



<https://doi.org/10.24245/gom.v90i9.6894>

Carcinoma con células en anillo de sello primario del cuello uterino: reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Primary signet ring cell carcinoma of the cervix: A case report and literature review.

Jorge Alexander-Rodríguez,¹ María Isabel Sánchez-Montoya,² Lina María Oliveros-Riveros,³ Elsa María Vásquez-Trespalcacios⁴

Resumen

INTRODUCCIÓN: El cáncer de cuello uterino sigue prevaleciendo; sin embargo, el adenocarcinoma cervical primario con células en anillo de sello es raro y está categorizado en los subtipos de adenocarcinomas mucinosos, con menos reportes. Esta neoplasia puede iniciarse con diferentes síntomas ginecológicos y gastrointestinales, que requieren estudios exhaustivos para identificar el foco primario.

CASO CLÍNICO: Paciente de 31 años, sin antecedentes patológicos de importancia, con diagnóstico de adenocarcinoma invasor de células en anillo de sello. Inició con sangrado poscoital. En la citología reciente se reportó: lesión intraepitelial de bajo grado, y la colposcopia con inmunohistoquímica positiva para CK7, CK20, CA125, CEA, P16, KI67. En los estudios complementarios se descartaron lesiones metastásicas y se clasificó en estadio IB2. El tratamiento consistió en histerectomía radical, linfadenectomía pélvica, quimioterapia con cisplatino y radioterapia pélvica. A la fecha del último seguimiento la paciente permanecía estable, en controles y libre de la enfermedad.

CONCLUSIÓN: El adenocarcinoma con células en anillo de sello primario de cuello uterino es poco frecuente, de diagnóstico complejo en el que debe descartarse la coexistencia de un tumor primario no ginecológico, luego de confirmar el primario en el cuello uterino y ofrecer el tratamiento.

PALABRAS CLAVES: Adenocarcinoma mucinoso; células en anillo de sello; cáncer de cuello uterino; colposcopia; inmunohistoquímica; histerectomía; linfadenectomía; KI67; cisplatino.

Abstract

INTRODUCTION: Cervical cancer remains a prevalent entity, however, primary cervical adenocarcinoma with signet ring cells is a rare condition categorized as one of the subtypes of mucinous adenocarcinomas with fewer scientific reports. This can debut with a wide variety of gynecological and gastrointestinal symptoms that require exhaustive studies to identify the primary focus, therefore this report demonstrates how one of its presentations can be primary of the cervix without presenting gastrointestinal involvement in a patient previously healthy with no risk factors.

CLINICAL CASE: A 31-year-old patient with no pathological history diagnosed with an invasive signet ring cell adenocarcinoma who debuted with postcoital bleeding, a cytology that reported a low-grade intraepithelial lesion (LIEB) and colposcopy with positive immunohistochemistry for CK7, CK20, CA125, CEA, P16, KI67. Complementary studies were performed, metastatic lesions were ruled out, classifying it as stage IB2, a radical hysterectomy, pelvic lymphadenectomy was carried out, after chemotherapy with cisplatin and pelvic radiotherapy. At the date of the last follow-up, the patient is stable, in controls and free of the disease.

¹ Área de Ginecología Oncológica, Hospital Manuel Uribe Ángel de Envigado, Antioquia, Colombia.

² Residente de Ginecología y Obstetricia.

³ Estudiante de pregrado de Medicina.

⁴ División de Posgrados Clínicos. Universidad CES, Colombia.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-4328-3077>

<https://orcid.org/0000-0003-4090-754X>

<https://orcid.org/0000-0003-4303-0763>

<https://orcid.org/0000-0002-0665-5310>

Recibido: septiembre 2021

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

María Isabel Sánchez Montoya
mariaiselsanchezmontoya@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Alexander-Rodríguez J, Sánchez-Montoya MI, Oliveros-Riveros LM, Vásquez-Trespalcacios EM. Carcinoma con células en anillo de sello primario del cuello uterino: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (9): 777-785.

