



PROTOCOLO 2018

Tratamiento con Sunitinib o Everolimus para enfermedad progresiva de Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos.

Para el Otorgamiento de las Prestaciones que cuentan con el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley 20.850

Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

La Ley 20.850 Crea un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y otorga cobertura financiera universal a diagnósticos, medicamentos, dispositivos de uso médico y alimentos de alto costo de demostrada efectividad, de acuerdo a lo establecido en los protocolos respectivos, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia.

ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN	4
PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN	5
INTRODUCCIÓN.....	8
OBJETIVO GENERAL	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN	9
POBLACIÓN OBJETIVO.....	9
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA	10
MANEJO CLÍNICO	11
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO.....	15
REQUISITOS DE INFORMACIÓN.....	15
GRUPO ELABORADOR	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
ANEXOS.....	20

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN



Garantía financiera:

- En personas de dieciocho años y más con Tumores Neuroendocrinos pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irreseable, localmente avanzada o metastásica, que cumplan los criterios establecidos en el protocolo, se garantizará el tratamiento farmacológico con Sunitinib o Everolimus.

Garantía de Oportunidad:

- En personas de dieciocho años y más con Tumores Neuroendocrinos pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irreseable, localmente avanzada o metastásica, harán uso del beneficio específico de inicio o continuidad de tratamiento con Sunitinib o Everolimus, en un plazo no mayor a 15 días, una vez validada la indicación por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.
- Continuidad en la atención y control, en conformidad a lo establecido en el protocolo de esta condición de salud.

Seguimiento:

- El seguimiento se realizará conforme a lo establecido en protocolo del Ministerio de Salud para el Tratamiento con Sunitinib o Everolimus para enfermedad progresiva de Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos.

**Será responsabilidad del médico que genera la sospecha fundada, notificar mediante el "Formulario de constancia información al paciente Ley Ricarte Soto", y pasar al beneficiario de la Ley desde la etapa de confirmación a la etapa de tratamiento y seguimiento en la plataforma dispuesta por FONASA, una vez que el caso haya sido confirmado por el Comité de Expertos Clínicos.*

PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley se encuentra establecido en protocolos, flujos de atención y documentos asociados para su implementación.

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo vigente pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. El grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas por algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico y que están solicitando una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica, deben pasar por un Comité de Expertos Clínicos¹ del Prestador Aprobado² que validará este requerimiento, de acuerdo a criterios establecidos en los protocolos respectivos de cada patología.

La red de atención para esta condición de salud, se organizará en cinco etapas:

- i. Sospecha Inicial**
- ii. Sospecha Fundada**
- iii. Confirmación Diagnóstica**
- iv. Tratamiento**
- v. Seguimiento**

Sospecha Inicial

En las personas con enfermedad progresiva de Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo y deseen acceder voluntariamente a los beneficios de la Ley N°20.850, será el médico tratante especialista en oncología quien deberá realizar la sospecha inicial de necesidad de uso de Sunitinib y Everolimus, mediante el formulario de solicitud correspondiente, lo que será evaluado por un Centro de Referencia³ de la red del Prestador Aprobado, el que contará con un Comité Oncológico⁴ multidisciplinario, para esta condición de salud

¹ Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado: La conformación del Comité de expertos Clínicos del Prestador Aprobado cumple con el propósito de proporcionar asesoría, conocimientos de alto nivel y experiencia especializada, en materias específicas relacionadas con el quehacer clínico de los miembros. Su principal función es ser el grupo revisor y validador de acuerdo a criterios establecidos en los Protocolos de las solicitudes de tratamiento de alto costo para los problemas definidos en la Ley.

² Prestador Aprobado: Corresponde a cualquier persona natural o jurídica, establecimiento o institución, que se encuentre aprobada, conforme a lo dispuesto en el decreto N° 54 del Ministerio de Salud de 2015, que aprueba Reglamento que Establece Normas para el Otorgamiento y Cobertura Financiera de los Diagnósticos y Tratamientos incorporados al sistema establecido en la Ley N° 20.850.

