

Inovações adotadas no diagnóstico de tumores neuroendócrinos do intestino delgado

Innovations adopted in the diagnosis of neuroendocrine tumors of the small intestine

Innovaciones adoptadas en el diagnóstico de tumores neuroendócrinos del intestino delgado

Recebido: 13/10/2022 | Revisado: 25/10/2022 | Aceitado: 27/10/2022 | Publicado: 01/11/2022

Lucas Ferrari da Silva Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5904-839X>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: lucasferrari.med@gmail.com

Maria Eduarda da Silva Oliveira Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-1258>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: duda.olif98@gmail.com

Lívia de Oliveira Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5442-0858>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: liviaoliveira.c@hotmail.com

Anne Kaline Marques Portela Leal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2879-2399>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: annekmrqs@gmail.com

Mizael Siqueira de Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3172-607X>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: drmisaisiqueira@gmail.com

Gabriela Maria Lavor Neri Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1513-643X>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: gabineri2009@hotmail.com

Mateus Guilherme Santos Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-7273>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: mgsnogueira@outlook.com

Ian Lucas de Sousa Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7541-6295>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: iamianl07@hotmail.com

Pedro Henrique Sousa da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7970-3205>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: pedrohenrique.ss@hotmail.com

Natalia Azevedo Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4876-6676>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil, Brasil
E-mail: nataliaazevedomarques@gmail.com

Anne Barbosa Gonçalves Mesquita

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2743-7945>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: anne-barbosa@hotmail.com

Maria Carolina Rodrigues Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-6930>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: caroldias180918@gmail.com

Lourivan Leal de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3743-8009>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: lourivanleal@yahoo.com.br

André Joaquim de Araújo Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8067-2250>
Faculdade de Medicina Estácio Juazeiro da Bahia - Idomed, Brasil
E-mail: andreneto7@hotmail.com

Isabela Ceccato Barili

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5074-8602>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: belabarili@hotmail.com

Resumo

Introdução: O intestino delgado é um sítio raro de neoplasias. Variações biológicas a nível genético alicerçam a heterogeneidade clínica dos tumores neuroendócrinos. Os biomarcadores têm sido indispensáveis na confirmação de alguma suspeita clínica desses tumores no intestino delgado, em razão da pobre disponibilidade de outros métodos, e são imprescindíveis para auxiliar na diferenciação dos tipos histológicos. **Objetivo** verificar as produções científicas acerca das novas tecnologias voltadas ao aperfeiçoamento diagnóstico de tumores neuroendócrinos do intestino delgado. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, cuja base de dados utilizada foi a Biblioteca Virtual em Saúde, em que foram selecionados 8 artigos publicados entre 2017 e 2022. **Discussão:** As neoplasias malignas do intestino delgado representam apenas 3% das malignidades do trato digestivo. Pode apresentar sangramento digestivo como melena, hematoquezia ou sangue oculto nas fezes. Definir a etiologia do sangramento pode ser um desafio a depender da topografia. Atualmente, a videocápsula endoscópica, um método inovador que permite a investigação endoscópica do segmento em questão é uma alternativa. Biomarcadores séricos como a Cromogranina A, ácido 5-hidroxi-indol-acético já são bem estabelecidos, e o mapeamento da ação dos receptores NRP-2 e PD-1 são promissores. **Conclusão:** Os métodos de imagem constituem a principal ferramenta diagnóstica atualmente. Com o auxílio do estudo das bases de miRNA, é possível que futuramente se obtenha um marcador útil no rastreio de tumores neuroendócrinos. Os receptores NRP-2 e o PD-1 demonstraram participar de vias bioquímicas e imunológicas importantes para a regulação da atividade tumoral.

Palavras-chave: Sistemas neurosecretores; Intestino delgado; Neoplasia.

