

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Prof. Dr. Thilo Hackert

**Die lymphatische Darstellung im Kolonkarzinom ist abhängig von Tracer und
Injektionszeitpunkt: Ein systematisches Review und Meta-Analyse prospektiv
konzipierter Studien**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:
Katharina Lucia Lucas
aus Hamburg

Hamburg, April 2024

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:**

04. November 2024

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

PD Dr. Arne Böttcher

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

Prof. Dr. Daniel Perez

INHALTSVERZEICHNIS

1. Publikation	4
2. Darstellung der Publikation.....	29
2.1. Einleitung.....	29
2.1.1. Einführung in das Themengebiet.....	29
2.1.2. Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Kolons	32
2.1.3. Karzinogenese des Kolonkarzinoms.....	35
2.1.4. Chirurgische Therapie	35
2.1.5. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	37
2.2. Material und Methoden.....	38
2.2.1. Inklusions- und Exklusionskriterien	38
2.2.2. Datensammlung.....	39
2.2.3. Qualitätsbeurteilung.....	40
2.2.4. Statistische Analyse.....	41
2.3. Ergebnisse.....	42
2.3.1. Charakteristika der Studien.....	43
2.3.2. Qualitative Analyse	46
2.3.3. Lymphknotendarstellung abhängig von Injektionszeitpunkt, Tracer und Lokalisation	46
2.3.4. Nachweis aberranter lymphatischer Drainage	51
2.3.5. Individual Patient Data (IPD) – Individuelle PatientInnen Daten	52
2.3.6. Analyse zur Detektion von aberranten Drainagewegen abgeleitet aus IPD.....	55
2.4. Diskussion.....	56
3. Zusammenfassung.....	63
4. Quellenverzeichnis	64
5. Abkürzungsverzeichnis	69
6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	69
7. Danksagung.....	70
8. Lebenslauf	71
9. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation.....	72
10. Eidesstattliche Erklärung	73

Systematic Review

Lymphatic Mapping in Colon Cancer Depending on Injection Time and Tracing Agent: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Designed Studies

Katharina Lucas ^{1,2,†} , Nathaniel Melling ^{1,†}, Anastasios D. Giannou ¹, Matthias Reeh ¹ , Oliver Mann ¹, Thilo Hackert ¹, Jakob R. Izbicki ¹, Daniel Perez ^{1,3,‡} and Julia K. Grass ^{1,*} 

¹ Department of General, Visceral and Thoracic Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany; katharina.lucas@uni-wh.de (K.L.); n.melling@uke.de (N.M.); a.giannou@uke.de (A.D.G.); m.reeh@uke.de (M.R.); o.mann@uke.de (O.M.); thackert@uke.de (T.H.); izbicki@uke.de (J.R.I.); d.perez@uke.de (D.P.)

² Department of Visceral, Thoracic, Vascular Surgery and Angiology, City Hospital Triemli, Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich, Switzerland

³ Department of General and Visceral Surgery, Asklepios Hospital Altona, Paul-Ehrlich-Straße 1, 22763 Hamburg, Germany

* Correspondence: j.grass@uke.de; Tel.: +49-040-7410-52401

† These authors contributed equally to this work and share first authorship.

‡ These authors contributed equally to this work and share last authorship.



Citation: Lucas, K.; Melling, N.; Giannou, A.D.; Reeh, M.; Mann, O.; Hackert, T.; Izbicki, J.R.; Perez, D.; Grass, J.K. Lymphatic Mapping in Colon Cancer Depending on Injection Time and Tracing Agent: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Designed Studies. *Cancers* **2023**, *15*, 3196. <https://doi.org/10.3390/cancers15123196>

Academic Editors: Sabine Groesch and Gianluca Pellino

Received: 20 May 2023

Revised: 8 June 2023

Accepted: 13 June 2023

Published: 15 June 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: Lymphatic spreading is a main driver of metastasis and, thus, associated death in colon cancer. Therefore, resecting all metastatic lymph nodes is vital for cancer-free survival. Although resection within established resection lines provides a good lymph node yield, aberrant lymphatic drainage pathways may be missed. Lymphatic mapping can compensate for this shortcoming. Different methods for tracing lymphatic drainage exist, such as radiocolloid tracers, ink, and fluorescent tracers. Tracers can be applied either during surgery or before surgery through colonoscopy, giving the tracer more time to travel through the lymphatic system and highlighting more distant tumor-draining lymph nodes. This review aims to assess which protocol best maps the lymphatic drainage pathway and thus enables an optimized, personalized approach for curative resection.

Abstract: An optimized lymph node yield leads to better survival in colon cancer, but extended lymphadenectomy is not associated with survival benefits. Lymphatic mapping shows several colon cancers feature aberrant drainage pathways inducing local recurrence when not resected. Currently, different protocols exist for lymphatic mapping procedures. This meta-analysis assessed which protocol has the best capacity to detect tumor-draining and possibly metastatic lymph nodes. A systematic review was conducted according to PRISMA guidelines, including prospective trials with in vivo tracer application. The risk of bias was evaluated using the QUADAS-2 tool. Traced lymph nodes, total resected lymph nodes, and aberrant drainage detection rate were analyzed. Fifty-eight studies met the inclusion criteria, of which 42 searched for aberrant drainage. While a preoperative tracer injection significantly increased the traced lymph node rates compared to intraoperative tracing (30.1% (15.4, 47.3) vs. 14.1% (11.9, 16.5), $p = 0.03$), no effect was shown for the tracer used ($p = 0.740$) or the application sites comparing submucosal and subserosal injection (22.9% (14.1, 33.1) vs. 14.3% (12.1, 16.8), $p = 0.07$). Preoperative tracer injection resulted in a significantly higher rate of detected aberrant lymph nodes compared to intraoperative injection (26.3% [95% CI 11.5, 44.0] vs. 2.5% [95% CI 0.8, 4.7], $p < 0.001$). Analyzing 112 individual patient datasets from eight studies revealed a significant impact on aberrant drainage detection for injection timing, favoring preoperative over intraoperative injection (OR 0.050 [95% CI 0.010–0.176], $p < 0.001$) while indocyanine green presented itself as the superior tracer (OR 0.127 [95% CI 0.018–0.528], $p = 0.012$). Optimized lymphatic mapping techniques result in significantly higher detection of aberrant lymphatic drainage patterns and thus enable a personalized approach to reducing local recurrence.

Keywords: colon cancer; lymphatic mapping; lymph node metastases; aberrant drainage; ICG; curative surgery; oncologic surgery; sentinel lymph nodes

1. Introduction

In the curative treatment of colon cancer, long-term survival has increased significantly since optimized lymphadenectomy in complete mesocolic excision (CME) has been carried out [1–3]. The CME implies the sharp dissection of the visceral from the retroperitoneal plane, aiming to resect an intact package of the tumor with its main lymphatic drainage, thus maximizing lymph node harvest. However, tumor recurrence and metachronal metastasis affect a substantial proportion of formerly R0 resected patients [4], which raises the need for further improved diagnostics and therapy.

The sentinel technic was developed to highlight a tumor's first draining lymph node (LN). While precise for other tumor entities, the colonic drainage is not as linear as that of breast cancer or melanoma [5], and skip metastases are frequent findings [6,7]. In CC, sentinel LN mapping has been associated with low sensitivities [8–12], while skip metastases, and metastases in aberrant LNs, can occur. Skip metastases are tumor-positive LNs distal of tumor-negative LNs [13,14], while aberrant LN describes draining LN outside the standard resection margin [7,15–17]. Identifying the first few draining LNs via sentinel technique could not produce reliable results in colon cancer with sensitivities of 63–73.7% [8–12] of predicting the nodal status of the disease. Moreover, recent studies detected aberrant drainage patterns outside the known lymphatic drainage routes of CC [18,19]. Possible pathomechanisms leading to this phenomenon include different congenital drainage, lymphangiogenesis, and lymphatic occlusion with consecutive rerouting [20].

Varying protocols have been proposed for lymphatic drainage tracing in CC, which differ in both the tracer used and the application timing and method. Historically common is the intraoperative, subserosal application of ink detected either in pathological assessment or intraoperatively. The same technique was studied with a radiocolloid tracer and the fluorescent tracer indocyanine green (ICG), relying on either a radioactivity detection system or a fluorescent camera system. However, intraoperative tracer application only allows a narrow time frame to visualize lymphatic drainage, but especially aberrant drainage paths with slower lymph flow might be missed. Alternatively, the tracer can be applicated through colonoscopy, injecting the tracer submucosally near the tumor. This can be done directly prior to surgery or a day or more in advance, giving the tracer time to travel through the lymphatic system, staining passed LNs tracer-positive.

Given recurrence rates range between 5 and 10% [21,22] in non-metastatic patients receiving R0 resection in CC and local recurrence originating mostly from lymphatic metastasis [6], there is potential for improvement. Visualizing the individual lymphatic flow might be a key to reducing tumor recurrence and precise staging in CC. This review aims to identify the best protocol to thoroughly visualize a patient's individual lymphatic drainage pattern in CC to improve oncological outcomes further.

2. Materials and Methods

2.1. Protocol and Guidance

A systematic review was conducted according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [23]. The protocol was prospectively PROSPERO-registered with the registration ID CRD42021258766 [24].

2.2. Data Sources and Search Strategy

A comprehensive database search was performed using Medline and Web of Science, including “forward cited search” [16,25,26], and Embase through OVID. Registers used include Cochrane and PROSPERO. A search string was conducted with the help of an experienced librarian from the University of Hamburg, validated by preliminarily finding

already known studies, and translated via SR-accelerators polyglot search [27]. All searches were conducted on 20 July 2021; the original search string can be found in the Supplementary Data (Data S1). A second search using the same search strategies was conducted on 13 February 2023, which led to five newly published studies [28–32]. Reviews [8–12,33,34] concerning similar research topics were manually searched for possible missed publications. One study [35] was found through this process.

2.3. Eligibility Criteria

Prospectively designed studies including a minimum of five patients with in vivo tracer application intended for lymphatic mapping in colonic malignancies, followed by oncologic resection in patients aged above 18 years, were eligible. Exclusion criteria consisted of ex vivo mapping, other than standard pTNM staging used, doubled patient data through multiple publications of the same collective, number of nodal positive patients only given including patients upstaged via experimental immunohistochemistry (IHC) analysis of LNs, retrospective study design, other tracing detection used, publications in languages other than English, German, or French, and inclusion of rectal neoplasms without the option for extrapolation of CC patient data, this due to the different lymphatic drainage in the mesorectum and mesocolon. Conference abstracts [36,37] were included if sufficient data were provided.

2.4. Study Selection and Data Extraction

Two authors (K.L. and J.-K.G.) individually conducted title, abstract, and full-text screening using Covidence [38]. Conflicts were discussed, and an agreement was reached.

Data extracted included study design, patient number, tracing method and timing, application site, TNM stage, LN tracing procedures, and LN data such as total resected LN and total traced LN, data of aberrant drainage searched and found, number of aberrant LNs, if a change in resection lines was done, and number of changes of resection line. Supplementary Data were considered, and selected authors were contacted for additional information. Individual patient datasets (IPD) were extracted when reported. As tracers ICG, radiocolloids and ink (such as patent blue, isosulfan blue, lymphazurin, methylene blue, carbon particles, or blue dye V) were eligible. Detection methods for aberrant LNs were visibility in the mesentery for ink, usage of an ICG camera before and/or after oncologic resection, and usage of a gamma camera before and/or after the oncologic resection. The preoperative tracer injections took mostly a day, and up to three days prior to surgery place; intraoperative injection was defined as an injection during the surgical procedure after skin incision. Aberrant drainage was defined as LNs outside the standard resection margin. Studies describing a combination of tracers or application methods were included if data for each application or detection method could be extrapolated. In studies assessing upstaging, and thus reporting the pTNM stage with additional IHC staining for detecting micrometastases, which were in some studies considered tumor-positive nodes, the LN status assessed with standard examination techniques was extracted for comparability without bias.

2.5. Quality Assessment and Risk of Bias

Quality assessment was done individually by two reviewers (K.L. and J.-K.G.). Discrepancies were discussed, and an agreement was reached. The QUADAS-2 [39] tool with partly reviewed specifically tailored signaling questions. Questions and criteria of quality assessment are described in Table S1. Outcomes of interest were the proportion of traced LNs in all resected LNs according to injection timing, application site and tracer, aberrant nodal positivity, and detection of aberrant lymphatic drainage patterns. Analyzed were overall study results and individual patient data (IPD).

2.6. Data Synthesis and Analysis

These meta-analyses were implemented in Stata version 14.2 using the `metaprop_one` command. When data were available in at least three studies, heterogeneity was assessed by Cochran's Q test and the I^2 statistics. Results for each study were pooled using a single-arm meta-analysis of proportions models. Individual study results were analyzed using random-effects models based on the DerSimonian and Laird method, with heterogeneity estimated from the inverse variance model. Wilson score confidence intervals were used, and the Freeman–Tukey double-arc sine transformation was applied to stabilize the variances. To calculate outcomes, assumptions of mean values were made when data were given in median and range. Individual patient data were analyzed using traditional covariate-adjusted linear models and generalized linear models, adjusting for the tracer used, the timing of tracer application, tumor localization, and T-stage. In all instances, a p -value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

The original search in July 2021 retrieved 1554 results. The selection process is described in Figure 1 [40]. Several studies appearing to meet inclusion criteria were excluded for the following reasons: doubled patient data [7,41–95], rectum carcinoma not differentiable [33,96–121], another language [122–128], ex vivo data not differentiable [129–137], only upstaged LN data provided [138–140], different study design or outcome [141–148]. A second search was conducted on 13 February 2023, to integrate the most recent findings, leading to five furthermore included studies [28–32]. The same search strategy was applied limited to publication dates 2021–2023. Studies were excluded for different designs or outcomes [10,149–154], rectum carcinoma included [109,155], in the first search included [15,17,156,157] or excluded [118,121,145] and found again due to overlapping publication dates.

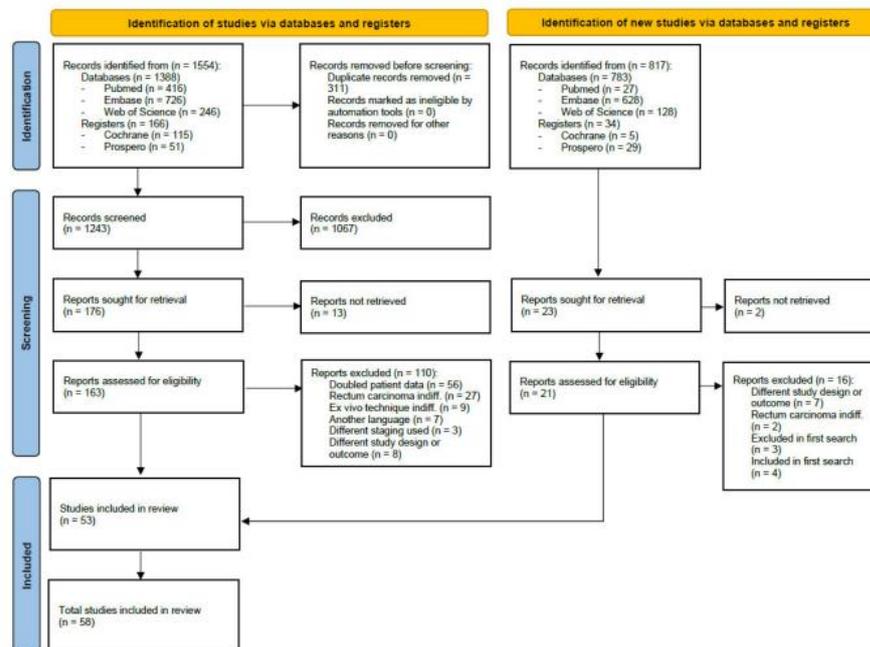


Figure 1. PRISMA 2020 flowchart of study selection process. n—number, indiff. = indiffereniable.

3.1. Study Characteristics and Quality Assessment

Fifty-eight studies could be included, analyzing 3393 patients. The majority of studies (89.7%) had a monocentric study design. Nineteen studies used ICG, 30 ink, and five radiocolloid as tracers. Four studies applied a combination of tracers in their cohort. While most studies performed a completely intraoperative tracer application (81.0%), labeling was done preoperatively in nine cohorts and intra- and preoperatively in two studies (Table 1).

Table 1. Study characteristics.

Study	Study Design	Study Period	Patients	Successful Procedures	Tracer	Injection Timing	Injection Site	T-Stage	Aberrant Drainage
Albayrak [158]	SC	03/04–06/09	38	36	ink	IO	SS	NR	no
Alhassan [36]	SC	NR	15	14	ICG	IO	SS	NR	no
Andersen [159]	MC	02/15–01/16	29	19	ICG	IO	SS	T1–T4	yes
Ankersmit [12]	SC	NR	29	26	ICG	IO	SM & SS	T1–T4	–
Bellido Luque [37]	SC	NR	16	16	ICG	IO	NR	NR	yes
Bembenek [160]	MC	01/03–08/05	315	268	ink	IO	SS	NR	yes
Bendavid [161]	SC	09/99–05/00	20	18	ink	IO	SS	NR	yes
Bertagnolli [162]	MC	02/99–01/03	72	66	ink	IO	SS	T1–T4	–
Bertoglio [163]	SC	02/99–01/03	20	19	ink	IO	SS	NR	–
Bianchi [164]	SC	06–NR	61	57	ink	IO	SS	NR	yes
Bianchi [165]	SC	03/04–12/05	22	22	ink	IO	SS	T1–T4	yes
Caprioli [28]	SC	04/17–08/18	32	32	ICG	IO & PO	SM & SS	T1–T4	yes
Carrara [166]	SC	04/14–NR	95	92	ICG	IO	SS	T1–T4	–
Chan [167]	SC	08/05–07/06	19	18	ink	IO	SS	NR	–
Chand [18]	SC	03–06/17	10	10	ICG	IO	SS	T1, T3, T4	yes
Covarelli [168]	SC	NR	20	19	RC	IO	SS	NR	no
Currie [169]	SC	08/13–08/15	30	27	ICG	IO	SM	T1–T4	no
Dahl [35]	SC	NR	30	30	ink	IO	SS	NR	yes
Esser [170]	SC	01/98–11/99	26	14	ink	IO	SS	NR	–
Faerden [171]	SC	12/00–09/05	200	185	ink	IO	SS	T1–T4	–
Feng [17]	SC	NR	27	27	ICG & ink	PO	SM	T1–T4	yes
Goo [172]	SC	NR	156	156	ICG	PO	SM	T1–T4	no
Gundogdu [173]	SC	10/10–10/11	84	74	ink	IO	SS	T2–T4	no
Gurzu [174]	SC	Dec. 2009–Dec. 2010	15	14	ink	IO	SS	T2, T3	no
De Haas [175]	SC	NR	14	12	RC	PO	SM	T2, T3	no
Ho [29]	SC	NR	21	18	ICG	PO	SM	T1–T4	yes
Kakizoe [156]	SC	07/13–12/18	72	71	ICG	IO	NR	T1–T4	–
Kinoshita [30]	SC	10/18–03/21	56	43	ICG	IO	SS	T1–T4	yes
Kelder [176]	MC	05/02–05/05	69	67	ink	IO	SS	T1–T4	yes
Kolev [177]	SC	NR	48	48	ink	IO	NR	NR	yes
Lasser [178]	SC	02/01–08/02	30	30	ink	IO	SS	Tis–T4	yes
Lim [179]	SC	09/98–04/06	120	119	ink & RC	IO	SS	T1–T4	no
Merrie [180]	SC	NR	26	23	RC	IO	SS	NR	–
Murawa [181]	SC	05/05–09/10	100	99	ink	IO	SS	Tis–T3	yes
Nagata [25]	SC	07/02–12/04	37	33	ICG	IO	SS	T1–T3	–
Nishigori [16]	SC	03/13–06/14	11	11	ICG	PO	SM	Tis–T4	yes
Oh [182]	SC	02/11–10/12	11	10	ink	IO	SS	T1, T3, T4	–
Paramo [183]	SC	06/99–08/01	55	45	ink	IO	SS	T1–T3	yes
S. Park [184]	SC	06/16–12/17	25	25	ICG	PO	SM	NR	yes
J.S. Park [185]	SC	05/06–06/08	37	30	ink	IO	SS	NR	–
Patten [186]	SC	02/00–NR	57	56	ink & RC	IO	SS	T1–T4	no
Petz [15]	SC	07/16–07/20	50	50	ICG	PO	SM	NR	yes
Read [187]	SC	NR	38	30	ink	IO	SS	NR	no

Table 1. Cont.

Study	Study Design	Study Period	Patients	Successful Procedures	Tracer	Injection Timing	Injection Site	T-Stage	Aberrant Drainage
Ribero [31]	SC	04/19–05/21	70	70	ICG	PO	SM	T1–T4	yes
Retter [188]	SC	08/05–01/08	31	28	ink	IO	NR	T1–T4	no
Saha [26]	MC	1996–2004	408	405	ink	IO	SS	T1–T4	–
Sandrucci [189]	SC	02/01–12/04	30	30	RC	IO & PO	SM & SS	Tis–T2	no
Serrano del Moral [157]	SC	10/10–03/14	72	62	RC	IO	NR	T1–T4	no
Soares [190]	SC	10–12/18	5	4	ICG	IO	SS	T1–T4	no
Staniloae [32]	SC	01/18–02/20	26	18	ink	IO	SS	T1–T4	no
Tang [191]	SC	03/16–12/16	40	40	ink	IO	SS	NR	–
Terwisscha Van Scheltinga [19]	SC	08/03–07/04	53	49	ink & RC	IO	SS	NR	–
Thomas [192]	SC	03/99–07/05	69	64	ink	IO	SS	NR	no
Tuech [193]	SC	NR	34	33	ink	IO	SS	T1–T3	yes
Ushijima [194]	SC	10/16–07/17	57	43	ICG	PO	SM	NR	yes
Viehl [195]	MC	NR	174	155	ink	IO	SS	T1–T4	–
Vilcea [196]	SC	NR	22	19	ink	IO	SS	NR	–
Zielinski [197]	SC	NR	42	36	ink	IO	SS	T1–T4	no

SC—single center study; MC—multicenter study; NR—not reported; ink—ink (methylene blue and patient blue); ICG—indocyanine green; RC—radiocolloid; IO—intraoperative tracer injection; PO—preoperative tracer injection; SS—subserosal application; SM—submucosal application; —not searched for aberrant drainage; no—found no aberrant drainage while searching for it; yes—reports finding aberrant drainage.

Low risk of bias was generally present in the quality assessment using the QUADAS-2 tool. In studies with a high risk of bias for the reference standard, the number of tumor-positive LNs had to be extracted without the experimentally used staging techniques. An overlap of exclusion criteria and the QUADAS-2 suggested index test questions led to included studies showing a low risk of bias in patient selection, index test, and reference standard for the section of applicability concerns. Results can be found in Table 2.

Table 2. Quality assessment using the QUADAS-2 tool.

Study	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection ^(a)	Index Test ^(b)	Reference Standard ^(c)	Flow and Timing ^(d)	Patient Selection ^(e)	Index Test ^(f)	Reference Standard ^(g)
Albayrak [158]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Alhassan [36]	?	⊗	?	⊗	⊗	⊗	⊗
Andersen [159]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Ankersmit [12]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Bellido Luque [37]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Bembenek [160]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Bendavid [161]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Bertagnolli [162]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Bertoglio [163]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Bianchi [164]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Bianchi [165]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Caprioli [28]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Carrara [166]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Chan [167]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Chand [18]	⊗	⊗	?	⊗	⊗	⊗	⊗
Covarelli [168]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Currie [169]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Dahl [35]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Esser [170]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Faerden [171]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Feng [17]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Goo [172]	?	⊗	?	⊗	⊗	⊗	⊗
Gundogdu [173]	⊗	⊗	?	⊗	⊗	⊗	⊗
Gurzu [174]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
De Haas [175]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Ho [29]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Kakizoe [156]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Kinoshita [30]	?	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗

Table 2. Cont.

Study	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection (a)	Index Test (b)	Reference Standard (c)	Flow and Timing (d)	Patient Selection (e)	Index Test (f)	Reference Standard (g)
Kelder [176]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Kolev [177]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Lasser [178]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Lim [179]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Merrie [180]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Murawa [181]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Nagata [25]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Nishigori [16]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Oh [182]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Paramo [183]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
S. Park [184]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
J.S. Park [185]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Patten [186]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Petz [15]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Read [187]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Ribero [31]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Retter [188]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Saha [26]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Sandrucci [189]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Serrano del Moral [157]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Soares [190]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Staniloane [32]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Tang [191]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Terwisscha Van Scheltinga [19]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Thomas [192]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Tuech [193]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Ushijima [194]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Viehl [195]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Vilcea [196]	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Zielinski [197]	?	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙

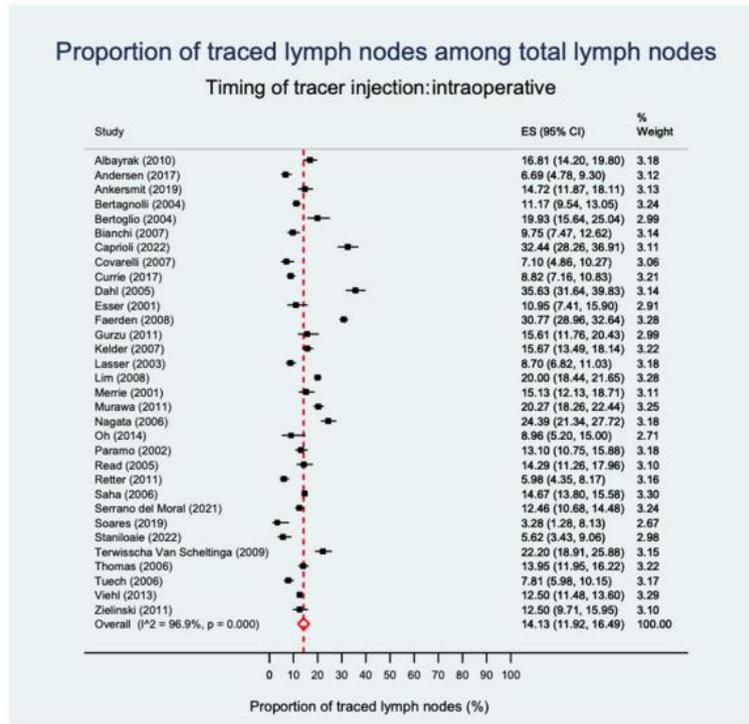
⊙ = low risk of bias/low applicability concerns, ⊕ = high risk of bias/applicability concerns, ? = unclear risk of bias/applicability concerns. (a) Patient selection according to QUADAS-2. (b) Review specific index test: performance of oncological surgery without knowing LN status. (c) Review specific applicability assessment: number of metastatic LNs without additional staging. (d) Flow and timing according to QUADAS-2. (e) Review specific applicability of patient selection: Location of tumor; ⊕ includes rectosigmoid carcinoma. (f) Review specific index test: tracer application peri-tumorous in vivo followed by standard pathological LN assessment. (g) Review specific reference standard: Could the conduct of additional staging tests have introduced bias?

3.2. Effectiveness of Lymph Node Mapping

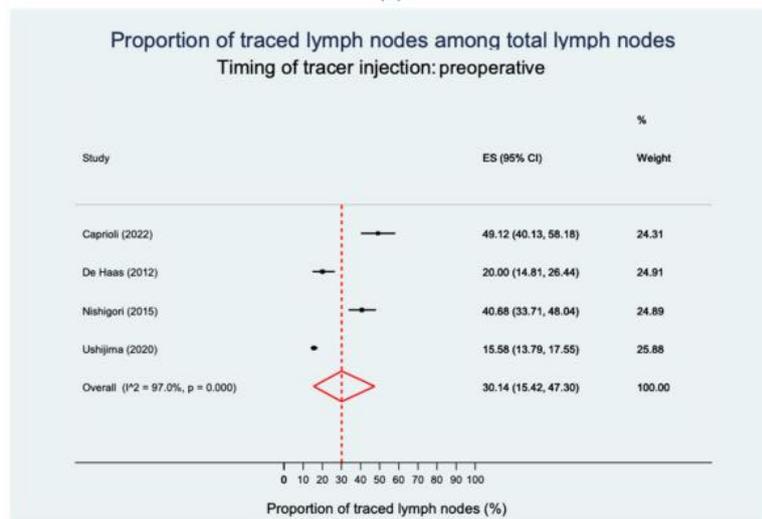
Thirty-six studies qualified for analysis of LN mapping effectiveness. When studies reported multiple techniques, separate cohorts were considered. After intraoperative tracer injection, proportions of mapped lymph nodes ranged from 3.28 to 35.63% with a pooled rate of 14.1%. In contrast, preoperative LN mapping resulted in a significantly higher pooled rate of 30.1% traced LNs ($p = 0.030$), ranging from 15.58 to 49.12% (Figure 2a,b, and Table S2). Both analyses showed a significantly high level of heterogeneity.

From 35 studies, data on the tracers used could be extracted. Twenty-two studies used ink, six radiocolloids, and eight ICG. Lim [179] had to be excluded based on the summarized reporting of different mapping techniques. One study [19] reported results in two groups. The pooled estimate of the traced LNs proportion was stable regardless of the type of tracer: 14.2% in studies using ink, 15.2% in studies using radiocolloid, and 17.1% in studies using ICG with high heterogeneities in all analyses ($p = 0.740$; Figure 3a–c), and Table S3.

Data on the tracer application site were retrievable from 35 studies, while two cohorts [12,28] were distributed to both groups. Studies not specifying the application site were excluded from this analysis. The pooled estimate of the traced LNs proportion was 22.9% in studies injecting the tracer submucosal and 14.3% for subserosal injection, with high levels of heterogeneity in all analyses ($p = 0.070$, Figure 4a,b) and Table S4.

