

# Evidenzbericht zu S3-Leitlinie Magenkarzinom

Nutzen und Risiken zur zusätzlichen perioperativen Behandlung mit Trastuzumab/Pertuzumab im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit operablem Magenkarzinom

Vor- und Nachteile von minimal-invasiver (laparoskopisch bzw. roboter-assistiert) im Vergleich zu offener Gastrektomie bzw. partieller onkologischer Magenresektion beim Magenkarzinom

## Exposee

Im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie Magenkarzinom wurde in diesem Evidenzbericht zwei Fragen nachgegangen.

„Bietet im Rahmen einer perioperativen Therapie eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab einen Überlebensvorteil bei Patienten mit HER2-Rezeptor überexprimierten oder –amplifizierten Tumoren?“ und „Ist die minimal-invasive (laparoskopische bzw. roboter-assistierte) Gastrektomie bzw. partielle onkologische Magenresektion beim Magenkarzinom der offenen Gastrektomie bzw. partielle onkologische Magenresektion unter- oder überlegen?“

Zur ersten Frage konnte nur eine randomisiert kontrollierte Phase 2 Studie identifiziert werden. Anhand von 81 eingeschlossenen Patientinnen vergleicht die Studie die perioperative Chemotherapie im FLOT-Schema (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Doxatol) und zusätzlicher Gabe von Trastuzumab und Pertuzumab, mit der alleinigen Chemotherapie. Für das Gesamtüberleben, die Rezidive konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen festgestellt werden. In der Interventionsgruppe kam vermehrt zu Nebenwirkungen.

Für die Beantwortung der zweiten Frage wurden 6 systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen und bewertet. Drei der Arbeiten vergleichen die laparoskopische mit der offenen Gastrektomie. Die anderen drei beschäftigen sich mit der roboter-assistierten Gastrektomie. Eine davon schließt Studien ein, die mit der offenen Operation vergleichen und 2 Übersichten, Studien, die mit der Laparoskopie vergleichen.

Im Bereich des Blutverlustes und der Dauer des Krankenhausaufenthalts, zeigen alle 6 Arbeiten eine Überlegenheit der Intervention im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe. Weniger eindeutige Ergebnisse liefern die Analysen zum Gesamtüberleben, der Anzahl der entfernten Lymphknoten und der Komplikationsrate.

Hauptsächlich aufgrund von methodischen Einschränkungen, Inkonsistenz und Indirektheit mussten die Arbeiten in ihrem Evidenzgrad herabgesetzt werden. Dieser liegt zwischen 2- und 4-.

Eine große Mehrheit der eingeschlossenen Studien wurde an asiatischer Studienpopulation durchgeführt. Aus diesem Grund wurden zwei aktuelle europäische randomisiert kontrollierte Studien, die beide die laparoskopische Gastrektomie mit der offenen vergleichen, einzeln bewertet. Diese können die Ergebnisse der Übersichtsarbeiten nur bedingt bestätigen.

Julian Felgentreff

<b><u>FRAGESTELLUNGEN</u></b> .....	<b>1</b>
<b>PERIOPERATIVE THERAPIE MIT TRASTUZUMAB/PERTUZUMAB</b> .....	<b>1</b>
<b>MINIMAL-INVASIVE GASTREKTOMIE IM VERGLEICH ZUR OFFENEN GASTREKTOMIE</b> .....	<b>1</b>
<b><u>METHODIK</u></b> .....	<b>2</b>
<b>SYSTEMATISCHE SUCHE</b> .....	<b>2</b>
<b>SCREENEN</b> .....	<b>2</b>
<b>BEWERTUNG DER METHODISCHEN QUALITÄT</b> .....	<b>2</b>
SYSTEMATISCHE ÜBERSICHTSARBEITEN .....	2
RANDOMISIERT KONTROLLIERTE STUDIEN .....	4
<b>ZUTEILUNG EINES EVIDENZGRADES</b> .....	<b>4</b>
<b>ERSTELLUNG VON EVIDENZTABELLEN</b> .....	<b>5</b>
<b><u>ERGEBNISSE</u></b> .....	<b>6</b>
<b>PERIOPERATIVE THERAPIE MIT TRASTUZUMAB/PERTUZUMAB</b> .....	<b>6</b>
ERGEBNISSE DER SUCHE NACH AGGREGIERTER EVIDENZ UND RANDOMISIERT KONTROLLIERTEN STUDIEN .....	6
EVIDENZ AUS PRIMÄRSTUDIEN .....	7
<b>MINIMAL-INVASIVE GASTREKTOMIE IM VERGLEICH ZUR OFFENEN GASTREKTOMIE</b> .....	<b>11</b>
ERGEBNISSE DER SUCHE NACH AGGREGIERTER EVIDENZ UND RANDOMISIERT KONTROLLIERTEN STUDIEN .....	11
AGGREGIERTE EVIDENZ AUS SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN .....	12
EVIDENZ AUS PRIMÄRSTUDIEN .....	25
<b><u>REFERENZEN</u></b> .....	<b>31</b>
<b><u>ANHANG</u></b> .....	<b>33</b>
<b>PERIOPERATIVE THERAPIE MIT TRASTUZUMAB/PERTUZUMAB</b> .....	<b>33</b>
STRATEGIE FÜR SYSTEMATISCHE SUCHE .....	33
EINGESCHLOSSENE ARBEITEN .....	33
AUSGESCHLOSSENE ARBEITEN .....	33
<b>MINIMAL-INVASIVE GASTREKTOMIE IM VERGLEICH ZUR OFFENEN GASTREKTOMIE</b> .....	<b>34</b>
STRATEGIE FÜR SYSTEMATISCHE SUCHE .....	34
EINGESCHLOSSENE ARBEITEN .....	35
AUSGESCHLOSSENE ARBEITEN .....	42

## Fragestellungen

Der vorliegende Evidenzbericht, beschreibt die systematische Suche, Auswahl und Bewertung, der wissenschaftlichen Belege für die in den Tabellen 1 und 2 klinisch relevante Fragestellungen zu den Schlüsselfragen:

### Perioperative Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab

**„Bietet im Rahmen einer perioperativen Therapie eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab einen Überlebensvorteil bei Patienten mit HER2-Rezeptor überexprimierten oder –amplifizierten Tumoren?“**

Tabelle 1: Einschlusskriterien zur Frage nach Nutzen und Risiken zur zusätzlichen perioperativen Behandlung mit Trastuzumab/Pertuzumab im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit operablem Magenkarzinom.

Patient	Intervention	Control	Outcome
Patienten mit HER2-Rezeptor überexprimierten od. -amplifizierten Magenkarzinome Stadium IB-III	perioperative Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab	keine perioperative Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (Überlebensrate nach 3 Jahren, medianes Überleben)</li> <li>• Rate an Lokalrezidiven</li> <li>• Rezidiven im Beobachtungszeitraum</li> <li>• Häufigkeit schwerer und lebensbedrohlicher Nebenwirkungen</li> </ul>
Design: systematische Übersicht oder randomisierte klinische Studien			
HER2: human epidermal growth factor receptor 2			

### Minimal-invasive Gastrektomie im Vergleich zur offenen Gastrektomie

**„Ist die minimal-invasive (laparoskopische bzw. roboter-assistierte) Gastrektomie bzw. partielle onkologische Magenresektion beim Magenkarzinom der offenen Gastrektomie bzw. partielle onkologische Magenresektion unter- oder überlegen?“**

Tabelle 2: Einschlusskriterien zur Frage nach Vor- und Nachteilen minimal-invasiver Chirurgie (laparoskopisch bzw. roboter-assistiert) im Vergleich zur offenen Chirurgie bei partiellen oder kompletten Magenresektionen

Patient	Intervention	Control	Outcome
Patienten mit Magenkarzinom	minimal-invasive (laparoskopische bzw. roboter-assistierte) Gastrektomie bzw. partielle onkologische Magenresektion	offenen Gastrektomie bzw. partielle onkologische Magenresektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (stratifiziert nach Tumorstadium).</li> <li>• Anzahl entfernter Lymphknoten</li> <li>• Blutverlust</li> <li>• Komplikationsrate</li> <li>• Krankenhausaufenthalt</li> </ul>
Design: systematische Übersicht oder randomisierte klinische Studien			

## Methodik

### Systematische Suche

Für die beiden Fragestellungen erfolgte jeweils eine systematische Suche auf den medizinischen Onlinedatenbanken *PubMed* und *Epistemonikos*. Zunächst wurde nach aggregierter Evidenz (Evidenzgrad 1 nach OEBM) (1) gesucht. Im Falle nicht ausreichender Ergebnisse wurde die Suche auf randomisierte kontrollierte Studien (Evidenzgrad 2) erweitert. Für die Suche galten die in den Tabellen 1 und 2 dargestellten Vorgaben. Zusätzliche Kriterien waren ein Erscheinungsdatum innerhalb der letzten 5 Jahre und die Publikation des Artikels in deutscher oder englischer Sprache. Ebenfalls wurden die Referenzlisten der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten auf geeignete Studien überprüft. Die jeweils angewandten Suchstrategien sind im Anhang aufgelistet. Die Suche erfolgte im Zeitraum August und September 2023.

### Screenen

Sowohl von den bei der systematischen Suche gefundenen Publikationen wie auch von gegebenenfalls von der Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Arbeiten, wurden zunächst *Titel* und *Abstract* gescreent. Einschlusskriterien orientierten sich hier an dem von der Arbeitsgruppe formulierten, in Tabelle 1 und 2 dargestellten PICO-Schema (Population, Intervention, Comparison, Outcome). Außerdem wurde darauf geachtet, dass die Studienpopulation vornehmlich aus westlicher Welt stammte.

Von den auf Titel- und Abstract-Ebene eingeschlossenen Arbeiten wurden die Volltexte gesammelt und gelesen. Diese wurden nochmals auf die oben erwähnten Kriterien gescreent und aussortiert. Abschließend wurden die Ergebnisse mit den Experten der Arbeitsgruppen abgesprochen, ehe sie final eingeschlossen wurden. Die Ein und Ausgeschlossenen Referenzen werden im Anhang dieser Arbeit aufgelistet.

### Bewertung der methodischen Qualität

Je nach Studiendesign (systemische Übersichtsarbeit oder randomisiert kontrollierte Studie) wurden die eingeschlossenen Publikationen mit Hilfe validierter Instrumente (2,3) bezüglich ihrer methodischen Qualität bewertet.

### Systematische Übersichtsarbeiten

Die Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten erfolgte mittels des AMSTAR-II-Instruments. (2,4) Nach zusammenfassender Beurteilung der methodischen Einschränkungen, wurden diese mit den Kategorien „gering“, „moderat“ oder „hoch“ bezeichnet.

Es wurden, die für diesen Evidenzbericht besonders wichtigen, fett markierten Kriterien bewertet:

1. **Beinhalten die Forschungsfragen und Einschlusskriterien für den Review die PICO-Komponenten?**
2. **Ist in dem Review-Bericht explizit angegeben, dass die Review-Methoden vor der Durchführung des Reviews festgelegt wurden, und werden in dem Bericht jegliche Abweichungen vom Protokoll begründet?**
3. Erläutern die Review-Autor\*innen ihre Auswahl der Studientypen für den Einschluss in den Review?
4. **Haben die Review-Autor\*innen für ihre Literatursuche eine umfassende Suchstrategie angewandt?**
5. **Haben die Review-Autor\*innen die Studienselektion doppelt durchgeführt?**
6. **Haben die Review-Autor\*innen die Datenextraktion doppelt durchgeführt?**
7. **Haben die Review-Autor\*innen eine Liste der ausgeschlossenen Studien bereitgestellt und die Ausschlüsse begründet?**
8. **Haben die Review-Autor\*innen die eingeschlossenen Studien angemessen detailliert beschrieben?**
9. **Haben die Review-Autor\*innen eine angemessene Technik für die Bewertung des Risikos für Bias (RoB) in den einzelnen, in den Review eingeschlossenen Studien angewandt?**
10. Haben die Review-Autor\*innen die Finanzierungsquellen der in den Review eingeschlossenen Studien angegeben?
11. **Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor\*innen angemessene Methoden für die statistische Zusammenfassung der Ergebnisse angewandt?**
12. **Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor\*innen den potenziellen Einfluss des RoB der einzelnen Studien auf die Ergebnisse der Meta-Analyse bzw. andere Formen der Evidenzsynthese bewertet?**
13. Haben die Review-Autor\*innen dem RoB der einzelnen Studien im Rahmen der Interpretation/Diskussion der Ergebnisse des Reviews Rechnung getragen?
14. **Haben die Review-Autor\*innen für jegliche in den Ergebnissen des Reviews beobachtete Heterogenität zufriedenstellende Erklärungen bereitgestellt und die Heterogenität diskutiert?**
15. **Sofern eine quantitative Synthese durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor\*innen eine angemessene Untersuchung von Publikations-Bias („Small Study Bias“) durchgeführt und ihren wahrscheinlichen Einfluss auf die Ergebnisse des Reviews diskutiert?**
16. Haben die Review-Autor\*innen jegliche potenzielle Quellen für Interessenkonflikte, einschließlich jeglicher Finanzierung, die sie für die Durchführung des Reviews erhalten haben, angegeben?

## Randomisiert kontrollierte Studien

Die methodische Qualität der eingeschlossenen randomisiert kontrollierten Studien wurde mit Hilfe des Cochrane Risk-of-bias-Instruments (3) geprüft und bewertet. Dies erfolgte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktbasis.

Auf Studienebene wurden folgende Kriterien bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der randomisierten Zuteilung zu den Behandlungsgruppen
- Verblindung der Studienteilnehmer
- Verblindung der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z.B. Unterschiede zu Behandlungsbeginn, Unterschiede in der Behandlung zwischen den Gruppen, früher Studienabbruch aufgrund der Behandlungseffekte)

Die vorgegebenen patientenrelevanten Endpunkte wurden getrennt bewertet. Die Kriterien hierfür waren:

- Verblindete Endpunkterhebung
- Adäquate Umsetzung des Intention-to treat-Prinzips.

Für eine fehlende Verblindung von objektiv erhebbaren Endpunkten, wie Gesamtüberleben oder Krankenhausaufenthalt, wurde eine Studie in ihrer methodischen Qualität nicht abgewertet. Für eine adäquat angewendete Intention-to-treat-Analyse mussten die Daten von mindestens 90% der StudienteilnehmerInnen in die finale Auswertung einfließen.

Das gesamte Verzerrungsrisiko einer Studie wurde dann mit „gering“, „moderat“ oder „hoch“ bewertet:

- Gering: geringes Verzerrungsrisiko in allen Domänen
- Moderat: mindestens eine Domäne zeigte ein hohes oder unklares Verzerrungsrisiko
- Hoch: mehr als 2 Domänen zeigten ein hohes Verzerrungsrisiko

## Zuteilung eines Evidenzgrades

Der Evidenzgrad wurde mit Hilfe der Oxford-Kriterien (1) abgeleitet. Er basiert auf dem Design einer Studie bzw. bei systematischen Übersichten auf dem Design der eingeschlossenen Primärstudien. Das Prinzip ist aus den Tabellen 3 und 4 zu entnehmen. Von diesem Evidenzgrad wurde bei moderaten methodischen Qualitätseinschränkungen, geringer Präzision der Effektschätzer, Inkonsistenzen und Indirektheit um einen halben Evidenzgrad abgewertet (z.B. von 2 auf 2-). Für hohe methodische Einschränkungen oder einem Vorliegen von mehreren der oben beschriebenen Limitationen, wurde die Evidenz um einen ganzen Grad abgewertet.

