

Casos Clínicos

Metástasis de carcinoma de células en anillo de sello al cuello uterino

Francisco Mucientes H.¹, Pamela Villalobos H.¹, Vanessa Klaassen H.¹, Pablo Mucientes B.¹, Fernando Heredia M.², Juan Villanueva G.³, Juan Landeros S.³

¹Sección Patología y Laboratorio Patología Molecular, ²Departamento de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Servicio de Ginecología³, Hospital Clínico Regional de Concepción. Chile.

RESUMEN

Las metástasis de carcinomas extragenitales al útero es rara y el compromiso al cuello uterino es excepcional, especialmente del tipo histológico de carcinoma de células en anillo de sello. Se presentan tres casos encontrados en 240 adenocarcinomas cervicales (1,25%) diagnosticados entre 1979-2012. Dos casos se presentaron en pacientes de 48 y 56 años originados en carcinomas lobulillares infiltrantes de la mama diagnosticados previamente. La primera paciente está viva a 19 meses del diagnóstico ginecológico y la segunda falleció a los 14 meses, siendo en ambas un hallazgo histológico incidental en cirugías realizadas por patología ginecológica benigna. El tercer caso se presentó en una paciente de 43 años que debutó por metrorragia y tumor cervical y fue originado en un carcinoma gástrico infiltrante difuso, encontrado en forma sincrónica y fallece a los 2 meses del diagnóstico. Se revisan los criterios diagnósticos entre metástasis y carcinoma primario de células en anillo de sello del cuello uterino y el aporte al diagnóstico de la histología convencional, la inmunohistoquímica y la tipificación molecular de HPV. *Conclusión:* Se concluye que la metástasis de carcinoma de células en anillo al cuello uterino es rara y el pronóstico es malo. La citoreducción y la quimioterapia podría tener un rol para casos seleccionados de carcinomas metastásicos de origen mamario y que estos casos no deberían ser considerados un evento preterminal.

PALABRAS CLAVE: *Metástasis, cuello uterino, carcinoma de células en anillo del cérvix*

SUMMARY

The uterine metastatic involving of extragenital carcinomas is rare, especially the signet-ring cell type. Three of such a cases were found in 240 cases of adenocarcinomas of uterine cervix (1.25%) diagnosed between 1979-2012. Two of these cases occurred in patients aged 48 and 56 years with infiltrating lobular carcinomas arising in the breast previously diagnosed. The first patient is alive at 19 months after diagnosis and the second is deceased at 14 months after diagnosis. In both cases, the metastasis to the cervix was an incidental histological finding in surgeries performed by benign gynecological pathology. The third case was identified in a 43-years old patient who debuted with metrorrhagia and cervical tumor which was originated in a diffuse infiltrating gastric carcinoma that was found synchronously and she is dead at 2 months after diagnosis. The diagnostic criteria between metastases and primary cervix carcinoma of signet ring cells and the contribution to the diagnosis of conventional histology, immunohistochemistry and molecular typing of HPV are reviewed. *Conclusion:* The role of cytoreduction and chemotherapy for selected cases of metastasis from breast carcinomas should be considered and in such a case the gynecological involvement should not be considered a preterminal event.

KEY WORDS: *Metastases, uterine cervix, signet ring cell carcinoma of cervix*

INTRODUCCIÓN

La metástasis al tracto genital femenino desde un carcinoma primario extragenital ocurre principalmente al ovario y vagina, mientras que el compromiso del útero es más raro. A su vez, en el útero, la infiltración tumoral de cuerpo uterino es más frecuente, en tanto que el cuello uterino es muy raramente afectado (1,2).

La rareza de la metástasis extragenital al cuello uterino se ha explicado por el alto contenido fibroso, por el drenaje linfático de la pelvis alejado o centrífugo del cuello uterino, lo reducido del flujo sanguíneo de la circulación distal, lo pequeño del sitio anatómico, la ausencia de estudio sistemático del cuello en busca de la lesión y a la tendencia a considerar la existencia sólo de carcinomas primarios cervicales (3-7).

La metástasis al cuello uterino ocurre principalmente a partir de carcinomas de la mama, estómago y colorrectal (7-9), sin embargo se han reportado casos originados en diversos sitios anatómicos como pulmón, riñón y vesícula biliar entre otros (10-12).