CONCLUSION: Primary signet ring cell adenocarcinoma of the cervix is a rare entity, with a difficult diagnosis, in which the existence of a non-gynecological primary tumor must be ruled out, and once the primary tumor in the cervix is confirmed, provide the treatment.

KEYWORDS: Mucinous carcinoma; Signet ring cell; Cervical cancer; Colposcopy; Immunohistochemistry; Hysterectomy; Lymphadenectomy; Ki67; Cisplatin.

ANTECEDENTES

El cáncer de cuello uterino es la cuarta neoplasia maligna femenina más común en todo el mundo; en el año 2020, según GLOBOCAN, se registraron 604,127 casos nuevos y 341,831 defunciones.¹ Para este mismo año, Colombia lo identificó como la tercera causa más común de cáncer en mujeres, con 2490 defunciones, lo que representó 7.4 casos por cada 100,000 habitantes.²

Los adenocarcinomas surgen de las glándulas endocervicales y, puesto que se originan dentro del canal endocervical, se requiere un periodo más prolongado para que sean clínicamente evidentes. Entre los tipos histológicos más prevalentes de cáncer de cuello uterino se encuentran: no glandular (65-85%), glandular, subtipo endocervical (10-25%) y adenoescamoso perteneciente a los tumores epiteliales mixtos (5%), el resto se consideran poco comunes.³

El carcinoma puro o predominantemente de células en anillo de sello del cuello uterino es excepcional y siempre debe excluirse la posible metástasis, sobre todo de origen gástrico o mamario. Hasta el 2016 solo se habían reportado 18 casos en todo el mundo, con una edad media de manifestación de 49 años e inicio con hemorragia uterina anormal y sangrado poscoital.⁴

Se reporta el caso de una paciente con carcinoma de células en anillo de sello primario del cuello uterino tratada con cirugía radical y quimiorradiación coadyuvante.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, MEDES, Scielo y en el meta buscador Google Scholar, utilizando los términos MeSH: *signet ring cell carcinoma cervix cancer* y *metastasis*, y en español con los correspondientes términos. La búsqueda se efectuó sin restricción de tiempo debido a su baja frecuencia. De 679 resultados obtenidos en la búsqueda inicial, se seleccionaron reportes de casos y se excluyeron los artículos repetidos, finalmente se analizaron en total 19 artículos, incluidos los reportes de casos y 4 de revisión de la bibliografía. Muchos de los casos inicialmente encontrados incluían múltiples metástasis o mostraban factores de riesgo que llevaron a este tipo de neoplasia, por lo que no fue posible incluirlos.

CASO CLÍNICO

Paciente de 31 años, de raza mestiza, con escolaridad de posgrado, sin hijos, vida sexual activa, sin antecedentes patológicos de importancia, con sangrado poscoital. La citología vaginal reportó: lesión intraepitelial de bajo grado. La



colposcopia, la biopsia y los estudios de inmunohistoquímica reportaron: CK7 positivo, CK20 positivo, CDX2 negativo, CA 125 positivo, CEA positivo FOCAL, S100 negativo, KI67 positivo, P16 positivo, P40 negativo, GATA3 negativo, E CADHERINA negativo. Se estableció el diagnóstico de adenocarcinoma invasor de células en anillo de sello, de origen metastásico, quizá ovárico o pancreático (**Figuras 1 y 2**). En el examen físico, durante el tacto recto-vaginal, el cuello se encontró de 35 mm, el parametrio derecho completamente libre y el izquierdo acortado, pero no tumoral; la vagina estaba libre.

