



Análisis de costo-utilidad de la gastrectomía laparoscópica comparada con la gastrectomía abierta para el manejo del paciente con adenocarcinoma gástrico.

Kellyn Geraldyn Alzate Arnera

Alberto Giraldo Caicedo

Monografía requerida para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud, Universidad de Antioquia.

Tutor

Dr. Darío Londoño Trujillo, Internista Neumólogo, Magister Economía de la Salud.

Experto temático

Gilbert Francisco Mateus López, Cirujano oncólogo

Universidad de Antioquia

Facultad de ciencias económicas

Medellín, Antioquia

2021

Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte I.
Grupo de Investigación Economía de la Salud.



Centro de Documentación Economía

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes

Decano/Director: Sergio Iván Restrepo Ochoa

Jefe departamento: Wilman Arturo Gómez Muñoz.

Tabla de contenido

| | |
|--|----|
| Resumen | 7 |
| Abstract | 8 |
| Introducción | 9 |
| 1. Planteamiento del problema | 10 |
| 1.1. antecedentes | 11 |
| 2. Justificación | 13 |
| 3. Objetivos | |
| 3.1. Objetivo general | 14 |
| 3.2. Objetivos específicos | 14 |
| 4. Marco Teórico: | |
| 4.1 Epidemiología | 15 |
| 4.2 <i>Helicobacter pylori</i> y cáncer gástrico | 15 |
| 4.3. Diagnóstico endoscópico | 16 |
| 4.4. Estadificación del cáncer gástrico | 16 |
| 5. Manejo quirúrgico del cáncer gástrico | 18 |
| 6. Metodología | 19 |
| 7. Estudios sobre seguridad y eficacia | 20 |
| 8. Costos | 29 |
| 9. Utilidades | 30 |
| 10. Modelo de decisión | 31 |
| 11. Supuestos del modelo | 32 |
| 12. Valoración de la incertidumbre | 33 |
| 13. Resultados | 34 |
| 14. Limitaciones del modelo | 39 |
| 15. Discusión | 40 |
| 16. Conclusiones | 41 |
| 17. Recomendaciones | 42 |

Lista de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Costo utilidad de la Gastrectomía subtotal laparoscópica..... | 12 |
| Tabla 2. Pregunta formato PICOT..... | 19 |
| Tabla 3. Características generales de los estudios incluidos..... | 23 |
| Tabla 4. Probabilidades de transición..... | 30 |
| Tabla 5. Costos..... | 34 |
| Tabla 6. Análisis de costo utilidad | 34 |
| Tabla 7. Cronograma y presupuesto..... | 45 |

Lista de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Formato PRISMA..... | 22 |
| Figura 2. Evaluación riesgo de sesgo..... | 25 |
| Figura 3. Total de complicaciones posoperatorias. Incluye complicaciones posquirúrgicas mayores, menores y complicaciones médicas. (LDG: Gastrectomía distal laparoscópica. ODG: Gastrectomía distal abierta) | 26 |
| Figura 4. Mortalidad temprana. Muertes en los primeros meses del posoperatorio por complicaciones asociadas a la cirugía..... | 26 |
| Figura 5. Filtraciones de la anastomosis o muñón..... | 27 |
| Figura 6. Absceso o colección intraabdominal..... | 27 |
| Figura 7. Complicaciones pulmonares..... | 27 |
| Figura 8. Transfusiones de glóbulos rojos..... | 28 |
| Figura 9. Tiempo quirúrgico..... | 28 |
| Figura 10. Días de hospitalización..... | 28 |
| Figura 11. Árbol de decisiones | 31 |
| Figura 12. Gráfico de tornado | 35 |
| Figura 13. Curva de umbral..... | 36 |
| Figura 14. Curvas de aceptabilidad..... | 37 |
| Figura 15. Gráfico de dispersión..... | 37 |
| Figura 16. Análisis de sensibilidad determinístico | 38 |
| Figura 17. Análisis de sensibilidad probabilístico | 38 |

Siglas, acrónimos y abreviaturas

| | |
|--------|---|
| ACE: | Análisis de costo-efectividad |
| AVAC | Años de vida ajustado por calidad |
| CA | Cáncer |
| DE | Desviación estándar |
| ECA | Experimentos Clínicos Controlados |
| HR | Hazard ratio |
| Hp | Helicobacter Pylori |
| IC | Intervalo de confianza |
| LDG | Gastrectomía distal laparoscópica |
| ODG | Gastrectomía distal abierta |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PIB | Producto interno bruto |
| QALY | Años de vida ajustado por calidad |
| RCEI | Razón de Costo Efectividad Incremental |
| RR | Riesgo relativo |
| SISMED | Sistema de información de precios de medicamentos |
| UdeA | Universidad de Antioquia |

Resumen

El manejo del cáncer gástrico idealmente se debe hacer en etapas tempranas, es decir la resección submucosa, que es curativa. Pero en nuestro país es muy difícil el diagnóstico de estos pacientes en estado tan temprano y usualmente llegan al servicio de salud en estado más avanzados, en donde el tratamiento es la gastrectomía subtotal o gastrectomía distal. Tradicionalmente las técnicas abiertas se han empleado, pero en las últimas décadas con el desarrollo de las técnicas mínimamente invasivas, la gastrectomía subtotal por laparoscopia se ha posicionado como una buena alternativa, aunque no se han demostrado impactos en la supervivencia a largo plazo, se considera que si puede tener diferencia en los resultados a corto plazo.

Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis para determinar con mayor precisión los desenlaces de interés, pero si hay diferencia significativa cuando se toma el total de las complicaciones, a favor de menores complicaciones con la gastrectomía distal laparoscópica. Teniendo esta información como insumo, sumado a la determinación de costos médicos directos y desde la perspectiva del tercer pagador y con un horizonte temporal de 1 año, se realizó una evaluación de costo utilidad encontrando:

Para un umbral de 1 PIB per cápita para el sistema de salud Colombiano, la gastrectomía subtotal por laparoscopia no es costo útil, La RCEI es de \$66.396.440. Que cuando tomamos como umbral 3 PIB per cápita, tan solo el 30% de las simulaciones se encuentra por debajo de este umbral.

Palabras clave: cáncer gástrico, supervivencia, gastrectomía, metaanálisis, costo utilidad.

Abstract

The management of gastric cancer should ideally be done in early stages, i.e. submucosal resection, which is curative. But in our country it is very difficult to diagnose these patients in such an early stage and they usually arrive at the health service in a more advanced stage, where the treatment is subtotal gastrectomy or distal gastrectomy. Traditionally open techniques have been used, but in the last decades with the development of minimally invasive techniques, subtotal gastrectomy by laparoscopy has been positioned as a good alternative, although no impact on long term survival has been demonstrated, it is considered that it can make a difference in short term results.

A systematic review with meta-analysis is performed to determine more precisely the outcomes of interest, but there is a significant difference when taking the total of complications, in favor of fewer complications with laparoscopic distal gastrectomy.

Having this information as input, added to the determination of direct medical costs and from the perspective of the third party payer and with a time horizon of 1 year, a cost-utility evaluation is performed, finding:

For a threshold of 1 GDP per capita for the Colombian health system, subtotal gastrectomy by laparoscopy is not cost useful, The ICER is \$66.396.440. That when we take as threshold 3 GDP per capita, only 30% of the simulations are below this threshold.

Key words: gastric cancer, survival, gastrectomy, meta-analysis, cost utility.

Introducción

Para el tratamiento del cáncer gástrico, la mejor medida terapéutica es la gastrectomía cuando el diagnóstico de la enfermedad se realiza en etapas tempranas y la cirugía es curativa. Tradicionalmente la gastrectomía se realiza por técnicas abiertas, pero con el advenimiento de las técnicas mínimamente invasivas, la gastrectomía laparoscópica se ha posicionado como la mejor estrategia para el manejo del cáncer (CA) gástrico, desplazando la gastrectomía abierta. Los beneficios han sido claros disminuyendo las complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria y satisfacción del paciente, pero sin impactos significativos en los desenlaces oncológicos a largo plazo. Las técnicas mínimamente invasivas tienen un costo superior a la gastrectomía por laparotomía, y se requiere identificar si ese costo mayor se puede traducir en una mayor utilidad para el paciente. Por lo anterior, se ha planteado la realización de una evaluación económica que determine la razón de costo-utilidad de la gastrectomía laparoscópica comparada con la gastrectomía abierta en el paciente con cáncer gástrico, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano y con un horizonte temporal a 1 año.

1. Planteamiento del problema

Para el año 2018 en todo el mundo se presentaron 1.033.710 nuevos casos y 782.685 muertes relacionadas con cáncer gástrico. Fue el quinto tipo de cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y el responsable de 1 de cada 12 muertes por cáncer, convirtiéndose en la tercera causa más común de muerte relacionada con cáncer después del cáncer de pulmón y colorrectal(1).

En Colombia para el mismo año se detectaron 7419 nuevos casos y murieron 5505 pacientes(2). Ocupando la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera en mujeres después del cáncer de mama y cuello uterino.

La supervivencia del cáncer gástrico depende de un diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad cuando el tratamiento curativo puede ser la gastrectomía parcial o total, con una supervivencia a 5 años cercana del 68%, pero cuando el diagnóstico es tardío la supervivencia a 5 años es menor al 12%(1, 3).