La metástasis al cuello uterino de carcinoma con patrón de células en anillo de sello, que es una forma de adenocarcinoma, es aún más rara y ha sido originada especialmente en carcinomas lobulillares invasores de la mama así como en carcinomas gastrointestinales (13,14). Sin embargo, existen casos muy raros de carcinoma de células en anillo de sello primario, usualmente asociados a otros carcinomas considerados primarios como son adenocarcinoma endocervical y carcinomas endometrioides, mucinosos o adenoescamosos (5,15,16).

PACIENTES Y MÉTODO

Se revisaron los archivos de la Sección Patología y entre los años 1979-2012, se encontraron 1.410 casos de carcinomas del cuello uterino, de los cuales 1.041 fueron carcinomas escamosos y 240 adenocarcinomas (17%). En este último grupo de encontraron tres casos de metástasis de carcinoma de células en anillo de sello (1,25%). No hubo casos que calificaran como primario de este mismo tipo histológico. Dos de estos fueron originados en carcinomas lobulillares de la mama y uno en un carcinoma gástrico difuso. Se revisó el material histológico y se complementó con inmunohistoquímica y se estudió el estado del HPV por medio de reacción de polimerasa en cadena (PCR). Se analizaron las historias clínicas y se actualizó el seguimiento. El resumen de los casos se presenta en la Tabla I.

RESULTADOS

Caso 1. Paciente de 43 años que en mayo de 2003 inicia cuadro de 2 semanas de evolución de hipermenorrea, dolor abdominal difuso y aumento de volumen abdominal progresivo. La ecografía abdominal reveló hepatopatía difusa con ascitis, Ca 125 de 194 u/ml, función hepática, renal y hemograma normal. La evaluación ginecológica mostró infiltración tumoral del tercio superior de la vagina en todo su contorno, sin tacto ginecológico por ser virgen. Se realizó tacto rectal que mostró cuello uterino indurado con masa pétreo de 6 cm. Se realizó paracentesis con salida de 4 litros de líquido citrino con citología positiva para neoplasia. La biopsia de cérvix informó invasión por carcinoma con células en anillo de sello. La inmunohistoquímica

Tabla I

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE CASOS DE METÁSTASIS AL CÉRVIX UTERINO

Caso	Edad (años)	Primario	Histología primaria	Tiempo a metástasis	Tratamiento tumor primario	Síntomas	Tratamiento metástasis	Sobrevida
1	43	Gástrico	Carcinoma células en anillo de sello	Sincrónico	Paliativo	Hipermenorrea, dolor abdominal, ascitis	Paliativo	Fallece a los 2 meses
2	56	Mama	Carcinoma lobulillar invasor	21 meses	Cirugía, quimioterapia, radioterapia, tamoxifeno	Hallazgo en histerectomía por prolapso	Paliativo	Fallece a los 14 meses
3	48	Mama	Carcinoma lobulillar invasor	21 meses	Cirugía, quimioterapia, radioterapia, tamoxifeno	Hallazgo en cono por PAP alterado	Paliativo	Viva a los 19 meses

reveló queratina 7 negativa y queratina 20 positiva, sugiriendo un origen digestivo. La tipificación para virus HPV por PCR resultó negativa. El TAC abdomino-pélvico mostró diseminación peritoneal. La endoscopia digestiva alta reveló infiltración neoplásica gástrica difusa tipo linitis plástica con biopsias endoscópicas positivas para carcinoma difuso con células en anillo de sello. Cistoscopia y endoscopia digestiva baja sin lesiones tumorales. Se indicó cuidados paliativos. Falleció en julio de 2003 a los dos meses del diagnóstico del tumor cervical.

