

PROTOCOLO 2019

Tratamiento con sunitinib o everolimus para personas con 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

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

La ley Nº 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.

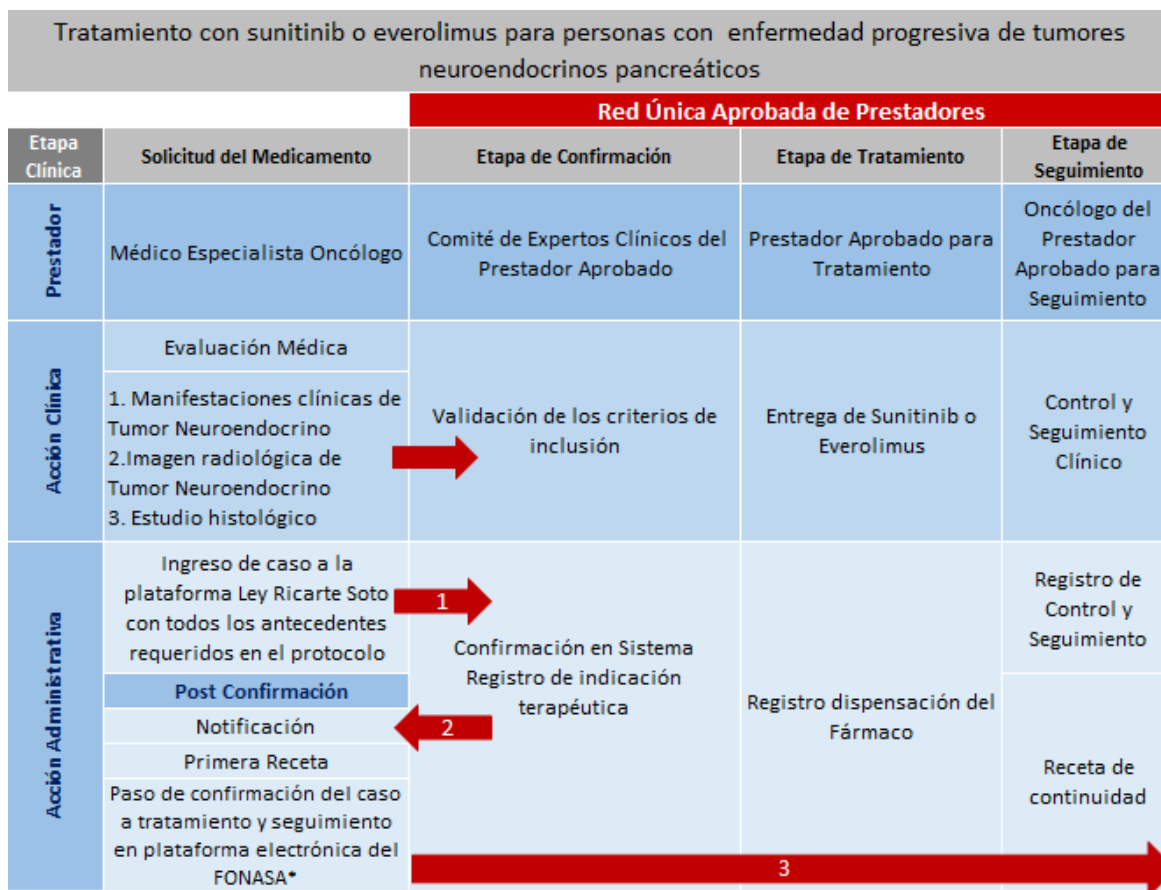
Versión del documento: Tercera edición. Junio de 2019.

Diseño y Diagramación Protocolos 2019: Lilian Madariaga S. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud

ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN.....	4
PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN	5
ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD	7
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN.....	8
POBLACIÓN OBJETIVO	8
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA	9
MANEJO CLÍNICO.....	9
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO	14
REQUISITOS DE INFORMACIÓN	14
ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE TUMORES NEUROENDOCRINOS.....	15
ANEXO 2. CLASIFICACIÓN ENETS/WHO PARA TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL SISTEMA DIGESTIVO.....	18
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO TRATAMIENTO CON EVEROLIMUS PARA ENFERMEDAD PROGRESIVA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS.....	19
ANEXO 4. TRATAMIENTO CON SUNITINIB PARA ENFERMEDAD PROGRESIVA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN



Garantía Financiera:

Prestaciones garantizadas:

En personas de dieciocho años y más con tumores neuroendocrinos pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica, que cumplan los criterios establecidos en este protocolo, se garantizará el tratamiento farmacológico con sunitinib o everolimus.

