

---

Aus der Abteilung für Thoraxchirurgie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München und  
der Klinik für Thoraxchirurgie der  
Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Rudolf Hatz, FACS



**Stellenwert der klinischen Prädiktoren in der  
Risikostratifizierung der Patienten mit nicht-malignen  
und malignen Lungenerkrankungen**

Kumulative Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Lehrbefugnis  
(*venia legendi*)  
für das Fach Thoraxchirurgie

vorgelegt von  
Dr. Dr. med. Mircea-Gabriel Stoleriu  
(2024)

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

**Fachmentorat:** Prof. Dr. Dr. med. Rudolf Hatz  
Prof. Dr. med. Jürgen Behr  
Prof. Dr. Dr. med. Nikolaus Kneidinger

**Dekan:** Prof. Dr. med. Thomas Gudermann



**Für meine liebe Frau**

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Inhaltverzeichnis .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>1. Einleitung.....</b>   | <b>5</b>  |
| 1.1 Auswirkungen der SARS-COV-2 Pandemie in der Thoraxchirurgie... 5  |           |
| 1.2 Primäre Lungentumoren .....   | 6         |
| 1.3 Sekundäre Lungentumoren.....  | 8         |
| 1.4 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung .....  | 9         |
| <br>  |           |
| <b>2. Zielsetzung .....</b>   | <b>11</b> |
| 2.1 Fragestellungen der zur Habilitationsschrift zusammengefassten<br>Publikationen .....   | 13        |
| 2.2 Verzeichnis der zur Habilitationsschrift zugehörigen<br>Originalpublikationen.....  | 13        |
| <br>  |           |
| <b>3. Materialien und Methoden.....</b>   | <b>16</b> |
| 3.1 Studienpopulationen, Einschluss- und Ausschlusskriterien der zur<br>Habilitationsschrift zugehörigen Publikationen.....   | 16        |
| <br>  |           |
| <b>4. Eigene Arbeiten: Ergebnisse und Diskussion.....</b>   | <b>19</b> |
| 4.1 Die Analyse der klinischen Prädiktoren für ein schlechtes Outcome<br>bei Patienten mit operationsbedürftigen Lungenerkrankungen<br>während der Coronapandemie.....        | 20        |
| 4.2 Die Analyse der klinischen Prädiktoren für ein schlechtes Outcome<br>bei Patienten mit nicht-operationsbedürftigen Lungenerkrankungen<br>während der Coronapandemie ..... | 29        |
| 4.3 Die Charakterisierung und Risikostratifizierung der Patienten mit<br>operationsbedürftigen primären und sekundären Lungentumoren... 37                                    |           |
| 4.4 Experimentelle <i>in-vitro</i> Analyse der Risikofaktoren für eine COPD-<br>Progression in thoraxchirurgischen Patienten.....   | 59        |
| <br>  |           |
| <b>5. Zusammenfassung und Signifikanz der Ergebnisse .....</b>  | <b>66</b> |
| <b>6. Abkürzungsverzeichnis.....</b>  | <b>71</b> |
| <b>7. Schriftenverzeichnis .....</b>  | <b>75</b> |
| <b>8. Literaturverzeichnis .....</b>  | <b>81</b> |

---

# 1. Einleitung

## 1.1 Auswirkungen der SARS-COV-2-Pandemie in der Thoraxchirurgie

Die COVID-19-Erkrankung ist eine durch das SARS-CoV-2-Virus verursachte Infektionskrankheit, die erstmals im Dezember 2019 beschrieben wurde und sich im ersten Quartal des Jahres 2020 pandemisch ausgebreitet hat [1, 2]. Die Coronavirus-Infektion manifestiert sich als respiratorische Erkrankung der oberen (und unteren) Atemwege mit variablen Krankheitsmanifestationen von einem asymptomatischen bis zu einem sehr schweren Verlauf mit akutem Lungenversagen, Multiorgan Dysfunktion und konsekutivem Intensivstationsaufenthalt, Beatmungspflichtigkeit und komplexer antiviraler Therapie. Besonders betroffen während der Pandemie war das thoraxchirurgische Patientenkollektiv aufgrund der direkten Gefährdung der Lunge, bei Patienten mit behandlungsbedürftigen (operationsbedürftigen) Lungenerkrankungen (benigne oder maligne Erkrankungen der Lunge, der Pleura oder knöchernen Thorax). Die ersten Studien im Jahr 2020 berichteten über eine erhöhte Sterblichkeitsrate (27,3-66,7%) bei thoraxchirurgischen Patienten, die im postoperativen Verlauf eine COVID-19-Infektion erlitten haben [3–5]. Weitere Studien haben nach der Implementierung von präventiven und therapeutischen Maßnahmen eine signifikante Reduktion der postoperativen Infektionsrate und Mortalitätsrate gezeigt. Von großer Bedeutung bleiben weiterhin die medizinischen Folgen einer verzögerten oder nicht durchgeführten chirurgischen Behandlung bei Patienten mit semi-elektiven oder dringlich behandlungsbedürftigen Lungenerkrankungen. Die rasche pandemische Ausbreitung des SARS-CoV-2-Virus und die potenziell schwerwiegenden Verläufe der infizierten Patienten haben sowohl Patienten als auch medizinisches Personal im stationären und ambulanten Bereich gehemmt, eine prompte Patientenaufnahme und Behandlung durchzuführen. Einige Studien berichten über eine verzögerte Behandlung onkologischer Patienten, sodass hinsichtlich eines relevanten Anteils an Patienten mit resektablen Lungentumoren, eine Behandlungsverzögerung verzeichnet wurde [6–8]. Etwa 45% der Patienten mit hochgradigem Verdacht auf Lungenkarzinom haben die Aufnahme im Krankenhaus aus Angst vor der Infektion verschoben. Daraus resultiert eine Reduktion der stationären Patientenaufnahmen um 20,2% während der ersten Corona-Welle [6, 7]. Eine verzögerte Diagnostik und Behandlung könnten zum Tumorprogress oder Tumorrezidiv führen, sodass einige Patienten nicht mehr von einem kurativen Therapieansatz profitieren könnten.

Eine weitere Herausforderung in der klinischen Routine auf der thoraxchirurgischen Station stellt die Ähnlichkeit der Symptome zwischen den operativen Patienten und den SARS-CoV-2 positiven Patienten dar (Luftnot, Husten, Auswurf, Fieber). Deshalb sollten vor der Behandlung der thoraxchirurgischen Patienten ein wirksames Screening sowie strikte Präventions- und Isolationsmaßnahmen bei Patienten mit behandlungsbedürftigen/operationsbedürftigen Lungenerkrankungen implementiert werden [1, 2]. Aus diesem Grund stellt die Diagnose und Therapie der postoperativen COVID-19-Infektion eine wichtige und komplexe medizinische Aufgabe dar.

Um die Behandlung von thoraxchirurgischen Patienten in der täglichen Routine fortzuführen, mussten neue Strategien im perioperativen Patientenmanagement eingeführt werden.

Ziel des Habilitationsprojektes ist die Charakterisierung der klinischen, laborchemischen und radiologischen Prädiktoren, die eine schwere SARS-CoV-2-Infektion innerhalb des thoraxchirurgischen Patientenkollektivs beeinflussen, sowie die Beschreibung des Patientenmanagements, was ein nahezu „kontinuierliches“ Operationsprogramm während der Coronapandemie ermöglicht hat.

## **1.2 Primäre Lungentumoren**

Das Lungenkarzinom ist nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in den Industrieländern und die Krebserkrankung mit der höchsten Mortalität weltweit. Aufgrund der geringen Überlebensrate (5-Jahres-Überlebensrate 15,7-18%) [9–11], ist es sehr wichtig, die klinischen Manifestationen dieser aggressiven Krebserkrankung (mediane Tumorverdoppelungszeit 25-230 Tage) frühzeitig zu erkennen, um eine spezifische Behandlung mit kurativem Ansatz zu ermöglichen. Die klinischen Symptome treten im Verlauf erst spät auf [12], wobei mehr als 40% der Patienten ein fortgeschrittenes metastasiertes Stadium bei der ersten Patientenvorstellung im Krankenhaus aufweisen [13–15]. Die S3-Leitlinien zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (2018) empfehlen für die metastasierten Stadien ein individualisiertes, multidisziplinäres Behandlungskonzept mit Chemo-(immun-)Therapie, Strahlentherapie und nur in Einzelsituationen eine palliative operative Resektion des Hauptbefundes [16].

Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung, ein wirksames Screening zu implementieren und eine frühzeitige Diagnostik und Therapie in die Wege zu leiten. Daraus resultiert die Wichtigkeit der frühzeitigen Diagnostik (Labor,

Lungenfunktion, Bildgebung und Bronchoskopie) in dem Patientenkollektiv mit Verdacht auf Lungenkarzinom.

Die Identifizierung von laborchemischen und radiologischen Biomarkern könnten in der Risikostratifizierung der Patienten, Therapie- und Prognosebestimmung (Überleben und Rezidivfreiheit) Hilfestellung bieten. Eine genaue Charakterisierung unterschiedlicher Parameter (z.B. ein breiteres Spektrum laborchemischer, lungenfunktioneller, radiologischer, histologischer und molekular-biologischer Parameter) wurde bereits in vielen Beobachtungsstudien durchgeführt. Das Alter, die präoperativen Komorbiditäten, das Blutbild, die Organfunktion der Niere, Leber und Lunge wurden entsprechend als wichtige Prognosefaktoren für ein schlechtes Therapieansprechen, Überleben und Rezidivfreiheit beschrieben [17–19].

Weitere mögliche Risikofaktoren (die multifaktorielle Ätiologie der präoperativen Anämie, einschließlich der Blutgruppensysteme, und radio-histologisches Lymphknoten-Staging) wurden bislang nur unzureichend herausgearbeitet.

Während postoperative Blutungen ein seltenes Ereignis in der Chirurgie der primär resektablen Lungentumoren (1,3-2,1%) darstellen [20, 21], wird bei 9-55,4% der Patienten mit Lungentumoren eine Transfusion (Allogenic Blood Transfusion/ABT) benötigt [22, 23]. Die Indikation für eine ABT wird bei onkologischen Patienten aufgrund der potenziellen Komplikationen und Auswirkungen auf das Tumorwachstum und Prognose der Patienten kritisch evaluiert [24]. Eine kritische Evaluation des Risikoprofils und der Risikofaktoren könnte somit zu einer Reduktion der perioperativen ABT, der damit verbundenen Risiken und zu einer Verbesserung der Prognose führen [25].

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Diagnose der Patienten mit resektablen Lungentumoren ist das Lymphknoten-Staging [26]. Die mediastinale Lymphknotenbeteiligung ist häufig verbunden mit fortgeschrittenen Tumorstadien [27], weshalb ein korrektes Staging eine obligatorische Voraussetzung für das multimodale Therapiekonzept des Lungenkarzinoms darstellt [28]. Die S3-Leitlinien zur Diagnose und Behandlung des Lungenkarzinoms integrieren die 18F-Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Computertomographie (18F-FDG-PET/CT) als routinemäßige Staging-Untersuchung bei allen Patienten mit Lungenkarzinom, die sich einer Operation oder einer neoadjuvanten Therapie unterziehen [16, 29].