³ Centro de referencia (del prestador aprobado): establecimiento que forma parte de la red de prestadores que tiene por función principal evaluar la sospecha inicial recibida, completando el estudio y posteriormente ingresando los datos del caso en la plataforma, como sospecha fundada en los casos que cumplan los criterios establecidos, acorde a protocolo

⁴ Comité Oncológico: Corresponde a reunión multidisciplinaria de un conjunto de especialistas y subespecialistas que de manera sistemática evalúan antecedentes clínicos y plantean un plan terapéutico según etapificación y protocolos vigentes. Norma Gral. Técnica °74 Cáncer del adulto (2013)

específica. El médico que genera la solicitud será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

Sospecha fundada

La etapa consiste en la evaluación del caso por el Comité Oncológico del Centro de Referencia de la red del prestador aprobado, quien revisará y validará los antecedentes de la sospecha inicial, subiendo el caso al sistema informático mediante el formulario de sospecha fundada adjuntando la totalidad de antecedentes. El médico que genera la sospecha fundada en el Centro de Referencia será responsable de la información entregada y de adjuntar los antecedentes que respalden la solicitud de tratamiento, la que podrá ser objeto de auditoría.

Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la validación de la sospecha fundada para la entrega de terapia farmacológica con Sunitinib o Everolimus como tratamiento para los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado de acuerdo a los criterios establecidos en este protocolo. Este Comité validará o no las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados y los criterios de inclusión establecidos en este protocolo.

Una vez confirmado, el Médico Oncólogo del Centro de Referencia del Prestador Aprobado que genera la solicitud deberá notificar al paciente su calidad de Beneficiario de la Ley y asignar en conjunto un establecimiento dentro de la red de prestadores aprobado² para tratamiento y seguimiento, donde se emitirá la receta para el inicio de la terapia.

Tratamiento

Esta etapa consiste en la dispensación de los fármacos Sunitinib o Everolimus como tratamiento para la enfermedad progresiva de los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, por un prestador aprobado.

Seguimiento

Para esta condición de salud, las prestaciones de seguimiento no se encuentran garantizadas por lo que deberán ser cubiertas por los seguros de salud acorde al plan de salud de cada beneficiario. Sin embargo, son fundamentales para la integralidad del proceso de atención.

El seguimiento deberá ser realizado por el médico del prestador aprobado para esta etapa, quien será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento, los cuales deberán ser ingresados a la plataforma dispuesta por FONASA.

El Ministerio de Salud coordinará la derivación de pacientes beneficiarios de la Ley que se encuentran en establecimientos no aprobados para las etapas de tratamiento y seguimiento a la Red de Prestadores Aprobados.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias provenientes del sistema neuroendocrino y están integrados por células productoras de aminas y de ácidos con diferentes perfiles hormonales según el sitio de origen. Las células neuroendocrinas están ampliamente distribuidas a través del cuerpo, por lo que estas neoplasias se pueden presentar en la mayoría de los órganos. Los tumores neuroendocrinos se dividen según su origen en aquellos provenientes del tubo digestivo (GI-NET: gastrointestinal neuroendocrine tumors), tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET: pancreatic neuroendocrine tumors) (1), tumores neuroendocrinos torácicos o pulmonares y de otras ubicaciones (1). Los tumores neuroendocrinos pancreáticos, representan el 3-5 % de las neoplasias pancreáticas, se originan en la células de los islotes de Langerhans, tienen una baja incidencia, mostrando un aumento desde 1,09 por 100.000 en el año 1973 hasta 6,9 por 100.000 en el año 2012 en Estados Unidos, este aumento se asocia posiblemente a la mejoría en la detección en etapa precoz de la enfermedad (2).

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos pueden ser funcionales o no funcionales. Los funcionales presentan características clínicas y metabólicas únicas dependiendo del efecto de los polipéptidos segregados por las células tumorales. Se clasifican en: Gastrinoma, Insulinoma, y otros menos frecuentes denominados raros por su baja frecuencia: Glucagonoma, Somatostatina, Vipoma, entre otros (Ver Anexo N° 1).