Caso 2. Paciente de 56 años con diagnóstico de prolapso genital completo grado III tratado en julio de 2006 con histerectomía vaginal más colporrafía anterior y posterior, sin registro de complicaciones postoperatorias. El estudio histopatológico mostró útero de 11,5 x 6,2 x 3,8 con peso de 120 gramos, sin tumoraciones. Endometrio inactivo. En forma incidental en las secciones del cuello uterino se encontraron focos de carcinoma de células en anillo de sello infiltrando el estroma (Figura 1). No se observó otro tipo de carcinoma primario ni embolias tumorales. Las glándulas endocervicales no mostraron displasia ni neoplasia. El estudio de inmunohistoquímica mostró pancitoqueratina, queratina 7 (Figura 2), los receptores de estrógeno y progesterona fueron todos positivos. La queratina 20 resultó negativa. La tipificación para virus HPV por PCR fue negativa. Entre los antecedentes clínicos, conocidos con posterioridad, se encontró historia de mastectomía total con vaciamiento axilar en octubre de 2004 por carcinoma lobulillar invasor doble de 2,0 y 4,5 cm, con bordes quirúrgicos libres y 10 ganglios axilares positivos. Se realizó quimioterapia complementaria con Adriamicina y Ciclofosfamida y luego radioterapia sobre pared torácica derecha (200 cGy) y campo supraclavicular derecho (200 Gy). Se agregó Tamoxifeno 20 mg/día. El seguimiento reveló metástasis hepáticas y fallece en septiembre de 2007 a los 14 meses del diagnóstico del tumor cervical.

Caso 3. Paciente de 48 años, presenta citología cervical (PAP) alterada en septiembre de 2011. Se realizó colposcopia y biopsia informada como neoplasia intraepitelial de alto grado (NIE II), por lo que se realiza conización con asa LEEP. El estudio histológico mostró infiltrado del estroma cervical por carcinoma de células en anillo de sello, las que en algunos sectores solamente llegaban a la superficie endocervical (Figura 3). El sector escamoso fue considerado como atipia reparativa. La inmunotinción fue positiva para queratina 7 (Figura 4) y receptor estrogénico, y negativa para queratina 20, por lo que se consideró compatible con origen mamario. La revisión de la biopsia y PAP previos, mostró aisladas células en anillo de sello en un fondo citológico limpio y que no habían sido consideradas (Figura 5). La tipificación para virus HPV por PCR resultó negativa. Los antecedentes clínicos, cono-

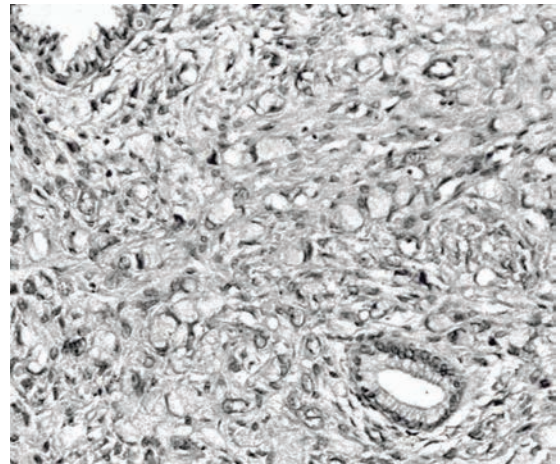


Figura 1. Caso 2. Estroma cervical infiltrado por carcinoma de células en anillo de sello. Las glándulas endocervicales nativas no revelan atipia.

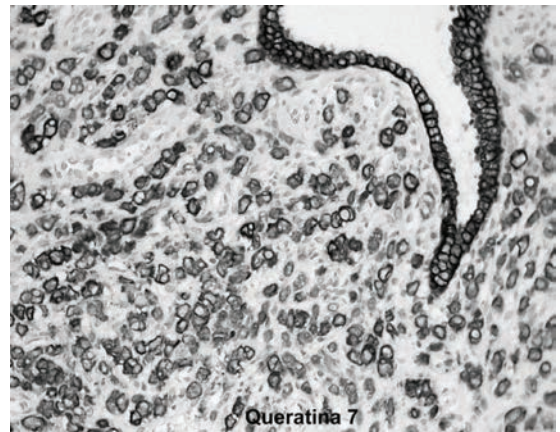


Figura 2. Caso 2. Fuerte positividad para queratina 7 en células tumorales localizadas en el estroma cervical. En el extremo superior derecho positividad normal en una glándula endocervical nativa no tumoral.