Weitere Studien zeigen, dass Lungenkarzinom-Patienten mit bioptisch nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten von einer Operation als Erstlinientherapie profitieren könnten, mit ähnlichen Ergebnissen wie bei Patienten, die sich einer Induktionstherapie mit anschließender chirurgischer Resektion unterziehen [30].

Des Weiteren, konnte ein besseres Gesamtüberleben der Patienten mit isoliertem mediastinalem Befall im Vergleich zum kombinierten hilären und mediastinalen Befall bestätigt werden [31]. Diese Erkenntnisse demonstrieren die Wichtigkeit eines akkuraten Lymphknoten-Stagings [32].

Trotz umfangreicher Forschungsarbeiten über den Nutzen der 18F-FDG-PET/CT-Untersuchung in dem NSCLC-Staging [33, 34], haben nur wenige Studien die klinischen Merkmalen der Lymphknoten-Metastasen (z. B. Topographie, Anzahl der betroffenen Stationen, histologischer Subtyp) untersucht. Frühere Studien haben die Lymphknoten-Metastasierung beim Adenokarzinom [35, 36] oder Plattenepithelkarzinom [37] getrennt beschrieben, wobei ein Vergleich zwischen diesen beiden histologischen Subtypen noch unzureichend durchgeführt wurde. Somit könnte eine genaue Charakterisierung der oben erwähnten Parameter eine wichtige Rolle bei Patientenmanagement und Therapie spielen.

Aus den oben genannten Gründen befasst sich das geplante Habilitationsprojekt mit der Beschreibung der präoperativen Risikofaktoren (wie z.B. präoperative Anämie, die Blutgruppensysteme, einschließlich ABO und Rhesus-Systeme) und des Lymphknoten-Stagings (18F-FDG-PET/CT-Untersuchung, intraoperative Histologie) bei Patienten mit resektablen Lungenkarzinomen, um ein Erkenntnisgewinn in der Stratifizierung der Risikopatienten, Diagnostik und Therapie zu erlangen.

### **1.3 Sekundäre Lungentumoren**

Die prädiktive Rolle der perioperativen Risikofaktoren wurde ergänzend bei Patienten mit sekundären Lungentumoren (pulmonalen Metastasen) untersucht. Dafür wurde das Patientenkollektiv mit pulmonalen Metastasen von Keimzelltumoren der Hoden analysiert [38, 39].

Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) empfehlen als Standardtherapie die chirurgische Resektion des Primärtumors, gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie, Metastasektomie der pulmonalen Metastasen sowie adjuvanten Chemotherapie [40–42].

Trotz der Pluripotenz und des aggressiven Metastasierungspotenzials der Embryonalzellen, beweisen die Keimzelltumoren eine gute Prognose (5-Jahres Überleben/Overall survival/OS 73-94%) [40, 43, 44]. Die Risikostratifizierung der Patienten basiert auf dem IGCCCG-Score (International Germ-Cell Cancer Collaborative Group von 1997, update 2021) [45, 46]) und definiert drei Risikokategorien mit einem medianen 5-Jahres-Überleben von 95-96%, 88-91% bzw. 65-69%.



Dieser Score wird nur für den Primärtumor (Keimzelltumoren der Hoden) eingesetzt, wobei eine detaillierte klinische Charakterisierung und Risikostratifizierung der Patienten mit pulmonalen Metastasen bis dato nur unzureichend herausgearbeitet wurde.

Daher sollte dieser Teil der Habilitationsarbeit eine detaillierte Charakterisierung des Patientenkollektivs mit pulmonalen Metastasen erzielen (Histologie, Topografie und zeitliches Auftreten der pulmonalen Metastasen im Vergleich zum Primärtumor). Somit könnte eine genaue Risikostratifizierung ein hilfreiches Instrument in der Diagnostik, Therapie und Follow-up der Patienten mit pulmonalen Metastasen darstellen.

#### **1.4 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung**

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine progressive Lungenerkrankung, die durch Nikotinkonsum oder Exposition von unterschiedlichen Schadstoffen verursacht wird. Die COPD ist durch eine irreversible Zerstörung der Alveolen, peribronchiale Fibrose sowie bronchiales und vaskuläres remodeling gekennzeichnet. Durch die Ätiologie der Erkrankung, Vielfalt der Nikotinpräparate und der raschen Industrialisierung, sollte die COPD-Inzidenz in den nächsten Jahren weiterhin ansteigen, sodass die COPD im Jahr 2030 die dritthäufigste Todesursache weltweit sein dürfte. Gleichzeitig ist die COPD eine wichtige Komorbidität der thoraxchirurgischen Patienten mit malignen (Lungenkarzinom, Lungenmetastasen) oder nicht malignen Lungenerkrankungen (Pneumonie, Empyem, Pneumothorax). Circa 40 bis 70% der Patienten mit gesichertem Lungenkarzinom zeigen klinisch und lungenfunktionell die Manifestationen einer COPD-Erkrankung [47]. Andererseits entwickeln ca. 8,8% der COPD-Patienten innerhalb der nächsten 10 Jahre Lungenkrebs (mit einer jährlichen Inzidenz zwischen 0,8% und 1,2%) [48–50]. Der Zusammenhang zwischen Lungenkarzinom und COPD kann klinisch, histologisch, pathophysiologisch und molekularbiologisch erklärt werden. Alle Lungentumor-Patienten und viele COPD-Patienten werden während der Diagnostik und Behandlung einer ausführlichen laborchemischen, lungenfunktionellen und bildmorphologischen Analyse unterzogen. Allerdings bleibt die Analyse der COPD-Progression und -Exacerbation weiterhin noch unzureichend herausgearbeitet. Man könnte spekulieren, dass ein besseres Verständnis der Mechanismen die zur COPD-Exacerbation und -Progression

führen, ein hilfreiches Instrument sein könnte und zu einem deutlichen Erkenntnisgewinn zur Phänotypisierung der COPD- und Lungentumor-Patienten führen könnte [51].

Eine aktuelle Literaturrecherche zeigt nur wenige *in-vitro* Studien, die nahezu physiologische 3D-Modelle zur Langzeitkultur der bronchialen Epithelzellen simulieren. Die Anwendung hoch innovativer *in-vitro*-Techniken zur Analyse der Progression und Exacerbation der COPD-Erkrankung in der translationalen thoraxchirurgischen Forschung könnte zukünftig diagnostische und therapeutische Konsequenzen haben.

## 2. Zielsetzung

Die aktuelle Habilitationsschrift erfasst die Beschreibung und Analyse der perioperativen Risikofaktoren, welche für die Therapie und Prognose der thoraxchirurgischen Patienten Bedeutung haben könnten.

Ein breites Spektrum an klinischen Parametern (z.B. Labor, Lungenfunktion, radiologische und histopathologische Daten, klinische Symptomatik und Komorbiditäten) wird routinemäßig im Rahmen der Patientenanamnese und Unterlagenansicht aufgenommen. Die daraus resultierende klinische präoperative Datensammlung könnte hilfreiche Hinweise über das perioperative Therapieergebnis liefern.

Um die prädiktive Rolle der Risikofaktoren bei Patienten mit nicht-malignen und malignen Lungenerkrankungen zu adressieren, wurden vier Patientenkollektive untersucht:

1. thoraxchirurgische Patienten mit COVID-19
2. nicht-thoraxchirurgische Patienten mit COVID-19
3. thoraxchirurgische Patienten mit primären/sekundären Lungentumoren
4. thoraxchirurgische Patienten mit COPD-II/-IV (*in-vitro* Grundlagenforschung)

Patientenkollektive (1) und (2): Die Rolle der Risikofaktoren bei thoraxchirurgischen Patienten wurde während der ersten Welle der COVID-19-Pandemie beschrieben. Dabei wurden die präventiven Maßnahmen und deren Wirksamkeit zur Fortführung des Operationsprogramms in der Thoraxchirurgie analysiert. Aufgrund der unspezifischen Symptome der Patienten mit COVID-19 und der thoraxchirurgischen Patienten im postoperativen Verlauf, wurde die thoraxchirurgische Patientenkohorte im postoperativen Verlauf mit der gesamten COVID-19-Patientenkohorte des Krankenhauses (nicht-thoraxchirurgische Patienten mit COVID-19) verglichen. Die Ziele dieses Vergleichs waren: i) die Identifizierung von prädiktiven klinischen Risikofaktoren für ein ungünstiges Outcome im postoperativen Verlauf (z.B. protrahiertem Verlauf mit Intensivstationsaufenthalt und Mortalität) und ii) die Prävention der COVID-19-Ausbreitung bei thoraxchirurgischen Patienten im postoperativen Verlauf.

Patientenkollektiv (3): Die Analyse des präoperativen Risikospektrums der thoraxchirurgischen Patienten wurde um weitere klinische, laborchemische, radiologische und histologische Parameter ergänzt. Dabei wurden beispielweise die präoperativen Risikofaktoren für eine postoperative Transfusion ausgewertet, als potenzieller Indikator für ein schlechtes postoperatives Outcome.

---

Patientenkollektiv (4): Der letzte Teil des Habilitationsprojektes fokussiert auf die Etablierung eines komplexen 3D-*in-vitro*-Stammzellkultur-Modells und dessen Anwendung in der translationalen thoraxchirurgischen Forschung. Mithilfe hoch innovativer *in-vitro*-Techniken wurde eine Progression der COPD-Erkrankung (bei thoraxchirurgischen Patienten) simuliert und diese auf Zell- und multi-omics-Ebene analysiert. In dieser Studie konnte die Rolle der Nikotinexposition und der Umweltverschmutzung in der Progression der COPD-Erkrankung experimentell analysiert werden. Dafür erfolgte eine *in-vitro*-3D-Langzeitkultur der primären humanen bronchialen Epithelzellen (pHBECs) mit Bildung eines humanen Neoepithels, gefolgt von einer Exposition der pHBECs mit Zigarettenrauch-Extrakt (cigarette smoke extract/CSE) oder klinisch relevanten Umweltnanopartikeln (NP, Carbon NP/CNP, Zinkoxid NP).

In Zusammenschau der gravierenden medizinischen Folgen einer progressiven malignen oder nicht-malignen Lungenerkrankung, könnte eine genaue Analyse der präoperativen Risikofaktoren zur Risikostratifizierung der Patienten und somit zur Hilfestellung in der frühzeitigen Diagnostik und spezifischen Therapie der Patienten führen.