Estos tumores funcionales pueden ser de tamaño indetectable por imagenología, por lo cual toma importancia el cuadro clínico que generan los polipéptidos secretados por las células tumorales. Los tumores no funcionales se presentan en etapas clínicas posteriores y su cuadro clínico está asociado al efecto de masa tumoral o a las metástasis. Los tumores no funcionales pueden secretar: Neurotensina, Subunidad α de la gonadotropina coriónica humana, polipéptido pancreático, cromogranina A; los cuales no producen síndromes clínicos específicos (3).

En la actualidad se clasifican en grados G1 y G2 que incluye a los tumores bien y moderadamente diferenciados y G3 a los pobremente diferenciados. Esta diferenciación se refiere a la correlación con el pleomorfismo nuclear. La utilidad de la clasificación solamente según morfología no se considera útil, debido a que las características histológicas no aseguran la predicción de un curso clínico agresivo o indolente. La forma de evidenciar la malignidad de estos tumores es con la presencia de invasión local o metástasis (1) (4) (Ver Anexo N°2).

La cirugía es el principal tratamiento en los tumores resecables. Los tumores neuroendocrinos pancreáticos son altamente vascularizados, sobreexpresan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), presentan receptores de somatostatina y tienen sobreexpresada la vía molecular de mTOR. Es por lo cual en la enfermedad progresiva y bien diferenciada con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica se indica el uso de sunitinib (anti-VEGF), everolimus

(anti-mTOR) o análogos de somatostatina (3)(5)(6). El factor pronóstico más importante para la supervivencia es la presencia de metástasis.

Algunas enfermedades causadas por diferentes trastornos genéticos tienen una mayor incidencia de tumores Neuroendocrinos pancreáticos, tales como: Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), Enfermedad de Von Hippel- Lindau, Enfermedad de Von Recklinghausen (Neurofibromatosis 1 [NF-1]) y Esclerosis Tuberosa.

OBJETIVO GENERAL

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico y farmacológico en el tratamiento de la enfermedad progresiva de los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Entregar orientaciones que permitan estandarizar el esquema de tratamiento y seguimiento de las personas en terapia Sunitinib o con Everolimus para los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica.

ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales del equipo de salud que atienden personas con enfermedad progresiva de Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica.

POBLACIÓN OBJETIVO

Personas de 18 años y más con diagnóstico clínico o histológico de enfermedad progresiva de Tumores Neuroendocrinos pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica que se beneficien clínicamente del uso de Sunitinib o Everolimus.

DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Sunitinib

Es un fármaco antiangiogénico, inhibidor de la proteína tirosina-quinasa del receptor VEGF, siendo esta proteína un componente ubicuo y crítico de las vías de transducción de señales que transmiten información sobre las condiciones extracelulares o citoplasmáticas al núcleo influyendo de este modo en la transcripción génica y / o la síntesis de ADN, regulan el crecimiento celular y la adaptación al ambiente extracelular. El genoma humano contiene aproximadamente 550 proteínas-quinasas y 130 proteínas fosfatasa adicionales que regulan la actividad de las diversas proteínas-quinasas. Las proteínas quinasa se pueden clasificar en tres categorías diferentes: tirosina quinasa, con actividad específica solo para residuos de tirosina, serina / treonina quinasa, con actividad solo para residuos de serina y treonina, y quinasa con actividad para los tres residuos. Las tirosina quinasa pueden subdividirse en proteínas que tienen un dominio de unión al ligando extracelular (receptor tirosina quinasa) y enzimas que están confinadas al citoplasma y / o al compartimento celular nuclear (tirosina quinasa no receptoras). Se ha demostrado la activación anormal de proteínas tirosina quinasa específicas en muchos neoplasmas humanos (Blume-Jensen y Hunter, 2001), lo que los convierte en objetivos moleculares atractivos para la terapia del cáncer (7).