Inkonsistenz basiert einerseits auf inhaltlichen Unterschieden zwischen Studien, andererseits auf Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ( $I^2$ ). Ein  $I^2 < 30\%$  wird als gering,  $I^2$  zwischen 30 und 60% als moderat und  $I^2 > 60\%$  als substantiell bewertet. Bei substantieller Heterogenität der Ergebnisse der geplanten Endpunkte (Tabelle 1 und 2) erfolgte eine Abwertung aufgrund von Inkonsistenz. Aufgrund von Indirektheit wurde der Evidenzgrad abgewertet, wenn die Evidenz vorrangig auf an nicht-westlicher Population durchgeführten Studien basiert.

Tabelle 3: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien für den Nutzen einer Therapie auf Basis von aggregierter Evidenz

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht von RCT	1
Systematische Übersicht von nicht-randomisierte Kohortenstudien	2
Systematische Übersicht von Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	3
Systematische Übersicht mit Einschränkungen	2-5
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 4: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien für den Nutzen einer Therapie

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
RCT oder Beobachtungsstudie mit dramatischem Effekt	2
Nicht-randomisierte repräsentative methodisch hochwertige Kohortenstudie	3
Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	4
Fallstudien, Anekdoten und persönliche Meinungen	5
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

## Erstellung von Evidenztabellen

Nach Vorgaben der AWMF wurden für jede Fragestellung eine Evidenztafel erstellt. In diesen sind jeweils Informationen zu Charakteristika und Ergebnissen der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten und randomisiert kontrollierten Studien dargestellt.

Aus den eingeschlossenen Arbeiten wurden Informationen zum Studientyp, der Zielstellung der Studie, der Studienpopulation, der untersuchten Interventions- und Vergleichsgruppen und den Ergebnissen zu den relevanten Endpunkten entnommen. Zudem wurde die Schlussfolgerung der Autoren zu ihrer Studie extrahiert, wobei die Plausibilität der Aussagen anhand der Studienergebnisse geprüft wurde. Außerdem ist den Tabellen eine abschließende Gesamtwertung des Begutachters zu entnehmen, aus der die Begründung des jeweilig zugeteilten Evidenzgrad hervorgeht.

# Ergebnisse

## Perioperative Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab

### Ergebnisse der Suche nach aggregierter Evidenz und randomisiert kontrollierten Studien

Die Suche nach aggregierter Evidenz, mit den im Anhang beschriebenen Suchstrategien, führten zu zwei Ergebnissen. Diese mussten nach Lesen von Titel und Abstract jedoch ausgeschlossen werden, da sie eine andere Indikation hatten. Nach Erweiterung der Suche auf randomisierte Primärstudien konnten 6 Referenzen gefunden werden, von denen eine mit der von der Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Studie (5) identisch war. Nach Beseitigung von Duplikaten und einem Abgleich mit den im PICO-Schema vorgegebenen Kriterien, konnten weitere 4 Referenzen ausgeschlossen werden. Somit wurden 2 Volltexte gelesen. Dabei stellte sich heraus, dass es sich bei einer der beiden Publikationen nur um ein Studienprotokoll von einer noch laufenden Studie handelte. (siehe Anhang) Somit konnte nur eine randomisiert kontrollierte Studie in die Bewertung eingeschlossen werden. Diese ist im Kapitel eingeschlossene Primärstudien gelistet.

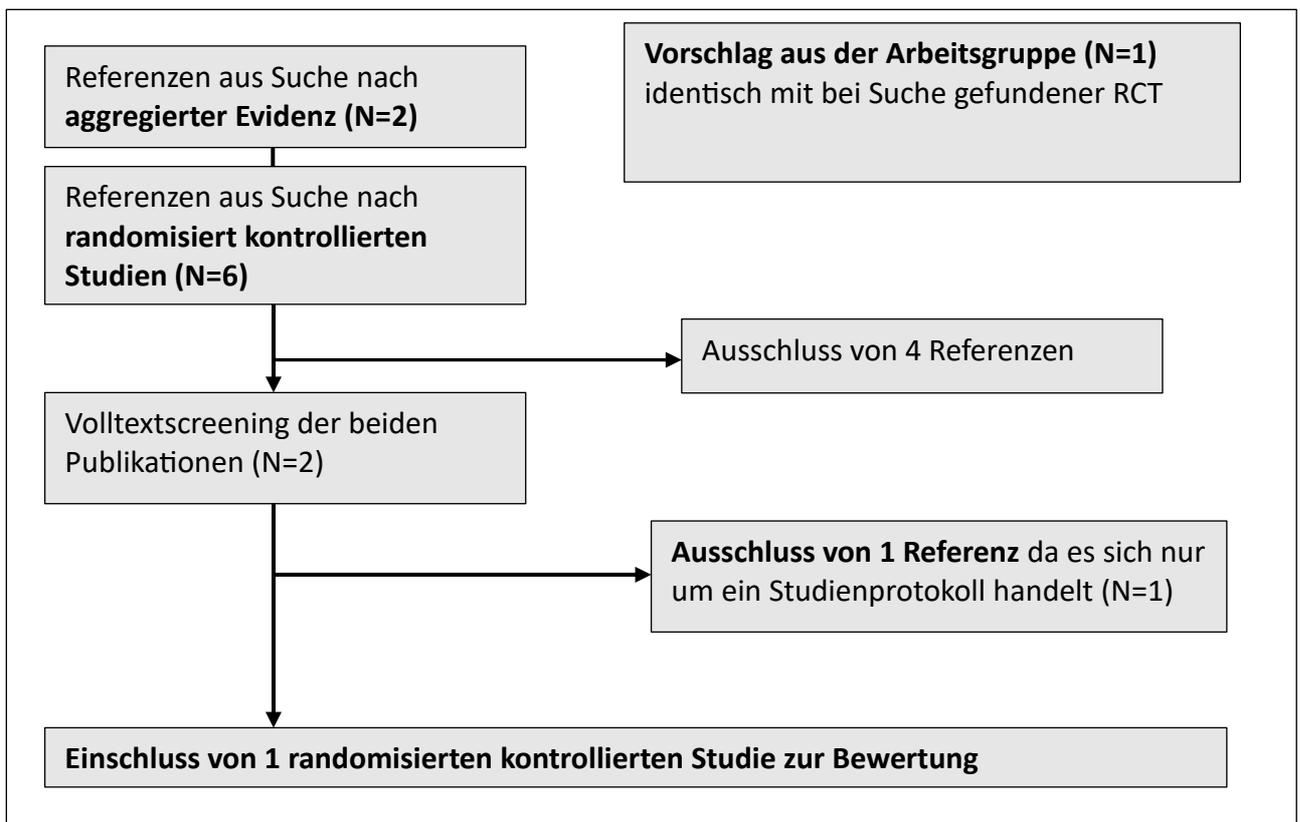


Abbildung 1: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Frage nach Nutzen und Risiken zur zusätzlichen perioperativen Behandlung mit Trastuzumab/Pertuzumab im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit operablem Magenkarzinom

*Bewertung der methodischen Qualität*

Im Rahmen der Bewertung der methodischen Qualität wurde das Verzerrungspotenzial der Studie von Hofheinz 2022 als hoch eingestuft. Dies beruht vor allem darauf, dass sowohl die teilnehmenden PatientInnen als auch die Behandelnden nicht verblindet wurden. Die Erfassung der Regressionsrate erfolgte verblindet durch 2 Pathologen. Alle in Tabelle 1 genannten Endpunkte wurden unverblindet erhoben. Das Intention-to-treat Prinzip wurde bei der Auswertung aller relevanten Endpunkte adäquat angewandt.

Tabelle 5: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zur Frage nach Nutzen und Risiken der zusätzlichen perioperativen Behandlung mit Trastuzumab/Pertuzumab im Vergleich zur Standardtherapie bei PatientInnen mit operablem Magenkarziom. (Studienebene)

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine Sonstigen Probleme	Gesamtbeurteilung
Hofheinz 2022	☺	☺	☹a	☹a	☺	☺	hoch
☺: Verzerrungsrisiko gering; ☹: Verzerrungsrisiko unklar; ☹: Verzerrungsrisiko hoch a: Studie fand unverblindet statt							

Tabelle 6: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zur Frage nach Nutzen und Risiken der zusätzlichen perioperativen Behandlung mit Trastuzumab/Pertuzumab im Vergleich zur Standardtherapie bei PatientInnen mit operablem Magenkarziom. (Endpunktebene)

Studie	Overall survival		DFS		Nebenwirkungen	
	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Hofheinz 2022	☹a	☺	☹a	☺	☹b	☺
☺: Verzerrungsrisiko gering; ☹: Verzerrungsrisiko unklar; ☹: Verzerrungsrisiko hoch a: objektiver Endpunkt b: unverblindete Erhebung DFS: disease free survival ITT: intention-to-treat						

## Charakteristik der Studie

Es handelt sich um eine deutsche, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie. Im Gegensatz zu den auswertenden Pathologen, wurden Behandlungsteams und PatientInnen nicht verblindet. Medikamente und Dosierungen sowie Zeitpunkt und Art der operativen Eingriffe waren im Vorhinein für alle teilnehmenden Zentren festgelegt. Die Auswertung erfolgte zentral. Von den im PICO Schema geforderten Endpunkten wird in dieser Studie nur über Overall Survival, Lokalrezidive und Nebenwirkungen berichtet.

## Endpunkte

### Gesamtüberleben (OS)

Die mittlere Beobachtungszeit betrug in den beiden Gruppen 21 (CG) und 25 (IG) Monate. Innerhalb dieser Zeit wurde das mediane OS in beiden Gruppen nicht erreicht. Das 2 Jahres Gesamtüberleben betrug in der Interventionsgruppe 84% in der Vergleichsgruppe nur 77%. Mit einer HR von 0,56 (95% KI, 0,21 – 1,47) und p-Wert = 0,228 sind diese Ergebnisse jedoch nicht signifikant.

### disease free survival (DFS)

In der Vergleichsgruppe betrug das mittlere krankheitsfreie Überleben 26 Monate. In der Interventionsgruppe konnte das DSF innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht erreicht werden. Das 2 Jahres DFS betrug in der Interventionsgruppe 70% in der Vergleichsgruppe nur 50%. Mit einer HR von 0,58 (95% KI, 0,28 – 1.19) und p Wert = 0,130 sind diese Ergebnisse jedoch nicht ausreichend präzise, um einen signifikanten Vorteil zu erreichen.

## Nebenwirkungen

Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTC) v4.0. bewertet. In der Interventionsgruppe erlitten 26 (67%) PatientInnen mindestens eine Nebenwirkung, in der Vergleichsgruppe nur 23 (58%). Die größten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es bei Grad 3 oder 4 Diarrhö (2 [5%] Vergleichsgruppe vs. 16 [41%] Interventionsgruppe), Leukopenie (5[13%] vs. 9[23%]) und Grad 1 oder 2 Gewichtsverlust (4[10%] vs. 15[38%]).

## Evidenzgrad

Der Evidenzgrad dieser multizentrisch durchgeführten Studie wurde aufgrund der beschriebenen schwerwiegenden methodischen Einschränkungen und geringer Präzision mit 3 bewertet.

Tabelle 7: Evidenztabelle zur Frage nach Nutzen und Risiken der zusätzlichen perioperativen Behandlung mit Trastuzumab/Pertuzumab im Vergleich zur Standardtherapie bei PatientInnen mit operablem Magenkarzinom auf Basis von Primärstudien

Studie Referenz Zeitraum Ort	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p><b>Hofheinz 2022 (5)</b></p> <p>06/2016-08/2018</p> <p>Germany</p>	<p>Multicenter randomized, unblinded, controlled Trial (Phase 2)</p> <p>Clinical efficacy of the combination of trastuzumab and pertuzumab with fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) as perioperative therapy for patients with resectable, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive esophagogastric</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologically confirmed HER2-positive adenocarcinoma of the GEJ or the stomach of clinical stage <math>\geq</math> clinical tumor (cT)2</li> <li>• and/or clinical nodal-positive</li> <li>• no clinical evidence of distant metastases determined by esophagogastroduodenoscopy, endoscopic ultrasound, and computed tomography or magnetic resonance imaging</li> <li>• age <math>\geq</math>18 years</li> <li>• adequate hematologic, hepatic, and renal function parameters</li> <li>• normal cardiac ejection fraction</li> <li>• no preceding cytotoxic or targeted therapy</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n=81</li> <li>• <math>\sigma</math>:79%</li> </ul>	<p><b>FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab (n=40)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 pre- and 4 postoperative biweekly cycles: docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, FU 2,600 mg/m<sup>2</sup> as 24-hour infusion, all given once on day 1</li> <li>• 3 pre- and 3 postoperative cycles of trastuzumab (8 mg/kg initial dose, 6 mg/kg maintenance dose, triweekly) and pertuzumab (840 mg, triweekly), both given once on day 1</li> <li>• 9 cycles of trastuzumab and pertuzumab without chemotherapy</li> </ul> <p><b>vs.</b></p> <p><b>FLOT only (n=41)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 pre- and 4 postoperative biweekly cycles: docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, oxaliplatin, 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 200</li> </ul>	<p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rate of pCR according to Becker classification</li> </ul> <p><b>secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• margin-free (R0) resection rate</li> <li>• median DFS</li> <li>• OS</li> <li>• perioperative morbidity and mortality</li> <li>• safety and tolerability of the combination regimen</li> </ul>	<p><b>OS</b></p> <p>24 months: <u>no differences shown</u>:84%(72to96) vs. 77%(63to90) HR 0.56 (95% CI, 0.21 to 1.47) p = 0,228</p> <p><b>DFS</b></p> <p>24 months: <u>no differences shown</u>: 70%(55to85) vs. 54%(38to71) HR 0.58 (95% CI, 0.28 to 1.19) p= 0,130</p> <p><b>Adverse events (min. 1 event):</b> <u>no differences shown</u>: 26 (67%) vs 23 (58%)</p> <p><u>more AEs in IG shown for:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grade 3/4 diarrhea: 16(41%) vs. 2(5%)</li> <li>• grade 3/4 leukopenia 9(23%) vs. 5(13%)</li> </ul>	<p><b>3</b></p> <p><b>Aufgrund hoher methodischer Einschränkungen und geringer Präzision</b></p>