cidos con posterioridad, revelan mastectomía total izquierda con vaciamiento axilar y expansor realizada en diciembre de 2009. El espécimen quirúrgico mostró carcinoma lobulillar infiltrante de 3 cm, sin compromiso de piel ni de bordes quirúrgicos y metástasis en 13 de 17 ganglios axilares. Cintigrafía ósea y TAC tórax, abdomen y pelvis negativos. En junio de 2010 inició quimioterapia con Adriamicina, Ciclofosfamida y Taxol. Evolución a fistula cutánea a repetición que obliga a fistulectomía protésico-cutánea. A partir de marzo de 2011 se realizó

radioterapia a pared supraclavicular y axila fuera de protocolo (50Gy). Se agregó Tamoxifeno. El estudio de etapificación reveló radiografía de tórax, cintigrama óseo, ecografía abdominal y ginecológica normales. La paciente es considerada como etapa IV de carcinoma mamario. No se realizó terapia complementaria al cuello uterino. El seguimiento en abril de 2013, a 19 meses del diagnóstico, muestra paciente viva y en buenas condiciones generales y con nueva biopsia cervical infiltrada masivamente por carcinoma de células en anillo de sello. Como la paciente tiene otros focos metastásicos se iniciará quimioterapia sin citoreducción ginecológica.

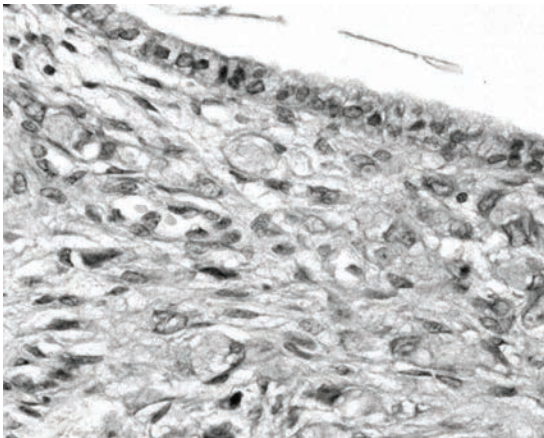


Figura 3. Caso 3. Biopsia de cono cervical con escasas células en anillo infiltrando el estroma, algunas alcanzando la superficie del endocérvix.

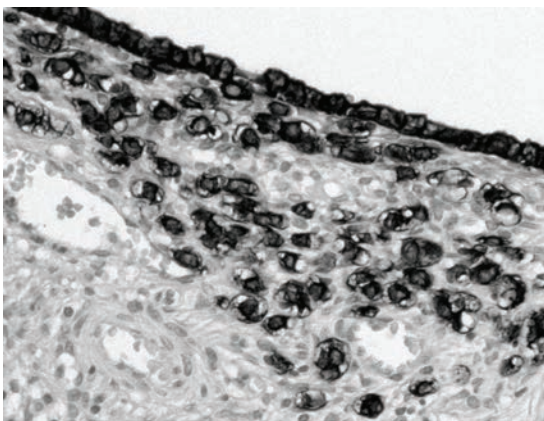


Figura 4. Caso 3. Inmunotinción positiva para queratina en el epitelio endocervical nativo y resaltando las células en anillo en el estroma.

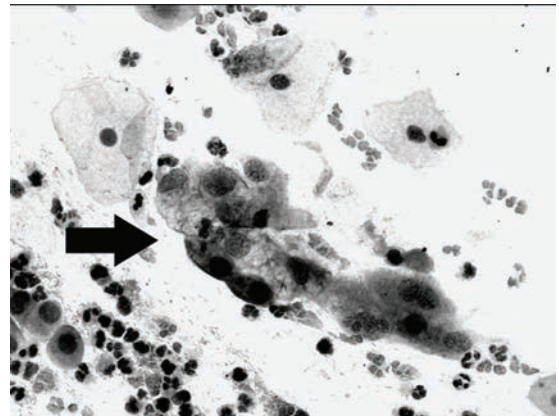


Figura 5. Caso 3. Papanicolaou con aisladas células en anillo de sello (flecha).

DISCUSIÓN

El antecedente clínico de la existencia de un carcinoma de células en anillo de sello previamente diagnosticado en otro órgano es de real importancia para establecer un diagnóstico correcto. A veces este antecedente no se conoce o no se le da importancia como causa de metástasis al cuello uterino, especialmente al no existir sintomatología ginecológica.