El tratamiento quirúrgico ha sido la gastrectomía subtotal o total de acuerdo a la localización del tumor, procedimientos que se realizan por laparotomía, generando al paciente unos tiempos de hospitalización mayor, con un potencial de riesgo de complicaciones pulmonares y cardiovasculares.(4, 5) Pero en los últimos años se han empleado técnicas quirúrgicas menos invasivas, como la gastrectomía subtotal por laparoscopia, con un beneficio en los pacientes, evidenciado en menor hospitalización, con menores pérdidas sanguíneas y transfusiones intraoperatorias, disminución de la morbilidad dada por disminución de complicaciones médicas y quirúrgicas tempranas, como infecciones pulmonares, colecciones intraabdominales(6, 7) con una sobrevida tanto a 3 y 5 años similares o no inferiores a las técnicas abiertas. Pero con unos costos mayores, representados en insumos, equipos y tiempos quirúrgicos más prolongados, ocasionados por la complejidad propia de las técnicas laparoscópicas(8)

1.1 Antecedentes

En Colombia no se cuenta con evaluaciones económicas que comparen las dos técnicas quirúrgicas, hay reporte de casos y series de casos publicados, pero no abordan el componente de costos y mucho menos el de efectividad o utilidad, es por ello que se debe recurrir a la literatura publicada a nivel mundial. Posterior a una búsqueda en diferentes bases de datos se encuentra un estudio de costo-efectividad entre gastrectomía por laparoscopia (LSG) y gastrectomía subtotal abierta (OSG) para el manejo del paciente con cáncer gástrico, realizado en Canadá publicado en el 2020(9). Utilizan un modelo de árbol de decisión con una perspectiva del sistema de salud y un horizonte temporal de 12 meses. (*Tabla 1*). Las entradas del modelo se basaron en un metaanálisis de la literatura relevante, con los costos representados en dólares canadienses (CAD) de 2016 y los resultados medidos en años de vida ajustados por calidad (AVAC). En conclusión, en este modelo de análisis de decisiones, LSG fue costo-efectivo en comparación con OSG para el cáncer gástrico con una ganancia incremental de 0,050 AVAC, por un costo de C\$935 (en dólares canadienses), lo que resultó en una relación costo-efectividad incremental de C\$ 18 846 (€ 11 398) por AVAC adicional obtenido de LSG. Muy inferior a la disponibilidad a pagar por el sistema de salud canadiense, que es de C\$50.000 por AVAC. La curva de aceptabilidad extraída de la simulación de Montecarlo muestra una probabilidad de costo-efectividad de la LSG sobre la OSG del 64% para un umbral de C\$50.000. Como limitación de esta evaluación económica, se destaca que el horizonte temporal es solo un año, cuando es posible que los beneficios o consecuencias de las diferencias entre las dos técnicas quirúrgicas puedan ser relevantes incluso después de un año.

Tabla 1. Costo utilidad de la Gastrectomía subtotal laparoscópica

| Perspectiva | Horizonte temporal | Tipo de EE | Tasa de descuento | Efectos salud | Tipo de modelo | Tipo de análisis de sensibilidad | Resultados | Conclusiones |
|----------------|--------------------|----------------|-------------------|---------------|-------------------|--|--|---|
| Tercer pagador | Un año | Costo-utilidad | No aplicada | AVAC | Árbol de decisión | Análisis de sensibilidad determinístico, probabilístico. | ICER resultante de \$18846 (€ 11 398) por AVAC. A favor de la gastrectomía laparoscópica | El costo por AVAC en la gastrectomía laparoscópica es de € 11 398, inferior a la disponibilidad a pagar del sistema de salud canadiense |

2. Justificación

El cáncer gástrico tiene una alta incidencia y mortalidad en Colombia, y en los últimos 10 años en el país, se ha implementado la gastrectomía total y subtotal por laparoscopia como una alternativa para el tratamiento quirúrgico con buenos resultados reportados hasta el momento. La seguridad y eficacia de la gastrectomía laparoscópica es respaldada por varios experimentos clínicos controlados (ECA) publicados recientemente, en donde se reportan menor incidencia de complicaciones postoperatorias con sobrevidas similares a largo plazo que las técnicas abiertas(10, 11). De igual manera se ha reportado que la calidad de vida es superior en los pacientes sometidos a cirugía con técnicas mínimamente invasivas(12). Pero se deben considerar que la gastrectomía laparoscópica se incurre en mayores costos quirúrgicos y en un país como Colombia en donde los recursos sanitarios son cada vez más presionados por la incorporación de nuevas tecnologías, y que para su implementación se requiere determinar la rentabilidad, es por ello por lo que se debe analizar la razón de costo-utilidad de la gastrectomía laparoscópica comparada con la gastrectomía abierta para el manejo quirúrgico del paciente con cáncer gástrico.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

- Determinar la relación costo-efectividad (costo-utilidad) de la gastrectomía subtotal laparoscópica en comparación con la gastrectomía subtotal abierta en pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado para Colombia.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar la efectividad y seguridad de cada una de las terapias evaluadas.
- Estimar los costos de la atención de la gastrectomía subtotal laparoscópica y de la gastrectomía subtotal abierta, y el costo de cada una de los desenlaces y posibles complicaciones.
- Establecer los costos y RCEI (razón de costo-efectividad y costo-utilidad incremental) para cada una de las terapias evaluadas.
- Evaluar la incertidumbre en torno a los parámetros del modelo, mediante análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico

4. Marco Teórico

4.1 Epidemiología

Cada año se estima que hay un millón de nuevos casos de pacientes con cáncer gástrico y es la quinta neoplasia más diagnosticada en todo el mundo(3). A pesar de los adelantos en los tratamientos actuales, la mortalidad es alta y esta directamente asociado a un diagnóstico tardío. Solo en países donde hay programas de diagnóstico temprano de carcinoma gástrico la mortalidad ha disminuido(13). Japón y Corea son los países en donde los programas de tamizado han mostrado aumento de la supervivencia del paciente con diagnóstico de cáncer gástrico. En donde la supervivencia libre de la enfermedad a 5 años, llega hasta el 90%, contrarrestando países en desarrollo en donde es menor del 10%(13). En Colombia para el año 2018 se detectaron 7419 nuevos casos (2)

4.2 Cáncer gástrico y *Helicobacter pylori*

Se ha observado una leve disminución de la incidencia de cáncer gástrico en todo el mundo, generado principalmente por las mejores condiciones sanitarias, permitiendo la erradicación de *Helicobacter pylori*, que es uno de los agentes como mayor nexo causal con este tipo de cáncer(3, 13). Desde 1994 el *H pylori* fue clasificado como un carcinógeno clase I y es señalado de ser el principal factor ambiental asociado al cáncer gástrico(2, 14).

4.3 Diagnóstico endoscópico

La esofagogastroduodenoscopia es considerada como el método de elección para el diagnóstico del adenocarcinoma gástrico (sensibilidad y especificidad del 90%). La técnica es altamente sensible cuando es realizada por especialistas con experiencia y permite:

1. Determinar la clasificación morfológica.
2. Tomar muestras para biopsias.
3. Realizar citología por cepillado.
4. El uso de métodos tintoriales (Cromoendoscopia).
5. La realización de la ecografía endoscópica.

4.4 Estadificación del cáncer gástrico

Según la clasificación de Organización Mundial de la Salud el adenocarcinoma gástrico es el tipo cáncer gástrico más frecuente, representando el 95% de los cánceres gástricos, el 5% restante lo conforman los linfoma, sarcomas, tumores del estroma intestinal, tumores neuroendocrinos y linfomas. En el grupo de los adenocarcinomas, el más frecuente es el adenocarcinoma tubular, seguido del papilar y mucinoso(13).

Estadio 0 o carcinoma in situ: Es la etapa inicial del cáncer gástrico, hay displasia de alto grado o células cancerosas, se localiza en la parte más superficial de la mucosa y no compromete otras partes de la mucosa. No hay compromiso de ganglios (N0) ni metástasis(M0).

Estadio 1A. El tumor crece desde la capa superior de la mucosa hacia las capas inferiores, tal como la lámina propia, la capa muscular de la mucosa o la submucosa (T1). No hay compromiso de ganglios (N0) ni metástasis(M0).

Estadio 1B. El tumor crece desde la capa superior de la mucosa hacia las capas inferiores, tal como la lámina propia, la capa muscular de la mucosa o la submucosa (T1 o T2). Pero ya hay compromiso de 1 o 2 ganglios linfáticos adyacentes (N1) no hay metástasis(M0).

Estadio IIA. El tumor crece desde la capa superior de la mucosa hacia las capas inferiores, tal como la lámina propia, la capa muscular de la mucosa o la submucosa

(T1). Hay compromiso entre 3 a 6 ganglios linfáticos adyacentes (N2) no hay metástasis(M0). Puede comprometer la capa muscular (T2) o subserosa(T3), pero no hay compromiso a distancia(T0)

Estadio IIB. El tumor crece desde la capa superior de la mucosa hacia las capas inferiores, tal como la lámina propia, la capa muscular de la mucosa o la submucosa (T1). Hay compromiso entre 7 a 15 ganglios linfáticos adyacentes (N3a) no hay metástasis(M0). O puede comprometer la capa muscular (T2) pero con compromiso de 3 a 6 ganglios adyacentes (N2) pero no hay compromiso a distancia(M0). O puede comprometer subserosa (T3) con 1 o 2 ganglio (N1) sin compromiso a distancia (M0). O ha crecido a través de la pared del estómago, pero sin compromiso a estructuras vecinas, y sin compromiso de ganglios ni metástasis.

Estadio IIIA. El cáncer ha crecido a la capa muscularis (T2), subserosa (T3), o ha crecido a través de la pared sin(T4a) o con compromiso (T4b) de estructuras adyacentes. Y con compromiso de 1 a 2 ganglios hasta 16 . Pero sin metástasis (M0).

Estadio IIIC: El cáncer ha crecido a la subserosa (T3), o a través del estómago sin comprometer estructuras vecinas (T4a) o comprometiéndolas(T4b). Comprometiendo hasta 16 o más ganglios, pero sin metástasis (M0)

Estadio IV. Cáncer con cualquier compromiso de ganglio y de cualquier tamaño o compromiso de estructuras vecinas y con metástasis.

5. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento con fines curativos del cáncer gástrico es el quirúrgico, partiendo de la resección endoscopia de la mucosa para el cáncer gástrico in situ. Para los estadios más avanzados la cirugía se realiza con fines curativos o con intención paliativa. Cuando el objetivo de la cirugía es curativa, la gastrectomía total o subtotal abierta ha sido la técnica de elección, pero con el desarrollo de técnicas quirúrgicas

mínimamente invasivas, la gastrectomía subtotal laparoscopia se ha convertido en la mejor alternativa, disminuyendo la tasa de complicaciones asociadas a la cirugía, menores estancias hospitalarias y menos días de incapacidad laboral con una reincorporación a sus actividades cotidianas más temprano. Pero como toda técnica quirúrgica requiere de una curva de aprendizaje, que mientras esta se adquiere se corre el riesgo de aumentar la morbilidad de los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica(15, 16).

Hay un numero considerable de publicaciones comparando las técnicas abiertas con las técnicas laparoscópicas, que demuestra que en personal entrenado la mortalidad temprana como tardía son similares con ambas técnicas, pero si hay una diferencia en las complicaciones tempranas asociadas a la cirugía. Complicaciones que pueden ocasionar costos para el sistema sanitario, como también puede afectar la calidad de vida de los pacientes(6).

En Colombia no disponemos de estudios de buena metodología. Que evalúen los beneficios o ventajas de una técnica en comparación con la otra. Se dispone de publicaciones reportando experiencia de los diferentes centros en donde se atienden pacientes con cáncer gástrico, pero sin una metodología adecuada para demostrar diferencias entre las técnicas laparoscópica o técnicas abiertas(2).

Los países pioneros en técnicas laparoscópicas para el manejo de cáncer gástrico con los países orientales, en especial China y Corea, y es de ahí donde provienen los estudios de mayor tamaño. Japón a pesar de tener una incidencia alta de cáncer gástrico, el diagnostico se hace en fase temprana donde el tratamiento en su mayoría es endoscópico(16).

6. Metodología

El presente estudio se enmarca en el enfoque de investigación cuantitativa

Tipo de estudio

Evaluación económica en salud, específicamente una evaluación de costo utilidad

Pregunta de investigación

Pregunta de evaluación en estructura PICOT

¿En pacientes mayores de 18 años con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado la gastrectomía subtotal laparoscópica tiene mayor calidad de vida medida en AVAC (años de vida ajustados por calidad) /RCUI mayor, comparado con la gastrectomía subtotal abierta?

Tabla 2. Pregunta formato PICOT

| | |
|------------------------------|---|
| Población | En pacientes con adenocarcinoma gástrico reseccable |
| Intervención | Gastrectomía laparoscópica |
| Comparación | Gastrectomía abierta |
| Desenlaces | AVAC/RCUI para cada una de las intervenciones |
| Tiempo de seguimiento | Un año |

Perspectiva

La perspectiva que se empleó para la realización de la evaluación de costo-utilidad es la del tercero pagador (sistema de salud colombiano), y se consideraron únicamente los costos médicos directos.

Horizonte temporal

El horizonte temporal fue de 1 año, periodo en el que se espera capturar todas las consecuencias y los costos relevantes; también la información más confiable sobre eficacia de la gastrectomía laparoscópica es a corto plazo.

Tasa de descuento

Con un horizonte temporal de un año, no es necesario aplicar una tasa de descuento a los costos como a los desenlaces en salud.

Umbral

Teniendo en cuenta que en Colombia no se ha logrado definir de manera más precisa el umbral de costos-efectividad (costo-utilidad), se realizará la comparación de la RCUI con 1 Producto Interno Bruto (PIB) per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-útil” en caso de que la RCUI sea inferior a un PIB per cápita y como “potencialmente costo-útil” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita. Se determinará el umbral con los datos del Banco Mundial, que se reporten para Colombia en el 2019.

7. Estudios sobre seguridad y eficacia

Para determinar si existen diferencias en seguridad y eficacia entre la Gastrectomía subtotal laparoscópica (LSG) y la Gastrectomía subtotal abierta (OSG) se requiere buscar estudios en que se pueda determinar causalidad con los desenlaces de importancia, como pueden ser mortalidad, complicaciones tempranas, tiempos de cirugía y duración de hospitalizaciones; y los estudios indicados para tal fin son los Experimentos Clínicos Controlados (RCT) y la síntesis de los mismos en Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis. Por ello se realiza una búsqueda estructurada en PUBMED, CENTRAL y EMBASE (Figura 1) utilizando lenguaje controlado como términos MESH, Emtree, también con lenguaje libre con las palabras claves en el título y resumen, igualmente se hace una búsqueda complementaria es bola de nieve, y de literatura gris en repositorios de universidades y resúmenes de congresos de las especialidades involucradas, sin restricción de idiomas y limitado a los estudios publicados desde el año 2015.

Se hace una selección de los resultados de las búsquedas, identificando únicamente RCT y Metaanálisis que evaluaron los resultados de interés mencionados con anterioridad, es decir desenlaces a corto tiempo. Se identifican 4 metaanálisis. Wang 2016(17), que evalúa la seguridad y eficacia de LSG contra OSG en pacientes de edad avanzada, pero la búsqueda se limita a los artículos publicados del año 1994 al 2015, razón por la que no se tiene en cuenta para los estudios pivotes para el modelo. Wei 2018(18) publica un metaanálisis pero incluye estudios retrospectivos y otros prospectivos haciendo una combinación de los estudios en la síntesis cuantitativa, e incluye otros desenlaces intermedios que no son relevantes en la presente evaluación. Beyer 2019(19) es su metaanálisis incluye el estudio del año 2011 y no alcanza a incluir el estudio de Lee 2019(15). El estudio publicado por Chen 2020(6), es el metaanálisis de mayor número de pacientes incluidos, debido a que analiza estudios comparativos no randomizados de alta calidad y RCT, analiza resultados de largo plazo como recurrencia a los tres años y también desenlaces de corto tiempo, haciendo

análisis por subgrupo de acuerdo con la calidad de los estudios, pero no incluye todos los desenlaces que son de interés para nuestro modelo.

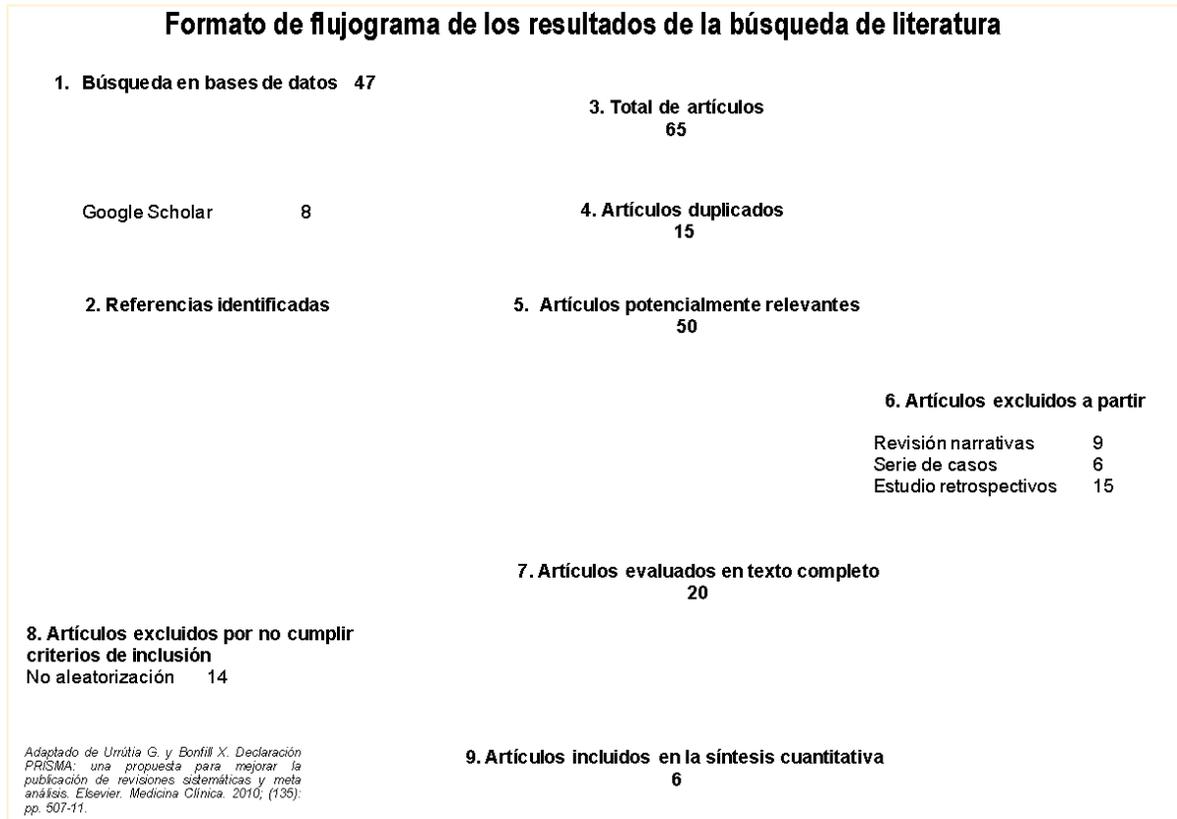


Figura 1. Formato PRISMA

Se identifican 6 RCT que incluye paciente con adenocarcinoma gástrico localmente avanzados en varios estadios clínicos, característica que lo hace muy similar a nuestros pacientes, por consiguiente, se decide hacer una síntesis cuantitativa de estos 6 RCT, para tener un estimador más representativo, que tomar los resultados de un solo estudio para alimentar el modelo. En la tabla 3 se describen las características generales de los estudios incluidos.

