

Neoplasia Esofágica con Metástasis Mamaria: Informe de Caso

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n3.4802>

Esophageal Neoplasm with Breast Metastasis: Case Report

Neoplasia de Esôfago com Metástase Mamária: Relato de Caso

Vitória Salvetti Valentini dos Santos¹; Simone Felitti²; Sheila Cristina Lordelo Wludarski³; Ana Luiza Binotto⁴; Mateus dos Santos Silva⁵; Marina de Góes Salvetti⁶

RESUMEN

Introducción: La neoplasia de esófago es el séptimo cáncer más frecuentemente diagnosticado y la sexta principal causa de muerte relacionada con el cáncer en el mundo. En el Brasil, ocupa el 13º lugar entre los tipos de cáncer más frecuentes. Los sitios más comunes de diseminación del cáncer esofágico son los pulmones, el hígado y los huesos. Las metástasis del cáncer de esófago hacia la mama son extremadamente raras y poco documentadas en la literatura. **Informe del caso:** Hombre, 45 años, diagnosticado con adenocarcinoma de esófago después de manifestar dispepsia y epigastralgia. La investigación a través de una endoscopia digestiva alta reveló adenocarcinoma de esófago, sin metástasis a distancia. Se sometió a esofagectomía y quimioterapia adyuvante. En la tomografía por emisión de positrones (PET-CT), realizada después del tratamiento, se detectó recidiva local, iniciando terapia paliativa. Poco antes, una nodulación en la mama derecha fue diagnosticada inicialmente como lesión primaria de la mama, carcinoma del tipo no especial, triple negativo. Sin embargo, una revisión de la lámina reveló adenocarcinoma pobremente diferenciado metastásico del esófago, resultando en dos diagnósticos discordantes. Un tercer análisis del material mamario mediante inmunohistoquímica confirmó lesión metastásica secundaria al esófago. Durante el tratamiento, el paciente desarrolló una convulsión, con diagnóstico de implantación cerebral secundaria. Realizó radioterapia para lesiones del sistema nervioso central y mastectomía. La PET-CT no reveló signos de actividad metabólica anormal. Actualmente se encuentra asintomático con esquema terapéutico de inmunoterapia de mantenimiento asociada a bloqueo de HER2. **Conclusión:** Este caso resalta la rareza de las metástasis mamarias en el cáncer de esófago y la importancia crucial de la inmunohistoquímica para un diagnóstico diferencial preciso y una planificación terapéutica adecuada.

Palabras clave: Neoplasias Esofágicas; Adenocarcinoma; Metástasis Neoplásica; Neoplasias de la Mama; Inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Introduction: Esophageal cancer is the seventh most frequently diagnosed cancer and the sixth leading cause of cancer-related death worldwide. In Brazil, it ranks 13th among the most common types of cancer. The most usual sites of metastatic esophageal cancer are lungs, liver, and bones. Metastases from esophageal cancer to the breast are extremely rare and poorly documented in the literature. **Case report:** A 45-year-old man was diagnosed with esophageal adenocarcinoma after presenting with dyspepsia and epigastralgia. Investigation via upper gastrointestinal endoscopy revealed esophageal adenocarcinoma with no distant metastases. He underwent esophagectomy and adjuvant chemotherapy. Post-treatment positron emission tomography (PET-CT), detected local recurrence, leading to the initiation of palliative therapy. Shortly before, a nodule in the right breast was initially diagnosed as a primary breast lesion, triple-negative carcinoma of no special type. However, a review of the slide revealed poorly differentiated metastatic adenocarcinoma from the esophagus, resulting in two discordant diagnoses. A third analysis of the breast material by immunohistochemistry confirmed a secondary metastatic lesion from the esophagus. During treatment, the patient had a seizure, with diagnosis of secondary brain implant. He underwent radiotherapy for the central nervous system lesion and mastectomy. PET-CT revealed no signs of abnormal metabolic activity. He is currently asymptomatic with therapeutic maintenance immunotherapy associated with HER2 blockade. **Conclusion:** This case highlights the rarity of breast metastasis in esophageal cancer and the crucial importance of immunohistochemistry for an accurate differential diagnosis and adequate therapeutic planning.