A su ingreso al hospital se le practicó la endoscopia del conducto digestivo superior, que informó gastropatía eritematosa antral; la colonoscopia no

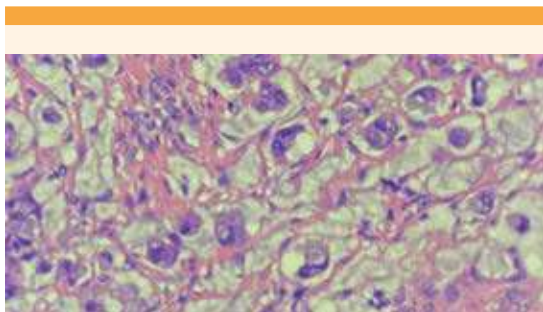


Figura 1. Célula típica con forma en anillo de sello (tinción con hematoxilina y eosina; 40X).

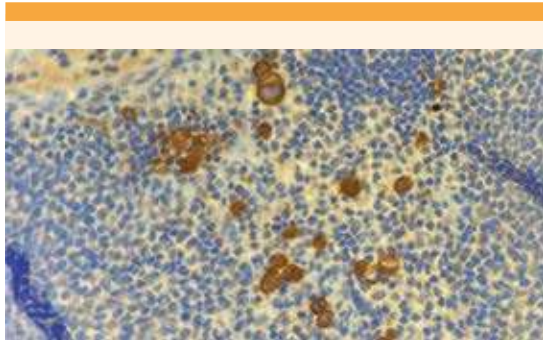


Figura 2. Inmunohistoquímica positiva para P16.

mostró alteraciones. La tomografía de abdomen y pelvis evidenció incremento de volumen del cuello uterino, con mala definición de los parámetros, principalmente del lado derecho, compatible con una lesión neoplásica conocida, de 55 x 26 mm; no se observó afectación de la vagina, hidronefrosis, ni daño ganglionar. La resonancia magnética de abdomen mostró a la pelvis sin masas ováricas ni en el cuello uterino; los ganglios mesorrectales de carácter inespecífico. Se obtuvieron muestras para antígeno Ca-125: 26.4 UI/mL (0-35), VIH negativo; las pruebas de función hepática estuvieron dentro de los parámetros normales.

En una reunión médica se discutió el caso y ante la ausencia de lesiones metastásicas se decidió tratar el caso como una alteración primaria del cuello uterino, estadio IB2; la histerectomía radical fue tipo C1 y la linfadenectomía pélvica sin complicaciones. El reporte final de histopatología fue: carcinoma mucosecretor con células en anillo de sello primario del cuello uterino, con ambos parametrios afectados microscópicamente por el tumor. El reborde vaginal estaba dañado en la porción superficial, pero sin afectar el margen quirúrgico; no se evidenció invasión vascular, y en la linfadenectomía pélvica se encontró un ganglio izquierdo obstruido, con metástasis de 2.5 mm. Se efectuó una nueva determinación de inmunohistoquímica, con citoqueratina 7 y P16 positivos (el resto de los marcadores resultaron negativos), por lo que se estableció el diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello primario del cuello uterino, estadio III C1. El tratamiento consistió en quimioterapia con cisplatino (6 ciclos) y radioterapia pélvica concomitante, seguida de braquiterapia, que se practicó en un tiempo óptimo y sin complicaciones. A los 12 meses de seguimiento la paciente se encontraba libre de enfermedad.

Para la realización y publicación de este artículo se contó con el consentimiento previo, informado y aceptación de la paciente.

DISCUSIÓN

La neoplasia cervical más prevalente en todo el mundo es el carcinoma invasivo de células escamosas, íntimamente relacionada con el virus del papiloma humano, subtipos 16 y 18, mientras que el adenocarcinoma endocervical invasivo es el segundo en frecuencia. Su prevalencia se está incrementando en mujeres jóvenes, sobre todo de los países industrializados, pese a los programas de prevención y tratamiento. Entre los factores de riesgo se encuentran: relación con múltiples parejas sexuales, consumo de anticonceptivos orales por más de 10 años, terapia de reemplazo hormonal y obesidad.⁵