| Autor | País | Año | Nro. de Pacientes | | TNM | | Disección | | Tipo de gastrectomía | |
|------------------------------|-------|------|-------------------|-----|---------|-----------|-----------|-----------|----------------------|-----|
| | | | LDG | ODG | LDG | ODG | LDG | ODG | LDG | ODG |
| Hu(10) | China | 2016 | 519 | 520 | I 151 | 152 | D2 517 | 519 | Distal 508 | 507 |
| | | | | | II 137 | 138 | | | | |
| | | | | | III 219 | 221 | | | | |
| | | | | | IV 11 | 8 | | | | |
| Shi(20) | China | 2017 | 162 | 160 | I 16 | 10 | | | Distal 94 | 102 |
| | | | | | II 50 | 44 | | | | |
| | | | | | III 84 | 85 | | | | |
| | | | | | IV 20 | 21 | | | | |
| Park (COACT 1001)(21) | Corea | 2018 | 100 | 96 | I 23 | 22 | D2 100 | 96 | | |
| | | | | | II 52 | 46 | | | | |
| | | | | | III 25 | 18 | | | | |
| | | | | | IV 0 | 0 | | | | |
| Wang(11) | China | 2018 | 222 | 220 | I 75 | 68 | D2 221 | D2 219 | Distal 214 | 204 |
| | | | | | II 63 | 63 | | | | |
| | | | | | III 80 | 83 | | | | |
| | | | | | IV 4 | 6 | | | | |
| Lee (KLASS 02)(15) | Corea | 2019 | 513 | 498 | I 181 | 167 | <D2 2 | 4 | Distal 496 | 482 |
| | | | | | II 151 | 170 | | | | |
| | | | | | III 172 | 154 | | | | |
| | | | | | IV 9 | 7 | | | | |
| Kim 2016(KLAS S01)(22) | Corea | 2016 | 686 | 698 | I 623 | 617 | D1 301 | 250 | Distal 675 | 685 |
| | | | | | II 40 | 52 | | | | |
| | | | | | III 18 | 22 | | | | |
| | | | | | IV 5 | 7 | | | | |
| | | | | | | D2 384 | 448 | 10 | 13 | |

Tabla 3. Características generales de los estudios incluidos

Evaluación del riesgo de sesgo y extracción de los datos.

Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios de acuerdo con la herramienta de la colaboración Cochrane, para la evaluación de riesgo de sesgo en los experimentos clínicos. (Figura 2)

Dos autores independientes realizaron la extracción de los datos de acuerdo con un formato previamente establecido, resolviendo las diferencias por consenso.

Medidas de resumen y síntesis cuantitativa de los resultados

Los desenlaces dicotómicos, como mortalidad temprana, filtraciones de la anastomosis, colección abdominal, complicaciones pulmonares, otras complicaciones y ausencia de cualquier complicación, se resumieron en RR con sus intervalos de confianza y los desenlaces continuos como tiempo de cirugía y días de hospitalización, se presentaron en diferencias de medias y su respectiva desviación estándar.

Para la síntesis de resultados, primero se evaluó la heterogeneidad con Q de Cochran definiendo una $p < 0,1$ como significativo para la existencia de heterogeneidad, y también se consideró el estadístico I^2 , para definir la importancia o no de esa heterogeneidad. Tomando un I^2 mayor del 50%, para considerarse como una heterogeneidad considerable. En todos los desenlaces en que no encontró una heterogeneidad considerable ($p < 0,1$ I^2 mayor 50%) se realizó un modelo de efectos fijos, y de lo contrario ante la presencia de una heterogeneidad considerable, el modelo empleado fue de efectos aleatorios.

Los desenlaces continuos con medida de efectos diferencia de medias se metaanalizaron con un modelo de efecto aleatorio por presencia de heterogeneidad, y ponderando por la inversa de la varianza. Para el análisis del riesgo de publicación no se presenta el gráfico de embudo ni se realizó prueba de Egger por la cantidad baja de estudios incluidos. Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico R versión 3.6.3 (The R Foundation for Statistical Computing. R:Copyright © 2004-2016).

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Hu 2016 | + | + | - | + | + | + | + |
| Kim 2016 | + | + | - | + | + | + | + |
| Lee 2019 | + | + | - | + | + | + | + |
| Park 2018 | + | + | - | + | + | + | + |
| Shi 2017 | + | + | - | + | + | + | + |
| Wang 2018 | + | + | - | + | + | + | + |

Figura 2. Evaluación riesgo de sesgo

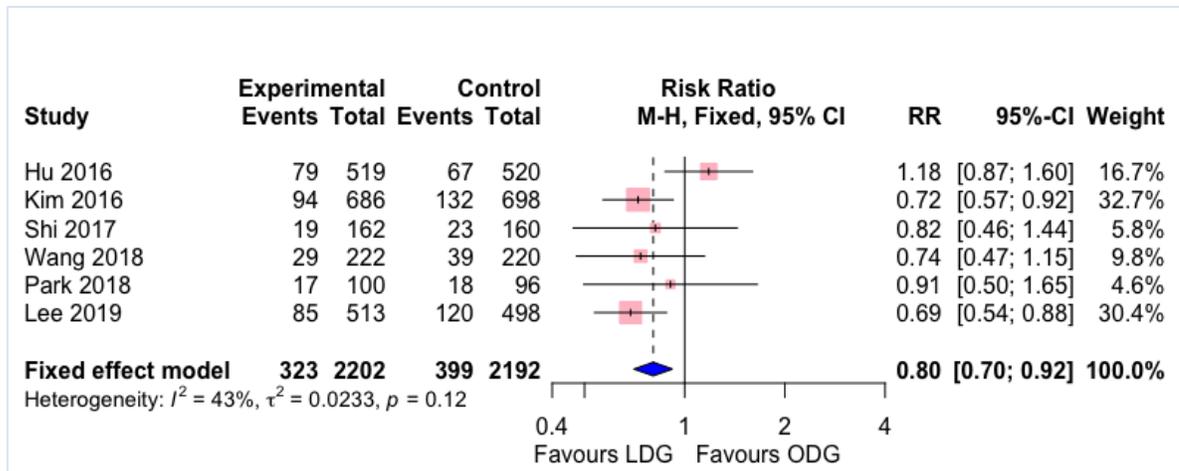


Figura 3. Total de complicaciones posoperatorias. Incluye complicaciones posquirúrgicas mayores, menores y complicaciones médicas. (LDG: Gastrectomía distal laparoscópica. ODG: Gastrectomía distal abierta)

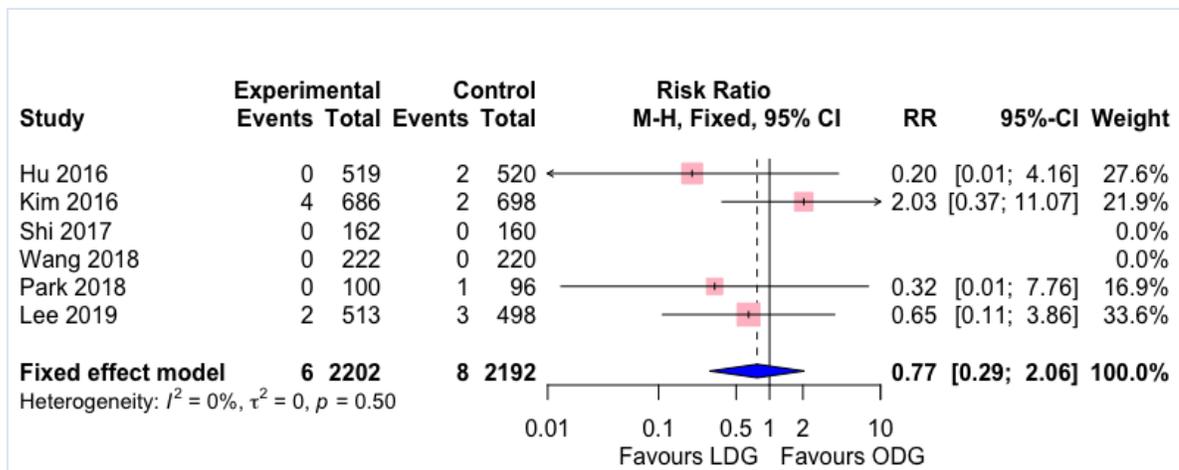


Figura 4. Mortalidad temprana. Muertes en los primeros meses del posoperatorio por complicaciones asociadas a la cirugía.

