



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA
Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO
COMBINADO DE BEVACIZUMAB Y
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN
PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO
EN HOSPITAL NACIONAL PNP “L.N.S”
2019-2023

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN
INMUNOLOGÍA

ALEXANDRA KATHERIN ESTRADA
GAVILANO

LIMA – PERÚ

2026

ASESOR

MSC. WILLY MANUEL CERON TELLO

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. CESAR ANTONIO LOZA MUNARRIZ

PRESIDENTE

MG. IVAN KARLOS BEST CUBA

VOCAL

MG. LUIS EDMUNDO NOVOA MILLONES

SECRETARIO

DEDICATORIA.

Dedico este trabajo a mis padres y a mi hija Bianca, cuyo apoyo incondicional, sacrificio y amor han sido el motor que me impulsó a seguir adelante. A ellos, que creyeron en mí incluso en los momentos en que dudé de mis propias capacidades. Este logro es tan suyo como mío.

AGRADECIMIENTOS.

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a quienes hicieron posible la realización de esta tesis.

En primer lugar, a mi asesor de tesis, Willy Cerón Tello, por su guía académica, sus observaciones precisas y su constante disposición para brindar apoyo durante cada etapa del proyecto.

A mi familia , por su apoyo incondicional, comprensión y motivación permanente.

Finalmente, agradezco a todas las personas y a mi institución donde laboro que colaboraron directa o indirectamente en esta investigación. Sin ustedes, este logro no habría sido posible.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Autofinanciado



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	ESTRADA GAVILANO ALEXANDRA KATHERIN

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA**, autores del trabajo titulado: **EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE BEVACIZUMAB Y QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EN HOSPITAL NACIONAL PNP "L. N. S"** 2019-2023, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRA EN INMUNOLOGÍA** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	CERON TELLO WILLY MANUEL	EPGVAC	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **18%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3015825737**; fecha de entrega: **21-08-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 21 de agosto de 2026**

Firma del asesor
N° DNI: 40711495
ORCID: 0000-0002-6966-7941

Firma del Co-asesor
N° DNI:
ORCID:

ÍNDICE

RESUMEN
ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
III. ANÁLISIS DE RESULTADOS	33
IV. DISCUSIÓN	50
V. CONCLUSIONES	56
VI. RECOMENDACIONES.....	57

RESUMEN

Objetivo: Estimar la supervivencia y seguridad del tratamiento combinado de bevacizumab más quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S” entre 2019 y 2023. **Métodos:** Estudio observacional, cohorte única retrospectiva. Se incluyeron 148 pacientes. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) se estimaron mediante Kaplan–Meier y se compararon según edad, índice de masa corporal, subtipo histológico y estadio FIGO mediante Log-Rank y modelos de Cox. La seguridad se evaluó según frecuencia y gravedad de eventos adversos. **Resultados:** La mediana de SLP fue de 24 meses, con progresión en el 97.3%. La mediana de SG no fue alcanzada, ya que más del 50% permaneció con vida al tercer año. No hubo diferencias significativas en SG según edad ($p=0.160$), índice de masa corporal ($p=0.754$), ni subtipo histológico ($p=0.387$). El estadio según FIGO sí mostró asociación significativa ($p<0.001$), con mayor riesgo de mortalidad en los estadios IIIA2, IIIB, IIIC y IVA. En seguridad, la mayoría de los eventos fue leve; la neutropenia fue el efecto secundario más frecuente, mientras que las toxicidades graves relacionadas con bevacizumab fueron infrecuentes. **Conclusión:** El tratamiento combinado mostró una mediana de SLP de 24 meses y de SG cuyo valor no se alcanzó, indicando supervivencia superior al 50% a los 3 años. Solo el estadio FIGO se asoció significativamente con la SG, con peor pronóstico en estadios avanzados. El perfil de seguridad fue manejable, predominando eventos leves y baja frecuencia de toxicidades severas.

PALABRAS CLAVES: Bevacizumab; quimioterapia adyuvante; cáncer de ovario; supervivencia global; supervivencia libre de progresión.

ABSTRACT

Objective: To estimate the survival and safety of combined bevacizumab plus adjuvant chemotherapy in patients with ovarian cancer treated at the PNP National Hospital “L.N.S” between 2019 and 2023. **Methods:** Observational, retrospective single-cohort study including 148 patients. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated using the Kaplan–Meier method and compared by age, body mass index, histologic subtype and FIGO stage using the Log-Rank test and Cox models. Safety was assessed based on the frequency and severity of adverse events. **Results:** Median PFS was 24 months, with progression in 97.3% of patients. Median OS was not reached, as more than 50% remained alive at three years. No significant differences in OS were observed by age ($p=0.160$), body mass index ($p=0.754$) or histologic subtype ($p=0.387$). FIGO stage showed a significant association ($p<0.001$), with higher mortality risk in stages IIIA2, IIIB, IIIC, and IVA. Regarding safety, most adverse events were mild; neutropenia was the most frequent side effect, and severe bevacizumab-related toxicities were uncommon. **Conclusion:** The combined treatment achieved a median PFS of 24 months and an unreached median OS, indicating survival above 50% at three years. Only the FIGO stage was significantly associated with OS, with a worse prognosis in advanced stages. The safety profile was manageable, characterized by predominantly mild events and a low frequency of severe toxicities.

KEYWORDS: Bevacizumab; adjuvant chemotherapy; ovarian cancer; overall survival; progression-free survival.

ABREVIATURAS USADAS

AUC: Área Bajo la Curva

CA125: Antígeno del cáncer 125 (Cancer Antigen 125)

FDA: Food and Drug Administration

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

GI: Gastrointestinal

HIF: Factor Inducible por Hipoxia (Hypoxia-Inducible Factor)

HTA: Hipertensión arterial

HR: Hazard Ratio

IC95%: Intervalo de Confianza al 95%

IgG: Inmunoglobulina G

IV: Intravenosa

MAPK: Proteína quinasa activada por mitógenos (Mitogen-Activated Protein Kinase)

MEK: Proteína quinasa activada por señales extracelulares/ERK quinasa (MAPK/ERK Kinase)

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinasa (Phosphoinositide 3-Kinase)

PKC: Proteína quinasa C (Protein Kinase C)

PLC- γ : Fosfolipasa C gamma (Phospholipase C-gamma)

RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versión 1.1

SG: Supervivencia Global

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

TSAd: T-cell-specific adaptor

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (Vascular Endothelial Growth Factor)

VEGFR-1 / VEGFR-2: Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular 1 y 2

I. INTRODUCCIÓN

Descripción del Problema

El cáncer de ovario a nivel mundial, según GLOBOCAN 2022, ocupa un lugar relevante entre los principales tipos de cáncer que afectan a la población femenina. Con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 6.7 por cada 100 000 mujeres, mientras que la tasa de mortalidad alcanza los 4 por cada 100 000 mujeres, lo que evidencia una letalidad considerable (1). Es un tipo de tumor maligno que se origina en los tejidos del ovario, pudiendo originarse en distintos tipos de células (epitelial, germinal, estromal). La elevada mortalidad asociada a este cáncer se debe a su crecimiento silencioso, ya que los síntomas suelen ser inespecíficos y aparecen en etapas avanzadas de la enfermedad. Los signos más comunes incluyen dolor lumbar, fatiga, dolor o distensión abdominal, estreñimiento y problemas urinarios, los cuales pueden manifestarse al menos tres meses antes del diagnóstico (2,3).

El tratamiento del cáncer de ovario se basa en un enfoque multidisciplinario que combina cirugía con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Además, se puede ofrecer un tratamiento con bevacizumab, que ha demostrado ser eficaz para reducir o frenar el crecimiento de los cánceres ováricos epiteliales en etapas avanzadas. Este medicamento resulta más efectivo cuando se administra junto con quimioterapia, lo que contribuye a una reducción significativa del tamaño de los tumores o a la detención de su crecimiento (4,5).

El bevacizumab es un fármaco que pertenece a los inhibidores de la angiogénesis y se administra por infusión intravenosa cada 2 a 3 semanas. Este medicamento funciona al unirse a una proteína que promueve la formación de nuevos vasos

sanguíneos, bloqueando así el suministro de nutrientes al tumor y ralentizando o deteniendo su crecimiento. Se ha demostrado que el bevacizumab es eficaz para reducir el tamaño o frenar la expansión de los cánceres ováricos epiteliales en etapas avanzadas. Su efectividad es mayor cuando se utiliza en combinación con quimioterapia, obteniendo buenos resultados en la reducción de los tumores o la detención de su progresión (5,6). Así mismo, puede presentar efectos adversos tanto como agente único como en combinación con quimioterapia tales como hipertensión, tromboembolismo venoso, edema periférico entre otros.

Mediante el presente trabajo de investigación se busca estimar la supervivencia y seguridad del tratamiento combinado de anticuerpo monoclonal (bevacizumab) más quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S” 2019-2023.

Antecedentes del Problema

1. Fagotti et al., en su ensayo aleatorizado analizo si la quimioterapia neoadyuvante seguida de cito reducción a intervalo es superior a cito reducción primaria, encontrando que la mediana de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global fue de 15 y 41 meses para los pacientes asignados a cirugía de cito reducción primaria, en comparación con 14 y 43 meses para los pacientes asignados a quimioterapia neoadyuvante, respectivamente (7).
2. Vergote et al., evidencio que la quimioterapia neoadyuvante seguida de cito reducción a intervalos no fue inferior a la cito reducción primaria seguida

de quimioterapia como opción de tratamiento para pacientes con cáncer de ovario en estadio IIIC o IV (8).

3. Conic I. et al, en el año 2024, reportó un aumento en la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP), de 15 a 20 meses, y una mejora en la supervivencia global (SG), con 58 meses frente a un límite superior aún no alcanzado (debido a que menos de la mitad de los pacientes presentaron eventos de mortalidad), en el grupo que recibió terapia combinada con bevacizumab (9).
4. Perren T. et al, en su ensayo fase III, ICON7, evaluó la quimioterapia estándar con o sin bevacizumab para mujeres con cáncer de ovario. El régimen utilizado para el grupo de quimioterapia estándar fue seis ciclos de carboplatino intravenoso de 3 semanas (AUC 5 o 6) y paclitaxel 175 mg/m² de superficie corporal, mientras que el grupo de bevacizumab utilizó el mismo régimen de quimioterapia más bevacizumab 7.5 mg por kg de peso corporal por vía intravenosa cada 3 semanas, administrado simultáneamente y continuado con hasta 12 ciclos adicionales de 3 semanas de terapia de mantenimiento. Este estudio demostró que la supervivencia libre de progresión (media restringida) a los 42 meses fue de 22.4 meses sin bevacizumab frente a 24.1 meses con bevacizumab (p= 0.04 mediante la prueba de log-rank). En pacientes con alto riesgo de progresión, el beneficio fue mayor con bevacizumab que sin él, con una supervivencia libre de progresión (media restringida) a los 42 meses de 14.5 meses con terapia estándar sola y 18.1 meses con bevacizumab añadido, con una mediana de supervivencia global respectiva de 28.8 y 36.6 meses (10).

5. Tewari K et al., en su ensayo fase III, GOC-0218, se compararon dos grupos: un grupo control compuesto por seis ciclos de 21 días de carboplatino intravenoso (AUC 6) más paclitaxel (175 mg/m² de superficie corporal), seguidos de 16 ciclos de 21 días con placebo. El grupo de bevacizumab concurrente consistió en quimioterapia intravenosa, igual que el grupo control, con bevacizumab (15 mg/kg de peso corporal) añadido a los ciclos 2 a 6. El grupo de bevacizumab concurrente más mantenimiento sustituyó el placebo por bevacizumab (15 mg/kg) en los ciclos 7 a 22. Este estudio encontró que el riesgo de progresión se redujo aproximadamente un 28 % entre los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de bevacizumab concurrente más mantenimiento en relación con el grupo de control ($p < 0.001$). En comparación con el tratamiento control (mediana de SG: 41.1 meses), no se observaron diferencias significativas en la SG entre los pacientes tratados en el grupo de bevacizumab concurrente más mantenimiento ($p = 0.53$) ni en el grupo de bevacizumab concurrente ($p = 0.34$) (11).
6. Conic et al., en el año 2022, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel como tratamiento de primera línea para el cáncer de ovario avanzado. Siendo las pacientes elegibles aquellas que tenían cáncer de ovario en estadio IIIC-IV y su progresión se midió con RECIST 1.1. Las pacientes reclutadas después de la cirugía de cito reducción, recibieron 175 mg/m² de paclitaxel y carboplatino (AUC 6) durante los primeros seis ciclos y 7.5 mg/kg de bevacizumab cada tres semanas hasta un máximo de 17 ciclos hasta

progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. Como principales resultados, 94.29% de los pacientes presentaban adenocarcinoma seroso, siendo la mayoría de las neoplasias malignas de alto grado (88.57 %). El 54 % de las pacientes presentaba cáncer en estadio FIGO IIIC y el 46% presentaba cáncer en estadio IV. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 20 meses. La mediana de supervivencia global en el grupo de pacientes ≥ 65 años fue de 32 meses. En pacientes con ascitis, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 19 meses. Observaron eventos adversos de interés específico en solo dos pacientes, que incluyeron hemorragia en el cuerpo vítreo y trombosis venosa profunda (12).