Key words: Esophageal Neoplasms; Adenocarcinoma; Neoplastic Metastasis; Breast Neoplasms; Immunohistochemistry.

RESUMO

Introdução: A neoplasia de esôfago é o sétimo câncer mais frequentemente diagnosticado e a sexta principal causa de morte relacionada ao câncer no mundo. No Brasil, ocupa a 13ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes. Os sítios mais comuns de disseminação do câncer esofágico são pulmão, fígado e ossos. As metástases do câncer de esôfago para a mama são extremamente raras e pouco documentadas na literatura. **Relato do caso:** Homem, 45 anos, diagnosticado com adenocarcinoma de esôfago após manifestar dispepsia e epigastralgia. A investigação por endoscopia digestiva alta revelou adenocarcinoma de esôfago, sem metástases a distância. Foi submetido à esofagectomia e quimioterapia adjuvante. Na tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), realizada pós-tratamento, foi detectada recidiva local, iniciando terapia paliativa. Pouco antes, uma nodulação na mama direita foi diagnosticada inicialmente como lesão primária da mama, carcinoma do tipo não especial, triplo-negativo. Contudo, uma revisão da lâmina revelou um adenocarcinoma pouco diferenciado metastático do esôfago, resultando em dois diagnósticos discordantes. Uma terceira análise do material da mama por imuno-histoquímica confirmou a lesão metastática secundária ao esôfago. Durante o tratamento, o paciente apresentou crise convulsiva, com diagnóstico de implante cerebral secundário. Realizou radioterapia em lesão do sistema nervoso central e mastectomia. O PET-CT revelou ausência de sinais de atividade metabólica anormal. Atualmente, encontra-se assintomático com programação terapêutica de imunoterapia de manutenção associada a bloqueio do HER2. **Conclusão:** Este caso sublinha a raridade da metástase mamária no câncer de esôfago e a importância crucial da imuno-histoquímica para um diagnóstico diferencial preciso e planejamento terapêutico adequado.

Palavras-chave: Neoplasias Esofágicas; Adenocarcinoma; Metástase Neoplásica; Neoplasias da Mama; Imuno-histoquímica.

^{1,2,4,5}Hospital Universitário São Francisco (HUSF), Centro de Oncologia. Bragança Paulista (SP), Brasil. E-mails: vitsalvetti@gmail.com; simonefelitti@uol.com.br; analuizabinotto@gmail.com; mateusdss@outlook.com; mateusdss@outlook.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0009-9868-0000>; Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0009-0356-8199>; Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0000-1683-4999>; Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0003-1985-8795>

³Hospital Sírio-Libanês. Grupo Fleury, Laboratório Diagnóstica. São Paulo (SP), Brasil. E-mail: sheila.lordelo@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0007-4329-6445>

⁶Universidade de São Paulo (USP), Escola de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica. São Paulo (SP), Brasil. E-mail: mgsalvetti@usp.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-4274-8709>

Dirección para correspondencia: Marina de Góes Salvetti. Avenida Doutor Altino Arantes, 77, apto. 1208 – Vila Clementino. São Paulo (SP), Brasil. CEP 04042-030. E-mail: mgsalvetti@usp.br



INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es el séptimo más frecuentemente diagnosticado y la sexta principal causa de muerte relacionada al cáncer en el mundo¹. En el Brasil, se estiman, entre 2023 y 2025, 10 990 nuevos casos de cáncer de esófago anualmente, con una tasa de incidencia de 5,07 por cada 100 000 habitantes, siendo 8200 casos en hombres y 2790 en mujeres. Sin considerar los tumores de piel no melanoma, el cáncer de esófago ocupa el 13º lugar entre los tipos de cáncer más frecuentes, con las tasas de incidencia más elevadas observadas en la región Sur del país¹.