Abstract

Introduction: The small intestine is a rare site of neoplasms. Biological variations at the genetic level support the clinical heterogeneity of neuroendocrine tumors. Biomarkers have been indispensable in confirming any clinical suspicion of these tumors in the small intestine, due to the poor availability of other methods, and they are essential to assist in the differentiation of histological types. **Objective:** to verify the scientific productions about new technologies aimed at improving the diagnosis of neuroendocrine tumors of the small intestine. **Methodology:** This is an integrative literature review, whose database used was the Virtual Health Library, in which 8 articles published between 2017 and 2022 were selected. **Discussion:** Malignant neoplasms of the small intestine represent only 3% of malignancies of the differential treatment. May present with digestive bleeding such as melena, hematochezia or occult blood in the stool. Defining the etiology of the hemorrhage can be a challenge depending on the topography. Currently, videocapsule endoscopy, an innovative method that allows endoscopic investigation of the segment in question, is an alternative. Serum biomarkers such as Chromogranin A, 5-hydroxyindole-acetic acid are already well established, and mapping the action of NRP-2 and PD-1 receptors is promising. **Conclusion:** Imaging methods are currently the main diagnostic tool. With the help of the study of miRNA bases, it is possible that in the future a useful marker in the screening of neuroendocrine tumors will be obtained. NRP-2 and PD-1 receptors have been shown to participate in important biochemical and immunological pathways for the regulation of tumor activity.

Keywords: Neurosecretory systems; Small intestine; Neoplasm.

Resumen

Introducción: El intestino delgado es un sitio raro de neoplasias. Las variaciones biológicas a nivel genético respaldan la heterogeneidad clínica de los tumores neuroendócrinos. Los biomarcadores han sido indispensables para confirmar cualquier sospecha clínica de estos tumores en el intestino delgado, debido a la escasa disponibilidad de otros métodos, y son esenciales para ayudar en la diferenciación de tipos histológicos. **Objetivo:** verificar las producciones científicas sobre nuevas tecnologías destinadas a mejorar el diagnóstico de los tumores neuroendócrinos del intestino delgado. **Metodología:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura, cuya base de datos utilizada fue la Biblioteca Virtual en Salud, en la que se seleccionaron 8 artículos publicados entre 2017 y 2022. **Discusión:** Las neoplasias malignas de intestino delgado representan solo el 3% de las neoplasias malignas del tratamiento diferencial. Puede presentarse con sangrado digestivo como melena, hematoquecia o sangre oculta en las heces. Definir la etiología del sangrado puede ser un desafío dependiendo de la topografía. Actualmente, la endoscopia con videocápsula, un método innovador que permite la investigación endoscópica del segmento en cuestión, es una alternativa. Los biomarcadores séricos como la cromogranina A, el ácido 5-hidroxiindol-acético ya están bien establecidos, y el mapeo de la acción de los receptores NRP-2 y PD-1 es prometedor. **Conclusión:** Los métodos de imagen son actualmente la principal herramienta diagnóstica. Con la ayuda del estudio de bases de miARN es posible que en el futuro se obtenga un marcador útil en el cribado de tumores neuroendócrinos. Se ha demostrado que los receptores NRP-2 y PD-1 participan en importantes vías bioquímicas e inmunológicas para la regulación de la actividad tumoral.

Palabras clave: Sistemas neurosecretores; Intestino delgado; Neoplasia.

1. Introdução

O intestino delgado (ID) é um sítio raro no que concerne às neoplasias. Apesar disso, existe ampla variedade de tipos histológicos dessas lesões: adenocarcinomas, tumores neuroendócrinos (TNEs), linfomas, sarcomas, adenomas, leiomiomas e

lipomas, sendo os três últimos de origem benigna e os anteriores, malignos. Desde a década de 1980, havia predominância de adenocarcinomas sobre os demais, no entanto, atualmente eles dão lugar aos TNEs. Explana-se a razão para tal mudança de tendência e do aumento dos números de casos, cuja explicação mais bem aceita envolve o desenvolvimento e aprimoramento dos métodos diagnósticos, especialmente em imagem, que não raro revelam incidentalomas (McLaughlin *et al* 2013).