Sunitinib inhibe competitivamente la unión de ATP al dominio de la tirosina quinasa en el receptor-2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Además inhibe otras proteínas (FLT3, PDGR- α ,RET,CSF-1R y c-KIT) (7) .

Se administra en una dosis diaria de 37,5 mg al día sin periodo de descanso programado vía oral (3).

Everolimus

Es un inhibidor de la activación y proliferación de células neoplásicas. Se une e inhibe a una proteína quinasa denominada mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) que es una enzima clave en el ciclo de vida celular, ayuda en varias funciones celulares, incluyendo la multiplicación y supervivencia de la célula (7). La dosis es de 10 mg diarios vía oral en forma permanente.

MANEJO CLÍNICO

Garantía de Protección Financiera

En personas de 18 años y más con Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, que cumplan los criterios establecidos en este protocolo, se garantizará el tratamiento farmacológico con Sunitinib o Everolimus.

Garantía de Oportunidad

En personas de 18 años y más con Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, harán uso del beneficio específico de inicio y continuidad de tratamiento con Sunitinib o Everolimus, en un plazo no mayor a 15 días, una vez validada la indicación por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la confirmación de la condición de salud, Tumores Neuroendocrinos pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, a través del diagnóstico histológico con la biopsia. En el caso que no sea factible realizar la biopsia por condiciones clínicas del paciente, se utilizará el diagnóstico clínico debiendo cumplir dos o más de los siguientes criterios:

- Manifestaciones clínicas de Tumor neuroendocrino.
- Imagen radiológica o funcional de tumor neuroendocrino (TAC-Resonancia magnética-Cintigrama o PET/Ga DOTATATE).
- Marcador humoral o tumoral de tumor neuroendocrino.

Tratamiento

Para el tratamiento de Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica que se beneficien con el uso de Sunitinib o Everolimus, el esquema de tratamiento es el siguiente (5) (6):

Sunitinib

- Dosis: 37,5 mg por una vez al día permanente.
- Administración: Vía oral.
- Su farmacocinética no es afectada por la ingesta de comida.
- La dosis se puede regular de acuerdo a la toxicidad.

Everolimus:

- Dosis: 10 mg por una vez al día permanente.
- Administración: Vía oral.
- Su farmacocinética no es afectada por la ingesta de comida.
- La dosis se puede regular de acuerdo a la toxicidad.

La determinación del medicamento seleccionado dependerá de las condiciones clínicas del paciente, el cual será indicado por el médico tratante del Centro de Referencia.

Criterios Inclusión

Sunitinib o Everolimus están indicados como tratamiento para Tumores Neuroendocrinos pancreáticos en personas que cumplan los siguientes criterios:

- Personas de 18 años y más.
- Enfermedad pancreática progresiva diagnosticada histológicamente, bien diferenciado G1 o G2 (Ver Anexo N°2); o enfermedad pancreática progresiva diagnosticada clínicamente y que cumplan dos o más de los siguientes criterios: Manifestaciones clínicas de Tumor neuroendocrino; Imagen radiológica o funcional de tumor neuroendocrino; Marcador humoral o tumoral de tumor neuroendocrino.
- Con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica.
- Que se beneficien clínicamente con el uso de Sunitinib o Everolimus.
- Para todas aquellas personas que al momento de solicitar el ingreso a las garantías de la Ley 20.850, se encuentren en tratamiento con alguno de los fármacos garantizados, se les dará continuidad siempre que cumplan con los criterios inclusión establecidos en este protocolo y será el médico tratante Oncólogo, quién deberá enviar el formulario de solicitud de tratamiento para esta patología desde un Centro de Referencia del prestador aprobado.

Criterios de Exclusión y Suspensión de Tratamiento

Los criterios de exclusión de tratamiento son los siguientes:

- Todo paciente con contraindicaciones a los inhibidores de la tirosin quinasa o cualquier componente de la formulación.

- Embarazo.
- Lactancia.