El esófago puede presentar dos tipos histológicos de neoplasias con características biológicas distintas: carcinoma espinocelular y adenocarcinoma, que difieren en etiología, patología, terapéutica y pronóstico^{2,3}. Estudios demuestran que el cáncer de esófago es más común en hombres negros, con edad entre 60 y 70 años. El consumo excesivo de bebidas alcohólicas y el tabaco son los principales factores de riesgo para el carcinoma espinocelular, que ataca principalmente al esófago medio y superior. En contrapartida, el adenocarcinoma de esófago se localiza más frecuentemente en la porción inferior y tiene como principales factores de riesgo la enfermedad del reflujo gastroesofágico y la obesidad^{4,5}.

La disfagia es uno de los primeros síntomas a manifestarse en el cáncer de esófago, ocurriendo a causa de los procesos obstructivos causados por el crecimiento del tumor, lo que genera dificultad de deglución y pérdida de peso⁶. Los lugares más comunes de diseminación del adenocarcinoma de esófago incluyen pulmón, hígado y huesos⁷. La metástasis hacia la mama es excesivamente rara, especialmente en hombres.

Entre los tumores mamarios, las metástasis extramamarias corresponden a solo entre el 0,4% y el 1,3%, siendo los tumores más comunes en que ocurre metástasis en la mama el melanoma, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales y tumores de ovario⁸. Informes de caso destacan que la metástasis mamaria a partir del cáncer de esófago puede ser confundida con un tumor primario de la mama, haciendo al diagnóstico diferencial crucial⁹. En este contexto, se informa el caso de un hombre de 45 años diagnosticado con adenocarcinoma de esófago en 2022, que evolucionó con metástasis hacia la mama derecha.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Pesquisa de la Universidad São Francisco con el número de parecer 6802217 (CAAE: 79103524.0.0000.5514), de acuerdo con la Resolución n.º 466/12¹⁰ del Consejo Nacional de Salud. El paciente recibió informaciones sobre el estudio, concordó en participar y firmó el Término de Consentimiento Libre e Informado (TCLE).

INFORME DEL CASO

Hombre de 45 años, sin comorbilidades, desarrolló síntomas de dispepsia y epigastralgia en el primer semestre de 2022. La investigación por endoscopia digestiva alta realizada en agosto del mismo año reveló lesión vegetante en el esófago distal, sugestiva de malignidad (Figura 1). La biopsia confirmó adenocarcinoma de esófago distal y los exámenes complementarios (tomografía de tórax, abdomen y pelvis) evidenciaron enfermedad localizada (cT2N0M0 – ECII).



Figura 1. Endoscopia digestiva alta (agosto/2022)

El cirujano responsable optó por realizar la cirugía *upfront*, y el paciente esperó tres meses por la autorización del procedimiento por parte de su seguro de salud. En noviembre de 2022 fue sometido a la esofagogastrectomía videolaparoscópica con reconstrucción del tracto digestivo, sin complicaciones durante la internación.

En la evaluación inicial, la estadificación clínica fue cT2N0M0, sin indicación de quimioterapia neoadyuvante. El análisis anatomopatológico, sin embargo, reveló estadio más avanzado con adenocarcinoma pobremente diferenciado G3, pT3N2M0 – ECIIIa, con acometimiento de cinco de los 23 ganglios examinados y el paciente fue encaminado hacia la primera evaluación en la oncología clínica.

El atraso para la realización del procedimiento quirúrgico y la ausencia de reestadificación preoperatoria perjudicaron la implementación del tratamiento más indicado para un estadio más avanzado, la quimioterapia neoadyuvante, seguido de cirugía y terapia adyuvante con o sin inmunoterapia dependiendo de la respuesta patológica.

En enero de 2023, en la primera consulta, se prescribió quimioterapia adyuvante, realizada de febrero a julio de 2023, con ocho ciclos de FOLFOX (ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino). Sin embargo, una tomografía por emisión de positrones (PET-CT) realizada en agosto de 2023 mostró recidiva local, con captación aumentada en anastomosis esofágica y ganglios regionales (SUV 11).

Para definir la mejor estrategia de quimioterapia paliativa, se realizó análisis inmunohistoquímico del material esofágico, que reveló positividad para los receptores HER2 (3+) y PDL1 (CPS 6). Con base en el estudio KEYNOTE 811, se empezó un régimen de quimioterapia paliativa de primera línea con pembrolizumab, trastuzumab, cisplatino y fluorouracilo.