Os TNEs, derivam de células enterocromafins, ou seja, do sistema endócrino difuso. Sua incidência progrediu de 1,09/100.000 em 1973 para 6,98/100.000 em 2012. TNEs surgem principalmente no trato gastrointestinal (45,2%), sistema respiratório (30,2%) e pâncreas (15,3%) (Zhang *et al.*, 2022). São divididos em dois grupos, os bem e moderadamente diferenciados, também nomeados tumores neuroendócrinos verdadeiros, e os pouco diferenciados, os carcinomas neuroendócrinos. O primeiro grupo possui menor taxa mitótica e se beneficia de tratamento cirúrgico isolado, ao contrário do segundo, que é constituído por lesões malignas, representam a minoria das neoplasias de ID e são comumente manejados com intervenções sistêmicas e cirúrgicas. Pela heterogenicidade desses tumores, bem como do seu comportamento, impõe a necessidade uma gama diversificada de ferramentas para sua identificação e seu tratamento adequado (Cuyle *et al.* 2020).

A raridade destes tumores é um fator que não os coloca entre as principais hipóteses diagnósticas em um primeiro momento. Associado a isso, os sintomas pouco específicos, especialmente no início do desenvolvimento tumoral, dificultam o direcionamento correto do raciocínio clínico e tornam o exame físico pouco sensível (Gangi & Anaya, 2020). Variações biológicas a nível genético alicerçam a heterogeneidade clínica dos TNEs. Evidências atuais sugerem que há perfis metabólicos mapeáveis que podem fornecer novos biomarcadores (Kinross *et al.*, 2013). Características moleculares distintas diferenciam-nos em distintos graus e diversos locais primários (Cives & Strosberg, 2018). Os biomarcadores têm sido indispensáveis na confirmação de alguma suspeita clínica dos TNEs de ID, em razão da pobre disponibilidade de outros métodos. Também são imprescindíveis para auxiliar na diferenciação dos tipos histológicos de maneira precoce, podendo ocupar o protagonismo em situações nas quais o estudo anatomopatológico for indisponível ou inconclusivo (Oberg, *et al.*, 2017).

Este trabalho teve como objetivo verificar as produções científicas acerca das novas tecnologias voltadas ao aperfeiçoamento do diagnóstico de tumores neuroendócrinos do intestino delgado e suas repercussões clínicas, conforme o que há descrito na literatura.

2. Metodologia

O presente trabalho é caracterizado como uma revisão integrativa da literatura, cuja finalidade é revisar rigorosamente e agregar o conhecimento registrado sob forma de diversas metodologias. Esta estratégia foi escolhida como metodologia pois possibilita a compreensão do fenômeno a ser analisado (Souza *et al.*, 2010). Conforme Rother (2007), esse método inclui a coleta de informações que versam sobre temas afins a partir da descrição e discussão do assunto, pautando as considerações teóricas e o contexto das publicações apuradas. Também, por ser ampla, uma vez que permite a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para um vasto entendimento do objeto de estudo (Teixeira *et al.*, 2013). Uma revisão integrativa bem realizada exige os mesmos padrões de rigor, clareza e replicação utilizada nos estudos primários (Mendes *et al.*, 2008).

Buscou-se artigos na base eletrônica de dados PubMed para compor o escopo que embasa as informações aqui descritas. Foram utilizados os descritores (Sistema Neuroendócrino) AND (Intestino delgado) AND (Neoplasia) na busca. Procedeu-se à seleção de artigos a partir da leitura de seus resumos e, quando necessário, do texto no todo. Como critérios de inclusão: artigos que versem sobre a temática e que atendam ao objetivo deste trabalho, publicados em línguas inglesa, espanhola e portuguesa, de 2017 a 2022. Foram excluídos os artigos que não atendiam ao objetivo apresentado, artigos de revisão e aqueles que não se enquadraram no hiato de tempo determinado. A amostra de artigos selecionados está listada no Quadro 1:

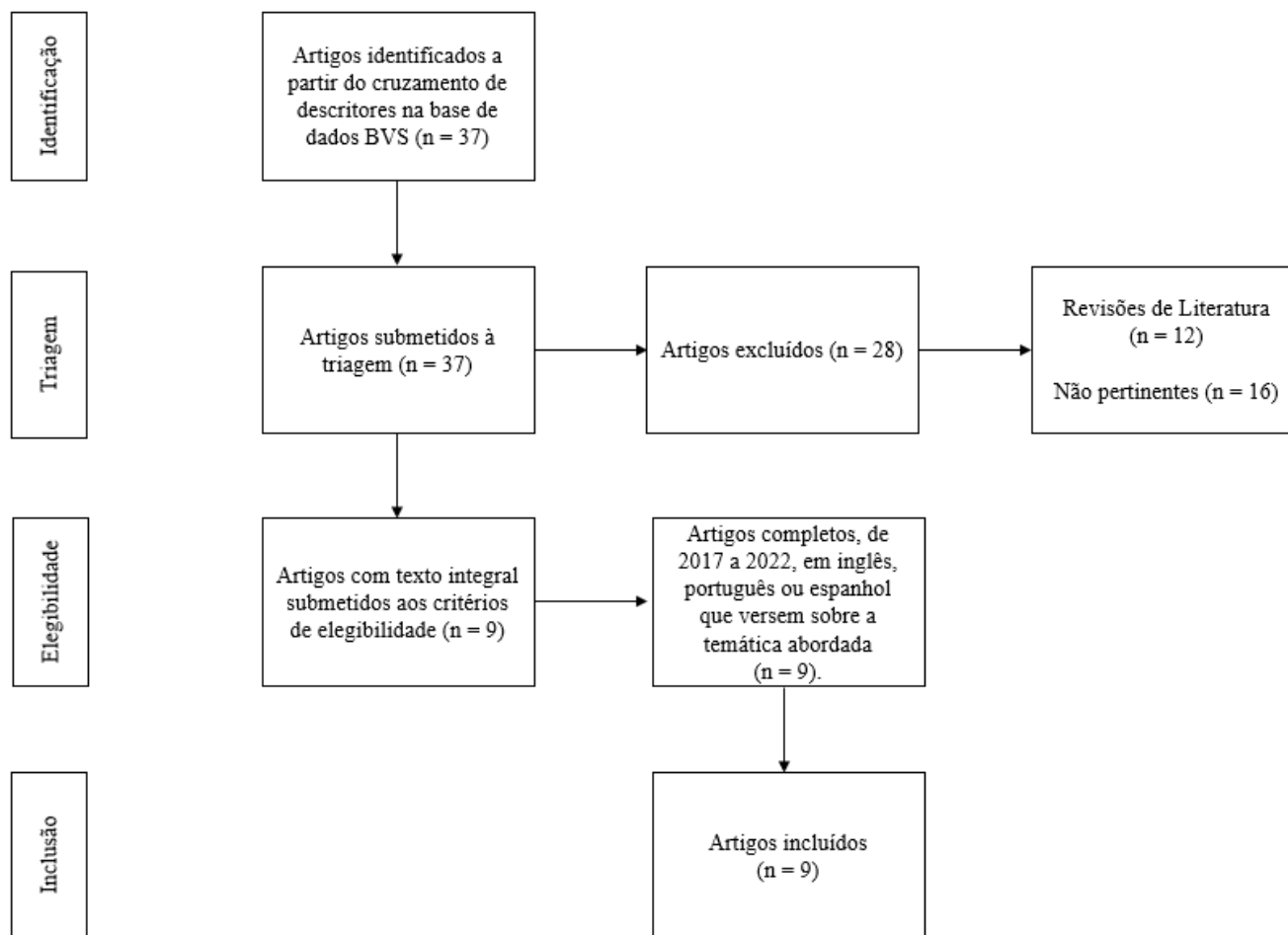
Quadro 1 - Artigos selecionados para revisão.