7. García et al., en el año 2019, en su ensayo fase II, en el cual se analizaron 68 pacientes con cáncer de ovario seroso/endometriode de alto grado en estadio III/IV, aleatorizadas para recibir cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante (área bajo la curva de carboplatino 6 y paclitaxel 175 mg/m², repetidos cada 3 semana) solos o con ≥ 3 ciclos de bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas. Tras la cirugía de cito reducción a intervalos, todas las pacientes recibieron quimioterapia posoperatoria (tres ciclos) y bevacizumab durante 15 meses. Como principales resultados, no hubo diferencias en la tasa de cito reducción completa ni en la supervivencia libre de progresión entre los grupos de tratamiento. Durante la terapia neoadyuvante, los eventos adversos de grado ≥ 3 fueron más frecuentes con la quimioterapia sola que con bevacizumab (61% frente a 29%, respectivamente; $p = 0.008$). La (sub)oclusión intestinal, la fatiga/astenia, la

infección abdominal y la trombocitopenia fueron menos frecuentes con bevacizumab (13).

8. Oza et al., en el año 2015, en su ensayo fase III, estudia la supervivencia general de la quimioterapia estándar con o sin bevacizumab para mujeres con cáncer de ovario. Se inscribieron 1528 mujeres, quienes fueron asignadas aleatoriamente para recibir quimioterapia ($n = 764$) o quimioterapia más bevacizumab ($n = 764$). Los pacientes recibieron seis ciclos trimestrales de carboplatino intravenoso (AUC 5 o 6) y paclitaxel (175 mg/m^2 de superficie corporal), o el mismo régimen con bevacizumab intravenoso (7.5 mg/kg de peso corporal) administrado simultáneamente y continuado durante 12 ciclos trimestrales adicionales (con una duración de la exposición a bevacizumab de aproximadamente un año), o hasta la progresión de la enfermedad. Para evitar un retraso en la cicatrización de la herida, se omitió el bevacizumab en el ciclo 1 si la quimioterapia se inició dentro de las 4 semanas posteriores a la cirugía. Como principales resultados, bevacizumab no mostró un beneficio significativo en la supervivencia global en la población total de estudio. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 44.6 meses en el grupo que recibió quimioterapia estándar y de 45.5 meses en el grupo que recibió bevacizumab ($p=0.85$). Sin embargo, en un subgrupo predefinido de 502 pacientes con mal pronóstico, se observó una diferencia significativa. En este grupo, el 66 % (332 pacientes) falleció: 174 en el grupo de quimioterapia y 158 en el grupo de bevacizumab. La supervivencia media fue mayor en el grupo que recibió bevacizumab (39.3 meses) en comparación con el grupo de quimioterapia

sola (34,5 meses), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,03$). Durante el seguimiento a largo plazo, se reportaron algunos efectos adversos relacionados con el tratamiento. En el grupo tratado con bevacizumab se notificó un caso de fístula gastrointestinal (grado 3), tres efectos secundarios de grado 2 (insuficiencia cardíaca, sarcoidosis y fractura de pie) y, en el grupo de quimioterapia estándar, un caso de hemorragia vaginal (grado 1) (14).

Fundamentos

Marco Teórico

En pacientes con enfermedad avanzada, el tratamiento de referencia es la cirugía cito reductora primaria, cuando la resección completa es factible, y la quimioterapia basada en platino/taxano. El objetivo ideal de esta intervención es alcanzar la resección completa de la enfermedad macroscópica (R0), ya que se ha demostrado que este resultado tiene el mayor impacto en la supervivencia global y sobrevida libre de progresión. No obstante, una resección menor a 1 cm (R1) aún se considera un desenlace quirúrgico óptimo, asociado a un beneficio significativo en el pronóstico (15,16).

Si bien la cirugía cito reductora primaria constituye la piedra angular del tratamiento del cáncer de ovario en enfermedad avanzada, su indicación debe evaluarse cuidadosamente, ya que no está recomendada en casos con infiltración difusa de la raíz mesentérica del intestino delgado, carcinomatosis difusa del intestino delgado, compromiso difuso y/o infiltración profunda de estómago, duodeno, cabeza o cuerpo de páncreas; así como en presencia de compromiso del tronco celiaco,

arterias hepáticas, arteria gástrica izquierda; metástasis hepáticas centrales o multisegmentarias, metástasis pulmonares múltiples, adenopatías no resecables y metástasis cerebrales (17). Ante estas condiciones, la evidencia científica respalda como alternativa el uso de quimioterapia neoadyuvante seguida de cito reducción de intervalo (Cint), en aquellos casos donde no sea probable alcanzar una cito reducción completa mediante cirugía primaria (18).

El esquema estándar recomendado en primera línea de cáncer de ovario es carboplatino (AUC 5/6) con paclitaxel (175mg/m² repetido cada 3 semanas durante 6 ciclos) (19). La provisión de atención médica actualizada y el trabajo conjunto de equipos multidisciplinarios son factores fundamentales para mejorar las tasas de supervivencia globales en estadios avanzados (20,21). La incorporación de terapias dirigidas como el bevacizumab, ha revolucionado las estrategias de manejo de enfermedad avanzada para el cáncer de ovario (22).

Ante lo evidenciado, se expone que el tratamiento del cáncer de ovario ha experimentado un cambio significativo con la incorporación de bevacizumab a los regímenes terapéuticos estándar para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario. Este cambio se encuentra respaldado con evidencia clínica relevante, que demuestra mejoras notables en los resultados de los pacientes.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina G, aprobado por la FDA como el primer inhibidor de la angiogénesis. Su acción principal consiste en unirse al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), bloqueando su interacción con los receptores celulares y, por tanto, inhibiendo la angiogénesis tumoral. Su secuencia proteica es 93 % humana y 7 % murina (14).

En la fisiología normal, la angiogénesis es el proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes. En condiciones normales, es un proceso regulado estrictamente. Uno de los factores que influye en la angiogénesis es el VEGF, factor que pertenece a una familia de glicoproteínas que se unen a la heparina, constituido por seis isoformas (VEGF-A a E y factor de crecimiento placentario). La isoforma VEGF-A, juega un papel clave al activar los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 en las células endoteliales vasculares. La unión del VEGF-A con su receptor (VEGFR-2) desencadena diversas cascadas de señalización celular (MAPK, PI3K/AKT/mTOR) y da como resultado el desarrollo de angiogénesis, aumento de la permeabilidad vascular y linfangiogénesis. Durante la unión del VEGF-A, el VEGFR-2 dimeriza y los residuos de tirosina se fosforilan, lo que resulta en la activación de las moléculas de transducción de señales fosfolipasa Cr (PLC-r), proteína quinasa C (PKC), la consiguiente proteína quinasa activada por mitógenos/ERK quinasa (MEK) y la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK). Por otra parte, el adaptador específico de células T (TSAd), Src, PI3K, AKT y mTOR también son activados por el complejo de unión de VEGF-A y VEGFR-2 (14).

En el entorno tumoral, la producción de VEGF está regulada por la concentración local de oxígeno y suele sobre expresarse en células malignas y/o tumorales. Las células cancerosas a menudo necesitan un suministro continuo de oxígeno y nutrientes, lo que significa que estos tejidos con células cancerosas se encuentran en un estado de hipoxia. Por tanto, la hipoxia estimula la producción de VEGF mediante la activación del factor inducible por hipoxia (HIF), lo cual favorece la formación de vasos sanguíneos anómalos que alimentan al tumor y facilitan la

metástasis. Además, el VEGF promueve la invasión tisular mediante la activación de enzimas proteolíticas que degradan la matriz extracelular. Lo descrito promueve el desarrollo de vasos sanguíneos que son estructural y funcionalmente anormales y perjudica la entrega efectiva de agentes quimioterapéuticos a las células cancerosas objetivo, lo que reduce los efectos de la quimioterapia (14).

Como inhibidor de la angiogénesis, Bevacizumab se une y neutraliza al VEGF-A circulante, lo que previene la interacción del VEGF-A con VEGFR y, por tanto, impide la formación de nuevos vasos tumorales y favorece la regresión de los existentes. Esto reduce la irrigación del tumor, provoca la apoptosis de células endoteliales tumorales y mejora la penetración de los quimioterapéuticos, aumentando su eficacia. Sin embargo, debido a que la angiogénesis también es fundamental en procesos fisiológicos como la cicatrización y la respuesta inflamatoria, el uso de bevacizumab puede afectar tejidos normales y producir efectos adversos. Aun así, su acción específica sobre la angiogénesis tumoral lo posiciona como una terapia dirigida clave en diversos tipos de cáncer, especialmente en el cáncer epitelial de ovario (14).

Bevacizumab presenta una farmacocinética lineal, alcanzando el 90 % de la concentración en estado estable a los 84 días. Su volumen de distribución promedio es de 2.9 L. Tras ajustar por peso corporal, los hombres presentan un volumen de distribución central mayor que las mujeres (3.2 L frente a 2.7 L, respectivamente). Su metabolismo se asemeja al de los anticuerpos endógenos, como la inmunoglobulina G (IgG), a través del catabolismo proteolítico. Este proceso implica tanto vías de eliminación inespecíficas como eliminación mediada por células que expresan VEGF, sin interferir con la actividad de las enzimas hepáticas

que metabolizan fármacos. El aclaramiento medio es de 0.23 l/día, y tras ajustar por peso corporal, es aproximadamente un 26 % mayor en hombres que en mujeres. La vida media estimada del fármaco es de 20 días. Además, su aclaramiento tiende a disminuir con el aumento de albúmina y la disminución de fosfatasa alcalina (23). Este fármaco se administra por infusión intravenosa (IV) y está disponible en presentaciones de 100mg (4ml) y 400 mg (16ml). La primera infusión debe administrarse en un lapso de 90 minutos; si se tolera adecuadamente, las siguientes pueden reducirse a 60 minutos. Si el paciente no presenta reacciones adversas, las infusiones posteriores pueden aplicarse en 30 minutos. Las dosis varían según el tipo de cáncer y suelen oscilar entre 5 y 15mg/kg de peso corporal administradas es esquemas cíclicos de 14 o 21 días (15)(23). En el caso del cáncer de ovario, la guía NCCN indica la administración de bevacizumab 15mg/kg IV. cada 21 días durante 6 ciclos (24).

Entre los efectos adversos que puede causar el bevacizumab, tanto como agente único como en combinación con otros agentes de quimioterapia, incluidos paclitaxel, carboplatino, fluoro uracilo y otros, se encuentra: la hipertensión, el tromboembolismo venoso, edema periférico, fatiga, dolor, insomnio, neuropatía sensoria periférica, ansiedad, miastenia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, entre otros (23).

Formulación del Problema

Problema general

¿Cuál es la supervivencia y seguridad del tratamiento combinado del anticuerpo monoclonal bevacizumab más quimioterapia adyuvante en

pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP durante el período 2019-2023?

Justificación

Las pacientes con cáncer de ovario en etapas tempranas (estadios I y II) tienen una mayor esperanza de vida en comparación con aquellas en estadios III y IV, y una menor probabilidad de recurrencia tras el tratamiento (23).

Si bien hay ensayos clínicos en los cuales se han evidenciado mejoras en la supervivencia libre de progresión y sobrevida global; más, sin embargo, la evidencia sobre su efectividad y seguridad en la práctica clínica real es escasa ya que ensayos clínicos suelen realizarse con poblaciones seleccionadas lo que limita la generalización de sus resultados a la práctica clínica y por ende representa una brecha crítica de conocimiento clínico y de salud pública.

En este contexto, la evidencia en un ámbito más real cobra especial relevancia, ya que permite evaluar el desempeño de las intervenciones en un escenario clínico, incluyendo pacientes con comorbilidades, variabilidad en la adherencia al tratamiento entre otros. Asimismo, este tipo de evidencia permite identificar mayor número de eventos adversos poco frecuentes y resultados a largo plazo que no siempre son captados en estudios experimentales.

Por ello, resulta fundamental generar un estudio local basado en datos de la práctica clínica diaria, que permitan evaluar si los beneficios observados en otros contextos se reproducen en la población atendida. Esto es particularmente importante considerando las particularidades clínicas, sociales, económicas y del sistema de salud, las cuales pueden influir significativamente en los resultados observados.

Además, la generación de evidencia en condiciones reales contribuye a una mejor toma de decisiones clínicas y sanitarias, favoreciendo la implementación de intervenciones más efectivas, seguras y contextualizadas a la realidad local.

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Estimar la supervivencia y seguridad del tratamiento combinado de anticuerpo monoclonal bevacizumab más quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S” 2019-2023.

Objetivos Específicos

Estimar la supervivencia libre de progresión a los 3 años del tratamiento combinado de bevacizumab más quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S” 2019-2023.

Estimar la supervivencia global a los 3 años del tratamiento combinado de bevacizumab más quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S” 2019-2023.

Describir los efectos secundarios del tratamiento combinado de bevacizumab más quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S” 2019-2023.

Estimar la supervivencia libre de progresión a los 3 años del tratamiento combinado de bevacizumab más quimioterapia adyuvante según edad, índice de masa corporal, tipo histológico y estadio FIGO en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S” 2019-2023.

Estimar la supervivencia global a los 3 años del tratamiento combinado de bevacizumab más quimioterapia adyuvante según edad, índice de masa corporal, tipo histológico y estadio FIGO en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S” 2019-2023.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio y diseño de investigación: Observacional, cohorte única retrospectiva.