Garantía de Oportunidad

1. *En personas de dieciocho años y más con tumores neuroendocrinos pancreáticos progresivos y bien diferenciados con enfermedad irresecable, 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*

2. *Continuidad en la atención y control, en conformidad a lo establecido en este protocolo.*

Seguimiento:

El seguimiento se realizará conforme lo establecido en este protocolo.

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

PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley, se encuentra establecido en los 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 vigentes, pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. Existiendo así, un grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas a través de algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico, cuyos potenciales beneficiarios(as) solicitan una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica. Dichas solicitudes serán analizadas por un Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado¹ que validará o no este requerimiento.

El flujo de atención para esta condición de salud, se organizará en cuatro etapas:

- 1. Solicitud del Medicamento**
- 2. Confirmación Diagnóstica**
- 3. Tratamiento**
- 4. Seguimiento**

Solicitud del Medicamento

En personas con enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irrecusable, 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 oncólogo quien deberá generar la solicitud del medicamento al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado. Esta solicitud la realizará mediante el formulario correspondiente para este fin. El Comité antes citado será quien podrá aprobar o rechazar las solicitudes de acuerdo a los antecedentes clínicos presentados, criterios de inclusión y criterios de exclusión establecidos en este protocolo.

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

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.

Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la validación de la solicitud de terapia farmacológica con sunitinib o everolimus como tratamiento para las personas con enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos 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.

Una vez confirmada la persona como beneficiario(a) de la Ley, el médico que genera la solicitud deberá notificarlo(a), emitir la receta para el inicio de la terapia y en conjunto asignarán un establecimiento dentro de la Red de Prestadores Aprobados² para el tratamiento y seguimiento.

Tratamiento

Esta etapa consiste en la entrega del fármaco sunitinib o everolimus al beneficiario(a), como tratamiento para la enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio del beneficiario(a).

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 correspondientes, acorde al plan de salud del beneficiario(a). Sin embargo, son fundamentales para la integralidad del proceso de atención.

El seguimiento deberá ser realizado e ingresado a la plataforma electrónica del FONASA, dispuesta para este fin, por el médico del prestador aprobado para esta etapa, quién será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento.

El Ministerio de Salud coordinará la derivación de los beneficiarios(as) de la Ley, que se encuentran en establecimientos que no pertenezcan a la Red de Prestadores Aprobados, para las etapas de tratamiento y seguimiento.

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.

ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD

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 a 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 irreseccable, 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 diagnóstico, manejo clínico, tratamiento farmacológico con sunitinib o everolimus y seguimiento en beneficiarios(as) de la ley Nº 20.850 con enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estandarizar los criterios de inicio y la población objetivo de la terapia con sunitinib o everolimus para personas con enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica.
- Estandarizar el tratamiento y seguimiento de los beneficiarios(as) de la ley Nº 20.850 con enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica, que requieren terapia con sunitinib o everolimus.

ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales del equipo de salud que otorgan prestaciones a beneficiarios(as) de la ley Nº 20.850 para este problema de salud.

POBLACIÓN OBJETIVO

Personas de 18 años o más con diagnóstico confirmado de enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica.

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 o la síntesis de ADN, regulando el crecimiento celular y la adaptación al ambiente extracelular. El genoma humano contiene aproximadamente 550 proteína-quinasas y 130 proteínas fosfatasa adicionales que regulan la actividad de las diversas proteína-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 o al compartimento celular nuclear (tirosina quinasa no receptoras). Se ha demostrado la activación anormal de proteínas tirosina quinasa específicas en muchos neoplasmas humanos 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 sobrevivencia de la célula (7). La dosis es de 10 mg diarios en forma permanente.

MANEJO CLÍNICO

Garantía Financiera

Prestaciones garantizadas:

En personas de dieciocho 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

1. En personas de dieciocho 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 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.