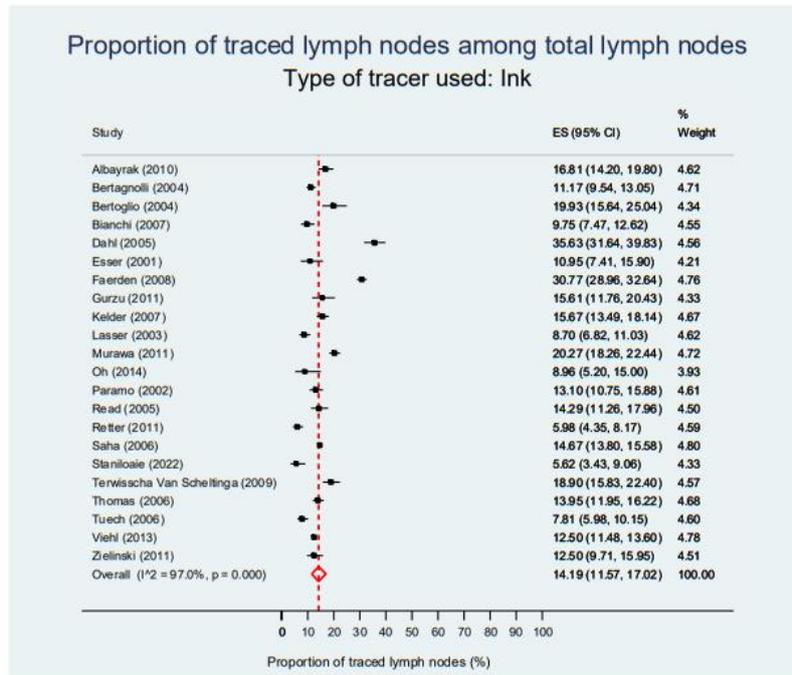


(a)

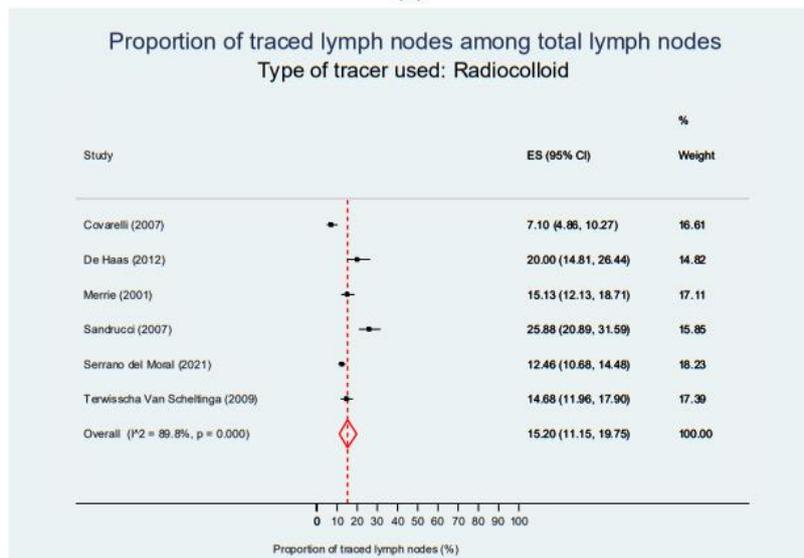


(b)

Figure 2. Proportion of tracer-positive LNs among total LNs according to injection timing. (a) Intraoperative tracer injection. The pooled estimate of the proportion of traced LNs is 14.1%. (b) Preoperative tracer injection. The pooled estimate of the proportion of traced LNs is 30.1%. CI—confidence interval, ES—effect size [12,16,19,25,26,28,32,35,157–159,162,163,165,168–171,174–176,178–183,187,188,190,192–195,197].

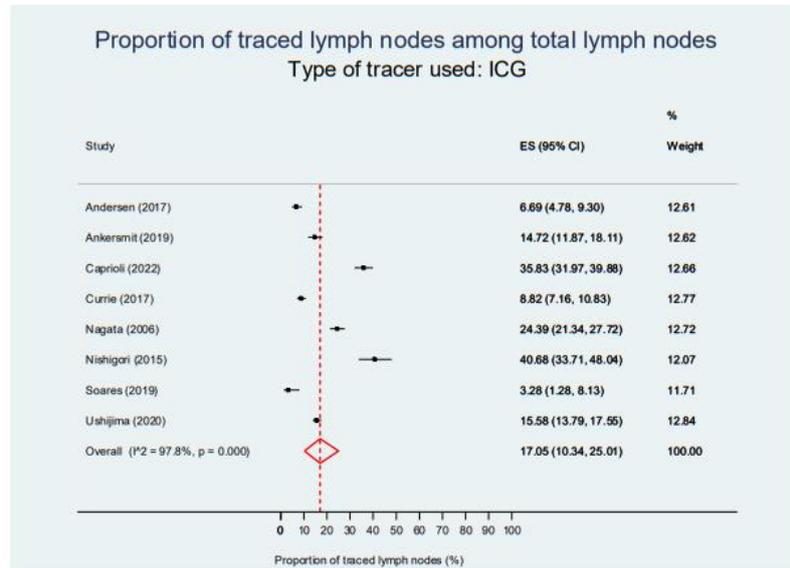


(a)



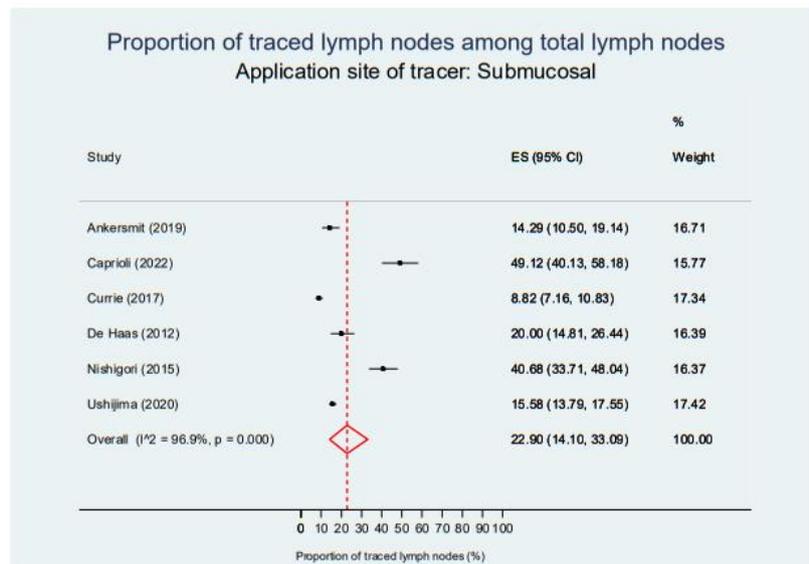
(b)

Figure 3. Cont.



(c)

Figure 3. Proportion of traced LNs among total LNs according to tracing agent. (a) Ink as tracing agent. The pooled estimate of the proportion of LN nodes is 14.2%. (b) Radiocolloid as tracing agent. The pooled estimate of the proportion of traced LNs is 15.2%. (c) ICG as tracing agent. The pooled estimate of the proportion of traced LNs is 17.1%. CI—confidence interval; ES—effect size; ICG—indocyanine green [12,16,19,25,26,28,32,35,157–159,162,163,165,168–171,174–176,178,180–183,187–190,192–195,197].



(a)

Figure 4. Cont.

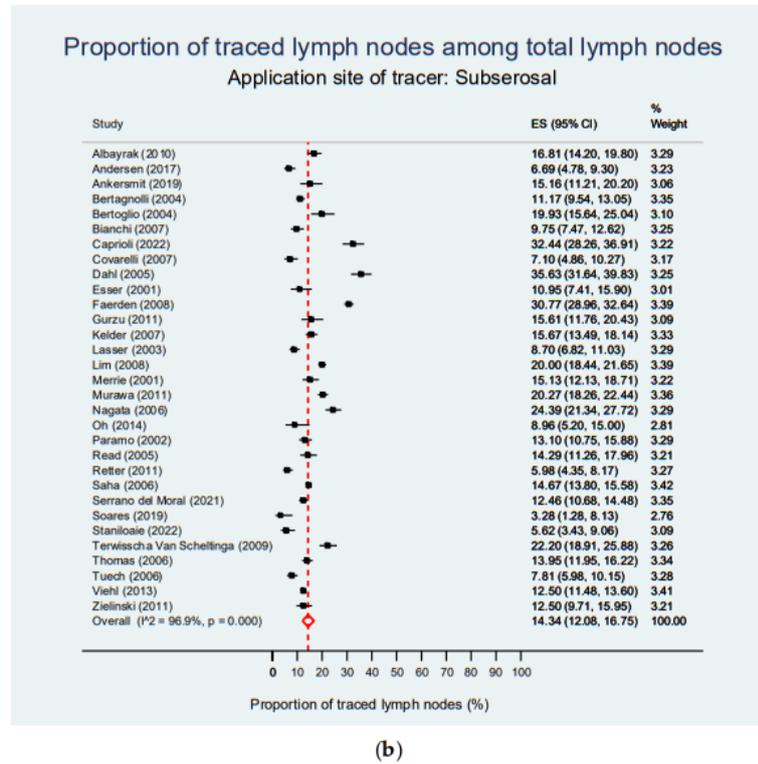


Figure 4. Proportion of tracer-positive LNs among total LNs according to application site of tracer injection. (a) Submucosal tracer injection. The pooled estimate of the proportion of traced LNs is 22.9%. (b) Subserosal tracer injection. The pooled estimate of the proportion of traced LNs is 14.3%. CI—confidence interval; ES—effect size; ICG—indocyanine green [12,16,19,25,26,28,32,35,157–159,162,163,165,168–171,174–176,178–183,187,188,190,192–195,197].

3.3. Aberrant Lymphatic Drainage Detection

All included studies were searched for the mention of aberrant drainage pathways. Of the 58 studies originally meeting the inclusion criteria, 42 mentioned searching for aberrant drainage patterns. Of those 42 studies, 24 found aberrant drainage. For the quantitative analysis, further studies were disqualified due to missing quantification of aberrant drainage [35,161,172,194]. Results are displayed in Table 3.

The reported proportions of successfully mapped patients with aberrant lymphatic drainage ranged from 2.2 [183] to 48.7% [31]. Overall, the pooled estimate of aberrant drainage was 5.1% (2.3, 8.6).

Timing of tracer injection, tracer used, and application sites significantly impacted aberrant drainage detection ($p < 0.001$). Notably, preoperative tracer injection resulted in a pooled rate of 26.3% (11.5, 44.0) compared to 2.5% (0.8, 4.7) following intraoperative tracer injection when all studies searching for aberrant drainage were analyzed. Moreover, ICG was superior in aberrant drainage detection compared to radiocolloids and ink (18.1% (9.2, 28.7) vs. 0.0% (0.0, 1.2) vs. 2.5% (0.9, 4.7)). Submucosal tracer application also resulted in a significantly higher aberrant drainage detection rate compared to subserosal tracer injection (18.5% (3.6, 39.7) vs. 2.0% (0.5, 4.0)).

Table 3. Detection rate of aberrant lymphatic drainage by lymph node mapping.

	Number of Studies	Pooled Rate Derived from Meta-Analysis (%)	<i>p</i> -Value
Overall	38	5.1 (2.3, 8.6)	-
Timing of tracer injection			
Intraoperative	30	2.5 (0.8, 4.7)	
Preoperative	5	26.3 (11.5, 44.0)	<0.001
Tracer			
Ink	20	2.5 (0.9, 4.7)	
Radiocolloid	4	0.0 (0.0, 1.2)	<0.001
ICG	13	18.1 (9.2, 28.7)	
Application site of tracer injection			
Submucosal	6	18.5 (3.6, 39.7)	
Subserosal	27	2.0 (0.5, 4.0)	<0.001

Numbers are indicated as pooled rate of patients and 95% CI. *p*-values in bold indicate statistical significance between cohorts. CI—confidence interval; ICG—indocyanine green.

3.4. Individual Patient Data

All individual patient data (IPD) available from the included studies were further analyzed according to factors influencing the effectiveness of LN mapping and aberrant LN detection. Data on tumor characteristics, the timing, and the tracer application site from ten studies could be extracted and included in this analysis [12,16,17,28,29,31,32,159,174,190]. Studies neither searching nor resecting aberrant LNs or not reporting the mapped LN yield did not contribute to the respective analysis.

IPD sets of 210 patients could be extracted from ten studies. One hundred and sixteen patients had right-sided CC, including the caecum, ascending colon, hepatic flexure, and proximal transverse colon. At the same time, 74 suffered from CC located at the splenic flexure, the descending colon, or the sigmoid (Table 4). The majority of tumors were staged pT3 (41.0%), pN0 (51.0%) and had no distant metastasis (31.4%), with a substantial number of 142 cases not reporting the M-stage. Most patients (52.9%) received an intraoperative tracer injection, while the tracer was applied preoperatively in 82 patients (39.0%). In 17 patients (8.1%), the injection timing remains unclear. The included studies used ink as a tracer for 44 patients (21%) and ICG for 166 patients (79%). No IPD were found for the radiocolloid tracer. The tracer was injected evenly in 96 patients (45.7%) subserosally and in 97 patients (46.2%) submucosally, while data were missing for 17 patients (8.1%). The application site and timing of tracer injection were highly correlated within the IPD. All preoperative applications were performed submucosally, and the vast majority of intraoperative markings were performed subserosally. In only one study's subcohort, the tracer was applied intraoperatively submucosally in 15 patients [12]. Therefore, the application site of the tracer application was not further analyzed in the IPD.

Table 4. Overview of individual patient data.

Study	n	%
Ankersmit [12]	29	13.8
Andersen [159]	29	13.8
Feng [17]	27	12.9
Gurzu [174]	15	7.1
Nishigori [16]	11	5.2
Soares [190]	5	2.4
Staniloaie [32]	15	7.1
Ribero [31]	39	18.6
Ho [29]	17	8.1
Caprioli [28]	23	11.0

Table 4. *Cont.*

	n	%
Tumor location		
Right-sided	116	55.2
caecum	31	14.8
ascending colon	70	33.3
hepatic flexure	1	0.5
transverse colon	14	6.7
Left-sided	74	35.2
splenic flexure	3	1.4
descending colon	10	4.8
sigmoid colon	61	29.0
data missing	20	9.5
T-stage		
Tis	3	1.4
T1	12	5.7
T2	29	13.8
T3	86	41.0
T4	20	9.5
N-stage		
N0	107	51.0
N1	40	19.0
N2	20	9.5
data missing	43	20.5
Lymphnode harvest	24.2 (±14.6)	
M		
M0	66	31.4
M1	2	1.0
data missing	142	67.6
Timing		
intraoperative	111	52.9
preoperative	82	39.0
data missing	17	8.1
Tracer		
ink	44	21.0
ICG	166	79.0
Tracer application site		
submucosal	97	46.2
subserosal	96	45.7
data missing	17	8.1

Numbers are presented as absolute numbers and percentages; LN harvest is given as a mean with standard deviation in parenthesis. ICG—indocyanine green, M0—M2 indicate distant metastases, N0—N2 indicate nodal status, T1—T4 indicate tumor stadium.

Data on the traced LN harvest were available from 6 studies involving 112 patients. To avoid interference between parameters, an adjusted linear model was used, adjusting for injection timing, tracer, tumor location, and stage. Preoperative tracer injection resulted in a mean yield of 7.5 ± 6.3 traced LNs, which was significantly higher compared to intraoperative tracer injection (2.8 ± 3.1 , regression coefficient -4.488 [95% CI -6.634 — -2.543], $p < 0.001$; Table 5). Ink was used in 15 patients, resulting in a mean yield of 1.0 ± 0.8 traced LNs, while ICG traced a mean number of 3.9 ± 4.2 LNs (regression coefficient -1.699 [95% CI -3.751 — -0.353], $p = 0.104$). The tumor locations also revealed no impact on traced LN yield (regression coefficient 0.797 [95% CI -0.606 — -2.20], $p = 0.104$). In contrast, earlier tumor stages allowed significantly more effective LN tracing than more advanced T-stages (pTis, pT1, pT2 4.6 ± 4.3 vs. pT3, pT4 2.5 ± 3.6 LN, regression coefficient 1.661 [95% CI 0.272 — 3.049], $p = 0.020$).

Table 5. Adjusted analysis for traced lymph nodes in individual patients.

	Number of Patients	Mean	Standard Deviation	Regression Coefficient	95% CI	<i>p</i> -Value
Timing						
Intraoperative	96	2.8	3.1	−4.488	−6.634–−2.543	<0.001
Preoperative	16	7.5	6.3			
Tracer						
Ink	15	1.0	0.8	−1.699	−3.751–0.353	0.104
ICG	97	3.9	4.2			
Tumor location						
Right-sided	69	3.7	4.4	0.797	−0.606–2.200	0.263
Left-sided	43	3.1	3.5			
T-stage						
pTis–pT1–pT2	53	4.6	4.3	1.661	0.272–3.049	0.020
pT3–pT4	59	2.5	3.6			

p-values in bold indicate statistical significance between cohorts. CI—confidence interval of regression coefficient, ICG—indocyanine green, t—tumor stage.

Seven studies searched for aberrant drainage and reported injection timing, tracer, tumor location, and T-stage, involving 121 patients (Table 6). A generalized linear model for adjusted outcome analysis was used, adjusting for the independent parameter. While the tracing methods significantly impacted aberrant lymphatic drainage detection, neither tumor burden nor tumor location were associated with finding an aberrant drainage pattern. Intraoperative tracer application was used in 64 patients and had highly significantly lower odds of finding aberrant drainage compared to preoperative tracer injection, which was present in 57 patients (intraoperative vs. preoperative OR 0.050 [95% CI 0.010–0.176], $p < 0.001$). Furthermore, ink, applied in 44 patients, revealed significantly lower odds of aberrant drainage detection than ICG, and was used in 77 patients (ink vs. ICG OR 0.127 [95% CI 0.018–0.528], $p = 0.012$).

Table 6. Adjusted analysis of aberrant drainage derived from individual patient data.

Parameter	OR [95% CI]	Regression Coefficient	<i>p</i> -Value
Timing			
Intraoperative vs. Preoperative	0.050 [0.010–0.176]	−2.989	<0.001
Tracer			
Ink vs. ICG	0.127 [0.018–0.528]	−2.064	0.012
Tumor localization			
Right-sided vs. Left-sided	0.449 [0.118–1.533]	−0.801	0.212
T-stage			
pTis, pT1, pT2 vs. pT3, T4	1.163 [0.333–3.919]	0.151	0.808

p-values in bold indicate statistical significance between cohorts. CI—confidence interval, OR—odds ratio.

4. Discussion

Skip metastases [13,14] and aberrant lymphatic drainage patterns, hence lymph flow inconsistent with the sustentative blood vessels [7,15–17], are frequently found in CC. Malignancies can induce not only neoangiogenesis but also lymphangiogenesis, thus surrounding a tumor, increased and newly formed lymphatic flow can exist [20], which differs from the original anatomy. Lymphatic mapping has the potential to unveil those drainage patterns and thereby improve surgical resection when carried out effectively.

This meta-analysis demonstrates that a preoperative tracer application and earlier tumor stages allow a higher mapped LN yield. In contrast, the tracer or application sites have no relevant impact on this ratio. However, for the detection of aberrant LNs,

preoperative tracer application, usage of ICG, and a submucosal application demonstrated significantly better results.

Effective LN mapping provides an accurate picture of the tumor's lymphatic drainage, particularly of those LNs further away and connected via slow-draining lymphatic vessels, as usual following lymphangiogenesis [20]. The tracer application timing was revealed as the strongest predictor of this effectiveness. Preoperative tracer application resulted in a significantly increased rate of traceable LNs with a pooled rate of 30.1%, compared to intraoperative tracer application resulting in 14.1% traceable LNs. Moreover, the traced LN yield was significantly higher when marked preoperatively ($p < 0.001$), which is in line with results of previous studies [12,119,121].

Aberrant drainage pathways are reported to occur in 2.2–48.7% of patients [15,18,31,37,121,137,183,190,194,198]. However, inappropriate tracing methods have been shown to deteriorate LN mapping results [160] and might fail to identify such patterns. The tracer injection timing has a major impact on aberrant drainage detection, demonstrated in this meta-analysis (intraoperative vs. preoperative: pooled rates 2.5% (0.8, 4.7) vs. 26.3% (11.5, 44.0), $p < 0.001$; IPD: OR 0.050 [95% CI 0.010–0.176], $p < 0.001$). Allowing the tracer more time to travel through the lymphatic system, reaching more distant or slower-connected LNs before detection, enables more effective LN mapping.

A broad range of tracers has been described in the literature. To analyze their effectiveness, we grouped tracers according to detection properties, such as staining tracers (ink, methylene blue, carbon particles, and patient blue), radiocolloid as a radioactive tracer, and ICG as a fluorescent tracer, since the detection methods of the respective tracer group decisively influence their tracing performance. No significant difference was observed in the rate, or the yield of LNs traced (pooled estimate of the proportion of traced LN: ink vs. radiocolloid vs. ICG: 14.2% vs. 15.2% vs. 17.1%; IPD traced LNs: ink vs. ICG, 1.0 ± 0.8 vs. 3.9 ± 4.2 , $p = 0.104$), suggesting that all tracers have comparable abilities to travel through the lymphatic system. However, aberrant drainage was significantly more frequently detected using ICG (ink vs. radiocolloid vs. ICG: 2.5% (0.9, 4.7) vs. 0.0% (0.0, 1.2) vs. 18.1% (9.2, 28.7)), which could be confirmed in the IPD analysis (ink vs. ICG OR 0.127 [95% CI 0.018–0.528], $p = 0.012$). Aberrant LNs can easily be missed intraoperatively due to their embeddedness in the mesentery. ICG provides bright visibility even through fatty mesentery, which might enable more precise detection of LNs outside standard resection lines in the surgical site [199]. Further advantages of ICG as the used tracer are the minimal adverse effects reported and that patient and surgeon are not exposed to radioactivity.

The timing of the tracer application is methodically associated with the injection site. Intraoperative application, most commonly subserosal and preoperative tracer application, is performed before skin incision via colonoscopy, submucosally. Therefore, data for a structured investigation of the influence of tracer application sites are rare. This meta-analysis revealed no impact of the injection site on the effectiveness of LN tracing (pooled rate of traced LN: subserosal vs. submucosal 14.3% vs. 22.9%). Only two studies [12,169] used on-table colonoscopy for submucosal tracer application intraoperatively, while all other studies contributing to the submucosal group also performed preoperative tracer injection. Both studies revealed substandard traced lymph node rates, though Ankersmit et al. could prove a higher sensitivity for sentinel lymph node detection after submucosal injection in a comparative study design. Intestinal lymphatic drainage works as dual independent networks in the muscular and the mucosal layer of the intestine wall, which drain to a shared network of collecting ducts. While adenocarcinomas form in the mucosal layer, draining LNs of the mucosal layer and, thus, the tumor may be missed when the tracer is applied subserosally [200,201]. Significantly higher rates of aberrant drainage could be detected when a tracer is injected submucosally. However, this has to be interpreted cautiously due to the increased risk of interference with injection timing.

While the tumor site did not impact the traced LN yield, the tumor stage proved to have a significant association with the amount of traced LNs favoring earlier tumor stages

($p = 0.020$). LN metastases can occlude lymphatic pathways in advanced settings [20], which may lead to fewer traceable LNs. Consequently, LN metastases distant from others might not be traceable by LN mapping. On the other hand, neither tumor location nor tumor stage did influence aberrant lymphatic drainage detection. Lymphangiogenesis as a primary driver of aberrant lymphatic pathways is involved in early tumor stages and takes place in advanced settings as rerouting after lymphatic occlusion [20]. Previous studies postulated the relevance of lymphatic mapping, particular in earlier tumor stages, to correctly stage the disease and reduce recurrence rates. Ultrastaging of traced LNs was proposed to address this topic [73,129,160,163,181] with varying results.

Our data prove the feasibility of tracing a patient's individual lymphatic drainage, enabling an accurate picture of the lymphatic draining pathway, especially in these relevant earlier stages. This might allow for a tailored multimodal therapeutic approach by refined staging and reducing tumor recurrence. In contrast, neither tumor stage nor site influenced aberrant drainage detection, emphasizing the importance of intraoperative screening for aberrant LNs, which could affect all colon carcinomas equally.

Several aspects limit these findings: significant heterogeneity was present in all traced LN proportion analyses, so these results must be interpreted cautiously. While some studies excluded their learning curves, others did not comment on this or include all patients in which a mapping procedure was carried out. Moreover, the investigation of traced LN rates might be biased since a minimum of 12 pathologically assessed LNs is sufficient according to the ESMO guidelines [202], and it depends on the diligence of the pathologist as to how many LNs are examined beyond that. Unfortunately, data on the measures of dispersion of the absolute number of traced LNs were rare in published literature, so this probably more precise analysis could not be performed. Different standards of lymphatic resection throughout the studies are present, given that standardized CME was only introduced in 2009, and the ongoing debate concerning D2 versus D3 lymphadenectomy. However, this meta-analysis reflects all currently available evidence and approaches the role and methodology of tracing lymphatic drainage scientifically accurately.

5. Conclusions

LN mapping has the potential to improve tumor staging and reduce local recurrence by aberrant drainage detection when carried out systematically. Preoperative mapping by colonoscopy and usage of ICG provides the best capacity for accurate visualization of lymphatic drainage. To further investigate the influence of lymphatic mapping on the quality of oncological resections, prospective studies with large patient numbers should be conducted and a standardized protocol adopted for lymphatic mapping prior to surgery to assess whether recurrence rates can be lowered, and long-term survival can be increased.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers15123196/s1>, Data S1: Search strategy. Table S1: Quality assessment according to QUADAS-2 with partly review-specific tailored questions. Table S2: Traced LNs of all LNs according to injection timing. Table S3: Traced LNs of all LNs according to tracer. Table S4: Traced LNs of all LNs according to application site of tracer injection.

Author Contributions: Conceptualization: J.K.G., D.P. and N.M.; methodology, K.L. and J.K.G.; validation, A.D.G., D.P., N.M. and M.R.; formal analysis, J.K.G. and K.L.; investigation, K.L. and J.K.G.; data curation, K.L.; writing—original draft preparation, K.L. and J.K.G.; writing—review and editing, K.L., J.K.G., N.M., D.P., A.D.G., O.M., M.R., T.H. and J.R.I.; supervision, D.P., O.M., T.H. and J.R.I. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported in part by the Fritz-Thyssen Stiftung (grant 2022-00755 to J.K.G. and A.D.G.).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: We would like to thank Corinne LeReun for her thorough analysis of the data. We would also like to thank Norbert Sunderbrink, librarian at the University of Hamburg, for his assistance with the systematic literature search. Furthermore, we would like to thank Merle Busch for her figure depicting the schematic visualization of tracer injection and aberrant lymphatic drainage in colon cancer.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Hohenberger, W.; Weber, K.; Matzel, K.; Papadopoulos, T.; Merkel, S. Standardized surgery for colonic cancer: Complete mesocolic excision and central ligation—Technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* **2009**, *11*, 354–364; discussion 364–355. [\[CrossRef\]](#)
- Mazzarella, G.; Muttillio, E.M.; Picardi, B.; Rossi, S.; Muttillio, I.A. Complete mesocolic excision and D3 lymphadenectomy with central vascular ligation in right-sided colon cancer: A systematic review of postoperative outcomes, tumor recurrence and overall survival. *Surg. Endosc.* **2021**, *35*, 4945–4955. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Díaz-Vico, T.; Fernández-Hevia, M.; Suárez-Sánchez, A.; García-Gutiérrez, C.; Mihic-Góngora, L.; Fernández-Martínez, D.; Álvarez-Pérez, J.A.; Otero-Díez, J.L.; Granero-Trancón, J.E.; García-Flórez, L.J. Complete Mesocolic Excision and D3 Lymphadenectomy versus Conventional Colectomy for Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Surg. Oncol.* **2021**, *28*, 8823–8837. [\[CrossRef\]](#)
- Struys, M.; Ceelen, W. Incidence of lymph node recurrence after primary surgery for non-metastatic colon cancer: A systematic review. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2022**, *48*, 1679–1684. [\[CrossRef\]](#)
- Nesgaard, J.M.; Stimec, B.V.; Soulie, P.; Edwin, B.; Bakka, A.; Ignjatovic, D. Defining minimal clearances for adequate lymphatic resection relevant to right colectomy for cancer: A post-mortem study. *Surg. Endosc.* **2018**, *32*, 3806–3812. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Zhang, C.; Zhang, L.; Xu, T.; Xue, R.; Yu, L.; Zhu, Y.; Wu, Y.; Zhang, Q.; Li, D.; Shen, S.; et al. Mapping the spreading routes of lymphatic metastases in human colorectal cancer. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1993. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Saha, S.; Johnston, G.; Korant, A.; Shaik, M.; Kanaan, M.; Johnston, R.; Ganatra, B.; Kaushal, S.; Desai, D.; Mannam, S. Aberrant drainage of sentinel lymph nodes in colon cancer and its impact on staging and extent of operation. *Am. J. Surg.* **2013**, *205*, 302–305; discussion 305–306. [\[CrossRef\]](#)
- van der Zaag, E.S.; Bouma, W.H.; Tanis, P.J.; Ubbink, D.T.; Bemelman, W.A.; Buskens, C.J. Systematic Review of Sentinel Lymph Node Mapping Procedure in Colorectal Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **2012**, *19*, 3449–3459. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Emile, S.H.; Elfeki, H.; Shalaby, M.; Sakr, A.; Sileri, P.; Laurberg, S.; Wexner, S.D. Sensitivity and specificity of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in detection of metastatic lymph nodes in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *J. Surg. Oncol.* **2017**, *116*, 730–740. [\[CrossRef\]](#)
- Burghgraef, T.A.; Zweep, A.L.; Sikkenk, D.J.; van der Pas, M.; Verheijen, P.M.; Consten, E.C.J. In vivo sentinel lymph node identification using fluorescent tracer imaging in colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2021**, *158*, 103149. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Qiao, L. Sentinel lymph node mapping for metastasis detection in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **2020**, *112*, 722–730. [\[CrossRef\]](#)
- Ankersmit, M.; Bonjer, H.J.; Hannink, G.; Schoonmade, L.J.; van der Pas, M.; Meijerink, W. Near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node identification in colon cancer: A prospective single-center study and systematic review with meta-analysis. *Tech. Coloproctol.* **2019**, *23*, 1113–1126. [\[CrossRef\]](#)
- Merrie, A.E.; Phillips, L.V.; Yun, K.; McCall, J.L. Skip metastases in colon cancer: Assessment by lymph node mapping using molecular detection. *Surgery* **2001**, *129*, 684–691. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Yagci, G.; Unlu, A.; Kurt, B.; Can, M.F.; Kaymakcioglu, N.; Cetiner, S.; Tufan, T.; Sen, D. Detection of micrometastases and skip metastases with ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Int. J. Colorectal Dis.* **2007**, *22*, 167–173. [\[CrossRef\]](#)
- Petz, W.; Bertani, E.; Borin, S.; Fiori, G.; Ribero, D.; Spinoglio, G. Fluorescence-guided D3 lymphadenectomy in robotic right colectomy with complete mesocolic excision. *Int. J. Med. Robot. Comput. Assist. Surg.* **2021**, *17*, e2217. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Nishigori, N.; Koyama, F.; Nakagawa, T.; Nakamura, S.; Ueda, T.; Inoue, T.; Kawasaki, K.; Obara, S.; Nakamoto, T.; Fujii, H.; et al. Visualization of Lymph/Blood Flow in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery by ICG Fluorescence Imaging (Lap-IGFI). *Ann. Surg. Oncol.* **2016**, *23* (Suppl. S2), S266–S274. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Feng, X.; Li, H.; Lu, X.; Yi, X.; Wan, J.; Liao, W.; Wang, J.; Ke, Y.; Tan, P.; Chen, J.; et al. Regional lymph nodes distribution pattern in central area of right-sided colon cancer: In-vivo detection and the update on the clinical exploration. *Am. J. Cancer Res.* **2021**, *11*, 2095–2105.
- Chand, M.; Keller, D.S.; Joshi, H.M.; Devoto, L.; Rodriguez-Justo, M.; Cohen, R. Feasibility of fluorescence lymph node imaging in colon cancer: FLICC. *Tech. Coloproctol.* **2018**, *22*, 271–277. [\[CrossRef\]](#)
- Terwisscha Van Scheltinga, S.E.; Den Boer, F.C.; Pijpers, R.; Meyer, G.A.; Engel, A.F.; Silvis, R.; Meijer, S.; van der Sijp, J.R. Sentinel node staging in colon carcinoma: Value of sentinel lymph node biopsy with radiocolloid and blue staining. *Scand. J. Gastroenterol.* **2006**, *41*, 153–157. [\[CrossRef\]](#)
- Karaman, S.; Detmar, M. Mechanisms of lymphatic metastasis. *J. Clin. Investig.* **2014**, *124*, 922–928. [\[CrossRef\]](#)