Unidad de estudio: Paciente

Fuente/unidad de análisis: Historia Clínica

Población

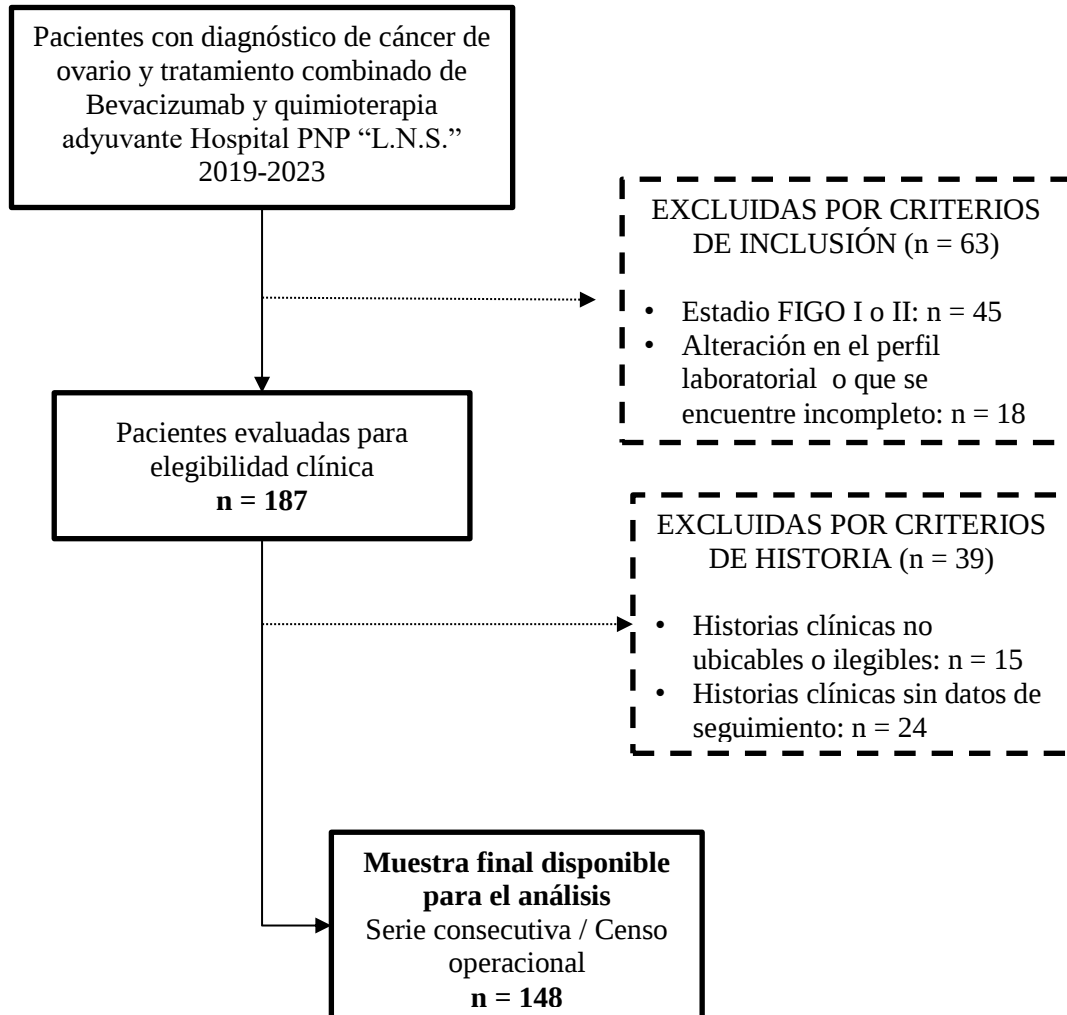
250 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario con tratamiento combinado de anticuerpo monoclonal de bevacizumab más quimioterapia adyuvante atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S” entre el periodo 2019-2023.

Muestra

148 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario con tratamiento combinado de anticuerpo monoclonal de bevacizumab más quimioterapia adyuvante atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S” entre el periodo 2019-2023.

Se aplicó un muestreo no probabilístico de tipo serie consecutiva (censo operacional), seleccionando a la totalidad de unidades que cumplieron rigurosamente con los criterios de elegibilidad establecidos para la cohorte durante la ventana temporal delimitada. La muestra final analítica quedó conformada por 148 pacientes. Esta estrategia de selección exhaustiva asegura la transparencia en el reporte del análisis de supervivencia, garantizando la inclusión de todos los eventos (progresión/muerte) y censuras (libres de progresión/ muerte) ocurridos en la institución hasta la fecha de corte del seguimiento(31/12/2025). El proceso detallado de la depuración poblacional, desde el universo inicial hasta la muestra

definitiva, se presenta en el diagrama de flujo de selección estructurado bajo las recomendaciones de la declaración STROBE.



Fuente: Elaboración propia.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de inclusión

- Historias clínicas completas, legibles y ubicables de pacientes con cáncer de ovario estadio FIGO III en adelante, mayores de edad (>18 años) y con resultado de laboratorio de función hepática, renal y medula estables.

Criterios de exclusión

- Historias clínicas con información incompleta, ilegible o sin seguimiento.

Definición operacional

Supervivencia libre de progresión a los 3 años: Tiempo cero (inicio del tratamiento combinado con bevacizumab y quimioterapia adyuvante) hasta evento/ censura, siendo la fecha de corte una vez completado los 3 años de seguimiento. Así mismo, se cataloga como evento a la progresión de la enfermedad con el tratamiento combinado de bevacizumab y quimioterapia adyuvante y censura a la pérdida de seguimiento de aquellos pacientes que no continuaron controles y de los cuales no se dispuso de información posterior, siendo censurados en la fecha de su última evaluación registrada en historia clínica. Evaluada mediante tomografía computarizada cada 3 meses según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1).

Supervivencia global a los 3 años: Proporción de vivos luego de inicio del tratamiento combinado de bevacizumab y quimioterapia adyuvante hasta el fallecimiento, evaluado en un periodo de 3 años (fecha de corte). Siendo la fuente de verificación del fallecimiento el SINADEF y si por el contrario siguieran vivos

se toma como referencia fecha de ultimo control registrado en historia clínica / censura.

Efecto secundario: Evento y/o hallazgo clínico anormal asociado temporalmente con el uso de terapia para el cáncer sin requerir causalidad y se encuentran registrados en la historia clínica. Evaluada mediante Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE v6.0). Estos criterios se utilizan para la gestión de la administración y la dosificación de la quimioterapia, y en los ensayos clínicos se emplean para estandarizar y garantizar la coherencia en la definición de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Edad: Lapso de tiempo en años, transcurrido desde el nacimiento hasta fecha de diagnóstico según resultado de anatomía patológica.

Índice de masa corporal: Peso de las pacientes con cáncer de ovario sobre su talla en metros al cuadrado de acuerdo con la definición de la World Health Organization.

Subtipo histológico: Tipo de cáncer de ovario según la evaluación histológica.

Estadio FIGO: Estadio del cáncer de ovario.

Operacionalización de variables

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medios de verificación
Tiempo de Supervivencia libre de progresión (SLP_tiempo)	Tiempo transcurrido en meses desde el tiempo cero (inicio del tratamiento combinado con bevacizumab y quimioterapia adyuvante) hasta la fecha de documentación	Cuantitativa	Continua	Valor numérico continuo (Meses)	Ficha de recolección de datos.

	del evento o de la última censura.				
Estado de la Supervivencia Libre de Progresión (SLP_evento)	Condición clínica de la paciente al final de su periodo de observación individual. El evento de progresión es evaluado mediante tomografía computarizada cada 3 meses bajo los criterios RECIST 1.1 o muerte por cualquier causa.	Cualitativa	Dicotómico	0 = Censurada (Sin progresión al corte o pérdida) 1 = Evento (Progresión o muerte)	
Tiempo de Supervivencia Global (SG_tiempo)	Tiempo transcurrido en meses desde el inicio del tratamiento combinado con bevacizumab y quimioterapia adyuvante hasta fallecimiento o última fecha conocida viva/ censura.	Cuantitativa	Continua	Valor numérico continuo (Meses)	
Estado de la Supervivencia Global (SG_evento)	Estado vital de la paciente al final del seguimiento individual.	Cualitativa	Dicotómica	0=Censurada/viva 1=Fallecida	
Efectos secundarios	Evento y/o hallazgo clínico anormal asociado temporalmente con el uso de terapia para el cáncer sin requerir causalidad y se encuentran registrados en la historia clínica. Evaluada mediante Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE v6.0).	Cualitativa	Ordinal	0=Ninguno 1=Grado 1-2 2=Grado 3-4	

Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta fecha de diagnóstico según resultado de anatomía patológica.	Cualitativa	Ordinal	0= ≥ 18 años-29 años 1=30-59 años 2= ≥ 60 años
Índice de masa corporal	Cociente entre el peso de una persona en kilogramos (<i>kg</i>) y el cuadrado de su estatura en metros (<i>m</i> ²) de acuerdo con la definición de la World Health Organization	Cualitativas	Ordinal	0=Infrapeso (<18.5 kg/m ²) 1=Normal (18.5 – 24.9 kg/m ²) 2=Sobrepeso (>25 kg/m ²) 3=Obesidad I (30-34.9 kg/m ²) 4=Obesidad II (35-39.9 kg/m ²) 5=Obesidad mórbida (>40 kg/m ²)
Subtipo histológico	Tipo de cáncer de ovario según la evaluación histológica.	Cualitativa	Nominal	0=Seroso de alto grado 1=Seroso de bajo grado 2=Endometrioides 3=Mucinoso 4=Células claras
Estadio FIGO	Estadio del cáncer de ovario en el momento en el que la paciente recibe el tratamiento. Se evaluará en estadio III y IV.	Cualitativa	Ordinal	0=IIIA1(i) 1=IIIA1(ii) 2=IIIA2 3=IIIB 4=IIIC 5=IVA 6=IVB

Procedimientos y técnicas.

Procedimientos

- Se solicitó aprobación del proyecto por el comité de ética institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y aprobación del Hospital Nacional PNP “L.N.S”, a este último se ingresó por mesa de partes una solicitud de acceso a sus instalaciones.
- La documentación correspondiente fue socializada con el jefe de estadística, a quien se le solicitó realizar la búsqueda de pacientes con cáncer de ovario, con

dicha lista se acudió con el jefe de área de archivo, con quien se coordinaron las fechas y horas de recolección de datos.

- La recolección de datos se realizó en un lapso de 3 meses (noviembre a enero del 2026).
- Se ha creado una ficha de recolección exclusiva para el estudio, creada en base a la evidencia científica y los objetivos de la investigación.

Técnicas

La técnica de recolección de datos fue documental y el instrumento fue una ficha de recolección de datos.

1. Datos generales. En esta sección se recopilamos datos como : edad (años), índice de masa corporal (infrapeso $<18.5 \text{ kg/m}^2$, normal $18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, obesidad I $30-34.9 \text{ kg/m}^2$, obesidad II $35-39.9 \text{ kg/m}^2$ y obesidad mórbida $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) sustentada en su utilidad como indicador del estado nutricional y su potencial asociación con la respuesta al tratamiento, toxicidad y supervivencia según Nagle et al. (24). Así mismo, como sustento biológico al funcionar el tejido adiposo como un órgano metabólicamente activo, aquellos con obesidad tienen un incremento en el estado de inflamación crónica , así como también en la secreción de citocinas(IL6,TNF- α) y de factores proangiogénicos, especialmente Vascular Endothelial Growth Factor, debido a condiciones de hipoxia relativa en el tejido adiposo expandido y a la activación de vías moleculares como HIF-1 α (25). Por ende el aumento en la actividad angiogénica podría favorecer la progresión tumoral y modificar el microambiente tumoral. En consecuencia, dado que el Bevacizumab actúa inhibiendo la vía del VEGF, el estado nutricional del paciente, reflejado por el índice de masa corporal, podría influir en la respuesta al tratamiento y en los

desenlaces clínicos. El subtipo histológico (seroso de alto grado, seroso de bajo grado, endometrioides, mucinoso, células claras) .El estadio según FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) III y IV ,considerando que el uso de bevacizumab se encuentra indicado en enfermedad avanzada de acuerdo con la evidencia en ensayos aleatorios de fase 3, tales como : GOG-218 y ICON7 en los que se encontró mayor tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión en la población total sin beneficio en SG, pero en análisis subgrupo se observó que pacientes con alto riesgo tuvieron mayor beneficio con el agregado del bevacizumab. No obstante, en el estudio ICON7 se evidencio mayor SLP y SG en pacientes con estadio IV, estadio III irresecable o con citorreduccion subóptima(enfermedad residual >1cm)(11,10) .Por lo cual, en la guía NCCN(National Comprehensive Cancer Network) tiene indicación el bevacizumab únicamente en enfermedad avanzada (III y IV) ; por el contrario, en enfermedad localizada tras citorreduccion primaria completa , el recibir quimioterapia adyuvante u observación en casos de bajo riesgo de recaída, no hay evidencia de añadir bevacizumab.

CLASIFICACION FIGO:

- IIIA1 (solo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos, comprobados citológica o histológicamente)

IIIA1(i): metástasis de hasta 10 mm en su mayor dimensión.

IIIA1(ii): metástasis de más de 10 mm en su mayor dimensión.