---

## 2.1 Fragestellungen der zur Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen

Innerhalb der Habilitationsarbeit wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Die Analyse der klinischen Prädiktoren für ein schlechtes Outcome bei Patienten mit operationsbedürftigen Lungenerkrankungen während der Coronapandemie
2. Die Analyse der klinischen Prädiktoren für ein schlechtes Outcome bei Patienten mit nicht-operationsbedürftigen Lungenerkrankungen während der Coronapandemie
3. Die Charakterisierung und Risikostratifizierung der Patienten mit operationsbedürftigen primären und sekundären Lungentumoren
4. Experimentelle *in-vitro*-Analyse der Risikofaktoren für eine COPD-Progression in thoraxchirurgischen Patienten

## 2.2 Verzeichnis der zur Habilitationsschrift zugehörigen Originalpublikationen

1. **Mircea G Stoleriu**, Meshal Ansari, Max Strunz, Andrea C Schamberger, Motaharehsadat Heydarian, Yaobo Ding, Carola Voss, Juliane J Schneider, Michael Gerckens, Gerald Burgstaller, Alejandra Castelblanco, Teresa Kauke, Jan Fertmann, Christian Schneider, Jürgen Behr, Michael Lindner, Elvira Stacher-Priehse, Martin Irmeler, Johannes Beckers, Oliver Eickelberg, Benjamin Schubert, Stefanie M Hauck, Otmar Schmid, Rudolf Hatz, Tobias Stoeger, Herbert Schiller, Anne Hilgendorff. "COPD basal cells are primed towards secretory to multi-ciliated cell imbalance driving increased resilience to environmental stressors." *Thorax* (2024), thorax-2022-219958. doi: 10.1136/thorax-2022-219958 [52]

2. **Stoleriu, Mircea Gabriel**; Gerckens, Michael; Ströh, Katja; Kovács, Julia; Samm, Nicole; Obereisenbuchner, Florian et al. (2021b): Prävention post-operativer COVID-19-Erkrankungen in der Thoraxchirurgie: Lehren aus der ersten COVID-19-Welle. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 75 (12), S. 960–970. DOI: 10.1055/a-1526-9979 [53]
3. **Stoleriu, Mircea Gabriel**; Gerckens, Michael; Obereisenbuchner, Florian; Zaimova, Iva; Hetrodt, Justin; Mavi, Sarah-Christin et al. (2021a): Automated quantitative thin slice volumetric low dose CT analysis predicts disease severity in COVID-19 patients. In: *Clinical imaging* 79, S. 96–101. DOI: 10.1016/j.clinimag.2021.04.008 [54]
4. Schmidt, Felicitas; Nowak, Lorenz; Obereisenbuchler, Florian; Hetrodt, Justin; Heiß-Neumann, Marion; Schönlebe, Anna; **Stoleriu, Mircea Gabriel** (2022): Predicting the effectiveness of high-flow oxygen therapy in COVID-19 patients: a single-centre observational study. In: *Anaesthesiology intensive therapy* 54 (1), S. 12–17. DOI: 10.5114/ait.2022.113738 [55]
5. **Stoleriu, Mircea Gabriel**; Stathopoulos, Georgios; Stacher-Priehse, Elvira; Ketscher, Christian; Grützner, Uwe; Fertmann, Jan et al. (2022): Predicting Long-term Survival After Lung Metastasectomy in Patients With Malignant Germ-cell Tumors. In: *Anticancer research* 42 (9), S. 4517–4527. DOI: 10.21873/anticanres.15954 [56]
6. **Stoleriu, Mircea Gabriel**; Gerckens, Michael; Zimmermann, Julia; Schön, Johannes; Damirov, Fuad; Samm, Nicole et al. (2023): Preoperative risk factors predict perioperative allogenic blood transfusion in patients undergoing primary lung cancer resections: a retrospective cohort study from a high-volume thoracic surgery center. In: *BMC surgery* 23 (1), S. 44. DOI: 10.1186/s12893-023-01924-9 [57]
7. Damirov, Fuad\*; **Stoleriu, Mircea Gabriel\***; Manapov, Farkhad; Büsing, Karen; Michels, Julia Dorothea; Preissler, Gerhard et al. (2023): Histology

of the Primary Tumor Correlates with False Positivity of Integrated 18F-FDG-PET/CT Lymph Node Staging in Resectable Lung Cancer Patients. In: *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 13 (11). DOI: 10.3390/diagnostics13111893 [58]

### 3. Materialien und Methoden

Alle durchgeführten Studien basieren auf longitudinalen retrospektiven Kohortenanalysen. Die durchgeführten Studien und die angewandten Verfahren sind im Einklang mit den ethischen Standards der zuständigen Ethikkommission (Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München, Projektnummer 20-618, 19-089, 20-853, 21-0386 und 333-10) und der Deklaration von Helsinki (1975, Fassung 2008).

Die Daten werden als Medianwerte und Interquartilbereiche (IQR) angegeben. Demografische und klinische Daten der Patienten, Symptome und radiologische Befunde wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests oder Chi-Quadrat-Tests verglichen. Die statistische Signifikanz wurde bei einem Typ-I-Fehler von  $p < 0,05$  angenommen. Der prädiktive Wert der untersuchten Variablen wurde mittels binärer logistischer Regressionsanalyse ermittelt. Die Robustheit der unabhängigen Prädiktoren wurde mittels multivariabler Analyse (Enter-, Vorwärts- und Rückwärts-Methoden) und Entscheidungsbaummethode (zwei unabhängige Schätzverfahren: exhaustive CHAID und CRT) bestätigt. Für die Odds Ratios (ORs) wurden 95% Konfidenzintervallen (CIs) verwendet. Die Spezifität- und Sensitivitäts-Analysen wurden mittels Receiver operating characteristics curves (ROC) und der Youden-Index für Cut-off-Werte berechnet. Die statistische Analyse wurde mit Prism 8.0 (GraphPad, San Diego, CA) und SPSS (Version 25, IBM, Armonk, New York, USA) durchgeführt.

#### 3.1 Studienpopulationen, Einschluss- und Ausschlusskriterien der zur Habilitationsschrift zugehörigen Publikationen

##### Studienpopulation für die COVID-19-Studien

##### Einschlusskriterien:

-thoraxchirurgische Kohorte: Patienten ab 18 Jahren, aufgenommen in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting



---

zwischen 16.03.2020 und 03.06.2020 für die geplanten thoraxchirurgischen Operationen

-pneumologische Kohorte: Patienten ab 18 Jahren, aufgenommen in der Abteilung für Pneumologie, Onkologie, Infektiologie oder Intensivmedizin der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting zwischen 16.03.2020 und 03.06.2020 für die geplante Behandlung der Grunderkrankung

-COVID-19-Kohorte: SARS-CoV-2 positive Patienten ab 18 Jahren, diagnostiziert in der Abteilung für Thoraxchirurgie, Pneumologie, Onkologie, Infektiologie oder Intensivmedizin der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting zwischen 16.03.2020 und 03.06.2020

#### Ausschlusskriterien:

-Patienten unter 18 Jahren, oder Aufnahme in einer anderen Klinik zur Diagnostik und Therapie

#### Studienpopulation der Patienten mit primären und sekundären Lungentumoren

##### Einschlusskriterien (primäre Lungentumoren):

-Sämtliche Patienten mit resektablen bösartigen primären Lungentumoren, die für eine anatomische Resektion (Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie) in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting zwischen 01.01.2014 und 31.12.2016 behandelt wurden (Allogenic Blood Transfusion Studie)

-Sämtliche Patienten mit resektablen bösartigen primären Lungentumoren, die für eine anatomische Resektion (Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie) in der Abteilung für Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Mannheim zwischen 01.01.2012 und 31.12.2017 behandelt wurden (PET-CT Studie)

##### Einschlusskriterien (sekundäre Lungentumoren):

-Sämtliche Patienten mit gonadalen oder extragonadalen Keimzelltumoren und pulmonalen Metastasen, die zur pulmonalen Metastasektomie in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting und des

---

Universitätsklinikums Großhadern zwischen 01.04.1994 und 01.09.2017 aufgenommen wurden (Keimzelltumor Studie)

Ausschlusskriterien (primäre Lungentumoren):

-Patienten mit primären Lungentumoren oder unspezifischen, metastatischen, infektiösen oder kongenitalen Lungenläsionen, die im Sinne einer subsegmentalen Resektion (atypischen Keilresektion) behandelt wurden (Allogenic Blood Transfusion Studie)

-Patienten mit primären Lungentumoren und anatomischen Lungenresektionen ohne intraoperative (radikale) Lymphadenektomie (PET-CT Studie)

Ausschlusskriterien (sekundäre Lungentumoren):

-Patienten mit pulmonalen Metastasen anderer Herkunft (Primärtumor), oder durchgeführte Metastasektomie in einem anderem thoraxchirurgischen Zentrum

Einschlusskriterien (COPD-Studie, *in-vitro* Grundlagenforschung):

-n=4 COPD-IV, n=3 COPD-II und n=4 non-chronic lung disease (non-CLD) Patienten die in der Abteilung für Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Großhadern und der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting zwischen 01.01.2015 und 01.01.2020 zur Lungentransplantation (bei COPD-IV) oder anatomischen Lungenresektion (bei Lungenkarzinom und COPD-II/ non-CLD) aufgenommen wurden.

## **4. Eigene Arbeiten: Ergebnisse und Diskussion**

In der Zusammenschau der in der Einleitung skizzierten Themenbereiche wurden innerhalb der Habilitationsarbeit folgende Fragestellungen untersucht, die im Anschluss detailliert beschrieben werden:

**4.1.** Die Analyse der klinischen Prädiktoren für ein schlechtes Outcome bei Patienten mit operationsbedürftigen Lungenerkrankungen während der Coronapandemie

**4.2.** Die Analyse der klinischen Prädiktoren für ein schlechtes Outcome bei Patienten mit nicht-operationsbedürftigen Lungenerkrankungen während der Coronapandemie

**4.3.** Die Charakterisierung und Risikostratifizierung der Patienten mit operationsbedürftigen primären und sekundären Lungentumoren

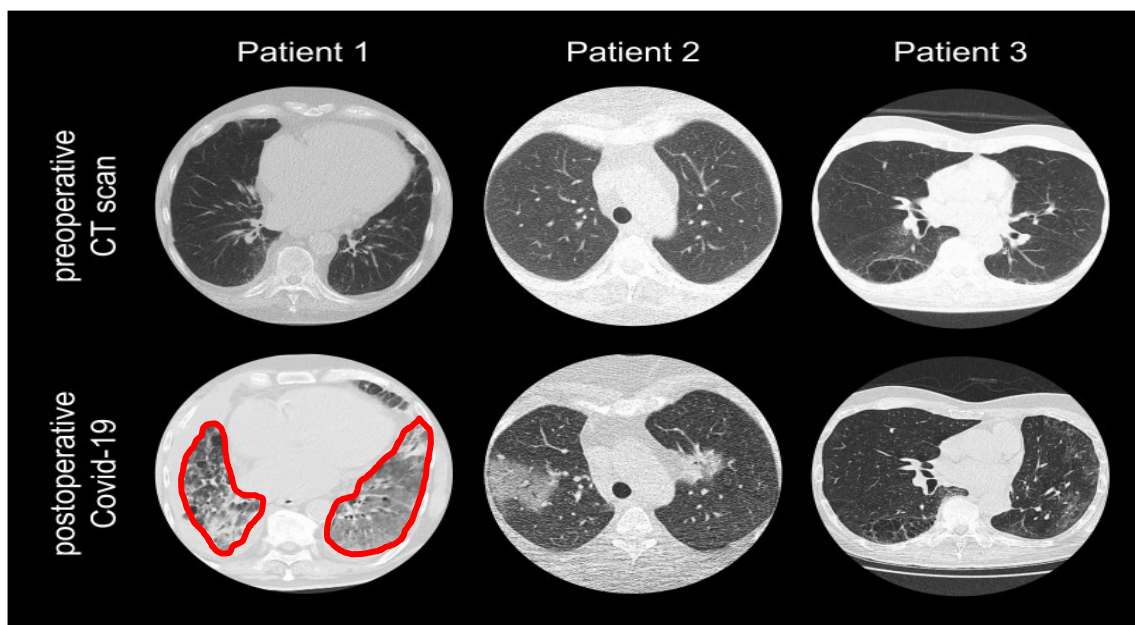
**4.4.** Experimentelle *in-vitro* Analyse der Risikofaktoren für eine COPD-Progression in thoraxchirurgischen Patienten

#### 4.1. Die Analyse der klinischen Prädiktoren für ein schlechtes Outcome bei Patienten mit operationsbedürftigen Lungenerkrankungen während der Coronapandemie

Drei postoperative COVID-19-Fälle wurden in der Anfangsphase (01.03.-20.03.2020) der Coronapandemie auf der thoraxchirurgischen Abteilung der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting diagnostiziert [59].