21. Sjövall, A.; Granath, F.; Cedermark, B.; Glimelius, B.; Holm, T. Loco-regional recurrence from colon cancer: A population-based study. *Ann. Surg. Oncol.* **2007**, *14*, 432–440. [CrossRef] [PubMed]
22. Gately, L.; Jalali, A.; Semira, C.; Faragher, I.; Croxford, M.; Ananda, S.; Kosmider, S.; Field, K.; Lok, S.W.; Gard, G.; et al. Stage dependent recurrence patterns and post-recurrence outcomes in non-metastatic colon cancer. *Acta Oncol.* **2021**, *60*, 1106–1113. [CrossRef]
23. Liberati, A.; Altman, D.G.; Tetzlaff, J.; Mulrow, C.; Gøtzsche, P.C.; Ioannidis, J.P.; Clarke, M.; Devereaux, P.J.; Kleijnen, J.; Moher, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med.* **2009**, *6*, e1000100. [CrossRef]
24. Katharina Lucas, J.-K.G. Lymphatic Mapping in Colon Cancer Depending on Injection Time and Tracing Agent: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021, PROSPERO. Available online: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/> (accessed on 15 May 2023).
25. Nagata, K.; Endo, S.; Hidaka, E.; Tanaka, J.; Kudo, S.E.; Shiokawa, A. Laparoscopic sentinel node mapping for colorectal cancer using infrared ray laparoscopy. *Anticancer Res.* **2006**, *26*, 2307–2311. [PubMed]
26. Saha, S.; Sehgal, R.; Patel, M.; Doan, K.; Dan, A.; Bilchik, A.; Beutler, T.; Wiese, D.; Bassily, N.; Yee, C. A multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: Prognostic implications for nodal staging and recurrence. *Am. J. Surg.* **2006**, *191*, 305–310. [CrossRef] [PubMed]
27. Clark, J.M.; Sanders, S.; Carter, M.; Honeyman, D.; Cleo, G.; Auld, Y.; Booth, D.; Condron, P.; Dalais, C.; Bateup, S.; et al. Improving the translation of search strategies using the Polyglot Search Translator: A randomized controlled trial. *J. Med. Libr. Assoc.* **2020**, *108*, 195–207. [CrossRef]
28. Caprioli, M.; Garosio, I.; Botteri, E.; Vettoretto, N.; Molteni, B.; Molfino, S.; Yiu, D.; Portolani, N.; Baiocchi, G.L. Fluorescence-guided nodal navigation during colectomy for colorectal cancer. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* **2022**, *31*, 879–886. [CrossRef]
29. Ho, M.F.; Futaba, K.; Mak, T.W.C.; Ng, S.S.M. Personalized laparoscopic resection of colon cancer with the use of indocyanine green lymph node mapping: Technical and clinical outcomes. *Asian J. Endosc. Surg.* **2022**, *15*, 563–568. [CrossRef]
30. Kinoshita, H.; Kawada, K.; Itatani, Y.; Okamura, R.; Oshima, N.; Okada, T.; Hida, K.; Obama, K. Timing of real-time indocyanine green fluorescence visualization for lymph node dissection during laparoscopic colon cancer surgery. *Langenbecks Arch. Surg.* **2023**, *408*, 38. [CrossRef]
31. Ribero, D.; Mento, F.; Segal, V.; Lo Conte, D.; Mellano, A.; Spinoglio, G. ICG-Guided Lymphadenectomy during Surgery for Colon and Rectal Cancer-Interim Analysis of the GREENLIGHT Trial. *Biomedicines* **2022**, *10*, 541. [CrossRef]
32. Staniloae, D.; Budin, C.; Vasile, D.; Iancu, G.; Ilco, A.; Voiculescu, D.I.; Trandafir, A.F.; Ammar, T.; Suliman, E.; Suliman, E.; et al. Role of methylene blue in detecting the sentinel lymph node in colorectal cancer: In vivo vs. ex vivo technique. *Exp. Ther. Med.* **2022**, *23*, 72. [CrossRef] [PubMed]
33. Codignola, C.; Zorzi, F.; Zaniboni, A.; Mutti, S.; Rizzi, A.; Padolecchia, E.; Morandi, G.B. Is there any role for sentinel node mapping in colorectal cancer staging? Personal experience and review of the literature. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2005**, *35*, 645–650. [CrossRef]
34. Son, G.M.; Ahn, H.M.; Lee, I.Y.; Ha, G.W. Multifunctional Indocyanine Green Applications for Fluorescence-Guided Laparoscopic Colorectal Surgery. *Ann. Coloproctol.* **2021**, *37*, 133–140. [CrossRef] [PubMed]
35. Dahl, K.; Westlin, J.; Kraaz, W.; Winqvist, O.; Bergkvist, L.; Thörn, M. Identification of sentinel nodes in patients with colon cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2005**, *31*, 381–385. [CrossRef] [PubMed]
36. Alhassan, N.; Liberman, A.S.; Charlebois, P.; Stein, B.L.; Feldman, L.S.; Fried, G.M.; Mueller, C.L.; Lee, L. Lymphatic mapping for colon cancer using indocyanine green fluorescence imaging: Early single centre experience. *Surg. Endosc.* **2019**, *33* (Suppl. S1), S62.
37. Bellido Luque, J.; Cornejo, I.; Bellido, A.; Tejada, A.; Suarez, J.M.; Gomez, J.; Sanchez-Matamoros Martin, I.; Oliva Mompean, F.; Nogales Munoz, A. Assessment of anomalous lymphatic drainage with lymphography guided by indocyanine green in the right colon carcinoma. *Surg. Endosc.* **2019**, *33* (Suppl. S2), S680.
38. Covidence Systematic Review Software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. Available online: www.covidence.org (accessed on 15 May 2023).
39. Whiting, P.F.; Rutjes, A.W.; Westwood, M.E.; Mallett, S.; Deeks, J.J.; Reitsma, J.B.; Leeflang, M.M.; Sterne, J.A.; Bossuyt, P.M. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann. Intern. Med.* **2011**, *155*, 529–536. [CrossRef]
40. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [CrossRef]
41. Petz, W.; Bertani, E.; Borin, S.; Piccioli, A.; Romario, U.F.; Spinoglio, G. Robotic right colectomy with complete mesocolic excision and suprapubic approach: Clinical and oncologic results of a consecutive single-centre experience. *Surg. Endosc.* **2019**, *33* (Suppl. S1), S249.
42. Petz, W.; Ribero, D.; Bertani, E.; Piccioli, A.; Borin, S.; Baldassarri, D.; Spinoglio, G. Fluorescence-guided robotic right colectomy with complete mesocolic excision, d3 lymphadenectomy and bottom-to-up approach. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* **2018**, *32* (Suppl. S1), S33.

43. Bellido Luque, J.; Sanchez-Matamoros, I.; Nogales Munoz, A.; Oliva Mompean, F. Indocyanine green fluorescent lymphography in colorectal cancer. Is necessary extended lymphadenectomy? *Surg. Endosc.* **2018**, *32* (Suppl. S2), S651.
44. Watanabe, J.; Ota, M.; Suwa, Y.; Ishibe, A.; Masui, H.; Nagahori, K. Evaluation of lymph flow patterns in splenic flexural colon cancers using laparoscopic real-time indocyanine green fluorescence imaging. *Int. J. Colorectal Dis.* **2017**, *32*, 201–207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Viehl, C.T.; Guller, U.; Cecini, R.; Langer, I.; Ochsner, A.; Terracciano, L.; Riehle, H.M.; Laffer, U.; Oertli, D.; Zuber, M. Sentinel lymph node procedure leads to upstaging of patients with resectable colon cancer: Results of the Swiss prospective, multicenter study sentinel lymph node procedure in colon cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **2012**, *19*, 1959–1965. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Currie, A.; Brigic, A.; Cahill, R.; Fraser, C.D.; Jenkins, J.T.; Thomas-Gibson, S.; Suzuki, N.; Faiz, O.D.; Kennedy, R.H. Novel near-infrared laparoscopic sentinel lymphatic mapping for early colonic Neoplasia. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* **2015**, *29*, S70.
47. Weixler, B.; Rickenbacher, A.; Raptis, D.A.; Viehl, C.T.; Guller, U.; Rueff, J.; Zettl, A.; Zuber, M. Sentinel Lymph Node Mapping with Isosulfan Blue or Indocyanine Green in Colon Cancer Shows Comparable Results and Identifies Patients with Decreased Survival: A Prospective Single-Center Trial. *World J. Surg.* **2017**, *41*, 2378–2386. [[CrossRef](#)]
48. Weixler, B.; Rickenbacher, A.; Raptis, D.A.; Zettl, A.; Guller, U.; Viehl, C.T.; Frangioni, J.V.; Zuber, M. Sentinel lymph node mapping with isosulfan blue or fluorescence imaging leads to comparable upstaging in patients with node negative colon cancer—the first prospective comparative multicenter trial. *Br. J. Surg.* **2016**, *103*, 8.
49. Weixler, B.; Warschkow, R.; Zettl, A.; Riehle, H.M.; Guller, U.; Viehl, C.T.; Zuber, M. Intranodal Mapping Using Carbon Dye Results in More Accurate Lymph Node Staging in Colon Cancer Patients. *World J. Surg.* **2015**, *39*, 2583–2589. [[CrossRef](#)]
50. Quadros, C.; Lopes, A.; Araujo, I. Suggestion of optimal patient characteristics for sentinel lymph node mapping in colorectal adenocarcinoma. *Arq. Gastroenterol.* **2010**, *47*, 344–347. [[CrossRef](#)]
51. Murawa, D.; Nowaczyk, P.; Polom, K.; Murawa, P. The results of a prospective single-centre study of sentinel lymph node biopsy in colon cancer, including the results of immunohistochemical staining. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2010**, *36*, 839.
52. Wiese, D.; Saha, S.; Yestrepky, B.; Korant, A.; Sirop, S. A prospective study of false-positive diagnosis of micrometastatic cells in the sentinel lymph nodes in colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **2009**, *16*, 2166–2169. [[CrossRef](#)]
53. Wiese, D.A.; Saha, S.; Badin, J.; Ng, P.S.; Gauthier, J.; Ahsan, A.; Yu, L. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2000**, *124*, 1759–1763. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Tsioulis, G.J.; Wood, T.F.; Spirt, M.; Morton, D.L.; Bilchik, A.J. A novel lymphatic mapping technique to improve localization and staging of early colon cancer during laparoscopic colectomy. *Am. Surg.* **2002**, *68*, 561–565. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Watanabe, J.; Ota, M.; Suwa, Y.; Ishibe, A.; Masui, H.; Nagahori, K. Real-Time Indocyanine Green Fluorescence Imaging-Guided Complete Mesocolic Excision in Laparoscopic Flexural Colon Cancer Surgery. *Dis. Colon. Rectum* **2016**, *59*, 701–705. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Watanabe, J.; Ota, M.; Suwa, Y.; Suwa, H.; Momiyama, M.; Ishibe, A.; Watanabe, K.; Masui, H.; Nagahori, K. Evaluation of the lymphatic flow at the splenic flexure in the laparoscopic colon cancer surgery. *Surg. Endosc.* **2016**, S330. [[CrossRef](#)]
57. Ueda, K.; Kawamura, J.; Ushijima, H.; Daito, K.; Tokoro, T.; Yane, Y.; Yoshioka, Y.; Hida, J.I.; Okuno, K. Laparoscopic procedure combined with ICG lymphatic imaging for splenic flexure advanced colon cancer. *Surg. Endosc.* **2019**, *33* (Suppl. S1), S279.
58. Shaik, M.S.; Kanaan, M.N.; Tesfaye, A.A.; Nagpal, S.; Elfakharany, M.; Johnston, G.; Arora, M.L.; Singh, T.T.; Eilender, D.S.; Saha, S. Comparison of incidence and patterns of recurrence in colon cancer (Cca) treated by sentinel lymph node (SLN) mapping (M) versus conventional surgery. *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30* (Suppl. S1), 3619. [[CrossRef](#)]
59. Soni, M.; Saha, S.; Korant, A.; Fritz, P.; Chakravarty, B.; Sirop, S.; Gayar, A.; Iddings, D.; Wiese, D. A prospective trial comparing 1% lymphazurin vs 1% methylene blue in sentinel lymph node mapping of gastrointestinal tumors. *Ann. Surg. Oncol.* **2009**, *16*, 2224–2230. [[CrossRef](#)]
60. Sefr, R.; Penka, I.; Coufal, O.; Vagundová, M.; Fait, V.; Kaplan, Z.; Staníček, J.; Zaloudík, J. Sentinel node biopsy in colorectal carcinoma—pilot study. *Rozhl. Chir.* **2003**, *82*, 486–491.
61. Sandrucci, S.; Mussa, B.; Goss, M.; Repici, A.; Bellò, M.; Bisi, G.; Mussa, A. Lymphoscintigraphic localization of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma in early stage: Results of a single center study and proposal of a multicenter protocol. *Suppl. Tumori* **2005**, *4*, S26–S27.
62. Trocha, S.D.; Nora, D.T.; Saha, S.S.; Morton, D.L.; Wiese, D.; Bilchik, A.J. Combination probe and dye-directed lymphatic mapping detects micrometastases in early colorectal cancer. *J. Gastrointest. Surg.* **2003**, *7*, 340–345; discussion 345–346. [[CrossRef](#)]
63. Saha, S. Selective lymph node mapping in colorectal cancer—A prospective study for impact on staging, limitations and pitfalls. *Cancer Treat. Res.* **2002**, *111*, 109–116.
64. Saha, S.; Bilchik, A.; Wiese, D.; Espinosa, M.; Badin, J.; Ganatra, B.K.; Desai, D.; Kaushal, S.; Singh, T.; Arora, M. Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique—a multicenter trial. *Ann. Surg. Oncol.* **2001**, *8*, 94s–98s. [[PubMed](#)]
65. Saha, S.; Dan, A.G.; Berman, B.; Wiese, D.; Schochet, E.; Barber, K.; Choudhri, S.; Kaushal, S.; Ganatra, B.; Desai, D.; et al. Lymphazurin 1% versus ^{99m}Tc sulfur colloid for lymphatic mapping in colorectal tumors: A comparative analysis. *Ann. Surg. Oncol.* **2004**, *11*, 21–26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Saha, S.; Dan, A.G.; Beutler, T.; Wiese, D.; Schochet, E.; Badin, J.; Branigan, T.; Ng, P.; Bassily, N.; David, D. Sentinel lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin. Oncol.* **2004**, *31*, 374–381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

67. Saha, S.; Elgamal, M.; Cherry, M.; Buttar, R.; Pentapati, S.; Mukkamala, S.; Devisetty, K.; Kaushal, S.; Alnounou, M.; Singh, T.; et al. Challenging the conventional treatment of colon cancer by sentinel lymph node mapping and its role of detecting micrometastases for adjuvant chemotherapy. *Clin. Exp. Metastasis* **2018**, *35*, 463–469. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Saha, S.; Hicks, M.; Onkoba, V.; Gomez-Seoane, A.; Gernand, J.; Kurra, A.; Arora, M.; Eilander, D.; Grewal, S.; Wiese, D. Impact of sentinel lymph node mapping on survival in colon cancer compared to conventional surgery: A prospective study. *Ann. Surg. Oncol.* **2016**, *23*, S18.
69. Saha, S.; Monson, K.M.; Bilchik, A.; Beutler, T.; Dan, A.G.; Schochet, E.; Wiese, D.; Kaushal, S.; Ganatra, B.; Desai, D. Comparative analysis of nodal upstaging between colon and rectal cancers by sentinel lymph node mapping: A prospective trial. *Dis. Colon. Rectum* **2004**, *47*, 1767–1772. [[CrossRef](#)]
70. Saha, S.; Wiese, D.; Badin, J.; Beutler, T.; Nora, D.; Ganatra, B.K.; Desai, D.; Kaushal, S.; Nagaraju, M.; Arora, M.; et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann. Surg. Oncol.* **2000**, *7*, 120–124. [[CrossRef](#)]
71. Wood, T.F.; Nora, D.T.; Morton, D.L.; Turner, R.R.; Rangel, D.; Hutchinson, W.; Bilchik, A.J. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: Detection of missed micrometastases. *J. Gastrointest. Surg.* **2002**, *6*, 322–329; discussion 229–330. [[CrossRef](#)]
72. Wood, T.F.; Saha, S.; Morton, D.L.; Tsioulis, G.J.; Rangel, D.; Hutchinson, W., Jr.; Foshag, L.J.; Bilchik, A.J. Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer: In vivo, ex vivo, and laparoscopic techniques. *Ann. Surg. Oncol.* **2001**, *8*, 150–157. [[CrossRef](#)]
73. Wood, T.F.; Spirt, M.; Rangel, D.; Shen, P.; Tsioulis, G.J.; Morton, D.L.; Bilchik, A.J. Lymphatic mapping improves staging during laparoscopic colectomy for cancer. *Surg. Endosc.* **2001**, *15*, 715–719. [[CrossRef](#)]
74. Bembenek, A.; Schneider, U.; Gretschel, S.; Fischer, J.; Schlag, P.M. Detection of lymph node micrometastases and isolated tumor cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes of colon cancer patients. *World J. Surg.* **2005**, *29*, 1172–1175. [[CrossRef](#)]
75. Ueda, K.; Kawamura, J.; Ushijima, H.; Daito, K.; Tokoro, T.; Yoshioka, Y.; Hida, J.; Okuno, K. Lymphatic flow and spread diagnosis using indocyanine green (ICG) fluorescence-guided laparoscopic right hemicolectomy. *Surg. Endosc.* **2018**, *32* (Suppl. S2), S540.
76. Levine, E.A.; Shen, P.; Shiver, S.A.; Waters, G.; Brant, A.; Geisenger, K.R. Intraoperative imprint cytology for evaluation of sentinel lymph nodes from visceral malignancies. *J. Gastrointest. Surg.* **2003**, *7*, 687–691. [[CrossRef](#)]
77. Van Der Pas, M.H.G.M.; Ankersmit, M.; Stockmann, H.B.A.C.; Silvis, R.; Van Grieken, N.C.T.; Bril, H.; Meijerink, W.J.H.J. Laparoscopic sentinel lymph node identification in patients with colon carcinoma using a near-infrared dye: Description of a new technique and feasibility study. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* **2013**, *23*, 367–371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Ramanathan, S.; Saha, S.; Mukkamala, S.; Hicks, M.; Knight, P.; Bajaj, V.; Mazzaferro, D.; Siva, T.; Hutcherson, L.; Livert, D.; et al. Comparative analysis of survival in colon cancer undergoing sentinel lymph node mapping vs conventional surgery based on number of positive lymph nodes. *J. Clin. Oncol.* **2017**, *35*, e15154. [[CrossRef](#)]
79. Mayol, J.M.; Anula, R.; Delgado-Bolton, R.; Sanchez-Egido, I.; Carreras-Delgado, J.L.; Fernandez-Represa, J.A. Image-guided sentinel lymph node navigation in colon cancer: A pilot study. *Gastroenterology* **2008**, *134*, A899. [[CrossRef](#)]
80. Redston, M.; Compton, C.C.; Miedema, B.W.; Niedzviecki, D.; Dowell, J.M.; Jewell, S.D.; Fleshman, J.M.; Bem, J.; Mayer, R.J.; Bertagnoli, M.M. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: Results of Cancer and Leukemia Group B trial 80001. *J. Clin. Oncol.* **2006**, *24*, 878–883. [[CrossRef](#)]
81. Feig, B.W.; Curley, S.; Lucci, A.; Hunt, K.K.; Vauthey, J.N.; Mansfield, P.F.; Cleary, K.; Hamilton, S.; Ellis, V.; Brame, M.; et al. A caution regarding lymphatic mapping in patients with colon cancer. *Am. J. Surg.* **2001**, *182*, 707–712. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Ivanov, K.; Kolev, N.; Ignatov, V.; Madjov, R. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* **2009**, *56*, 99–105.
83. Bilchik, A.J.; Trocha, S.D. Lymphatic mapping and sentinel node analysis to optimize laparoscopic resection and staging of colorectal cancer: An update. *Cancer Control* **2003**, *10*, 219–223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Viehl, C.T.; Guller, U.; Hamel, C.T.; Riehle, H.M.; Plaass, C.; Marti, W.R.; Oertli, D.; Zuber, M. Carbon dye staining of sentinel lymph nodes facilitates microstaging of colon cancer patients. *World J. Surg.* **2006**, *30*, 453–456. [[CrossRef](#)]
85. Viehl, C.T.; Hamel, C.T.; Marti, W.R.; Guller, U.; Eisner, L.; Stammberger, U.; Terracciano, L.; Spichtin, H.P.; Harder, F.; Zuber, M. Identification of sentinel lymph nodes in colon cancer depends on the amount of dye injected relative to tumor size. *World J. Surg.* **2003**, *27*, 1285–1290. [[CrossRef](#)]
86. Paramo, J.C.; Summerall, J.; Wilson, C.; Cabral, A.; Willis, I.; Wodnicki, H.; Poppiti, R.; Mesko, T.W. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer. *Am. J. Surg.* **2001**, *182*, 40–43. [[CrossRef](#)]
87. Gundogdu, R.; Colak, T.; Turkmenoglu, O.; Sozutek, A.; Serinsoz, E. Sentinel lymph node mapping in colon cancer patients. *Eur. Surg.* **2012**, *44*, 44.
88. Kelder, W.; Van den Berg, A.; Van der Leij, J.; Bleeker, W.; Tiebosch, A.; Grond, J.K.; Baas, P.C.; Plukker, J.T. RT-PCR and immunohistochemical evaluation of sentinel lymph nodes after in vivo mapping with Patent Blue V in colon cancer patients. *Scand. J. Gastroenterol.* **2006**, *41*, 1073–1078. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Zielinski, J.; Jastrzebski, T.; Kopacz, A.; Kruszewski, W.J.; Swierblewski, M.; Rzepko, R.; Drucis, K. Sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer. A pilot study. *Ann. Acad. Med. Gedanensis* **2003**, *33*, 271–276. (In Polish)
90. Dan, A.G.; Saha, S.; Monson, K.M.; Wiese, D.; Schochet, E.; Barber, K.R.; Ganatra, B.; Desai, D.; Kaushal, S. 1% lymphazurin vs 10% fluorescein for sentinel node mapping in colorectal tumors. *Arch. Surg.* **2004**, *139*, 1180–1184. [[CrossRef](#)]

91. Evangelista, W.; Satolli, M.A.; Malossi, A.; Mussa, B.; Sandrucci, S. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: A feasibility study. *Tumori* **2002**, *88*, 37–40. [[PubMed](#)]
92. Cuatrecasas, M.; Aldecoa, I.; Planell, N.; Pellise, M.; Moreira, L.; Delgado, S.; Momblan, D.; Balust, J.; Martinez-Palli, G.; Balaguer, F.; et al. Endoscopic tattooing of early colorectal carcinomas enhances lymph nodes most prone to carry tumoural cells and helps nodal harvesting. *Gastrointest. Endosc.* **2015**, *81*, AB111. [[CrossRef](#)]
93. Kitagawa, Y.; Ohgami, M.; Fujii, H.; Mukai, M.; Kubota, T.; Ando, N.; Watanabe, M.; Otani, Y.; Ozawa, S.; Hasegawa, H.; et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes in gastrointestinal cancer: A novel and minimally invasive approach. *Ann. Surg. Oncol.* **2001**, *8*, 86s–89s.
94. Spinoglio, G.; Petz, W.; Borin, S.; Piccioli, A.N.; Bertani, E. Robotic right colectomy with complete mesocolic excision and indocyanine green guidance. *Minerva Chir.* **2019**, *74*, 165–169. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Park, S.Y.; Park, J.S.; Kim, H.J.; Choi, G.S.; Woo, I.T. Icg lymphatic visualization during laparoscopic right hemicolectomy could achieve more radical D3 lymphadenectomy of advanced right-sided colon cancer. *Surg. Endosc.* **2018**, *32* (Suppl. S2), S555.
96. Vajda, K.; Cserni, G.; Svebis, M.; Baltás, B.; Bori, R.; Tarján, M. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Magy. Seb.* **2002**, *55*, 375–377.
97. Bilchik, A.J.; Nora, D.T.; Sobin, L.H.; Turner, R.R.; Trocha, S.; Krasne, D.; Morton, D.L. Effect of lymphatic mapping on the new tumor-node-metastasis classification for colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **2003**, *21*, 668–672. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Bilchik, A.J.; Nora, D.; Tollenaar, R.A.; van de Velde, C.J.; Wood, T.; Turner, R.; Morton, D.L.; Hoon, D.S. Ultrastaging of early colon cancer using lymphatic mapping and molecular analysis. *Eur. J. Cancer* **2002**, *38*, 977–985. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
99. Duben, J.; Vázan, P.; Bakala, J.; Dudesek, B.; Musil, T.; Hnátek, L.; Hradská, K.; Gatek, J. Distribution of metastatic affection in colorectal carcinoma using lymphatic mapping and radiation-navigated biopsy of the sentinel lymph node. *Rozhl. Chir.* **2006**, *85*, 463–468.
100. Duben, J.; Gatek, J.; Dudesek, B.; Hasa, E.; Hnátek, L. Advances in lymphadenectomy in colorectal carcinoma—Lymphatic mapping. *Rozhl. Chir.* **2004**, *83*, 225–230.
101. Duben, J.; Dudesek, B.; Hnátek, L.; Vázan, P.; Bakala, J.; Gatek, J. Lymphatic mapping and biopsy of sentinel lymph nodes using combined methodology of in vivo application of Patentblue and radionuclide and ex vivo detection of metastatic affection of lymph nodes in colorectal carcinoma. *Rozhl. Chir.* **2010**, *89*, 695–701.
102. Kusano, M.; Tajima, Y.; Yamazaki, K.; Kato, M.; Watanabe, M.; Miwa, M. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging: A new method for sentinel node navigation surgery in gastrointestinal cancer. *Dig. Surg.* **2008**, *25*, 103–108. [[CrossRef](#)]
103. Medina-Franco, H.; Takahashi, T.; González-Ruiz, G.F.; De-Anda, J.; Velazco, L. Sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer: A pilot study. *Rev. Investig. Clin.* **2005**, *57*, 49–54.
104. Sun, J.; Zhang, J. Assessment of lymph node metastasis in elderly patients with colorectal cancer by sentinel lymph node identification using carbon nanoparticles. *J. BUON* **2018**, *23*, 312–316.
105. Murawa, D.; Filas, V.; Breborowicz, J.; Spychala, A.; Dworzecka, K.; Murawa, P. Evaluation of the sentinel node biopsy in colorectal carcinoma including the results of immunohistochemical examinations. *Acta Chir. Belg.* **2007**, *107*, 45–48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Garcia Jimenez, M.L.; Castro Diez, L.; Bravo Beltran, D.P.; Mosquera Fernandez, C.; Aguirrezabalaga Gonzalez, J.; Noguera Aguilar, J.F. Lymphadenectomy guided by indocyanin-green (ICG) in colorectal cancer. *Surg. Endosc.* **2019**, *33* (Suppl. S2), S677.
107. Nastro, P.; Sodo, M.; Dodaro, C.A.; Gargiulo, S.; Acampa, W.; Bracale, U.; Renda, A. Intraoperative radiochromoguided mapping of sentinel lymph node in colon cancer. *Tumori* **2002**, *88*, 352–353. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Joosten, J.J.; Strobbe, L.J.; Wauters, C.A.; Pruszczyński, M.; Wobbes, T.; Ruers, T.J. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br. J. Surg.* **1999**, *86*, 482–486. [[CrossRef](#)]
109. Wang, R.; Mo, S.; Liu, Q.; Zhang, W.; Zhang, Z.; He, Y.; Cai, G.; Li, X. The safety and effectiveness of carbon nanoparticles suspension in tracking lymph node metastases of colorectal cancer: A prospective randomized controlled trial. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2020**, *50*, 535–542. [[CrossRef](#)]
110. Basilio, P.; da Fonseca, L.M. Sentinel lymph node detection in colorectal cancer: Importance, techniques and results. *Arq. Gastroenterol.* **2006**, *43*, 163–167. [[CrossRef](#)]
111. Kitagawa, Y.; Watanabe, M.; Hasegawa, H.; Yamamoto, S.; Fujii, H.; Yamamoto, K.; Matsuda, J.; Mukai, M.; Kubo, A.; Kitajima, M. Sentinel node mapping for colorectal cancer with radioactive tracer. *Dis. Colon. Rectum* **2002**, *45*, 1476–1480. [[CrossRef](#)]
112. Matter, M.; Winckler, M.; Aellen, S.; Bouzourene, H. Detection of metastatic disease with sentinel lymph node dissection in colorectal carcinoma patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2007**, *33*, 1183–1190. [[CrossRef](#)]
113. Cai, H.K.; He, H.F.; Tian, W.; Zhou, M.Q.; Hu, Y.; Deng, Y.C. Colorectal cancer lymph node staining by activated carbon nanoparticles suspension in vivo or methylene blue in vitro. *World J. Gastroenterol.* **2012**, *18*, 6148–6154. [[CrossRef](#)]
114. Köksal, H.; Bostanci, H.; Mentis, B.B. Importance of sentinel lymph nodes in colorectal cancer: A pilot study. *Adv. Ther.* **2007**, *24*, 583–588. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Roseano, M.; Scaramucci, M.; Ciutto, T.; Balani, A.; Turollo, A.; Zanconati, F.; Liguori, G.; Leggeri, A. Sentinel lymph node mapping in the management of colorectal cancer: Preliminary report. *Tumori* **2003**, *89*, 412–416. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
116. Quadros, C.A.; Lopes, A.; Araujo, I.; Fregnani, J.H.; Fahel, F. Upstaging benefits and accuracy of sentinel lymph node mapping in colorectal adenocarcinoma nodal staging. *J. Surg. Oncol.* **2008**, *98*, 324–330. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