Título Original	Objetivo
Neuropilin-2 contributes to tumor progression in preclinical models of small intestinal neuroendocrine tumors.	Decifrar o papel potencial do NRP-2 como contribuinte para a progressão dos tumores neuroendócrinos do intestino delgado.
Small bowel tumors: A digestive endoscopy society of Taiwan (DEST) multicenter enteroscopy-based epidemiologic study.	Investigar a epidemiologia dos tumores de intestino delgado, incluindo os benignos e malignos, com base em banco de dados de enteroscopia profunda assistida por dispositivo de forma multicêntrica.
Resultados do tratamento multidisciplinar dos tumores neuroendócrinos do intestino delgado	Descrever os resultados do tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos (TNE) do intestino delgado tratados por um grupo multidisciplinar.
Tumor neuroendócrino de intestino delgado: relato de caso.	Apresentar um caso de tumor neuroendócrino metastático de intestino delgado com curso característico de síndrome carcinoide.
Circulating MicroRNAs in Small-bowel Neuroendocrine Tumors.	Descobrir biomarcadores de microRNA baseados em soro para tumores neuroendócrinos do intestino delgado para ajudar a orientar as decisões clínicas.
A case report of a neuroendocrine tumor in the small intestine with manifest dark digestive bleeding.	Discutir a abordagem a uma hemorragia a partir de um caso de TNE.
Programmed cell death ligand-1 expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.	Investigar o perfil de expressão de PD-L1 em diferentes órgãos de tumores gastroenteropancreáticos e comparar a imunohistoquímica convencional (IHC) com a análise de expressão de RNA via reação em cadeia da polimerase em tempo real
A case of a neuroendocrine tumor of the ileocecal valve with a single hepatic metastasis.	Relatar e discutir o raríssimo caso de um paciente com TNE em válvula ileocecal.
Neuroendocrine Neoplasms: Identification of Novel Metabolic Circuits of Potential Diagnostic Utility	Definir as consequências metabólicas sistêmicas de neoplasias neuroendócrinas e estabelecer a utilidade diagnóstica da ressonância magnética nuclear de prótons para neoplasias neuroendócrinas em um estudo prospectivo de pacientes virgens de tratamento com neoplasias neuroendócrinas pancreáticas ou do intestino delgado, que, juntas, representam a grande maioria dos TNEs do trato digestivo.

Fonte: Autores (2022).

A maioria da literatura encontra-se em língua inglesa, e é constituída de relatos e séries de casos clínicos. Referindo-se aos métodos diagnósticos, há escasso número de produções, haja vista que a maioria das publicações encontradas versam sobre características clínicas ou até mesmo se a variações de apresentação clínica das neoplasias neuroendócrinas. Por isso, houve número significativo de exclusão na amostra, conforme ilustrado na Figura 1:

Figura 1 – Processo de seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2022).

Na fase de seleção de artigos, a busca inicial mostrou 37 resultados. Após leitura crítica e atenta dos resumos e do texto completo, utilizou-se os critérios de inclusão e exclusão para análise da pertinência quanto à temática e ao objetivo, quando então excluiu-se 28 artigos, dos quais 12 eram revisões de literatura e 16 não mostraram compatibilidade de acordo com os objetivos estabelecidos neste trabalho. Utilizou-se a análise de conteúdo como metodologia para avaliar qualitativamente os dados obtidos na literatura, que consiste em um grupo de técnicas de pesquisa que pesquisa o sentido das informações obtidas (Campos, 2004). Ao fim, foram selecionados 9 artigos para revisão.

3. Resultados e Discussão

O TGI possui a maior quantidade de células neuroendócrinas de todo o corpo, as quais produzem peptídeos e aminas que participam do processo de digestão e controle da motilidade. A razão pela qual os TNEs do ID possuem tamanha raridade ainda não é bem estabelecida. Hipotetiza-se que a elevada quantidade de conteúdo líquido intraluminal provoca pouca irritação mucosa e menor exposição a agentes carcinogênicos. Além disso, a imunoglobulina A desempenharia função protetora contra a formação de neoplasias (Torres *et al.*, 2018).

Curiosamente, as neoplasias malignas do ID, o qual representa aproximadamente 75% do comprimento do TGI, são apenas 3% das malignidades deste segmento. O adenocarcinoma é a neoplasia maligna mais presente no duodeno, ao passo que o CNE é mais comum em íleo, e os sarcomas e linfomas são bem distribuídos em todo o trajeto do ID. Nas últimas décadas,

houve crescimento importante na incidência registrada de TNEs, especialmente no intestino delgado. Um dado preocupante, pois, apesar de a sua maioria ser benigna, cerca de 90% das lesões malignas encontradas já possuem metástase linfonodal ao tempo do diagnóstico, sendo 45% a 70% de metástase hepática. O diagnóstico dessas lesões é difícil, haja vista sua raridade e sintomatologia inespecífica, quando presente. Assim, é comum que a investigação seja iniciada em momento tardio, quando há significativo desenvolvimento tumoral. Os registros da tendência crescente da doença têm sido incrementados a ritmo galopante, em especial por achados imagiológicos incidentais (Chung *et al.* 2018).