2. Continuidad en la atención y control, en conformidad a lo establecido en este protocolo.

Confirmación Diagnóstica

El diagnóstico de enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica se fundamenta 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 beneficiario(a), se utilizará el diagnóstico clínico debiendo cumplir dos o más de los siguientes criterios:
 1. Manifestaciones clínicas de tumor neuroendocrino.
 2. Imagen radiológica o funcional de tumor neuroendocrino (TAC, Resonancia magnética, Cintigrama o PET/Ga DOTATATE).
 3. Marcador humoral o tumoral de tumor neuroendocrino.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para el tratamiento con sunitinib o everolimus para personas con enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, son los siguientes, debiendo cumplirlos todos:

- Personas de 18 años y más.
- Con enfermedad pancreática progresiva bien diferenciado G1 ó G2 según biopsia (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. (TAC o Resonancia magnética o Cintigrama o PET/Ga DOTATATE).
- Marcador humoral o tumoral de tumor neuroendocrino.
- Con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica.
- Acta de comité oncológico multidisciplinario del prestador institucional público o privado.
- Que se beneficien clínicamente con el uso de sunitinib o everolimus.

Criterios de exclusión

El criterio de **exclusión** del tratamiento con sunitinib o everolimus para personas con enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, es el siguiente:

- Todo beneficiario(a) con contraindicaciones a los inhibidores de la tirosina quinasa o cualquier componente de la formulación.

Tratamiento

Para el tratamiento con sunitinib o everolimus en personas con diagnóstico confirmado enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, el esquema es el siguiente (5) (6):

Sunitinib:

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

Everolimus:

- Vía de administración: oral.
- Dosis: 10 mg por una vez al día permanente. 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 beneficiario(a), el cual será indicado por el médico tratante considerando el perfil de toxicidad del fármaco.

Criterios de Continuidad de Tratamiento

Para todas aquellas personas con diagnóstico de enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, que al momento de solicitar el ingreso al Sistema de Protección Financiera creado por la ley Nº 20.850, ya cuenten como parte de su tratamiento con sunitinib o everolimus y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, será el médico oncólogo quién deberá enviar el formulario de solicitud de tratamiento a través de la plataforma electrónica del FONASA para que sea revisado por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

Este Comité validará o no las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados.

Para cambiar de sunitinib a everolimus o viceversa, se debe realizar una solicitud al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

Criterios de Suspensión del tratamiento

Los criterios de **suspensión** del tratamiento con sunitinib o everolimus para personas con enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, son los siguientes:

- Intolerancia a la terapia.
- Toxicidad de la terapia.
- Insuficiente respuesta a la terapia.
- En caso de contraindicación clínica.
- Decisión del beneficiario(a) de suspensión de terapia.
- En beneficiarias que estén embarazadas se recomienda suspender el uso de esta terapia durante el periodo que dure esta condición, por considerarse el fármaco como teratogénico.
- En beneficiarias que se encuentren en período de lactancia, se recomienda suspender el uso de estos fármacos.

Seguimiento

El seguimiento del tratamiento con sunitinib o everolimus en personas con enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos y bien diferenciados con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica, requiere de la evaluación periódica por parte del médico

tratante oncólogo, con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico y la presencia de reacciones adversas al medicamento (RAM).

En estos controles se aplicarán mediciones de actividad clínica y registro de reacciones adversas notificables de la terapia con sunitinib o everolimus, en función de los criterios, procedimiento y plazos establecidos por el Sistema de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública (ISP)³. El médico tratante será el encargado de enviar el Formulario de Notificación de Reacciones Adversas al ISP y, paralelamente, deberá enviar copia de dicho formulario al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, a través de la plataforma electrónica del FONASA para la ley N°20.850.

Tabla N°1: Esquema de seguimiento para beneficiarios(as) 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 - Electrolitos Plasmáticos - Creatinina en sangre
Cada 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> - TSH-T4 libre - Marcador hormonal específico - Marcador tumoral: Cromogranina A
Cada 3-6 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación por cardiología y ecocardiograma - Imagenología TAC o RM - Cintigrafía ocreótido o PET/Galio DOTATATE

³ Sistema de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública. Disponible en:
http://www.ispch.cl/anamed/subdeptodispositivos_medicos/seccion_tecnovigilancia_rol_profesional

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO

La validación de la indicación del tratamiento por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, se hará sobre la base de la evaluación de los antecedentes dispuestos en la etapa de “solicitud de medicamentos”, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de Solicitud de medicamentos.
- 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 la terapia establecida en este protocolo es de uso exclusivo para el beneficiario(a). 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(as) al Sistema de Protección Financiera de la ley Nº 20.850, se encuentran disponible en la plataforma electrónica dispuesta por el FONASA para este fin en: <http://www.fonasa.cl>. La información solicitada para cada condición específica de salud, se encuentra acorde a lo establecido en cada protocolo, la cual deberá ser digitada de manera electrónica.