Studie Referenz Zeitraum Ort	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	adenocarcinoma (EGA).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ♀:21%</li> <li>• Median age: 59,5 vs. 61 yrs.</li> </ul>	mg/m <sup>2</sup> ,FU 2,600 mg/m <sup>2</sup> as 24-hour infusion, all given once on day 1			
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der AutorInnen der Studie:</b> "The addition of trastuzumab/pertuzumab to perioperative FLOT significantly improved pCR and nodal negativity rates at the price of higher rates of diarrhea and leukopenia."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Multizentrische randomisierte kontrollierte klinische Studie mit einer Randomisierung von 81 PatientInnen mit histologisch gesichertem HER2-positivem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs oder Magens. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraum ist die Aussagekraft zu den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „medianes Überleben“ begrenzt. Das Auftreten von Lokalrezidiven wird in Form des (disease free survival) beschrieben. Die hohen methodischen Einschränkungen ergeben sich daraus, dass sowohl PatientInnen als auch die Behandelnden nicht verblindet wurden. Aus diesem Grund und aufgrund von geringer Präzision bei kleiner Populationsgröße wurde der Evidenzgrad herabgestuft.</p>						
<p>IG: intervention group, CG: control group, KI: Konfidenzintervall, CI: Konfidenzinterall,FU: Fluorouracil, HER2: <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>  FLOT: Chemotherapieschema bestehend aus Fluorouracil, Leucovorin, Oxalplatin, Doxatel AE: adverse event</p>						

## Minimal-invasive Gastrektomie im Vergleich zur offenen Gastrektomie

### Ergebnisse der Suche nach aggregierter Evidenz und randomisiert kontrollierten Studien

Mittels der im Anhang beschriebenen Suchstrategien wurde nach aggregierter Evidenz gesucht. Während der Suche stellte sich heraus, dass fast alle Arbeiten, die sich mit der Robotik beschäftigen, die robotische Gastrektomie, nicht wie gefordert mit der offenen, sondern mit der laparoskopischen Gastrektomie vergleichen. Um zumindest eine ausreichende indirekte Evidenz zu erreichen, wurde die Suche also auf den Vergleich Robotik/Laparoskopie erweitert. So wurden, nach Beseitigung von Duplikaten, insgesamt 86 potenzielle Publikationen gefunden. Nach einem Screening auf Titel- und Abstractebene konnten 56 Referenzen ausgeschlossen werden. Von den übrigen 30 Reviews wurde der Volltext auf die in Tabelle 2 gelisteten Kriterien geprüft. Schlussendlich konnten 6 systematische Übersichtsarbeiten zur Extraktion und Bewertung eingeschlossen werden. Ein- und ausgeschlossene Referenzen finden sich im Anhang aufgelistet.

Zusätzlich wurden die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien analysiert. Hieraus wurden die beiden aktuellsten europäischen randomisiert, kontrollierten Studien zur Bewertung mit eingeschlossen.

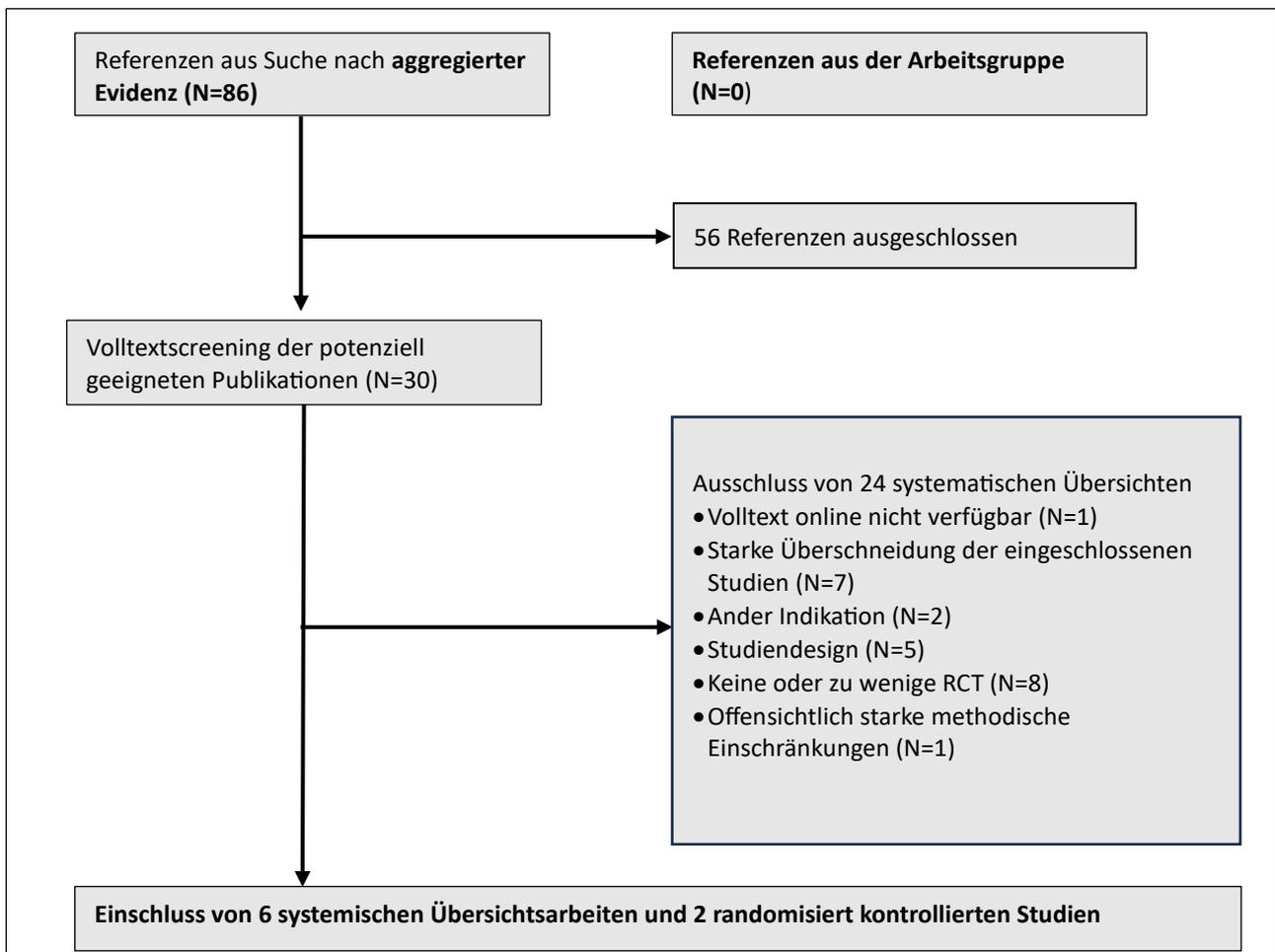


Abbildung 2: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Frage nach Vor- und Nachteilen minimal-invasiver Chirurgie (laparoskopisch bzw. roboter-assistiert) im Vergleich zur offenen Chirurgie bei partiellen oder kompletten Magenresektionen

## Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Zur Frage nach Vor- und Nachteilen minimal-invasiver (laparoskopischer bzw. roboter-assistierter) Chirurgie im Vergleich zur offenen Chirurgie bei partiellen oder kompletten Magenresektionen wurden 6 systematische Übersichtsarbeiten zu Bewertung ausgewählt. Drei beschäftigen sich mit der Laparoskopie, die anderen drei haben ihren Fokus auf der Robotik.

### *Bewertung der Qualität*

Im Rahmen der Beurteilung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten wurden bei fünf Arbeiten (7-11) moderate und bei einer Arbeit (6) hohe Einschränkungen festgestellt.

Für keiner der Arbeiten konnte ein Studienprotokoll ausfindig gemacht werden in dem a priori festgelegte Suchkriterien und Endpunkte beschrieben waren. Eine Bewertung der Primärstudien bezüglich des Verzerrungspotenzials erfolgte zwar bei allen Arbeiten jedoch beschrieb keiner der Autoren eine Untersuchung des Einflusses der festgestellten Risk-of-bias auf die Ergebnisse ihrer Metaanalyse. Feng 2021, Loureiro 2023, Garbarino 2023, Lei 2022 und Zeng 2020 nennen Gründe für den Ausschluss von Referenzen nach Volltextscreening zumindest im Flowchart. Bei Chen 2022 werden die Arbeiten ohne Begründung ausgeschlossen.

Tabelle 8: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Frage nach Vor- und Nachteilen minimal-invasiver Chirurgie (laparoskopisch bzw. roboter-assistiert) im Vergleich zur offenen Chirurgie bei partiellen oder kompletten Magenresektionen

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
<b>Chen 2022</b>	😊	😞	😊	😊	😊	😞f	😊a	😊	😊	😊:d	😊	😊	moderat
<b>Feng 2021</b>	😊g	😞	😊b	😊	😊	😊e	😊a	😊	😊	😊d	😊	😊	moderat
<b>Loureiro 2023</b>	😊g	😞	😊b	😊	😊	😊e	😊	😊	😊:	😊d	😊	😊	moderat
<b>Garbarino 2022</b>	😊	😞	😊b	😊	😊	😊e	😊a	😊	😊	😊:d	😊	😊	moderat
<b>Lei 2022</b>	😊	😞	😊b	😊	😊	😊e	😊	😊	😊	😊:d	😊	😊	moderat
<b>Zeng 2020</b>	😊	😞	😊b	😊	😊	😊e	😊	😊	😊	😊d	😊	😊	moderat

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko  
a: teilweise keine detaillierte oder nur narrative Beschreibung  
b: keine Suche in Studienregistern/keine Kontaktierung von Autoren  
c: nicht vollständig  
d: nicht direkt beschrieben aber aus Analyse entnehmbar  
e: Beschreibung mit Ausschlussgründen im Flowchart  
f: Beschreibung ohne Ausschlussgründe im Flowchart  
g: Outcomes nicht beschrieben

### Charakteristik der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten

Es wurden 6 Übersichtsarbeiten eingeschlossen. (Tabelle 8)

Die Arbeiten von Chen 2022, Feng 2021 und Loureiro 2023 beschäftigen sich jeweils mit der roboter-assistierten Gastrektomie. Chen 2022 vergleicht diese auf Basis von 11 retrospektiven Kohortenstudien mit der offen durchgeführten Gastrektomie. Eingeschlossen sind nur Studien, bei denen die PatientInnen zuvor keine neoadjuvante Therapie erhalten haben. 5 der 11 Primärstudien sind aus dem asiatischen Raum.

Die anderen beiden Studien hingegen vergleichen die roboter-assistierte Gastrektomie mit der laparoskopisch durchgeführten. Feng 2021 schließt dabei, neben 19 nicht randomisierten Studien, eine RCT zum Thema ein. 18 der 20 Studien sind asiatisch. Loureiro 2023 ist die aktuellste und umfassendste Arbeit zur Frage. Sie umfasst 53 retrospektive Beobachtungsstudien, von denen 49 aus Asien stammen, aus den Jahren 2008 bis 2022.

Alle drei Übersichtsarbeiten legen den Fokus auf intra- und postoperative sowie onkologische Endpunkte. Über das Gesamtüberleben wird nur von Feng 2021 berichtet.

Die Übersichtsarbeiten von Garbarino 2022, Lei 2022 und Zeng 2020 beschäftigen sich mit dem Vergleich der laparoskopischen Gastrektomie gegenüber der offen durchgeführten Gastrektomie. Garbarino 2022 tut dies anhand von 34 Primärstudien, von den 3 randomisiert und kontrolliert sind. Besonderheit dieser Arbeit ist, dass sie sich nur mit westlicher Studienpopulation beschäftigt. Lei 2022 ist eine umfassende Übersicht über 26 RCTs, 23 davon nicht aus der westlichen Welt. Zeng 2020 vergleicht 17 RCTs, von denen 5 nicht bei Lei 2022 eingeschlossen sind. Nur eine davon stammt aus der westlichen Welt.

Alle drei Übersichten beschäftigen sich hauptsächlich mit kurzzeitigen Endpunkten und bieten teilweise mehrere Subgruppenanalysen zu Tumorstadium und Umfang der Operation.

## Endpunkte

### Gesamtüberleben

#### Robotik

Mit dem Gesamtüberleben beschäftigt sich nur Feng 2021. Anhand von 7 zusammengefassten Studien konnte kein Unterschied zur laparoskopischen Gastrektomie festgestellt werden. (HR: 0,96; 95% KI: 0,86 – 1,07) ohne Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien

#### Laparoskopie

Garbarino 2022 zeigt anhand von 10 Studien im 3-year-overall survival im Vergleich zur offenen Gastrektomie ein geringeres Risiko zu versterben. (logHR= 0,245; 95% KI = 0,016 – 0,474). Für das 5-Jahres Gesamtüberleben kann kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Auch Lei 2022 stellt hier keinen Unterschied fest.

Es konnte keine Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien festgestellt werden.

### Anzahl entfernter Lymphknoten

#### Robotik

Während, bei Chen 2022, im Vergleich zur offenen Operation kein signifikanter Unterschied gezeigt werden kann, legen Feng 2021 und Luoreiro 2023 Ergebnisse vor, die einen Vorteil gegenüber der laparoskopischen Gastrektomie andeuten. (OR: 1,75; 95% KI: 0,90 – 2,60) (MD 1.69; (95%KI: 0.68 – 2.70). Beide Übersichten zeigen, dass roboter-assistiert mehr Lymphknoten entfernt wurden. Die Ergebnisse der Einzelstudien unterliegen bei allen drei Übersichten substanzieller Heterogenität.

#### Laparoskopie

Garbarino 2022 und Zeng 2020 zeigen, bei substanzieller und moderater Heterogenität, keine signifikanten Unterschiede zur offenen Gastrektomie. Lei 2022 hingegen beschreibt mit Daten aus 12 Primärstudien, eine geringere Zahl entnommener Lymphknoten in der Interventionsgruppe. (MD=-1.51; 95% KI= -2.29 – -0.74) Dieses Ergebnis unterliegt keiner Heterogenität der Einzelstudien.

## Blutverlust

### Robotik

Sowohl gegenüber der offenen Gastrektomie (WMD= -114,63; (95% KI, -182,37 – -46,88) als auch gegenüber der Laparoskopie (MD: -15,87; (95% KI: -23,35 – -8,39), (MD -19,43; 95%KI: -25,23 – -13,62) konnten die Übersichten für die roboter-assistierte Gastrektomie einen geringeren Blutverlust feststellen. Die Einzelstudien aller drei Übersichten unterliegen jeweils substantieller Heterogenität.

### Laparoskopie

Alle 3 Studien zeigen einen signifikant geringeren Blutverlust in der Interventionsgruppe. Garbarino 2022 zeigt dies anhand von 17 Studien (WMD= -129,32; (95% KI = -188,11 – -70,53), Lei 2022 anhand von 15 Studien (MD=-64,64 (95% KI= -85,55 – -43,74) und Zeng 2020 berichtet über 16 Studien. (MD=-54,93 (95% KI= -81,60 – -28,26). Die Ergebnisse der Einzelstudien weisen in allen drei Übersichten substantielle Heterogenität auf.

## Komplikationsrate

Die Komplikationen werden in den verschiedenen Arbeiten auf unterschiedliche Weise untersucht.