En septiembre de 2023, en el examen físico, se identificó nodulación en la mama derecha, confirmada por ecografía con biopsia percutánea (Figura 2). La biopsia inicial sugirió carcinoma invasivo de tipo no especial grado 3, triple negativo, con receptores hormonales negativos y HER2 low (HER2 ++, FISH negativo). Aun así, la revisión de la lámina realizada en otro laboratorio indicó adenocarcinoma pobremente diferenciado metastásico del esófago, resultando en diagnósticos discordantes.



Figura 2. Ecografía de la mama derecha (septiembre/2023)

Un tercer análisis del material de la mama, realizado por inmunohistoquímica, en enero de 2024, confirmó la nodulación mamaria como metástasis del adenocarcinoma esofágico (Figura 3). El examen inmunohistoquímico mostró la presencia de pancitoqueratina, confirmando el origen epitelial de la neoplasia. Los marcadores para origen mamario probados, GATA3, SOX10 y receptor de estrógeno, tuvieron resultados negativos. Ya el marcador CDX2 se reveló positivo, fuerte y difuso. Además, el marcador cromogranina A, asociado al origen neuroendocrino, fue negativo.

En marzo de 2024, el paciente presentó una crisis convulsiva, fue atendido en el servicio de emergencia y sometido a una tomografía computarizada de cráneo, que reveló nodulación en el parénquima cerebral, sugestiva de metástasis. Para mejor delimitación de la lesión cerebral y planificación terapéutica, se realizó resonancia magnética de cráneo que mostró lesión nodular en el giro angular izquierdo midiendo unos 16 x 13 x 14 mm (Figura 4).

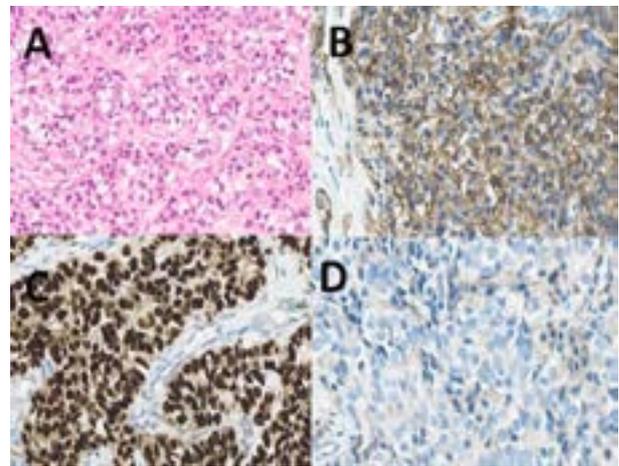


Figura 3. A) HE (Hematoxilina/eosina), aumento de 40x; B) Pancitoqueratina (AE1/AE3) positiva, aumento de 40x; C) CDX2 positivo, aumento de 40x; D) GATA3 negativo, aumento de 40x

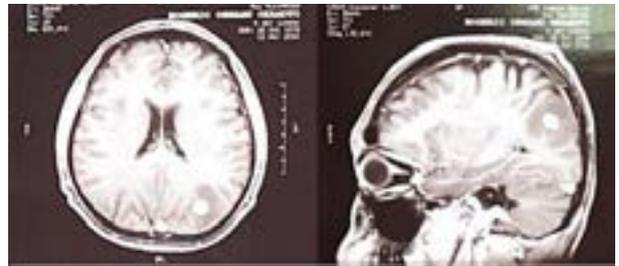


Figura 4. Resonancia magnética de cráneo (abril/2024)

El 28/03/2024, la PET-CT de control reveló actividad neoplásica anormal exclusivamente en lesión mamaria, sin captación en anastomosis esofágica y ganglios locales. Así, se programó tratamiento radioterápico en lesión del sistema nervioso central (SNC) y cirugía para resección de lesión mamaria, con pausa en la quimioterapia y en la inmunoterapia.