El carcinoma primario de células en anillo de sello es un subtipo de adenocarcinoma mucinoso excepcional, es más común que el de origen metastásico, casi siempre del estómago, y con menor frecuencia el de mama, colon, pulmón, apéndice, vesícula biliar, vejiga y ovario, evidenciando así la importancia de identificar el antecedente clínico de carcinoma de células en anillo de sello.⁶ Al momento de este hallazgo, al practicar el frotis cervical, se dificultó diferenciar si se trataba de un carcinoma primario o metastásico, además de que la citología, como ayuda diagnóstica, ha reportado limitaciones en las que las células en anillo de sello podrían pasar inadvertidas por hemorragia, necrosis e inflamación en el frotis, relacionado con la profundidad en el estroma cervical donde suelen localizarse.⁷

Las células en anillo comparten gran variedad de características histológicas, lo que dificulta su estudio, por lo que se requiere el análisis de inmunohistoquímica para esclarecer el origen de las células, tal como se llevó a cabo en nuestra paciente, identificando positividad para CK7, CK20, CA125, CEA, P16 y KI67 (**Figura 2**). Sumado a esto, la implementación de exámenes de extensión y al descartar el daño de otros órganos se estableció el diagnóstico de neoplasia de origen primario.⁷

Debido a las manifestaciones inespecíficas de la paciente se decidieron la endoscopia del conducto digestivo superior y la colonoscopia total, que reportaron normalidad y la tomografía de abdomen y pelvis informó: incremento de volumen del cuello uterino, con mala definición de los parámetros, principalmente del lado derecho, compatible con lesión neoplásica conocida, de 55 x 26 mm; no se observó afectación de la vagina, hidronefrosis ni daño ganglionar. Por todos los estudios efectuados se descartó el daño de los conductos gastrointestinal y genitourinario.

En el caso en discusión, la paciente inició con sangrado poscoital, por lo que es importante recalcar la necesidad de seguimiento e identificación oportuna de las mujeres que inician con síntomas ginecológicos y gastrointestinales inespecíficos, con predominio en los reportes de la bibliografía relacionada con adenocarcinoma cervical de células en anillo y síntomas asociados: sangrado uterino anormal, dolor pélvico y descarga vaginal (**Cuadro 1**). Lo anterior apoyará al facultativo para disminuir las tasas de diagnóstico tardío y las complicaciones relacionadas.⁸

En la paciente del caso, luego de excluir la metástasis y determinar si el cáncer primario era de cuello uterino, se decidió operarla, porque al contar con un estadio clínico IIB se beneficiaría de una histerectomía radical total acompañada de vaciamiento ganglionar y, posteriormente, ofrecerle tratamiento complementario con quimioterapia y radioterapia. Este enfoque terapéutico se definió en conjunto con hemato-oncólogos y gineco-oncólogos, quienes en reunión médica y debido a lo excepcional del caso, tomaron la decisión de optar por la cirugía radical y, posteriormente, quimiorradiación. Con este esquema la evolución fue satisfactoria.

Al momento del diagnóstico diferencial y ante la sospecha de metástasis, la inmunohistoquímica es un estudio decisivo; por ejemplo, la expresión positiva de queratina 7, receptor de estrógeno,



Cuadro 1. Características de los reportes de 25 pacientes con adenocarcinoma cervical con células en anillo de sello (continúa en la siguiente página)