### Robotik

Gegenüber der offenen Gastrektomie kann Chen 2022, anhand von 11 Einzelstudien mit substantieller Heterogenität, eine geringere postoperative Komplikationsrate nachweisen (OR= 0,57; (95% KI: 0,35 – 0,93). Im Vergleich zur Laparoskopie stellt Feng 2021, anhand von 17 Studien, eine geringere overall Komplikationsrate fest. (OR= 0,81; (95% KI: 0,72 – 0,91). Die Heterogenität ist hier gering. Loureiro 2023 untersucht ebenfalls die overall Komplikationen, kann jedoch anhand von 51 eingeschlossenen Arbeiten mit geringer Heterogenität, keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigen. (RR= 0,93; (95% KI: 0,85 – 1,03)

### Laparoskopie

Über die Gesamtkomplikationsrate berichtet nur Zeng 2020. Die Ergebnisse aus 16 Einzelstudien deuten hier auf ein größeres Komplikationsrisiko hin. (RR = 0.81; 95% KI= 0.71 – 0.93). Bei Lei 2022 wird zwischen intra- und postoperativen Komplikationen unterschieden. Während bei den intraoperativen Komplikationen kein signifikanter Unterschied festgestellt wurde, können die Autoren bei den postoperativen Komplikationen, anhand von 20 Studien, einen Vorteil bei der Laparoskopie errechnen. Hier kommt es zu weniger Komplikationen in der Interventionsgruppe (OR= 0,65; 95% KI 0,57 – 0,74).

Garbarino 2022 und Zeng 2020 betrachten zudem die schweren Komplikationen. ( $\geq$  Grad 3 der Clavien-Dindo Klassifikation). Beide Übersichten können hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen.

Bei allen Ergebnissen dieses Endpunktes, wurde eine geringe Heterogenität der Einzelstudien berechnet.

## Krankenhausaufenthalt

### Robotik

Sowohl im Vergleich zur offenen als auch zu laparoskopischen scheint die roboter-assistierte Gastrektomie bezüglich des Krankenhausaufenthalts signifikant überlegen zu sein. Chen 2022 berechnet anhand von 9 Einzelstudien mit durchschnittlich 2,21 Tagen den größten Unterschied. (WMD= -2,21; (95 % KI: -4,32 – -0,09). Die Analyse von Loureiro 2012 umfasst 52 Publikationen. (MD -0,50; 95% KI -0,79, – -0,21) Beide Ergebnisse unterliegen substanzieller Heterogenität der Einzelstudien. Feng 2021 kann bei geringer Heterogenität der 18 analysierten Primärstudien ebenfalls einen kürzeren Krankenhausaufenthalt in der Interventionsgruppe darlegen (MD= - 0,31; 95% KI: - 0,47 – - 0,15)

### Laparoskopie

Alle drei Übersichten zeigen eine Überlegenheit der laparoskopischen Gastrektomie. Bei Garbarino 2022 haben PatientInnen im Durchschnitt einen um 2,335 Tage kürzeren Krankenhausaufenthalt. Dies wurde anhand von Ergebnissen aus 22 Einzelstudien berechnet, die geringer Heterogenität unterlagen. (WMD= -2,335; 95% KI = -3.061 – -1.609) Lei 2022 berechnet anhand von 15 Primärstudien (MD= -1.26; 95% KI -1.99 – -0.53) und Zeng 2020 anhand von 14 Arbeiten (MD = - 1.37; 95% KI= -2.05 – -0.70) einen Vorteil. Die bei diesen beiden Übersichten einbezogenen Primärstudien unterliegen jedoch substanzieller Heterogenität.

## Evidenzgrad

Der Evidenzgrad in den systematischen Übersichten wurde mit 2 (Lei 2022, Zeng 2020), 2- (Feng 2021, Garbarino 2022), 3 (Chen 2022) und 3- (Loureiro 2023) bewertet.

Die Abwertung des Evidenzgrades basiert auf dem Design der Ausgangstudien (retrospektive Vergleichsstudien in Chen 2022, Garbarino 2022 und Loureiro 2023), Inkonsistenz zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien (Chen 2022, Feng 2021, Lei 2022, Zeng 2020, Loureiro 2023) sowie Indirektheit bei der Studienpopulation (größtenteils nicht-westliche Studienpopulation in Chen 2022, Feng 2021, Lei 2022, Zeng 2020, Loureiro 2023). Der Evidenzgrad der Übersichten von Feng 2021 und Loureiro 2023 wurde zusätzlich aufgrund von Indirektheit bei der Intervention (Vergleichsgruppe nicht wie in PICO vorgegeben) abgewertet.

Tabelle 9: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Frage nach Vor- und Nachteilen minimal-invasiver Chirurgie (laparoskopisch bzw. roboter-assistiert) im Vergleich zur offenen Chirurgie bei partiellen oder kompletten Magenresektionen

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterie n	Charakteristika				
<b>Chen 2022</b> <b>Systematic</b> <b>Review</b> (6) Search up until <b>Jan 2021</b>	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• controlled trials evaluating the clinical efficacy of robotic gastrectomy and open gastrectomy for GC regardless of gender, age, race, and nationality.</li> <li>• No history of treatment, such as surgery, radiation, or neoadjuvant chemotherapy</li> <li>• No patients had contraindications to RG.</li> </ul> <u>Exclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjects consisted of patients with secondary surgery or recurrence of GC.</li> <li>• Subjects received neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy before surgery.</li> </ul>	N=11 all retrospective cohort studies. N=5 conducted in Asia n= 6610 patients	Robotic gastrectomy (RG) (n=856) Vs. Open gastrectomy (OG) (n=5753)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• operative time (min)</li> <li>• blood loss (mL)</li> <li>• hospital stay (day)</li> <li>• lymph nodes</li> <li>• positive lymph nodes</li> <li>• R0 resection</li> <li>• postoperative complications</li> <li>• postoperative mortality</li> </ul>	<p><b>Blood loss (mL)</b>_(N= 7) less in IG: WMD= -114.63, (95 % CI, -182.37 to -46.88), P= 0.001 with substantial heterogeneity between results of different studies (I<sup>2</sup>= 88.9 %)</p> <p><b>Hospital stay (days)</b> (N= 9) shorter in IG: WMD= -2.21, (95 % CI, -4.32 to -0.09) P= 0.041 with substantial heterogeneity between results of different studies (I<sup>2</sup>= 97.0 %)</p> <p><b>Lymph nodes</b> No difference shown: WMD= -1.15, (95 % CI, -5.43 to 3.14), P= 0.600 with substantial heterogeneity between results of different studies (I<sup>2</sup>= 90.4 %)</p> <p><b>Postoperative complications</b>_(N= 11) less in IG: OR= 0.57, (95 % CI, 0.35 to 0.93), P= 0.025 with substantial heterogeneity between results of different studies (I<sup>2</sup>= 65.2 %)</p>	<b>3</b> <b>Aufgrund von Inkonsistenz und Indirektheit</b>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterie n	Charakteristika				
	•Studies whose full text was unavailable					
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „This systematic review showed that the application of the robotic surgery system in radical gastrectomy can effectively reduce blood loss, hospital stay, and the incidence of postoperative complications. Moreover, the system can improve lymph node dissection and R0 excision”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersichtsarbeit auf Basis von 11 retrospektiven Kohortenstudien (davon 5 aus asiatischen Ländern) mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität. (v.a. bestehend aus dem Fehlen eines Studienprotokolls, der Liste ausgeschlossener Studien und einer Beschreibung des Einflusses des VZP auf die Metaanalyse). Herabstufungen des Evidenzgrades ergeben sich aufgrund von Indirektheit (nicht-westliche Population) und Inkonsistenz (große Heterogenität). Somit wird die Arbeit abschließend mit einem Evidenzgrad von 3 bewertet.</p>						
<b>Feng 2021</b> Systemic Review (7) <b>Jan 2003 – Jul 2021</b>	<u>Inclusion Criteria:</u> •participants: the mean age of the patients with gastric cancer > 18 •types of interventions: RG and LG •types of studies: PSM studies, and RCT •data available on interested perioperative and oncological outcomes. •studies published in English. <u>Exclusion Criteria:</u>	N= 20 propensity score matching studies (19) RCT (1) N=18 conducted in Asia n= 13,446 patients	Robotic gastrectomy (RG) (n=6173) Vs. Laparoscopic gastrectomy (LG) (n=7273)	•operative time •blood loss •proximal resection margin •distal resection margin •number of retrieved lymph nodes •overall complications •major complications •conversion rate •Ileus •Abdominal bleeding •Anastomotic stenosis •Duodenal stamp leakage	<b>Overall survival_(N=7)</b> No differences shown: HR: 0,96 (95% CI: 0,86 to 1,07), p = 0.50 with low heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> = 0%)  <b>Number of retrieved lymph nodes_(N=16)</b> More in IG: OR: 1,75 (95% CI: 0,90 to 2,60), p <0.0001 with substantial heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> = 70%)  <b>Blood loss_(N=16)</b> Less in IG: MD: -15,87; (95% CI: -23,35 to -8,39), p < 0.0001 with substantial heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> = 76%)	<b>2- Aufgrund von schwerwiegen der Indirektheit und Inkonsistenz</b>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterie n	Charakteristika				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>studies including non-gastric cancer patients.</li> <li>editorials, abstracts, letters, case reports, and expert opinion</li> <li>non-English studies.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Reoperation</li> <li>Time to first flatus</li> <li>Time to oral intake length of stay</li> <li>Cost</li> <li>Overall survival</li> <li>Reccurence-free suvival</li> </ul>	<p><b>Overall complications</b> (N=17) less in IG: OR: 0,81; (95% CI: 0,72 to 0,91), p = 0.0003 with low heterogeneity between results of different studies (I<sup>2</sup> = 29%)</p> <p><b>Length of stay</b> (N=18) Shorter in IG: MD= - 0,31; (95% CI: - 0,47 to - 0,15), p = 0.0001 with low heterogeneity between results of different studies (I<sup>2</sup> = 25%)</p>	
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b>  <b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „the present meta-analysis comparing RG and LG revealed that RG can be used safely for GC patients and provided long-term overall survival time similar to that of LG “  <b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systemische Übersichtsarbeit auf Basis von 1 RCT und 19 propensity score matching studies (davon 18 aus asiatischen Ländern) mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität insbesondere aufgrund des Fehlens eines Studienprotokolls und einer Beschreibung des Einflusses des VZP auf die Metaanalyse). Zusätzlich muss der Evidenzgrad der Arbeit aufgrund von Indirektheit bei der Population (nicht-westliche Population) und bei der Intervention (Laparoskopische statt offener Gastrektomie als Vergleichsgruppe) sowie Inkonsistenz herabgesetzt werden. Somit ergibt sich ein Evidenzgrad von 2-.</p>						
<b>Garbarino</b> 2022 (8) <b>1992 – Dec 2021</b>	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>studies reporting a comparison between laparoscopic and open approach on adult patients undergoing gastrectomy for cancer.</li> <li>At least one peri-operative outcome of interest should be reported.</li> </ul> <u>Exclusion Criteria:</u>	N=34 retrospective comperative analyses (17) matched trials (14) RCT (3) n=24098 patients	Laparoscopic gastrectomy (LG) (n=5445) Vs. Open gastrectomy (OG) (n=18653)	<ul style="list-style-type: none"> <li>conversion to open gastrectomy</li> <li>blood loss</li> <li>lymph node yield</li> <li>Mortality</li> <li>Analgesic requirement</li> <li>Time to first flatus</li> <li>Time to oral intake</li> <li>Overall morbidity</li> <li>Major complications</li> <li>Length of stay</li> <li>3-year OS</li> </ul>	<p><b>3-year overall survival</b> (N=10) Lower risk of death in IG: logHR= 0,245; (95% CI = 0,016 to 0,474), p = 0.0360 with low heterogeneity between results of different studies (I<sup>2</sup>= 0,00%)</p> <p><b>5-year overall survival</b> (N=8) No differences shown: logHR= 0,024; (95% CI = -0.050 to 0.099), p = 0.5246 with low heterogeneity between results of different studies (I<sup>2</sup>= 0,00%)</p>	<b>2- Aufgrund des Studiendesigns der Primärstudien</b>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterie n	Charakteristika				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studies including hybrid laparoscopic-robotic procedure.</li> <li>• mixed cohort of patients from Western and Eastern countries</li> <li>• limited D1 lymphadenectomy</li> <li>• merged benign and malignant diseases</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-year OS</li> </ul>	<p><b>Blood loss</b> (N=17) Less in IG: WMD= -129.32 (95% CI = -188.11 to -70.53), p &lt; 0.0001 with substantial heterogeneity between results of different studies (I<sup>2</sup>= 97.29%)</p> <p><b>Lymph node yield</b> (N=28) No differences shown: WMD= 0.426; (95% CI = -0.566 to 1.419) p = 0.3998 with substantial heterogeneity between results of different studies (I<sup>2</sup>= 77,55%)</p> <p><b>Major complications (Clavien-Dindo III-IV)</b> (N=23) No differences shown: logOR= 0.058 (95% CI = -0.292 to 0.408) p = 0.7451 with moderate heterogeneity between results of different studies (I<sup>2</sup>= 46,25%)</p> <p><b>Length of stay</b> (N=26) Shorter in IG: WMD= -2.335 (95% CI = -3.061 to -1.609) p &lt; 0.0001 with low heterogeneity between results of different studies (I<sup>2</sup>= 0,00%)</p>	

**Zusammenfassende Beurteilung**

**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** „In conclusion, laparoscopic gastrectomy is associated with longer operative time, but better short-term outcomes compared to the open approach. Survival data of LG seemed comparable with those of open gastrectomies, but further prospective studies on long-term outcomes should be performed to confirm these results.“

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Systematische Übersichtsarbeit über 34 Primärstudien. Davon nur 3 randomisiert kontrolliert. Alle eingeschlossenen Primärstudien wurden an westlicher Studienpopulation durchgeführt. Aufgrund des Studiendesigns der eingeschlossenen Primärstudien ergibt sich ein Evidenzgrad von 2-.