All diese Fälle wurden 4 bis 9 Tage nach Durchführung einer Lobektomie bei Lungenkarzinom über SARS-CoV-2-PCR-Tests bestätigt (**Abbildung 1**).

|                         | Patient 1   | Patient 2                                    | Patient 3   |
|-------------------------|---|--|---|
| Histology               | Adenocarcinoma right lower lobe pT4N0MxL1V1           | Adenocarcinoma right lower lobe pT1cN0L0V0MX | Squamous-cell carcinoma left upper lobe pT3N0MxL1V0R0 |
| Surgery                 | Open lobectomy  | VATS lobectomy                               | VATS lobectomy  |
| Discharge (pop day)     | 19 <sup>th</sup>                                      | 10 <sup>th</sup>                             | 7 <sup>th</sup>                                       |
| COVID-19 post discharge | After 4 days  | After 4 days                                 | After 9 days  |
| Symptomatology          | Aphasia, latent paresis (Left upper extremity), fever | Subfebrile*, phlegm, dyspnoea                | Subfebrile*, dyspnoea, arrhythmia                     |
| Lab count               | CRP ↑   | CRP ↑  | CRP ↑   |
| Diagnose                | qPCR oro- /nasoph. swab<br>CT                         | qPCR oro- /nasoph. swab<br>CT                | qPCR oro- /nasoph. swab<br>CT                         |



**Abbildung 1:** Klinische Charakteristika der thoraxchirurgischen Patienten die im postoperativen Verlauf eine COVID-19-Infektion entwickelt haben. Bei drei Patienten mit operablen NSCLC wurden am 4. bzw. 9. postoperativen Tag nach der elektiven Lobektomie eine COVID-19-Infektion gesichert. Die Symptome sowie die laborchemischen und bildmorphologischen Befunde wurden dargestellt. Computertomographie (CT) präoperativ und postoperativ im Rahmen der Akutaufnahme bei bestätigter SARS-CoV-2-Infektion. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2020 [59].

Zwei Patienten hatten einen komplikationslosen Verlauf und wurden nach einer kurzzeitigen Behandlung nach Hause entlassen [59]. Ein Patient mit kardialen und respiratorischen Komorbiditäten verstarb nach einem schweren Verlauf auf der Intensivstation (**Abbildung 2**).

|                                 | Patient 1           | Patient 1           | Patient 1           |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Tu Localization                 | right lower lobe    | right lower lobe    | left upper lobe     |
| Outcome                         | Death               | alive               | alive               |
| qPCR Paraffine (day of surgery) | SARS-CoV-2 negative | SARS-CoV-2 negative | SARS-CoV-2 negative |

**Abbildung 2:** Beschreibung des postoperativen Outcomes und der SARS-CoV-2 Diagnostik bei drei thoraxchirurgischen Patienten, die im postoperativen Verlauf nach Lobektomie eine SARS-CoV-2-Infektion entwickelt haben. Alle drei Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation SARS-CoV-2 negativ (Befund indirekt bestätigt durch Färbungen des Operationspräparates auf SARS-CoV-2 Antikörper). Ein Patient mit kardiopulmonalen Komorbiditäten ist postoperativ nach einem schweren Infektionsverlauf verstorben [59].

Diese drei Fälle haben eine Reihe an präventiven Maßnahmen in der Thoraxchirurgischen Klinik der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting hervorgebracht. Da das operative Spektrum in erster Linie dringliche Erkrankungen (z.B. maligne/benigne Tumore, Hämatothorax, Pneumothorax, Empyem) abdeckt, sollten die geplanten Operationen trotz der potenziellen Gefährdung ohne Zeitverzögerung durchgeführt werden [53].

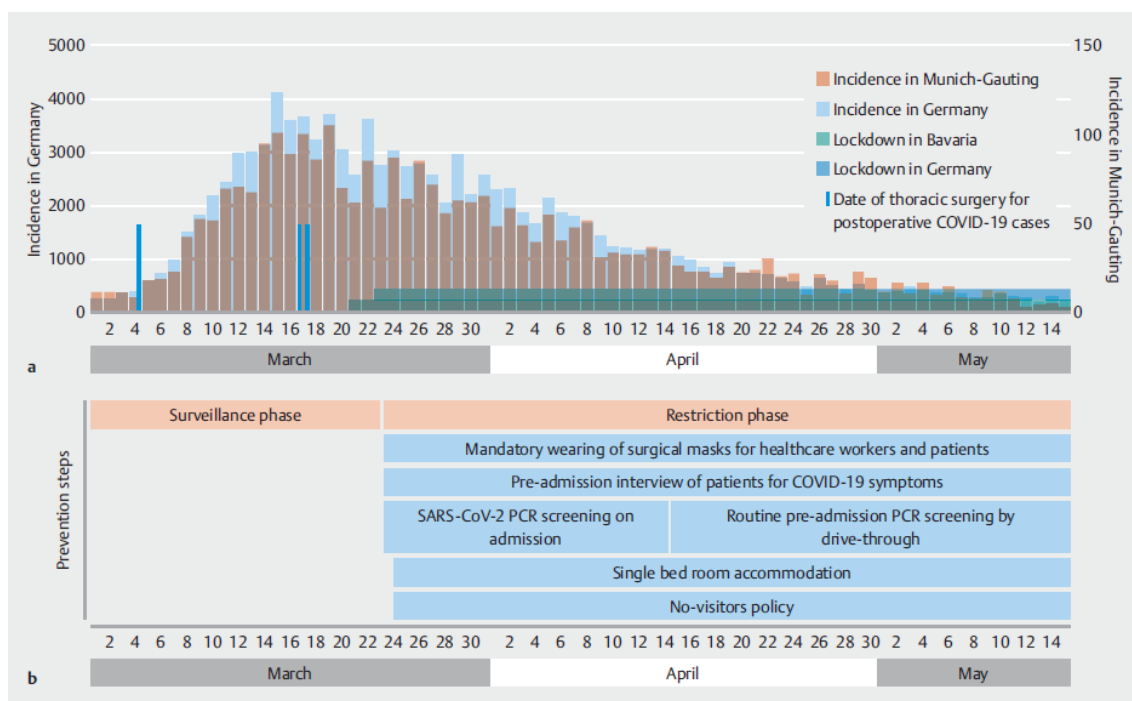
Die wichtigsten Präventionsmaßnahmen, die während der COVID-19-Pandemie in der Thoraxchirurgischen Klinik implementiert wurden, sind:

- a) das kontinuierliche Tragen einer FFP-2-Maske während des gesamten Aufenthaltes im Krankenhaus mit gleichzeitigem Besuchsverbot der operierten Patienten
- b) die standardisierte Schutzbekleidung für jeden Patientenbesuch
- c) telefonische Patientengespräche (Patientenanamnese) eine Woche und 3 Tage vor der Aufnahme im Krankenhaus
- d) regelmäßige Testung auf SARS-CoV-2 (Schnell- und Standard-PCR-Test aus einem nasopharyngealen Abstrich) am Aufnahmetag auf einer isolierten Teststation bzw. auf dem Krankenhausgelände

e) Patientenaufnahmen zur stationären Behandlung ausschließlich im Einzelzimmer

f) die Priorisierung der Patienten mit schweren Erkrankungen und dringlichen/notfallmäßigen bzw. semi-elektiven Operationen [53].

Der zeitliche Verlauf der ersten Coronawelle, die Inzidenz der postoperativen SARS-CoV-2-Infektionen nach thoraxchirurgischen Operationen und die implementierten Präventionsmaßnahmen sind in der **Abbildung 3** dargestellt.

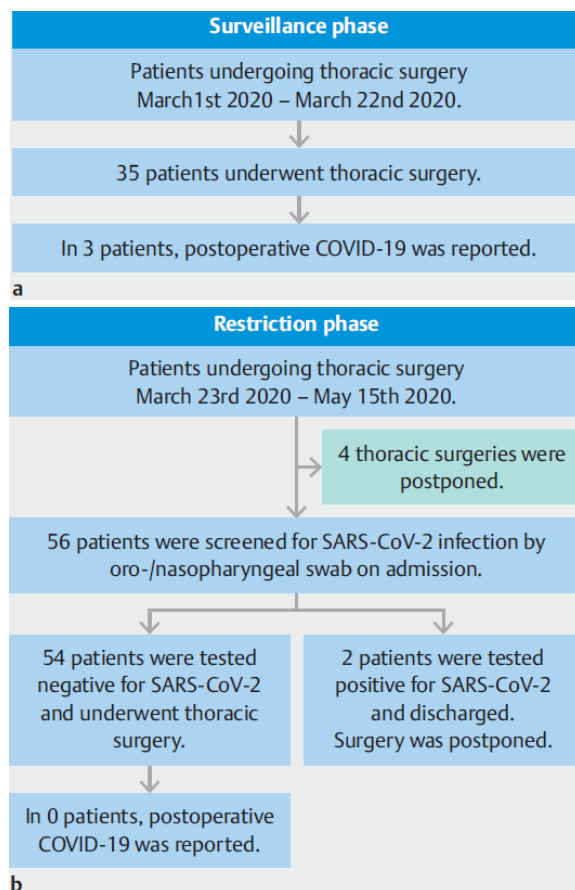


**Abbildung 3:** Zeitverlauf mit regionaler und überregionaler COVID-19 Inzidenz in München-Gauting und Deutschland, postoperative COVID-19-Fälle und Präventionsmaßnahmen zur postoperativen COVID-19-Prävention. (a) Zeitverlauf der COVID-19-Inzidenz in Deutschland und im Landkreis München-Gauting während des staatlichen „Lockdown“ (in Bayern: grüne Balken und Deutschland: blaue Balken). Die blauen vertikalen Linien zeigen das Operationsdatum der Patienten (im Jahr 2020) mit postoperativem COVID-19, wie in Stoleriu et al. (2020). (b) Zeitverlauf der 2 Phasen („Überwachungsphase/Surveillance Phase“ und „Sperrphase/Restriction phase“) und die implementierten Maßnahmen in der thoraxchirurgischen Abteilung der Asklepios Lungenklinik München-Gauting zur Verhinderung von postoperativem COVID-19. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2021 [53].

Diese Maßnahmen haben die Fortführung des Operationsprogramms in der Sperrphase (Restriction phase) vom 21.03.2020 bis 15.05.2020 ermöglicht.

In der Veröffentlichung „Prevention of COVID-19 in thoracic surgery patients: lessons learned during the first pandemic wave“ (Stoleriu et al., Pneumologie, 2021) wurden alle präventiven Maßnahmen, die das OP-Programm ermöglicht haben, detailliert beschrieben [53].