- IIIA2: afectación peritoneal microscópica extra pélvica, por encima del borde pélvico con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos.
- IIIB: metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis hasta 2 cm en su mayor dimensión, con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales.
- IIIC: metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de más de 2 cm en su mayor dimensión, con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales, incluye extensión del tumor a la cápsula del hígado y el bazo sin afectación parenquimatosa de ninguno de los órganos.
- IVA: derrame pleural con citología positiva.
- IVB: metástasis parenquimatosas y metástasis en órganos extra abdominales, incluidos ganglios linfáticos inguinales y ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal (26)

2. Supervivencia libre de progresión a los 3 años. Se consideraron a los pacientes que recibieron una dosis de 7.5 mg/kg de bevacizumab más quimioterapia cada 3 semanas hasta evento (progresión de enfermedad) / censura con una fecha de corte una vez completado los 3 años de seguimiento; así mismo, la evaluación se había realizado mediante tomografía computarizada o resonancia magnética en pacientes alérgicos al material de contraste (9). Esta variable se evaluó cada 3 meses según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) (5,6).

RECIST 1.1

La progresión de la enfermedad se definió de acuerdo con las directrices de los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), el cual fue actualizado a RECIST 1.1 en 2009. Estas directrices fueron diseñadas para evaluar de forma estandarizada la respuesta de tumores sólidos al tratamiento (27)

RECIST 1.1 especifica que se deben identificar hasta 5 **lesiones diana**, que representan todos los sistemas orgánicos afectados, distribuidas en no más de 2 por órgano afectado, las cuales deben ser representativas de la extensión de la enfermedad en el cuerpo. Para ser considerados como lesiones diana, al inicio del estudio los nódulos deben medir ≥ 10 mm en la tomografía computarizada (TC), los ejes cortos de los ganglios linfáticos deben medir ≥ 15 mm en la TC, las masas palpables deben ser ≥ 10 mm medidas con calibradores, y las lesiones pulmonares deben ser ≥ 20 mm, claramente delineadas y rodeadas de parénquima pulmonar en las radiografías de tórax. Hay que considerar que las lesiones diana deben ser aquellas que permitan mediciones repetidas reproducibles (27,28).

Para todas las lesiones diana, se debe calcular una suma total de los diámetros (utilizando el eje mayor en lesiones no ganglionares y el eje corto en ganglios), lo cual se registra como el valor basal. Esta suma sirve como punto de referencia para determinar la respuesta objetiva del tumor durante el seguimiento. Las demás lesiones, incluyendo ganglios que no cumplen criterios para ser lesiones diana, se consideran “**lesiones no diana**”. Aunque estas no requieren medición precisa, deben ser evaluadas de forma

cualitativa: se debe registrar si están presentes, ausentes o si presentan una progresión clara (27,29).

Los criterios de respuesta tumoral para lesiones diana son las siguientes:

- Respuesta completa (RC): Desaparición total de todas las lesiones diana. En el caso de ganglios linfáticos, su eje corto debe reducirse a menos de 10 mm.
- Respuesta parcial (RP): Disminución del 30% o más en la suma de los diámetros de las lesiones diana, comparado con el valor inicial.
- Enfermedad estable (EE): No se alcanza una reducción suficiente para considerarse respuesta parcial, ni un aumento que indique progresión. En otras palabras, no hay cambios significativos.
- Enfermedad progresiva (EP): Aumento de al menos un 20% en la suma de los diámetros, tomando como referencia el valor más bajo registrado durante el seguimiento (incluso puede ser el valor basal si ese fue el menor). Este incremento debe representar, además un aumento absoluto mínimo de 5 mm. La aparición de nuevas lesiones también se considera progresión (27,28).

Para las lesiones no diana, los criterios de evaluación son más cualitativos:

- Respuesta completa (CR): Desaparición de todas las lesiones no diana junto con la normalización de los marcadores tumorales. Los ganglios deben presentar un eje corto menor a 10 mm.
- Enfermedad progresiva (PD): Evidencia clara e inequívoca de progresión en las lesiones no diana. La aparición de nuevas lesiones también califica como progresión.

- No CR / No PD: Persistencia de una o más lesiones no diana, y/o niveles de marcadores tumorales que siguen elevados (27).

3. Supervivencia global a los 3 años. Esta sección permitió registrar si la paciente se encontraba con vida al finalizar dicho periodo. Para ello, se consignó la fecha de fallecimiento únicamente cuando correspondía y se clasificó el estado vital de la paciente al final de los tres años de seguimiento en una variable dicotómica, según permaneciera viva o no.

4. Efectos secundarios. Evento y/o hallazgo clínico anormal asociado temporalmente con el uso de terapia para el cáncer sin requerir causalidad, evaluada mediante Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE v6.0) (30). Se clasificaron en tres categorías: ninguno, grado 1–2 (toxicidad leve a moderada) y grado 3–4 (toxicidad severa). Se evaluaron los siguientes eventos adversos: sangrado, absceso o fístula, perforación gastrointestinal, hipertensión arterial, proteinuria, neutropenia, trombocitopenia, evento tromboembólico venoso, evento tromboembólico arterial y falla cardíaca congestiva. Para cada uno de ellos se registró el grado correspondiente según la intensidad observada durante el tratamiento.

Sangrado				
Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Síntomas leves; no se requiere intervención.	Síntomas moderados, no indicada la intervención invasiva	Hospitalización	Consecuencias potencialmente mortales; se requiere intervención urgente.	Muerte

Absceso/Fistula				
Grado 1	Grado2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Asintomático	Sintomática, no indicada la intervención invasiva	Intervención invasiva indicada	Consecuencias potencialmente mortales; se requiere intervención urgente.	Muerte

Perforación gastrointestinal				
Grado 1	Grado2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
-	No se recomienda intervención invasiva.	Intervención invasiva indicada	Consecuencias potencialmente mortales; se requiere intervención urgente.	Muerte

Hipertensión arterial				
Grado 1	Grado2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
-	Adultos: Presión arterial sistólica de 140 a 159 mmHg o presión arterial diastólica de 90 a 99 mmHg;	Adultos: Presión arterial sistólica de 160 a 179 mmHg o presión arterial diastólica de 100 a 109 mmHg que persiste	Adultos y niños: PAS $\geq$ 180 o PAD $\geq$ 110 mmHg que persiste durante más de 1 hora; presión arterial asociada a hipertensión	Muerte

	recurrente o persistente.	durante más de 1 hora; presión arterial sistólica >140 mmHg y, además, un aumento de la presión arterial sistólica >20 mmHg o un aumento de la presión arterial media >15 mmHg con respecto al valor basal.	aguda que causa daño orgánico; consecuencias potencialmente mortales (p. ej., hipertensión maligna, déficit neurológico transitorio o permanente, crisis hipertensiva); intervención urgente indicada	
--	---------------------------	---	---	--

Proteinuria				
Grado 1	Grado2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Adultos: proteinuria grado 1 o superior; proteína urinaria $\geq$ LSN - <1,0 g/24 h; P/C <1	Adultos: proteinuria 2+ y 3+; proteína urinaria 1,0 - <3,5 g/24 h; P/C 1 - 3,5 g/24 h	Adultos: proteína urinaria $\geq$ 3.5 g/24 hrs.; 4+ proteinuria; P/C $\geq$ 3.5 g/24 h	-	-

Neutropenia				
Grado 1	Grado2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<1500 - 1000/mm ³ ; <1.5 - 1.0 x 10 ⁹ /L	<1000 - 500/mm ³ ; <1.0 - 0.5 x 10 ⁹ /L	<500 - 100/mm ³ ; <0.5 - 0.1 x 10 ⁹ /L	<100/mm ³ ; <0.1 x 10 ⁹ /L	-

Trombocitopenia				
Grado 1	Grado2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<LLN- 75,000/mm ³ ; <LLN -75.0 x 10 ⁹ /L	<75,000 - 50,000/mm ³ ; <75.0 - 50.0 x 10 ⁹ /L	<50,000 - 10,000/mm ³ ; <50.0- 10.0 x 10 ⁹ /L. Indicado transfusión	<10 000/mm ³ ; <10,0 x 10 ⁹ /L; consecuencias potencialmente mortales; se requiere intervención urgente.	Muerte

Evento tromboembólico venoso				
Grado 1	Grado2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
No se recomienda intervención médica (p. ej., trombosis superficial).	Intervención médica indicada	Se requiere intervención médica urgente.	Consecuencias potencialmente mortales con inestabilidad hemodinámica o neurológica.	Muerte

Evento tromboembólico arterial				
Grado 1	Grado2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
-	-	Se indica intervención urgente	Consecuencias potencialmente mortales; inestabilidad hemodinámica o neurológica; daño orgánico; pérdida de extremidades	Muerte

Falla cardiaca congestiva				
Grado 1	Grado2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Síntomas leves; no se requiere iniciar ni intensificar el tratamiento.	Inicio o intensificación del tratamiento ambulatorio.	Hospitalización indicada	Requiere soporte inotrópico, soporte circulatorio mecánico, o se debe considerar un trasplante cardíaco.	Muerte

Aspectos éticos

Este estudio se llevó a cabo con la aprobación de la facultad de medicina y del Comité de Ética Institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Nacional PNP “L.N.S”. Este, al ser un estudio retrospectivo, no requirió de la participación directa de las pacientes, ni de consentimiento informado. Para garantizar la confidencialidad, de todos los documentos y registros que contienen la data de las pacientes, no se registraron sus nombres, sino se les asignó un código (número de ficha), además estos fueron exclusivamente empleados para su análisis y no serán divulgados.

Plan de análisis

Tras el recojo de datos, la información fue ingresada y procesada en el programa SPSS versión 26 en español, verificándose su consistencia mediante la operacionalización de variables y la matriz de categorías.

Posteriormente, se realizó un análisis descriptivo de los datos generales de la muestra estudiada mediante frecuencias absolutas y porcentajes, dado que todas las variables sociodemográficas, clínicas y de seguridad fueron categóricas.

Para evaluar el tiempo hasta los eventos de interés —supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG)— se empleó el método Kaplan–Meier, obteniéndose las curvas de supervivencia y las medianas con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. En los casos en que más del 50% de las pacientes no presentó el evento, la mediana de supervivencia se reportó como “no alcanzada”. Las diferencias entre curvas según edad, subtipo histológico y estadio FIGO se evaluaron mediante la prueba Log-Rank, estableciendo un nivel de significancia estadística del 5%.

Asimismo, para explorar la asociación bivariado entre las variables generales y los desenlaces de supervivencia, se aplicaron modelos de riesgos proporcionales de Cox, estimando los Hazard Ratios (HR), con sus intervalos de confianza al 95% y valores de p.

III. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 1. Datos generales de los pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S”, 2019-2023

Datos generales	N	%
Edad		
18 - 29 años	25	16.9%
30 - 59 años	77	52.0%
≥60 años	46	31.1%
Índice de masa corporal		
Infrapeso	1	0.7%
Normal	47	31.8%
Sobrepeso	32	21.6%
Obesidad I	65	43.9%
Obesidad II	3	2.0%
Subtipo histológico		
Seroso alto grado	55	37.2%
Seroso bajo grado	15	10.1%
Endometrioide	22	14.9%
Mucinoso	36	24.3%
Células claras	20	13.5%
Estadio FIGO		
IIIA1(i)	19	12.8%
IIIA1(ii)	18	12.2%
IIIA2	13	8.8%
IIIB	17	11.5%
IIIC	29	19.6%
IVA	23	15.5%
IVB	29	19.6%
Total	148	100%

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

La tabla 1 muestra que la mayoría de las pacientes se encontraron en el grupo etario de 30 a 59 años (52.0%), seguido por mujeres de ≥60 años (31.1%). En relación

con el índice de masa corporal, predominó el exceso de peso, observándose que el 43.9% presentó obesidad tipo I y el 21.6% sobrepeso. El subtipo histológico más frecuente fue el seroso de alto grado (37.2%), seguido por el mucinoso (24.3%). Respecto al estadio FIGO, el estadio III fue un total de 64.9% siendo el más frecuente IIIA (33.8%).