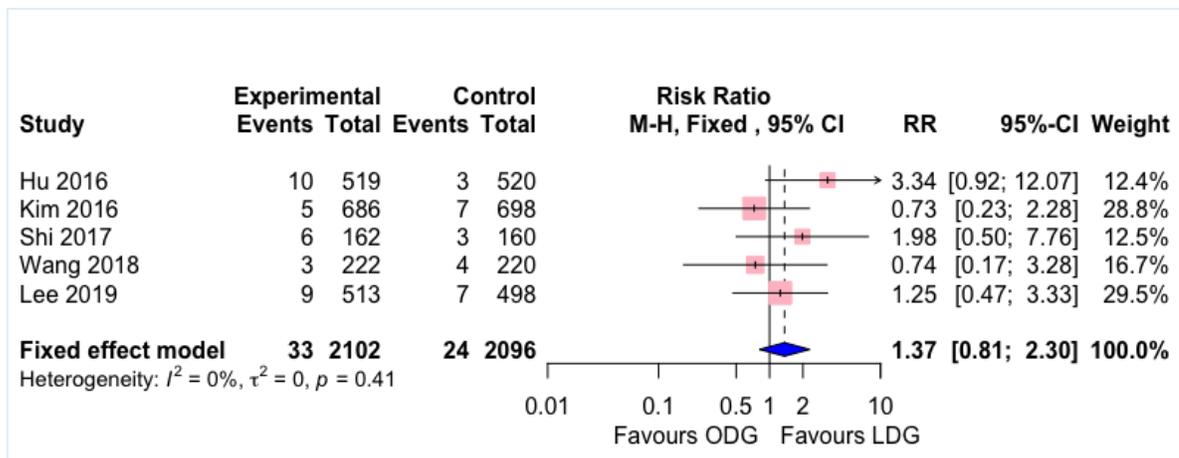


Figura 5. Filtraciones de la anastomosis o muñón

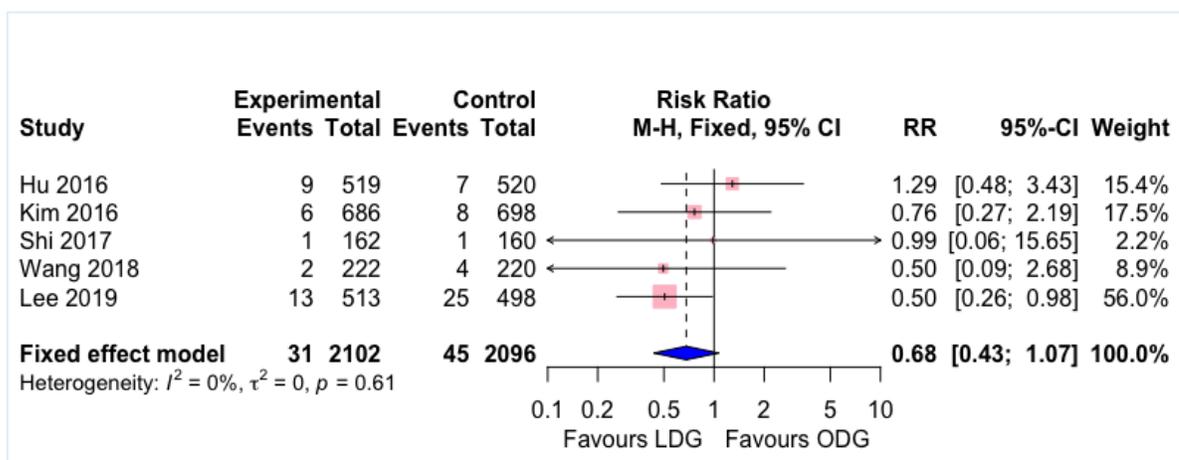


Figura 6. Absceso o colección intraabdominal

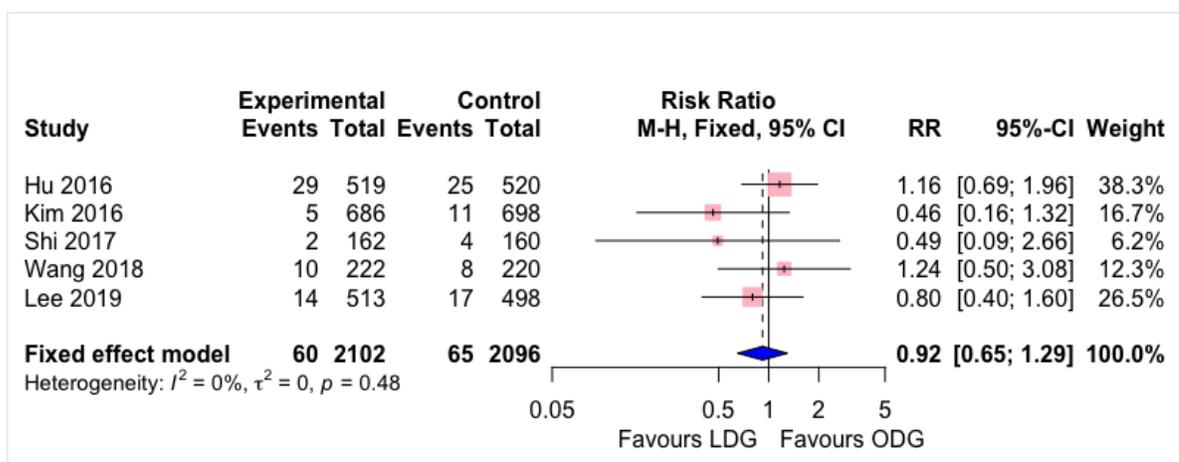


Figura 7. Complicaciones pulmonares

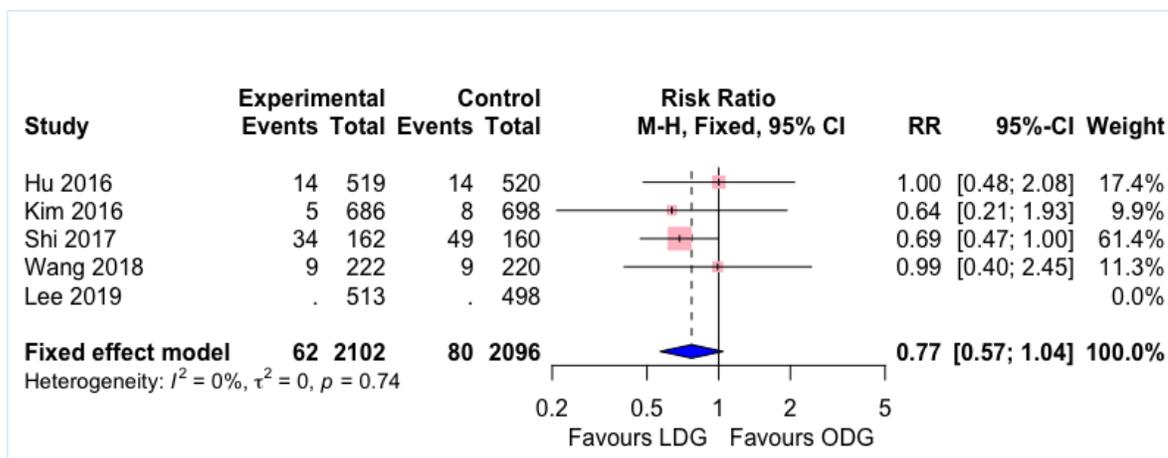


Figura 8. Transfusiones de glóbulos rojos

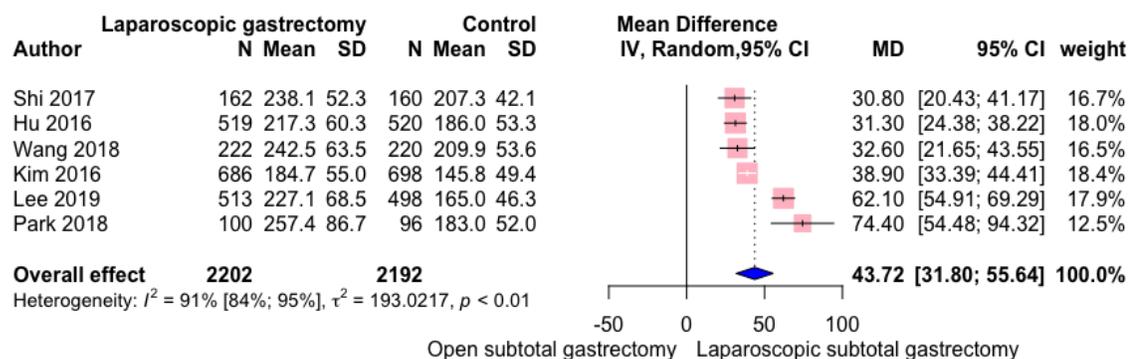


Figura 9. Tiempo quirúrgico

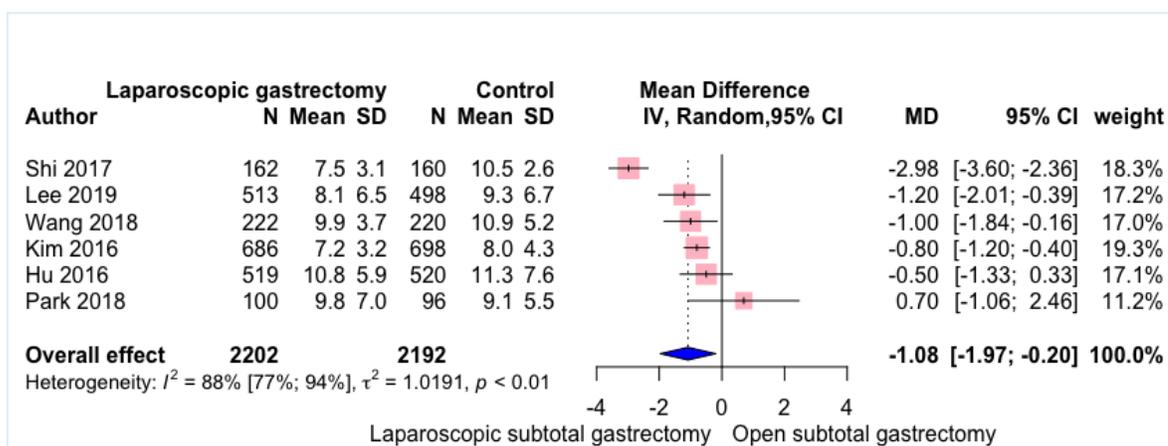


Figura 10. Días de hospitalización.