Mit Hilfe dieser Maßnahmen wurden in der Periode mit der höchsten Infektionsrate (03.2020-06.2020, 2 Phasen, „Überwachungsphase/Surveillance Phase“ und „Sperrphase/Restriction phase“) 57 thoraxchirurgische Eingriffe in 54 Tagen durchgeführt (**Abbildung 4**).



**Abbildung 4:** Inzidenz von postoperativem COVID-19 mit und ohne präoperatives COVID-19-Screening vom 01.03.2020 bis 15.05.2020.

(a) Flussdiagramm von 35 Patienten während der „Überwachungsphase/Surveillance phase“ ohne präoperatives COVID-19-Screening: Drei Patienten mit postoperativem COVID-19 wurden identifiziert.

(b) Flussdiagramm von 56 Patienten während der „Sperrphase/Restriction phase“ mit präoperativem COVID-19-Screening. Zwei Patienten wurden positiv auf SARS-CoV-2 im oro-/nasopharyngealen Abstrich getestet und die Operation wurde verschoben. Bei 54 präoperativ gescreenten und am Aufnahmetag negativ getesteten Patienten, wurde keine postoperative COVID-19-Infektion identifiziert. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2021 [53].

Während der ersten Coronawelle wurden durchschnittlich 8 [6-10] Lungenoperationen pro Woche durchgeführt, im Vergleich zu 10,5 [8-16] Lungenoperationen pro Woche in den letzten 5 Jahren vor der Pandemie. Somit wurde eine 23%-ige Reduktion des Operationsvolumens während der ersten Coronawelle verzeichnet.

Eine genaue Darstellung des Operationsvolumens 5 Jahre vor der Corona-Pandemie und im Rahmen der Pandemie wurde in der **Tabelle 1** dargestellt.

| Time periods and surgical volume                         | N                      |
|--|------------------------|
| <b>Major surgical procedures per week (median [IQR])</b> | <b>Surgical volume</b> |
| 2014 (KW* 10-20)   | 10 [8-12]              |
| 2015 (KW* 10-20)   | 13 [10-16]             |
| 2016 (KW* 10-20)   | 10 [9-13]              |
| 2017 (KW* 10-20)   | 8 [8-10]               |
| 2018 (KW* 10-20)   | 13 [12-13]             |
| 2019 (KW* 10-20)   | 11 [9-13]              |
| 2020 (1 <sup>st</sup> wave, KW* 10-20)                   | 8 [6-10]               |
| 2020/21 (2 <sup>nd</sup> wave, KW* 36/2020-13/2021)      | 10 [9-12]              |
| <b>Time to surgery (median [IQR])</b>                    | <b>Days</b>            |
| 2019 (KW* 10-20)   | 1 [1-3]                |
| 2020 (1 <sup>st</sup> wave, "Surveillance")              | 2 [1-3]                |
| 2020 (1 <sup>st</sup> wave, "Restriction")               | 3 [2-4.8]              |
| 2020 ("Restriction", PCR test on admission day only)     | 4 [2-5.5]              |
| 2020 ("Restriction", drive-through PCR test)             | 3 [1.3-4]              |
| 2020/21 (2 <sup>nd</sup> wave)                           | 1 [1-3]                |
| <b>Hospital stay (median [IQR])</b>                      | <b>Days</b>            |
| 2019 (KW* 10-20)   | 12 [9-16.5]            |
| 2020 (1 <sup>st</sup> wave, "Surveillance")              | 9 [7-12]               |
| 2020 (1 <sup>st</sup> wave, "Restriction")               | 11.5 [10-13.8]         |
| 2020 ("Restriction", PCR test on admission day only)     | 11 [10-23]             |
| 2020 ("Restriction", drive-through PCR test)             | 12 [9-15]              |
| 2020/21 (2 <sup>nd</sup> wave)                           | 12 [9-16.5]            |

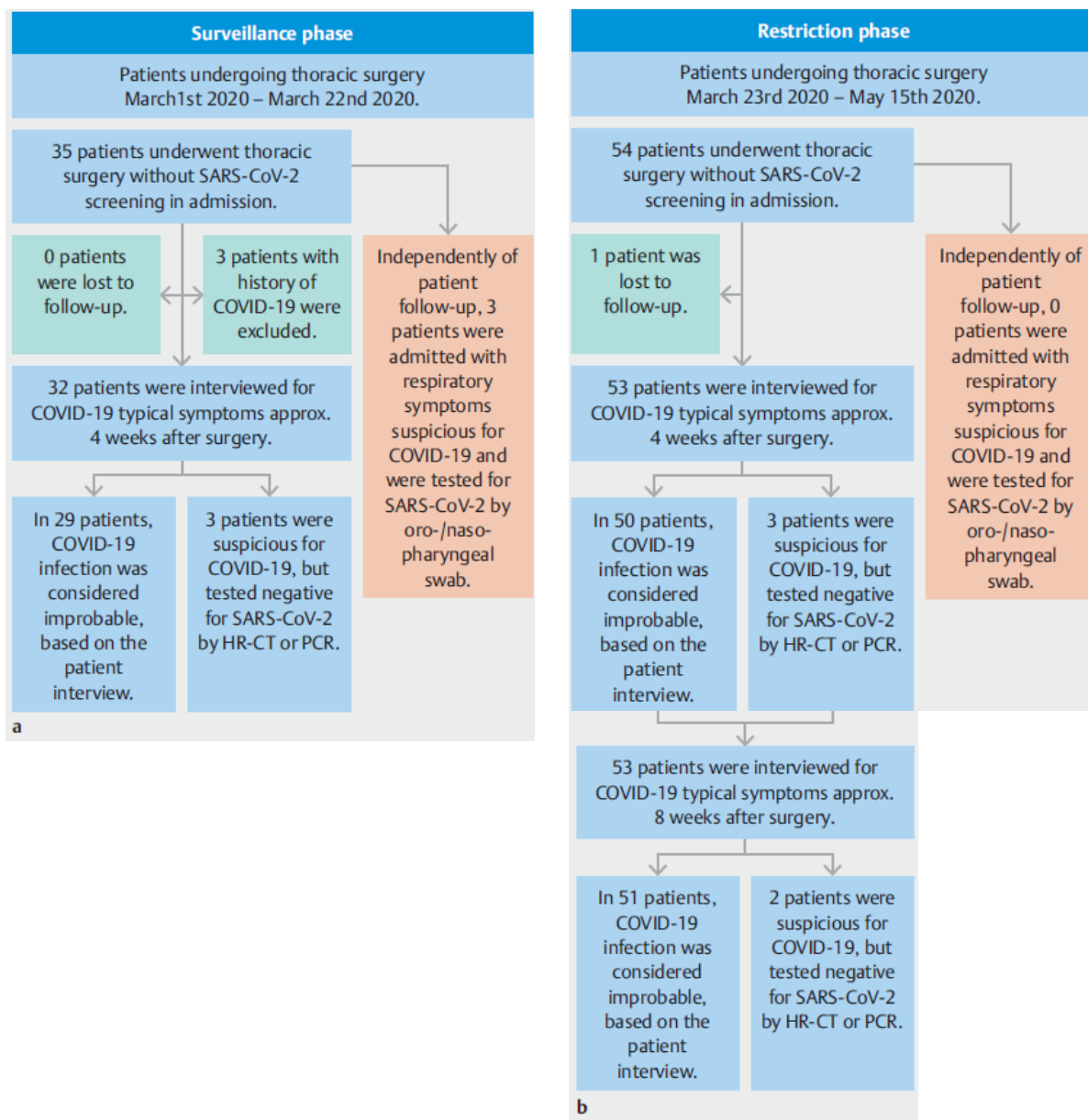
**Tabelle 1:** Die Anzahl der großen chirurgischen Eingriffe pro Woche, die Zeit bis zur Operation und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes vor und während der COVID-19-Pandemie. Anzahl der durchgeführten Operationen pro Woche (in den \*Kalenderwochen/KW 10-20 in der Asklepios Lungenkliniken München-Gauting vor der COVID-19-Pandemie, 2014-2019) sowie während der ersten COVID-19-Welle (KW 10-20/2020) und der zweiten COVID-19 Welle (KW 36/2020-13/2021). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Zeit von der Aufnahme bis zur Operation in der KW 10-20/2019, während der ersten COVID-19-Welle (KW 10-20/2020) und der zweiten COVID-19-Welle (KW 36/2020-13/2021) wird angegeben. In der Lockdown Phase werden die Zeitspannen getrennt für die Zeiträume ohne und mit verfügbaren Drive-Through-PCR-Tests angegeben. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2021 [53].

Diese Zahlen demonstrieren dennoch, dass das operative Programm ohne erhöhte Gefährdung der Patienten während der Coronapandemie möglich war.

Um die postoperative Infektionsrate der thoraxchirurgischen Patienten im ambulanten Bereich (nach Entlassung) zu evaluieren, wurde ein postoperatives ambulantes Follow-up durchgeführt. Ein strukturierter Patientenfragebogen wurde 4



und 8 Wochen nach Entlassung telefonisch abgefragt. Dieses Follow-up zeigte, dass unter strikten Präventionsmaßnahmen, die Inzidenz der Verdachtsfälle und der bestätigten Fälle sehr gering bleiben kann. (**Abbildung 5**, [53]).



**Abbildung 5:** Detailliertes Flussdiagramm der Studie mit den Patienten, die während der „Überwachungsphase/Surveillance phase“ und der „Sperrphase/Restriction phase“ zur thoraxchirurgischen Operationen aufgenommen wurden. (a) In der „Überwachungsphase“ wurden 35 Patienten ohne COVID-19-Screening bei der Aufnahme thoraxchirurgisch behandelt. Drei Patienten wurden postoperativ wegen COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert. Alle anderen Patienten wurden telefonisch nachbeobachtet, wobei der Verdacht auf COVID-19 bei drei weiteren Patienten geäußert wurde, die schließlich durch SARS-CoV-2-PCR aus oro-/nasopharyngealen Abstrichen oder CT negativ getestet wurden. (b) In der „Sperrphase“ wurden 54 Patienten nach negativem COVID-19-Screening einer thoraxchirurgischen Versorgung unterzogen. Bei 53 Patienten erfolgten zwei aufeinanderfolgenden Telefoninterviews auf COVID-19-typische Symptome. In 5 Fällen wurde aufgrund der Patientenbefragung der klinische Verdacht auf postoperatives COVID-19 geäußert. Diese Patienten wurden mittels SARS-CoV-2-PCR aus oro-/nasopharyngealen Abstrichen oder CT weiterverfolgt. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2021 [53].