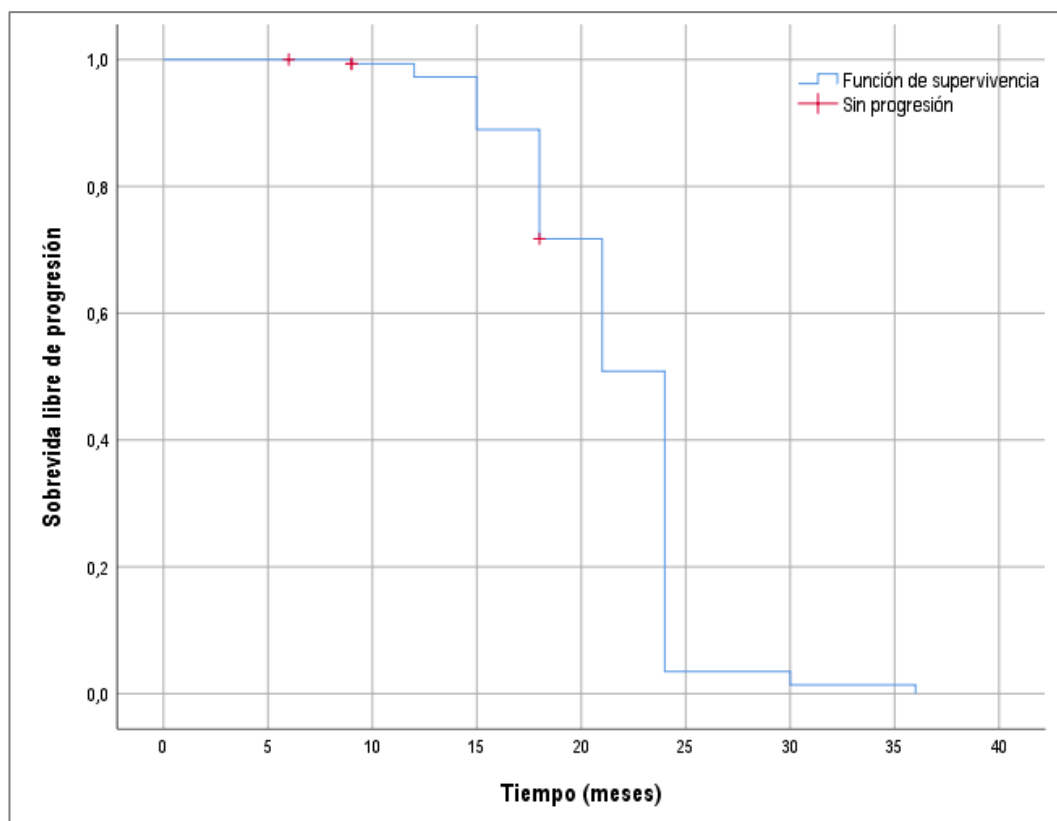
Tabla 2. Supervivencia libre de progresión a los 3 años en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S”, 2019-2023

Supervivencia libre de progresión a los 3 años	n	Nro. de eventos	Mediana (IC95%)
SLP	148	144	24.0 (23.7 - 24.3)

SLP: Supervivencia libre de progresión. La mediana se estimó mediante el método de Kaplan-Meier.

La tabla 2 muestra que, la supervivencia libre de progresión a los 3 años mostró una mediana de 24 meses (IC95%: 23.7 – 24.3). De los 148 pacientes analizados, 144 (97.3%) presentaron progresión durante el periodo de seguimiento, lo que indica que la mayoría alcanzó el evento de interés dentro del intervalo evaluado. Los 4 pacientes restantes (2.7%) fueron considerados censurados, ya que no continuaron controles y de los cuales no se dispuso de información posterior.

Gráfico 1. Curva de Supervivencia Libre de Progresión en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S”, 2019-2023



Los casos “Sin progresión” son pacientes cuyo seguimiento terminó sin evidenciar progresión.

En el gráfico 1, la curva Kaplan–Meier mostró que la Supervivencia Libre de Progresión disminuyó progresivamente a lo largo del periodo de seguimiento. El primer evento de progresión se observó a los 9 meses, manteniéndose una alta proporción de pacientes libres de progresión en esta etapa (99.3%; IC 95%: 97.9% – 100%). A los 12 meses de seguimiento, aproximadamente el 97.3% (IC95%: 94.5%–100%) de pacientes permanecían sin progresión. Posteriormente, se evidenció un descenso más pronunciado, en donde la SLP disminuyó al 50% a los 21 meses, lo que indica que aproximadamente la mitad de los pacientes ya había presentado progresión. A los 24 meses, esta proporción descendió marcadamente a

cerca del 3–4% (IC 95%: 0.6% – 6.4%) y a los 36 meses llegó al 0% (IC 95%: 0% – 0%) evidenciando que ninguno permanecía libre de progresión.

Tabla 3. Estimación Kaplan–Meier de Supervivencia libre de progresión con SE e IC95% (N=148)

Tiempo (Meses)	N en Riesgo	Eventos Acumulados	Censuras Acumuladas	Supervivencia S(t)	SE (Greenwood)	IC 95% S(t)
6	147	0	1	1.000	0.000	(1.000 – 1.000)
12	141	4	3	0.973	0.014	(0.946 – 1.000)
24	5	139	4	0.035	0.015	(0.006 – 0.064)
36	0	144	4	0.000	0.000	(0.000 – 0.000)

Notas:

to (tiempo cero): Inicio del tratamiento combinado con el anticuerpo monoclonal bevacizumab más quimioterapia adyuvante.

Evento (SLP): Progresión de la enfermedad evaluada por criterios RECIST 1.1 o muerte por cualquier causa.

Censura: Última fecha con información sin evento (último control registrado en historia clínica) o fecha de corte si completó el periodo de seguimiento.

SE: Error estándar por Greenwood.

IC95%: Método lineal basado en la aproximación de Greenwood $\pm 1.96 \times \text{SE}$.

Fecha de corte del seguimiento: 31/12/2025.

La Tabla 3 muestra la estimación de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 3 años en la muestra evaluada (N=148). Al inicio del seguimiento, a los 6 meses se registra una sola censura y ningún evento de progresión, por lo que la probabilidad de supervivencia libre de progresión fue del 100% (SE=0.000; IC95%: 1.000–1.000).

A los 12 meses, la probabilidad estimada de SLP fue de 97.3% (SE= 0.014; IC 95%: 0.946 – 1.000), con 4 eventos acumulados de progresión y dejando a 141 pacientes en riesgo, lo que indica que la gran mayoría de los pacientes permanecía libre de progresión durante el primer año de seguimiento. Posteriormente, el quiebre más crítico y pronunciado de la cohorte ocurrió hacia los 24 meses, donde la probabilidad de permanecer libre de progresión descendió marcadamente hasta

3.5% (SE=0.015; IC 95%: 0.006 – 0.064), momento en el cual el número de eventos acumulados de progresión ascendió abruptamente a 139, dejando únicamente a 5 pacientes en riesgo. Finalmente, a los 36 meses, ya no quedaban pacientes en riesgo y la estimación de la SLP fue de 0% (SE=0.000; IC95%: 0.000–0.000), indicando que ningún paciente permanecía libre de progresión al finalizar el período de seguimiento.

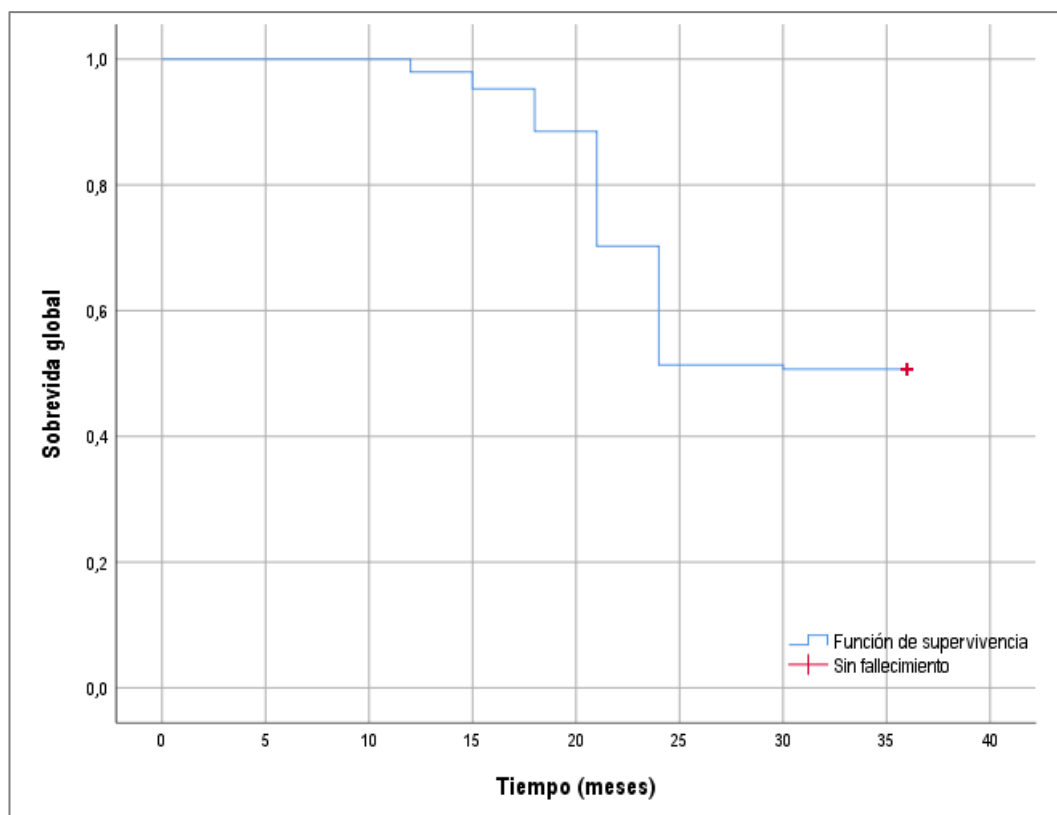
Tabla 4. Supervivencia global a los 3 años en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S”, 2019-2023

Supervivencia global a los 3 años	N	Nro. de eventos	Mediana (IC95%)
SG	148	73	No alcanzado

SG: Supervivencia Global. “No alcanzado” indica que la mediana de supervivencia no pudo ser estimada porque más del 50% de los pacientes se mantenía con vida al finalizar el periodo de seguimiento.

La tabla 4 evidencia la supervivencia global a los 3 años de los 148 pacientes evaluados, los cuales 73 fallecieron durante el periodo de seguimiento. La mediana de SG no fue alcanzada, lo que indica que más del 50% de los pacientes continuaba con vida al finalizar los tres años de observación.

Gráfico 2. Curva de Supervivencia Global en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S”, 2019-2023



Los casos “Sin fallecimiento” son pacientes que permanecieron vivas al cierre del seguimiento.

En el gráfico 2, la curva Kaplan–Meier mostró que la Supervivencia Global se mantuvo elevada durante los primeros meses de seguimiento. A los 12 meses, la probabilidad de supervivencia era del 98% (IC 95%: 95.6% – 100%).

Posteriormente, alrededor de los 21 meses, se evidenció una caída más pronunciada, alcanzando una supervivencia de 70% (IC 95%: 62.9% – 77.7%), lo que indica que aproximadamente el 30% de las pacientes había fallecido en ese momento.

A los 24 meses, la supervivencia global fue de 51,4% (IC 95%: 43.4% – 59.4%), lo que refleja que cerca de la mitad de las pacientes permanecía con vida a los dos años de seguimiento. Posteriormente, la curva se estabilizó, sin registrarse nuevos

eventos entre los 30 y 36 meses, ya que las pacientes restantes continuaron con vida hasta el final del periodo de seguimiento. Por último, a los 36 meses la probabilidad de supervivencia fue del 50.7% (IC 95%: 42.7% – 58.7%).

Tabla 5. Estimación Kaplan–Meier de Supervivencia Global con SE e IC95% (N=148)

Tiempo (Meses)	N en Riesgo	Eventos Acumulados	Censuras Acumuladas	Supervivencia S(t)	SE (Greenwood)	IC 95% S(t)
12	145	3	0	0.980	0.012	(0.956 – 1.000)
24	76	72	0	0.514	0.041	(0.434 – 0.594)
36	75	73	75	0.507	0.041	(0.427 – 0.587)

Notas:

t₀ (tiempo cero): Inicio del tratamiento combinado con el anticuerpo monoclonal bevacizumab más quimioterapia adyuvante.

Evento (SG): Muerte por cualquier causa verificada mediante el SINADEF o la historia clínica.

Censura: Última fecha con información sin evento (último control registrado en historia clínica) o fecha de corte si completó los 3 años de seguimiento.

SE: Error estándar por Greenwood.

IC95%: Método lineal basado en la aproximación de Greenwood $\pm 1.96 \times \text{SE}$.

Fecha de corte del seguimiento: 31/12/2025.

La Tabla 5 muestra la estimación de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG) a los 3 años en la muestra evaluada (N=148). A los 12 meses, la probabilidad estimada de supervivencia global fue de 98% (SE= 0.012; IC 95%: 0.956 – 1.000), lo que indica que casi la totalidad de los pacientes permanecían vivos durante el primer año de seguimiento. A los 24 meses, la SG disminuyó a 51.4% (SE=0.041; IC 95%: 0.434 – 0.594). Finalmente, a los 36 meses, la estimación de supervivencia global fue de 50.7%(SE=0.041; IC 95%: 0.427 – 0.587), manteniéndose prácticamente estable respecto a los 24 meses. Así mismo, no ocurrieron nuevas muertes y las 75 pacientes restantes en riesgo fueron clasificadas como casos censurados por fin de estudio (pacientes que se mantuvieron con vida al término del periodo de observación de la investigación).

Tabla 6. Efectos secundarios asociados al tratamiento en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S”, 2019–2023

Efectos secundarios	Ninguno		Grado 1-2		Grado 3-4		Total
	N	%	N	%	N	%	
Neutropenia	68	45.9%	41	27.7%	39	26.4%	148
Sangrado	112	75.7%	35	23.6%	1	0.7%	148
Trombocitopenia	124	83.8%	17	11.5%	7	4.7%	148
Hipertensión arterial	133	89.9%	14	9.5%	1	0.7%	148
Evento tromboembólico venoso	135	91.2%	7	4.7%	6	4.1%	148
Evento tromboembólico arterial	141	95.3%	4	2.7%	3	2.0%	148
Proteinuria	142	95.9%	6	4.1%	0	0.0%	148
Absceso/fistula	146	98.6%	1	0.7%	1	0.7%	148
Perforación gastrointestinal	147	99.3%	0	0.0%	1	0.7%	148
Falla cardiaca congestiva	148	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	148

La tabla 6 muestra que la mayoría de los eventos fueron de baja gravedad (Grado 1–2) o no ocurrieron. La neutropenia fue el evento adverso más frecuente, afectando a más de la mitad de las pacientes (54.1%), y con una proporción considerable de casos severos (26.4%). En contraste, los eventos hemorrágicos severos fueron poco comunes (0.7%). La trombocitopenia se presentó en el 16.2% de los casos, con un 4.7% de toxicidad grado 3–4. Entre las toxicidades relacionadas a bevacizumab, los eventos tromboembólicos venosos mostraron una prevalencia baja, con 4.7% grado 1–2 y 4.1% grado 3–4. De forma similar, los eventos tromboembólicos arteriales fueron poco frecuentes, con 2.7% en grado 1–2 y 2.0% en grado 3–4. La proteinuria también fue infrecuente (4.1%), sin registrarse casos graves. Dentro de las complicaciones severas menos comunes se identificaron los abscesos/fístulas (0.7% grado 3–4), la perforación gastrointestinal (0.7% grado 3–4) y la falla cardiaca congestiva, que no presentó ningún caso registrado.