117. Yeung, T.M.; Wang, L.M.; Colling, R.; Kraus, R.; Cahill, R.; Hompes, R.; Mortensen, N.J. Intraoperative identification and analysis of lymph nodes at laparoscopic colorectal cancer surgery using fluorescence imaging combined with rapid OSNA pathological assessment. *Surg. Endosc.* **2018**, *32*, 1073–1076. [[CrossRef](#)]
118. Wang, D.; Chen, M.; Lv, L.; Chen, Y.; Tian, K. Injection of Carbon Nanoparticles for Lymph Node Detection After Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2021**, *21*, 886–894. [[CrossRef](#)]
119. Cahill, R.A.; Anderson, M.; Wang, L.M.; Lindsey, I.; Cunningham, C.; Mortensen, N.J. Near-infrared (NIR) laparoscopy for intraoperative lymphatic road-mapping and sentinel node identification during definitive surgical resection of early-stage colorectal neoplasia. *Surg. Endosc.* **2012**, *26*, 197–204. [[CrossRef](#)]
120. Tiffet, O.; Kaczmarek, D.; Chambonniere, M.L.; Guillan, T.; Baccot, S.; Prevot, N.; Bageacu, S.; Bourgeois, E.; Cassagnau, E.; Lehur, P.A.; et al. Combining radioisotopic and blue-dye technique does not improve the false-negative rate in sentinel lymph node mapping for colorectal cancer. *Dis. Colon. Rectum* **2007**, *50*, 962–970. [[CrossRef](#)]
121. Ahn, H.M.; Son, G.M.; Lee, I.Y.; Shin, D.H.; Kim, T.K.; Park, S.B.; Kim, H.W. Optimal ICG dosage of preoperative colonoscopic tattooing for fluorescence-guided laparoscopic colorectal surgery. *Surg. Endosc.* **2021**, *36*, 1152–1163. [[CrossRef](#)]
122. Cagaš, J.; Čapov, I.; Vlček, P.; Korbička, J.; Veverková, L.; Hermanová, M.; Tichý, M. Intraoperative sentinel lymph node detection in colon cancer resection—Preliminary results. *Rozhl. Chir.* **2015**, *94*, 156–159. [[PubMed](#)]
123. Mel'nikov, O.R.; Iaitskiĭ, A.N.; Danilov, I.N.; Anishkin, M.; Abdurakhmonov Iu, B. Intraoperative mapping of lymph outflow tracts in colorectal carcinoma. *Vestn. Khir. Im. I.I. Grek.* **2007**, *166*, 18–20. [[PubMed](#)]
124. Pozza, E.; Ascanelli, S.; Turini, A.; Tonini, G.; Carcoforo, P.; Navarra, G. Impact of the sentinel lymph node in the staging of colorectal carcinoma. *Chir. Ital.* **2002**, *54*, 659–665.
125. Itabashi, M.; Yoshida, K.; Kameoka, S. Sentinel node navigation surgery for colorectal cancer. *Jpn. J. Cancer Chemother.* **2005**, *32*, 557–560.
126. Lyu, Z.J.; Liang, W.J.; Wu, D.Q.; Hu, W.X.; Wang, J.J.; Zheng, J.B.; Yan, Q.; Wu, W.L.; Cai, G.F.; Yao, X.Q.; et al. Safety and feasibility of indocyanine green injection through accessory incision in laparoscopic right hemicolectomy. *Chin. J. Gastrointest. Surg.* **2020**, *23*, 791–794.
127. Zhang, Y.D.; Tian, B.N.; Li, H.; Zhai, D.G. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: Study of 45 cases. *Natl. Med. J. China* **2007**, *87*, 3125–3126. (In Chinese)
128. Sefr, R.; Coufal, O.; Penka, I.; Fait, V.; Kaplan, Z.; Ondrak, M.; Fabian, P.; Zaloudik, J. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in colon carcinoma. *Klin. Onkol.* **2005**, *18*, 10–14.
129. Hirche, C.; Mohr, Z.; Kneif, S.; Doniga, S.; Murawa, D.; Strik, M.; Hunerbein, M. Ultrastaging of colon cancer by sentinel node biopsy using fluorescence navigation with indocyanine green. *Int. J. Colorectal Dis.* **2012**, *27*, 319–324. [[CrossRef](#)]
130. Braat, A.E.; Oosterhuis, J.W.; Moll, F.C.; de Vries, J.E. Successful sentinel node identification in colon carcinoma using Patent Blue V. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2004**, *30*, 633–637. [[CrossRef](#)]
131. Broderick-Villa, G.; Ko, A.; O'Connell, T.X.; Guenther, J.M.; Danial, T.; DiFronzo, L.A. Does tumor burden limit the accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer? *Cancer J.* **2002**, *8*, 445–450. [[CrossRef](#)]
132. Bianchi, P.; Andreoni, B.; Rottoli, M.; Celotti, S.; Chiappa, A.; Montorsi, M. Technique of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping during laparoscopic colon resection for cancer. *Ecancermedicalscience* **2007**, *1*, 60. [[CrossRef](#)]
133. Bilchik, A.J.; DiNome, M.; Saha, S.; Turner, R.R.; Wiese, D.; McCarter, M.; Hoon, D.S.; Morton, D.L. Prospective multicenter trial of staging adequacy in colon cancer: Preliminary results. *Arch. Surg.* **2006**, *141*, 527–533; discussion 533–524. [[CrossRef](#)]
134. Babaee, S.H.; Nooghabi, M.J.; Sadeghi, R.; Abdollahi, A.; Falsafi, A.; Fakhlaei, M.; Gholami, Z. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancers with radioactive tracer; is it an efficient method? *J. Cancer Res. Ther.* **2020**, *16*, S160–S164.
135. He, H.F.; Zhou, M.Q.; Chen, J.Q.; Tian, W.; Cai, H.K.; Chen, L.R.; Deng, Y.C. Enhanced lymph node retrieval from colorectal cancer resections using a simple lymphatic staining method. *Hepatogastroenterology* **2012**, *59*, 375–379. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
136. Matarese, V.G.; Zuolo, M.; Portinari, M.; Targa, S.; Trevisani, L.; Gafa, R.; Lanza, G.; Feo, C. Preoperative endoscopic tattooing and improved lymph node retrieval in colorectal cancer: A case-control study. *Dig. Liver Dis.* **2013**, *45*, S179. [[CrossRef](#)]
137. Liberale, G.; Lasser, P.; Sabourin, J.C.; Malka, D.; Duvillard, P.; Elias, D.; Boige, V.; Goéré, D.; Ducreux, M.; Pocard, M. Sentinel lymph nodes of colorectal carcinoma: Reappraisal of 123 cases. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **2007**, *31*, 281–285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
138. Anula, R.; Mayol, J.; Fierro, P.; Delgado-Bolton, R.; Pena, M.J.; De Pablos, J.O.; Carreras, J.L.; Alvarez, J. Intraoperative portable gammacamera for sentinel node mapping in colon cancer. *Gastroenterology* **2014**, *146*, S1059–S1060. [[CrossRef](#)]
139. Saha, S.; Korant, A.; Abadeer, B.; Gomez-Seoane, A.; Shaik, M.; Krishnamoorthy, M.; Kaushal, S.; Ganatra, B.K.; Wiese, D. Sentinel lymph node (SLN) mapping (M) in colon cancer (CCa) by da Vinci robotic system (DRS): First pilot study. *J. Clin. Oncology* **2013**, *31* (Suppl. S1), 589. [[CrossRef](#)]
140. Waters, G.S.; Geisinger, K.R.; Garske, D.D.; Loggie, B.W.; Levine, E.A. Sentinel lymph node mapping for carcinoma of the colon: A pilot study. *Am. Surg.* **2000**, *66*, 943–945; discussion 945–946.
141. Lo Dico, R.; Lasser, P.; Goéré, D.; Malka, D.; Boige, V.; Pocard, M. Lymph road mapping obtained via blue sentinel node detection to avoid middle colic artery resection for highly selected colon cancer cases: Proof of a concept? *Tech. Coloproctol.* **2010**, *14*, 237–240. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
142. Aldecoa, I.; Montironi, C.; Planell, N.; Pellise, M.; Fernandez-Esparrach, G.; Gines, A.; Delgado, S.; Momblan, D.; Moreira, L.; Lopez-Ceron, M.; et al. Endoscopic tattooing of early colon carcinoma enhances detection of lymph nodes most prone to harbor tumor burden. *Surg. Endosc.* **2017**, *31*, 723–733. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

143. Katsuno, G.; Nakata, Y.; Kubota, N.; Kaiga, T.; Mamiya, T.; Shimamoto, N.; Arima, H.; Sakamoto, S. Icg image-guided laparoscopic complete mesocolic excision with central vascular ligation for transverse colon cancer using pincer maneuver. *Surg. Endosc.* **2019**, *33* (Suppl. S1), S79.
144. Moesta, K.T.; Ebert, B.; Handke, T.; Rinneberg, H.; Schlag, P.M. Fluorescence as a concept in colorectal lymph node diagnosis. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer. *Am. J. Dis. Child.* **2000**, *157*, 293–304.
145. Grosek, J.; Tomažič, A. Robotic left colectomy with double indocyanine green guidance and intracorporeal anastomoses. *J. Minim. Access. Surg.* **2021**, *17*, 408–411. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
146. Weiss, H.; Kafka-Ritsch, R.; Zitt, M.; Klaus, A.; Heute, D.; Moncayo, R.; Kovacs, P.; Bale, R.; Ofner, D. The Innsbruck sentinel lymph node study in colorectal cancer—A pilot study. *Eur. Surg.* **2005**, *37*, 159–163. [[CrossRef](#)]
147. Vuijk, F.A.; Hilling, D.E.; Mieog, J.S.D.; Vahrmeijer, A.L. Fluorescent-guided surgery for sentinel lymph node detection in gastric cancer and carcinoembryonic antigen targeted fluorescent-guided surgery in colorectal and pancreatic cancer. *J. Surg. Oncol.* **2018**, *118*, 315–323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
148. Fábrega, J.M. The sentinel node: First cases in Panama. *Rev. Med. Panama* **2001**, *26*, 5–8. [[PubMed](#)]
149. Cao, Y.; Wang, P.; Wang, Z.; Zhang, W.; Lu, Q.; Butch, C.J.; Guissi, N.E.I.; You, Q.; Cai, H.; Ding, Y.; et al. A pilot study of near-infrared fluorescence guided surgery for primary tumor localization and lymph node mapping in colorectal cancer. *Ann. Transl. Med.* **2021**, *9*, 1342. [[CrossRef](#)]
150. Cassinotti, E.; Boni, L.; Della Porta, M.; Baldari, L. The role of indocyanine green performing a minimally invasive right colectomy. *Ann. Laparosc. Endosc. Surg.* **2021**, *6*. [[CrossRef](#)]
151. Galema, H.A.; Meijer, R.P.J.; Lauwerends, L.J.; Verhoef, C.; Burggraaf, J.; Vahrmeijer, A.L.; Hutteman, M.; Keereweer, S.; Hilling, D.E. Fluorescence-guided surgery in colorectal cancer; A review on clinical results and future perspectives. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2022**, *48*, 810–821. [[CrossRef](#)]
152. Martinez-Lopez, E.; Martinez-Perez, A.; Navarro-Martinez, S.; Sebastian-Tomas, J.C.; de'Angelis, N.; Garcia-Granero, E. Real-time fluorescence image-guided gastrointestinal oncologic surgery: Towards a new era. *World J. Gastrointest. Oncol.* **2021**, *13*, 1029–1042. [[CrossRef](#)]
153. Saha, S.; Philimon, B.; Efeson, M.; Helina, A.; Elgamal, M.; Kiya, G.; Hilkiyah, S.; Arora, M.; Wiese, D.; Kitagawa, Y. The role of sentinel lymph node mapping in colon cancer: Detection of micro-metastasis, effect on survival, and driver of a paradigm shift in extent of colon resection. *Clin. Exp. Metastasis* **2022**, *39*, 109–115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
154. Vallance, A. Fluorescence guided colorectal surgery: A systematic review of methodology, governance and outcomes. *Colorectal Dis.* **2022**, *24*, 276.
155. Sato, Y.; Satoyoshi, T.; Okita, K.; Kyuno, D.; Hamabe, A.; Okuya, K.; Nishidate, T.; Akizuki, E.; Ishii, M.; Yamano, H.-O.; et al. Snapshots of lymphatic pathways in colorectal cancer surgery using near-infrared fluorescence, in vivo and ex vivo. *EJSO* **2021**, *47*, 3130–3136. [[CrossRef](#)]
156. Kakizoe, M.; Watanabe, J.; Suwa, Y.; Nakagawa, K.; Suwa, H.; Ozawa, M.; Ishibe, A.; Masui, H.; Nagahori, K. The histopathological evaluation based on the indocyanine green fluorescence imaging of regional lymph node metastasis of splenic flexural colon cancer by near-infrared observation. *Int. J. Colorectal Dis.* **2021**, *36*, 717–723. [[CrossRef](#)]
157. Serrano del Moral, A.; Perez Viejo, E.; Castano Pascual, A.; Llorente Herrero, E.; Rodriguez Caravaca, G.; Duran Poveda, M.; Pereira Perez, F. Usefulness of histological superstudy of sentinel node detected with radioisotope in colon cancer. *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.* **2021**, *40*, 358–366. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
158. Albayrak, Y.; Oren, D.; Gündoğdu, C.; Kurt, A. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer: Study of 38 cases. *Turk. J. Gastroenterol.* **2011**, *22*, 286–292. [[CrossRef](#)]
159. Andersen, H.S.; Bennedsen, A.L.B.; Burgdorf, S.K.; Eriksen, J.R.; Eiholm, S.; Toxværd, A.; Riis, L.B.; Rosenberg, J.; Gögenur, I. In vivo and ex vivo sentinel node mapping does not identify the same lymph nodes in colon cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* **2017**, *32*, 983–990. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
160. Bembenek, A.E.; Rosenberg, R.; Wagler, E.; Gretschel, S.; Sendler, A.; Siewert, J.R.; Nahrig, J.; Witzigmann, H.; Hauss, J.; Knorr, C.; et al. Sentinel lymph node biopsy in colon cancer: A prospective multicenter trial. *Ann. Surg.* **2007**, *245*, 858–863. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
161. Bendavid, Y.; Latulippe, J.F.; Younan, R.J.; Leclerc, Y.E.; Dube, S.; Heyen, F.; Morin, M.; Girard, R.; Bastien, E.; Ferreira, J.; et al. Phase I study on sentinel lymph node mapping in colon cancer: A preliminary report. *J. Surg. Oncol.* **2002**, *79*, 81–84. [[CrossRef](#)]
162. Bertagnolli, M.; Miedema, B.; Redston, M.; Dowell, J.; Niedzwiecki, D.; Fleshman, J.; Bem, J.; Mayer, R.; Zinner, M.; Compton, C. Sentinel node staging of resectable colon cancer: Results of a multicenter study. *Ann. Surg.* **2004**, *240*, 624–628; discussion 628. [[CrossRef](#)]
163. Bertoglio, S.; Sandrucci, S.; Percivale, P.; Goss, M.; Gipponi, M.; Moresco, L.; Mussa, B.; Mussa, A. Prognostic value of sentinel lymph node biopsy in the pathologic staging of colorectal cancer patients. *J. Surg. Oncol.* **2004**, *85*, 166–170. [[CrossRef](#)]
164. Bianchi, P.P.; Petz, W.; Casali, L. Laparoscopic lymphatic roadmapping with blue dye and radioisotope in colon cancer. *Colorectal Dis.* **2011**, *13* (Suppl. S7), 67–69. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
165. Bianchi, P.P.; Ceriani, C.; Rottoli, M.; Torzilli, G.; Roncalli, M.; Spinelli, A.; Montorsi, M. Laparoscopic lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in colon cancer: Technical aspects and preliminary results. *Surg. Endosc.* **2007**, *21*, 1567–1571. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

166. Carrara, A.; Motter, M.; Amabile, D.; Pellicchia, L.; Moscatelli, P.; Pertile, R.; Barbareschi, M.; Decarli, N.L.; Ferrari, M.; Tirone, G. Predictive value of the sentinel lymph node procedure in the staging of non-metastatic colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* **2020**, *35*, 1921–1928. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
167. Chan, S.H.; Ng, C.; Looi, L.M. Intraoperative methylene blue sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *ANZ J. Surg.* **2008**, *78*, 775–779. [[CrossRef](#)]
168. Covarelli, P.; Cristofani, R.; Boselli, C.; Servoli, A.; Burattini, M.F.; Badolato, M.; Cini, C.; Finocchi, L.; Noya, G. Preliminary study on radioguided sentinel node identification in colon cancer. *Am. Surg.* **2007**, *73*, 222–226. [[CrossRef](#)]
169. Currie, A.C.; Brigid, A.; Thomas-Gibson, S.; Suzuki, N.; Moorghen, M.; Jenkins, J.T.; Faiz, O.D.; Kennedy, R.H. A pilot study to assess near infrared laparoscopy with indocyanine green (ICG) for intraoperative sentinel lymph node mapping in early colon cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2017**, *43*, 2044–2051. [[CrossRef](#)]
170. Esser, S.; Reilly, W.T.; Riley, L.B.; Eyvazzadeh, C.; Arcona, S. The role of sentinel lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer. *Dis. Colon. Rectum* **2001**, *44*, 850–854; discussion 854. [[CrossRef](#)]
171. Faerden, A.E.; Sjo, O.; Andersen, S.N.; Hauglann, B.; Nazir, N.; Gravedaug, B.; Moberg, I.; Svinland, A.; Nesbakken, A.; Bakka, A. Sentinel node mapping does not improve staging of lymph node metastasis in colonic cancer. *Dis. Colon. Rectum* **2008**, *51*, 891–896. [[CrossRef](#)]
172. Goo, J.J.; Ryu, D.G.; Kim, H.W.; Park, S.B.; Kang, D.H.; Choi, C.W.; Kim, S.J.; Nam, H.S.; Kim, H.S.; Son, G.M.; et al. Efficacy of preoperative colonoscopic tattooing with indocyanine green on lymph node harvest and factors associated with inadequate lymph node harvest in colorectal cancer. *Scand. J. Gastroenterol.* **2019**, *54*, 666–672. [[CrossRef](#)]
173. Gundogdu, R.; Colak, T.; Turkmenoglu, O.; Sozutek, A.; Serinsoz, E. Sentinel lymph node mapping in colon cancer patients: Does make a sense? *Turk. J. Color. Dis.* **2020**, *30*, 21–26.
174. Gurzu, S.; Jung, I.; Bara, T.; Bara, T., Jr.; Szentirmay, Z.; Azamfirei, L.; Tóth, E.; Turcu, M.; Egyed-Zsigmond, E. Practical value of the complex analysis of sentinel lymph nodes in colorectal carcinomas. *Rom. J. Morphol. Embryol.* **2011**, *52*, 593–598.
175. De Haas, R.J.; Wicherts, D.A.; Hobbelink, M.G.G.; Van Diest, P.J.; Vleggaar, F.P.; Borel Rinkes, I.H.M.; Van Hillegersberg, R. Sentinel lymph node mapping in colon cancer using radiocolloid as a single tracer: A feasibility study. *Nucl. Med. Commun.* **2012**, *33*, 832–837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
176. Kelder, W.; Braat, A.E.; Karrenbeld, A.; Grond, J.A.K.; De Vries, J.E.; Oosterhuis, J.W.A.; Baas, P.C.; Plukker, J.T.M. The sentinel node procedure in colon carcinoma: A multi-centre study in The Netherlands. *Int. J. Colorectal Dis.* **2007**, *22*, 1509–1514. [[CrossRef](#)]
177. Kolev, N.; Ivanov, K.; Ignatov, V.; Deliiski, T.; Temelkov, T.; Madzhov, R. Sentinel lymph node mapping in patients with colorectal cancer. *Khirurgiia* **2006**, *4–5*, 27–30.
178. Lasser, P.; Côté, J.F.; Sabourin, J.C.; Boige, V.; Elias, D.; Duvillard, P.; Pocard, M. Is sentinel lymph node mapping relevant for colon cancer?: A feasibility study. *Ann. Chir.* **2003**, *128*, 433–437. [[CrossRef](#)]
179. Lim, S.J.; Feig, B.W.; Wang, H.; Hunt, K.K.; Rodriguez-Bigas, M.A.; Skibber, J.M.; Ellis, V.; Cleary, K.; Chang, G.J. Sentinel lymph node evaluation does not improve staging accuracy in colon cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **2008**, *15*, 46–51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
180. Merrie, A.E.; van Rij, A.M.; Phillips, L.V.; Rossaak, J.I.; Yun, K.; McCall, J.L. Diagnostic use of the sentinel node in colon cancer. *Dis. Colon. Rectum* **2001**, *44*, 410–417. [[CrossRef](#)]
181. Murawa, D.; Nowaczyk, P.; Hünerbein, M.; Polom, K.; Filas, V.; Bręborowicz, J.; Murawa, P. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in colon cancer—The results of prospective, single-centre feasibility study with implementation of immunohistochemical staining. *Int. J. Colorectal Dis.* **2011**, *26*, 897–902. [[CrossRef](#)]
182. Oh, S.Y.; Kim, D.Y.; Kim, Y.B.; Suh, K.W. Clinical application of sentinel lymph node mapping in colon cancer: In vivo vs. ex vivo techniques. *Ann. Surg. Treat. Res.* **2014**, *87*, 118–122. [[CrossRef](#)]
183. Paramo, J.C.; Summerall, J.; Poppiti, R.; Mesko, T.W. Validation of sentinel node mapping in patients with colon cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **2002**, *9*, 550–554. [[CrossRef](#)]
184. Park, S.; Park, J.; Kim, H.; Choi, G. Indocyanine green visualization of lymph nodes during laparoscopic right hemicolectomy could achieve more radical D3 lymph node dissection of advanced right-sided colon cancer. *Dis. Colon. Rectum* **2018**, *61*, e269–e270.
185. Park, J.S.; Chang, I.T.; Park, S.J.; Kim, B.G.; Choi, Y.S.; Cha, S.J.; Park, E.S.; Kwon, G.Y. Comparison of ex vivo and in vivo injection of blue dye in sentinel lymph node mapping for colorectal cancer. *World J. Surg.* **2009**, *33*, 539–546. [[CrossRef](#)]
186. Patten, L.C.; Berger, D.H.; Rodriguez-Bigas, M.; Mansfield, P.; Delpassand, E.; Cleary, K.R.; Fagan, S.P.; Curley, S.A.; Hunt, K.K.; Feig, B.W. A Prospective Evaluation of Radiocolloid and Immunohistochemical Staining in Colon Carcinoma Lymphatic Mapping. *Cancer* **2004**, *100*, 2104–2109. [[CrossRef](#)]
187. Read, T.E.; Fleshman, J.W.; Caushaj, P.F. Sentinel lymph node mapping for adenocarcinoma of the colon does not improve staging accuracy. *Dis. Colon Rectum* **2005**, *48*, 80–85. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
188. Retter, S.M.; Herrmann, G.; Schiedeck, T.H. Clinical value of sentinel node mapping in carcinoma of the colon. *Colorectal Dis.* **2011**, *13*, 855–859. [[CrossRef](#)]
189. Sandrucci, S.; Mussa, B.; Goss, M.; Mistrangelo, M.; Satolli, M.A.; Sapino, A.; Bello, M.; Bisi, G.; Mussa, A. Lymphoscintigraphic localization of sentinel node in early colorectal cancer: Results of a monocentric study. *J. Surg. Oncol.* **2007**, *96*, 464–469. [[CrossRef](#)]
190. Soares, A.S.; Lovat, L.B.; Chand, M. Intracorporeal lymph node mapping in colon cancer surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2019**, *45*, 2316–2318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

191. Tang, L.; Sun, L.; Zhao, P.; Kong, D. Effect of activated carbon nanoparticles on lymph node harvest in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis.* **2019**, *21*, 427–431. [[CrossRef](#)]
192. Thomas, K.A.; Lechner, J.; Shen, P.; Waters, G.S.; Geisinger, K.R.; Levine, E.A. Use of sentinel node mapping for cancer of the colon: “To map or not to map”. *Am. Surg.* **2006**, *72*, 606–611. [[CrossRef](#)]
193. Tuech, J.J.; Pessaux, P.; Di Fiore, F.; Nitu, V.; Lefebure, B.; Colson, A.; Michot, F. Sentinel node mapping in colon carcinoma: In-vivo versus ex-vivo approach. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2006**, *32*, 158–161. [[CrossRef](#)]
194. Ushijima, H.; Kawamura, J.; Ueda, K.; Yane, Y.; Yoshioka, Y.; Daito, K.; Tokoro, T.; Hida, J.I.; Okuno, K. Visualization of lymphatic flow in laparoscopic colon cancer surgery using indocyanine green fluorescence imaging. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 14274. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
195. Viehl, C.T.; Guller, U.; Langer, I.; Laffer, U.; Oertli, D.; Zuber, M. Factors influencing the success of in vivo sentinel lymph node procedure in colon cancer patients: Swiss prospective, multicenter study sentinel lymph node procedure in colon cancer. *World J. Surg.* **2013**, *37*, 873–877. [[CrossRef](#)]
196. Vilcea, I.D.; Vasile, I.; Mirea, C.S.; Meșină, C.; Enache, S.D.; Tenovici, M.; Mogoantă, S.; Ghiță, C. Sentinel lymph node study in colorectal cancer using serial sectioning and Hematoxylin-Eosin staining: Importance and limitations. *Rom. J. Morphol. Embryol.* **2011**, *52*, 379–383. [[PubMed](#)]
197. Zielinski, J.; Jaworski, R.; Kabata, P.; Rzepko, R.; Kruszewski, W.J.; Jaskiewicz, J. Sentinel lymph node in colorectal cancer—5 years follow up. *Cent. Eur. J. Med.* **2011**, *6*, 271–278. [[CrossRef](#)]
198. Ho, M.F.; Futaba, T.K.; Mak, W.C.; Simon, S.M.N.; Janet, F.Y.L. Personalized oncological resection of colon cancer with the use of Indocyanine green lymph node mapping: Feasibility study. *Colorectal Dis.* **2018**, *20* (Suppl. S4), 99.
199. van Manen, L.; Handgraaf, H.J.M.; Diana, M.; Dijkstra, J.; Ishizawa, T.; Vahrmeijer, A.L.; Mieog, J.S.D. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. *J. Surg. Oncol.* **2018**, *118*, 283–300. [[CrossRef](#)]
200. Miller, M.J.; McDole, J.R.; Newberry, R.D. Microanatomy of the intestinal lymphatic system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2010**, *1207* (Suppl. S1), E21–E28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
201. Bernier-Latmani, J.; Petrova, T.V. Intestinal lymphatic vasculature: Structure, mechanisms and functions. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *14*, 510–526. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
202. Argilés, G.; Tabernero, J.; Labianca, R.; Hochhauser, D.; Salazar, R.; Iveson, T.; Laurent-Puig, P.; Quirke, P.; Yoshino, T.; Taieb, J.; et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2020**, *31*, 1291–1305. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

2. DARSTELLUNG DER PUBLIKATION

2.1. EINLEITUNG

2.1.1. EINFÜHRUNG IN DAS THEMENGEBIET

Das Kolonkarzinom (KK) ist weltweit die zweithäufigste Krebs-assoziierte Todesursache (Sung et al., 2021). Die kurative Therapie ist chirurgische Domäne (Schmiegel et al., 2017). Diese umfasst die Resektion des Tumors en bloc mitsamt des drainierenden Lymphabflussgebietes. Mindestens 12 Lymphknoten (LK) müssen in der histopathologischen Aufarbeitung untersucht werden, um ein adäquates Staging sowie ein besseres Überleben der PatientInnen zu ermöglichen (Argilés et al., 2020). Die Rezidivraten des KK variieren heutzutage zwischen 3,6% und 10,5% (Hohenberger et al., 2009, Malakorn et al., 2021). Beim KK ist eine höhere LK-Ausbeute nicht nur bei nodalpositiven PatientInnen, sondern auch bei negativem LK-Status mit besserer Prognose assoziiert (Chang et al., 2007). Eine Erklärung hierfür sind Mikrometastasen, die mit konventionellen Stagingmethoden nicht detektiert werden. Um eine möglichst komplette Lymphadenektomie durchzuführen, sollte die onkologische Operation eine Complete Mesocolic Excision (CME) beinhalten, wodurch das Resektat intaktes Mesokolon und weiterhin eine zentrale Lymphadenektomie beinhaltet (Schmiegel et al., 2017, Hohenberger et al., 2009). Der Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern des Darms ist weniger ausführlich untersucht. Die Empfehlung, das Kolon je 5-10cm im Gesunden abzusetzen, um perikolische LK zu reseziieren, beruht auf historischer Studienlage und ist auf pathologischen Untersuchungen von Resektaten begründet (Goligher, 1984, Toyota et al., 1995). Weder waren damals immunhistochemische Untersuchungen möglich, um Mikrometastasen zu detektieren, noch beruhen diese Empfehlungen auf in vivo untersuchtem Lymphabfluss im Menschen. Das lymphatische Mapping in vivo durch peritumorös applizierte Tracer ist eine Möglichkeit den individuellen Lymphabfluss darzustellen und tumordrainierende LK zu identifizieren. Dies hat sich in anderen Entitäten,

wie dem malignen Melanom (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2020) oder Mammakarzinom (Albert et al., 2019), zur Optimierung der Lymphadenektomie mittels Untersuchung der Sentinel-LK bewährt. Im KK hat die Sentinel-Untersuchung jedoch keine Relevanz, da die Aussagekraft des Sentinel-LK-Befalls für die lymphatische Metastasierung im gesamten Lymphabflussgebietes des KK gering ist. Im KK findet man sogenannte Skip Metastasen, tumorpositive LK, die auf tumornegative, dem Primarius näheren LKs folgen (Tan et al., 2010). Neben der Ausbildung von Skip Metastasen, sind Karzinome in der Lage durch Lymphangiogenese neue Lymphabflusswege auszubilden, sodass auch LK, die initial nicht in Kontakt mit dem betroffenen Kolonsegment standen, die Lymphdrainage eines dort gelegenen Karzinoms ausüben können (Karaman and Detmar, 2014). LK, die außerhalb des intendierten Resektionsgebietes liegen, nennt man aberrante LK.