Autor y año de publicación	Edad (años)	Síntomas	Inmunohistoquímica	VPH	Estadio FIGO	Tratamiento
Versas et al, 2009 ⁴	36	Síndrome de Trousseau	Positivo: p16 y CK 7 Negativo: CK 20, CDX2 y Dpc4.	Positivo	IV	Quimioterapia
Versas et al Caso 2, 2016 ⁴	43	Metástasis de pulmón y ganglios linfáticos	Positivo: p16 and CK Negativo: CK 20, CDX2 y mamaglobina	Positivo	IV	Quimioterapia
Sal et al, 2016 ⁴	48	Sangrado vaginal poscoital	Positivo: p16, CDX-2, MUC1, MUC2 y MUC5AC. Negativo: sinaptofisina, cromogranina A y CK-20	HPV tipo 18:+	Ib	Cirugía
Washimi K, 2015 ⁶	31	Hemorragia uterina anormal	Positivo: mucina 2 (MUC2), CDX2, CEA y citoqueratina 7 (CK7) Negativo: MUC1, MUC5AC, MUC6, p53, CK20, factor de transcripción tiroidea 1 (TTF-1), proteína líquida 15 de la enfermedad quística macroscópica (GCDFP-15), mamaglobina, receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PgR), cromogranina A, p16 y HIK1083	16, 18	IIA	
Mucientes H F, 2003 ⁷	43	Hemorragia uterina anormal	Positivo: queratina 7 negativa y queratina 20	Negativa		Cuidados paliativos
Doghri R, 2017 ⁸	48	Hemorragia uterina anormal	Positivo: p16, Citoqueratina 7 y antígeno carcinoembrionario. Negativo: citoqueratina 20, cromogranina A, sinaptofisina, vimentina y receptores para estrógenos.	NA	IVb	Tratamiento paliativo
Mayorga et al Caso 1, 1997 ⁸	68	Sangrado poscoital	No aplica	NA	Ib	Tratamiento quirúrgico
Mayorga et al. caso 2, 1997 ⁸	74	Hemorragia uterina anormal	No aplica	NA	Ib	Tratamiento quirúrgico
Haswani et al Caso 1, 1998 ⁸	33	Sangrado poscoital	No aplica	18	III	Paliativos, radioterapia y quimioterapia
Haswani et al Caso 2, 1998 ⁸	38	Sangrado poscoital	No aplica	NA	Ib	Cirugía y radioterapia

Cuadro 1. Características de los reportes de 25 pacientes con adenocarcinoma cervical con células en anillo de sello (continúa en la siguiente página)

Autor y año de publicación	Edad (años)	Síntomas	Inmunohistoquímica	VPH	Estadio FIGO	Tratamiento
Insabato et al., 2009 ⁸	46	Lesión cervical polipoide; hemorragia uterina anormal	No aplica	NA	Ib	Cirugía, radioterapia y quimioterapia
Mc Cluggage, 2008 ⁸	NA	NA	Positivo: CK 7 y CK 16 Negativo: CK 20 and CDX2	NA	NA	NA
O. Kaidar -Person, 2013 ⁸	37	Sangrado poscoital	Negativo: cromogranina , sinaptofisina y CEA	NA	IIb2	Braquiterapia quimioterapia, radioterapia y cirugía
Cracchiolo et al., 2015 ⁸	64	Plenitud abdominal	Positivo: citoqueratina 7, (CEA) PI16 positivo (GCDFF) Negativo: proteína S-100 sinaptofisina, (SMA) CDX-2, carcinoma de colon y citoqueratina 20.	-	IVB	Paliativo
Giordano et al., 2012 ⁹	45	Hemorragia uterina anormal	Positivo: CK 7, CA-125, CEA and p16 Negativo: vimentina	18	IIIB	Histerectomía con salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica
Moll et al., 1990 ¹⁰	50	Hemorragia uterina anormal, sangrado poscoital	No aplica	NA	III	Tratamiento quirúrgico y radioterapia
Suarez et al., 2007 ¹¹	80	Hemorragia uterina anormal	Positivo: CK AE1-AE3 , CK 20 , CEA, cromogranina A sinaptofisina Negativo: vimentina, proteína S100, HMB-45, hormona adrenocorticotrópica, prolactina, factor de transcripción tiroidea 1 (TTF-1), proteína líquida 15 de la enfermedad quística macroscópica (GCDFF-15)	NA	IIIb	Quimioterapia preoperatoria radioterapia
Moritani, 2004 ¹²	29	Hemorragia uterina anormal	Positivo: CK, MUC5AC Negativo: vimentina, MUC2, MUC6	Negativa	III	Quimioterapia
Cardosi et al., 1999 ¹³	53	Hemorragia uterina anormal	No aplica	NA	Ib	Cirugía, radioterapia y quimioterapia