Tabla 7. Asociación bivariado entre los datos generales y la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S”, 2019-2023

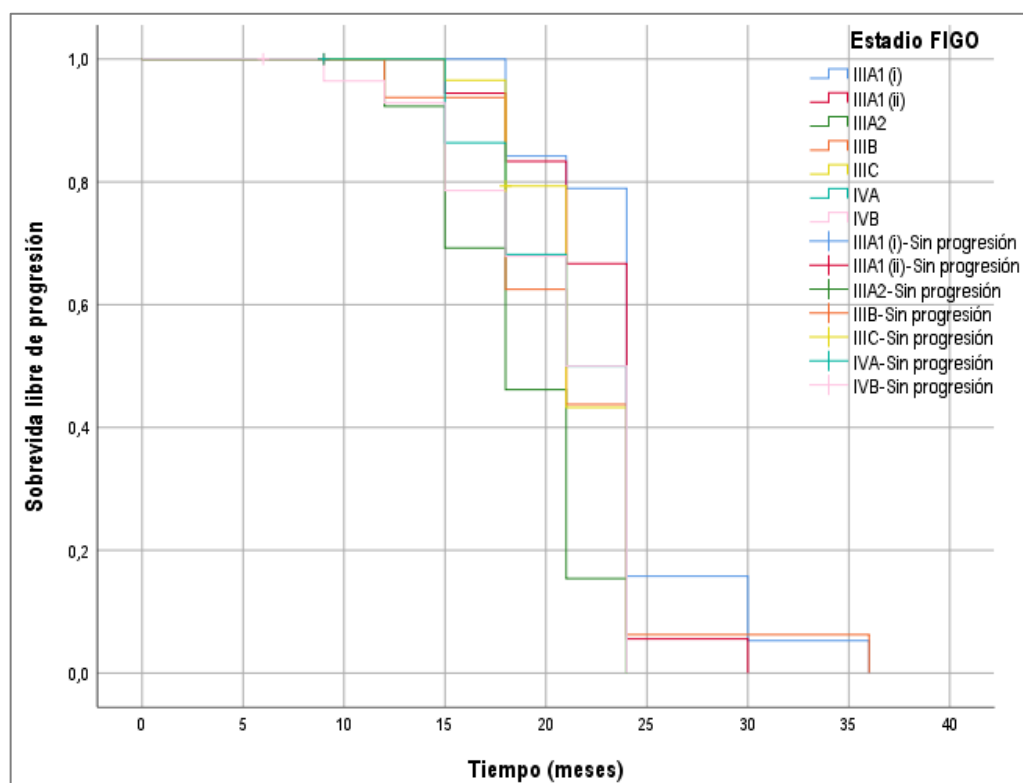
Datos generales	HR	IC95%(HR)	P
Edad			
18 - 29 años	Ref.		
30 - 59 años	1.278	0.808-2.023	0.294
≥60 años	1.167	0.711-1.914	0.541
Índice de masa corporal			
Normal	Ref.		
Infrapeso	0.641	0.088-4.649	0.660
Sobrepeso	0.934	0.592-1.474	0.769
Obesidad I	1.007	0.684-1.480	0.973
Obesidad II	0.874	0.272-2.811	0.821
Subtipo histológico			
Seroso alto grado	Ref.		
Seroso bajo grado	0.980	0.551-1.742	0.944
Endometrioide	1.356	0.822-2.237	0.233
Mucinoso	0.864	0.560-1.333	0.510
Células claras	1.076	0.642-1.804	0.781
Estadio FIGO			
IIIA1(i)	Ref.		
IIIA1(ii)	1.227	0.640-2.350	0.538
IIIA2	2.902	1.409-5.976	0.004
IIIB	1.479	0.758-2.887	0.251
IIIC	1.583	0.872-2.874	0.131
IVA	1.567	0.838-2.928	0.160
IVB	1.604	0.885-2.908	0.119

HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de confianza al 95%. Valores estimados mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox.

De acuerdo a la tabla 7, en el análisis bivariado, la mayoría de las variables sociodemográficas y clínicas no mostraron asociación significativa con la supervivencia libre de progresión. En relación con el **estadio FIGO**, varios estadios mostraron un aumento del riesgo de progresión, aunque sin significancia estadística. Sin embargo, el estadio IIIA2 fue el único estadio clínico asociado

significativamente con menor SLP, registrando un incremento del riesgo casi triplicado respecto al estadio IIIA1(i) (HR: 2.902; IC95%: 1.409–5.976; $p=0.004$).

Gráfico 3. Curva de Supervivencia Libre de Progresión según estadio FIGO de los pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S”, 2019-2023



Los casos “Sin progresión” son pacientes cuyo seguimiento terminó sin evidenciar progresión.
Prueba Log-Rank: $p = 0.004$

El gráfico 3 muestra que en el **estadio IIIA1(i)**, la proporción de pacientes libres de progresión se mantuvo elevada en los primeros meses. Posteriormente, se observó un descenso marcado del 15.8% (IC 95%: 0% – 32.3%) a los 24 meses, hasta no registrarse pacientes libres de progresión a los 36 meses (IC 95%: 0% – 0%). En el **estadio IIIA1(ii)**, la proporción de pacientes libres de progresión fue el 100% (IC 95%: 100% – 100%) a los 12 meses. Posteriormente fue disminuyendo, seguida de una caída más marcada hasta 5.6% (IC 95%: 0% – 16.2%) a los 24 meses, sin registrarse pacientes libres de progresión a los 36 meses (IC 95%: 0% –

0%). En el **estadio IIIA2**, la proporción de pacientes libres de progresión disminuyó de forma más temprana, pasando del 92.3% (IC 95%: 77.8% – 100%) a los 12 meses a 46.2% (IC 95%: 19.2% – 73.2%) a los 18 meses, que fue descendiendo hasta no registrarse pacientes libres de progresión a los 24 meses (IC 95%: 0% – 0%) lo que sugiere un menor tiempo libre de progresión en comparación con los estadios previos. En el **estadio IIIB**, la proporción de pacientes libres de progresión se mantuvo relativamente estable durante los primeros 15 meses. Posteriormente, disminuyó siendo a los 24 meses el 6.3% (IC 95%: 0% – 18.3%) y a los 36 meses (IC 95%: 0% – 0%) no se registraron pacientes libres de progresión. El **estadio IIIC** presentó una caída sostenida pero más tardía. La proporción de pacientes libres de progresión fue del 100% (IC 95%: 100% – 100%) a los 12 meses; posteriormente, disminuyó hasta no registrarse pacientes libres de progresión a los 24 meses (IC 95%: 0% – 0%). En el **estadio IVA**, la supervivencia libre de progresión mostró un descenso progresivo a lo largo del tiempo; pasando de un 100% (IC 95%: 100% – 100%) a los 12 meses al 68.2% (IC 95%: 48.8% – 87.6%) a los 18 meses y 0% (IC 95%: 0% – 0%) a los 24 meses de seguimiento. Finalmente, el **estadio IVB** la proporción de pacientes libres de progresión mostró una disminución progresiva desde etapas tempranas, 92.9% (IC 95%: 83.3% – 100%) a los 12 meses con posterior descenso a 67.9% (IC 95%: 50.7% – 85.1%) a los 18 meses hasta no registrarse pacientes libres de progresión a los 24 meses (IC 95%: 0% – 0%). En **conjunto**, las curvas evidencian que la SLP disminuye conforme avanza el estadio FIGO, con IIIA1(i) mostrando el tiempo libre de progresión más prolongado y estadios como IIIA2, IIIB, IVA y IVB alcanzando valores cercanos a cero alrededor o antes de los 24 meses. La prueba Log-Rank

(p=0.004) confirmó que estas diferencias entre los estadios FIGO son estadísticamente significativas.

Tabla 8. Asociación bivariado entre los datos generales y la supervivencia global en pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S”, 2019-2023

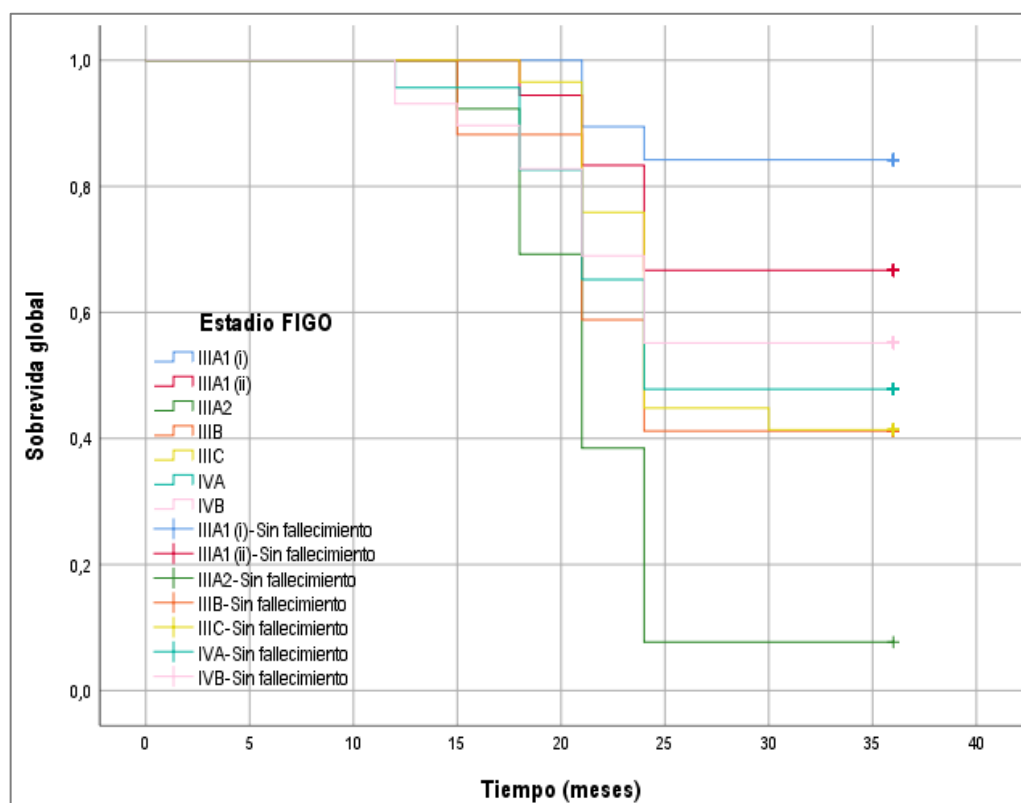
Datos generales	HR	IC95%(HR)	P
Edad			
18 - 29 años	Ref.		
30 - 59 años	1.725	0.842-3.534	0.136
≥60 años	1.259	0.573-2.766	0.566
Índice de masa corporal			
Normal	Ref.		
Infrapeso	-	-	-
Sobrepeso	0.959	0.498-1.849	0.901
Obesidad I	1.198	0.702-2.042	0.507
Obesidad II	0.689	0.093-5.109	0.715
Subtipo histológico			
Seroso alto grado	Ref.		
Seroso bajo grado	1.017	0.443-2.336	0.969
Endometrioide	1.506	0.801-2.832	0.204
Mucinoso	0.777	0.407-1.481	0.443
Células claras	0.995	0.481-2.055	0.988
Estadio FIGO			
IIIA1(i)	Ref.		
IIIA1(ii)	2.231	0.558-8.922	0.256
IIIA2	9.491	2.671-33.721	0.001
IIIB	4.744	1.305-17.250	0.018
IIIC	4.073	1.193-13.901	0.025
IVA	4.105	1.158-14.550	0.029
IVB	3.473	0.990-12.189	0.052

HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de confianza al 95%. Valores estimados mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox.

De acuerdo con la tabla 8, en el análisis bivariado, las variables edad, índice de masa corporal y subtipo histológico no mostraron asociación significativa con la

supervivencia global ($p > 0.05$). Por el contrario, el **estadio FIGO** mostró una asociación significativa con la supervivencia global. Los estadios IIIA2, IIIB, IIIC y IVA presentaron mayor riesgo de mortalidad en comparación con el estadio IIIA1(i), con HR que oscilaron entre 4.105 y 9.491, con significancia estadística ($p < 0.05$). En particular, el estadio IIIA2 evidenció el mayor riesgo de mortalidad (HR: 9.491, IC95% 2.67-33.7 $p = 0.001$). El estadio IVB mostró un riesgo incrementado (HR: 3.473, IC95% 0.99-12.18 $p = 0.052$) pero sin significancia estadística.