Für die intraoperative Darstellung des Lymphabflusses im KK ist somit nicht die Darstellung der Sentinel-LK interessant, sondern die Darstellung des kompletten individuellen Lymphabflusses. Falls eine Umleitung des Lymphabflusses und somit aberrante LK vorliegen, können diese LK potenziell nodalpositiv sein. Durch die erweiterte Resektion und Mitnahme aller möglichen Mikrometastasen könnte die Rezidivrate weiter gesenkt werden.

Für die in vivo Darstellung des Lymphabflusses des KK existieren unterschiedliche Protokolle, die hinsichtlich der Applikationsart, dem Applikationszeitpunkt und der verwendeten Tracer variieren. Strukturierte Untersuchungen, um diese Methodiken zu vergleichen gibt es nicht. Die Tracerapplikation kann submukosal oder subserosal, sowie prä- oder intraoperativ mit unterschiedlichen Tracern durchgeführt werden.

Die submukosale Applikation erfolgt von intraluminal per Koloskopie. Hierbei wird der Tracer direkt in die Karzinom-tragende Wandschicht appliziert, so dass das Mapping dem Lymphabfluss des Tumors möglicherweise am ehesten gerecht wird. Die subserosale

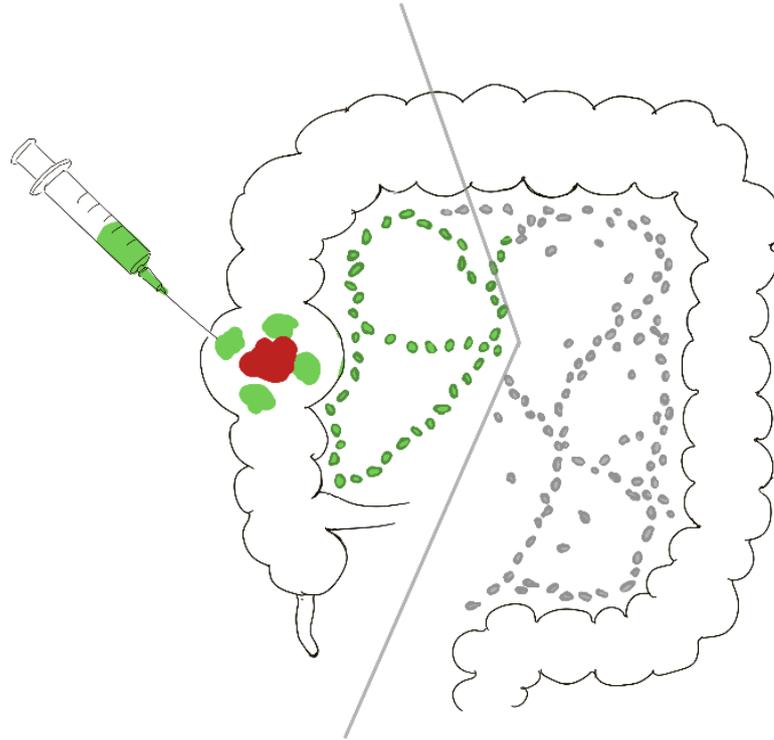
Applikation ist ausschließlich intraoperativ möglich, somit kann eine zusätzliche Koloskopie entfallen.

Bezüglich des Applikationszeitpunktes ist es unklar, ob die intraoperative Applikation ausreichend ist, um das komplette Tumor-drainierende Lymphabflussgebiet darzustellen oder ob ein Tracer ein längeres Zeitintervall benötigt, das zu drainierende Lymphabflussgebiet komplett zu durchlaufen.

Die verfügbaren Tracer zeigen unterschiedliche Eigenschaften. Farbpartikel können visuell erkannt werden. Für deren sichere, intraoperative Detektion im fetthaltigen Mesenterium benötigt es eine vorsichtige Dissektion des Mesokolons. Hierdurch ist die Gefahr aberrante Drainagewege zu verpassen, sowie unnötige Verletzungen im gesunden Mesokolon hervorzurufen, groß. Ein radioaktiver Tracer kann visuell nicht wahrgenommen werden, ist jedoch mit entsprechendem Equipment auditorisch lokalisierbar. Fluoreszierende Farbstoffe wiederum können fettiges Gewebe bis 3cm penetrieren, sodass LK ohne mesenteriale Dissektion oder Strahlenbelastung mit einer entsprechenden Kamera dargestellt werden können. Um die in der Literatur beschriebenen Tracer miteinander zu vergleichen, wurden sie in dieser Arbeit basierend auf ihren Eigenschaften in drei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe ist zusammengefasst als „Tinte“ mit der charakteristischen Eigenschaft des Färbens durch Farbpartikel (ink, methylene blue, carbon particles und patient blue). Die beiden weiteren Gruppen sind radioaktive Tracer sowie ICG als fluoreszierender Tracer. Die Applikationszeitpunkte wurden in prä- und intraoperativ, definiert als Tracerapplikation vor bzw. nach Operationsbeginn, unterteilt.

Durch sensibler werdende Methoden zur Darstellung des Lymphabflusses, Beschreibung von Skip Metastasen sowie geringer Sensitivität und Spezifität der Untersuchung des Sentinel-LK Status, lautet die aktuelle Frage der onkologischen Kolonchirurgie, ob durch Identifikation

(Ribero et al., 2022) und Resektion des individuellen Tumor-drainierenden Gebietes, langfristig ein Überlebensvorteil gezeigt werden kann. Um für zukünftige klinische Studien eine Empfehlung zur optimierten Methodik zu geben, untersucht dieses systematische Review den



Anteil Tracer-positiver LK an der Gesamtanzahl der LK sowie die Detektion von aberranten LK mit unterschiedlichen Tracern, Applikationsorten und -zeitpunkten.

2.1.2. MAKROSKOPISCHE UND MIKROSKOPISCHE ANATOMIE DES KOLONS

Das Kolon inkludiert den Darm von Zökum über Kolon ascendens, Kolon transversum, Kolon descendens bis zum Kolon sigmoideum. Das Zökum und Kolon ascendens sowie Kolon descendens befinden sich sekundär retroperitoneal, während das Kolon transversum sowie sigmoideum intraperitoneal liegen. Das Kolon ist bei einem Erwachsenen ca. 120-150cm lang.

Die arterielle Blutversorgung wird im Zökum aboral bis zur linken Flexur aus der

**ABBILDUNG 1 - SCHEMATISCHE DARSTELLUNG
DES LYMPHABFLUSSES IM KOLONKARZINOM**

A. mesenterica superior gewährleistet. In der linken Flexur fließen in der Riolan'schen und Drummond Anastomose die arteriellen Stromgebiete der A. mesenterica superior und Arteria mesenterica inferior zusammen. Die A. mesenterica inferior leistet die Blutversorgung bis zum oberen Rektumdrittel.

Der venöse Abfluss des gesamten Kolons mündet in der V. portae. Das venöse Blut aus Zökum und Kolon ascendens fließt über die V. colica dextra, teilweise V. colica dextra superior und V. colica media, welche in variierender Konstellation den Henle Trunk bilden und über diesen in die V. mesenterica superior münden. Das Kolon transversum und häufig die rechte Flexur wird von der V. colica media und teilweise von der V. colica media accessoria drainiert und mündet über den Henle Trunk ebenfalls in der V. mesenterica superior. Auf Höhe der linken Flexur besteht erneut eine Wasserscheide – hier wird das Kolon descendens sowie Kolon sigmoideum von der V. mesenterica inferior drainiert, welche in die V. splenica mündet. Nach Zusammentreffen der V. splenica und der V. mesenterica superior wird von der Pfortader gesprochen. Insbesondere im rechtsseitigen Kolon sind diverse Varianten der Blutversorgung beschrieben.

Der lymphatische Abfluss verläuft, wie die Blutgefäße im Mesokolon, über Nodi lymphoidei mesenterici superiores und inferiores, folgend über den Truncus intestinalis. Dieser drainiert in die Cisterna Chyli, welche wiederum in den Ductus Thoracicus drainiert und schließlich im linken Venenwinkel mündet. Klassischerweise liegen die LK-Stationen in direkter Gefäßnähe (Schünke, 2012).

Epi- und perikolische LK werden als parakolische LK zusammengefasst. Weiterhin gibt es die intermediären LK, die im Mesenterium liegen sowie die Hauptlymphknoten, welche nahe der Stammgefäße liegen. Der exakte Lymphabfluss eines Kolonsegmentes ist nicht ausreichend in vivo untersucht. Denkbar ist, dass analog zu diversen Varianten versorgender Blutgefäße

ebenso Varianten des Lymphabflusses bestehen. In der Kolonchirurgie werden weiterhin aberrante LK definiert, diese sind parakolische, intermediäre oder zentrale LK außerhalb des Standardresektionsgebietes. In diese LK drainiert die Lymphe trotz ihrer entfernten Lage aus dem KK. Makro- und mikroskopisch, sowie von der Lokalisation im Mesokolon, sind diese nicht von nicht tumor-drainierenden LK zu differenzieren. Für die Identifikation ist die peritumoröse Applikation eines Tracers vonnöten, um so funktionell den drainierenden Lymphabfluss darzustellen. Analog zu der Blutversorgung und den diversen Varianten werden in rechtsseitigen Karzinomen mehr aberrante LK beschrieben als in linksseitigen (Petz et al., 2021, Nishigori et al., 2016, Feng et al., 2021).

Die Darmwand besteht aus mehreren Schichten: Tunica mucosa, Tela submucosa, Tunica muscularis und Tunica adventitia. Die Tunica mucosa setzt sich weiterhin zusammen aus Lamina epithelialis mucosae, Lamina propria mucosae und Lamina muscularis mucosae. In der Tunica muscularis werden das Stratum circulare und das Stratum longitudinale unterschieden (Schünke, 2012). Im Darmtrakt sind auf mikroskopischer Ebene zwei unterschiedliche lymphatische Drainagesysteme beschrieben, das System der Zotten (lacteal) und das der Muscularis mucosae (mucosal layer lymphatics) (Miller et al., 2010, Unthank and Bohlen, 1988, Bernier-Latmani and Petrova, 2017). Diese Drainagesysteme führen im Verlauf zusammen. Die klinische Relevanz für die lymphatische Metastasierung sowie Differenzierungen in der LK-Darstellung ist nicht hinreichend untersucht.

Die häufigste maligne Neoplasie im Kolon ist das Adenokarzinom (Schmiegel et al., 2017), welche aus den Becherzellen der Mukosa entsteht. In vivo Untersuchungen mit unterschiedlich applizierten Tracern (submukosal und subserosal) im gleichen Präparat gibt es bisher keine. Somit ist nicht geklärt, ob durch die Techniken die gleichen LK identifiziert werden. Eine

Studie vergleicht die subserosale in vivo mit der ebenfalls subserosalen ex vivo Methode und kommt zu dem Schluss, dass unterschiedliche LK identifiziert werden (Andersen et al., 2017).

2.1.3. KARZINOGENESE DES KOLONKARZINOMS

Zu den Malignitätskriterien einer Neoplasie zählen die Fähigkeiten, Basalmembranen zu durchbrechen und in LK und andere Organe zu metastasieren, Neoangiogenese zu betreiben und sich stetig zu teilen. Wenig beschrieben, aber relevant für diese Arbeit ist, dass maligne Tumore Lymphangiogenese induzieren können. Diesbezüglich konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass die VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) -induzierte Lymphangiogenese mit Neubildung zu vorher nicht tumordrainierenden LK, bereits vor der eigentlichen LK-Metastasierung besteht. Neben dem bereits variantenreichen Lymphabfluss können Karzinome somit vor Metastasierung bereits über ein erweitertes Lymphabflussgebiet verfügen als das ursprüngliche – besteht bereits eine Metastasierung in LK und Okklusion dieser, bilden sich ebenfalls Kollateralen für den weiteren Lymphabfluss (Karaman and Detmar, 2014, Hirakawa et al., 2005).

2.1.4. CHIRURGISCHE THERAPIE

In der onkologischen Kolonchirurgie ist die alleinige Resektion des KK für eine Heilung nicht ausreichend. Die tumordrainierenden, möglicherweise befallenen LK müssen en bloc reseziert werden. Zusätzlich muss ein Sicherheitsabstand zum KK eingehalten werden, um einerseits eine R0-Resektion zu gewährleisten, sowie um mögliche LK-Metastasen mit zu resezieren. In der aktuellen Leitlinie wird die Resektion von mindestens 12 LK für ein adäquates Staging vorausgesetzt. Um die perioperative Morbidität möglichst gering zu halten, wurde nach Beschreibung der Sentineltechnik, wie sie im Mammakarzinom (Albert et al., 2019) und malignem Melanom (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2020) heute standardmäßig angewandt

wird, diese auch für das KK erprobt. Ziel der Sentinel-Technik ist ein optimiertes Staging, bei welchem der Status des Sentinel LK Aussagekraft für den gesamten LK-Status besitzt (Bendavid et al., 2002). Bei Negativität des Sentinel-LK kann dann eine limitierte LK-Resektion onkologisch gleichwertig sein bei geringerer perioperativer Morbidität. Gleichzeitig ist eine adäquate Empfehlung für adjuvante Chemotherapien aus dem Sentinel Status sinnvoll. Für das kolorektale Karzinom hat die Sentinel-Technik reproduzierbar keine Aussagekraft bezüglich des Nodalstatus und wird daher weltweit nicht eingesetzt.

Der heutige operative Standard ist die CME. Die Erstbeschreibung der CME erfolgte 2009 (Hohenberger et al., 2009). Diese umfasst die Resektion des tumortragenden Darmabschnittes zusammen mit dem intakten, zentral abgesetzten Mesokolon. Möglicher intraoperativer Streuung von Tumorzellen soll durch die Resektion eines unkompromittierten Resektats vorgebeugt und der drainierende Lymphabfluss in toto reseziert werden. In der pathologischen Untersuchung wird dieser Parameter als West-Score festgehalten (West et al., 2010, Schmiegel et al., 2017). Die Durchführung einer CME, bei welcher ein intaktes Paket lymphatischen Gewebes innerhalb der embryologischen Schichten reseziert wird, hat einen Überlebensvorteil erwiesen (Hohenberger et al., 2009) und wird entsprechend international als Standard angewandt.

Trotz der Operationstechnik mittels CME werden weltweit weiter Lokalrezidive beschrieben, welche von 3,6% bis 10,5% (Hohenberger et al., 2009, Malakorn et al., 2021) angegeben werden. Die Rolle der aberranten LK ist aktuell ungeklärt. Nodalpositive, nicht im Standardresektionsgebiet erhaltene LK bieten eine mögliche Erklärung für Rezidive.

2.1.5. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Die kurative Therapie des Kolonkarzinoms beinhaltet die onkologische Resektion des Primärtumors en bloc mit drainierenden LK. Das individuelle Lymphabflussgebiet kann durch lymphatisches Mapping dargestellt werden, jedoch sind hierfür zahlreiche unterschiedliche Protokolle beschrieben worden. Diese unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich genutztem Tracer, Injektionslokalisation innerhalb der Darmwand und Injektionszeitpunkt.

Im Kolonkarzinom korreliert eine höhere Lymphknotenausbeute auch bei nodalnegativen PatientInnen mit einem längerem Gesamtüberleben (Chang et al., 2007), sodass eine vollständige Resektion des tumordrainierenden Gebietes essentiell ist. Ein optimiertes lymphatisches Mapping kann ein Instrument sein, um die chirurgische Resektion und insbesondere die Lymphadenektomie des KK weiter zu verbessern, auf diesem Wege die Lokalrezidivrate zu senken und das Überleben zu steigern.

Zur Optimierung der Methodik des lymphatischen Mappings im Kolonkarzinom wurde daher ein systematisches Review mit Meta-Analyse durchgeführt (Lucas et al., 2023), in dem die relevanten Methoden Applikationsort, Tracer und Injektionszeitpunkt analysiert wurden. Sofern verfügbar, wurden auch individuelle Patientendatensätze (IPD) aus den eingeschlossenen Studien extrahiert und analysiert.

2.2. MATERIAL UND METHODEN

Eine umfassende Literaturrecherche wurde entsprechend der „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“ (PRISMA) (Liberati et al., 2009) durchgeführt. Es erfolgte die Registrierung bei PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) (Lucas and Grass, 2021) vor Beginn der Recherche. Die Datenbanken und Register Pubmed, Embase, Cochrane, Web of Science, hier auch unter Einschluss der Funktion „cited Search“ und PROSPERO wurden durchsucht. Die Suchstrategie wurde initial über Pubmed validiert und bereits bekannte Studien ausnahmslos gefunden. Folgend wurde die Suchstrategie via Polyglot (Clark et al., 2020) für andere Datenbanken angepasst und das Kolonkarzinom betreffende, bereits publizierte Reviews manuell nach weiteren zu inkludierenden Studien durchsucht.

2.2.1. INKLUSIONS- UND EXKLUSIONSKRITERIEN

Inkludiert wurden prospektiv konzipierte Studien mit in vivo Tracer Applikation zur Darstellung des lymphatischen Abflusses im Kolonkarzinom. Es mussten kurativ intendierte, onkologische Tumorresektionen mit mindestens fünf PatientInnen über 18 Jahre untersucht worden sein.

Exklusionskriterien waren die Applikation des Tracers nach Resektion des Präparates, experimentelle Staging-Methoden, mehrfach publizierte Patientenkollektive, Publikationen in Sprachen außer Englisch, Deutsch oder Französisch sowie Inklusion von Rektumkarzinomen in die Daten. Studien, bei denen ex vivo Techniken, experimentelle Untersuchungen an LK oder Untersuchung von Rektumkarzinomen durchgeführt, die Kolonkarzinomdaten allerdings ohne eben genannte extrahiert werden konnten, wurden inkludiert.

2.2.2. DATENSAMMLUNG

Titel und Abstract Screening, sowie bei möglicher Inklusion Fulltext Screening, wurde von zwei Autorinnen (K.L. und J.-K.G.) unabhängig voneinander mit Nutzung von Covidence (Innovation, 2021) durchgeführt. Unterschiedliche Einschätzungen wurden durch Diskussion und Erarbeiten eines Konsenses gelöst. Die Datenextraktion wurde von einer Autorin durchgeführt (K.L.), eine weitere Autorin (J.-K.G.) führte zur Qualitätskontrolle separat die Extraktion der Daten von zufällig gewählten Studien durch.

TABELLE 1. QUALITY ASSESSMENT ENTSPRECHEND DES QUADAS-2 INSTRUMENTES.

Studie	Bias Risiko			Ablauf und Zeiteinteilung ^{d)}	Anwendungsbedenken		
	Patient-Innen Selektion ^{a)}	Index Test ^{b)}	Referenzstandard ^{c)}		Patient-Innen Selektion ^{e)}	Index Test ^{f)}	Referenzstandard ^{g)}
Albavrak (Albavrak et al.)	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Alhassan (Alhassan et al.)	?	😊	?	😊	😊	😊	😊
Andersen (Andersen et al.)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Ankersmit (Ankersmit et al.)	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Bellido Luque (Bellido et al.)	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Bembenek (Bembenek et al.)	?	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Bendavid (Bendavid et al.)	?	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Bertagnolli (Bertagnolli et al.)	?	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Bertoglio (Bertoglio et al.)	?	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Bianchi (Bianchi et al.)	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Bianchi (Bianchi et al.)	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Caprioli (Caprioli et al.)	?	😊	😊	😊	😞	😊	😊
Carrara (Carrara et al.)	😊	😊	😞	😊	😞	😊	😊
Chan (Chan et al., 2008)	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Chand (Chand et al.)	😊	😊	?	😊	😊	😊	😊
Covarelli (Covarelli et al.)	?	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Currie (Currie et al.)	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Dahl (Dahl et al., 2005)	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Esser (Esser et al., 2001)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Faerden (Faerden et al.)	😊	😊	😞	😊	😞	😊	😊
Feng (Feng et al., 2021)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Goo (Goo et al., 2019)	?	😊	?	😊	😊	😊	😊
Gundogdu (Gundogdu et al.)	😊	😊	?	😊	😊	😊	😊
Gurzu (Gurzu et al.)	?	😊	😞	😊	😊	😊	😊
De Haas (De Haas et al.)	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Ho (Ho et al., 2022)	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Kakizoe (Kakizoe et al.)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Kinoshita (Kinoshita et al.)	?	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Kelder (Kelder et al.)	?	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Kolev (Kolev et al.)	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Lasser (Lasser et al.)	😊	😊	😞	😊	😞	😊	😊

Lim (Lim et al., 2008)	☺	☺	☹	☺	☺	☺	☺
Merrie (Merrie et al., ?)	?	☺	☹	☺	☺	☺	☺
Murawa (Murawa et al., ?)	☺	☺	☹	☺	☺	☺	☺
Nagata (Nagata et al., ?)	?	☺	☺	☺	☹	☺	☺
Nishigori (Nishigori et al., ?)	?	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Oh (Oh et al., 2014)	?	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Paramo (Paramo et al., ?)	☺	☺	☹	☺	☺	☺	☺
S. Park (Park et al., ?)	?	☺	☹	☺	☺	☺	☺
J.S. Park (Park et al., ?)	☺	☺	☹	☺	☺	☺	☺
Patten (Patten et al., ?)	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Petz (Petz et al., 2021)	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Read (Read et al., 2005)	?	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Ribero (Ribero et al., ?)	?	☺	☺	☺	☹	☺	☺
Retter (Retter et al., ?)	?	☺	☹	☺	☺	☺	☺
Saha (Saha et al., 2006)	☺	☺	☹	☺	☺	☺	☺
Sandrucci (Sandrucci et al., ?)	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Serrano del Moral	?	☺	☹	☺	☺	☺	☺
Soares (Soares et al., ?)	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Staniloane (Staniloaie et al., ?)	?	☺	☺	☺	☹	☺	☺
Tang (Tang et al., 2019)	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Terwisscha Van	?	☺	☹	☺	☺	☺	☺
Thomas (Thomas et al., ?)	?	☺	☹	☺	☺	☺	☺
Tuech (Tuech et al., ?)	☺	☺	☹	☺	☹	☺	☺
Ushijima (Ushijima et al., ?)	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Viehl (Viehl et al., ?)	☺	☺	☹	☺	☺	☺	☺
Vilcea (Vilcea et al., ?)	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Zielinski (Zielinski et al., ?)	?	☺	☹	☺	☺	☺	☺

☺ = niedriges Risiko für Bias/niedrige Anwendungsbedenken, ☹ = hohes Risiko für Bias/hohe Anwendungsbedenken, ? = unklares Risiko für Bias/unklare Anwendungsbedenken

a) PatientInnen Auswahl, entsprechend QUADAS-2 b) Review-spezifischer Index Test: Durchführung einer onkologischen Resektion? c) Review-spezifische Bewertung bzgl. Anwendungsbedenken: Zahl der tumor-positiven LK ohne die Nutzung von experimentellem Staging angegeben? d) Fluss und Zeitmanagement entsprechend QUADAS-2. e) Review-spezifische Anwendbarkeit der PatientInnenauswahl: Tumorlokalisierung: inkludieren Studien Rektum- oder Rektosigmoidtumoren? f) Review-spezifischer Test: Tracer Applikation peritumorös, in vivo und durch Standard Stagingmethoden untersucht? g) Review-spezifischer Referenzstandard: Könnte die Nutzung von experimentellen Stagingmethoden zu einem Bias führen?

Die extrahierten Informationen beinhalten Studiendesign, Einzel- oder Multicenter Studie, Anzahl der teilnehmenden PatientInnen, Anzahl der erfolgreich durchgeführten Prozeduren der lymphatischen Darstellung, Injektionszeitpunkt des Tracers, Injektionsort des Tracers, Injektionsart des Tracers, Anzahl der gesamt resezierten LK, Anzahl der dargestellten resezierten LK, ob aberrante LK gefunden wurden, in wie vielen PatientInnen aberrante LK gefunden wurden, ob und wie oft das Resektionsausmaß geändert wurde, Nodalpositivität, Fernmetastasierung, Tumorlokalisationen und separate Extraktion der IPD.

2.2.3. QUALITÄTSBEURTEILUNG

Die Qualitätsbeurteilung wurde entsprechend des QUADAS-2 (A quality assessment tool for diagnostic accuracy studies) (Whiting et al., 2011) Instrumentes durchgeführt. Es wurden

teilweise für dieses Review spezifische Fragen gestellt, um die Qualität der Studien zu untersuchen. Diese sind in der Legende der Tabelle 2 aufgeführt. Erneut wurde die Qualitätsbeurteilung durch zwei unabhängige Untersucherinnen (K.L. und J.-K.G.) durchgeführt.

2.2.4. STATISTISCHE ANALYSE

Die Meta-Analyse wurde in der Stata version 14.2 mit Nutzung des `metaprop_one` Befehls durchgeführt. Für die Berechnungen, für die mindestens drei Studien Ergebnisse lieferten, wurde die Heterogenität mittels des Cochran's Q test und der I^2 Statistik untersucht. Unterschiede zwischen Gruppen wurden mittels Chi-square Tests untersucht, die Ergebnisse jeder Gruppe wurden mittels einer single-arm Meta-Analyse von Proportionsmodellen zusammengefasst.

Individuelle Studienergebnisse wurden mittels des random effect models basierend auf DerSimonian und Laird Methode analysiert, die Heterogenitäten wurden jeweils entsprechend des inversen Varianzmodels veranschlagt. Es wurden die Wilson Score Konfidenzintervalle genutzt und der Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation wurde angewandt, um die Varianzen zu stabilisieren.

Um die Berechnungen zu tätigen, wurden Durchschnittswerte angenommen, wenn lediglich Median und Variationsbreite von LK in den Studien angegeben wurden.

Es wurde keine statistische Zusammenfassung für die Berechnung mit IPD durchgeführt, diese wurden lediglich deskriptiv analysiert. IPD wurde mittels traditionellen covariant-adjustierten linearen Modellen berechnet. Weiterhin wurden generalisierte lineare Modelle für jeweils auf Tracer, Zeitpunkt, Lokalisation und T-Stadium angepasste Outcomes genutzt.

Für alle Berechnungen wurde ein p-Wert <0.05 als statistisch signifikant betrachtet.

2.3. ERGEBNISSE

Die Suche im Juli 2021 führte zu 1554 Ergebnissen, Duplikate wurden vor dem Screening-Prozess exkludiert. Entsprechend wurden 1243 Studien Titel und Abstract gescreent, wobei 1067 Publikationen exkludiert wurden. Es qualifizierten 176 Publikationen für die Volltextsuche, von dreizehn konnte kein Volltext gefunden werden. Von 163 Publikationen wurden weiterhin 110 exkludiert: 56 bei doppelt publizierten Daten, 27 bei Inklusion von Rektumkarzinomen, neun bei Nutzung der ex-vivo Technik, sieben in anderer Sprache publiziert, drei bei experimentellen Staging Methoden und acht bei unpassendem Studiendesign. Am 13. Februar 2023 wurde die Suche wiederholt, wobei fünf neue Studien eingeschlossen werden konnten.