En los dos casos nuestros originados en carcinomas lobulillares de la mama existía el antecedente previo, sin embargo la neoplasia fue un hallazgo incidental histológico en histerectomía realizada por prolapso uterino en un caso y hallazgo en un cono realizado por PAP y biopsia alterados en el otro caso. Ambas pacientes no mostraron sintomatología tumoral clínica pudiendo ser considerados focos de carcinomas silentes que sin embargo afectan a la etapificación, tratamiento y pronóstico del carcinoma mamario previamente diagnosticado.

En el caso originado en el estómago, la paciente debutó con sintomatología ginecológica, incluyendo metrorragia y tumor palpable. Por los hallazgos histológicos y positividad para queratina 20, fue sugerente en nuestro medio de origen gástrico, la endoscopía digestiva alta demostró con biopsia un carcinoma infiltrativo difuso de células en anillo, similar a otros casos descritos en la literatura (17,18). Desde el punto de vista clínico, es frecuente que algunas pacientes especialmente con metástasis de origen mamario, presenten sangrado vaginal anormal pero sin tumor cervical visible (19), por lo tanto, si se piensa que el cuello uterino puede recibir metástasis, especialmente si existe el antecedente, se debería considerar esta localización en los exámenes clínicos de control o seguimiento (7).

La citología puede ser de ayuda diagnóstica aunque tiene sus limitaciones. La presencia de hemorragia, necrosis e inflamación en el frotis, así llamada diátesis tumoral, puede oscurecer el hallazgo de células tumorales. Algunos casos reportados, al igual que en nuestro caso 3, las células en anillo pasaron desapercibidas a pesar de no existir diátesis tumoral (20). Por otra parte se debe considerar que usualmente las células tumorales en anillo se localizan en la profundidad del estroma cervical, por lo que es más difícil encontrarlas en la superficie endocervical, lo que dificulta el diagnóstico citológico (7). Si bien las células en anillo en el frotis son un hallazgo diagnóstico significativo, no permiten decidir si se trata de un carcinoma primario o metastásico, por lo que el estudio con histología e inmunohistoquímica es obligatorio para definir claramente el origen y naturaleza de las células tumorales (21).

El hallazgo de un carcinoma de células en anillo de sello en el cuello uterino no indica per se metástasis. Lo frecuente es el compromiso cervical silente o sintomático a partir de carcinomas distantes, sin embargo se han descrito algunos casos aislados en que solo se ha observado carcinoma en el cérvix (5,22,23). Desde el punto de vista clínico, la ausencia de neoplasia extrauterina luego de un estudio sistémico cuidadoso y la mejor sobrevida, apoyan a que se trate de un carcinoma primario (5,22). Desde el punto de vista histológico, la localización profunda en el estroma cervical, la presencia de embolias neoplásicas y la ausencia de carcinomas cervicales clásicos, como adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma endocervical invasor, carcinoma adenoescamoso o endometriode, apoyan el origen metastásico.

Las células en anillo de sello son histológicamente semejantes, por lo tanto no permiten sugerir un órgano específico de origen del carcinoma. La forma histológica se debe al mucus que desplaza el núcleo hacia la periferia, donde la mucina representa el orificio del dedo y el núcleo representa la cara del perfil (24). Por esta razón es que debe emplearse técnicas complementarias de inmunohistoquímica que permitan una orientación diagnóstica. La expresión positiva para queratina 7, receptor de estrógeno, progesterona, GCDPF-15 y mamoglobina, permiten sostener el origen mamario (25). La expresión positiva para CEA, queratina 20 y CDX2, apoyan el origen digestivo (26).

Un aporte significativo al diagnóstico ha sido el estudio por inmunohistoquímica de las diferentes mucinas. Se ha logrado establecer un patrón de expresión de mucinas que permite sugerir con alguna certeza, aunque no del todo específico, el origen del carcinoma de células en anillo. En estos casos debe hacerse un estudio para varias mucinas lo que implica un costo adicional importante. Para metástasis de origen mamario el patrón de expresi-

ón de MUC1 (+) / MUC2, MUC5 y MUC6 +variable y MUC4 (-) fue significativo, mientras que para el origen gástrico y colorrectal el patrón de expresión de mucinas es diferente (27).