Los criterios de suspensión o cambio de tratamiento son los siguientes:

- Intolerancia a la terapia.
- Toxicidad de la terapia.
- Insuficiente respuesta a la terapia.
- Inseguridad en el adecuado uso y seguimiento del tratamiento.

Seguimiento

El seguimiento del tratamiento con Sunitinib o con Everolimus, para las personas con Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica, requiere de controles por parte del oncólogo con la finalidad de evaluar la respuesta clínica al tratamiento farmacológico.

El esquema de seguimiento será definido para cada caso en forma individual según su condición clínica, sugiriendo los siguientes exámenes y evaluaciones clínicas:

Tabla N°1: Esquema de seguimiento para pacientes con tratamiento con Sunitinib o con Everolimus en Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos con enfermedad progresiva (8).

Periodicidad	Evaluaciones Recomendadas
Mensual	<ul style="list-style-type: none"> - Perfil Bioquímico - Hemograma - Electrolitograma - Creatininemia
Cada 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> - TSH-T4 libre. - Marcador hormonal específico según indique el comité oncológico. - Marcador tumoral: Cromogranina A.
Cada 3-6 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Imagen Radiológica o funcional

Es requerido para dar continuidad al tratamiento completar el seguimiento con imagen radiológica o funcional, además de la evaluación de respuesta, cada 6 meses de tratamiento.

El médico de la institución aprobada para seguimiento deberá reportar todas las reacciones adversas ocurridas con estos medicamentos según formulario definido al Instituto de Salud Pública y luego subir este formulario en la plataforma FONASA dispuesta para las enfermedades de la Ley Ricarte Soto (Ley N° 20.850).

Tanto el equipo profesional como el paciente deberán recibir capacitación acerca del medicamento y su toxicidad, debiendo registrarse la capacitación recibida en la plataforma FONASA Ley 20.850.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO

La autorización del tratamiento se hará en base a la evaluación de los antecedentes dispuestos en la etapa de “sospecha inicial” y “sospecha fundada”, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de solicitud
- Antecedentes y documentos requeridos en este protocolo.

Los antecedentes clínicos que motiven la postulación deben estar adecuadamente registrados en la ficha clínica. La veracidad de estos antecedentes es certificada por el médico que hace la solicitud y podrán ser objeto de auditoría.

La autorización de uso de terapias bajo este protocolo es exclusiva para la persona autorizada. Las personas no podrán hacer un uso distinto de esta medicación a la indicada en la prescripción médica.

REQUISITOS DE INFORMACIÓN

Los requisitos de información para postular a los potenciales beneficiarios al sistema de protección financiera de la ley 20.850, se encuentran disponibles en el sistema informático dispuesto por Fonasa, <http://www.fonasa.cl> cuya información solicitada para cada condición específica de salud, está acorde a lo establecido en cada protocolo, la cual deberá ser digitada de manera electrónica.

GRUPO ELABORADOR

Segunda Edición. Marzo 2018

Grupo Elaborador

Marcelo Garrido	Médico-cirujano. Especialista en Oncología Hospital Clínica Universidad Católica Christus UC
Bettina Muller	Médico Oncóloga Sociedad Chilena de Oncología Médica Instituto Nacional del Cáncer
Christopher Tabilo	Médico Oncólogo Instituto Nacional del Cáncer
Nicole Caire	Médico-cirujano. Especialista en Oncología Complejo Asistencial Dr. Sotero del Rio
Cecilia Muñoz	Médico-cirujano. Especialista en Salud Pública. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico Jefe Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en la Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Minsal.
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Natalia Celedón	Fonoaudióloga Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Elisa Llach	Médico Jefe. Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
Carolina Leiva	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
Lisset Slaibe	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.