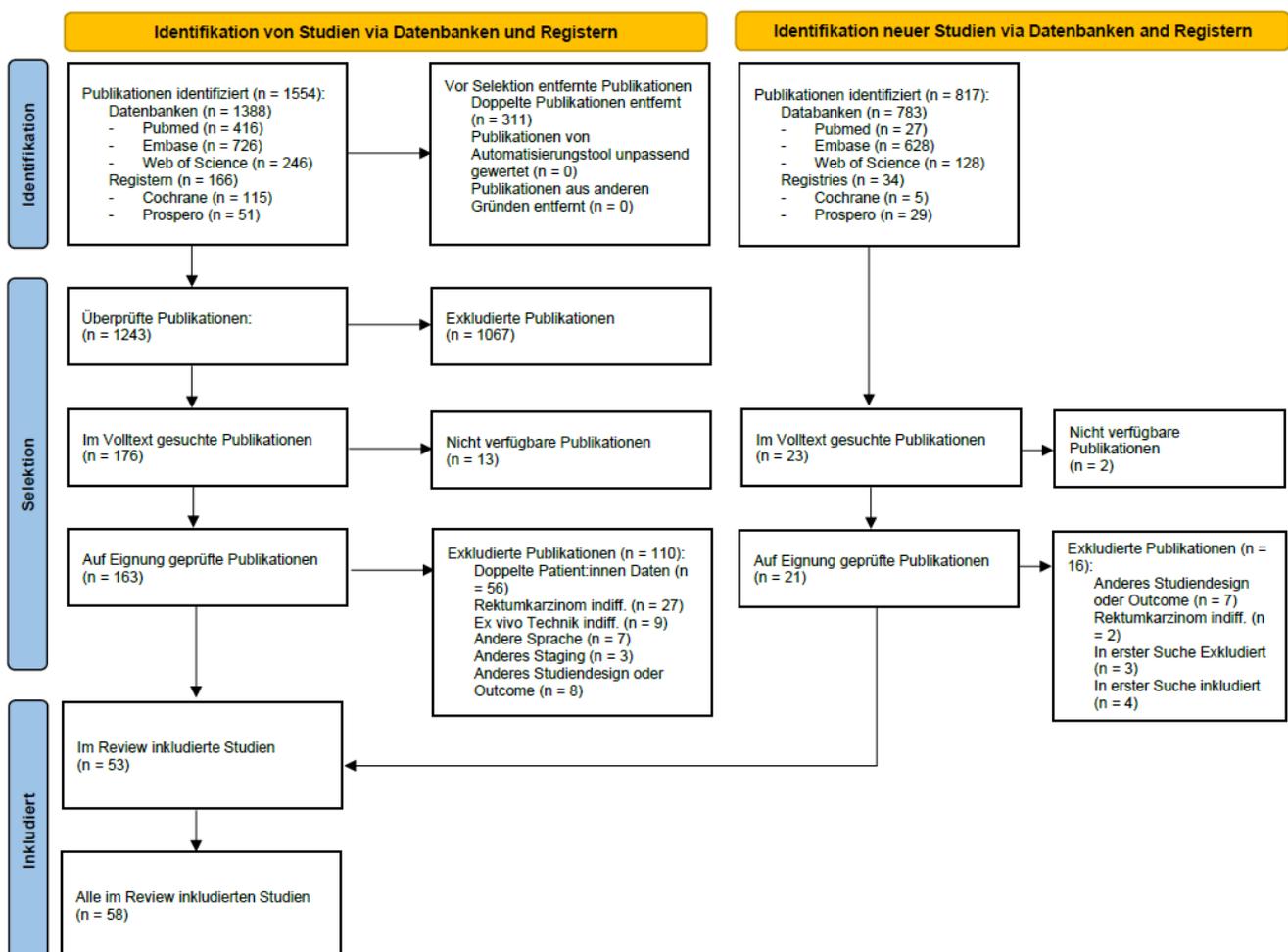


ABBILDUNG 2. PRISMA 2020 FLOWCHART DER STUDIENSELEKTION. N – NUMBER, INDIFF. = INDIFFERENTIABLE

2.3.1. CHARAKTERISTIKA DER STUDIEN

Für die vorliegende Analyse wurden 58 Studien inkludiert die in Summe 3393 PatientInnen beschreiben. Es sind 89.7% monozentrische Studien. Die genutzten Tracer sind in neunzehn Studien ICG, in 30 Studien Tinte und fünf Studien radioaktive Tracer. Vier Studien nutzten eine Kombination von Tracern. In 47 Studien wurde der Tracer intraoperativ appliziert, in neun Studien präoperativ und in zwei Studien wurde sowohl der prä- als auch der intraoperative Injektionszeitpunkt untersucht. Eine Übersicht über die inkludierten Studien ist in Tabelle 3 dargestellt.

TABELLE 2. STUDIENCHARAKTERISTIKA

Studie	Design	Periode	Anzahl Pat.	Erfolgreiche Prozeduren	Tracer	Zeitpunkt	Ort	T-Stadium	Aberrante Drainage
Albayrak (Albayrak et al.,	SC	03/04 – 06/09	38	36	ink	IO	SS	NR	nein
Alhassan (Alhassan et al.,	SC	NR	15	14	ICG	IO	SS	NR	nein
Andersen (Andersen et al.,	MC	02/15 – 01/16	29	19	ICG	IO	SS	T1 – T4	ia
Ankersmit (Ankersmit et	SC	NR	29	26	ICG	IO	SM & SS	T1 – T4	–
Bellido Luque (Bellido	SC	NR	16	16	ICG	IO	NR	NR	ia
Bembenek (Bembenek et	MC	01/03 – 08/05	315	268	ink	IO	SS	NR	ia
Bendavid (Bendavid et al.,	SC	09/99 – 05/00	20	18	ink	IO	SS	NR	ia
Bertagnolli (Bertagnolli et	MC	02/99 – 01/03	72	66	ink	IO	SS	T1 – T4	–
Bertoglio (Bertoglio et al.,	SC	02/99 – 01/03	20	19	ink	IO	SS	NR	–
Bianchi (Bianchi et al.,	SC	06 – NR	61	57	ink	IO	SS	NR	ia
Bianchi (Bianchi et al.,	SC	03/04 – 12/05	22	22	ink	IO	SS	T1 – T4	ia
Caprioli (Caprioli et al.,	SC	04/17 – 08/18	32	32	ICG	IO & PO	SM & SS	T1 – T4	ia
Carrara (Carrara et al.,	SC	04/14 – NR	95	92	ICG	IO	SS	T1 – T4	–
Chan (Chan et al., 2008)	SC	08/05 – 07/06	19	18	ink	IO	SS	NR	–
Chand (Chand et al., 2018)	SC	03 – 06/17	10	10	ICG	IO	SS	T1, T3, T4	ia
Covarelli (Covarelli et al.,	SC	NR	20	19	RC	IO	SS	NR	nein
Currie (Currie et al., 2017)	SC	08/13 – 08/15	30	27	ICG	IO	SM	T1 – T4	nein
Dahl (Dahl et al., 2005)	SC	NR	30	30	ink	IO	SS	NR	ia
Esser (Esser et al., 2001)	SC	01/98 – 11/99	26	14	ink	IO	SS	NR	–
Faerden (Faerden et al.,	SC	12/00 – 09/05	200	185	ink	IO	SS	T1 – T4	–
Feng (Feng et al., 2021)	SC	NR	27	27	ICG & ink	PO	SM	T1 – T4	ia
Goo (Goo et al., 2019)	SC	NR	156	156	ICG	PO	SM	T1 – T4	nein
Gundogdu (Gundogdu et	SC	10/10 – 10/11	84	74	ink	IO	SS	T2 – T4	nein
Gurzu (Gurzu et al., 2011)	SC	Dec. 2009 –	15	14	ink	IO	SS	T2, T3	nein
De Haas (De Haas et al.,	SC	NR	14	12	RC	PO	SM	T2, T3	nein
Ho (Ho et al., 2022)	SC	NR	21	18	ICG	PO	SM	T1 – T4	ia
Kakizoe (Kakizoe et al.,	SC	07/13 – 12/18	72	71	ICG	IO	NR	T1 – T4	–
Kinoshita (Kinoshita et al.,	SC	10/18 – 03/21	56	43	ICG	IO	SS	T1 – T4	ia
Kelder (Kelder et al., 2007)	MC	05/02 – 05/05	69	67	ink	IO	SS	T1 – T4	ia
Kolev (Kolev et al., 2006)	SC	NR	48	48	ink	IO	NR	NR	ia

Lasser (Lasser et al., 2003)	SC	02/01 – 08/02	30	30	ink	IO	SS	Tis – T4	ia
Lim (Lim et al., 2008)	SC	09/98 – 04/06	120	119	ink & RC	IO	SS	T1 – T4	nein
Merrie (Merrie et al., 2001)	SC	NR	26	23	RC	IO	SS	NR	–
Murawa (Murawa et al., 2003)	SC	05/05 – 09/10	100	99	ink	IO	SS	Tis – T3	ia
Nagata (Nagata et al., 2003)	SC	07/02 – 12/04	37	33	ICG	IO	SS	T1 – T3	–
Nishigori (Nishigori et al., 2003)	SC	03/13 – 06/14	11	11	ICG	PO	SM	Tis – T4	ia
Oh (Oh et al., 2014)	SC	02/11 – 10/12	11	10	ink	IO	SS	T1, T3, T4	–
Paramo (Paramo et al., 2003)	SC	06/99 – 08/01	55	45	ink	IO	SS	T1 – T3	ia
S. Park (Park et al., 2018)	SC	06/16 – 12/17	25	25	ICG	PO	SM	NR	ia
J.S. Park (Park et al., 2009)	SC	05/06 – 06/08	37	30	ink	IO	SS	NR	–
Patten (Patten et al., 2004)	SC	02/00 - NR	57	56	ink & RC	IO	SS	T1 – T4	nein
Petz (Petz et al., 2021)	SC	07/16 – 07/20	50	50	ICG	PO	SM	NR	ia
Read (Read et al., 2005)	SC	NR	38	30	ink	IO	SS	NR	nein
Ribero (Ribero et al., 2022)	SC	04/19 – 05/21	70	70	ICG	PO	SM	T1 – T4	ia
Retter (Retter et al., 2011)	SC	08/05 – 01/08	31	28	ink	IO	NR	T1 – T4	nein
Saha (Saha et al., 2006)	MC	1996 – 2004	408	405	ink	IO	SS	T1 – T4	–
Sandrucci (Sandrucci et al., 2003)	SC	02/01 – 12/04	30	30	RC	IO & PO	SM & SS	Tis – T2	nein
Serrano del Moral (Serrano 2003)	SC	10/10 – 03/14	72	62	RC	IO	NR	T1 – T4	nein
Soares (Soares et al., 2019)	SC	10 – 12/18	5	4	ICG	IO	SS	T1 – T4	nein
Staniloaie (Staniloaie et al., 2019)	SC	01/18 – 02/20	26	18	Ink	IO	SS	T1 – T4	nein
Tang (Tang et al., 2019)	SC	03/16 – 12/16	40	40	ink	IO	SS	NR	–
Terwisscha Van Scheltinga 2003	SC	08/03 – 07/04	53	49	ink & RC	IO	SS	NR	–
Thomas (Thomas et al., 2003)	SC	03/99 – 07/05	69	64	ink	IO	SS	NR	nein
Tuech (Tuech et al., 2006)	SC	NR	34	33	ink	IO	SS	T1 – T3	ia
Ushiiima (Ushiiima et al., 2003)	SC	10/16 – 07/17	57	43	ICG	PO	SM	NR	ia
Viehl (Viehl et al., 2013)	MC	NR	174	155	ink	IO	SS	T1 – T4	–
Vilcea (Vilcea et al., 2011)	SC	NR	22	19	ink	IO	SS	NR	–
Zielinski (Zielinski et al., 2003)	SC	NR	42	36	ink	IO	SS	T1 – T4	nein

Pat. – PatientInnen; SC - single center (monozentrische) Studie; MC – multi center (multizentrische) Studie; NR – not reported (Nicht genannt); ink – Tusche/Tintenmarkierung; ICG - Indocyanin Grün; RC – Radiocolloid (Radiokolloid); IO - Intraoperative tracer Injektion; PO – Präoperative Tracer Injektion; SS - subserosale Applikation; SM - submukosale Applikation; – - nicht gesucht; nein - keine gefunden; ja – gefunden

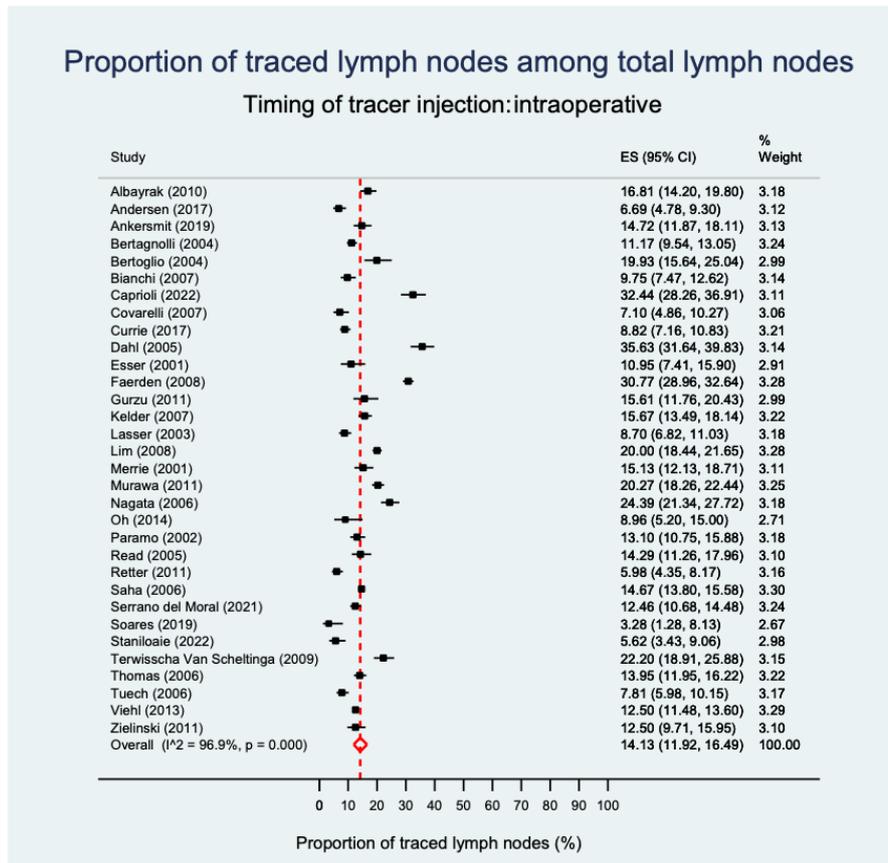
2.3.2. QUALITATIVE ANALYSE

Generell wurde ein niedriges Bias Risiko in den Studien gefunden. Bei Studien mit hohem Risiko der Rubrik „reference standard“ wurden PatientInnen als nodalpositiv gewertet, die in der Standard Staging Methode keinen LK-Befall zeigten, in experimentellen Untersuchungen schon. Um ein Bias zu verhindern, wurden hier die Anzahl der nodalpositiven PatientInnen ohne die Nutzung von experimentellen Untersuchungen der LK extrahiert.

2.3.3. LYMPHKNOTENDARSTELLUNG ABHÄNGIG VON INJEKTIONSZEITPUNKT, TRACER UND LOKALISATION

Für die Berechnung des Verhältnisses von Tracer-markierten LK aus allen resezierten LK qualifizierten 36 Studien. Wird der Injektionszeitpunkt betrachtet, spannen sich die Verhältnisse in einzelnen Studien von 3.28% bis 35.63% mit einer gepoolten Detektionsrate von 14.1% für die intraoperative Applikation und von 15.58% bis 49.12% mit einer gepoolten Detektionsrate von 30.1% für die präoperative Applikation. Eine Studie (Caprioli et al., 2022) brachte Ergebnisse in beide Gruppen ein. Abbildung 3 a und b.

a)



b)

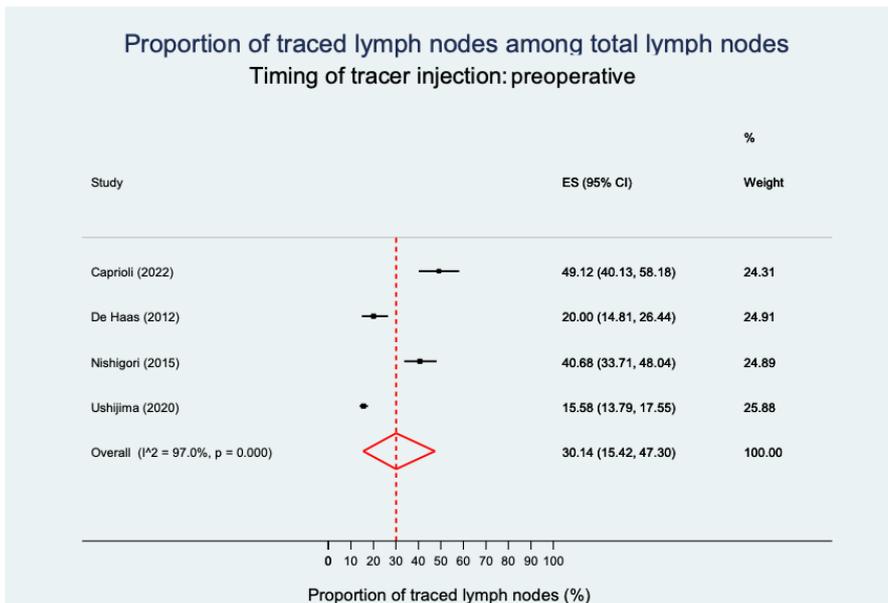
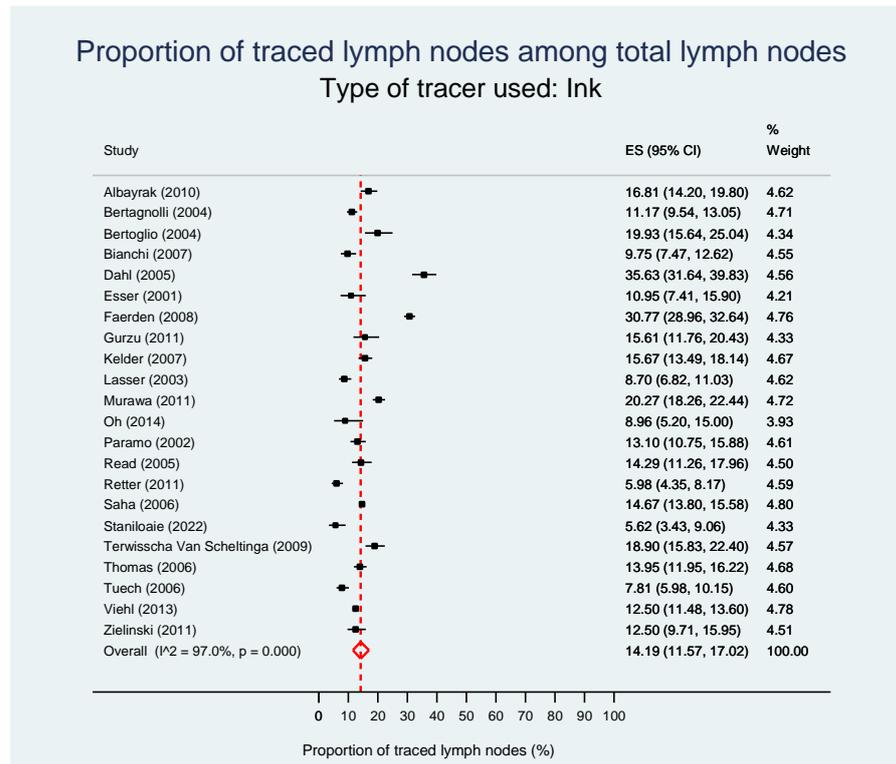


ABBILDUNG 3. VERHÄLTNISS VON MARKIERTEN LYMPHKNOTEN AUS ALLEN RESEZIERTEN LYMPHKNOTEN ABHÄNGIG VOM ZEITPUNKT DER TRACER APPLIKATION

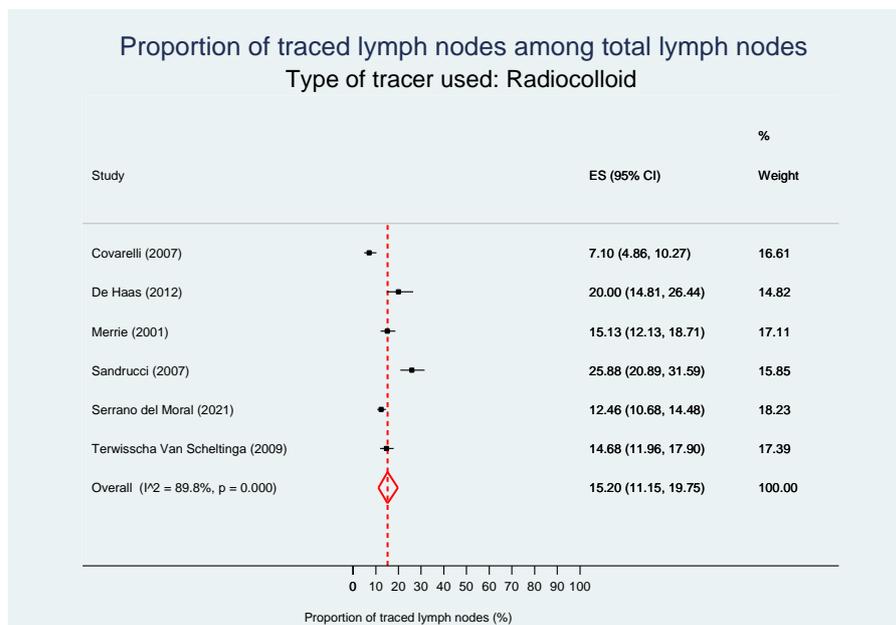
a) Intraoperative Tracer Applikation. Die gepoolte Detektionsrate des Verhältnisses von markierten LK ist 14.1%, b) Präoperative Tracer Applikation. Die gepoolte Detektionsrate des Verhältnisses von markierten LK ist 30.1%. CI – Konfidenzintervall; ES – Effektgröße; ICG – Indocyanin Grün

Daten zum genutzten Tracer konnten aus 35 Studien extrahiert werden, aus diesen nutzen 22 Tinte, sechs Radiokolloid und acht ICG. Eine Studie (Terwisscha Van Scheltinga et al., 2006) brachte Ergebnisse in zwei Gruppen mit ein. Die Raten sind bei den unterschiedlichen Tracern ähnlich mit 14.2% für Studien die Tinte nutzen, 15.2% für Studien die Radiokolloid und 17.1% für Studien die ICG nutze. Abbildungen 4 a, b und c.

a)



b)



c)

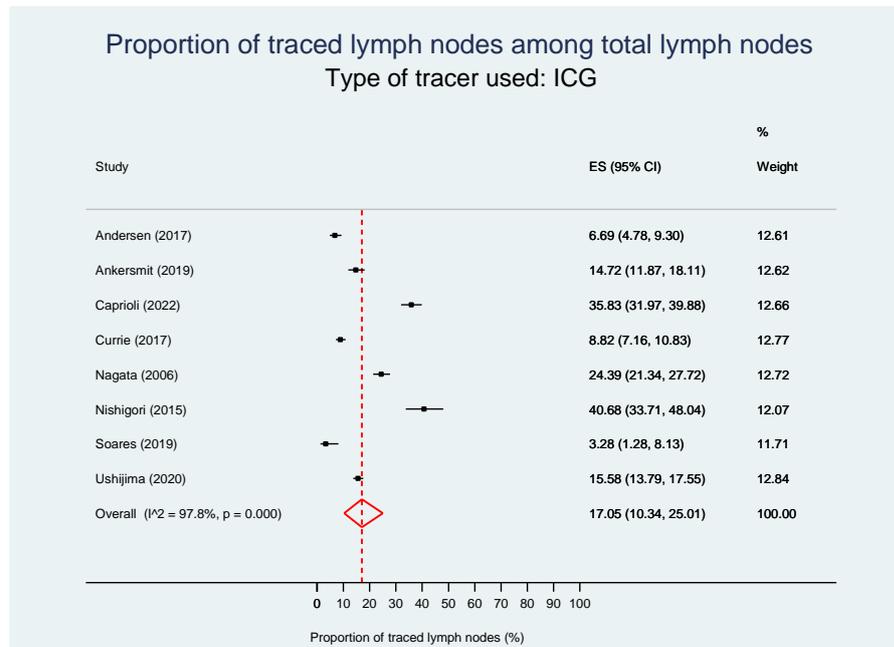
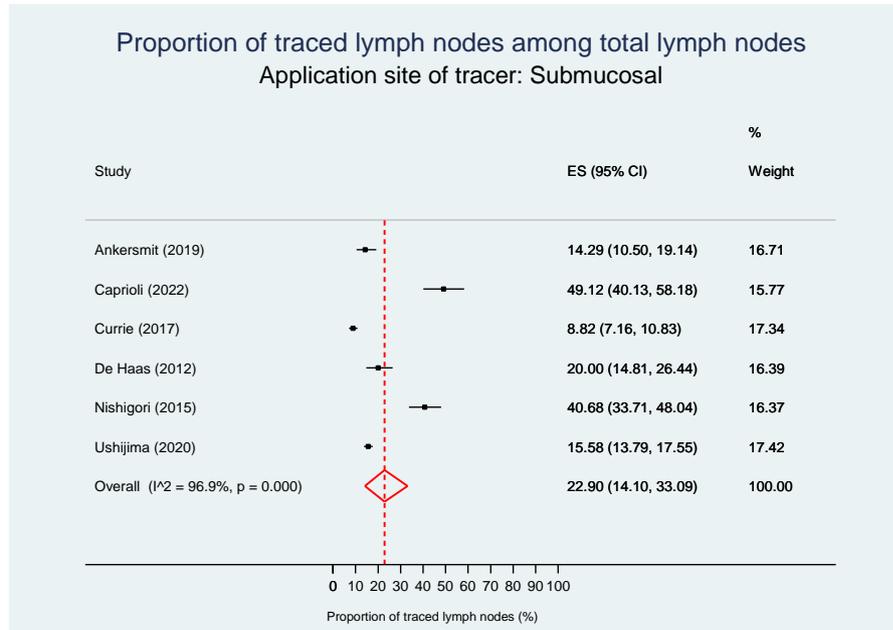


ABBILDUNG 4. VERHÄLTNISS VON MARKIERTEN LYMPHKNOTEN AUS ALLEN RESEZIERTEN LYMPHKNOTEN ABHÄNGIG VON DEM GENUTZTEN TRACER

a) Tinte als Tracer. Die gepoolte Detektionsrate des Verhältnisses von markierten LK ist 14.2%, b) Radiokolloid als Tracer. Die gepoolte Detektionsrate des Verhältnisses von markierten LK ist 15.2%. c) ICG als Tracer. Die gepoolte Detektionsrate des Verhältnisses von markierten LK ist 17.1%. CI – Konfidenzintervall; ES – Effektgröße; ICG – Indocyanin Grün.

Daten zur Lokalisation der Tracer Applikation konnten aus 35 Studien extrahiert werden, zwei Studien (Ankersmit et al., 2019, Caprioli et al., 2022) brachten Ergebnisse in beide Gruppen ein. Die gepoolte Detektionsrate der durch Tracer detektierten LK ist 22.9% für Studien, die eine submukosale Injektion durchführten im Vergleich zu 14.3% für Studien, die eine subserosale Applikation durchführten (p=0.070, Abbildungen 5 (a) und (b)).

a)



b)

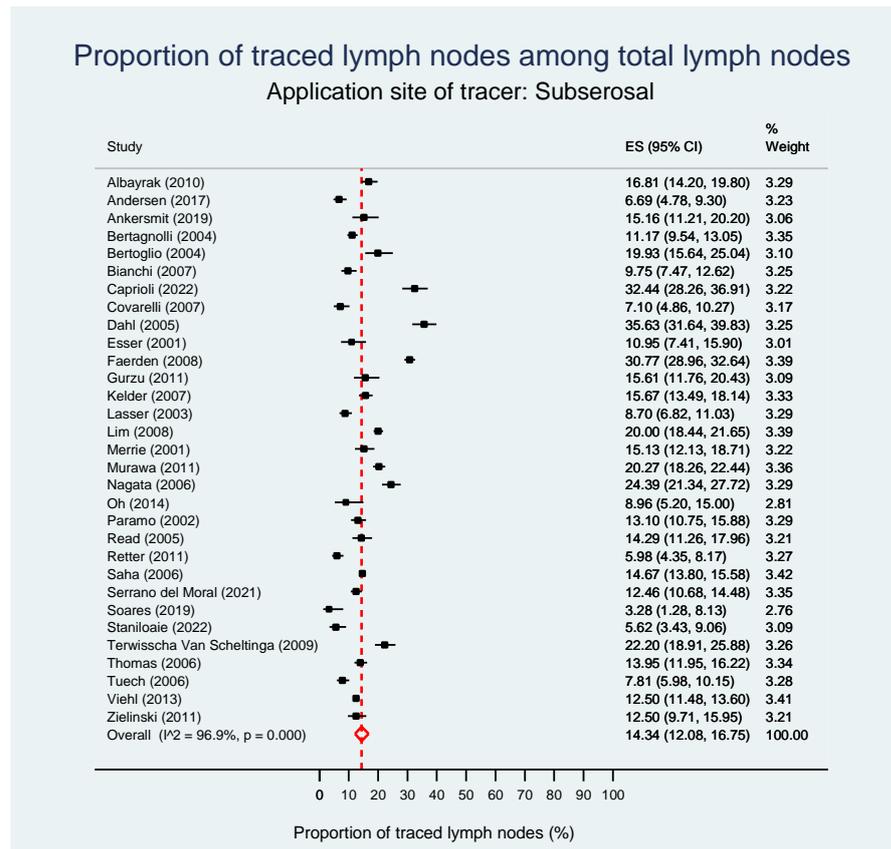


ABBILDUNG 5. VERHÄLTNISS VON MARKIERTEN LYMPHKNOTEN AUS ALLEN RESEZIERTEN LYMPHKNOTEN ABHÄNGIG VOM TRACER APPLIKATIONSORT.

a) Submukosale Tracer Applikation. Die gepoolte Detektionsrate des Verhältnisses von markierten LK ist 22.9%, b) Subserosale Tracer Applikation. Die gepoolte Detektionsrate des Verhältnisses von markierten LK ist 14.3%. CI – Konfidenzintervall; ES – Effektgröße; ICG – Indocyanin Grün

2.3.4. NACHWEIS ABERRANTER LYMPHATISCHER DRAINAGE

Weiterhin wurde untersucht, ob außerhalb des intendierten Resektionsgebietes gelegene Tracer-markierte LK erwähnt wurden. Es konnten 42 Studien analysiert werden. Von den 42 Studien konnten 24 in mindestens einem Fall aberrante Drainage detektieren. Für die quantitative Analyse mussten wegen fehlender Daten zur Gesamtzahl der resezierten LK, Studien ausgeschlossen werden.

TABELLE 3. DETEKTIONSRATE VON ABERRANTEN LYMPHKNOTEN DURCH TRACERAPPLIKATION

	Studien- anzahl	Gepoolte Rate abgeleitet aus der Metaanalyse (%)	p- Wert
Gesamt	38	5.1 (2.3, 8.6)	-
Zeitpunkt der Tracer- Injektion			
<i>Intraoperativ</i>	30	2.5 (0.8, 4.7)	
<i>Präoperativ</i>	5	26.3 (11.5, 44.0)	<0.001
Tracer			
<i>Tinte</i>	20	2.5 (0.9, 4.7)	
<i>Radiokolloid</i>	4	0.0 (0.0, 1.2)	<0.001
<i>ICG</i>	13	18.1 (9.2, 28.7)	
Lokalisation der Tracer- Applikation			
<i>Submukosal</i>	6	18.5 (3.6, 39.7)	
<i>Subserosal</i>	27	2.0 (0.5, 4.0)	<0.001

Zahlen sind gepoolte Raten von PatientInnen und 95% CI. Fettgedruckt p-Werte stehen für eine Signifikanz zwischen den Kohorten. CI – Konfidenz Intervall; ICG – Indocyanine Grün.

