Martínez de Lizarduy J, Madinabeitia J, Aristondo JI, Rezola R, Alberro JA. Melanoma maligno en la infancia. A propósito de dos casos. *Oncología* 1984; 7: 291-9.