Im Anschluss wurde die gesamte thoraxchirurgische Kohorte (einschließlich postoperativen COVID-19-Fälle) mit der COVID-19-Kohorte des Krankenhauses (Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting) verglichen, um eine Überschneidung in den Symptomen beider Kohorten zu überprüfen. Die demographischen Daten sind in der **Tabelle 2** dargestellt.

|  | <b>“Surveillance Phase”</b><br>n=35 | <b>“Restriction Phase”</b><br>n=54 |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Age (median [IQR]) years</b>            | 63 [56-71]                          | 68 [58.8-75.5]                     |
| <b>Sex</b>                                 |                                     |                                    |
| Female/ male                               | 49 %/ 51 %                          | 35%/ 65%                           |
| <b>BMI (median [IQR]) kg/m<sup>2</sup></b> | 25 [23-27]                          | 25 [24-27.5]                       |
| <b>Adiposity*</b>                          | 14.3 %                              | 11.1 %                             |
| <b>Smoker status</b>                       |                                     |                                    |
| never smoker/ ex-smoker                    | 14 %/ 74 %                          | 32 %/ 42 %                         |
| current smoker                             | 11 %                                | 26 %                               |
| <b>Pack years (median [IQR]) PY</b>        | 25 [6-40]                           | 25 [0-40]                          |
| <b>Respiratory comorbidities</b>           |                                     |                                    |
| Asthma/COPD                                | 40 %                                | 28 %                               |
| Recurrent pneumothoraces                   | 6 %                                 | 2 %                                |
| Malignant tumors                           | 9 %                                 | 6 %                                |
| Others                                     | 14 %                                | 13 %                               |
| <b>Cardiac comorbidities</b>               | 37%                                 | 28%                                |
| <b>Chronic kidney disease</b>              | 11%                                 | 15%                                |
| <b>Diabetes mellitus</b>                   | 17%                                 | 15%                                |
| <b>Surgical procedure</b>                  |                                     |                                    |
| anatomical resection                       | 37 %                                | 43 %                               |
| wedge resection                            | 34 %                                | 26 %                               |
| pleurodesis                                | 34 %                                | 19 %                               |
| other                                      | 11 %                                | 20 %                               |
| <b>Surgical approach</b>                   |                                     |                                    |
| Thoracoscopy/ thoracotomy                  | 60 %/ 40 %                          | 44 %/ 50 %                         |
| Others                                     | 0 %                                 | 6 %                                |
| <b>Pathology</b>                           |                                     |                                    |
| <b>benign disease</b>                      | <b>31 %</b>                         | <b>28 %</b>                        |
| Pleural effusions/pleuritis                | 14 %                                | 6 %                                |

|   |                 |                         |
|---|-----------------|-------------------------|
| Hemothoraces                                | 0 %             | 4 %                     |
| Empyema                                     | 6 %             | 6 %                     |
| Pneumothoraces                              | 6 %             | 6 %                     |
| Others                                      | 5 %             | 6 %                     |
| <b>malignant disease</b>                    | <b>69 %</b>     | <b>72 %</b>             |
| NSCLC                                       | 34 %            | 35 %                    |
| Neuroendocrine lung tumor                   | 0 %             | 4 %                     |
| Pleural mesothelioma                        | 9 %             | 2 %                     |
| Lung metastasis                             | 23 %            | 22 %                    |
| Lymphoma                                    | 3 %             | 0 %                     |
| others                                      | 0%              | 9%                      |
| <b>Perioperative treatment</b>              |                 |                         |
| neoadjuvant                                 | 0               | 2%                      |
| adjuvant chemotherapy                       | 5%              | 2%                      |
| adjuvant radiotherapy                       | 0               | 4%                      |
| adjuvant radiochemotherapy                  | 0               | 2%                      |
| <b>In-hospital stay (median [IQR]) days</b> | <b>9 [7-12]</b> | <b>11.5 [10.0-13.8]</b> |

**Tabelle 2:** Demografische Daten von Patienten, die zur thoraxchirurgischen Operationen in der Asklepios Lungenklinik München-Gauting vom 1.03.2020 bis 15.05.2020 aufgenommen wurden. Die demografischen Daten der Patienten wurden getrennt für die „Überwachungsphase/Surveillance phase“ (1.03. 2020 - 22.03.2020) und die „Sperrphase/Restriction phase“ (23.03.2020 - 15.05.2020) dargestellt. \*Adipositas ist definiert durch einen BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> gemäß der WHO [60]. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2021 [53].

Festgestellt wurde, dass die Symptome der postoperativen Patienten ähnlich mit den Symptomen der SARS-CoV-2 infizierten Patienten sind, sodass eine klare Unterscheidung zwischen beiden Patientenkollektive schwierig ist.

Die Veröffentlichung „Prevention of COVID-19 in thoracic surgery patients: lessons learned during the first pandemic wave“ (Stoleriu et al., Pneumologie, 2021) befasst sich mit den spezifischen Symptomen der SARS-CoV-2-Patienten und definiert ein typisches Symptomcluster (Fieber 70%, Luftnot 48%, Husten 77%, Auswurf 18% und Durchfall 25%) bei Patienten, die einen hochgradigen Verdacht auf COVID-19 im postoperativen Verlauf haben könnten (**Tabelle 3**, [53]).

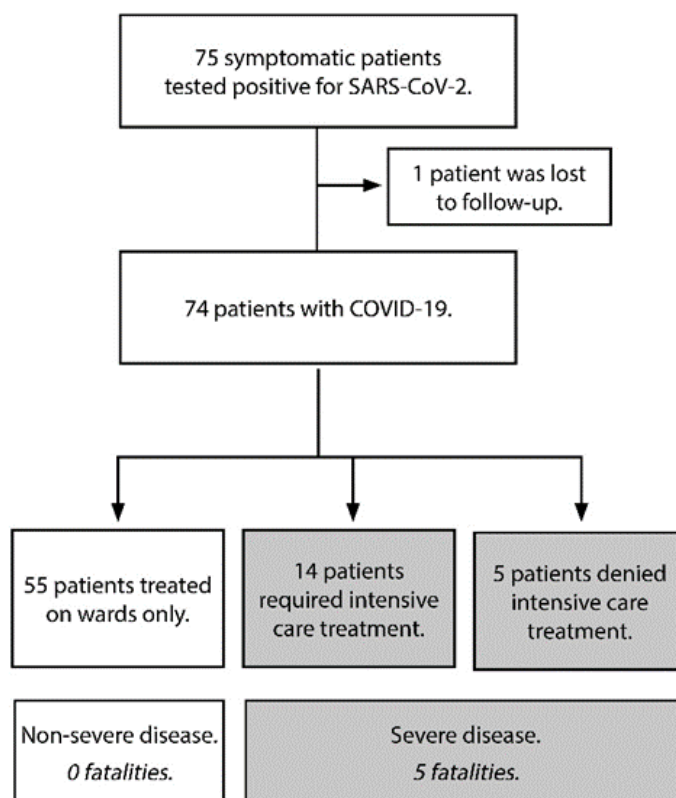
|                           | Thoracic surgery on FU1<br>n = 53 | Thoracic surgery on FU2<br>n = 53 | COVID-19 on Adm<br>n = 60 | FU1 vs FU2 | FU1 vs COVID-19     | FU2 vs COVID-19    |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|------------|---------------------|--------------------|
| <b>Sex (% female)</b>     | 36 %                              |                                   | 45 %                      | -          | p=0.32              |                    |
| <b>Age (median [IQR])</b> | 67 (58-74)                        |                                   | 62.5 (51-74)              | -          | p=0.18 <sup>#</sup> |                    |
| <b>Fever</b>              | 2 %                               | 0 %                               | <b>70 %</b>               | p=0.32     | <b>p&lt;0.001*</b>  | <b>p&lt;0.001*</b> |
| <b>Dyspnea</b>            | 15 %                              | 15 %                              | <b>48 %</b>               | p=0.99     | <b>p&lt;0.001*</b>  | <b>p&lt;0.001*</b> |
| <b>Cough</b>              | 8 %                               | 11 %                              | <b>77 %</b>               | p=0.51     | <b>p&lt;0.001*</b>  | <b>p&lt;0.001*</b> |
| <b>Diarrhea</b>           | 13 %                              | 8 %                               | <b>25 %</b>               | p=0.34     | <b>p=0.11</b>       | <b>p=0.013*</b>    |
| <b>Expectoration</b>      | 13 %                              | 6 %                               | 18 %                      | p=0.18     | p=0.46              | p=0.041            |
| <b>Anosmia</b>            | 8 %                               | 4 %                               | 3 %                       | p=0.70     | p=0.32              | p=0.90             |
| <b>Headache</b>           | 9 %                               | 11 %                              | 13 %                      | p=0.75     | p=0.51              | p=0.75             |
| <b>Low energy levels</b>  | 47 %                              | 35 %                              | 41 %                      | p=0.40     | p=0.82              | p=0.40             |
| <b>Body ache</b>          | 17 %                              | 16 %                              | 25 %                      | p=0.99     | p=0.94              | p=0.94             |
| <b>Throat ache</b>        | 2 %                               | 4 %                               | 2 %                       | p=0.56     | p=0.93              | p=0.49             |
| <b>Nausea</b>             | 11 %                              | 8 %                               | 10 %                      | p=0.51     | p=0.82              | p=0.65             |
| <b>Disorientation</b>     | 5 %                               | 8 %                               | 8 %                       | p=0.70     | p=0.58              | p=0.88             |

**Tabelle 3:** Vergleich zwischen den Symptomen thoraxchirurgischer Patienten bei der postoperativen Nachuntersuchung und den typischen COVID-19-Symptomen. Die klassischen Symptome der thoraxchirurgischen Patienten wurden 4 Wochen (Follow-up 1/FU1) und 8 Wochen (Follow-up 2/FU2) postoperativ mit denen von hospitalisierten Patienten mit und ohne COVID-19 verglichen. Für die Vergleiche wurde ein Chi-Quadrat-Test mit Bonferroni-Korrektur (Faktor 3) mit p-Werte unter  $p < 0,05/3 = 0,0167$  als signifikant angesehen (\*). # Für den Vergleich des Alters wurde den Mann-Whitney-U-Test verwendet. Abkürzungen: Adm: Admission day/Aufnahmetag; FU - Follow-up (FU1 or FU2). Modifiziert nach Stoleriu et. al 2021 [53].

Diese Unterscheidung ist von großer Bedeutung, um eine Entwarnung auf Station bei unspezifischen Symptomen der SARS-CoV-2 negativen thoraxchirurgischen Patienten geben zu können. Andererseits ist es bei spezifischen Symptomen äußerst wichtig, eine prompte qPCR-Diagnostik zu initiieren und entsprechende Isolationsmaßnahmen zu treffen.

#### 4.2. Die Analyse der klinischen Prädiktoren für ein schlechtes Outcome bei Patienten mit nicht-operationsbedürftigen Lungenerkrankungen während der Coronapandemie

In diesem Projekt wurde die pneumologische COVID-19-Patientenkohorte im Hinblick auf Komorbiditäten sowie laborchemischen und radiologischen Parametern bei Aufnahme detailliert charakterisiert. Die Veröffentlichung „Automated quantitative thin slice volumetric low dose CT analysis predicts disease severity in COVID-19 patients“ (Stoleriu et al., Clinical Imaging, 2021) identifiziert eine Reihe an spezifischen laborchemischen und radiologischen Parametern als klinische Prädiktoren für eine schwere Coronavirus-Infektion mit konsekutivem Intensivstationsaufenthalt [54]. Das Studiendesign und die eingeschlossenen Patienten sind in der **Abbildung 6** dargestellt.



**Abbildung 6:** Flussdiagramm und Einschlusskriterien der n=74 konsekutiven Patienten mit gesicherter SARS-CoV-2 Infektion und die Einteilung der Patienten nach Krankheitsverlauf (nicht-schwere und schwere COVID-19-Infektion). Ein Patient wurde nach der Verlegung in ein anderes Krankenhaus als „lost to follow-up“ aus der Studie ausgeschlossen. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2021 [54].