Matías Libuy	Médico Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal.
M. Consuelo Celedón	Químico Farmacéutico Jefa Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA
Ximena Paredes	Químico Farmacéutico, Ph.D Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA
Marianela Villa	Matrona Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA

Primera Edición. Diciembre 2017

Grupo Elaborador

Marcelo Garrido	Médico-cirujano. Especialista en Oncología Hospital Clínica Universidad Católica Christus UC
Nicole Caire	Médico-cirujano. Especialista en Oncología Complejo Asistencial Dr. Sotero del Rio
Cecilia Muñoz	Médico-cirujano. Especialista en Salud Pública. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico. Jefe Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

PROTOCOLO TRATAMIENTO CON SUNITINIB O EVEROLIMUS PARA
ENFERMEDAD PROGRESIVA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS
LEY 20.850 – MINISTERIO DE SALUD 2018

	Subsecretaría Salud Pública. Minsal.
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Elisa Llach Fernández	Médico. Jefe Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
M. Consuelo Celedón	Químico Farmacéutico. Jefa Sección Unidad Tratamiento de Alto Costo. Departamento de Comercialización. FONASA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, L., Loscalzo, J. Harrison, principios de la Medicina Interna. 19 ava. Mc Graw Hill; 2016.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017 Oct 1;3(10):1335–42.
3. National Cancer Institute. Tumores neuroendocrinos de páncreas (células de los islotes) [Internet]. National Cancer Institute; 2017 [cited 2017 Dec 5]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pancreas/pro/tratamiento-tne-pdq>
4. Klimstra, D., Yang, Z. Pathology, classification, and grading of neuroendocrine tumors arising in the digestive system - UpToDate [Internet]. Uptodate; 2016 [cited 2017 Dec 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathology-classification-and-grading-of-neuroendocrine-tumors-arising-in-the-digestive-system/print?source=search_result&search=neuroendocrine%20tumors&selectedTitle=1~150
5. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10;364(6):501–13.
6. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10;364(6):514–23.
7. Brunton, L. Goodman and Gilman: The Pharmacologic Basis of Therapeutics. 12 ava. Mc Graw Hill; 2011.
8. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):153–71.

ANEXOS

ANEXO N°1

i. Síndromes funcionales pNET definidos perfectamente

- **Síndrome de Zollinger-Ellison:** El péptido que secreta es Gastrina. Es el más frecuente con 0.5-15 casos nuevos por 10⁶ de población al año. Los sitios de ubicación del tumor son: Duodeno (70%), Páncreas (25%), Otros sitios (5%). El 60-90 % es maligno. Se vincula en 20 a 25% con neoplasia endocrina múltiple. Los síntomas más frecuentes son: Dolor (79-100%), Diarrea (30-75%), síntomas esofágicos (31-56%)
- **Insulinoma:** El péptido que secreta es Insulina. Su incidencia es de 1-2 casos nuevos por 10⁶ de población al año. Los sitios de ubicación del tumor son: Páncreas (>99%). Menos del 10% son malignos. Se vincula en 4-5 % con neoplasia endocrina múltiple. El síntoma más frecuentes es: Síntomas hipoglucemiantes (100%)
- **VIPoma (síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático, WDHA):** El péptido que secreta es el Péptido intestinal vasoactivo. Su incidencia es de 0.05-0.2 casos nuevos por 10⁶ de población al año. Los sitios de ubicación del tumor son: Páncreas (90%, adultos); Otros (10%, neural, suprarrenal, periganglionar). El porcentaje de malignidad es de 40-70%. Se vincula en 6% con neoplasia endocrina múltiple. Los síntomas más frecuentes son: Diarrea (90-100%); Hipopotasemia (80-100%); Deshidratación (83%).
- **Glucagonoma:** El péptido que secreta es Glucagón. La incidencia es de 0.01-0.1 casos nuevos por 10⁶ de población al año. Los sitios de ubicación del tumor son: Páncreas (100%). El porcentaje de malignidad es de 50-80%. Se vincula en 1-20% con neoplasia endocrina múltiple. Los síntomas más frecuentes son: Erupción (67-90); Intolerancia a la glucosa (38-87%); Adelgazamiento (66-96%).
- **Somatostatina:** El péptido que secreta es Somatostatina. La incidencia es muy infrecuente. Los sitios de ubicación del tumor son: Páncreas (55%) y Duodeno/yeyuno (44%). Menos del 70% son malignos. Se vincula en 45 % con neoplasia endocrina múltiple. Los síntomas más frecuentes son: Diabetes mellitus (63-90%); Colelitiasis (65-90%); Diarrea (35-90%).
- **GRFoma:** El péptido que secreta es Hormona liberadora de hormona de crecimiento. La incidencia se desconoce. Los sitios de ubicación del tumor son: Páncreas (30%); Pulmón (54%); Yeyuno (7%); y Otros (13%). Un porcentaje mayor a 60 % son malignos. Se vincula en 16 % con neoplasia endocrina múltiple. Los síntomas más frecuentes son: Acromegalia (100%).
- **ACTHoma:** El péptido que secreta es ACTH (Hormona Adrenocorticotrópica). La incidencia es rara. Los sitios de ubicación del tumor son: Páncreas (4-16% de todos los síndromes de