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterie n	Charakteristika				
<b>Lei 2022</b> Systematic Review (9) <b>Jan 1994 –  Dec 2021</b>	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>patients diagnosed with GC by gastroscopic biopsy pathology or endoscopy.</li> <li>patients who underwent laparoscopic gastrectomy, laparoscopic-assisted gastrectomy, or open gastrectomy</li> <li>RCT</li> </ul> <u>Exclusion Criteria</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>patients were diagnosed with a digestive system tumor other than GC, including gastrointestinal stromal tumors, neuroendocrine tumors, or benign lesions</li> <li>conference abstracts</li> <li>studies of hand-assisted laparoscopic</li> </ul>	N=26 All RCT N=23 conducted in non-western countries n= 8301	Laparoscopic gastrectomy (LG) (n=4211)  Vs.  Open gastrectomy (OG) (n=4090)	<ul style="list-style-type: none"> <li>intraoperative complications</li> <li>overall postoperative complications</li> <li>the rate of each type of postoperative complication</li> <li>severe postoperative complications</li> <li>perioperative mortality</li> <li>operation time</li> <li>estimated blood loss (EBL)</li> <li>number of retrieved lymph nodes (LNs)</li> <li>proximal resected margin</li> <li>distal resected margin</li> <li>time to the first ambulation</li> <li>time to first flatus, first time on a liquid diet</li> <li>length of hospital stay</li> </ul>	<b>5-year overall survival</b> (N=5) no difference shown: HR= 0,97; (95% CI= 0,80 to 1,17), p= 0.73 with low heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> =0%)  <b>Number of lymph nodes retrieved</b> (N=12) Less in IG: MD=-1.51; (95% CI=-2.29 to -0.74), p=0.0001 with low heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> = 0,00%)  <b>Estimated blood loss</b> (N=15) Less in IG MD=-64.64 (95% CI= -85.55 to -43.74) p<0.00001 with substantial heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> =91%)  <b>Intraoperative complications</b> (N=7) No differences shown: OR=1.14, (95% CI 0.76 to 1.70), p=0.53 with low heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> =0%)  <b>Postoperative complications</b> (N=20) Less in IG OR= 0.65; (95% CI 0.57 to 0.74), p<0.00001 with low heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> =26%)	<b>2</b> <b>Aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz</b>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterie n	Charakteristika				
	gastrectomy or robotic gastrectomy • studies that did not provide adequate data.			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-year OS</li> <li>• 5-year DFS rates</li> </ul>	<b>Length of stay (N=15)</b> Shorter in IG MD= -1.26, (95% CI -1.99 to -0.53), p= 0.0007 with substantial heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> =90%)	
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b> <b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „LG is a technically safe and feasible alternative to OG with the advantages of a fewer postoperative complication rate, faster recovery of gastrointestinal function, and greater cosmetic benefit for patients with GC. Meanwhile, LG has comparable long-term outcomes to OG for GC“ <b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersichtsarbeit auf Basis von 26 RCTs mit 8301 randomisierten PatientInnen mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität. Bei vereinzelt Endpunkten besteht eine substantielle Heterogenität. Aufgrund von Indirektheit (mehrheitlich nicht westliche Studienpopulation) und teilweiser Inkonsistenz ergibt sich ein Evidenzgrad von 2.						
Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterie n	Charakteristika				
<b>Zeng 2020</b> Systematic Review (10) <b>2002 - 2018</b>	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• study design, RCT in English or Chinese</li> <li>• participants with gastric cancer patients undergoing gastrectomy</li> <li>• interventions, surgical operation comparing laparoscopic gastrectomy with open gastrectomy.</li> </ul>	N= 17 All RCT N=16 from Asia N= 5204	Laparoscopic gastrectomy (LG)  Vs.  Open gastrectomy (OG)	<u>Primary outcomes:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• number of lymph nodes harvested during surgery</li> <li>• severe complications</li> <li>• short-term and long-term recurrence and</li> <li>• short-term and long-term mortality.</li> </ul> <u>Secondary outcomes:</u>	<b>Number of lymph nodes harvested during surgery (N= 15)</b> No difference shown: MD= - 0.72 (95% CI = - 1.50 to 0.07), p = 0.07 with moderate heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> = 46%)  <b>Intraoperative blood loss (N= 16)</b> Less in IG: MD=-54.93 (95% CI= -81.60 to -28.26), p< 0.001 with substantial heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> = 97%)  <b>Total complications (N= 16)</b> Fewer in IG:	<b>2</b> <b>Aufgrund</b> <b>Indirektheit</b> <b>und</b> <b>Inkonsistenz</b>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterie n	Charakteristika				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>containing primary outcomes and secondary outcomes.</li> </ul> <u>Exclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>animal studies</li> <li>nonRCT</li> <li>full text not available</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>operative time</li> <li>intraoperative blood loss</li> <li>measures of earlier postoperative recovery (analgesic administration, time to first flatus, first ambulation and first oral intake, hospital stay)</li> <li>blood transfusion</li> <li>total complications</li> </ul>	RR = 0.81 (95% CI = 0.71 to 0.93), p = 0.003 with low heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> = 20%)  <b>Severe complications (N=14)</b> No difference shown: RR= 0.90 (95% CI= 0.65 to 1.26), p= 0.55 with low heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> = 0%)  <b>Hospital stay (N= 14)</b> Shorter in IG: MD = - 1.37 (95% CI= - 2.05 to - 0.70), p < 0.001 with substantial heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> = 93%)	
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b> <b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „In our analysis, we could conclude that LG was comparable to OG in the primary outcomes and had some advantages in secondary outcomes. That means LG is superior to OG for gastric cancer patients. “ <b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersichtsarbeit auf Basis von 17 RCTs (16 aus dem asiatischen Raum) mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität. Diese beruhen hauptsächlich auf dem Fehlen eines Studienprotokolls und einer Liste der ausgeschlossenen Studien sowie auf einer nicht vollständigen Suche und der nur begrenzten Beschreibung des Einflusses des Verzerrungspotenzials einzelner Studien auf die Ergebnisse der Metaanalyse. Die Heterogenität bei den Endpunkten ist moderat bis hoch. Hieraus und aufgrund von Indirektheit (asiatische Population) ergibt sich ein Evidenzgrad von 2.						
<b>Loureiro 2023</b> Systematic Review (11)  <b>2008 - 2022</b>	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>observational clinical studies comparing short-term outcomes between the two</li> </ul>	N= 53 All retrospective observational studies N= 49 conducted in non-western countries	Robotic gastrectomy (RG) (n= 8154)  vs.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Operative time</li> <li>Blood loss</li> <li>Conversion</li> <li>Reoperation</li> <li>Mortality</li> <li>Length of stay</li> </ul>	<b>Number of retrieved lymph nodes (N=49)</b> More in IG: MD 1.69, (95%CI: 0.68 to 2.70), p=0.001 with substantial heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> =93%)  <b>Blood loss (N= 46)</b>	<b>3- Aufgrund des Studiendesigns , schwerwiegen der Indirektheit</b>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterie n	Charakteristika				
	surgical approaches (RG and LG) <ul style="list-style-type: none"> <li>patients with gastric cancer</li> <li>curative-intent surgery</li> </ul> <u>Exclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>articles which also reported comparison of two robotic systems</li> <li>proximal gastrectomy comparison only</li> <li>D1 lymphadenectomy only.</li> </ul>	n=25521	Laparoscopic gastrectomy (LG) (n= 17367)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Time to first flatus</li> <li>Overall complications</li> <li>Surgical complications</li> <li>Anastomotic leakage</li> <li>Pancreatic complications</li> <li>Cost</li> <li>Distal resection margin distance</li> <li>Proximal resection margin distance</li> <li>Number of retrieved lymph nodes</li> </ul>	Less in IG: MD -19.43, (95%CI: -25.23 to -13.62), p<0.00001 with substantial heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> =92%)  <b>Overall complications (N= 51)</b> No difference shown: RR 0.93, (95% CI 0.85 to 1.03), p= 0.15 with low heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> =18%)  <b>Length of hospital stay (N= 52)</b> Shorter in IG: MD -0,50 (95% CI -0,79, to -0,21), p=0.0007 with substantial heterogeneity between results of different studies (I <sup>2</sup> =85%)	<b>und Inkonsistenz</b>
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b> <b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „In conclusion, we believe that our results demonstrate that robotic gastrectomy is a safe and feasible procedure, when compared with laparoscopic gastrectomy. Overall, robotic surgery presented better results regarding blood loss, length of hospital stay, time to first flatus, time to oral intake, relevant surgical complications, pancreatic complications and the number of retrieved lymph nodes. However, operative time and financial cost remain the main drawbacks to its widespread use. (...)“ <b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Diese umfassende systematische Übersichtsarbeit umfasst 53 nicht randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 25521 PatientInnen, die die roboter-assistierte Gastrektomie mit der laparoskopisch durchgeführten Gastrektomie bei Magenkarzinom vergleichen. Untersucht werden ausschließlich kurzfristige Endpunkte. Zu den für diesen Evidenzbericht interessanten Endpunkten bietet das Review mehrere signifikante Ergebnisse, die allerdings alle substantieller Heterogenität unterliegen. Aufgrund Inkonsistenz und einer Indirektheit bei der Population (mehrheitlich asiatische Studienpopulation) und bei der Intervention (Laparoskopische statt offener Gastrektomie als Vergleichsgruppe) wird die Übersichtsarbeit mit einem Evidenzgrad von 3- bewertet.						
LG: laparoscopic gastrectomy, RG: robotic gastrectomy, OG: open gastrectomy, GC: gastric cancer, RCT: randomized controlled trial, IG: intervention group CG: control group, KI: Konfidenzintervall, CI: Konfidenzintervall, N: number of studies, n: number of patients						

*Bewertung der methodischen Qualität*

Im Rahmen der Bewertung der methodischen Qualität der Primärstudien wurde das Verzerrungspotenzial bei van der Veen 2021 mit moderat bewertet. Eine Verblindung von PatientInnen und Behandelnden war aufgrund der Art der chirurgischen Eingriffe nicht möglich. Die Einschränkungen im Bereich der ergebnisorientierten Berichterstattung betrafen nicht die für diese Leitlinie ausgewählten Endpunkte. Aufgrund der rein objektiven Endpunkte war eine verblindete Ergebniserhebung nicht notwendig. Das Intention-to-treat Prinzip wurde bei sämtlichen Endpunkten adäquat umgesetzt.

Das Verzerrungspotenzial von van der Wielen 2021 wurde mit hoch bewertet. Dies ergibt sich vor allem daraus, dass die Art und Weise der Durchführung der Operationen nicht standardisiert war, sondern den von den durchführenden Operierenden ausgewählt wurde. Zudem war die Verdeckung der Gruppenzuordnung nicht vollständig ersichtlich und es konnte kein Studienprotokoll gefunden werden. Aufgrund der rein objektiven Endpunkte war eine verblindete Ergebniserhebung nicht notwendig. Das Intention-to-treat Prinzip wurde bei sämtlichen Endpunkten adäquat umgesetzt.

Tabelle 10: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zur Frage nach Vor- und Nachteilen minimal-invasiver Chirurgie (laparoskopisch bzw. roboter-assistiert) im Vergleich zur offenen Chirurgie bei partiellen oder kompletten Magenresektionen (Studienebene)

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine Sonstigen Probleme	Gesamtbeurteilung
Van der Veen (2021)	😊	😊	😞a	😞a	😞d	😊:	moderat
van der Wielen (2021)	😊	😊	😞a	😞a	😞b	😞c	hoch

😊: Verzerrungsrisiko gering; 😞: Verzerrungsrisiko unklar; 😞: Verzerrungsrisiko hoch  
a: Verblindung aufgrund der Art der Eingriffe nicht möglich  
b: kein Protokoll auffindbar  
c: neoadjuvante Therapie und Durchführung der laparoskopischen Gastrektomie nicht standardisiert  
d: betrifft nicht die für Evidenzbericht wichtigen Endpunkte

Tabelle 11: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zur Frage nach Vor- und Nachteilen minimal-invasiver Chirurgie (laparoskopisch bzw. roboter-assistiert) im Vergleich zur offenen Chirurgie bei partiellen oder kompletten Magenresektionen (Endpunktebene)

Endpunkte	Overall survival		LK-Anzahl		Blutverlust		Komplikations-rate		Krankenhaus-aufenthalt	
	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips								
Van der Veen (2021)	😊a	😊	😊a	😊	😊a	😊	😞b	😊	😊a	😊
van der Wielen (2021)	😊a	😊	😊	😊	😊a	😊	😞b	😊	😊a	😊
😊: Verzerrungsrisiko gering; 😞: Verzerrungsrisiko unklar; 😞: Verzerrungsrisiko hoch a: objektiver Endpunkt b: unverblindet erhoben										

### Charakteristik der Studien

Es wurden zwei randomisiert kontrollierte Studien für die Bewertung miteingeschlossen. Sie wurden im Zeitraum von 2015 bis 2018 in mehreren europäischen Ländern (van der Wielen) bzw. den Niederlanden (van der Veen) multizentrisch durchgeführt. Van der Wielen betrachtet dabei nur totale Gastrektomien mit vorangegangener neoadjuvanter Therapie. Bei van der Veen wurden auch PatientInnen mit partieller Gastrektomie unabhängig einer vorangegangenen Therapie eingeschlossen

### Endpunkte

#### Gesamtüberleben

In beiden Studien wurde das Gesamtüberleben in Form des 1-Jahres Gesamtüberleben beschrieben. Hier konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen laparoskopischer und offener Behandlung festgestellt werden. Van der Veen 2021 berichtet innerhalb einer Nachbeobachtungsperiode von einem Jahr ein HR 1,14 95% KI: 0,65 — 1,99 und Überlebensraten von 76% vs. 78%. Van der Wielen 2021 berichtet innerhalb eines Jahres von einem Überleben von 85,5% vs. 90,4% in den beiden Gruppen.

### Anzahl entfernter Lymphknoten

Keine der beiden Studien konnte einen signifikanten Unterschied bei der Anzahl der entfernten Lymphknoten ermitteln. Van der Veen 2021 berichtet von 29 (IQR: 21,0 – 37,0) vs. 29 (IQR: 22,0 – 39,0) entfernten Lymphknoten (IG vs. CG) und ermittelt daraus eine MD -2,0 95% KI: -5,4 – 1,5.

Van der Wielen 2021 berichtet von  $43,4 \pm 17,3$  in der Vergleichsgruppe und  $41,7 \pm 16,1$  in der Interventionsgruppe. Daraus ergibt sich ein MD 1,728 (95% KI – 5,02 – 8,47)

### Blutverlust

Van der Veen 2021 konnte einen signifikant geringeren Blutverlust in der Gruppe der Laparoskopischen Gastrektomie beschreiben. MD= -181 (95% KI: -274 – -89)

Dieses Ergebnis konnte in der Studie von van der Wielen 2021 nicht bestätigt werden. Der mittlere Blutverlust betrug hier 171 ml in der Interventionsgruppe und 200 ml in der Vergleichsgruppe.

### Komplikationsrate

In beiden Studien wurden die postoperativen Komplikationen beschrieben. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden konnte in keiner der beiden Studien nachgewiesen werden. Bei van der Wielen 2021 kam es in der Interventionsgruppe nach 34,0 % und in der Vergleichsgruppe nach 42,9% der Eingriffe zu Komplikationen. Van der Veen 2021 berichtet in der Interventionsgruppe von Komplikationen in 44% und in der Vergleichsgruppe in 42% der Fälle. Daraus berechnet sich ein RR= 1,03 (95% KI: 0,77 – 1,37)

### Krankenhausaufenthalt

Bei van der Veen 2021 war der Krankenhausaufenthalt in Interventions- und Vergleichsgruppe annähernd gleich lang. MD= 0,2 (95% KI: -2,4 – 2,8)

Van der Wielen 2021 unterscheidet zwischen komplikationslosen Operationen und OPs bei denen es zu Komplikationen kam. In beiden Subgruppen konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen IG und VG gezeigt werden. 8 Tage in beiden Gruppen der unkomplizierten Operation, 10 vs. 11 Tage in den Gruppen der Operationen mit Komplikationen

### Evidenzgrad

Die randomisiert kontrollierte Studie von van der Veen 2021 wurde mit einem Evidenzgrad von 2 versehen. Da eine Verblindung aufgrund der Art der Intervention nicht möglich war und die vorhandenen methodischen Einschränkungen (Reporting-Bias) sich nicht auf die, für diesen Evidenzbericht entscheidenden, Endpunkte beziehen, wurde der Evidenzgrad nicht abgewertet. Die Studie von van der Wielen 2021 erhält einen Evidenzgrad von 3. Abgewertet wurde aufgrund von Indirektheit, hohen methodischen Einschränkungen und geringer Präzision.