Die demographischen Daten der eingeschlossenen Patienten sind in der **Tabelle 4** dargestellt.

| Demographics  | Non-severe disease<br>n = 55 | Severe disease<br>n = 19 | p-value           |
|---|------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Age (median [IQR], years)                           | 59 [48-69]                   | 76 [62-81]               | <b>0.001*</b>     |
| Sex (n,% female patients)                           | 44% (24/55)                  | 32% (6/19)               | 0.356             |
| BMI (median [IQR], kg/m <sup>2</sup> ) <sup>#</sup> | 25.3 [22.0-29.8]             | 24.5 [23.3-30.4]         | 0.974             |
| Obesity <sup>#</sup> (n,%)                          | 24% (12/50)                  | 21% (3/14)               | 0.164             |
| Respiratory comorbidities (n,%)                     | 35% (19/55)                  | 21% (4/19)               | 0.273             |
| Cardiac comorbidities (n,%)                         | 51% (28/55)                  | 53% (10/19)              | 0.897             |
| Chronic kidney disease (n,%)                        | 6% (3/55)                    | 11% (2/19)               | 0.448             |
| Diabetes Mellitus (n,%)                             | 7% (4/55)                    | 21% (4/19)               | 0.095             |
| In-hospital stay (median [IQR], days)               | 9.0 [6.0-12.0]               | 15.0 [8.0-27.0]          | <b>0.008*</b>     |
| ICU stay (median [IQR], days)                       |                              | 7 [4.3-37.8]             |                   |
| Mortality (n,%)                                     | 0%                           | 26% (5/19)               | <b>&lt;0.001*</b> |

**Tabelle 4:** Demografische Daten von stationären Patienten mit nicht-schwerer (n=55) und schwerer (n=19) COVID-19-Erkrankung. Für den Vergleich von Alter, BMI und Krankenhausaufenthalt wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für die übrigen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. \*p<0,05 wurde als signifikant angesehen. # Adipositas wurde bei einem BMI>30 kg/m<sup>2</sup> gemäß WHO definiert [60]. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2021 [54].

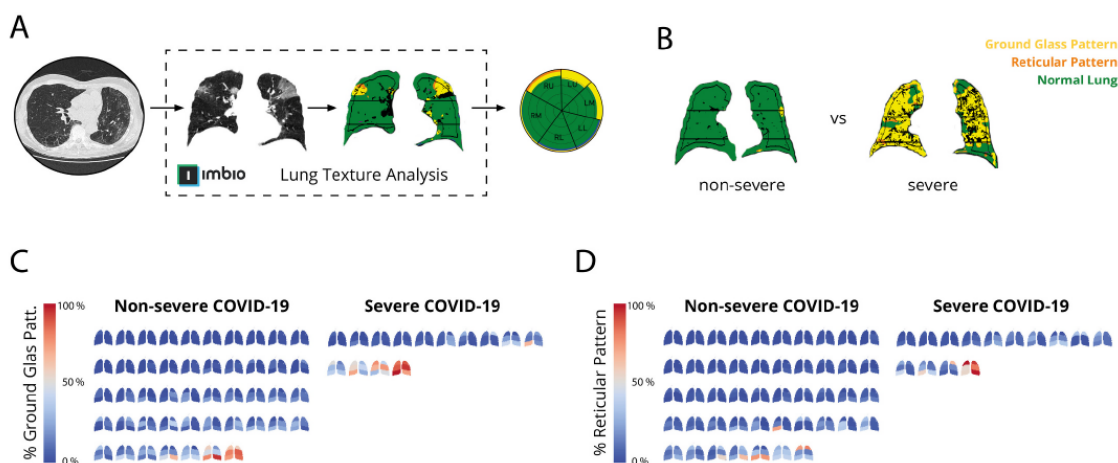
Laborchemisch zeigten sich der CRP-Wert (>71 mg/dL) und LDH-Wert (>311 IU/L oder >500 IU/L) am Aufnahmetag als Prädiktoren für einen schweren Verlauf mit konsekutivem Intensivstationsaufenthalt (**Tabelle 5**).

| Parameters on admission | Non-severe disease<br>n = 55 | Severe disease<br>n = 19 | p-value           |
|-------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------|
| <b>Vital parameters</b> |                              |                          |                   |
| Body temperature (°C)   | 37.0 [36.4 - 37.8]           | 37.5 [36.5 - 37.9]       | 0.395             |
| Heart rate (/min)       | 88.0 [79.0 - 95.5]           | 88.0 [82.5 - 100]        | 0.510             |
| MAP (mmHg)              | 96.7 [86.7 - 100]            | 88.7 [82.7 - 102]        | 0.372             |
| FiO <sub>2</sub> (%)    | 0.21 [0.21 - 0.21]           | 0.28 [0.24 - 0.40]       | <b>&lt;0.001*</b> |
| Lactate (mmol/l)        | 1.00 [0.7 - 1.20]            | 1.20 [1.00 - 2.20]       | <b>0.006*</b>     |

| <b>Blood counts</b>       |                    |                     |                   |
|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| Leukocytes (/nL)          | 6.10 [4.48 - 7.33] | 8.00 [4.60 - 10.10] | <b>0.036*</b>     |
| Neutrophils (/nL)         | 3.77 [2.90 - 5.14] | 6.34 [3.26 - 8.13]  | <b>0.025*</b>     |
| Erythrocytes (/pL)        | 4.60 [4.18 - 5.10] | 4.55 [3.88 - 4.85]  | 0.308             |
| Thrombocytes (/nL)        | 236 [174 - 315]    | 214 [134 - 271]     | 0.242             |
| <b>Clinical chemistry</b> |                    |                     |                   |
| CRP (mg/L)                | 36.3 [9.18 - 79.3] | 92.2 [66.7 - 189]   | <b>&lt;0.001*</b> |
| PCT (ng/mL)               | 0.06 [0.04 - 0.10] | 0.14 [0.07 - 0.34]  | <b>&lt;0.001*</b> |
| eGFR (ml/min)             | 83.0 [67.8 - 94]   | 55.5 [42.8 - 71.5]  | <b>0.001*</b>     |
| GOT/ALAT (IU/L)           | 28.0 [21.0 - 40.8] | 51.5 [36.5 - 59.3]  | <b>&lt;0.001*</b> |
| Bilirubin                 | 0.44 [0.30 - 0.64] | 0.62 [0.46 - 1.03]  | <b>0.021*</b>     |
| NT-proBNP                 | 102 [45.3 - 279]   | 477 [162 - 2081]    | <b>0.012*</b>     |
| Glucose (mg/dl)           | 102 [92.3 - 115]   | 125 [110 - 147]     | <b>0.001*</b>     |
| LDH (IU/L)                | 268 [200 - 354]    | 485 [338 - 568]     | <b>&lt;0.001*</b> |

**Tabelle 5:** Laborparameter am Aufnahmetag bei COVID-19-Patienten eingeteilt nach Schweregrad der Erkrankung. Die Laborparameter von COVID-19-Patienten, die auf Normalstation aufgenommen und behandelt wurden, wurden mit denen von Patienten mit schwerem intensivpflichtigem COVID-19-Verlauf verglichen. Die Leukozyten, Neutrophile, Nieren-, Leber- und Herzfunktionsparameter waren bei Patienten mit schwerem Infektionsverlauf signifikant erhöht. Medianwerte und Quartile sind angegeben, #Für alle Vergleiche wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. \* $p < 0,05$  wurde als signifikant angesehen. Abkürzungen: CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; eGFR: estimated glomerular filtration rate; GOT/ALAT: alanine-aminotransferase; FiO<sub>2</sub>: Fraction of inspired oxygen; LDH: lactate dehydrogenase. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2021 [54].

Des Weiteren wurde mit Hilfe einer automatisierten radiologischen Software (IMBIO CT Lung Texture Analysis™) die Architektur des Lungenparenchyms in High-resolution computed tomography (HR-CT) untersucht. Die milchglasartigen (ground glass opacities/ GGOs), die retikulären und die hypertransparenten Parenchymveränderungen wurden prozentuell quantifiziert. Das automatisierte Verfahren wurde in der **Abbildung 7** illustriert.



**Abbildung 7:** Analyse der Lungentexturmuster im CT bei 74 konsekutiven Patienten mit gesicherter SARS-CoV-2-Infektion mit nicht-schweren und schweren COVID-19 Verläufe. A) Die CT-Texturanalyse pro Lungenfeld wurde mit der IMBIO CT Lung Texture Analysis™ Software

durchgeführt. B) Darstellung der CT-Lungentexturanalyse für einen Patienten mit nicht schwerer COVID-19-Infektion und einen Patienten mit schwerer COVID-19-Infektion. Der prozentuelle Anteil des normalen Lungenparenchyms ist grün, der Anteil des abnormalen Lungenparenchyms mit Milchglastrübungen ist gelb und mit retikulärem Muster orange dargestellt. Automatisierte Quantifizierung der Lungentextur im oberen, mittleren und unteren Feld mit C) Piktogrammen, die das Muster der Milchglastrübungen bei Patienten mit nicht-schwerer bzw. schwerer COVID-19-Infektion anzeigen und D) Piktogramme zur Lokalisierung der retikulären Lungentextur bei Patienten mit nicht-schwerer und schwerer COVID-19-Infektion. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2021 [54].

Eine erhöhte Verbreitung des GGO-Musters (>12,5%), des retikulären Musters (>4,5%) sowie eine reduzierte unbeschädigte Lungenparenchymfläche (<70%) wurden als signifikante Prädiktoren für einen schweren Verlauf mit Intensivstationsaufenthalt und konsekutiver Beatmungspflichtigkeit identifiziert [54].