Cushing ectópicos). El porcentaje de malignidad es mayor a 95%. Es poco frecuente que se vincule con neoplasia endocrina múltiple. Los síntomas más frecuentes son: Síndrome de Cushing (100%)

- **pNET que ocasiona síndrome carcinoideo:** El péptido que secreta es Serotonina y Taquicinina. La incidencia es muy baja. El sitio de ubicación del tumor es: Páncreas (<1% de todos los carcinoideos). El 60-88 % es maligno. Es poco frecuente que se vincule con neoplasia endocrina múltiple. Los síntomas más frecuentes son: Diarrea (32-84%); hiperemia (63-75%); dolor (10-34%); Asma (4-18%); Cardiopatías (11-41%)
- **pNET que causó hipercalcemia:** El péptido que secreta es PTHrP y otros desconocidos. La incidencia es muy infrecuente. El sitio de ubicación del tumor es el Páncreas (causa rara de hipercalcemia). El 84 % es maligno. Es poco frecuente que se vincule con neoplasia endocrina múltiple. Los síntomas más frecuentes son: Dolor abdominal por metástasis en hígado

ii. Síndromes funcionales específicos raros

- **pNET con secreción de renina:** El péptido que secreta es Renina. La incidencia es de baja frecuencia. El sitio de ubicación del tumor es el Páncreas. Se desconoce el porcentaje de malignidad. No se vincula con neoplasia endocrina múltiple El síntoma más frecuentes es Hipertensión.
- **pNET que secreta hormona luteinizante:** El péptido que secreta es la Hormona luteinizante. La incidencia es de baja frecuencia. El sitio de ubicación del tumor es el Páncreas. Se desconoce el porcentaje de malignidad. No se vincula con neoplasia endocrina múltiple. Los síntomas más frecuentes son: Anovulación, virilización (mujeres); menor apetito sexual (varones).
- **pNET que secreta eritropoyetina:** El péptido que secreta es Eritropoyetina. La incidencia es de baja frecuencia. El sitio de ubicación del tumor es el páncreas. El 100 % es maligno. No se vincula con neoplasia endocrina múltiple. El síntoma más frecuente es: Policitemia.
- **pNET que secreta IGF-II:** El péptido que secreta es el Factor de crecimiento similar a la insulina II. La incidencia es de baja frecuencia. El sitio de ubicación del tumor es el Páncreas. Se desconoce el porcentaje de malignidad. No se vincula con neoplasia endocrina múltiple El síntoma más frecuente es: Hipoglucemia.
- **pNET que secreta GLP-1:** El péptido que secreta es Péptido similar al glucagón 1. La incidencia es de baja frecuencia. El sitio de ubicación del tumor es el páncreas. Se desconoce el porcentaje de malignidad. No se vincula con neoplasia endocrina múltiple. Los síntomas más frecuentes son: Hipoglucemia, diabetes.
- **pNET que secreta enteroglucagón:** El péptido que secreta es enteroglucagón. La incidencia es de baja frecuencia. Los sitios de ubicación del tumor son: Páncreas, intestino delgado. Es poco frecuente que se vincule con neoplasia endocrina múltiple. Se desconoce el porcentaje

de malignidad. No se vincula con neoplasia endocrina múltiple. Los síntomas más frecuentes son: Hipertrofia de intestino delgado, estasis intestinal, absorción deficiente.