En mayo de 2024, el paciente realizó radioterapia en lesión del SNC y nueva resonancia magnética de cráneo que reveló reducción del tamaño de la lesión hacia 10 x 10 x 9 mm y edema perilesional. En junio de 2024, se realizó mastectomía con márgenes libres (lesión de 8,0 x 6,0 x 5,5 cm) y biopsia de ganglio centinela negativo.

En la última PET-CT del 19/07/2024, se observó ausencia de señales de actividad metabólica anormal. Hasta el presente momento, el paciente está asintomático y sin secuelas neurológicas. Considerando que el paciente no tiene señales de enfermedad sistémica activa, apenas lesión remanente en SNC, la programación terapéutica es conservar inmunoterapia de mantenimiento asociada a bloqueo del HER2.

DISCUSIÓN

La progresión del adenocarcinoma de esófago, a pesar de la intervención quirúrgica inicial y quimioterapia



adyuvante, es una realidad común. La estadificación precisa y el comienzo temprano del tratamiento son fundamentales para aumentar las posibilidades de éxito. La identificación temprana de metástasis es crucial para ajustes terapéuticos eficaces. La elección del régimen de quimioterapia paliativa basada en inmunoterapia y terapia objetivo refleja las estrategias más recientes de tratamiento para tumores con marcadores moleculares específicos, como HER2 y PDL1 positivos¹¹.

La ocurrencia de metástasis de tumores de esófago hacia la mama es un fenómeno extremadamente raro y poco comprendido. Este proceso complejo involucra una serie de pasos que permiten que las células cancerígenas escapen del tumor primario en el esófago, circulen por el cuerpo y establezcan nuevos focos de cáncer en la mama. La diseminación metastásica de los tumores de esófago generalmente ocurre por las vías linfáticas, hematógenas y endoluminales. Sin embargo, la ruta específica que permite la metástasis hacia la mama no está bien establecida por causa de la rareza de este evento. Es probable que la diseminación suceda por medio de la circulación sanguínea, permitiendo que células cancerígenas del esófago alcancen a la mama y establezcan metástasis¹².

La capacidad de un tumor de esófago de desarrollar metástasis hacia la mama involucra una interacción compleja entre características moleculares de las células cancerígenas, microambiente tumoral y factores sistémicos del hospedero. Estudios han sugerido que la diseminación metastásica se facilita por alteraciones genéticas y epigenéticas en las células tumorales, así como por la habilidad de adaptarse al nuevo ambiente de la mama¹².

La identificación precisa del origen de una lesión mamaria en pacientes con antecedentes de cáncer esofágico es crucial para el manejo terapéutico adecuado. La inmunohistoquímica desempeña un papel fundamental en ese proceso, permitiendo la caracterización de los marcadores moleculares que ayudan a distinguir entre un tumor primario de la mama y una metástasis del esófago^{9,13}.

En este informe de caso, la revisión final del material procedente de la biopsia de la mama derecha reveló fragmentos de tejido mamario infiltrado por neoplasia conformada por células atípicas de aspecto epiteloide. Los hallazgos morfológicos sugirieron un adenocarcinoma pobremente diferenciado.

Marcadores como receptores hormonales (estrógeno y progesterona), GATA3 y CDX2 se utilizan con frecuencia para orientar el diagnóstico diferencial en esta situación^{14,15}. GATA3 es una proteína de ligación al ADN que desempeña un papel crucial en la diferenciación y proliferación celular en varios tejidos, incluyendo a la

mama. Es un marcador para evaluar tumores mamarios, siendo positivo en muchos carcinomas mamarios primarios. La negatividad para GATA3 descarta que la lesión tenga origen mamario y sugiere la hipótesis de una metástasis de otro órgano^{16,17}. CDX2 es un factor de transcripción involucrado en la regulación de la expresión génica durante el desarrollo embrionario y en el mantenimiento de la función intestinal adulta. Es frecuentemente positivo en adenocarcinomas colorrectales y del tracto gastrointestinal. La positividad para CDX2 en una lesión mamaria sugiere un posible origen gastrointestinal, como en el caso de una metástasis de adenocarcinoma de esófago¹⁸.