Tabelle 12: Evidenztabelle zur Frage nach Vor- und Nachteilen minimal-invasiver Chirurgie (laparoskopisch bzw. roboter-assistiert) im Vergleich zur offenen Chirurgie bei partiellen oder kompletten Magenresektionen auf Basis von Primärstudien

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM) GRADE
<p><b>van der Veen 2021 (12)</b></p> <p>Feb 2015- Aug 2018</p> <p>Netherlands</p>	<p>Multicenter randomized, unblinded, controlled Trial</p> <p>Laparoscopic gastrectomy and open gastrectomy were compared under the hypothesis that laparoscopic gastrectomy leads to shorter hospital stay and less postoperative complications, with comparable postoperative mortality, lymph node yield, and R0 resection rate</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologically proven, resectable (cT1-4aN0-3bM0) gastric adenocarcinoma</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group performance status of <math>\leq 2</math></li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gastroesophageal junction Siewert type I tumors</li> <li>• recurrent gastric cancer</li> <li>• previous (benign) gastric surgery</li> <li>• nonelective gastrectomy (a gastrectomy that could not be regularly planned, ie, due to bleeding, perforation, or outlet obstruction)</li> <li>• Robotic-assisted gastrectomies</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n=227</li> <li>• <math>\sigma</math>:62%</li> </ul>	<p><b>Laparoscopic Gastrectomy (LG)</b> (n=115)</p> <p>vs.</p> <p><b>Open Gastrectomy (OG)</b> (n=112)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• distal gastrectomy for tumors located in the antrum</li> <li>• total gastrectomy for tumors located in the corpus or in case of diffuse-type gastric cancer.</li> <li>• total omentectomy</li> <li>• D2 lymphadenectomy</li> </ul>	<p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• number of postoperative days</li> </ul> <p><b>secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intra-operative blood loss</li> <li>• operating time</li> <li>• postoperative complications</li> <li>• postoperative day that discharge criteria were met.</li> <li>• in-hospital mortality</li> <li>• readmission rate within 30 days after discharge</li> <li>• R0 resection rate</li> <li>• lymph node yield</li> </ul>	<p><b>Overall survival</b> <u>no differences shown:</u> 1-year overall survival (76%) vs. (78%) HR 1.14 (95% CI: 0.65 to 1.99) p=0,74</p> <p><b>lymph node yield</b> <u>no differences shown:</u> 29 vs. 29 nodes MD -2.0 (95% CI: -5.4 to 1.5) P=0,49</p> <p><b>blood loss</b> <u>less in IG</u> 150ml vs. 300 ml MD= -181 (95% CI: -274 to -89) P=0,001</p> <p><b>postoperative complications</b> <u>no differences shown:</u> 44% v 42%, RR= 1.03 (95% CI: 0.77 to 1.37) P=0,91</p> <p><b>Median hospital stay</b> <u>no differences shown:</u> 7 days in both groups, MD= 0,2 (95% CI: -2,4 to 2,8) P= 0,34</p>	<p><b>2</b></p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM) GRADE
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ♀:38%</li> <li>• Median age: 67,9 vs. 66,9 yrs.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• overall survival</li> <li>• quality of life</li> </ul>		
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der AutorInnen der Studie:</b> "Laparoscopic gastrectomy did not lead to a shorter hospital stay in this Western multicenter randomized trial of patients with predominantly advanced gastric cancer. Postoperative complications and oncological efficacy did not differ between laparoscopic gastrectomy and open gastrectomy."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich der laparoskopischen gegenüber der offen durchgeführten Gastrektomie. Auf hauptsächlich kurzfristige Endpunkte. Eingeschlossen wurden 227 PatientInnen mit resektablen Magenkarzinom an 10 niederländischen Zentren. Sowohl der Eingriff als auch Vor- und Nachbehandlung erfolgte standardisiert. Eine Verblindung der PatientInnen sowie der Behandler war aufgrund der Art des Eingriffs nicht möglich. Es besteht eine Diskrepanz zwischen den a priori im Studienprotokoll festgelegten und den tatsächlich erhobenen Endpunkten. Diese betreffen jedoch nicht die für diese Arbeit ausgewählten Endpunkte. Daher wurde der Evidenzgrad nicht herabgesetzt.</p>						
<b>van der Wielen 2021 (13)</b>  Jan 2015- Jul 2018  Europe	non-inferiority, multicenter, international, randomized trial	<u><b>Inclusion criteria:</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• resectable adenocarcinoma of the stomach</li> <li>• total gastrectomy was indicated</li> <li>• treated with neoadjuvant chemotherapy</li> <li>• above 18 years of age</li> <li>• American Society of Anesthesiologist classification of 3 or lower.</li> </ul> <u><b>Exclusion criteria:</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with early gastric cancer suitable for local treatment</li> </ul>	<b>Laparoscopic Gastrectomy</b> (n=47) <ul style="list-style-type: none"> <li>• placement and number of trocars were based on surgeon preferences</li> </ul> <b>vs.</b> <b>Open Gastrectomy</b> (n=49) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Access to the abdomen was obtained via a median laparotomy</li> </ul>	<u><b>Primary:</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• number of resected lymph nodes with a D2 lymphadenectomy</li> </ul> <u><b>secondary:</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• operation duration</li> <li>• blood loss</li> <li>• perioperative complications</li> <li>• postoperative mortality being</li> </ul>	<b>Overall survival</b> <u>No differences shown:</u> 85,5% vs. 90.4% was alive 1 year after surgery p = 0,701  <b>Number of retrieved lymph nodes</b> <u>No differences shown:</u> MD= 1,728 (95% CI: 5,02 to 8,47) p = 0,612  <b>blood loss</b> <u>no differences shown:</u> median blood loss of 171 ml vs 200 ml p = 0,454  <b>postoperative complications</b> <u>no differences shown:</u> 34% vs 42,9%	<b>3</b> <b>Aufgrund von hohen methodischen Einschränkungen, Indirektheit und geringer Präzision</b>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM) GRADE
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• distal gastric cancer suitable for distal gastrectomy</li> <li>• gastro-esophageal junction tumors</li> <li>• previous surgery of the stomach</li> <li>• previous or coexisting other malignancies.</li>   <li>• n=96</li> <li>• ♂: 57,6%</li> <li>• ♀:42,4%</li> <li>• Median age: 59 vs. 61 yrs.</li> </ul>		defined as 30-day mortality or in hospital mortality <ul style="list-style-type: none"> <li>• time to first intake</li> <li>• time to first flatus</li> <li>• hospital stay</li> <li>• 1-year disease free</li> <li>• overall survival.</li> </ul>	p = 0,408  <b>hospital stay (days)</b> <u>no differences shown:</u> <u>uncomplicated surgery</u> median stay 8 days in IG and CG p= 0,338 <u>complicated surgery</u> median stay 10 days in IG and 11 days in CG p= 0,452	
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der AutorInnen der Studie:</b> “The results of this trial provide evidence of non-inferiority regarding quality of the oncological resection in MITG compared to OTG in the treatment of advanced gastric cancer. This indicates that MITG is safe from an oncological point of view. Postoperative complications and recovery are similar in OTG and MITG.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Randomisierte kontrollierte klinische Studie mit 13 Zentren in 6 europäischen Ländern. Randomisiert wurden 96 PatientInnen. In der Interventionsgruppe wurde die Operation laparoskopisch durchgeführt, als Vergleich diente die offene Gastrektomie. Eine Indirektheit entsteht aus der Tatsache, dass PatientInnen mit Indikation zur radikalen Gastrektomie mit vorangegangener neoadjuvanter Chemotherapie eingeschlossen wurden. Die Art der neoadjuvanten Therapie und des chirurgischen Vorgehens bei der laparoskopischen Gastrektomie war dabei nicht standardisiert. Hieraus ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Die kleine Studienpopulation hat eine geringe Präzision zur Folge. Aus diesen Gründen wird der Evidenzgrad der Arbeit herabgesetzt.</p>						

## Referenzen

1. OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
2. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
3. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“. 1. Auflage 2016. Verfügbar: Cochrane Deutschland: <http://www.cochrane.de/de/rob-manual>; AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>.
4. Cochrane Deutschland, Institut für Evidenz in der Medizin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Institut für Medizinisches Wissensmanagement. „Manual Bewertung von systematischen Reviews zu therapeutischen Interventionen“. Version 2.0, 2022. Verfügbar bei: Cochrane Deutschland <https://www.cochrane.de/literaturbewertung>; ÄZQ: <https://www.leitlinien.de/methodik/>; AWMF: <https://www.awmf.org/regelwerk/downloads>. DOI: 10.6094/UNIFR/231856, <https://freidok.uni-freiburg.de/data/231856>
5. Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, Springfield C, Ettrich T, Borchert K, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. *J Clin Oncol*. 2022;40(32):3750-61.
6. Chen L, Wang Q, Liu Y, Wang Y, Li Y, Dan J, et al. A meta-analysis of robotic gastrectomy versus open gastrectomy in gastric cancer treatment. *Asian journal of surgery*. 2022;45(2):698-706.
7. Feng Q, Ma H, Qiu J, Du Y, Zhang G, Li P, et al. Comparison of Long-Term and Perioperative Outcomes of Robotic Versus Conventional Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of PSM and RCT Studies. *Front Oncol*. 2021;11:759509.
8. Garbarino GM, Laracca GG, Lucarini A, Piccolino G, Mercantini P, Costa A, et al. Laparoscopic versus Open Surgery for Gastric Cancer in Western Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short- and Long-Term Outcomes. *J Clin Med*. 2022;11(13).
9. Lei X, Wang Y, Shan F, Li S, Jia Y, Miao R, et al. Short-and long-term outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World journal of surgical oncology*. 2022;20(1):405.
10. Zeng F, Chen L, Liao M, Chen B, Long J, Wu W, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *World journal of surgical oncology*. 2020;18(1):20.
11. Loureiro P, Barbosa JP, Vale JF, Barbosa J. Laparoscopic Versus Robotic Gastric Cancer Surgery: Short-Term Outcomes-Systematic Review and Meta-Analysis of 25,521 Patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2023;33(8):782-800.

12. van der Veen A, Brenkman HJF, Seesing MFJ, Haverkamp L, Luyer MDP, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): A Multicenter Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):978-89.
13. van der Wielen N, Straatman J, Daams F, Rosati R, Parise P, Weitz J, et al. Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial. *Gastric Cancer*. 2021;24(1):258-71.

## Anhang

### Perioperative Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab

Strategie für systematische Suche

Suche am 28.08.2023

#### *PubMed*

(((((gastric) OR (stomach)) AND (((cancer) OR (tumor)) OR (malignoma)) OR (carcinoma)) OR (adenocarcinoma))) AND (((perioperative) OR (adjuvant)) OR (neoadjuvant)) AND (therapy)) AND (((HER2 positive) OR (HER2 overexpressed)) OR (human epidermal growth factor 2 receptor positive)) AND ((Trastuzumab) OR (Pertuzumab)) Filters: Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 5 years

2 Artikel

#### *Epistemonikos*

“HER2 positive gastric cancer perioperative Trastuzumab Pertuzumab”: innerhalb der letzten 5 Jahre, systemic Reviews 6 Artikel

Eingeschlossene Arbeiten

#### *Eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten*

Keine eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten

#### *Eingeschlossene Primärstudien*

##### **Hofheinz 2022**

Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, Springfield C, Ettrich T, Borchert K, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. J Clin Oncol. 2022;40(32):3750-61.

Ausgeschlossene Arbeiten

- Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, Marreaud S, Caballero C, Thuss-Patience P, et al. EORTC-1203-GITCG - the "INNOVATION"-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group. BMC Cancer. 2019;19(1):494.

## Minimal-invasive Gastrektomie im Vergleich zur offenen Gastrektomie

### Strategie für systematische Suche

Suche am 26.09.2023

#### *PubMed*

((((gastric) OR (stomach)) OR (gastroesophageal)) AND (((cancer) OR (adenocarcinoma)) OR (tumor)) OR (neoplasm))) AND (((mini-invasive) OR (minimal invasive)) OR (laparoscop\*) OR (laparoscopic assisted))) AND ((gastrectomy) OR (surgery)) AND ((open) OR (open surgery)) **Filters:** Systematic Review, in the last 5 years  
62 Artikel

((((gastric) OR (stomach)) OR (gastroesophageal)) AND (((cancer) OR (adenocarcinoma)) OR (tumor)) OR (neoplasm))) AND ((robotic) OR (robotic surgery)) AND ((gastrectomy) OR (surgery)) AND ((open) OR (open surgery)) **Filters:** Systematic Review, in the last 5 years  
14 Artikel

(((gastric) OR (stomach) AND ((y\_5[Filter]) AND (systematicreview[Filter]))) AND (((cancer) OR (malignoma)) OR (tumor)) OR (adenocarcinoma) AND ((y\_5[Filter]) AND (systematicreview[Filter]))) AND (((robotic) OR (robotic surgery)) OR (robotic gastrectomy) AND ((y\_5[Filter]) AND (systematicreview[Filter]))) AND (((laparoscopy) OR (laparoscopic surgery)) OR (laparoscopic gastrectomy) AND ((y\_5[Filter]) AND (systematicreview[Filter]))) **Filters:** Systematic Review, in the last 5 years  
25 Artikel

#### *Epistemonikos*

"laparoscopic gastrectomy vs open gastrectomy in gastric cancer"  
Filter: Last 5 years, systemic reviews  
27 Artikel

"robotic gastrectomy versus open gastrectomy in gastric cancer"  
Filter: last 5 years, systemic reviews  
1 Artikel

*Eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten*

**Chen 2022**

Chen L, Wang Q, Liu Y, Wang Y, Li Y, Dan J, et al. A meta-analysis of robotic gastrectomy versus open gastrectomy in gastric cancer treatment. *Asian journal of surgery*. 2022;45(2):698-706.

**Eingeschlossene Primärstudien:**

Kim MC, Heo GU, Jung GJ. Robotic gastrectomy for gastric cancer: surgical techniques and clinical merits. *Surg Endosc*. 2010;24(3):610e615.

Song J, Kim KH, et al. Is minimally invasive gastrectomy feasible for the treatment of multiple early gastric cancer? *J Korean Surg Soc*. 2010;79(4):281e286.

Caruso S, Patrì A, Marrelli D, et al. Open vs robot-assisted laparoscopic gastric resection with D2 lymph node dissection for adenocarcinoma: a case-control study. *Int J Med Robot*. 2011;7(4):452e458.

Huang KH, Lan YT, Fang WL, et al. Initial experience of robotic gastrectomy and comparison with open and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(7):1303e1310.

Kim KM, An JY, Kim HI, et al. Major early complications following open, laparoscopic and robotic gastrectomy. *Br J Surg*. 2012;99(12):1681e1687.