Cuadro 1. Características de los reportes de 25 pacientes con adenocarcinoma cervical con células en anillo de sello (continuación)

Autor y año de publicación	Edad (años)	Síntomas	Inmunohistoquímica	VPH	Estadio FIGO	Tratamiento
Lowery et al, 2011 ¹⁴	60	Hemorragia uterina anormal	No aplica	NA	Ib1	Braquiterapia Radioterapia y cirugía
Yoon et al, 2011 ¹⁵	47	Sangrado poscoital	Positivo : p53 y Rb	NA	Ib	Cirugía
Rubiales A, 2005 ¹⁶	71	Hemorragia uterina anormal	Positivo : receptores de estrógeno y de progesterona	NA	Na	Tratamiento paliativo y quimioterapia
You-Chen Wang A, 2018 ¹⁷	48	Hemorragia uterina anormal, tenesmo severo, dolor pélvico y estreñimiento	Positivo : CK20 p16 Negativo : CK7, CD56, cromogranina, sinaptofisina y MUC6	NA	IVb	Cirugía
Rajyaguru KM, 2016 ¹⁸	52	Descarga vaginal maloliente	No aplica	Negativa	NA	Cirugía
Balci et al, 2010 ¹⁹	53	Hemorragia uterina anormal	Positivo : CK, P16,CEA,MUC1 y MUC5. Negativo : CK20, GCDFP15, MUC2,cromogranina, sinaptofisina, PGP 9.5, CD56, vimentina, CDX-2, TTF-1 y mamaglobina.	HPV tipo 18: +	IIb	Cirugía

Modificada de Doghri.⁸

progesterona, GCDFP y mamaglobina sugieren un posible origen mamario,¹² mientras que la expresión positiva para antígeno carcinoembrionario, queratina 20 y CDX2 apuntan a un origen del conducto digestivo.¹³ En el caso de carcinoma con células en anillo de sello primario de cuello uterino, la expresión de P16 o de los serotipos de VPH 16 o 18, orienta al origen ginecológico. Estos marcadores no son lo suficientemente específicos para utilizarlos como soporte de un origen primario del tumor;¹⁴ por lo tanto, debe efectuarse la búsqueda sistemática y descartar cualquier otro sitio primario de origen.

El pronóstico de las pacientes no es muy claro debido a la baja prevalencia de la enfermedad y al corto seguimiento registrado en los diversos reportes de casos, en donde el periodo mayor no supera los tres años. Al momento de la búsqueda bibliográfica se evidenció que los desenlaces menos favorables ocurren en las pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad (estadio III), quienes fallecieron después de 10 o 18 meses luego del diagnóstico, incluso algunos autores describen que las pacientes con esta neoplasia pueden tener resistencia a la radioterapia y quimioterapia.⁵

CONCLUSIÓN

El adenocarcinoma con células en anillo de sello primario del cuello uterino es una neoplasia excepcional, difícil de diagnosticar, en la que debe descartarse la coexistencia de un tumor primario no ginecológico, y después de su confirmación, ofrecer el tratamiento según el estadio clínico, similar al de pacientes con adenocarcinoma de cuello uterino.