Dentre a pouca sintomatologia que o portador de TNEs pode apresentar, está o sangramento digestivo (SD). Este pode se apresentar nesse contexto como melena, hematoquezia ou sangue oculto nas fezes. Definir a etiologia do SD pode ser um desafio, pois, a depender de sua topografia, a endoscopia digestiva alta e a colonoscopia encontram limites anatômicos de alcance e, portanto, não conseguem identificar grande parte dos sangramentos de ID, devido à sua grande extensão. Atualmente, existe a possibilidade de realizar a videocápsula endoscópica (VCE), um método inovador que permite a investigação endoscópica do segmento em questão, ao qual apenas 5% dos sangramentos do TGI são atribuídos. Conforme recomendação da Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal, o primeiro passo a ser tomado na avaliação de suspeita de hemorragia do ID deve ser a VCE, pois apresenta a melhor relação custo-efetividade dentre as alternativas disponíveis: enteroscopia por balão duplo, enterografia por tomografia computadorizada multifásica (ETC) e enterografia por ressonância magnética (ERM). O valor diagnóstico dessas modalidades varia conforme a lesão a ser avaliada. A literatura sugere que a ETC possui maior relevância na identificação de lesões primárias e que a ERM se mostra melhor na avaliação de metástase hepática. Contudo, aproximadamente 15% das lesões podem não ser identificadas por essas ferramentas. Por outro lado, existe a expectativa do papel complementar entre a VCE e a ETC para casos em que um demonstra resultado negativo ao esperado (Mosquera-Klinger *et al.*, 2018).

Alguns TNEs possuem a particularidade de sintetizar e secretar peptídeos e aminas, as quais podem ter efeito farmacológico ativado e, ao serem liberadas, desencadeiam reações que compõem a denominada síndrome carcinoide (SC). Ela se manifesta clinicamente por um quadro de diarreia, rubor facial, broncoespasmo, cianose e flutuação da pressão arterial. São sintomas decorrentes da produção tumoral de serotonina, e estão presentes em 5-7% dos pacientes (Kamei *et al.*, 2020). Compostos bioativos relacionados à SC são identificados através de seus metabolitos excretados, como o ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIA), o produto de processamento da serotonina, eliminado por meio da urina, é utilizado como ferramenta que enriquece a hipótese de SC secundária a um TNE bioativo. Por outro lado, contudo, a maioria dos TNEs secreta compostos não bioativos, e, portanto, requerem outros biomarcadores. Por isso, buscou-se marcadores gerais presentes em organismos portadores de TNEs bioativos não bioativos. A Cromogranina A (CgA) é o mais utilizado para tal fim. Trata-se de uma proteína que participa da composição do aparelho celular neuroendócrino. Sua sensibilidade gira em torno de 60% a 90% uma vez que um TNE já tenha sido identificado, todavia não é indicado o seu uso como ferramenta inicial, pois tem baixa precisão diagnóstica e prognóstica (Jiménez *et al.*, 2021). O desenvolvimento de biomarcadores com adequados valores de sensibilidade e especificidade são imprescindíveis para que a investigação clínica seja mais acurada e que possibilite precocemente a terapêutica pertinente. A maior idade quando o diagnóstico foi estabelecido, a ocorrência de SC, a presença de doença metastática e os valores elevados de marcadores bioquímicos CgA e 5HIA, foram identificados como fatores associados a prognósticos mais reservados (Fierro-Maya *et al.*, 2018).