Das Verhältnis von aberranter Drainage bei erfolgreich Tracer-markierten PatientInnen variiert von 2.2% (Paramo et al., 2002) zu 48.7% (Ribero et al., 2022). Der zusammengefasste Schätzwert des Vorkommens aberranter Drainagewege im Kolonkarzinom sind 5.1% (2.3, 8.6). Der Zeitpunkt der Tracer Applikation, sowie der genutzte Tracer und der Applikationsort zeigten alle einen deutlich signifikanten Einfluss ($p < 0.001$) auf die Detektion von aberranten LK. Die präoperative Applikation resultierte in einer gepoolten Detektionsrate von 26.3% (11.5, 44.0) verglichen mit 2.5% (0.8, 4.7), wenn der Tracer intraoperativ appliziert wurde.

Weiterhin zeigte sich ICG deutlich den Tracern Radiokolloid und Tinte überlegen mit (18.1% (9.2, 28.7) vs. 0.0% (0.0, 1.2) vs. 2.5% (0.9, 4.7)). Die submukosale Tracer Applikation zeigte sich der subserosalen ebenfalls signifikant überlegen (18.5% (3.6, 39.7) vs. 2.0% (0.5, 4.0)).

2.3.5. INDIVIDUAL PATIENT DATA (IPD) – INDIVIDUELLE PATIENTINNEN DATEN

Alle vorhandenen IPD wurden extrahiert. Es qualifizierten initial zehn Studien mit insgesamt 210 PatientInnen hierfür, wobei drei Studien ausgeschlossen werden mussten, in einer (Ankersmit et al., 2019) wurden explizit aberrante LK nicht gesucht, genannt oder reseziert, zwei weitere, da sie bei den PatientInnen keine Angabe zur gesamten Tracer-positiven LK (Gurzu et al., 2011, Feng et al., 2021) machten.

Es konnten somit sieben Studien für die Analyse inkludiert werden (Andersen et al., 2017, Nishigori et al., 2016, Soares et al., 2019, Staniloaie et al., 2022, Ho et al., 2022, Caprioli et al., 2022, Ribero et al., 2022)

TABELLE 4. ÜBERBLICK ÜBER INDIVIDUELLE PATIENTINNENDATEN

Studie	n	%
<i>Ankersmit (Ankersmit et al., 2019)</i>	29	13.8
<i>Andersen (Andersen et al., 2017)</i>	29	13.8
<i>Feng (Feng et al., 2021)</i>	27	12.9
<i>Gurzu (Gurzu et al., 2011)</i>	15	7.1
<i>Nishigori (Nishigori et al., 2016)</i>	11	5.2
<i>Soares (Soares et al., 2019)</i>	5	2.4
<i>Staniloaie (Staniloaie et al., 2022)</i>	15	7.1
<i>Ribero (Ribero et al., 2022)</i>	39	18.6
<i>Ho (Ho et al., 2022)</i>	17	8.1
<i>Caprioli (Caprioli et al., 2022)</i>	23	11.0
Tumour Lokalisation		
<i>Rechtsseitig</i>	116	55.2
<i>Zökum</i>	31	14.8
<i>Kolon ascendens</i>	70	33.3
<i>Rechte Flexur</i>	1	0.5
<i>Kolon transversum</i>	14	6.7
<i>Linkseitig</i>	74	35.2
<i>Linke Flexur</i>	3	1.4
<i>Kolon descendens</i>	10	4.8
<i>Kolon sigmoideum</i>	61	29.0

<i>Fehlende Daten</i>	20	9.5
T-Stadium		
<i>Tis</i>	3	1.4
<i>T1</i>	12	5.7
<i>T2</i>	29	13.8
<i>T3</i>	86	41.0
<i>T4</i>	20	9.5
N-stage		
<i>N0</i>	107	51.0
<i>N1</i>	40	19.0
<i>N2</i>	20	9.5
<i>Fehlende Daten</i>	43	20.5
Resezierte Lymphknoten	24.2 (± 14.6)	
M		
<i>M0</i>	66	31.4
<i>M1</i>	2	1.0
<i>Fehlende Daten</i>	142	67.6
Zeitpunkt		
<i>Intraoperativ</i>	111	52.9
<i>Präoperativ</i>	82	39.0
<i>Fehlende Daten</i>	17	8.1
Tracer		0.0
<i>Tinte</i>	44	21.0
<i>ICG</i>	166	79.0
Tracer Applikationsort		
<i>submukosal</i>	97	46.2
<i>subserosal</i>	96	45.7
<i>Fehlende Daten</i>	17	8.1

Zahlen sind absolute Zahlen und Prozentangaben. LK-Ausbeute ist als Mean mit Standardabweichung in Klammern angegeben. ICG – Indocyanin Grün, M0 - M2 Metastasen Status, N0 - N2 Lymphknotenstatus, T1 - T4 Tumorstadium.

Rechtsseitige Kolonkarzinome wurden definiert als Tumore des Zökums bis zum proximalen Kolon transversum, linksseitige vom distalen Kolon transversum bis zum Kolon sigmoideum. Es zeigten 116 PatientInnen rechtsseitige und 74 PatientInnen linksseitige Kolonkarzinome, bei 20 PatientInnen fehlte eine Angabe zur Lokalisation. Der größte Anteil der Karzinome wurde als pT3 (41.0%) gestaged, sowie pN0 (51.0%) und ohne Metastasen (31.4%), allerdings wurde in 142 Fällen keine Angabe zur Metastasierung gemacht. Bei 111 PatientInnen (52.9%) wurde der Tracer intraoperativ appliziert, während er präoperativ bei 82 PatientInnen (39.0%) appliziert wurde, bei 17 PatientInnen (8.1%) ist der Injektionszeitpunkt unklar.

Als Tracer wurden Tinte (44 PatientInnen, 21%) und ICG (166 PatientInnen, 79%) genutzt, es wurde keine mit Radiokolloid als Tracer durchgeführte Studie mit der Möglichkeit zur Extraktion der IPD gefunden. In je ca. der Hälfte der Fälle wurde der Tracer subserosal (96 PatientInnen, 45.7%) und submukosal (97 PatientInnen, 46.2%) appliziert, wobei bei siebzehn PatientInnen (8.1%) keine Angabe zur Lokalisation gemacht wurde.

Sowohl der Applikationszeitpunkt als auch der Applikationsort korrelierten deutlich mit der Darstellung von LK als auch der Detektion von aberranten LK. Alle präoperative markierten PatientInnen erhielten eine submukosale Tracer Applikation, während die meisten intraoperativ markierten PatientInnen eine subserosale Applikation erhielten. Nur in einer Studienkohorte wurde eine intraoperative Koloskopie mit submukosaler Applikation durchgeführt, sodass der Applikationsort in der IPD nicht weiter analysiert wurde.

TABELLE 5. ADJUSTIERTE ANALYSE DER DETEKTIERTEN LYMPHKNOTEN AUS DEN INDIVIDUELLEN PATIENTINNENDATEN

	Anzahl PatientInnen	Mittelwert	Standard Abweichung	Regressionskoeffizient	95% CI	p-Wert
Zeitpunkt						
<i>Intraoperativ</i>	96	2.8	3.1	-4.488	-6.634 - -2.543	<0.001
<i>Präoperativ</i>	16	7.5	6.3			
Tracer						
<i>Tinte</i>	15	1.0	0.8	-1.699	-3.751 - 0.353	0.104
<i>ICG</i>	97	3.9	4.2			
Tumour Lokalisation						
<i>Rechtsseitig</i>	69	3.7	4.4	0.797	-0.606 - 2.200	0.263
<i>Linksseitig</i>	43	3.1	3.5			
T-Stadium						
<i>pTis – pT1 – pT2</i>	53	4.6	4.3	1.661	0.272 - 3.049	0.020
<i>pT3 – pT4</i>	59	2.5	3.6			

Fettgedruckte p-Werte zeigen eine statistische Signifikanz zwischen den Kohorten an. CI – Confidence Interval des Regressionskoeffizienten. ICG – Indocyanin Grün, T – Tumorstadium.

2.3.6. ANALYSE ZUR DETEKTION VON ABERRANTEN DRAINAGEWEGEN ABGELEITET AUS
IPD

Es konnten insgesamt 112 Datensets aus sieben Studien in die Analyse einfließen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 7 gezeigt.

Deutlich signifikant zeigte sich bei dieser Untersuchung erneut der Injektionszeitpunkt mit einer Überlegenheit der präoperativen Applikation im Vergleich zur intraoperativen Applikation zur Detektion von aberranten LK mit einem p-Wert von <0.001 und einer Odds Ratio bei einem 95% Konfidenzintervall von 0.050 [0.010-0.176].

Ebenfalls statistisch signifikant bezüglich der Detektion von aberranten LK zeigt sich der Tracer ICG gegenüber Tinte mit einem p-Wert von 0.012 und einer Odds Ratio von 0.127 [0.018-0.528].

Bei Betrachtung der Tumorlokalisierung zeigte sich kein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.212.

In der Analyse der frühen versus späten Tumorstadien im Hinblick auf den Nachweis von aberranten LK zeigte sich kein Unterschied. Im Gegenteil – mit einem p-Wert von 0.808 präsentierten sich die beiden Gruppen beinahe ausgeglichen.

TABELLE 6. ADJUSTIERTE ANALYSE BEZÜGLICH DETEKTION VON ABERRANTEN LYMPHKNOTEN ABGELEITET AUS DEN INDIVIDUELLEN PATIENTINNENDATEN

Parameter	OR [95% CI]	Regressions Koeffizient	p-Wert
Zeitpunkt			
<i>Intraoperativ vs. Präoperativ</i>	0.050 [0.010-0.176]	-2.989	<0.001
Tracer			
<i>Tinte vs. ICG</i>	0.127 [0.018-0.528]	-2.064	0.012
Tumour Lokalisation			
<i>Rechtsseitig vs. Linksseitig</i>	0.449 [0.118-1.533]	-0.801	0.212
T-Stadium			
<i>pTis, pT1, pT2 vs. pT3, T4</i>	1.163 [0.333-3.919]	0.151	0.808

Fettgedruckte p-Werte zeigen eine statistische Signifikanz zwischen den Kohorten an. CI – confidence interval, OR – odds ratio.

2.4. DISKUSSION

Der Lymphdrainage- und somit auch Metastasierungsweg kann inkonsistent mit den versorgenden Blutgefäßen verlaufen (Petz et al., 2021, Nishigori et al., 2016, Feng et al., 2021). Durch die Fähigkeit Neoangio- und Lymphangiogenese zu betreiben, verstärkt sich der Effekt des Lymphnetzes im Mesokolon und neu geformte Lymphgefäße können bestehen (Karaman and Detmar, 2014). Die Darstellung des individuellen Lymphabflusses birgt die Chance, aberrante Drainagewege darzustellen und somit die kurative chirurgische Therapie im Kolonkarzinom zu ergänzen.

Diese Metaanalyse zeigt, dass die präoperative Applikation des Tracers sowie das Darstellen der LK in frühen Tumorstadien zu höheren Raten an detektierten LK führt, während der Applikationsort keinen Einfluss hat. Für die Detektion von aberranten LK zeigen die präoperative Applikation, die Nutzung von ICG als Tracer sowie die submukosale Applikation signifikant bessere Ergebnisse.

Die erfolgreiche Darstellung des Lymphabflussgebiets bietet ein individuelles Bild der tumordrainierenden Lymphknotenstationen, insbesondere der weiter vom Tumor entfernten LK. Es zeigt sich, dass der Zeitpunkt der Tracer Applikation der stärkste Prädiktor für die Effektivität ist. Die präoperative Applikation zeigte mit 30.1% eine deutlich höhere Rate an dargestellten LK, während sie der intraoperativen Tracerapplikation lediglich bei 14.1.% lag.

Die aberrante Drainage reicht laut der Literatur von 2.2% bis 48.7% (Paramo et al., 2002, Ribero et al., 2022). Für diese hohe Streuung ist die unterschiedliche Qualität des lymphatischen Mapping verantwortlich.

Vor allem atypische Lymphabflusswege werden durch ineffektive Tracingmethoden übersehen. So hat der Injektionszeitpunkt einen großen Einfluss auf die Detektion von aberranten LK wie in dieser Meta-Analyse gezeigt werden konnte (intraoperativ vs. präoperativ: 2.5% (0.8, 4.7) vs. 26.3% (11.5, 44.0), $p < 0.001$; IPD: OR 0.050 [95% CI 0.010-0.176], $p < 0.001$). Der Zeitpunkt der Applikation war bei den meisten PatientInnen einen bis drei Tage vor der Operation. Nur in einer Studienkohorte erfolgte die Applikation gleichentags präoperativ (De Haas et al., 2012). Diese Studie konnte keine aberranten LK nachweisen, weiterhin ist sie die einzige, präoperativ-applizierende Studie die Radiokolloid als Tracer nutzte. Eine weitere Studienkohorte applizierte den Tracer gleichentags bis eine Woche präoperativ (Caprioli et al., 2022) sowie intraoperativ. In dieser Studie zeigten sich in der präoperativ applizierten Kohorte 49.12% der resezierten LK ICG-positiv während in der intraoperativen Kohorte lediglich 32.44% der LK ICG anreicherten. Hier wurde in 13/23 KK-Resektionen das Resektionsausmaß bei aberranter Drainage erweitert. Diese Daten suggerieren deutlich die Nützlichkeit des größeren Zeitintervalls zwischen Tracer-Applikation und Detektion. So kann der Tracer in weiter entfernte LK drainieren und dadurch ein adäquateres Bild des individuellen Lymphabflusses darstellen.

Bei Analyse des genutzten Tracers konnte kein signifikanter Unterschied in dem Verhältnis der dargestellten LK zu resezierten LK gezeigt werden. Dies suggeriert, dass alle untersuchten Tracer die Fähigkeit haben, das Lymphsystem zu durchlaufen und sich in LK anzureichern. Der Nachweis von aberranten LK wurde allerdings signifikant häufiger durch die Nutzung von ICG als Tracer gefunden als durch andere Tracer (Tinte vs. Radiokolloid vs. ICG: 2.5% (0.9, 4.7) vs. 0.0% (0.0, 1.2) vs. 18.1% (9.2, 28.7)), was in der Analyse der IPD bestätigt werden konnte (Tinte vs. ICG OR 0.127 [95% CI 0.018-0.528], $p = 0.012$). Diese Ergebnisse passen gut zu der Detektionsmethode: ICG kann bis 3cm durch fettiges Gewebe visualisiert werden. Um

tintengefärbte LK sicher zu identifizieren ist eine Dissektion des Mesokolons erforderlich, was in vermeintlich gesundem Mesokolon intraoperativ nicht durchgeführt wird. Keine der sechs Radiokolloid als Tracer nutzenden Studien konnte eine aberrante Drainage darstellen, was suggeriert, dass diese Methode zur LK-Detektion im Mesokolon nicht ausreichend ist.

LK und aberrante LK werden im fetthaltigen Mesokolon mit dem bloßen Auge oft übersehen. Auch nach Markierung mit Tinten-basierten Markern werden sie selten intraoperativ detektiert und oftmals erst in der pathologischen Untersuchung bei Dissektion des Mesokolons gefunden. Ebenso das Radiokolloid, das auditorisch mittels Sonden lokalisiert wird, birgt methodische Schwierigkeiten. Nach der Resektion des Präparats kann die Bauchhöhle auf verbleibende radioaktive Signale geprüft und somit aberrante LK detektiert werden. Die Effektivität der radioaktiven Tracer zur Detektion von aberranten LK zeigte sich allerdings gering 0.0% (0.0, 1.2). Bei gleichzeitiger Strahlenbelastung von OP-Personal und logistischem Aufwand der Aufbewahrung und Verabreichung der Substanzen ist eine Nutzung mit der Zielsetzung der Detektion aberranter LK, nicht zu empfehlen. ICG ist der effektivste und zu präferierende Tracer zur Detektion von aberranten LK, da nur eine geringe Tracer-Konzentration benötigt wird um im Mesokolon detektiert zu werden. Es benötigt zudem keine zusätzliche Dissektion gesunden Mesokolons und weder PatientInnen noch das OP-Personal werden Strahlenbelastung ausgesetzt.

In den vorliegenden Daten ist aus methodischen Gründen die präoperative mit der submukosalen Applikation korreliert, da in allen Fällen präoperativ die endoskopische, submukosale Applikation erfolgte, während die intraoperative Tracerapplikation in 30 von 32 Studien ausschließlich subserosal durchgeführt wurde. Eine weitere Studie nutzte submukosale sowie subserosale Applikationen intraoperativ, in diesem Studienkollektiv konnte kein

Unterschied in der Detektionsrate der LK gefunden werden. Ein strukturierter Vergleich der Applikationsorte ist somit mit der vorliegenden Datenbasis nicht ohne Bias möglich.

Auch wenn die vorliegenden Daten keinen Rückschluss auf die optimale Applikationslokalisierung innerhalb der Darmwand zulassen, verspricht die submukosale Applikation die Tracerinjektion am Ort der Entstehung eines KK. Das Adenokarzinom entsteht aus den Drüsenzellen in der Mukosa, somit könnten die tatsächlichen drainierenden LK übersehen werden, wenn der Tracer subserosal appliziert wird und der Tracer über das dort näher liegende lymphatische Netzwerk transportiert wird. Das den Dickdarm drainierende lymphatische Netzwerk wird als ein duales System von unabhängigen Netzwerken in der submukosalen Schicht sowie der muskularis Schicht der Darmwand beschrieben, welches in ein gemeinsames Netzwerk von Lymphgefäßen drainiert, die gemeinsam im Ductus thoracicus enden.

LK-Metastasen können LK okkludieren, was zu einer Umleitung des Lymphabflusses und somit zu weniger darstellbaren LK im ursprünglichen Drainagegebiet führen kann. Somit ist aufgrund der möglichen Okklusion des physiologischen Lymphnetzes auf ein vollständiges Bild des Lymphdrainageweges insbesondere bei fortgeschritteneren Tumor kein Verlass. Die Darstellung des individuellen Lymphabflusses kann allerdings dazu genutzt werden, aberrante Drainagewege zu detektieren. Keinesfalls sollte bei Nicht-Darstellbarkeit des Lymphabflusses oder nur lokalisierter Darstellung das Ausmaß der Standardresektion inklusive CME reduziert werden.

Aberrante Drainagewege basieren vermutlich auf drei Prinzipien: Normvarianten analog zur Blutversorgung, auf tumorinduzierter Lymphangiogenese sowie auf Umleitung der Lymphe bei LK-Okklusion. Die Auswertung der IPD zur Detektion von aberranten LK zeigt die deutliche Überlegenheit der präoperativen Tracerapplikation gegenüber der intraoperativen ($p = <0.001$)

sowie die Überlegenheit ICG gegenüber Tinte ($p = 0.012$). Das genaue Zeitintervall bis zur Detektion aller drainierenden LK ist nicht bekannt, da Untersuchungen zu den unterschiedlichen Drainagegeschwindigkeiten von ursprünglichen und neu gebildeten Lymphgefäßen fehlen. Diese Analyse zeigt jedoch, dass die intraoperative Applikation signifikant weniger aberrante LK detektiert und somit das Zeitintervall bis zur Detektion zu kurz ist. Die Überlegenheit des Tracers ICG beruht am ehesten auf der guten Darstellbarkeit durch das Mesokolon ohne die Notwendigkeit eine Dissektion desselben.

Vorherige Studien postulierten die Relevanz der Darstellung des Lymphabflusses insbesondere in frühen Stadien des Kolonkarzinom, um ein korrektes Staging durchzuführen (Saha et al., 2000, Sandrucci et al., 2007). In dieser Analyse konnte gezeigt werden, dass in frühen Tumorstadien (T1 – T2) signifikant mehr LK dargestellt werden konnten als in fortgeschritteneren Tumorstadien (T3 – T4) ($p = 0.020$). Gleichzeitig hatten weder die Tumorlokalisation noch das Tumorstadium einen Einfluss auf die Detektion von aberranten LK. Diese konnten in allen Lokalisationen und in allen Tumorstadien dargestellt werden.

Zu Beginn der Tracer Nutzung konzentrierten sich viele Arbeitsgruppen auf das sogenannte Ultrastaging der detektierten LK, um ein Nodalstatus im Sinne eines Sentinel LK Stagings abzubilden. Als Ultrastaging wurde die pathologische Untersuchung des Sentinel-LK unter Hinzunahme immunhistochemischer Untersuchungen sowie feinerer Schnitte zur mikroskopischen Begutachtung bezeichnet. Dies konnte sich bei geringer Sensitivität zur Detektion von nodal positiver Erkrankung nicht durchsetzen (Wood et al., 2001, Hirche et al., 2012, Bembenek et al., 2007b, Bertoglio et al., 2004, Murawa et al., 2011).

In den vergangenen 30 Jahren zeigte sich ein Wandel: als erste Methoden zur lymphatischen Darstellung beschrieben wurden, zielten diese darauf ab, das Resektionsausmaß durch Sentinel-LK Staging möglichst gering zu halten. Mit dem heutigen Wissen über das KK und die

Wichtigkeit der CME mit Lymphadenektomie wird die lymphatische Darstellung zur individuellen Erweiterung der Resektion bei aberrantem Lymphabfluss untersucht. Durch die erfolgreiche Darstellung wurden in einigen PatientInnen durch Erweiterung der Resektion bereits aberrante, nodalpositive LK reseziert (Bellido Luque et al., 2019, Chand et al., 2018, Paramo et al., 2002). Dies verspricht in Zukunft die bisher in situ verbleibenden LK-Metastasen oder Mikrometastasen bei aberranter Drainage weiter zu reduzieren und somit das tumorassoziierte Überleben weiter zu steigern.

Insbesondere bei den Karzinomen der Flexuren besteht keine Klarheit darüber, welches Resektionsausmaß das mit der geringsten Morbidität sowie längstem Rezidiv-freien Überleben ist. Durchgeführt wird die jeweils erweiterte Hemikolektomie (Schmiegel et al., 2017). Dies basiert auf dem aktuellen Verständnis des Lymphabfluss im Kolon. Mit der Möglichkeit durch präoperative ICG-Applikation den individuellen Lymphabfluss darzustellen, kann in Zukunft in klinischen Studien die ungeklärte Frage des adäquaten Resektionsausmaßes bei Flexurenkarzinomen erneut untersucht werden. Weiterhin werden zukünftige klinische Studien zeigen, ob es möglich ist durch individuell angepasste Resektionsgrenzen das Gesamtüberleben weiter zu steigern.

Verschiedene Aspekte limitieren diese Metaanalyse: es wurde eine deutliche Heterogenität in allen Analysen betreffend die Lymphknotenproportionen festgestellt, somit müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Einige Studien exkludierten die ersten getracten PatientInnen, da die eigene Lernkurve für eine Methode einkalkuliert wurde, während viele dies nicht taten oder nicht beschrieben. Weiterhin kann die Untersuchung bzgl. dargestellter LK ein Bias besitzen, da laut ESMO Guidelines ein Minimum von zwölf LK benötigt werden (Argilés et al., 2020) und es nach Auffinden dieser zwölf an der Gründlichkeit der PathologInnen liegt,

ob weitere LK beschrieben werden. Ein weiterer limitierender Faktor sind die geographisch unterschiedlichen Standards der onkologischen Resektion sowie die Weiterentwicklung der chirurgischen Technik hin zur CME in dem vergangenen Jahrzehnt.

Diese Metaanalyse fasst die aktuell bestehende Evidenz zusammen. Sie wurde nach den etablierten PRISMA (Page et al., 2021) Richtlinien durchgeführt.

3. ZUSAMMENFASSUNG

Die systematische Literaturrecherche mit Metaanalyse wurde gemäß der PRISMA-Richtlinien durchgeführt. Es wurden Tracer-markierte LK, die Gesamtzahl der resezierten LK und die Erkennungsrate einer aberranten Drainage analysiert. 58 Studien erfüllten die Einschlusskriterien, von denen 42 nach aberranter Drainage suchten. Während eine präoperative Tracerapplikation die Rate von markierten LK im Vergleich zur intraoperativen Applikation signifikant steigerte (30,1 % (15,4, 47,3) vs. 14,1 % (11,9, 16,5), $p = 0,03$), zeigte sich für den verwendeten Tracer ($p = 0,740$), sowie für den Applikationsort der submukosalen versus subserosalen Injektion (22,9 % (14,1, 33,1) vs. 14,3 % (12,1, 16,8), $p = 0,07$) kein Effekt. Die präoperative Tracer Applikation führte im Vergleich zur intraoperativen Applikation zu einer signifikant höheren Rate an markierten aberranten LK (26,3 % [95 %-KI 11,5, 44,0] vs. 2,5 % [95 %-KI 0,8, 4,7], $p < 0,001$).

Die Analyse von 112 einzelnen Patientendatensätzen aus sieben Studien ergab einen signifikanten Einfluss auf die Erkennung aberranter Drainagewege für den Injektionszeitpunkt und begünstigte die präoperative gegenüber der intraoperativen Injektion (OR 0,050 [95 %-KI 0,010–0,176], $p < 0,001$). Indocyanin Grün erwies sich als überlegener Tracer (OR 0,127 [95 %-KI 0,018–0,528], $p = 0,012$). Optimierte Techniken zur Markierung des individuellen Lymphdrainageweges führen zu einer deutlich höheren Detektion aberranten Lymphabflusses und ermöglichen so möglicherweise einen personalisierten Ansatz zur Reduktion von Lokalrezidiven.

This systematic review with meta-analysis was conducted according to PRISMA guidelines. Traced lymph nodes, total resected lymph nodes, and aberrant drainage detection rates were analyzed. 58 studies met the inclusion criteria, of which 42 searched for aberrant drainage. While a preoperative tracer injection significantly increased the traced lymph node rates compared to intraoperative tracer application (30.1% (15.4, 47.3) vs. 14.1% (11.9, 16.5), $p = 0.03$), no effect was shown for the tracer used ($p = 0.740$) or the application sites comparing submucosal and subserosal injection (22.9% (14.1, 33.1) vs. 14.3% (12.1, 16.8), $p = 0.07$). Preoperative tracer injection resulted in a significantly higher rate of detected aberrant lymph nodes compared to intraoperative injection (26.3% [95% CI 11.5, 44.0] vs. 2.5% [95% CI 0.8, 4.7], $p < 0.001$).

Analyzing 112 individual patient data sets from seven studies revealed a significant impact on aberrant drainage detection for injection timing, favoring preoperative over intraoperative injection (OR 0.050 [95%CI 0.010-0.176], $p < 0.001$) while ICG presented itself as the superior tracer (OR 0.127 [95%CI 0.018-0.528], $p = 0.012$). Optimized lymphatic mapping techniques result in significantly higher detection of aberrant lymphatic drainage patterns and thus enable a personalized approach, possibly reducing local recurrence in future.

4. QUELLENVERZEICHNIS

- ALBAYRAK, Y., OREN, D., GÜNDOĞDU, C. & KURT, A. 2011. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer: study of 38 cases. *Turk J Gastroenterol*, 22, 286-92.
- ALBERT, U.-S., SCHREER, I., DEGENHARDT, F., ENGEL, J., HAHN, M., HEYWANG-KÖBRUNNER, S., HÖLZEL, D., KATALINIC, A., MÜLLER-SCHIMPFL, M. & ARBEITSGRUPPE DER STUFE-3-LEITLINIE, M. 2019. S3-Leitlinie Mammakarzinom: Aktuelles zur Früherkennung und zum Mammographie-Screening. *Der Radiologe*, 59, 13-18.
- ALHASSAN, N., LIBERMAN, A. S., CHARLEBOIS, P., STEIN, B. L., FELDMAN, L. S., FRIED, G. M., MUELLER, C. L. & LEE, L. 2019. Lymphatic mapping for colon cancer using indocyanine green fluorescence imaging: Early single centre experience. *Surgical Endoscopy*, 33(Supplement 1), S62.
- ANDERSEN, H. S., BENNEDSEN, A. L. B., BURGDFORF, S. K., ERIKSEN, J. R., EIHOLM, S., TOXVÆRD, A., RIIS, L. B., ROSENBERG, J. & GÖGENUR, I. 2017. In vivo and ex vivo sentinel node mapping does not identify the same lymph nodes in colon cancer. *Int J Colorectal Dis*, 32, 983-990.
- ANKERSMIT, M., BONJER, H. J., HANNINK, G., SCHOONMADE, L. J., VAN DER PAS, M. & MEIJERINK, W. 2019. Near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node identification in colon cancer: a prospective single-center study and systematic review with meta-analysis. *Tech Coloproctol*, 23, 1113-1126.
- ARGILÉS, TABERNERO, LABIANCA, HOCHHAUSER, SALAZAR, IVESON, LAURENT-PUIG, QUIRKE, YOSHINO, TAIEB, MARTINELLI & ARNOLD 2020. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol*.
- BELLIDO LUQUE, J., CORNEJO, I., BELLIDO, A., TEJADA, A., SUAREZ, J. M., GOMEZ, J., SANCHEZ-MATAMOROS MARTIN, I., OLIVA MOMPEAN, F. & NOGALES MUNOZ, A. 2019. Assessment of anomalous lymphatic drainage with linfography guided by indocyanine green in the right colon carcinoma. *Surgical Endoscopy*, 33(2 Supplement), S680.
- BEMBENEK, A. E., ROSENBERG, R., WAGLER, E., GRETSCHEL, S., SENDLER, A., SIEWERT, J. R., NAHRIG, J., WITZIGMANN, H., HAUSS, J., KNORR, C., DIMMLER, A., GRONE, J., BUHR, H. J., HAIER, J., HERBST, H., TEPEL, J., SIPHOS, B., KLEESPIES, A., KOENIGSRAINER, A., STOECKLEIN, N. H., HORSTMANN, O., GRUTZMANN, R., IMDAHL, A., SVOBODA, D., WITTEKIND, C., SCHNEIDER, W., WERNECKE, K. D. & SCHLAG, P. M. 2007a. Sentinel lymph node biopsy in colon cancer: A prospective multicenter trial. *Annals of Surgery*, 245(6), 858-863.
- BEMBENEK, A. E., ROSENBERG, R., WAGLER, E., GRETSCHEL, S., SENDLER, A., SIEWERT, J. R., NÄHRIG, J., WITZIGMANN, H., HAUSS, J., KNORR, C., DIMMLER, A., GRÖNE, J., BUHR, H. J., HAIER, J., HERBST, H., TEPEL, J., SIPHOS, B., KLEESPIES, A., KOENIGSRAINER, A., STOECKLEIN, N. H., HORSTMANN, O., GRÜTZMANN, R., IMDAHL, A., SVOBODA, D., WITTEKIND, C., SCHNEIDER, W., WERNECKE, K. D. & SCHLAG, P. M. 2007b. Sentinel lymph node biopsy in colon cancer: a prospective multicenter trial. *Ann Surg*, 245, 858-63.
- BENDAVID, Y., LATULIPPE, J. F., YOUNAN, R. J., LECLERC, Y. E., DUBE, S., HEYEN, F., MORIN, M., GIRARD, R., BASTIEN, E., FERREIRA, J., CERINO, M. & DUBE, P. 2002. Phase I study on sentinel lymph node mapping in colon cancer: A preliminary report. *Journal of Surgical Oncology*, 79(2), 81-84.
- BERNIER-LATMANI, J. & PETROVA, T. V. 2017. Intestinal lymphatic vasculature: structure, mechanisms and functions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 14, 510-526.
- BERTAGNOLLI, M., MIEDEMA, B., REDSTON, M., DOWELL, J., NIEDZWIECKI, D., FLESHMAN, J., BEM, J., MAYER, R., ZINNER, M. & COMPTON, C. 2004. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg*, 240, 624-8; discussion 628.
- BERTOGLIO, S., SANDRUCCI, S., PERCIVALE, P., GOSS, M., GIPPONI, M., MORESCO, L., MUSSA, B. & MUSSA, A. 2004. Prognostic value of sentinel lymph node biopsy in the pathologic staging of colorectal cancer patients. *J Surg Oncol*, 85, 166-70.
- BIANCHI, P. P., CERIANI, C., ROTTOLI, M., TORZILLI, G., RONCALLI, M., SPINELLI, A. & MONTORSI, M. 2007. Laparoscopic lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in colon cancer: technical aspects and preliminary results. *Surg Endosc*, 21, 1567-71.
- BIANCHI, P. P., PETZ, W. & CASALI, L. 2011. Laparoscopic lymphatic roadmapping with blue dye and radioisotope in colon cancer. *Colorectal Disease*, 13(SUPPL. 7), 67-69.