REFERENCIAS

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Heal* 2020; 8 (2): e191-203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
2. Organization WH. Colombia Source: Globocan 2020 [Internet]. 2021. The Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
3. Jordan SM, Tewari KS. Cervical Cancer. In: Eskander RN, Bristow RE, editors. *Gynecologic Oncology: A Pocketbook*. 2015. p. 55-83.
4. Sal V, Kahramanoglu I, Turan H, Tokgozoglu N, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the cervix: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2016; 21 (2016): 1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.02.007>
5. Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Virchows Arch* 2019; 475 (5): 537-49. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-019-02601-0>
6. Washimi K, Yokose T, Noguchi A, Ono K, et al. Diagnosis of primary pure signet-ring cell carcinoma of the cervix. *Pathol Int* 2015; 65 (7): 393-5. <http://dx.doi.org/10.1111/pin.12275>
7. Mucientes HF, Villalobos HP, Klaassen HV, Mucientes BP, et al. Metástasis de carcinoma de células en anillo de sello al cuello uterino. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013; 78 (3): 229-35. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262013000300010>
8. Doghri G. A New Case of Primary Signet Ring Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Case Report and Review of the Literature. *J Cancer Sci Ther* 2017; 9: 10. <http://dx.doi.org/10.4172/1948-5956.1000496>
9. Giordano G, Pizzi S, Berretta R, D'Adda T. A new case of primary signet-ring cell carcinoma of the cervix with prominent endometrial and myometrial involvement: Immunohistochemical and molecular studies and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 1-9. <http://dx.doi.org/10.1186%2F1477-7819-10-7>
10. Moll UM, Chumas JC, Mann WJ, Patsner B. Primary signet ring cell carcinoma of the uterine cervix. *N Y State J Med* 1990; 90: 5559-560.
11. Suárez-Peñaranda JM, Abdulkader I, Barón-Duarte FJ, González-Patiño E, et al. Signet-ring cell carcinoma presenting in the uterine cervix: Report of primary and 2 metastatic cases. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 254-258. <http://dx.doi.org/10.1097/01.pgp.0000236949.49161.31>
12. Moritani S, Ichihara S, Kushima R, Sugiura F, et al. Combined signet ring cell and glassy cell carcinoma of the uterine cervix arising in a young Japanese woman: A case report with immunohistochemical and histochemical analyses. *Pathol Int* 2004; 54: 787-792. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1827.2004.01756.x>
13. Cardosi RJ, Reedy MB, Van Nagell JR, Spiers SE. Neuroendocrine signet ring cell adenocarcinoma of the endocervix. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9 (5): 433-437. DOI: 10.1046/j.1525-1438.1999.99063.x.
14. Lowery WJ, Difurio MJ, Sundborg MJ, Leath CA. Cervical signet-ring cell carcinoma presenting as a synchronous primary carcinoma with uterine adenocarcinoma. *Mil Med* 2009; 174: 212-213. <https://doi.org/10.7205/milmed-02-0908>



15. Yoon A, Kim SH, Kim HJ, Bae DS, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the uterine cervix: A case report. *KJOG* 2011; 54: 570-573.
16. Rubiales AS, Álvarez-Gago T, Rey P, Valle ML, et al. Carcinoma de células en anillo de sello extramamario tras cáncer de mama: ¿cuándo se trata realmente de un segundo primario?. *Oncología (Barc.)* 2005; 28 (9): 44-48. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000900005&Ing=e
17. Cheng WY, Huang SY, Yu YL, Chung WF. Primary signet ring cell carcinoma of the cervix: A case report with review of the literature. *J. Taiwan Obstet Gynecol* 2018; 57 (6) 862-866. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.017>
18. Rajyaguru KM, Zakuan A, Shahrudin SI. A Rare Presentation of Signet Ring Squamous Cells in Ectocervical Squamous Epithelium Causing Diagnostic Difficulty in Reporting Cervical Intra-Epithelial Neoplasia. *J Adv Med Med Res* 2016; 18 (8): 1-6. <https://doi.org/10.9734/BJMMR/2016/29591>
19. Balci S, Saglam A, Usulutun A. Primary signet-ring cell carcinoma of the cervix: Case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29 (2): 181-4. <https://doi.org/10.1097/pgp.0b013e3181b70176>

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Guo ZW, Deng CJ, Liang X, Tan GJ, Jiang J, Zhong ZX. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;25(11):239-42. https://doi.org/10.1016/j.jyobfe.2015.04..0015*

* El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).