Procopiuc L, Tudor S, Manuc M, et al. Open vs robotic radical gastrectomy for locally advanced gastric cancer. *Int J Med Robot*. 2016;12(3):502e508.

Yang SY, Roh KH, Kim YN, et al. Surgical outcomes after open, laparoscopic, and robotic gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):1770e1777.

Caruso R, Vicente E, Quijano Y, et al. Robotic assisted gastrectomy compared with open resection: a case-matched study. *Updates Surg*. 2018;71(2):367e373.

Solaini L, Bazzocchi F, Pellegrini S, et al. Robotics vs open gastrectomy for gastric cancer: a propensity score-matched analysis on short- and long-term outcomes. *Int J Med Robot*. 2019;15(5), e2019.

Caruso R, Vicente E, Núñez-Alfonsel J, et al. Robotic-assisted gastrectomy compared with open resection: a comparative study of clinical outcomes and cost-effectiveness analysis. *J Robot Surg*. 2020;14(4):627e632.

Garbarino GM, Costa G, Frezza B, et al. Robotic versus open oncological gastric surgery in the elderly: a propensity score-matched analysis [published online ahead of print, 2020 Nov 5]. *J Ro*

**Feng 2021**

Feng Q, Ma H, Qiu J, Du Y, Zhang G, Li P, et al. Comparison of Long-Term and Perioperative Outcomes of Robotic Versus Conventional Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of PSM and RCT Studies. *Front Oncol*. 2021;11:759509.

**Eingeschlossene Primärstudien:**

Han DS, Suh YS, Ahn HS, Kong SH, Lee HJ, Kim WH, et al. Comparison of Surgical Outcomes of Robot-Assisted and Laparoscopy-Assisted Pylorus-Preserving Gastrectomy for Gastric Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Ann Surg Oncol* (2015) 22(7):2323. doi: 10.1245/s10434-014-4204-6

Kim HI, Han SU, Yang HK, Kim YW, Lee HJ, Ryu KW, et al. Multicenter Prospective Comparative Study of Robotic Versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg* (2016) 263:103–9. doi: 10.1097/SLA.0000000000001249

Hong SS, Son SY, Shin HJ, Cui LH, Hur H, Han SU. Can Robotic Gastrectomy Surpass Laparoscopic Gastrectomy by Acquiring Long Term Experience? A Propensity Score Analysis of a 7-Year Experience at a Single Institution. *Gastric Cancer* (2016) 16(4):240–6. doi:10.5230/jgc.2016.16.4.240

OBaMa K, Kim YM, Kang DR, Son T, Kim HI, Noh SH, et al. Long-Term Oncologic Outcomes of Robotic Gastrectomy for Gastric Cancer Compared With Laparoscopic Gastrectomy. *Gastric Cancer* (2017) 19(2):1–11. doi:10.1007/s10120-017-0740-7

Parisi A, Reim D, Borghi F, Nguyen NT, Qi F, Coratti A, et al. Minimally Invasive Surgery for Gastric Cancer: A Comparison Between Robotic, Laparoscopic and Open Surgery. *World J Gastroenterol* (2017) 23(13):2376–84. doi: 10.3748/wjg.v23.i13.2376

Gao Y, Xi H, Qiao Z, Li J, Zhang K, Xie T, et al. Comparison of Robotic- and Laparoscopic-Assisted Gastrectomy in Advanced Gastric Cancer: Updated Short- and Long-Term Results. *SurgEndosc* (2018) 33(2):528–34. doi: 10.1007/s00464-018-6327-5

Lu J, Zheng HL, Li P, Xie JW, Wang JB, Lin JX, et al. A Propensity Score- Matched Comparison of Robotic Versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: Oncological, Cost, and Surgical Stress Analysis. *J Gastrointestinal Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* (2018) 22(7):1152–62. doi: 10.1007/s11605-018-3785-y

Li Z, Li J, Li B, Bai B, Liu Y, Lian B, et al. Robotic Versus Laparoscopic Gastrectomy With D2 Lymph Node Dissection for Advanced Gastric Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *Cancer Manage Res* (2018) 10:705–14. doi: 10.2147/CMAR.S161007

Wang WJ, Li HT, Yu JP, Su L, Guo CA, Chen P, et al. Severity and Incidence of Complications Assessed by the Clavien–Dindo Classification Following Robotic and Laparoscopic Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Retrospective and Propensity Score Matched Study. *Surg Endosc* (2018) 33 (10):3341–54. doi: 10.1007/s00464-018-06624-7

Kong Y, Cao S, Liu X, Li Z, Wang L, Lu C, et al. Short-Term Clinical Outcomes After Laparoscopic and Robotic Gastrectomy for Gastric Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *J Gastrointestinal Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*(2019) 24(3):531–9. doi: 10.1007/s11605-019-04158-4

Zheng-Yan L, Yong-Liang Z, Feng Q, Yan S, Pei-Wu Y. Morbidity and Short- Term Surgical Outcomes of Robotic Versus Laparoscopic Distal Gastrectomy for Gastric Cancer: A Large Cohort Study. *Surg Endosc* (2021) 35(7):3572–83. doi: 10.1007/s00464-020-07820-0

Yang C, Shi Y, Xie S, Chen J, Zhao Y, Qian F, et al. Short-Term Outcomes of Robotic- Versus Laparoscopic-Assisted Total Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Propensity Score Matching Study. *BMC Cancer* (2019) 20 (1):669. doi: 10.1186/s12885-020-07160-1

Ye SP, Shi J, Liu DN, Jiang QG, Lei X, Tang B, et al. Robotic- Versus Laparoscopic-Assisted Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy for Advanced Gastric Cancer Based on Propensity Score Matching: Short-Term Outcomes at a High-Capacity Center. *Sci Rep* (2020) 10(1):6502. doi: 10.1038/s41598-020-63616-1

Ryan S, Tameron A, Murphy A, Hussain L, Dunki-Jacobs E, Lee DY. Robotic Versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma: Propensity- Matched Analysis. *Surg Innovation* (2020) 27(1):26–31. doi: 10.1177/ 1553350619868113

Shibasaki S, Suda K, Nakauchi M, Nakamura K, Kikuchi K, Inaba K, et al. Non-Robotic Minimally Invasive Gastrectomy as an Independent Risk Factor for Postoperative Intra-Abdominal Infectious Complications: A Single- Center, Retrospective and Propensity Score-Matched Analysis. *World J Gastroenterol* (2020) 26(11):70–82. doi: 10.3748/wjg.v26.i11.1172

Isobe T, Murakami N, Minami T, Tanaka Y, Kaku H, Umetani Y, et al. Robotic Versus Laparoscopic Distal Gastrectomy in Patients With Gastric Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *BMC Surg* (2021) 21(1):203. doi: 10.1186/s12893-021-01212-4

Roh CK, Lee S, Son SY, Hur H, Han SU. Textbook Outcome and Survival of Robotic Versus Laparoscopic Total Gastrectomy for Gastric Cancer: A Propensity Score Matched Cohort Study. *Sci Rep* (2021) 11(1):15394. doi: 10.1038/s41598-021-95017-3

Li ZY, Zhao YL, Qian F, Tang B, Chen J, He T, et al. Long-Term Oncologic Outcomes of Robotic Versus Laparoscopic Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis of 1170 Patients. *Surg Endosc* (2021) 12):1–10. doi: 10.1007/s00464-020-08198-9

Li ZY, Zhou YB, Li TY, Li JP, Zhou ZW, She JJ, et al. Robotic Gastrectomy Versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: A Multicenter Cohort Study of 5402 Patients in China. *Ann Surg* (2021). doi: 10.1097/SLA.0000000000005046

Lu J, Zheng CH, Xu BB, Xie JW, Wang JB, Lin JX, et al. Assessment of Robotic Versus Laparoscopic Distal Gastrectomy for Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* (2020) 273(5):858–67. doi: 10.1097/SLA.0000000000004466

## Loureiro 2023

Loureiro P, Barbosa JP, Vale JF, Barbosa J. Laparoscopic Versus Robotic Gastric Cancer Surgery: Short-Term Outcomes-Systematic Review and Meta-Analysis of 25,521 Patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2023;33(8):782-800.

Eingeschlossene Primärstudien:

Aktas et al. 2020

Alhoassaini et al. 2020 Cianchi et al. 2016

Eom et al. 2012	Gao, G. et al. 2022
Gao, Y. et al. 2019	Han et al. 2015
Hikage et al. 2022	Hong et al. 2016
Huang et al. 2014	Hyun et al. 2013
Isobe et al. 2021	Junfeng et al. 2014
Kang et al. 2012	Kim, H.I. et al. 2016
Kim, H.I. et al. 2014	Kim, K.M. et al. 2012
Kim, M.C. et al. 2010	Kim, Y.W. et al. 2016
Kong et al. 2020	Lee et al. 2015
Liu et al. 2018	Li et al. 2018
Lu et al. 2018	Nakauchi et al. 2016
Nishi et al. 2022	Noshiro et al. 2014
Obama et al. 2018	Okabe et al. 2021
Okumura et al. 2016	Omori et al. 2022
Parisi et al. 2017	Park et al. 2015
Pugliese et al. 2010	Roh, C.K. et al. 2020
Roh, C.K. et al. 2021	Ryan et al. 2020
Seo et al. 2015	Shen et al. 2016
Shibasaki et al 2020	Song et al. 2009
Son, S-Y. et al. 2012	Son, T. et al. 2014
Suda et al. 2015	Tian et al 2022
Uyama et al. 2012	Wang et al. 2019
Woo et al. 2011 Yang	S.Y. et al. 2017
Yang, C. et al. 2020	Ye et al. 2020
Yoon et al 2012	Zheng- Yan et al. 2021

## Garbarino 2022

Garbarino GM, Laracca GG, Lucarini A, Piccolino G, Mercantini P, Costa A, et al. Laparoscopic versus Open Surgery for Gastric Cancer in Western Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short- and Long-Term Outcomes. *J Clin Med.* 2022;11(13).

### Eingeschlossene Primärstudien:

Van der Wielen, N.; Straatman, J.; Daams, F.; Rosati, R.; Parise, P.; Weitz, J.; Reissfelder, C.; Diez del Val, I.; Loureiro, C.; Parada-Gonzalez, P.; et al. Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: Results of a European randomized trial. *Gastric Cancer* 2021, 24, 258–271. [\[CrossRef\]](#)

Van der Veen, A.; Brenkman, H.J.F.; Seesing, M.F.J.; Haverkamp, L.; Luyer, M.D.P.; Nieuwenhuijzen, G.A.P.; Stoot, J.H.M.B.; Tegels, J.J.W.; Wiknhoven, B.P.L.; Lagarde, S.M.; et al. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): A Multicenter Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 978–989. [\[CrossRef\]](#)

Garbarino, G.M.; Costa, G.; Laracca, G.G.; Castagnola, G.; Mercantini, P.; di Paola, M.; Vita, S.; Masoni, L. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer in middle–low-volume centers in Western countries: A propensity score matching analysis. *Langenbeck’s Arch. Surg.* 2020, 405, 797–807. [\[CrossRef\]](#)

Mamidanna, R.; Almoudaris, A.M.; Bottle, A.; Aylin, P.; Faiz, O.; Hanna, G.B. National outcomes and uptake of laparoscopic gastrectomy for cancer in England. *Surg. Endosc.* 2013, 27, 3348–3358. [\[CrossRef\]](#)

Kelly, K.J.; Selby, L.; Chou, J.F.; Dukleska, K.; Capanu, M.; Coit, D.G.; Strong, V.E. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma in the West: A Case-Control Study. *Ann.Surg. Oncol.* 2015, 22, 3590–3596. [\[CrossRef\]](#)

Castro, B.; Aral, M.; Fareleira, A.; Costa-Maia, J.; Santos-Sousa, H. Outcomes of laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer: A comparative analysis. *Ann. Oncol.* 2016, 27 (Suppl. S2), ii75. [\[CrossRef\]](#)

Malik, H.T.; Parker, A.; Melhado, R.; Chaparala, R.; Formela, L.; Vickers, J.; Senapati, S.; Akhtar, K. Non randomised long term comparative analysis of totally laparoscopic with open gastrectomy in a western population. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* 2016, 30, S24.

Brenkman, J.P.; Ruurda, H.J.F.; Hillegersberg, R.H.A.; van Verhoeven, R. Safety and feasibility of minimally invasive gastrectomy during the early introduction in the Netherlands: Short-term oncological outcomes comparable to open gastrectomy. *Gastric Cancer* 2017, 20, 853–860. [\[CrossRef\]](#)

Tegels, J.J.; Silvius, C.E.; Spauwen, F.E.; Hulsewe, K.W.; Hoofwijk, A.G.; Stoot, J.H. Introduction of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer in a Western tertiary referral centre: A prospective cost analysis during the learning curve. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2017, 9, 228–234. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]

Ludwig, K.; Schneider-Koriath, S.; Scharlau, U.; Steffen, H.; Möller, D.; Bernhardt, J. Totally laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: A matched pair analysis. *Zent. Chir. Z.Allg. Visz. Thorax Gefäßschir.* 2018, 143, 145–154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Rod, X.; Fuks, D.; Macovei, R.; Levard, H.; Ferraz, J.M.; Denet, C.; Tubbax, C.; Gayet, B.; Perniceni, T. Comparison between open and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A monocentric retrospective study from a western country. *J. Visc. Surg.* 2018, 155, 91–97. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Maida, P.; Marte, G.; Spedicato, G.A.; Ferronetti, A.; Mauriello, C.; Canfora, A.; Ciorra, G.; Barra, L.; di Maio, V. Laparoscopic versus open gastrectomy with extended lymph node dissection for gastric carcinoma in a Western series: A Propensity Score Matching analysis. *Minerva Chir.* 2019, 16, 74. [[CrossRef](#)]

Abbassi-Ghadi, N.; Durakovic, S.; Piessen, G.; Gatenby, P.; Sultan, J.; Preston, S.R. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the stomach in a Western population: Peri-operative and 5-year oncological outcomes. *Surg. Endosc.* 2020, 34, 3818–3826. [[CrossRef](#)]

Raakow, J.; Denecke, C.; Chopra, S.; Fritz, J.; Hofmann, T.; Andreou, A.; Thuss-Patience, P.; Pratschke, J.; Biebl, M. Laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: Operative and postoperative results. *Chir. Z. Alle Geb. Oper. Medizen* 2020, 91, 252–261.

Tsekrekos, A.; Klevebro, F.; Hayami, M.; Kamiya, S.; Lindblad, M.; Nilsson, M.; Lundell, L.; Rouvelas, I. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Cancer: A Western Center Cohort Study. *J. Surg. Res.* 2020, 247, 372–379. [[CrossRef](#)]

Salehi, O.; Vega, E.A.; Kutlu, O.C.; James, D.; Alarcon, S.V.; Herrick, B.; Kozyreva, O.; Conrad, C. Western population-based study of oncologic surgical quality and outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Surg. Endosc.* 2020, 35, 4786–4793.