Ainda existe pouca compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese dos TNEs. Hipotetizou-se a participação da ação do receptor NRP-2 nestas neoplasias e sua influência sobre a progressão e a doença metastática. Relatou-se a regulação da invasão e da progressão desses tumores a partir da via de sinalização da semaforina de classe 3 (SEMA3), sendo dois reguladores, a proteína mediadora de resposta à colapsina-2 (CRMP2) e a semaforina 3F (SEMA3F). Em o modelo de TNEs ileais, demonstrou-se que a perda induzida pela metilação do promotor de SEMA3F acompanhou a sua progressão e que a reexpressão de SEMA3F em modelos pré-clínicos restringiu a proliferação de células tumorais, destacando assim o papel antitumoral de

SEMA3F em SI-NETs. Se por um lado a expressão de SEMA3F é perdida durante a progressão, seu receptor Neuropilin-2 (NRP-2) mantém-se expresso atuando como um correceptor de plexinas para mediar a sinalização da semaforina e aumentando a resposta a vários fatores de crescimento e vários mediadores, e, portanto, tido como regulador da progressão de malignidades. Assim, NRP2 aparece como um alvo terapêutico e/ou biomarcador valioso (Bollard *et al.*, 2019).

O microRNA (miRNAs) é um tipo de RNA não codificante que regula a expressão gênica após a transcrição, a nível translacional repressor ou mediante degradação exonucleotídica do alvo mensageiro. Ele influencia acima de 60% do código genético humano. Cada molécula é capaz de regular centenas de RNAs mensageiros. Descreve-se que a expressão do miRNA é alterada na presença do câncer, e que isso pode agir sobre genes de supressão tumoral, diferentes características de oncogênese e metástase. Existem relatos bibliográficos de polimorfismos do miRNA associados a várias neoplasias, inclusive as do TGI. A detecção da cadeia específica de miRNA relacionada aos TNEs, baseada em soro para detectá-los, é um possível novo marcador que pode implementar estratégias diagnósticas bastante próspero, pois novos instrumentos possibilitam diagnósticos precoces e, assim, possibilitam melhores prognósticos (Malczewska, et al. 2019).

O papel da imunologia junto à oncologia vem sendo expandida diariamente. Demonstrou-se que existe correlação entre a presença de infiltrado tumoral linfocitário (ITL) e prognóstico mais favorável ao paciente, sendo a inibição deste sistema um potencial contribuinte para a progressão tumoral. Uma nova proposta potencial em imunoterapia visa a utilização da via bioquímica de morte celular programada-1. Ela é desencadeada pelo receptor de membrana PD-1 presente em diversos tipos celulares, inclusive em células T. Ele detém capacidade inibitória importante sobre a família de linfócitos T-CD8, e desempenha papel na fuga do sistema imunológico antitumoral. Quando seu respectivo ligante é acoplado, PD-1 produz resposta depressora sobre a ativação linfocitária e fomenta o crescimento e a função de células T reguladoras a fim de finalizar a resposta imune. PD-1 é expressado em diversos tipos de tumor, incluindo os TNEs, e bloqueá-los promove a reativação das células T específicas do tumor, suscitando o combate às células cancerígenas mediante sua destruição direta a partir da secreção de citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF-a), interferon gama (INF-g) e interleucina-2 (IL-2). Nos TNEs, a expressão de PD-1 é heterogênea entre os órgãos do TGI, e, portanto, a resposta tumoral ao bloqueio de PD-1 seria mais expressiva no ID, apêndice e estômago que no pâncreas e intestino grosso. Ainda que uma possibilidade que ainda passa por escrutínio científico, já é aventada como auspiciosa (Oktay *et al.*, 2018).

4. Conclusão

Os tumores neuroendócrinos do intestino delgado persistem como um desafio na abordagem clínica, dada a inespecificidade da sintomatologia, quando presente, e da raridade de casos. Os métodos de imagem constituem a principal ferramenta diagnóstica atualmente, dado que é comum a descoberta destes tumores de forma incidental, o que guarda relação de maior morbidade e menores chances de um prognóstico favorável, haja vista o estágio avançado no momento da descoberta, que também acontece em decorrência de síndrome carcinoide, sintomas obstrutivos ou condições secundárias provocadas pelo tumor.