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE TUMORES NEUROENDOCRINOS

1. 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

2. 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.

3. 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.

4. 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 2. CLASIFICACIÓN ENETS/WHO PARA TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL SISTEMA DIGESTIVO.

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
Pobrement 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.

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO TRATAMIENTO CON EVEROLIMUS PARA ENFERMEDAD PROGRESIVA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO PROPUESTO

Fecha: _____

Nombre del beneficiario: _____ C.I.: _____

Edad: _____ Domicilio: _____ Tel.: _____

Nombre del Médico: _____ C.I.: _____

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD PROGRESIVA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS Y CÓMO SE TRATA?

Los tumores neuroendocrinos son un tipo de cáncer, que se puede presentar en la mayoría de los órganos del cuerpo; de ellos, los tumores neuroendocrinos pancreáticos, representan el 3 al 5 % de los tipos de cáncer de páncreas; siendo la cirugía, el principal tratamiento en los tumores operables. Por otro lado, en los tumores que no son operables, está indicado el uso del medicamento everolimus.

COBERTURA FINANCIERA DEL TRATAMIENTO CON EVEROLIMUS PARA ENFERMEDAD PROGRESIVA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Tomo conocimiento que el acto médico **tratamiento con everolimus para enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos** se realiza con cobertura financiera de la ley Nº 20.850 (en adelante Ley Ricarte Soto).

La Ley Ricarte Soto es un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo, creado por el decreto ley Nº 20.850 del 01 de Junio de 2015, cuya misión es otorgar cobertura financiera a todos los usuarios de las Instituciones Previsionales de Salud, el Fondo Nacional de Salud y las instituciones de salud previsional de las Fuerzas Armadas y las de Orden y Seguridad Pública.

RIESGOS DEL TRATAMIENTO

Riesgos y efectos secundarios del tratamiento propuesto.

Según la literatura médica, en el transcurso del tratamiento con everolimus podrían presentarse, las siguientes reacciones adversas:

Estomatitis (inflamación de boca y labios), erupción cutánea, fatiga, diarrea, infecciones, náuseas, disminución del apetito, anemia (disminución de glóbulos rojos en la sangre), alteración del sentido del

gusto, neumonitis y neumonía (inflamación pulmonar), edema periférico (hinchazón de extremidades), hiperglicemia (aumento de la concentración de glucosa en la sangre), picazón, disminución de peso, hipercolesterolemia (aumento del colesterol en la sangre), sangrado de nariz, tos y dolor de cabeza, trombocitopenia (disminución de plaquetas en la sangre), neutropenia y linfopenia (disminución del número de glóbulos blancos en la sangre), dificultad para respirar, proteinuria (presencia de proteínas en la orina), hemorragia, hipofosfatemia (disminución de fósforo en la sangre), hipertensión, y aumento de concentración de enzimas en sangre indicadoras de daño de hígado (alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST)).

Riesgos personalizados.

Asimismo pueden existir riesgos que estén relacionados con las circunstancias personales del beneficiario (a), estado previo de salud, edad, o cualquier otra situación particular y que en su caso pueden ser los siguientes:

LEY RICARTE SOTO

He sido informado que la Ley Ricarte Soto tiene como única obligación respecto a mí el financiamiento del medicamento referido y cumplirá con ello de acuerdo a lo establecido en el protocolo de atención correspondiente al Decreto vigente.

La selección del medicamento que será financiado para dar cumplimiento a la solicitud de cobertura es de responsabilidad del Ministerio de Salud, de acuerdo a lo registrado y autorizado por el ISP.

¿DÓNDE PUEDO CONSEGUIR MÁS INFORMACIÓN?

En caso de requerir mayor información sobre el procedimiento financiado, puede consultar la página Web del Ministerio de Salud <https://www.minsal.cl/leyricarte/>.

DERECHO A NO CONSENTIR O RETIRAR EL CONSENTIMIENTO

Usted puede no consentir la realización del referido tratamiento y además, en cualquier momento y sin expresión de causa o explicación, puede revocar este consentimiento, lo que de ninguna manera provocará un trato discriminatorio por parte del personal clínico.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ RUT _____