iii. Síndromes de pNET funcionales posiblemente específicos

- **pNET que secreta calcitonina:** El péptido que secreta es calcitonina. La incidencia es de baja frecuencia. El sitio de ubicación del tumor es el páncreas (causa rara de hipercalcitoninemia. El porcentaje de malignidad es mayor a 80%. Se vincula con neoplasia endocrina múltiple en 16%. El síntoma más frecuente es: Diarrea (50%).
- **pNET que secreta neurotensina:** El péptido que secreta es Neurotensina. La incidencia es de baja frecuencia. El sitio de ubicación del tumor es el páncreas (100%). Se desconoce el porcentaje de malignidad. No se vincula con neoplasia endocrina múltiple. Los síntomas más frecuentes son: Perturbaciones de la motilidad, síntomas vasculares.
- **pNET que secreta péptido pancreático (PPomas):** El péptido que secreta es Péptido pancreático. La incidencia es de 1-2 casos nuevos por 10⁶ de población al año. El sitio de ubicación del tumor es el páncreas. El porcentaje de malignidad es superior a 60%. Se vincula con neoplasia endocrina múltiple en un rango de 18 a 44%. El síntoma más frecuente es: Diarrea acuosa.
- **pNET que secreta ghrelina:** El péptido que secreta es Ghrelina. La incidencia es de baja frecuencia. El sitio de ubicación del tumor es el páncreas. Se desconoce el porcentaje de malignidad. No se vincula con neoplasia endocrina múltiple. El síntoma más frecuente es: Efectos en el apetito y peso corporal.

iv. pNET como síndrome no funcional

- **PPomas/ no funcional:** no secreta ningún péptido biológicamente activo. La incidencia es de 1-2 casos nuevos por 10⁶ de población al año. El sitio de ubicación del tumor es el páncreas (100%). Su porcentaje de malignidad es superior a 60%. Se vincula con neoplasia endocrina múltiple en un rango de 18 a 44%. Los síntomas más frecuentes son: Pérdida de peso (30-90%); Masa en abdomen (10-30%) y Dolor (30-95%). ⁽¹⁾ Si generaran productos, no ocasionan un síndrome clínico específico, los cuales sería Cromogranina A- B, α -gonadotropina coriónica humana y polipéptido pancreático

ANEXO N° 2

Clasificación ENETS/WHO para tumores neuroendocrinos del sistema digestivo (8)

Diferenciación	Grado	Recuento mitótico	Índice Ki-67	Tradicional	ENETS/WHO
Bien diferenciados	Bajo Grado G1	< 2 por 10 HPF	< 3%	Carcinoide, células del islote, tumor (neuro) endocrino pancreático	Tumor Neuroendocrino, Grado 1
	Grado intermedio G2	2 a 20 por 10 HPF	3-20%	Carcinoide, carcinoide atípico, células del islote, tumor (neuro) endocrino pancreático	Tumor Neuroendocrino, Grado 2
Pobrementemente diferenciados	Alto Grado G3	>20 por 10 HPF	> 20 %	Carcinoma de células pequeñas	Tumor Neuroendocrino, Grado 3, células pequeñas
				Carcinoma neuroendocrino de células grandes	Tumor Neuroendocrino, Grado 3, células grandes

ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society; WHO: World Health Organization.⁽⁴⁾

Recuento en 10 Campos de alta potencia (HPF) 10 HPF= 2 mm² en al menos 40 campos, evaluado en áreas de alta densidad mitótica: Clasificación del Manual de American Joint Commission on Cancer Staging. 7ma edición.

Índice Ki-67 como evaluación por tinción de anticuerpos MIB1: porcentaje positivo después del recuento de 2000 células en el área de mayor marcación nuclear. Clasificación del Manual de American Joint Commission on Cancer Staging. 7ma edición.