Ammori, B.J.; Asmer, H.; Al-Najjar, H.; Al-Bakri, H.; Dabous, A.; Daoud, F.; Almasri, M. Laparoscopic Versus Open D2 Gastrectomy for Gastric Cancer: A Case-Matched Comparative Study. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2020, 30, 777–782. [[CrossRef](#)]

Yalav, O.; Topal, U.; Gümüş, S.; Ünal, A.G.; Rencüzoğulları, A. Laparoscopic versus open total radical gastrectomy for advanced gastric cancer: Surgical outcomes. *Ann. Ital. Chir.* 2020, 9, S2239253X20032673.

Ramos, M.F.K.P.; Pereira, M.A.; Dias, A.R.; Ribeiro, U.; Zilberstein, B.; Nahas, S.C. Laparoscopic gastrectomy for early and advanced gastric cancer in a western center: A propensity score matched analysis. *Updates Surg.* 2021, 73, 1867–1877. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Weber, K.J.; Reyes, C.D.; Gagner, M.; Divino, C.M. Comparison of laparoscopic and open gastrectomy for malignant disease. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* 2003, 17, 968–971.

Dulucq, J.L.; Wintringer, P.; Stabellini, C.; Solinas, L.; Perissat, J.; Mahajna, A. Laparoscopic and open gastric resections for malignant lesions: A prospective comparative study. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* 2005, 19, 933–938. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Huscher, C.G.S.S.; Mingoli, A.; Sgarzini, G.; Sansonetti, A.; di Paola, M.; Recher, A.; Ponzano, C. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: Five-year results of a randomized prospective trial. *Ann. Surg.* 2005, 241, 232–237. [[CrossRef](#)]

Pugliese, R.; Maggioni, D.; Sansonna, F.; Scandroglio, I.; Ferrari, G.C.; di Lernia, S.; Costanzi, A.; Pauna, J.; de Martini, P. Total and subtotal laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* 2007, 21, 21–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Topal, B.; Leys, E.; Ectors, N.; Aerts, R.; Penninckx, F. Determinants of complications and adequacy of surgical resection in laparoscopic versus open total gastrectomy for adenocarcinoma. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* 2008, 22, 980–984. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Sarela, A.I. Entirely laparoscopic radical gastrectomy for adenocarcinoma: Lymph node yield and resection margins. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* 2009, 23, 153–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Moisan, F.; Norero, E.; Slako, M.; Varas, J.; Palominos, G.; Crovari, F.; Ibanez, L.; Pérez, G.; Pimentel, F.; Guzman, S.; et al. Completely laparoscopic versus open gastrectomy for early and advanced gastric cancer: A matched cohort study. *Surg. Endosc.* 2011, 26, 661–672. [[CrossRef](#)]

Ramagem, C.A.G.; Linhares, M.; Lacerda, C.F.; Bertulucci, P.A.; Wonrath, D.; de Oliveira, A.T.T. Comparison of laparoscopic total gastrectomy and laparotomic total gastrectomy for gastric cancer. *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2015, 28, 65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Strong, V.E.; Devaud, N.; Allen, P.J.; Gonen, M.; Brennan, M.F.; Coit, D. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for adenocarcinoma: A case-control study. *Ann. Surg. Oncol.* 2009, 16, 1507–1513. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Orsenigo, E.; di Palo, S.; Tamburini, A.; Staudacher, C. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: A monoinstitutional Western center experience. *Surg. Endosc.* 2011, 25, 140–145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Scatizzi, M.; Kröning, K.C.; Lenzi, E.; Moraldi, L.; Cantafio, S.; Feroci, F. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A case-control study. *Updates Surg.* 2011, 63, 17–23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

MacLellan, S.J.; MacKay, H.J.; Ringash, J.; Jacks, L.; Kassam, Z.; Conrad, T.; Khalili, I.; Okrainec, A. Laparoscopic gastrectomy for patients with advanced gastric cancer produces oncologic outcomes similar to those for open resection. *Surg. Endosc.* 2012, 26, 1813–1821. [[CrossRef](#)]

Singh, S.; Ahmed, I.; Simmons, A.; Eltair, M.; George, R.; Senapati, S.; Akhtar, K. Non-randomized comparative study of laparoscopic and open gastrectomy. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* 2012, 26, S131.

Cianchi, F.; Qirici, E.; Trallori, G.; Macrì, G.; Indennitate, G.; Ortolani, M.; Paoli, B.; Biagini, M.R.; Galli, A.; Messerini, L.; et al. Totally laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: A matched cohort study. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2013, 23, 117–122. [[CrossRef](#)]

## Lei 2022

Lei X, Wang Y, Shan F, Li S, Jia Y, Miao R, et al. Short-and long-term outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World journal of surgical oncology.* 2022;20(1):405.

### Eingeschlossene Primärstudien:

Liu F, Huang C, Xu Z, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic vs open total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: the CLASS02 Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1590–7.

van der Wielen N, Straatman J, Daams F, et al. Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial. *Gastric Cancer.* 2021;24(1):258–71

Li Z, Shan F, Ying X, et al. Assessment of laparoscopic distal gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2019;154(12):1093–101.

Cui M, Li Z, Xing J, et al. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. *Med Oncol.* 2015;32(10):241.

Cai J, Wei D, Gao C F, Zhang C S, Zhang H, Zhao T. A prospective randomized study comparing open versus laparoscopy-assisted D2 radical gastrectomy in advanced gastric cancer. *Dig Surg.* 2011;28(5-6):331–7.

Sayed M M, Taher M G, Mohamed S I, Hamad M A. Short-term outcome of laparoscopic vs open gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. *World J Laparoscopic Surg.* 2021;14(2):106–10.

Shi Y, Xu X, Zhao Y, et al. Long-term oncologic outcomes of a randomized controlled trial comparing laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Surgery.* 2019;165(6):1211–6.

Shi Y, Xu X, Zhao 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

Lei Z, Zhou G, Liu J, Liu H, Li C. Comparison among the early gastric cancer patients receiving laparoscopy radical gastrectomy and those receiving open radical gast. *Biomed Res.* 2017;28(22):10092–5.

Yamashita K, Sakuramoto S, Kikuchi S, et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for early gastric cancer in Japan: long-term clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Surg Today.* 2016;46(6):741–9.

Takiguchi S, Fujiwara Y, Yamasaki M, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy. A prospective randomized single-blind study. *World J Surg.* 2013;37(10):2379–86.

Sakuramoto S, Yamashita K, Kikuchi S, et al. Laparoscopy versus open distal gastrectomy by expert surgeons for early gastric cancer in Japanese patients: short-term clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Surg Endosc.* 2013;27(5):1695–705.

Kim Y W, Yoon H M, Yun Y H, et al. Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: result of a randomized controlled trial (COACT 0301). *Surg Endosc.* 2013;27(11):4267–76.

Kim Y W, Baik Y H, Yun Y H, et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2008;248(5):721–7.

Lee JH, Han HS, Lee JH. A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. *Surg Endosc.* 2005;19(2):168–73.

Hayashi H, Ochiai T, Shimada H, Gunji Y. Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2005;19(9):1172–6.

Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery.* 2002;131(1 Suppl):S306–11.

Huang C, Liu H, Hu Y, et al. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: five-year outcomes from the CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2022;157(1):9–17.

vander Veen A, Brenkman HJF, Seesing MFJ, et al. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): a multicenter randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(9):978–89.

Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(2):142–51.

Hyung WJ, Yang HK, Park YK, et al. Long-term outcomes of laparoscopic distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: the KLASS-02-RCT Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3304–13.

Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(20):1983–92.

Wang Z, Xing J, Cai J, 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.

Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, 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). *Ann Surg.* 2019;270(6):983–91.

Kim H-H, Han S-U, Kim M-C, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):506–13.

Park YK, Yoon HM, Kim YW, 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.

Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. *Gastric Cancer.* 2017;20(4):699–708.

Kim W, Kim HH, Han SU, 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.

Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1350–7.

Chen HJ, Xin Jiang L, Cai L, et al. Preliminary experience of fast-track surgery combined with laparoscopy-assisted radical distal gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(10):1830–9.

Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2005;241(2):232–7.

## Zeng 2020

Zeng F, Chen L, Liao M, Chen B, Long J, Wu W, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *World journal of surgical oncology.* 2020;18(1):20.

### Eingeschlossene Primärstudien

Kim W, Kim HH, Han SU, 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.

Cai J, Wei D, Gao CF, Zhang CS, Zhang H, Zhao T. A prospective randomized study comparing open versus laparoscopy-assisted D2 radical gastrectomy in advanced gastric cancer. *Dig Surg.* 2011;28(5–6):331–7.

Chen Hu J, Xin Jiang L, Cai L, et al. Preliminary experience of fast-track surgery combined with laparoscopy-assisted radical distal gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(10):1830–9.

Cui M, Li Z, Xing J, et al. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. *Med Oncol.* 2015;32(10):241.

Hayashi H, Ochiai T, Shimada H, Gunji Y. Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2005;19(9):1172–6.

Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1350–7.

Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2005;241(2):232–7.

Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. *Gastric Cancer.* 2017;20(4):699708.

Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery.* 2002; 131(1 Suppl):S306–11.

Lee JH, Han HS, Lee JH. A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. *Surg Endosc.* 2005;19(2):168–73.

Park YK, Yoon HM, Kim YW, et al. Laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: results from a randomized phase II multicenter clinical trial (COACT1001). *Ann Surg.* 2018;267(4):638–45.

Shi Y, Xu X, Zhao 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.

Takiguchi S, Fujiwara Y, Yamasaki M, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy. A prospective randomized single-blind study. *World J Surg.* 2013;37(10):237986.

Wang Z, Xing J, Cai J, 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.

Yamashita K, Hosoda K, Moriya H, Mieno H, Katada N, Watanabe M. Long- term prognostic outcome of cT1 gastric cancer patients who underwent laparoscopic gastrectomy after 5-year follow-up. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016;401(3):333–9.

Lei Zhou GZ, Liu J, Liu H, Li C. Comparison among the early gastric cancer patients receiving laparoscopy radical gastrectomy and those receiving open radical gast. *Biomed Res.* 2017;28(22):10092–5.

Guode Luo YC, Gong J, Wang X, Wang B, Zhou J, Li Y. Hand-assisted laparoscopic versus open surgery radical gastrectomy for advanced distal gastric cancer: a prospective randomized study. *Int J Clin Exp Med.* 2017; 10(3):5001–10.

### *Eingeschlossene Primärstudien*

#### **Van der Veen 2021**

van der Veen A, Brenkman HJF, Seesing MFJ, Haverkamp L, Luyer MDP, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): A Multicenter Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(9):978-89.

#### **Van der Wielen 2021**

van der Wielen N, Straatman J, Daams F, Rosati R, Parise P, Weitz J, et al. Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial. *Gastric Cancer.* 2021;24(1):258-71.

## Ausgeschlossene Arbeiten

### Volltext nicht verfügbar:

- Lou S, Yin X, Wang Y, Zhang Y, Xue Y. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. International journal of surgery (London, England). 2022;102:106678.

### Starke Überschneidung der eingeschlossenen Studien:

- Yan Y, Ou C, Cao S, Hua Y, Sha Y. Laparoscopic vs. open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Surg. 2023;10:1127854.
- Sun T, Wang Y, Liu Y, Wang Z. Perioperative outcomes of robotic versus laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of propensity score-matched studies and randomized controlled trials. BMC Surg. 2022;22(1):427.
- Qiu H, Ai JH, Shi J, Shan RF, Yu DJ. Effectiveness and safety of robotic versus traditional laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: An updated systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Ther. 2019;15(7):1450-63.
- Gong S, Li X, Tian H, Song S, Lu T, Jing W, et al. Clinical efficacy and safety of robotic distal gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2022;36(5):2734-48.
- 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):68.
- Hakkenbrak NAG, Jansma EP, van der Wielen N, van der Peet DL, Straatman J. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. Surgery. 2022;171(6):1552-61.
- Jiang J, Ye G, Wang J, Xu X, Zhang K, Wang S. The Comparison of Short- and Long-Term Outcomes for Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Patients With Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Frontiers in oncology. 2022;12:844803.

### Andere Indikation:

- Liao XL, Liang XW, Pang HY, Yang K, Chen XZ, Chen XL, et al. Safety and Efficacy of Laparoscopic Versus Open Gastrectomy in Patients With Advanced Gastric Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis. Frontiers in oncology. 2021;11:704244.
- Pang HY, Chen XF, Chen LH, Yan MH, Chen ZX, Sun H. Comparisons of perioperative and long-term outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer after neoadjuvant therapy: an updated pooled analysis of eighteen studies. European journal of medical research. 2023;28(1):224.

•

### Studiendesign:

- Aiolfi A, Lombardo F, Matsushima K, Sozzi A, Cavalli M, Panizzo V, et al. Systematic review and updated network meta-analysis of randomized controlled trials comparing open, laparoscopic-assisted, and robotic distal gastrectomy for early and locally advanced gastric cancer. Surgery. 2021;170(3):942-51.
- Davey MG, Temperley HC, O'Sullivan NJ, Marcelino V, Ryan OK, Ryan É J, et al. Minimally Invasive and Open Gastrectomy for Gastric Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Annals of surgical oncology. 2023;30(9):5544-57.

- Kotidis E, Tatsis M. Technical aspects, short- and long-term outcomes of laparoscopic and robotic D2-lymphadenectomy in gastric cancer. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2019;24(3):889-96.
- Ludwig K, Barz C, Scharlau U. [Evidence in minimally invasive oncological gastric surgery]. *Chirurg*. 2021;92(4):304-15.
- Zizzo M, Zanelli M, Sanguedolce F, Torricelli F, Morini A, Tumiatì D, et al. Robotic versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: An Update

•  
stärkste methodische Einschränkungen:

- Yang Y, Chen Y, Hu Y, Feng Y, Mao Q, Xue W. Outcomes of laparoscopic versus open total gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of medical research*. 2022;27(1):124.

Keine oder zu wenige RCTs:

- A SM, Felekouras M. Laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: a systematic review. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2019;24(3):872-82.
- Chen X, Feng X, Wang M, Yao X, Chen X, Yao X, et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized comparative studies. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(11):1998-2010.
- 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.
- Małczak P, Torbicz G, Rubinkiewicz M, Gajewska N, Sajuk N, Rozmus K, et al. Comparison of totally laparoscopic and open approach in total gastrectomy with D2 lymphadenectomy - systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:6705-14.
- Oh Y, Kim MS, Lee YT, Lee CM, Kim JH, Park S. Laparoscopic total gastrectomy as a valid procedure to treat gastric cancer option both in early and advanced stage: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(1):33-43.
- Solaini L, Avanzolini A, Pacilio CA, Cucchetti A, Cavaliere D, Ercolani G. Robotic surgery for gastric cancer in the west: A systematic review and meta-analyses of short-and long-term outcomes. *Int J Surg*. 2020;83:170-5.
- 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.
- Yang Y, Chen Y, Hu Y, Feng Y, Mao Q, Xue W. Outcomes of laparoscopic versus open total gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of medical research*. 2022;27(1):124.
- Zhu Z, Li L, Xu J, Ye W, Zeng J, Chen B, et al. Laparoscopic versus open approach in gastrectomy for advanced gastric cancer: a systematic review. *World journal of surgical oncology*. 2020;18(1):126.