8. Costos

Teniendo en cuenta que la perspectiva de la presente evaluación económica es la del tercero pagador, se incluirán únicamente los costos directos médicos, es decir los pagos que realiza el sistema por la atención del paciente. Para la identificación de los costos se parta de la parte de la creación de un caso tipo con un cirujano experto en manejo de pacientes con cáncer gástrico con gastrectomía subtotal abierta contra gastrectomía subtotal laparoscópica. Identificando cada actividad generadora de costos. Iniciando con los costos del procedimiento quirúrgico, determinando por la técnica de microcosteos cada insumo y actividad que acarrea un costo. En el procedimiento quirúrgico se tienen en cuenta los honorarios de los especialistas que intervienen en el procedimiento, derechos de salas, insumos médicos y anestésicos consumidos y gastos adicionales por tiempo de cirugía y gastos adicionales por conversión de la técnica quirúrgica. Costos adicionales por manejo en UCI y hospitalización y los ocasionados por las complicaciones presentadas. Para una validación de los eventos generadores de costos, se revisaron 10 historias clínicas de paciente sometidos a cualquiera de estas técnicas quirúrgicas, alguno de ellos con complicaciones y otros sin ellas

Para la valoración de los costos se extraen de los precios del SISMED, en cuanto corresponde a medicamentos, los valores de insumos y materiales se consultaron a distribuidoras de ellos, y para los costos de honorarios de especialistas se entrevistaron a cirujanos oncólogos, anesthesiólogos. Derechos de salas, hospitalización, UCI y honorarios se tiene en cuenta el manual tarifario ISS 2001 más un incremento del 50%. A los costos de honorarios reportados por los especialistas se establece un valor mínimo, promedio y máximo, eliminando algunos valores extremos. También se tienen en cuenta cotizaciones del procedimiento solicitadas.

9. Utilidades

Para Colombia no tenemos estudios que midan y comparen las utilidades de las dos técnicas a comparar. Se hace necesario extrapolar las utilidades reportadas en la literatura (10-13)

Parámetros y distribuciones

Tabla 4. Probabilidades de transición

| | Valor promedio | Distribución | Referencias |
|---|------------------|--|-------------|
| Probabilidad de complicación LDG ODG | 14,66% 18,22% | Beta $\alpha=323$, $\beta=1879$ $\alpha=399$, $\beta=1793$ | (6, 14-19) |
| Probabilidad de conversión de LDG a ADG | 3,5% | Beta $\alpha=78$, $\beta=2124$ | (6, 14-19) |
| Costo de complicaciones | 6.500.000 | Uniforme | |
| Utilidades LDG ODG | 0,852 0,803 | Beta $\alpha=22\cdot84$, $\beta = 3\cdot98$ $\alpha=27\cdot13$, $\beta = 6\cdot64$ | (10-13) |

10. Modelo de decisión

Se planteó un modelo de árbol de decisiones con dos brazos, que incluye en cada uno los costos y utilidades, que representa los posibles desenlaces que se pueden tener en cada alternativa. En el árbol se resumen en tránsito que puede tener un paciente que llega con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico localmente avanzado en estadios que la cirugía es curativa TNM I, II Y III. Figura 11.

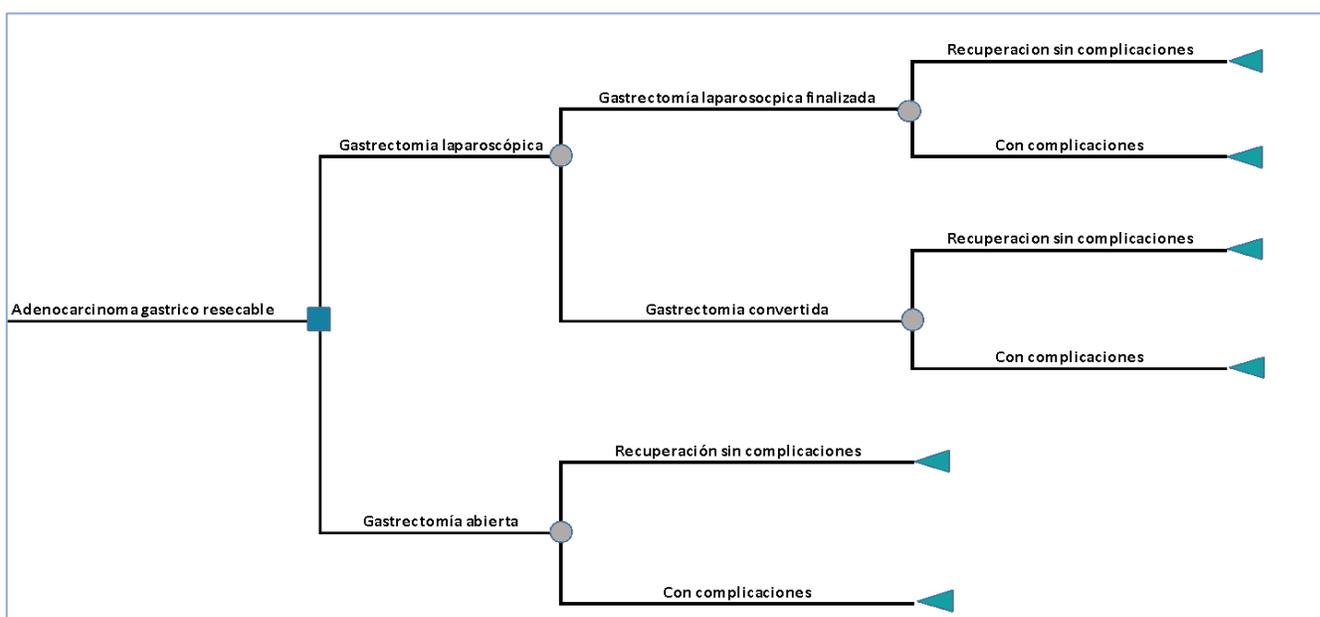


Figura 11. Árbol de decisiones

11. Supuestos del modelo

Las probabilidades de conversión de la gastrectomía distal laparoscópica a gastrectomía distal abierta, fueron tomadas de la literatura publicada

Se tomarán las complicaciones totales tanto en gastrectomía distal laparoscópica como la gastrectomía distal abierta.

Los pacientes que su técnica inicial era la gastrectomía distal laparoscópica y se tuvo que convertir a técnica abierta, las utilidades asignadas corresponden a las de la gastrectomía distal abierta, asumiendo unos costos adicionales por gastos ocasionados.

Para los costos de las complicaciones se hace un promedio estimado del total de las complicaciones probables en ambas técnicas quirúrgicas.

12. Valoración de la incertidumbre

Para incorporar la incertidumbre presente en el modelo y de los parámetros incluidos, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico. Para el análisis determinístico univariado se tuvieron en cuenta los valores mínimos y máximos de los costos de la gastrectomía distal laparoscópica. También se realiza un análisis con la tasa de conversión del 1% y un valor máximo del 10%. De igual manera se analiza los cambios con la probabilidad de complicaciones de la gastrectomía distal laparoscópica con valores del 7% y del 21%. El resultado se presenta en gráfico de tornado.

Para el análisis de sensibilidad probabilístico se realiza un análisis multivariado para determinar las utilidades y costos eran diferentes en cada una de las intervenciones, mediante 10.000 simulaciones de Monte Carlo, el resultado de este análisis se presenta en curvas de aceptabilidad y diagramas de dispersión. En la tabla 2 se presentan las probabilidades de transición y distribuciones para este análisis.

La construcción del árbol de decisión, realización de los análisis de sensibilidad y realización de graficos se llevó a cabo utilizando excel de Microsoft Excel para MAC 16.43.

13. Resultados

En la búsqueda estructurada sobre seguridad y eficacia de la gastrectomía distal laparoscópica, comparada con la gastrectomía distal abierta para manejo del paciente con adenocarcinoma gástrico, se identificaron 6 RCT, de los cuales se realiza una síntesis cuantitativa de los desenlaces tempranos, es decir en el posoperatorio inmediato y hasta el año, encontrando que en las complicaciones más relevantes no había diferencias estadísticamente significativas. Pero al sumar todas las complicaciones que se presentan en el posoperatorio, tanto complicaciones quirúrgicas mayores, menores y complicaciones médicas, si hay una diferencia con significancia estadística a favor de la gastrectomía distal laparoscópica RR 0,80 IC95% (0,70;0,92). Con un total de 2200 pacientes analizados en cada grupo.

A través de las técnicas de identificación, medición y valoración de los costos, se determinó que el costo es como se presenta en la tabla 5.

| Evento | Costo mínimo | Costo máximo | Costo promedio |
|---|--------------|--------------|----------------|
| Costo de complicacion | \$1.200.000 | \$11.800.000 | \$6.500.000 |
| Costo gastrectomia abierta | \$14.418.075 | \$19.792.800 | \$17.105.438 |
| Costo gastrectomia laparoscópica | \$17.107.400 | \$27.699.620 | \$22.403.510 |
| Costo adicional conversion a gastrectomia abierta | \$650.000 | \$1.650.000 | \$1.150.000 |

Tabla 5. Costos

Análisis de costo utilidad

| Alternativas | Efectividad Esperada | Efectividad Incremental | Costos Esperados | Costo Incremental | RICE |
|---|----------------------|-------------------------|------------------|-------------------|-----------------|
| Gastrectomia subtotal por laparoscópica | 0,864 | 0,075 | \$ 23.256.043 | \$ 5.009.599 | \$66.397.440,91 |
| Gastrectomia subtotal abierta | 0,788 | | \$ 18.246.444 | | |

Tabla 6. Análisis de costo-utilidad

De acuerdo a los costos y utilidades establecidas en el caso base, la gastrectomía subtotal laparoscópica tiene un efectividad esperada superior a la gastrectomía subtotal abierta, esa efectividad incremental es de 0,075 AVAC, con un costo incremental de \$ 5.009.599, lo que da como resultado una razón de costo utilidad/efectividad incremental de \$66.397.440. Valor que es muy superior a la disponibilidad a pagar para Colombia de 1 PIB per cápita (USD 6,428), pero que con un umbral de 3 PIB per cápita (USD 19.284), si es una intervención con costo utilidad.