- a. Tomo conocimiento que el acto médico **tratamiento con everolimus para enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos** se realiza con cobertura financiera de la ley Nº 20.850 “Ley Ricarte Soto”.
- b. He sido adecuadamente y oportunamente informado/a respecto a mi enfermedad, las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias, así como las posibles consecuencias de la no realización de las mismas.
- c. Se me han hecho saber las razones que motivan el tratamiento planteado, los probables riesgos, complicaciones y resultados que del mismo pueden surgir.
- d. Dejo constancia que he comprendido las explicaciones que se me han dado en un lenguaje claro y sencillo, permitiéndome el médico informante, hacer todas las consultas y observaciones que estimé necesarias y aclarándome las dudas que le he planteado.
- e. He entendido la importancia de cumplir el tratamiento y que deberé continuar en control médico realizándome análisis periódicamente de acuerdo a lo que me indique el médico tratante.
- f. He sido instruido sobre mi DERECHO a consultar cualquier duda referente al presente tratamiento y de retirarme de él si yo así lo determino.

Por lo tanto, mediante el presente, consiento libre y voluntariamente someterme a tratamiento con everolimus para enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos:

SI NO

Sección beneficiario (a) o Tutor legal:

Tengo la autorización legal para autorizar el tratamiento con everolimus para enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos. Estoy al tanto de las implicancias, riesgos, beneficios y limitaciones del tratamiento y el impacto que puede tener en el beneficiario (a) y su familia.

Nombre:

Relación con el Beneficiario(a):

Fecha / /

Firma

Médico Tratante: He explicado la información que se encuentra en este consentimiento, informando al beneficiario(a) o a su tutor (a) legal.

Nombre _____ Especialidad _____

Fecha / / Firma _____

ANEXO 4. TRATAMIENTO CON SUNITINIB PARA ENFERMEDAD PROGRESIVA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

CONSENTIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO PROPUESTO

Fecha: _____

Nombre del beneficiario: _____ C.I.: _____

Edad: _____ Domicilio: _____ Tel.: _____

Nombre del Médico: _____ C.I.: _____

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD PROGRESIVA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS Y CÓMO SE TRATA?

Los tumores neuroendocrinos son un tipo de cáncer, que se puede presentar en la mayoría de los órganos del cuerpo; de ellos, los tumores neuroendocrinos pancreáticos, representan el 3 al 5 % de los tipos de cáncer de páncreas; siendo la cirugía, el principal tratamiento en los tumores operables. Por otro lado, en los tumores que no son operables, está indicado el uso del medicamento sunitinib.

CONSENTIMIENTO INFORMADO TRATAMIENTO CON SUNITINIB PARA ENFERMEDAD PROGRESIVA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS.

Tomo conocimiento que el acto médico tratamiento con sunitinib para enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos se realiza con cobertura financiera de la ley Nº 20.850 (en adelante Ley Ricarte Soto).

La Ley Ricarte Soto es un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo, creado por el decreto ley Nº 20.850 del 01 de Junio de 2015, cuya misión es otorgar cobertura financiera a todos los usuarios de las Instituciones Previsionales de Salud, el Fondo Nacional de Salud y las instituciones de salud previsional de las Fuerzas Armadas y las de Orden y Seguridad Pública.

RIESGOS DEL TRATAMIENTO

Riesgos y efectos secundarios del tratamiento propuesto

Según la literatura médica, en el transcurso del tratamiento con sunitinib podrían presentarse, las siguientes reacciones adversas:

Disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, trastornos gastrointestinales; por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis (inflamación de la boca y labios), dispepsia y vómitos. Decoloración en la piel, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (una erupción eritematosa dolorosa, a menudo asociada con edema, localizada en las palmas de las manos, los dedos y las plantas de los pies. La erupción puede volverse ampollar y ulcerativa, asociada con dolor intenso y puede interferir con las actividades diarias). Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa. Durante el tratamiento también podría desarrollarse hipotiroidismo. También se encuentran entre las reacciones adversas más comunes, algunos trastornos sanguíneos (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia que corresponde a disminución del número de células sanguíneas).

Las reacciones adversas más graves asociadas con sunitinib, algunas fatales, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, vías respiratorias, gastrointestinales, tumores, vías urinarias y hemorragia cerebral).

Riesgos personalizados.

Asimismo pueden existir riesgos que estén relacionados con las circunstancias personales del beneficiario (a), estado previo de salud, edad, o cualquier otra situación particular y que en su caso pueden ser los siguientes:

LEY RICARTE SOTO

He sido informado que la Ley Ricarte Soto tiene como única obligación respecto a mí el financiamiento del medicamento referido y cumplirá con ello de acuerdo a lo establecido en el protocolo de atención correspondiente al Decreto vigente.