- CAPRIOLI, M., GAROSIO, I., BOTTERI, E., VETTORETTO, N., MOLteni, B., MOLFINO, S., YIU, D., PORTOLANI, N. & BAIOCCHI, G. L. 2022. Fluorescence-guided nodal navigation during colectomy for colorectal cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 31, 879-886.
- CARRARA, A., MOTTER, M., AMABILE, D., PELLECCIA, L., MOSCATELLI, P., PERTILE, R., BARBARESCHI, M., DECARLI, N. L., FERRARI, M. & TIRONE, G. 2020. Predictive value of the sentinel lymph node procedure in the staging of non-metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 35, 1921-1928.
- CHAN, S. H., NG, C. & LOOI, L. M. 2008. Intraoperative methylene blue sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *ANZ J Surg*, 78, 775-9.
- CHAND, M., KELLER, D. S., JOSHI, H. M., DEVOTO, L., RODRIGUEZ-JUSTO, M. & COHEN, R. 2018. Feasibility of fluorescence lymph node imaging in colon cancer: FLICC. *Tech Coloproctol*, 22, 271-277.
- CHANG, G. J., RODRIGUEZ-BIGAS, M. A., SKIBBER, J. M. & MOYER, V. A. 2007. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 99, 433-41.
- CLARK, J. M., SANDERS, S., CARTER, M., HONEYMAN, D., CLEO, G., AULD, Y., BOOTH, D., CONDRON, P., DALAIS, C., BATEUP, S., LINTHWAITE, B., MAY, N., MUNN, J., RAMSAY, L., RICKETT, K., RUTTER, C., SMITH, A., SONDERGELD, P., WALLIN, M., JONES, M. & BELLER, E. 2020. Improving the translation of search strategies using the Polyglot Search Translator: a randomized controlled trial. *J Med Libr Assoc*, 108, 195-207.
- COVARELLI, P., CRISTOFANI, R., BOSELLI, C., SERVOLI, A., BURATTINI, M. F., BADOLATO, M., CINI, C., FINOCCHI, L. & NOYA, G. 2007. Preliminary study on radioguided sentinel node identification in colon cancer. *Am Surg*, 73, 222-6.
- CURRIE, A. C., BRIGIC, A., THOMAS-GIBSON, S., SUZUKI, N., MOORGHEN, M., JENKINS, J. T., FAIZ, O. D. & KENNEDY, R. H. 2017. A pilot study to assess near infrared laparoscopy with indocyanine green (ICG) for intraoperative sentinel lymph node mapping in early colon cancer. *Eur J Surg Oncol*, 43, 2044-2051.
- DAHL, K., WESTLIN, J., KRAAZ, W., WINQVIST, O., BERGKVIST, L. & THÖRN, M. 2005. Identification of sentinel nodes in patients with colon cancer. *Eur J Surg Oncol*, 31, 381-5.
- DE HAAS, R. J., WICHERTS, D. A., HOBELINK, M. G. G., VAN DIEST, P. J., VLEGGAAR, F. P., BOREL RINKES, I. H. M. & VAN HILLEGERSBERG, R. 2012. Sentinel lymph node mapping in colon cancer using radiocolloid as a single tracer: A feasibility study. *Nuclear Medicine Communications*, 33(8), 832-837.
- ESSER, S., REILLY, W. T., RILEY, L. B., EYVAZZADEH, C. & ARCONA, S. 2001. The role of sentinel lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 44, 850-4; discussion 854.
- FAERDEN, A. E., SJO, O., ANDERSEN, S. N., HAUGLANN, B., NAZIR, N., GRAVEDAUG, B., MOBERG, I., SVINLAND, A., NESBAKKEN, A. & BAKKA, A. 2008. Sentinel node mapping does not improve staging of lymph node metastasis in colonic cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 51, 891-896.
- FENG, X., LI, H., LU, X., YI, X., WAN, J., LIAO, W., WANG, J., KE, Y., TAN, P., CHEN, J., LIU, T., HONG, X. & DIAO, D. 2021. Regional lymph nodes distribution pattern in central area of right-sided colon cancer: In-vivo detection and the update on the clinical exploration. *American Journal of Cancer Research*, 11(5), 2095-2105.
- GOLIGHER, J. C. 1984. Incidence and pathology of carcinoma of the colon and rectum. *Surgery of the anus, rectum and colon. Ballière Tindall: London.*, 445.
- GOO, J. J., RYU, D. G., KIM, H. W., PARK, S. B., KANG, D. H., CHOI, C. W., KIM, S. J., NAM, H. S., KIM, H. S., SON, G. M. & PARK, B. S. 2019. Efficacy of preoperative colonoscopic tattooing with indocyanine green on lymph node harvest and factors associated with inadequate lymph node harvest in colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*, 54, 666-672.
- GUNDOGDU, R., COLAK, T., TURKMENOGLU, O., SOZUTEK, A. & SERINSOZ, E. 2020. Sentinel lymph node mapping in colon cancer patients: Does make a sense? *Turkish Journal of Colorectal Disease*, 30(1), 21-26.
- GURZU, S., JUNG, I., BARA, T., BARA, T., JR., SZENTIRMAY, Z., AZAMFIREI, L., TÓTH, E., TURCU, M. & EGYED-ZSIGMOND, E. 2011. Practical value of the complex analysis of sentinel lymph nodes in colorectal carcinomas. *Rom J Morphol Embryol*, 52, 593-8.
- HIRAKAWA, S., KODAMA, S., KUNSTFELD, R., KAJIYA, K., BROWN, L. F. & DETMAR, M. 2005. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *J Exp Med*, 201, 1089-99.
- HIRCHE, C., MOHR, Z., KNEIF, S., DONIGA, S., MURAWA, D., STRIK, M. & HUNERBEIN, M. 2012. Ultrastaging of colon cancer by sentinel node biopsy using fluorescence navigation with indocyanine green. *Int J Colorectal Dis*, 27, 319-24.
- HO, M. F., FUTABA, K., MAK, T. W. C. & NG, S. S. M. 2022. Personalized laparoscopic resection of colon cancer with the use of indocyanine green lymph node mapping: Technical and clinical outcomes. *Asian journal of endoscopic surgery*, 15, 563-568.

- HOHENBERGER, W., WEBER, K., MATZEL, K., PAPADOPOULOS, T. & MERKEL, S. 2009. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis*, 11, 354-64; discussion 364-5.
- INNOVATION, V. H. 2021. Covidence systematic review software. Melbourne, Australia.
- KAKIZOE, M., WATANABE, J., SUWA, Y., NAKAGAWA, K., SUWA, H., OZAWA, M., ISHIBE, A., MASUI, H. & NAGAHORI, K. 2021. The histopathological evaluation based on the indocyanine green fluorescence imaging of regional lymph node metastasis of splenic flexural colon cancer by near-infrared observation. *Int J Colorectal Dis*, 36, 717-723.
- KARAMAN, S. & DETMAR, M. 2014. Mechanisms of lymphatic metastasis. *J Clin Invest*, 124, 922-8.
- KELDER, W., BRAAT, A. E., KARRENBELD, A., GROND, J. A. K., DE VRIES, J. E., OOSTERHUIS, J. W. A., BAAS, P. C. & PLUKKER, J. T. M. 2007. The sentinel node procedure in colon carcinoma: A multi-centre study in The Netherlands. *International Journal of Colorectal Disease*, 22(12), 1509-1514.
- KINOSHITA, H., KAWADA, K., ITATANI, Y., OKAMURA, R., OSHIMA, N., OKADA, T., HIDA, K. & OBAMA, K. 2023. Timing of real-time indocyanine green fluorescence visualization for lymph node dissection during laparoscopic colon cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg*, 408, 38.
- KOLEV, N., IVANOV, K., IGNATOV, V., DELIŠKI, T., TEMELKOV, T. & MADZHOV, R. 2006. Sentinel lymph node mapping in patients with colorectal cancer. *Khirurgiia (Sofia)*, 27-30.
- LASSER, P., CÔTÉ, J. F., SABOURIN, J. C., BOIGE, V., ELIAS, D., DUVILLARD, P. & POCARD, M. 2003. Is sentinel lymph node mapping relevant for colon cancer?: a feasibility study. *Ann Chir*, 128, 433-7.
- LEITLINIENPROGRAMM-ONKOLOGIE 2020. S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 18.
- LIBERATI, A., ALTMAN, D. G., TETZLAFF, J., MULROW, C., GÖTZSCHE, P. C., IOANNIDIS, J. P., CLARKE, M., DEVEREAUX, P. J., KLEIJNEN, J. & MOHER, D. 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*, 6, e1000100.
- LIM, S. J., FEIG, B. W., WANG, H., HUNT, K. K., RODRIGUEZ-BIGAS, M. A., SKIBBER, J. M., ELLIS, V., CLEARY, K. & CHANG, G. J. 2008. Sentinel lymph node evaluation does not improve staging accuracy in colon cancer. *Ann Surg Oncol*, 15, 46-51.
- LUCAS, K. & GRASS, J.-K. 2021. Lymphatic mapping in colon cancer depending on injection time and tracing agent: a systematic review and meta-analysis. 19/08/2021 ed. <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>: PROSPERO.
- LUCAS, K., MELLING, N., GIANNOU, A. D., REEH, M., MANN, O., HACKERT, T., IZBICKI, J. R., PEREZ, D. & GRASS, J. K. 2023. Lymphatic Mapping in Colon Cancer Depending on Injection Time and Tracing Agent: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Designed Studies. *Cancers (Basel)*, 15.
- MALAKORN, S., OUCHI, A., HU, C. Y., SANDHU, L., DASARI, A., YOU, Y. N., KOPETZ, E. S., ELLIS, L. M. & CHANG, G. J. 2021. Tumor Sidedness, Recurrence, and Survival After Curative Resection of Localized Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 20, e53-e60.
- MERRIE, A. E., VAN RIJ, A. M., PHILLIPS, L. V., ROSSAAK, J. I., YUN, K. & MCCALL, J. L. 2001. Diagnostic use of the sentinel node in colon cancer. *Dis Colon Rectum*, 44, 410-7.
- MILLER, M. J., MCDOLE, J. R. & NEWBERRY, R. D. 2010. Microanatomy of the intestinal lymphatic system. *Ann N Y Acad Sci*, 1207 Suppl 1, E21-8.
- MURAWA, D., NOWACZYK, P., HÜNERBEIN, M., POŁOM, K., FILAS, V., BRĘBOROWICZ, J. & MURAWA, P. 2011. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in colon cancer-the results of prospective, single-centre feasibility study with implementation of immunohistochemical staining. *Int J Colorectal Dis*, 26, 897-902.
- NAGATA, K., ENDO, S., HIDA, E., TANAKA, J., KUDO, S. E. & SHIOKAWA, A. 2006. Laparoscopic sentinel node mapping for colorectal cancer using infrared ray laparoscopy. *Anticancer Res*, 26, 2307-11.
- NISHIGORI, N., KOYAMA, F., NAKAGAWA, T., NAKAMURA, S., UEDA, T., INOUE, T., KAWASAKI, K., OBARA, S., NAKAMOTO, T., FUJII, H. & NAKAJIMA, Y. 2016. Visualization of Lymph/Blood Flow in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery by ICG Fluorescence Imaging (Lap-IGFI). *Ann Surg Oncol*, 23 Suppl 2, S266-74.
- OH, S. Y., KIM, D. Y., KIM, Y. B. & SUH, K. W. 2014. Clinical application of sentinel lymph node mapping in colon cancer: in vivo vs. ex vivo techniques. *Annals of surgical treatment and research*, 87, 118-122.
- PAGE, M. J., MCKENZIE, J. E., BOSSUYT, P. M., BOUTRON, I., HOFFMANN, T. C., MULROW, C. D., SHAMSEER, L., TETZLAFF, J. M., AKL, E. A., BRENNAN, S. E., CHOU, R., GLANVILLE, J., GRIMSHAW, J. M., HRÓBJARTSSON, A., LALU, M. M., LI, T., LODER, E. W., MAYO-WILSON, E., MCDONALD, S., MCGUINNESS, L. A., STEWART, L. A., THOMAS, J., TRICCO, A. C., WELCH, V. A., WHITING, P. & MOHER, D. 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372, n71.

- PARAMO, J. C., SUMMERALL, J., POPPITI, R. & MESKO, T. W. 2002. Validation of sentinel node mapping in patients with colon cancer. *Ann Surg Oncol*, 9, 550-4.
- PARK, J. S., CHANG, I. T., PARK, S. J., KIM, B. G., CHOI, Y. S., CHA, S. J., PARK, E. S. & KWON, G. Y. 2009. Comparison of ex vivo and in vivo injection of blue dye in sentinel lymph node mapping for colorectal cancer. *World J Surg*, 33, 539-46.
- PARK, S., PARK, J., KIM, H. & CHOI, G. 2018. Indocyanine green visualization of lymph nodes during laparoscopic right hemicolectomy could achieve more radical D3 lymph node dissection of advanced right-sided colon cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*, 61(5), e269-e270.
- PATTEN, L. C., BERGER, D. H., RODRIGUEZ-BIGAS, M., MANSFIELD, P., DELPASSAND, E., CLEARY, K. R., FAGAN, S. P., CURLEY, S. A., HUNT, K. K. & FEIG, B. W. 2004. A Prospective Evaluation of Radiocolloid and Immunohistochemical Staining in Colon Carcinoma Lymphatic Mapping. *Cancer*, 100(10), 2104-2109.
- PETZ, W., BERTANI, E., BORIN, S., FIORI, G., RIBERO, D. & SPINOGLIO, G. 2021. Fluorescence-guided D3 lymphadenectomy in robotic right colectomy with complete mesocolic excision. *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*, 17.
- READ, T. E., FLESHMAN, J. W. & CAUSHAJ, P. F. 2005. Sentinel lymph node mapping for adenocarcinoma of the colon does not improve staging accuracy. *Diseases of the colon and rectum*, 48(1), 80-85.
- RETTNER, S. M., HERRMANN, G. & SCHIEDECK, T. H. 2011. Clinical value of sentinel node mapping in carcinoma of the colon. *Colorectal Dis*, 13, 855-9.
- RIBERO, D., MENTO, F., SEGA, V., LO CONTE, D., MELLANO, A. & SPINOGLIO, G. 2022. ICG-Guided Lymphadenectomy during Surgery for Colon and Rectal Cancer-Interim Analysis of the GREENLIGHT Trial. *Biomedicines*, 10.
- SAHA, S., SEHGAL, R., PATEL, M., DOAN, K., DAN, A., BILCHIK, A., BEUTLER, T., WIESE, D., BASSILY, N. & YEE, C. 2006. A multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications for nodal staging and recurrence. *Am J Surg*, 191, 305-10.
- SAHA, S., WIESE, D., BADIN, J., BEUTLER, T., NORA, D., GANATRA, B. K., DESAI, D., KAUSHAL, S., NAGARAJU, M., ARORA, M. & SINGH, T. 2000. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol*, 7, 120-4.
- SANDRUCCI, S., MUSSA, B., GOSS, M., MISTRANGELO, M., SATOLLI, M. A., SAPINO, A., BELLO, M., BISI, G. & MUSSA, A. 2007. Lymphoscintigraphic localization of sentinel node in early colorectal cancer: Results of a monocentric study. *Journal of Surgical Oncology*, 96, 464-469.
- SCHMIEGEL, W., BUCHBERGER, B., FOLLMANN, M., GRAEVEN, U., HEINEMANN, V., LANGER, T., NOTHACKER, M., PORSCHEN, R., RÖDEL, C., RÖSCH, T., SCHMITT, W., WESSELMANN, S. & POX, C. 2017. S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom. *Z Gastroenterol*, 55, 1344-1498.
- SCHÜNKE, M. S., ERIK; SCHUMACHER, UDO 2012. *Prometheus LernAtlas der Anatomie Innere Organe*, Die Deutsche Bibliothek, Thieme.
- SERRANO DEL MORAL, A., PEREZ VIEJO, E., CASTANO PASCUAL, A., LLORENTE HERRERO, E., RODRIGUEZ CARAVACA, G., DURAN POVEDA, M. & PEREIRA PEREZ, F. 2021a. Usefulness of histological superstudy of sentinel node detected with radioisotope in colon cancer. *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*.
- SERRANO DEL MORAL, Á., PÉREZ VIEJO, E., CASTAÑO PASCUAL, Á., LLORENTE HERRERO, E., RODRÍGUEZ CARAVACA, G., DURAN POVEDA, M. & PEREIRA PÉREZ, F. 2021b. Usefulness of histological superstudy of sentinel lymph nodes detected with radioisotopes in colon cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*, 40, 358-366.
- SOARES, A. S., LOVAT, L. B. & CHAND, M. 2019. Intracorporeal lymph node mapping in colon cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*, 45, 2316-2318.
- STANILOAIE, D., BUDIN, C., VASILE, D., IANCU, G., ILCO, A., VOICULESCU, D. I., TRANDAFIR, A. F., AMMAR, T., SULIMAN, E., SULIMAN, E., DRAGOS, D. & TANASESCU, M.-D. 2022. Role of methylene blue in detecting the sentinel lymph node in colorectal cancer: In vivo vs. ex vivo technique. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23.
- SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. & BRAY, F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71, 209-249.
- TAN, K. Y., KAWAMURA, Y. J., MIZOKAMI, K., SASAKI, J., TSUJINAKA, S., MAEDA, T., NOBUKI, M. & KONISHI, F. 2010. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Dis*, 12, 44-7.
- TANG, L., SUN, L., ZHAO, P. & KONG, D. 2019. Effect of activated carbon nanoparticles on lymph node harvest in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis*, 21, 427-431.

- TERWISSCHA VAN SCHELTINGA, S. E., DEN BOER, F. C., PIJERS, R., MEYER, G. A., ENGEL, A. F., SILVIS, R., MEIJER, S. & VAN DER SIJJP, J. R. 2006. Sentinel node staging in colon carcinoma: value of sentinel lymph node biopsy with radiocolloid and blue staining. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 153-7.
- THOMAS, K. A., LECHNER, J., SHEN, P., WATERS, G. S., GEISINGER, K. R. & LEVINE, E. A. 2006. Use of sentinel node mapping for cancer of the colon: "To map or not to map". *American Surgeon*, 72, 606-611.
- TOYOTA, S., OHTA, H. & ANAZAWA, S. 1995. Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. *Dis Colon Rectum*, 38, 705-11.
- TUECH, J. J., PESSAUX, P., DI FIORE, F., NITU, V., LEFEBURE, B., COLSON, A. & MICHOT, F. 2006. Sentinel node mapping in colon carcinoma: in-vivo versus ex-vivo approach. *Eur J Surg Oncol*, 32, 158-61.
- UNTHANK, J. L. & BOHLEN, H. G. 1988. Lymphatic pathways and role of valves in lymph propulsion from small intestine. *Am J Physiol*, 254, G389-98.
- USHIJIMA, H., KAWAMURA, J., UEDA, K., YANE, Y., YOSHIOKA, Y., DAITO, K., TOKORO, T., HIDA, J. I. & OKUNO, K. 2020. Visualization of lymphatic flow in laparoscopic colon cancer surgery using indocyanine green fluorescence imaging. *Sci Rep*, 10, 14274.
- VIEHL, C. T., GULLER, U., LANGER, I., LAFFER, U., OERTLI, D. & ZUBER, M. 2013. Factors influencing the success of in vivo sentinel lymph node procedure in colon cancer patients: Swiss prospective, multicenter study sentinel lymph node procedure in colon cancer. *World J Surg*, 37, 873-7.
- VÎLCEA, I. D., VASILE, I., MIREA, C. S., MEȘINĂ, C., ENACHE, S. D., TENOVICI, M., MOGOANTĂ, S. & GHIȚĂ, C. 2011. Sentinel lymph node study in colorectal cancer using serial sectioning and Hematoxylin-Eosin staining: importance and limitations. *Rom J Morphol Embryol*, 52, 379-83.
- WEST, N. P., HOHENBERGER, W., WEBER, K., PERRAKIS, A., FINAN, P. J. & QUIRKE, P. 2010. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol*, 28, 272-8.
- WHITING, P. F., RUTJES, A. W., WESTWOOD, M. E., MALLETT, S., DEEKS, J. J., REITSMA, J. B., LEEFLANG, M. M., STERNE, J. A. & BOSSUYT, P. M. 2011. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*, 155, 529-36.
- WOOD, T. F., SPIRT, M., RANGEL, D., SHEN, P., TSIOLIAS, G. J., MORTON, D. L. & BILCHIK, A. J. 2001. Lymphatic mapping improves staging during laparoscopic colectomy for cancer. *Surg Endosc*, 15, 715-9.
- ZIELINSKI, J., JAWORSKI, R., KABATA, P., RZEPKO, R., KRUSZEWSKI, W. J. & JASKIEWICZ, J. 2011. Sentinel lymph node in colorectal cancer - 5 years follow up. *Central European Journal of Medicine*, 6(3), 271-278.

5. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CEA	Carcinoembryonic antigen
CI	Konfidenzintervall
CME	Complete Mesocolic Excision
ICG	Indocyanin Gün
i-FOBT	immunologischer fäkaler Okkultbluttest
IO	Intraoperativ
IPD	Individual Patient Data
J.-K.G.	Julia-Kristin Graß
K.L.	Katharina Lucas
LK	Lymphknoten
MC	Multizentrische Studie
OR	Odds Ratio
PO	Präoperativ
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International prospective register of systematic reviews
QUADAS-2	A quality assessment tool for diagnostic accuracy studies
RC	Radiokolloid
SC	Monozentrische Studie
SM	Submukosal
SS	Subserosal
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
UICC	Unité Internationale Contre le Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

6. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Markierung im Kolonkarzinom

Abbildung 2: PRISMA 2020 Flowchart der Studienselektion

Abbildung 3: Verhältnis von markierten Lymphknoten aus allen resezierten Lymphknoten abhängig vom Tracer Applikationszeitpunkt

Abbildung 4: Verhältnis von markierten Lymphknoten aus allen resezierten Lymphknoten abhängig von dem genutzten Tracer

Abbildung 5: Verhältnis von markierten Lymphknoten aus allen resezierten Lymphknoten abhängig vom Tracer Applikationsort

Tabelle 1: Stadieneinteilung der UICC-Tumorstadien des Kolonkarzinom

Tabelle 2: Qualitätsbeurteilung der Studien mittels QUADAS - 2

Tabelle 3: Charakteristika der Studien

Tabelle 4: Detektionsrate von aberranten Lymphknoten durch Tracer Applikation

Tabelle 5: Überblick über individuelle PatientInnen Daten

Tabelle 6: Adjustierte Analyse der detektierten Lymphknoten aus den Individuellen PatientInnen Daten

Tabelle 7: Adjustierte Analyse bezüglich Detektion von aberranten Lymphknoten abgeleitet aus den Individuellen PatientInnen Daten

7. DANKSAGUNG

Ich danke Prof. Dr. Daniel Perez für die Überlassung des Themas, die Ermutigung zur Ausarbeitung dieser Arbeit und seine Unterstützung. Weiterhin möchte ich ihm als Mentor danken, der mir immer wieder mit ehrlichem und ermutigendem Rat bezüglich meines Werdegangs zur Seite steht.

Ich danke Dr. Julia-Kristin Graß für die außerordentlich gute und zuverlässige Betreuung, für die Geduld und die stets unmittelbaren Antworten auf Fragen. Ihre rationale Gründlichkeit sowie das kontinuierliche Aufzeigen der nächsten Schritte, gemeinsam mit einer menschlich unschätzbar guten Betreuung haben diese Arbeit möglich gemacht.

Weiterhin möchte ich meinen Eltern Dr. Sabine Rebstock und Dr. Kurt Lucas danken, dass sie mir Studium und Promotion ermöglicht haben und mich über Jahre darin bestärkt haben, zu machen, was ich für sinnvoll erachte.

Ich danke Corinne LeReun für die Unterstützung in der statistischen Auswertung, die vielen Telefonate und ihre gründliche Arbeit.

Ich danke Norbert Sunderbrink für seine Unterstützung bei der Erarbeitung der Literaturrecherche.

Ich danke Merle Busch für die Anfertigung der schematischen Darstellung der Markierung von Lymphknoten.

8. LEBENSLAUF

Schulische Laufbahn:

2000 - 2010	Besuch der Albert-Schweitzer-Schule, Hamburg, Deutschland
2010 - 2011	Auslandsjahr in Nova Scotia, Kanada, Besuch der High School Cobequid Educational Centre
2011 - 2013	Besuch der Oberstufe am Gymnasium Grootmoor, Hamburg, Deutschland

Universitäre Laufbahn:

2014 – 2021	Studium der Humanmedizin an der Universität Witten/Herdecke, Deutschland
Ab Oktober 2019	Stipendiatin des Deutschlandstipendiums
April 2020	2. Staatsexamen (Note: 3; 80. Perzentil)
Mai 2021	3. Staatsexamen (Note: 2), Arztdiplom

Nach dem Studium:

Mai 2021 – dato	Promotionsstudentin am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf in der Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
Jun. 2021 – Dez. 2021	Assistenzärztin in Teilzeit in der Hafenpraxis Dr. Schlaich & Dr. Beyer Innere Medizin – Arbeitsmedizin – Schifffahrtsmedizin, Hamburg, Deutschland
Jan. 2022 – dato (29.02.2025)	Assistenzärztin in der Viszeral-, Thorax-, Gefäßchirurgie und Angiologie am Stadtspital Zürich Triemli, unter Prof. Dr. Markus Weber
Sept. 2022	Kurzvortrag „Lymphatic mapping in colon cancer depending on injection time: a systematic review and meta-analysis of prospective designed studies“ Kongress Viszeralmedizin 2022 Hamburg, Deutschland

Chirurgisches Basisexamen: Bestanden Nov. 2023; 109/142 Punkte

Publikationen: Procedural aspects of COVID-19 vaccinations for seafarers on ocean-going vessels. Int Marit Health. 2021, Schlaich CC, Lucas K, Sydow S, Beyer E, Faesecke KP. doi: 10.5603/MH.2021.0034

Lymphatic Mapping in Colon Cancer Depending on Injection Time and Tracing Agent: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Designed Studies. Cancers (Basel). 2023 Jun 15
Lucas K, Melling N, Giannou AD, Reeh M, Mann O, Hackert T, Izbicki JR, Perez D, Grass JK. doi: 10.3390/cancers15123196

9. ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS AN DER PUBLIKATION

Die Publikation wurde in geteilter Erstautorenschaft veröffentlicht.

Lucas K, Melling N, Giannou AD, Reeh M, Mann O, Hackert T, Izbicki JR, Perez D, Grass JK. Lymphatic Mapping in Colon Cancer Depending on Injection Time and Tracing Agent: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Designed Studies. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 15;15(12):3196. doi: 10.3390/cancers15123196. PMID: 37370806; PMCID: PMC10296374.

In der Konzeptionierung und im Herausarbeiten der untersuchten Fragestellung lag der Eigenanteil in dem Vorschlag zum Fokus auf das Kolonkarzinom und Exklusion des Rektumkarzinoms.

In der Umsetzung war die Literaturrecherche inklusive Erstellung einer Suchstrategie, Entscheid welche Datenbanken durchsucht werden sowie Title, Abstract und Volltextsuche Eigenanteil. Teile des Screenings wurden ebenfalls von J.-K.G. durchgeführt.

Weiterer Eigenanteil bestand in der Datenextraktion aller analysierten Daten und deren Wertung.

In der Analyse besteht der Eigenanteil aus der Auswahl der zu berechnenden Outcomes, Auswahl der Parameter sowie Wertung dieser für die Publikation. Zur Unterstützung bei der statistischen Analyse wurde Corinne LeReun, Senior Biostatistician beauftragt.

Die Publikation entstand in enger Zusammenarbeit und zu gleichen Anteilen durch J.-K.G. und mich, sowie kritischer Supervision der weiteren Co-Autoren.

10. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: 