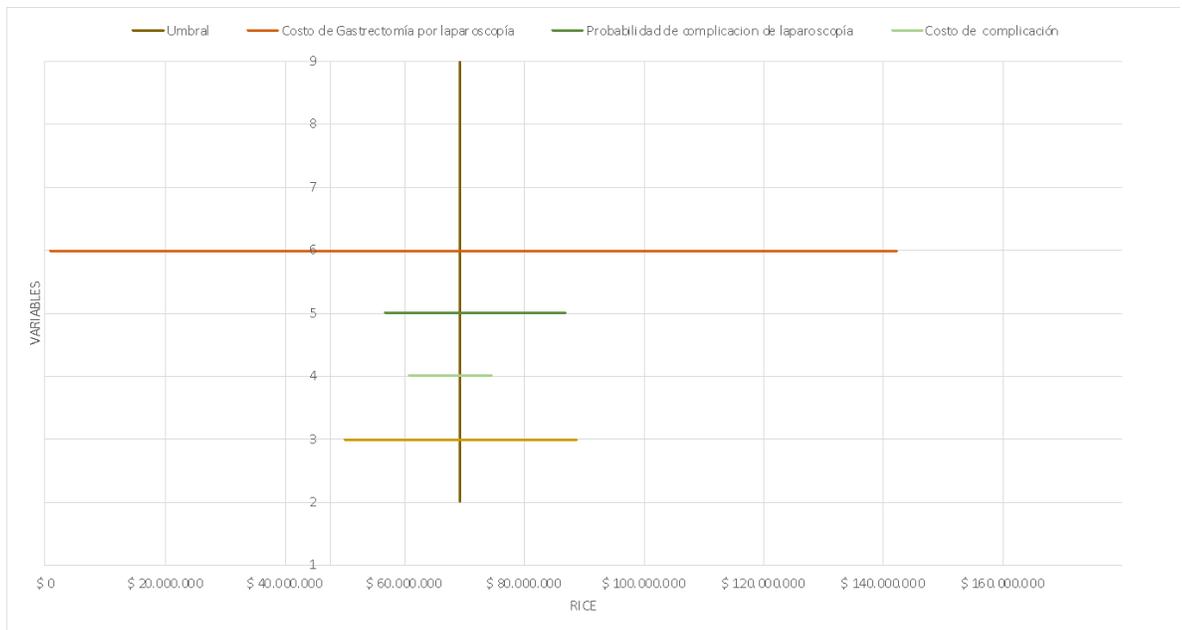


Figura 12. Gráfico de tornado

En el análisis de sensibilidad determinístico, la variable que mayor variación tiene es la de costo de la gastrectomía subtotal por laparoscopia. Cuando el valor es el mínimo, es decir \$17.107.400 la RICE es de \$926.824, y cuando el valor es el máximo \$27.699.620, la RICE es de \$142.252.157. Otras variables como porcentaje de conversión y costos de las complicaciones no tienen mayor variación en la RICE.

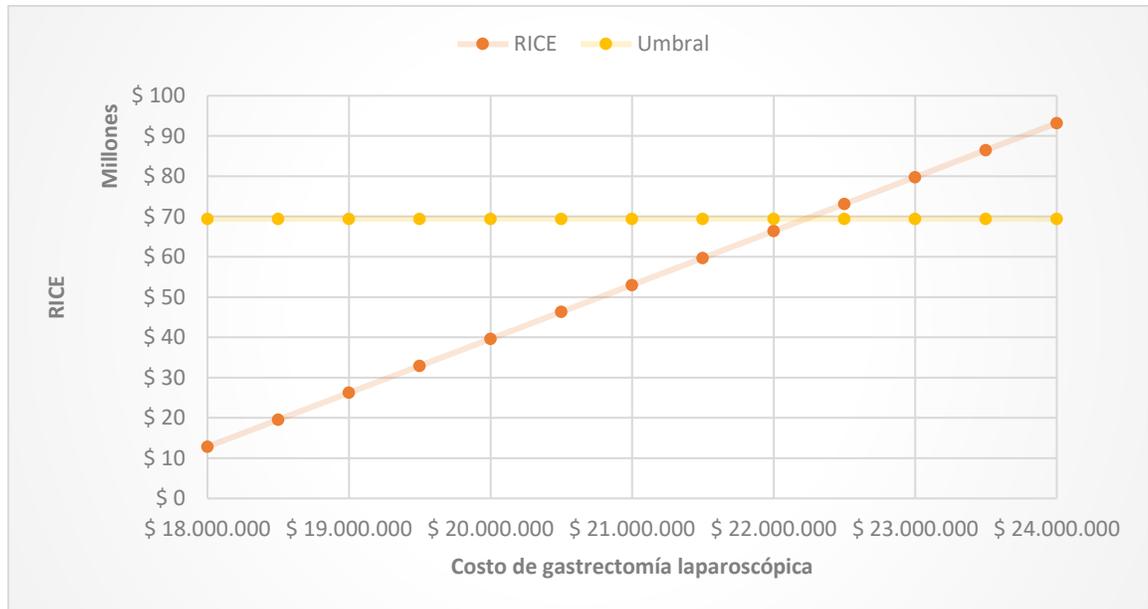


Figura 13. Curva de umbral

Análisis de sensibilidad multivariado.

Al realizar el análisis de sensibilidad probabilístico, corriendo 10.000 simulaciones de monte carlo, nos muestra que para el umbral de \$69.9422.400, tan solo el 305 de las simulaciones se encuentra por debajo de este umbral. Y en las curvas de aceptabilidad se cruzan con una RICE mayor de \$100.000.000

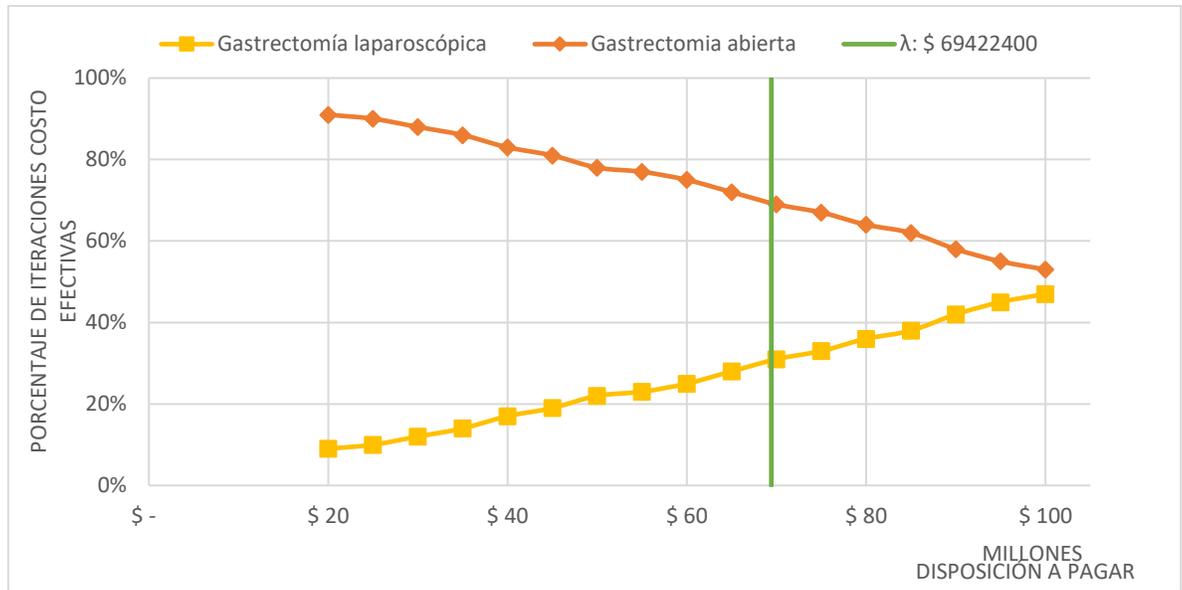


Figura 14. Curvas de aceptabilidad

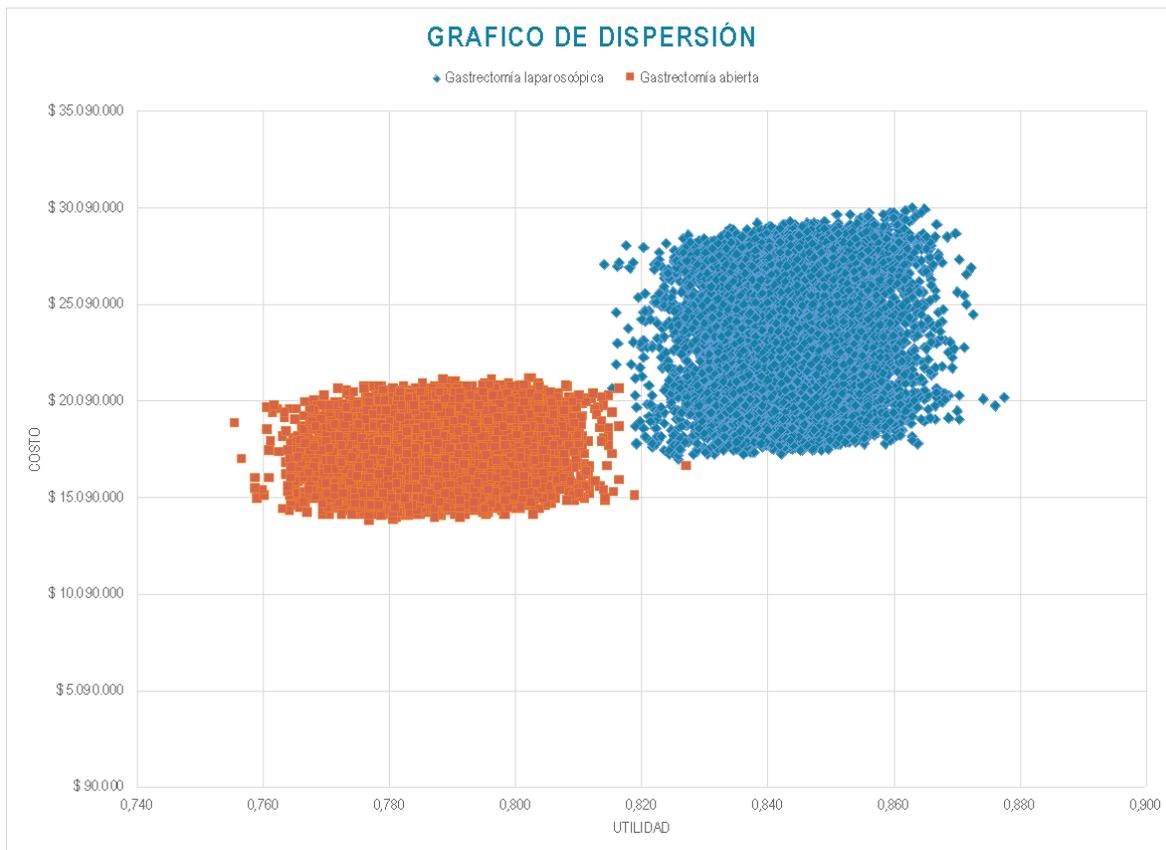


Figura 15. Gráfico de dispersión.