Algunos artefactos histológicos pueden simular un carcinoma de células en anillo y que deben ser conocidos para evitar diagnósticos equivocados, entre estos se han descrito células estromales en anillo de sello producidas por cauterización en resecciones por asa LEEP (28) y células en anillo en pólipo endocervical asociadas a inflamación (29).

Además no se debe olvidar que varios otros tumores malignos pueden mostrar células en anillo entre los que se incluyen linfomas (30), metástasis cervicales de tumores carcinoides subtipo de células caliciformes originados en el apéndice cecal (31), lo que implica que la observación de células en anillo debe abrir un amplio espectro diagnóstico y usar las técnicas de inmunohistoquímica complementarias de manera cuidadosa según sea el caso.

La presencia de virus HPV ha sido estudiada en algunos casos de carcinoma de células en anillo del cuello uterino y podría apoyar el origen primario (16,23,32). La negatividad en nuestros tres casos apoya el origen metastásico, sin embargo se debe tener cautela ya que el virus HPV de alto riesgo también ha sido demostrado en carcinomas mamarios con una prevalencia media de un 23%, incluyendo variaciones geográficas y controversias sobre el rol en el desarrollo de la neoplasia (33-35). De esta forma la tipificación viral se ha hecho menos específica para apoyar el origen de la neoplasia en uno u otro lugar.

El pronóstico de las pacientes con metástasis de carcinoma de células en anillo de sello al cuello uterino es malo, y no hay razones para esperar un mejor comportamiento para tumores primarios del cérvix con la misma histología, a pesar que hay algunos casos descritos con sobrevidas mejores en estos últimos casos (5,36,37). Recientemente, se ha sugerido que el compromiso metastásico al útero y al peritoneo desde un carcinoma mamario no debería ser considerado un evento preterminal y se enfatiza en el rol que pudiera tener la cirugía de citoreducción y quimioterapia en pacientes seleccionadas (38).

REFERENCIAS

1. Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. *Cancer* 1984;53:1978-84.
2. Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers: A clinicopathologic study of 63 cases. *Cancer* 1982;50:2163-9.
3. Daw E. Extragenital adenocarcinoma metastatic to the cervix uteri. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:1104-5.
4. Wallach JB, Edberg S. Carcinoma metastasis to the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1959;77:990-5.