Gráfico 4. Curva de Supervivencia Global según estadio FIGO de los pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Nacional PNP “L.N.S”, 2019-2023



Los casos “Sin fallecimiento” son pacientes que permanecieron vivas al cierre del seguimiento.
Prueba Log-Rank: $p < 0.001$

El gráfico 4 muestra que, en el **estadio IIIA1(i)**, la supervivencia se mantuvo elevada durante el seguimiento, con una proporción de pacientes vivas de 84.2% (IC 95%: 67.7% – 100%) a los 24 meses, sin registrarse nuevos eventos posteriores, por lo que las pacientes restantes permanecieron vivas hasta los 36 meses (84.2%; IC 95%: 67.7% – 100%); siendo este grupo en donde se evidenció uno de los mejores desempeños de supervivencia. De manera similar, el **estadio IIIA1(ii)**, la supervivencia con una proporción de pacientes vivas del 100% (IC 95%: 100% – 100%) a los 12 meses, que disminuyó al 66.7% (IC 95%: 44.9% – 88.5%) a los 24

meses, sin registrarse nuevos eventos posteriores y con los casos restantes representando a pacientes que no fallecieron hasta el cierre del seguimiento. Su patrón fue comparable al del estadio IIIA1(i), aunque con un descenso ligeramente más marcado. En contraste, el **estadio IIIA2** mostró una caída más acelerada, pasando del 100% (IC 95%: 100% – 100%) a los 12 meses a 7.7% (IC 95%: 0% – 22.2%) a los 24 meses y a los 36 meses el 7.7% (IC 95%: 0% – 22.2%). En el **estadio IIIB** la supervivencia fue intermedia, con una proporción de pacientes vivas del 100% (IC 95%: 100% – 100%) a los 12 meses y 41,2% (IC 95%: 17.9% – 64.5%) a los 24 meses. Posteriormente, no se registraron nuevos eventos, permaneciendo vivas las pacientes hasta los 36 meses (41.2%; IC 95%: 17.9% – 64.5%), lo que refleja un descenso progresivo menos abrupto que el observado en el estadio IIIA2. El **estadio IIIC**, que agrupó el mayor número de pacientes, evidenció un descenso gradual manteniéndose inicialmente alta, siendo a los 12 meses el 100% (IC 95%: 100% – 100%) y posteriormente, se redujo a 44.8% (IC 95%: 26.8% – 62.8%) a los 24 meses y 41.4% (IC 95%: 23.6% – 59.2%) a los 36 meses. En el **estadio IVA**, la supervivencia fue inicialmente de 95,7% (IC 95%: 87.3% – 100%) a los 12 meses, pero mostró un descenso progresivo llegando al 47.8% (IC 95%: 27.5% – 68.1%) de pacientes vivas a los 24 meses. Posteriormente, no se registraron nuevos eventos, por lo que las pacientes restantes permanecieron vivas hasta los 36 meses (47.8%; IC 95%: 27.5% – 68.1%). Finalmente, en el **estadio IVB** la supervivencia mostró uno de los descensos más continuos, pasando de 93.1% (IC 95%: 83.9% – 100%) a los 12 meses, 55.2% (IC 95%: 37.2% – 73.2%) a los 24 meses, cifra que se mantuvo hasta los 36 meses. Este patrón confirma un pronóstico menos favorable para este estadio avanzado. En **conjunto**, se observa

que los estadios IIIA1(i) y IIIA1(ii) mostraron las supervivencias más prolongadas, mientras que IIIA2 e IVB evidenciaron descensos más tempranos y pronunciados, coherentes con la progresión de la enfermedad y su impacto en la supervivencia global. La prueba Log-Rank ($p < 0.001$) demostró que estas diferencias entre las curvas son estadísticamente significativas.

IV. DISCUSIÓN

Se evaluaron 148 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, la mayoría con subtipo histológico seroso de alto grado (37.2%), estadio FIGO III (64.9%). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 3 años fue de 24 meses (IC95%: 23.7 – 24.3), resultado similar al reportado en el estudio de cohorte retrospectiva de Lema-Medina et al. (31), quienes encontraron una mediana de 18 meses para la SLP en pacientes colombianos con cáncer de ovario avanzado que recibieron quimioterapia y bevacizumab. Siguiendo el mismo diseño metodológico, Conic et al. (12), en Serbia, determinaron que la mediana de SLP fue de 20 meses en pacientes con cáncer de ovario avanzado en tratamiento con bevacizumab y quimioterapia, mientras que Sumano (32) informó una mediana de 8.5 en pacientes mexicanos con cáncer epitelial de ovario en etapa avanzada, que recibieron el esquema mencionado. En Perú no existen investigaciones elaboradas bajo el mismo enfoque metodológico; no obstante, el Seguro Social de Salud (EsSalud)(33) sugirió que el bevacizumab en combinación con la quimioterapia es beneficiosa en términos de SLP, pero un dictamen previo del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación advirtió que este tipo de resultado no puede reemplazar a otros desenlaces importantes como la supervivencia global y calidad de vida de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial en estadio IIIB y IIIC. Este escenario varía, cuando se combina el bevacizumab con esquema de quimioterapia que no contienen platino, dado que ofrece un beneficio en comparación de la quimioterapia sola. Ello probablemente se asocia a la posición del platino como pilar del tratamiento del cáncer de ovario que le otorga mayor tasa

de respuesta tumoral y control de la enfermedad, así como a la incapacidad del bevacizumab para eliminar por sí solo las células tumorales (34).

En síntesis, los resultados sugieren que el tratamiento combinado logra un control estable de la enfermedad durante los primeros años posteriores al diagnóstico, hallazgos consistentes con la literatura internacional. Esta concordancia evidencia la eficacia del bevacizumab para controlar y así retrasar la progresión tumoral, particularmente en pacientes en estadios avanzados.

Desde el punto de vista inmuno biológico, los resultados observados se podrían explicar, por el efecto inmunomodulador del bevacizumab cuando se utiliza en combinación con quimioterapia. Este anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) no solo inhibe la angiogénesis tumoral, sino que también favorece a una mayor infiltración de células inmunitarias en el microambiente tumoral. Este microambiente tumoral está compuesto por células tumorales, células inmunitarias, estroma y una red vascular donde la interacción entre inflamación crónica y angiogénesis favorece el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica. Asimismo, la inhibición del VEGF se ha asociado con la reducción de mecanismos de inmunosupresión, como la disminución de células T reguladoras y células supresoras derivadas de precursores mieloides (MDSC), potenciando así la respuesta inmune antitumoral. (14)

Por lo tanto, la acción del bevacizumab sobre el VEGF podría, revertir parcialmente estas condiciones, induciendo una mejora en la perfusión tumoral y facilitando la infiltración de linfocitos T citotóxicos. Así mismo, al reducir la hipoxia tumoral, factor clave en la activación de vías proinflamatorias y proangiogenicas, podría contribuir a disminuir la agresividad biológica del tumor. En este contexto, el

bevacizumab podría generar un efecto sinérgico, al facilitar tanto la acción citotóxica directa sobre las células tumorales como la modulación del eje inflamación- angiogénesis- inmunidad, lo que contribuiría a un mejor control de la enfermedad y al retraso en la progresión tumoral observados en este estudio.

Así mismo, se evidencio en nuestro estudio una mediana de supervivencia global no alcanzada en pacientes con tratamiento combinado de anticuerpo monoclonal bevacizumab más quimioterapia adyuvante, con una probabilidad de supervivencia a los 36 meses de un 50.7% (IC 95%: 42.7% – 58.7%).

De forma parecida, Lema-Medina et al. (31) informaron que la mediana supervivencia global fue de 37 meses en pacientes colombianos que recibieron quimioterapia con bevacizumab. A su vez, notificaron 22 muertes al final del seguimiento, lo que representa el 44.9% de los casos. En contraste EsSalud (33), no identificó una mejora en la supervivencia global al añadir el bevacizumab a la quimioterapia sistémica, con alto grado de incertidumbre en relación riesgo/beneficio de pacientes con cáncer de ovario en estadio IIIB y IIIC sometidos a cirugía de cito reducción.

En este apartado, los resultados reflejan el comportamiento clínico agresivo del cáncer de ovario, aún cuando se utiliza terapia dirigida. Aunque se puede estimar que los resultados de esta investigación son ligeramente menores a las reportadas en estudios internacionales, la tendencia es consistente, pero no definitiva.

Por otro lado, el principal efecto secundario del bevacizumab con quimioterapia adyuvante fue la neutropenia, que reportó una frecuencia de 27.7% en pacientes G

1-2 (41 casos) y de 26.4% Grado 3-4 (39 casos). La mayoría de las investigaciones observacionales y de cohorte retrospectiva evidenciaron una menor cantidad de eventos adversos, lo que se subyuga a la administración y contexto clínico y social. Se hace mención el estudio taiwanés en la cual Chen et al. (35), reporta solo 4 pacientes con cáncer de ovario que recibieron tratamiento basado en el bevacizumab combinado con primera quimioterapia adyuvante y 2 con bevacizumab combinado con quimioterapia neoadyuvante presentaron neutropenia febril. Lo mismo ocurrió en el estudio de Junsik et al. (36), donde la neutropenia febril grado ≥ 3 (6.35%) fue uno de los eventos adversos más frecuentes, pero ínfimos (1 caso) en pacientes coreanas con cáncer de ovario. Así mismo, Mora et al. (37) en su estudio procedente de Colombia posicionaron a la neutropenia como la principal causa de toxicidad hematológica en pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados, con un caso representado por el 2.2%. Este fue manejado de forma expectante con resolución espontánea.

En este contexto, la evidencia en un ámbito más real cobra especial relevancia, ya que permitió estimar en un escenario clínico; donde incluía: pacientes con comorbilidades y con variabilidad en la adherencia al tratamiento entre otros, un mayor número de eventos adversos reportados como poco frecuentes no siempre captados en estudios experimentales, tal como la neutropenia.

La SLP a los 3 años según edad fue menor en pacientes entre 30 a 59 años. Aunque la diferencia entre grupos no fue significativa, este resultado sugiere que la edad por si sola no modifica de forma relevante la respuesta al tratamiento combinado.

De la misma manera, en el presente estudio, en relación con el índice de masa corporal (IMC) y la supervivencia libre de enfermedad no hubo significancia estadística. Si bien el IMC ha sido ampliamente utilizado en la práctica clínica como indicador del estado nutricional, su capacidad para reflejar la complejidad metabólica e inmunológica del huésped es limitada. Estudios previos, como los de Nagle et al. (24), han sugerido una posible asociación entre el IMC y el pronóstico clínico; sin embargo, la evidencia es inconsistente y, en muchos casos, contradictoria. Esta variabilidad podría explicarse por diferencias metodológicas, sesgos de selección e incluso heterogeneidad tumoral.

En relación con el tratamiento, dado que el bevacizumab actúa inhibiendo la vía del VEGF, se esperaba que pacientes con mayor actividad angiogénica —como aquellos con obesidad— pudieran beneficiarse de manera diferencial; sin embargo, la ausencia de asociación en nuestros resultados sugiere que la interacción entre el estado metabólico del paciente y la eficacia de terapia anti angiogénica no es lineal. Según el tipo histológico endometrioides y de células claras presentaron una menor supervivencia. Este hallazgo resulta coherente con la literatura pues se reconoce que dichos subtipos poseen un comportamiento menos favorable. (38,39).

Mientras que en SLP según estadio FIGO, se observó que pacientes con mayor estadio mostraron mayor riesgo de progresión y solo el estadio IIIA2 presentó una significancia estadística, con un riesgo casi 3 veces mayor de progresión.

La falta de significancia estadística podría explicarse por el tamaño reducido de la muestra en cada subgrupo y la variabilidad clínica de pacientes ya que algunos pacientes tienen enfermedad muy avanzada y otros tienen menor carga tumoral o

mejor respuesta, lo que limita el poder estadístico para detectar diferencias, a pesar de su reconocido peor pronóstico.

Finalmente, variables como la edad, el índice de masa corporal (IMC) y el subtipo histológico no mostraron una significancia estadística con la supervivencia global. Estos hallazgos sugieren que, en esta cohorte, dichos factores no constituyen determinantes independientes del pronóstico, lo cual coincide con reportes previos que cuestionan el valor del IMC y de algunas características demográficas como predictores robustos en oncología.

En contraste, el estadio FIGO sí evidenció una asociación significativa con la supervivencia global, observándose un mayor riesgo de muerte en los estadios avanzados (IIIA2, IIIB, IIIC y IVA).

Limitaciones:

A pesar de los resultados obtenidos, esta investigación presentó algunas limitaciones inherentes a su diseño metodológico. En primer lugar, al basarse en una revisión de historias clínicas, la calidad y completa información dependió de la documentación existente, lo que pudo generar datos incompletos o inconsistentes; para reducir este riesgo se realizó un control de la calidad de los datos previo análisis estadístico. Otra limitación importante fue la ausencia de un grupo de comparación. Al tratarse de una cohorte única, no fue posible establecer con certeza que los resultados observados en supervivencia y seguridad se deban exclusivamente a la adición de bevacizumab, limitando así la capacidad de establecer relaciones causales directas y la generalización de los hallazgos a poblaciones distintas.

V. CONCLUSIONES

-El tratamiento combinado de bevacizumab más quimioterapia adyuvante mostró una supervivencia aceptable y un perfil de seguridad manejable en pacientes con cáncer de ovario.