13. Limitaciones del modelo

Se tienen varias limitaciones del modelo, comenzando por la eficacia y seguridad de las intervenciones, no existen diferencias que sea relevantes desde el punto de vista clínico, en primer lugar la tasa de recurrencia y la sobrevida libre de la enfermedad es la misma independiente de la técnica empleada, resultado que ya se ha reportado en RCT con 3 a 5 años de seguimiento(1-3). Los desenlaces o complicaciones tempranas mayores tampoco muestran diferencias, únicamente hay diferencias cuando se suman todas las complicaciones, y es posible que esta diferencia sea determinada por complicaciones que no tienen mayor impacto en los desenlaces.

En la medición de utilidades, cuando no hay diferencias en resultados de importancia clínica, las diferencias en utilidades pueden ser mínimas, y más aún cuando con el paso del tiempo se olvida y es por ello que las curvas muestran que a los 12 meses las diferencias de utilidades sean mínimas.

Hay una gran variación de precios, y ello es propio del sistema de salud colombiano, en donde no hay una regulación en tarifas para los procedimientos y cada IPS ofrece un paquete quirúrgicos basados en su experiencias, capacidad de controlar costos, y estándares de calidad, y por esa razón vemos variaciones de hasta \$10.000.000 en la gastrectomía subtotal laparoscópica.

Y por último, la limitación más importante se debe a que la seguridad y eficacia se extrae de la literatura internacional, en especial de China y Corea, donde los RCT son realizados por cirujanos con vasta experiencia, y es sabido que en técnicas mínimamente invasivas, la curva de aprendizaje puede ser compleja y en nuestro país no sabemos qué centros cuenta con profesionales bien entrenados.

14. Discusión

La gastrectomía subtotal por laparoscopia en un principio, se pensó que podía tener un impacto relevante en la supervivencia de los pacientes, pero con el paso del tiempo se determinó que no afecta los impactos relevantes, y su beneficio se traduce en unos días menos de hospitalización y es posible que los pacientes tengan una recuperación más rápida y su reincorporación laboral sea más temprana. Pero ese aparte no se aborda en el ámbito de la presente evaluación de costo utilidad.

Se encuentra una RCEI inferior del umbral de 3 PIB per cápita que se puede considerar una posible costo-utilidad, pero con el análisis de sensibilidad probabilístico nos muestra que tan solo el 30% de las simulaciones son inferiores a este umbral, resultado que es muy similar al encontrado en evaluaciones realizadas en otros países, como Canadá, donde solo el 27% se encontraban inferiores al umbral definido(4). Se puede considerar que ese porcentaje se debe a las diferencias en los desenlaces de interés. Son mínimas o no hay una significancia estadística entre ellas, y en las complicaciones en que se encuentra una diferencia estadística significativa, no son de relevancia clínica.

15. Conclusiones

Con la evaluación del presente trabajo se llega a la conclusión que no hay diferencias de complicaciones con importancia clínica entre la gastrectomía subtotal por laparoscopia comparado con la gastrectomía subtotal abierta en paciente con adenocarcinoma gástrico en estadio I, II y III. Que las diferencias que existen son el las complicaciones menores sin relevancia clínica y ello hace que a la realización de una evaluación de costo utilidad, no sean mayores las diferencias en utilidades, y da como resultado que la técnica laparoscópica no tiene costo utilidad en comparación con la técnica abierta, para el sistema de salud colombiano cuando tomamos un umbral de 1 PIB per cápita.

16. Recomendaciones

Se debe realizar una evaluación de costo efectividad de la gastrectomía subtotal por laparoscopia en comparación con la gastrectomía subtotal abierta, teniendo como fuente de costos los valores reportados por las EPS a la cuenta de alto costo, debido a que se van a ver reflejados, los verdaderos costos generados por las complicaciones, indicador más real de la verdadera eficacia y seguridad de la gastrectomía distal por laparoscopia en nuestro país. Sumado a ello incluir los costos desde una perspectiva social, en donde es posible que estén los verdaderos beneficios de la técnica, al tener una incorporación laboral más temprana.

Anexos

a. Cronograma y presupuesto

Tabla 7. Cronograma y presupuesto

| Fecha | ene-21 | feb | mar | abril | mayo | junio | julio |
|--------------------|------------------------------------|--|-------------------------|------------------------|---------------------------|---|-------------------------|
| | Comité de ética y de investigación | Búsqueda estructurada a seguridad y eficacia | Determinación de costos | Elaboración del modelo | Escritura documento final | Presentación y defensa de trabajo final | Difusión y presentación |
| Item | | | | | | | |
| Gastos de personal | 300000 | 1.000.000 | 1.000.000 | 1.000.000 | 1.000.000 | 1.000.000 | 1.200.000 |
| Equipos | | 1.000.000 | | | | | |
| Software | | | | 1.400.000 | | | |
| Bibliografía | | 600.000 | | | | | |
| Eventos académicos | | | | | | | 1.600.000 |
| Viajes | | | | | | | 1.800.000 |
| Publicación | | | | | | | 400.000 |
| Totales | 300.000 | 2.600.000 | 1.000.000 | 2.400.000 | 1.000.000 | 1.000.000 | 5.000.000 |
| | | | | | | TOTAL | 12.300.000 |

Referencias

1. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(3):534-42.
2. Oliveros R, Pinilla Morales RE, Facundo Navia H, Sánchez Pedraza R. Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2019;34(2):177-89.
3. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635-48.
4. Li B, Yu-Hong Wong I, Siu-Yin Chan F, Chan KK, Lai-Yin Wong C, Law TT, et al. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Surg Oncol*. 2020;35:14-21.
5. Hwang H, Myung J-E, Yi JW, Lee S-S, Park J. Laparoscopic surgery versus open surgery for gastric cancer: big data analysis based on nationwide administrative claims data. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2020;99(3):138.
6. Chen X, Feng X, Wang M, Yao X. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized comparative studies. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020.
7. Lee H-J, Hyung WJ, Yang H-K, Han SU, Park Y-K, An JY, et al. Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT). *Annals of Surgery*. 2019;270(6):983-91.
8. Li Z, Zhao Y, Lian B, Liu Y, Zhao Q. Long-term oncological outcomes in laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: A meta-analysis of high-quality nonrandomized studies. *American Journal of Surgery*. 2019;218(3):631-8.
9. Gosselin-Tardif A, Abou-Khalil M, Mata J, Guigui A, Cools-Lartigue J, Ferri L, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for gastric adenocarcinoma: cost-effectiveness analysis. *BJS Open*. 2020;4(5):830-9.
10. Hu Y, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, et al. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1350-7.
11. Wang Z, Xing J, Cai J, Zhang Z, Li F, Zhang N, et al. Short-term surgical outcomes of laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer in North China: a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2019;33(1):33-45.
12. Misawa K, Fujiwara M, Ando M, Ito S, Mochizuki Y, Ito Y, et al. Long-term quality of life after laparoscopic distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective multi-institutional comparative trial. *Gastric Cancer*. 2015;18(2):417-25.
13. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;10:239-48.
14. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020;69(12):2113-21.
15. Lee H-J, Hyung WJ, Yang H-K, Han SU, Park Y-K, An JY, et al. Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT). *Annals of Surgery*. 2019;270(6).

16. Lian X, Feng F, Guo M, Cai L, Liu Z, Liu S, et al. Meta-analysis comparing laparoscopic versus open resection for gastric gastrointestinal stromal tumors larger than 5 cm. *BMC Cancer*. 2017;17(1).
17. Wang J, Di J, Zhuang M, Jiang B, Wang Z, Su X. The meta-analysis laparoscopy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer. *European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca*. 2015;47:S2-S3.
18. Wei Y, Yu D, Li Y, Fan C, Li G. Laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: A meta-analysis based on high-quality retrospective studies and clinical randomized trials. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2018;42(6):577-90.
19. Beyer K, Baukloh AK, Kamphues C, Seeliger H, Heidecke CD, Kreis ME, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *World Journal of Surgical Oncology*. 2019;17(1).
20. Shi Y, Xu X, Zhao Y, Qian F, Tang B, Hao Y, et al. Short-term surgical outcomes of a randomized controlled trial comparing laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Surg Endosc*. 2018;32(5):2427-33.
21. Park YK, Yoon HM, Kim YW, Park JY, Ryu KW, Lee YJ, et al. Laparoscopy-assisted versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: Results From a Randomized Phase II Multicenter Clinical Trial (COACT 1001). *Ann Surg*. 2018;267(4):638-45.
22. Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, et al. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). *Ann Surg*. 2016;263(1):28-35.