5. Suárez-Peñaranda JM, Abdulkader I, Barón-Duarte FJ, González Patiño E, Novo-Domínguez A, Varela-Durán J. Signet ring cell carcinoma presenting in the uterine cervix: report of a primary and 2 metastatic cases. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:254-8.
6. McCluggage WG, Hurrell DP, Kennedy K. Metastatic carcinomas in the cervix mimicking primary cervical adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ. Report of a series of cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:735-41.
7. Pérez-Montiel D, Serrano-Olvera A, Calderón Salazar L, Cetina-Pérez L, Candelaria M, Coronel J, et al. Adenocarcinoma metastatic to the uterine cervix: A case series. *J Obstet Gynecol Res* 2012;38:541-9.
8. Imachi M, Tsukamoto N, Amagase H, Shigematsu T, Amada S, Nakano H. Metastatic adenocarcinoma to the uterine cervix from gastric cancer. A clinicopathologic analysis of 16 cases. *Cancer* 1993;71:3472-7.
9. Trastou C, Rahili A, Avallone S, Karimjee BS, Chevallier A, Bongain A, et al. Metastasis to the uterine cervix from a rectal cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130:137-8.
10. Kai K, Takai N, Nasu K, Kira N, Ishii T, Kashima K, et al. Metastatic uterine cervical cancer originating in the lung: a case report. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:269-71.
11. Zafrakas M, Papanikolaou AN, Venizelos ID, Kellartzis D, Agorastos T, Bontis JN. A rare case of renal cell carcinoma metastasizing to the uterine cervix. *Eur J Gynecol Oncol* 2009;30:239-40.
12. Martínez-Román S, Frumovitz M, Deavers MT, Ramirez PT. Metastatic carcinoma of the gallbladder mimicking an advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;97:942-5.
13. Fiorella RM, Beckwith LG, Miller LK, Kragel PJ. Metastatic signet ring cell carcinoma of the breast as a source of positive cervicovaginal cytology. A case report. *Acta Cytol* 1993;37:948-52.
14. Kennebeck CH, Alagoz T. Signet ring breast carcinoma metastases limited to the endometrium and cervix. *Gynecol Oncol* 1998;71:461-4.
15. Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology* 2002;41:185-207.
16. Haswani P, Arseneau J, Ferenczy A. Primary signet ring cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of two cases with review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:374-9.
17. Atobe Y, Yoshimura T, Kako H, Misumi A, Akagi M. Gastric cancer diagnosed by biopsy of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1987;26:135-9.
18. McGill F, Adachi A, Karimi N, Wadler S, Kim ES, Greston WM, et al. Abnormal cervical cytology leading to the diagnosis of gastric cancer. *Gynecol Oncol* 1990;36:101-5.
19. Yazigi R, Sandstad R, Munoz A. Breast cancer metastasizing to the uterine cervix. *Cancer* 1988;61:2558-60.
20. Banik T, Dey P. Signet ring cell carcinoma of the cervix on cervical smear. *Diagnostic Cytopathology* 2011;39:468-70.
21. Giordano G, Gnetti L, Pilato FP, Viviano L, Silini EM. The role of cervical smear in the diagnosis and management of extrauterine malignancies metastatic to the cervix: three case reports. *Diag Cytopathol* 2010;38:41-6.
22. Insabato L, Simonetti S, De Cecio R, Di Tuoro S, Bifulco G, Di Spezio Sardo A. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:411-4.
23. Balci S, Saglam A, Usubutun A. Primary signet-ring cell carcinoma of the cervix: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:181-4.
24. El-Zimaity HM, Itani K, Graham DY. Early diagnosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: role of genta stain. *J Clin Pathol* 1997;50:867-8.
25. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009;36:8-37.
26. Raspollini MR, Baroni G, Taddei A, Taddei GL. Primary cervical adenocarcinoma with intestinal differentiation and colonic carcinoma metastatic to cervix: an investigation using Cdx-2 and a limited immunohistochemical panel. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1586-90.
27. Nguyen MD, Plasil B, Wen P, Frankel WL. Mucin profiles in signet-ring cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:799-804.
28. McKenna M, McCluggage WG. Signet ring cells of stromal derivation in the uterine cervix secondary to cauterisation: report of a previously undescribed phenomenon. *J Clin Pathol* 2008;61:648-51.
29. Ragazzi M, Carbonara C, Rosai J. Nonneoplastic signet ring cells in the gallbladder and uterine cervix. A potential source of overdiagnosis. *Hum Pathol* 2009;40:326-31.
30. Sarro R, Fiche M, Bisig B, Ketterer N, Benhattar J, Ahtari Ch, et al. An unusual uterine tumor with signet ring cell features. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:236-41.
31. Pan Z, Repertinger S, Leonard R, Bewtra Ch, Gatalica Z, Sharma P. Cervical and endometrial metastases of appendiceal goblet cell carcinoid. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:776-80.
32. Moritani S, Ichihara S, Kushima R, Sujiura F, Mushioka M, Silverberg SG. Combined signet ring cell and glassy cell carcinoma of the uterine cervix arising in a Japanese woman: a case report with immunohistochemical and histochemical analyses. *Pathol Int* 2004;54:787-92.
33. Joshi D, Buehring GC. Are viruses associated with human breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:1-15.
34. Simoes PW, Medeiros LR, Simoes-Pires PD, Edelweiss MI, Rosa DD, Silva FR, et al. Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:343-7.
35. Wang T, Chang P, Wang L, Yao Q, Guo W, Chen J, et al. The role of human papillomavirus infection in breast cancer. *Med Oncol* 2012;29:48-55.
36. Mayorga M, García-Valtuille A, Fernández F, Val-Bernal JF, Cabrera E. Adenocarcinoma of the uterine cervix with massive signet-ring cell differentiation. *Int J Surg Pathol* 1997;5:95-100.

37. Giordano G, Pizzi S, Berreta 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;10:7-15.
 38. Ertas IE, Sayhan S, Karagoz G, Yildirim Y. Signet-ring cell carcinoma of the breast with uterine metastasis treated with extensive cytoreductive surgery: A case report and brief review of the literature. *J Obstet Gynecol* 2012;38:948-52.
-