Novas técnicas vêm sendo desenvolvidas em função de antecipar o diagnóstico das lesões idealmente em estágio inicial e elaborar uma terapêutica adequada para o perfil histológico e clínico da doença. Com o auxílio do estudo das bases de miRNA, é possível que futuramente se obtenha um marcador útil no rastreamento de TNEs. Os receptores NRP-2 e o PD-1 demonstraram participar de vias bioquímicas e imunológicas importantes para a regulação da atividade tumoral, sendo ambos potenciais alvos farmacológicos que auxiliarão no objetivo acima descrito.

Este trabalho encontra limitações na modesta quantidade de grandes estudos acerca da temática inerente à incomum quantidade de casos. Novos estudos devem ser realizados para aferir a aplicabilidade, disponibilidade e eficácia destes novos métodos abordados.

Referências

- Bollard, J. *et al.* (2019). Neuropilin-2 contributes to tumor progression in preclinical models of small intestinal neuroendocrine tumors. *The Journal of Pathology*, 249(3), 343-355.
- Campos, C. J. G. (2004). Método de análise de conteúdo: ferramenta para a análise de dados qualitativos no campo da saúde. *Rev Bras Enferm*, 57(5), 611-614.
- Chung, C. *et al.* (2018). Small bowel tumors: A digestive endoscopy society of Taiwan (DEST) multicenter enteroscopy-based epidemiologic study., 117(8), 705-710. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.09.003>
- Cives, M., & Strosberg, J. R. (2018). Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 471-487.
- Cuyle, P. *et al.* (2020). Current practice in approaching controversial diagnostic and therapeutic topics in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm management. Belgian multidisciplinary expert discussion based on a modified Delphi method. *Acta Gastroenterol Belg*, 83(4), 643-653.
- Fierro-Maya, L. F. *et al.* (2018). Resultados do tratamento multidisciplinar dos tumores neuroendócrinos do intestino delgado. *Revista Colombiana de Cancerologia*, 22(3). <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2018.08.001>
- Gangi, A., & Anaya, D. A. (2020). Surgical Principles in the Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol*, 21(11), 08-29.
- Jiménez, B. *et al.* (2021). Neuroendocrine Neoplasms: Identification of Novel Metabolic Circuits of Potential Diagnostic Utility. *Cancers*, 13(3), 374. <https://doi.org/10.3390/cancers13030374>
- Kamei, D. J. *et al.* (2020). Tumor neuroendócrino de intestino delgado: relato de caso. *Arq Bras Cir Dig*, 33(1). <https://doi.org/10.1590/0102-672020190001e1492>
- Kinross, J. M., *et al.*, (2013). Metabonomic profiling: a novel approach in neuroendocrine neoplasias. *Surgery*, 154(6), 1185-1193. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.06.018>
- Malczewska, A. *et al.* (2019). Circulating MicroRNAs in Small-bowel Neuroendocrine Tumors. *Annals of Surgery*, 20(20). <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003502>
- McLaughlin, P. D. *et al.* (2013). Primary malignant diseases of the small intestine. *AJR Am J Roentgenol*, 201(1). <https://doi.org/10.2214/AJR.12.8492>
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. d. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enferm*, 17(4), 758-764.
- Mosquera-Klinger, G. *et al.* (2018). A case report of a neuroendocrine tumor in the small intestine with manifest dark digestive bleeding. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 33(3). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.22516/25007440.167>
- Oberg, K. (2017). ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuro-endocrinology*, 105(3), 201-211.
- Oktaç, E. *et al.* (2019). Programmed cell death ligand-1 expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *ResearchGate*, 24(2), 779-790.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paulista de enfermagem*, 20(2), 5-6.
- Souza, M. T. d. *et al.* (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, 8(1). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Teixeira, F. M. *et al.* (2013). Metodologias de pesquisa no ensino de ciências na América Latina. *Ciência & Educação*, 19(1), 15-33.
- Torres, P. R. *et al.* (2018). A case of a neuroendocrine tumor of the ileocecal valve with a single hepatic metastasis. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 33(4). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.22516/25007440.205>
- Zhang, B *et al.* (2022). Challenges in treatment of a patient suffering from neuroendocrine tumor G1 of the hilar bile duct: a case report. *BMC Gastroenterology*, 22(13). <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02019-6>.