-La mediana de supervivencia libre de progresión a 3 años fue de 24 meses con el tratamiento combinado de quimioterapia y bevacizumab, lo que sugiere un adecuado control de la enfermedad en los primeros años, en concordancia con reportes internacionales.

-La supervivencia global no fue alcanzada a los 3 años de seguimiento, lo que indicaría una proporción importante de pacientes vivos al cierre del estudio, aunque el beneficio en este desenlace permanece incierto y variable entre estudios.

-La mayoría de los efectos secundarios fueron de baja gravedad, predominando neutropenia en grados leves a moderados, con baja frecuencia de toxicidades graves, destacando la relevancia del monitoreo en escenarios clínicos reales, donde la frecuencia de toxicidades puede diferir de la reportada en estudios experimentales.

-Edad, IMC y subtipo histológico: no mostraron influencia significativa en supervivencia libre de progresión, ni en supervivencia global. Sin embargo, según estadio FIGO: sí se asoció con mayor riesgo de progresión y mortalidad; siendo los estadios avanzados (IIIB, IIIC, IVA) quienes presentaron descensos más tempranos y pronunciados en las curvas Kaplan–Meier.

VI. RECOMENDACIONES

Implementar un registro prospectivo de pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia, donde se documente de forma sistemática la supervivencia, progresión de la enfermedad y eventos adversos, para mejorar la calidad de los datos y permitir un seguimiento más preciso.

Establecer controles periódicos estandarizados mediante imágenes y marcadores tumorales, siguiendo protocolos clínicos claros, para detectar precozmente la progresión y así obtener mediciones más precisas de la supervivencia libre de progresión.

Considerar la estratificación de pacientes según edad, subtipo histológico y estadio FIGO al planificar el tratamiento y el seguimiento, lo que permitirá identificar subgrupos de mayor riesgo de progresión y ajustar la terapia de forma personalizada.

Futuras investigaciones debieran ser preferentemente prospectivas, multicéntricas y con grupos de comparación con el objetivo de generar evidencia más robusta y así confirmar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de bevacizumab y quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de ovario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2022. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Females, in 2022. [Internet]. 2022. [citado 18 de marzo de 2025]. Disponible de: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&types=0_1&sexes=2&populations=900&multiple_populations=0&values_position=out&sort_by=value1.
2. Araya A, Paizano G. Cáncer de ovario. Revista Médica Sinergia [Internet]. 2021 [citado 18 de marzo de 2025]; 6(7): 1-8. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i7.690>.
3. Ramirez P, Salvo G. Cáncer de ovario, trompa uterina y peritoneo. [Internet]. 2023. [citado 18 de marzo de 2025] Disponible de: <https://www.msmanuals.com/es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/tumores-ginecol%C3%B3gicos/c%C3%A1ncer-de-ovario-trompa-uterina-y-peritoneo>.
4. Gangonells M, Giménez-Bonafé P. Nuevos tratamientos para el cáncer de ovario quimio resistente: una revisión sistemática. Revisión en cáncer [Internet]. 2024 [citado 24 de marzo de 2025]; 38(5): 221-237. <http://dx.doi.org/10.20960/revcancer.00086>.
5. American Cancer Society. Terapia de medicamentos dirigidos para el cáncer de ovario. [Internet]. 2022. [citado 18 de marzo de 2025]. Disponible de: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-ovario/tratamiento/terapia-dirigida.html#:~:text=con%20otras%20c%C3%A9lulas,-Bevacizumab,cada%20%20a%20%20semanas>.
6. Liolis E, Mulita F, Koutras A, Makatsoris T, Sivolapenko G. Exploring Bevacizumab's Role in Gynecological Cancers: An Up-to-Date Narrative Review Focusing on Ovarian Cancer. Mater Sociomed. [Internet]. 2024. [citado 18 de marzo de 2025]; 36(4): 268-279. <https://doi.org/10.5455/msm.2024.36.268-279>.
7. Fagotti A, Ferrandina M, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani FGV, Margariti P, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2020 [citado 14 de abril de 2025]; 30(11):1657-1664. Disponible de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33028623/>.
8. Vergote I, Tropé C, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian

- cancer. N Engl J Med [Internet]. 2010 [citado 14 de abril de 2025]; 63(10):943-953. Disponible de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818904/>.
9. Conic I, Nedovic B, Zicadinovic R, Petric A, Stojnev S, Petrovic I, et al. Analysis of progression-free and overall survival in ovarian cancer: Bevacizumab treatment outcomes using historical cohort. An International Journal of Pharmaceutical Sciences. [Internet]. 2024. [citado 18 de marzo de 2025]; 79(9): 195-201. <https://doi.org/10.1691/ph.2024.4570>.
 10. Perren T, Swart A, Pfisterer J, Ledermann J, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2011[citado 14 de abril de 2025]; 365: 2484-2496. Disponible de: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1103799?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov.
 11. Tewari K, Burger R, Enserro D, Norquist B, Swisher E, Brady M, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2019 [citado 14 de abril de 2025]; 37(26):2317-2328. Disponible de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6879307/>.
 12. Conic I, Nedovic B, Stojnev S, Todorovska I, Dimitrijevic A, Krstic M, et al. Bevacizumab with Chemotherapy as a First-Line Treatment for Advanced Ovarian Cancer in a Serbian Cohort. Medicina (Kaunas). [Internet]. 2022. [citado 18 de marzo de 2025]; 58(5): 1-7. <https://doi.org/10.3390/medicina58050607>
 13. García Y, Ferré A, Mendiola C, Barretina-Ginesta M, Gaba I, Santaballa A, et al. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer [Internet]. 2018 [citado 14 de abril de 2025]; 29(6):1050-1056. Disponible de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1048891X24002330>.
 14. Oza A, Cook A, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann J, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol [internet]. 2015[citado 14 de abril de 2025]; 16(8):928-936. Disponible de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4648090/>.
 15. Cummings M, Nicolais O, Shahin M. Surgery in Advanced Ovary Cancer: Primary versus Interval Cytoreduction. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2022 [citado 11 de abril de 2025]; 12(4):988. Disponible de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9026414/>.

16. Blanes A, Lago V, Pérez R, Belloch V, Montoliu G, Padilla-Iserte P, et al. Residual Tumour at CT Scan Based on Radiologic Peritoneal Carcinomatosis Index After Optimal Cytoreduction in Advanced Ovarian Cancer: A True Prognostic Factor. *Cancers* [Internet]. 2025 [citado 11 de abril de 2025]; 17(5). <https://doi.org/10.3390/cancers17050746>.
17. Pinto P, Burgetova A, Cibula D, Haldorsen I, Indrielle-Kelly T, Fischerova D. Prediction of Surgical Outcome in Advanced Ovarian Cancer by Imaging and Laparoscopy: A Narrative Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 [citado 14 de abril de 2025]; 15(6):1904. Disponible de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10047411/>.
18. Pinto P, Burgetova A, Cibula D, Haldorsen I, Indrielle-Kelly T, Fischerova D. Prediction of Surgical Outcome in Advanced Ovarian Cancer by Imaging and Laparoscopy: A Narrative Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 [citado 14 de abril de 2025]; 15(6):1904. Disponible de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10047411/>.
19. Safra T, Waissengrin B, Levy T, Leidner E, Meroze R, Matcyeysky D, et al. Weekly Carboplatin and Paclitaxel: A Retrospective Comparison with the Three-Weekly Schedule in First-Line Treatment of Ovarian Cancer. *Oncologist* [Internet]. 2021 [citado 14 de abril de 2025]; 26(1): 30-39. Disponible de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7794189/>.
20. Wang E, Wei C, Liu S, Lee S, Shehayeb S, Glaser S, et al. Frontline Management of Epithelial Ovarian Cancer—Combining Clinical Expertise with Community Practice Collaboration and Cutting-Edge Research. *J Clin Med.* [Internet]. 2020. [citado 18 de marzo de 2025]; 9(9): 1-16. <https://doi.org/10.3390/jcm9092830>.
21. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento de los tumores de células germinativas del ovario (PDQ®)—Versión para pacientes. [Internet]. 2022. [citado 18 de marzo de 2025] Disponible de: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/ovario/paciente/tratamiento-celulas-germinativas-ovario-pdq#:~:text=los%20ensayos%20cl%C3%ADnicos.-,Tratamiento%20de%20los%20tumores%20de%20c%C3%A9lulas%20germinativas%20del>.
22. Mao C, Seow K, Chen K. The Utilization of Bevacizumab in Patients with Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review of the Mechanisms and Effects. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado 14 de abril de 2025]; 23(13):6911. Disponible de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9266930/>.

23. del Campo J. Cáncer de ovario. [Internet]. 2022 [citado 18 de marzo de 2025] Disponible de: <https://seom.org/160-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%BAblico%20-%20Patolog%C3%ADas/C%C3%A1ncer%20de%20ovario>.
24. Nagle CM, Dixon SC, Jensen A, et al. Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *British Journal of Cancer*. 2015;113(5):817–826. Disponible de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4559823/pdf/bjc2015245a.pdf>
25. Huynh PM, Wang F, An YA. Hypoxia signaling in the adipose tissue. *J Mol Cell Biol* [Internet]. 2025;16(8). Disponible de: <https://academic.oup.com/jmcb/article/16/8/mjae039/7810265>
26. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* [Internet]. 2009 [citado 11 de abril de 2025]; 45:228-247. Disponible de: <https://project.eortc.org/recist/wp-content/uploads/sites/4/2015/03/RECISTGuidelines.pdf>.
27. Costelloe C, Chuang H, Madewell J, Ueno N. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer* [Internet]. 2010 [citado 11 de abril de 2025]; 1:80-92. Disponible de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2938069/>.
28. Antolinos E, Michael A, Salgado A, Gonzáles A, Herrero M, Sempere C, et al. CRITERIOS RECIST 1.1: Actualización y Análisis. *Seram* [Internet]. 2022 [citado 11 de abril de 2025]; 1(1). Disponible de: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/8629>.
29. Charkchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong F, Narod S, Akbari M. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 [citado 11 de abril de 2025]; 12(12): 3730. Disponible de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7763876/>.
30. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 6.0* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2024. Disponible de: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
31. Lema-Medina M, Preciado-Franco B, Morán-Ortiz D, Luján-Piedrahita M, Egurrola-Pedraza J, Lerna-Calidonio, C. Overall survival and progression-free survival in patients with advanced ovarian cancer in the bevacizumab era: Experience in an oncology center in Medellín – Colombia. *Rev Col Hematol Oncol* [Internet]. 2020 [citado 21 de enero de 2026]; 7(2): 18-25. Disponible de: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/77/351>.

32. Sumano E. Supervivencia global en cáncer epitelial de ovario etapa avanzado: Evaluación de una cohorte histórica en el hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI [Tesis de Especialidad en Internet]. 2022 [citado 21 de enero de 2026]. México: Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible de: <https://ru.dgb.unam.mx/server/api/core/bitstreams/7f88bd2a-0c47-45dd-a1ad-af1f6522c774/content>

33. Instituto De Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N.º 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 Eficacia y seguridad de bevacizumab más quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes adultas con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial estadio clínico IIIB y IIIC operadas [Internet]. Lima: Seguro Social de Salud; 2019 [citado 21 de enero de 2026]. Disponible de: https://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/directivas/DICT_004_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2019.pdf

34. Instituto De Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N.º 040-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 Seguridad y eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapias que no contengan platino en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario metastásico [Internet]. Lima: Seguro Social de Salud; 2016 [citado 21 de enero de 2026]. Disponible de: https://repositorio.essalud.gob.pe/bitstream/handle/20.500.12959/2448/DICT_%20040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y

35. Chen W, Qiu J, Lai C, Huang H, Lin H, Chen M, Chou H, Huang K, Cahng T. Outcomes and prognoses of patients with ovarian cancer using bevacizumab: 6-year experience in a tertiary care hospital of northern Taiwan. Plos One [Internet]. 2017 [citado 21 de enero de 2026]; 12(5): e0175703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175703>

36. Park J, Jin K, Ji E, Kim S, Wun S, Kim Y, Lee J. A Single-Center, Retrospective Study of Bevacizumab-Containing Neoadjuvant Chemotherapy followed by Interval Debulking Surgery for Ovarian Cancer. Yonsei Med J [Internet]. 2020 [citado 21 de enero de 2026]; 61(4): 284-290. <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.4.284>

37. Mora E, Ordoñez M, Luna J, Casanova R. Quimioterapia adyuvante en cáncer epitelial de ovario en cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados estadios avanzad. REPERT MED CIR.[Internet]. 2023 [citado 21 de enero de 2026]; 32(3): 228-234. Disponible de: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1228/2088>

38. Asociación Médica Argentina, Academia Argentina de Cirugía, Sociedad Argentina de Citología, Asociación Argentina de Cirugía. Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Endometrio. Junio de 2016 Inter-Society National Consensus on Endometrial Cancer. June 2016 [Internet]. 2017 [citado 20 de noviembre de 2025]; 81(3):242-255. Disponible de: https://www.socargcancer.org.ar/consensos/2016_inter_soc_cancer_endometrio.pdf
39. Makker V, Mackay H, Ray-Coquard I, Levine D, Westin S, Aoki D, Oaknin A. Endometrial Cancer [Internet]. 2022 [citado 20 de noviembre de 2025]; 7(1):88. Disponible de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9421940/>