La selección del medicamento que será financiado para dar cumplimiento a la solicitud de cobertura es de responsabilidad del Ministerio de Salud, de acuerdo a lo registrado y autorizado por el ISP.

¿DÓNDE PUEDO CONSEGUIR MÁS INFORMACIÓN?

En caso de requerir mayor información sobre el procedimiento financiado, puede consultar la página Web del Ministerio de Salud <https://www.minsal.cl/leyricarte/>.

DERECHO A NO CONSENTIR O RETIRAR EL CONSENTIMIENTO

Usted puede no consentir la realización del referido tratamiento y además, en cualquier momento y sin expresión de causa o explicación, puede revocar este consentimiento, lo que de ninguna manera provocará un trato discriminatorio por parte del personal clínico.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ RUT _____

- a. Tomo conocimiento que el acto médico **tratamiento con sunitinib para enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos** se realiza con cobertura financiera de la ley Nº 20.850 “Ley Ricarte Soto”.
- b. He sido adecuadamente y oportunamente informado/a respecto a mi enfermedad, las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias, así como las posibles consecuencias de la no realización de las mismas.
- c. Se me han hecho saber las razones que motivan el tratamiento planteado, los probables riesgos, complicaciones y resultados que del mismo pueden surgir.
- d. Dejo constancia que he comprendido las explicaciones que se me han dado en un lenguaje claro y sencillo, permitiéndome el médico informante, hacer todas las consultas y observaciones que estimé necesarias y aclarándome las dudas que le he planteado.
- e. He entendido la importancia de cumplir el tratamiento y que deberé continuar en control médico realizándome análisis periódicamente de acuerdo a lo que me indique el médico tratante.
- f. He sido instruido sobre mi DERECHO a consultar cualquier duda referente al presente tratamiento y de retirarme de él si yo así lo determino.

Por lo tanto, mediante el presente, consiento libre y voluntariamente someterme a tratamiento con sunitinib para enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos:

SI NO

Sección beneficiario (a) o Tutor legal:	
Tengo la autorización legal para autorizar el tratamiento con sunitinib para enfermedad progresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos. Estoy al tanto de las implicancias, riesgos, beneficios y limitaciones del tratamiento y el impacto que puede tener en el beneficiario (a) y su familia.	
Nombre:	
Relación con el Beneficiario(a):	
Fecha	Firma
/ /	

Médico Tratante: He explicado la información que se encuentra en este consentimiento, informando al beneficiario(a) o a su tutor (a) legal.

Nombre _____ Especialidad _____
Fecha _____ Firma _____

GRUPO ELABORADOR

Tercera Edición. Junio 2019

Grupo Elaborador

Bettina Müller	Médico Oncólogo. Instituto Nacional del Cáncer
Marcelo Garrido	Médico-cirujano. Especialista en Oncología Hospital Clínica Universidad Católica Christus UC
Pamela Burdiles	Matrona Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Grupo Revisor

Cristián Mansilla	Jefe (S) Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Natalia Celedón	Fonoaudióloga Coordinación ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud
Joan Cornejo	Matrona Coordinación ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud
Esteban Vergara	Enfermero Departamento GES, Redes Complejas y Líneas programáticas. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud
Mauricio Bizama	Enfermero Departamento GES, Redes Complejas y Líneas programáticas. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud
Patricia Gamboa	Químico Farmacéutico Departamento GES, Redes Complejas y Líneas programáticas. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud
Sebastián Jorquera	Ingeniero Civil Industrial Departamento de Proyectos Tecnológicos Fondo Nacional de Salud
Ximena Paredes	Químico Farmacéutico Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización Fondo Nacional de Salud

Revisión, redacción y consolidación

José Ignacio Marmolejo	Kinesiólogo. Consultor Externo Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
------------------------	--

Segunda Edición. Marzo 2018

Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico. Jefe Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en la Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Natalia Celedón	Fonoaudióloga Coordinación ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Elisa Llach Fernández	Médico. Jefe Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
Carolina Leiva	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
Lisset Slaibe	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
Matías Libuy	Médico Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
M. Consuelo Celedón	Químico Farmacéutico. Jefa Sección Unidad Tratamiento de Alto Costo. Departamento de 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 Clínico Universidad Católica Christus UC
Nicole Caire	Médico-cirujano. Especialista en Oncología Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río
Cecilia Muñoz	Médico-cirujano. Especialista en Salud Pública. Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en la Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico. Jefe (s) Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en la Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en la Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud
Elisa Llach Fernández	Médico Jefe. Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
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.