La evaluación detallada por medio de técnicas avanzadas, como la inmunohistoquímica, desempeña un papel crucial en la diferenciación entre un tumor primario de la mama y una metástasis del esófago, como se demostró en este caso. La correcta identificación del origen de la lesión mamaria influye directamente en las decisiones terapéuticas, permitiendo elecciones más asertivas entre tratamientos locales y sistémicos^{19,20}.

CONCLUSIÓN

El caso presentado ilustra los desafíos enfrentados en el manejo del cáncer de esófago, especialmente cuando hay desarrollo de metástasis en lugares poco comunes como la mama. La rareza y la complejidad de estos eventos subrayan la necesidad crítica de un enfoque integrado y personalizado en el tratamiento de dichos pacientes.

Este relato contribuye para la comprensión de la metastatización poco común del cáncer de esófago y resalta la necesidad de vigilancia cuidadosa. Se deben utilizar enfoques personalizados para enfrentar los desafíos clínicos presentados en esa condición compleja.

APORTES

Vitoria Salvetti Valentini dos Santos contribuyó substancialmente en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; y en la redacción. Simone Felitti contribuyó substancialmente en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; y en la revisión crítica. Sheila Cristina Lordelo Wludarski, Ana Luiza Carneiro Binotto y Mateus dos Santos Silva contribuyeron substancialmente en la obtención, análisis e interpretación de los datos; y en la revisión crítica. Marina de Góes Salvetti contribuyó en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica. Todos los autores aprobaron la versión final a publicarse.



DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023.
- Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371:2499-509. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1314530>
- Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5598-606. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5598>
- Lagergren J, Lagergren P. Oesophageal cancer. *BMJ*. 2010;341:c6280. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c6280>
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381(9864):400-12. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60643-6)
- Kelsen DP, Ahuja R, Hopfan S, et al. Combined modality therapy of esophageal carcinoma. *Cancer*. 1981;48(1):31-7. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1%3C31::aid-cnrcr2820480108%3E3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1%3C31::aid-cnrcr2820480108%3E3.0.co;2-4)
- Ai D, Zhu H, Ren W, et al. Patterns of distant organ metastases in esophageal cancer: a population-based study. *J Thorac Dis*. 2017;9(9):3023-30. doi: <https://doi.org/10.3389%2Ffonc.2018.00302>
- Williams SA, Ehlers RA II, Hunt KK, et al. Metastases to the breast from nonbreast solid neoplasms. *Cancer*. 2007;110(4):731-7. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22835>
- Ghibour A, Shaheen O. Breast metastasis in esophageal cancer: literature review and report on a case. *Case Rep Surg*. 2016;2016:8121493. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8121493>
- Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*. 2013 jun 13; Seção I:59.
- Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: The phase 2 KEYNOTE-180 study. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):546-50. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5441>
- Tornos C, Silva EG, el-Naggar A, et al. Metastatic tumors to the breast. *Ann Surg Oncol*. 1994;1(4):319-24. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02449546>
- Tse GM, Tan PH, Putti TC, et al. Metastatic tumors to the breast: a clinicopathological study of 78 cases in a chinese population. *Histopathology*. 2006;49(2):127-34. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02464.x>
- Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 2007;60(12):1300-06. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.2007.048207>
- Dabbs DJ. *Breast pathology*. 3 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2009.
- Abreu FB, Liu X, Tsongalis GJ. GATA3 expression in breast carcinoma: utility in triple-negative, sarcomatoid, and metastatic carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(5):665-71. doi: <https://doi.org/10.1309/AJCP1Q5URFTTFNYI>
- Nonaka D, Chiriboga L, Rubin BP. SOX10: a pan-schwannian and melanocytic marker. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(8):1291-8. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31816a005a>
- Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, et al. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(3):303-10. doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-200303000-00005>
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381(9864):400-12. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60643-6)
- Song Z, Zhang X, Yu X, et al. Mechanisms of chemoresistance in esophageal cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018;18(10):968-84. doi: <https://doi.org/10.2174/1568009618666180116111715>

Recebido em 10/7/2024
Aprovado em 5/8/2024