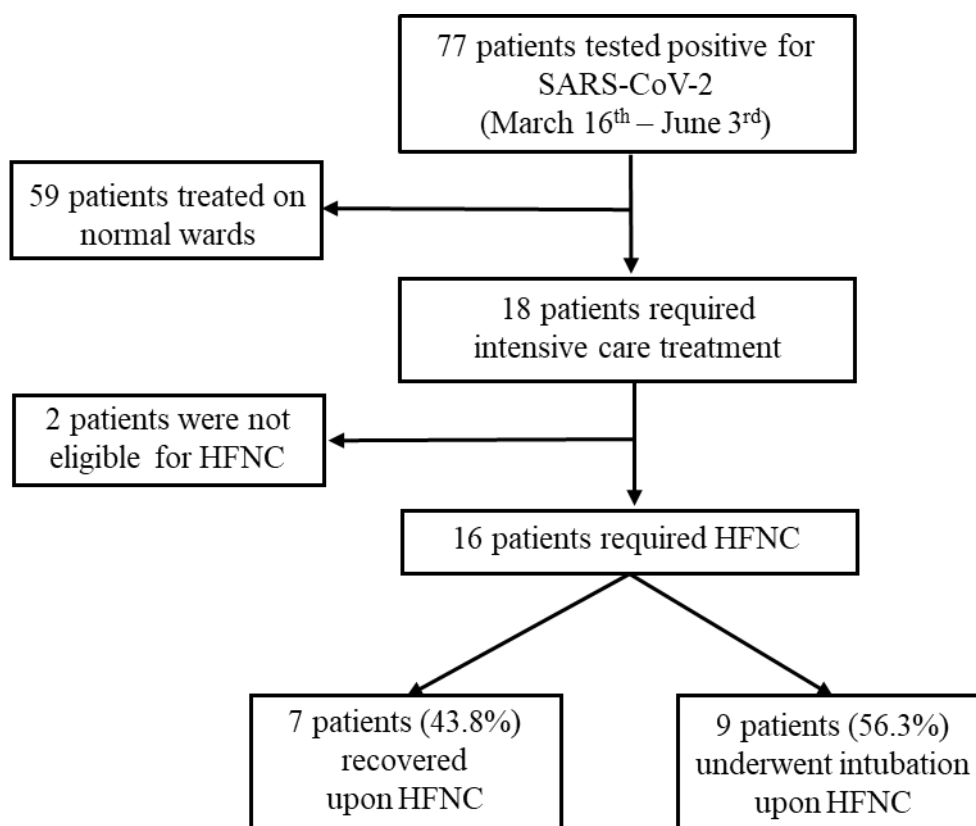
Eine Zusammenfassung der lungenfunktionellen, laborchemischen und radiologischen Prädiktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf mit konsekutivem Intensivstationsaufenthalt und Beatmungspflichtigkeit sind in der **Tabelle 6** dargestellt.

| Signs upon admission            | Likelihood Ratio (LR) |           | Change in probability of severe disease |           | X <sup>2</sup> -test (p-value) |
|---------------------------------|-----------------------|-----------|---|-----------|--------------------------------|
|                                 | If Present            | If Absent | If Present                              | If Absent |                                |
| <b>Clinical</b>                 |                       |           |   |           |                                |
| Oxygen supplementation          | 8.13                  | 0.34      | + 37-44 %                               | - 6-22 %  | <0.001*                        |
| <b>Clinical chemistry</b>       |                       |           |   |           |                                |
| LDH > 313 IU/L                  | 3.17                  | 0.21      | + 16-28 %                               | - 8-28 %  | <0.001*                        |
| LDH > 500 IU/L                  | 10.4                  | -         | + 43-47 %                               | -         | <0.001*                        |
| CRP > 71 mg/dL                  | 2.41                  | 0.34      | + 11-22 %                               | - 6-22 %  | <0.001*                        |
| <b>CT-radiological measures</b> |                       |           |   |           |                                |
| Normal lung pattern < 70 %      | 5.88                  | -         | + 30-40 %                               | -         | <0.001*                        |
| Ground glas pattern > 2.5 %     | -                     | 0.21      | -                                       | - 8-28 %  | <0.013*                        |
| Ground glas pattern > 12.5 %    | 3.36                  | -         | + 17-29 %                               | -         | <0.049*                        |
| Reticular pattern > 4.5 %       | 2.24                  | -         | + 10-20 %                               | -         | <0.008*                        |

**Tabelle 6:** Tabellarische Zusammenfassung der Prädiktoren des Schweregrades der COVID-19-Erkrankung. Klinisch relevante Parameter wurden mit ihrem Wahrscheinlichkeitsverhältnis (vorhanden/ nicht vorhanden) dargestellt. Für die praktische Anwendung wurde die damit verbundene Erhöhung oder Verringerung der Wahrscheinlichkeit für eine schwere Erkrankung bei Vorhandensein oder Fehlen eines Parameters mit einer Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine schwere Erkrankung zwischen 10 und 40% berechnet, wie in [61] erörtert. Abkürzungen: CRP: C-reactive protein; LDH: lactate dehydrogenase. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2021 [54].



Im nächsten Schritt wurde in der Veröffentlichung „Predicting the effectiveness of high-flow oxygen therapy in COVID-19 patients: a single-centre observational study“ (F. Schmidt\*, M. Stoleriu\* et al., Anaesthesiology Intensive Therapy, 2022) die intensivpflichtige COVID-19-Patientensubkohorte detailliert beschrieben und die klinischen Prädiktoren für einen schweren Verlauf mit Exitus letalis identifiziert (Studiendesign dargestellt in der **Abbildung 8**).



**Abbildung 8:** Flussdiagramm mit Einschlusskriterien der n=18 COVID-19-Patienten, die in die Asklepios Lungenkliniken München-Gauting während der ersten Welle der Pandemie (16.03.2020-3.06.2020) zur nicht invasiven Beatmung (High-Flow-Therapie/ HFNC: High-Flow-Nasenkanüle) aufgenommen wurden. Das Ansprechen auf die High-Flow-Therapie wurde dargestellt. Modifiziert nach Schmidt\* and Stoleriu\* et. al 2022 [55].

Die demographischen Patientendaten sind in der **Tabelle 7** abgebildet.

| Patient demographics                | Efficient        | High-flow        | p-value |
|-------------------------------------|------------------|------------------|---------|
|                                     | High-flow        | failure          |         |
|                                     | (Group 1; n = 7) | (Group 2; n = 9) |         |
| <b>Age</b><br>(median [IQR], years) | 70 [56 – 80]     | 79 [70 – 83.5]   | 0.174   |

|  |                  |                     |               |
|--|------------------|---------------------|---------------|
| <b>Sex</b> (% Female, n))                        | 28.6 % (2/7)     | 33 % (3/9)          | 0.838         |
| <b>BMI</b><br>(median [IQR], kg/m <sup>2</sup> ) | 24.2 [23.4 – 35] | 25.32 [23.9 – 30.6] | 0.628         |
| <b>Comorbidities</b>                             |                  |                     |               |
| Respiratory (n,%)                                | 14.3 % (1/7)     | 22.2 % (2/9)        |               |
| Cardiovascular (n,%)                             | 42.9 % (3/7)     | 66.7 % (6/9)        |               |
| Renal (n,%)                                      | 0 % (0/7)        | 22.2 % (2/9)        |               |
| Diabetes (n,%)                                   | 28.6 % (2/7)     | 11.1 % (1/9)        |               |
| <b>Length of stay</b>                            |                  |                     |               |
| Total<br>(median [IQR], days)                    | 15 [10 – 18]     | 12 [4.50 – 57]      | 0.681         |
| ICU<br>(median [IQR],days)                       | 0 [0 – 5]        | 5 [0 – 38.5]        | 0.299         |
| <b>Mortality (n)</b>                             | 0                | 5                   | <b>0.017*</b> |

**Tabelle 7:** Demografische Daten von COVID-19-Patienten am Aufnahmetag auf der Intensivstation oder Normalstation, eingeteilt nach Wirksamkeit der High-flow Therapie (High-flow nasal canula/HFNC). Medianwerte mit Interquartilsbereichen wurden angegeben. Für Alter, BMI und Gesamtaufenthaltsdauer wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für Geschlecht und Sterblichkeit wurde ein Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05^*$  verwendet. Abkürzungen: ICU: intensive care unit. Modifiziert nach Schmidt\* and Stoleriu\* et. al 2022 [55].

56,3% der intensivpflichtigen Patienten wurden nach dem Versagen der High-Flow-Therapie intubiert (efficient High-Flow group (n=7), High-Flow failure group (n=9)). In dieser Patientensubkohorte verstarben 31% der Patienten (n=5) auf der Intensivstation. Diese alarmierende Mortalitätsrate wurde am Anfang der Coronapandemie vor der Einführung der antiviralen Therapie in der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting dokumentiert. Vergleichbare Ergebnisse konnten in weiteren europäischen Kohorten berichtet werden (Mortalitätsrate 22% in Andino et al. [62], 92% in Calligaro et al. [63]).

Die signifikanten klinischen Prädiktoren für ein Versagen der High-Flow-Therapie mit konsekutiver Intubationspflichtigkeit waren: Fieber ( $>38,5^\circ$ ), niedrige systolische Blutdruckwerte ( $<90$  mmHg) und SpO<sub>2</sub> Werte ( $<88\%$ ), sowie erhöhte FiO<sub>2</sub>-Werte ( $>0,72$ ), CRP-Werte ( $>211$  mg/dl) und Harnstoff-Werte ( $>45$  mg/dl) am

Aufnahmetag [55]. Eine detaillierte Zusammenfassung der Vitalparameter, lungenfunktionellen und laborchemischen Parameter der beiden Patientengruppen ist in der **Tabelle 8** dargestellt.

| Clinical characteristics                |       | Efficient High-flow<br>(Group 1; n = 7) | High-flow failure<br>(Group 2; n = 9) | p-value       |
|---|-------|---|---------------------------------------|---------------|
| <b>Vital signs (Day 0/4)</b>            |       |   |                                       |               |
| Temperature (°C)                        | Day 0 | 38.0 [37.1-38.2]                        | 38.4 [37.3-38.8]                      | 0.470         |
|   | Day 4 | 36.5 [31.1-37.1]                        | 38.5 [38.0-39.4]                      | <b>0.010*</b> |
| MAP (mmHg)                              | Day 0 | 81.0 [75.0-89.0]                        | 88.0 [81.8-101]                       | 0.210         |
|   | Day 4 | 91.8 [85.3-99.5]                        | 77.7 [55.7-79.8]                      | <b>0.030*</b> |
| SpO2 (%)                                | Day 0 | 92.0 [88.0-93.6]                        | 89.0 [84.5-94.5]                      | 0.470         |
|   | Day 4 | 95.0 [90.0-96.3]                        | 88.0 [79.5-90.0]                      | <b>0.017*</b> |
| <b>Ventilation parameters (Day 0/4)</b> |       |   |                                       |               |
| FiO2 (%)                                | Day 0 | .46 [.31-.54]                           | .72 [.54-.76.]                        | <b>0.022*</b> |
|   | Day 4 | .42 [.38-.50]                           | .72 [.52-.84]                         | <b>0.030*</b> |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>      | Day 0 | 115 [111-201]                           | 93.3 [67.2-145]                       | 0.142         |
|   | Day 4 | 166 [128-218]                           | 72.2 [50.6-129]                       | 0.420         |
| <b>Laboratory parameters (Day 0/4)</b>  |       |   |                                       |               |
| CRP (mg/ L)                             | Day 0 | 47.3 [16.1-93.9]                        | 211 [132-280]                         | <b>0.004*</b> |
|   | Day 4 | 50.1 [18.9-70.4]                        | 270 [205-463]                         | <b>0.029*</b> |
| Urea (mg/L)                             | Day 0 | 27.0 [22.0-41.0]                        | 45.0 [37.3-73.3]                      | <b>0.029*</b> |
|   | Day 4 | 17.5 [13.8-30.3]                        | 37.0 [24.5-64.5]                      | 0.570         |

**Tabelle 8:** Laborparameter von COVID-19-Patienten bei Aufnahme im Krankenhaus (Tag 0) und nach Beginn der High-flow Therapie (High flow nasal canula/HFNC, Tag 4), eingeteilt nach Effizienz der HFNC-Behandlung. Die Laborparameter von COVID-19-Patienten mit erfolgreicher HFNC, wurden mit den intensivpflichtigen Patienten verglichen, die bei nicht wirksamer HFNC-Therapie, invasiv beatmet werden mussten. Medianwerte mit Interquartilsbereichen wurden angegeben. Alle Vergleiche wurden mit Mann-Whitney-U-Test mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05^*$  durchgeführt. Abkürzungen: MAP: mean arterial pressure; CRP: C-reactive protein; FiO<sub>2</sub>: Fraction of inspired oxygen. Modifiziert nach Schmidt\* and Stoleriu\* et. al 2022 [55].

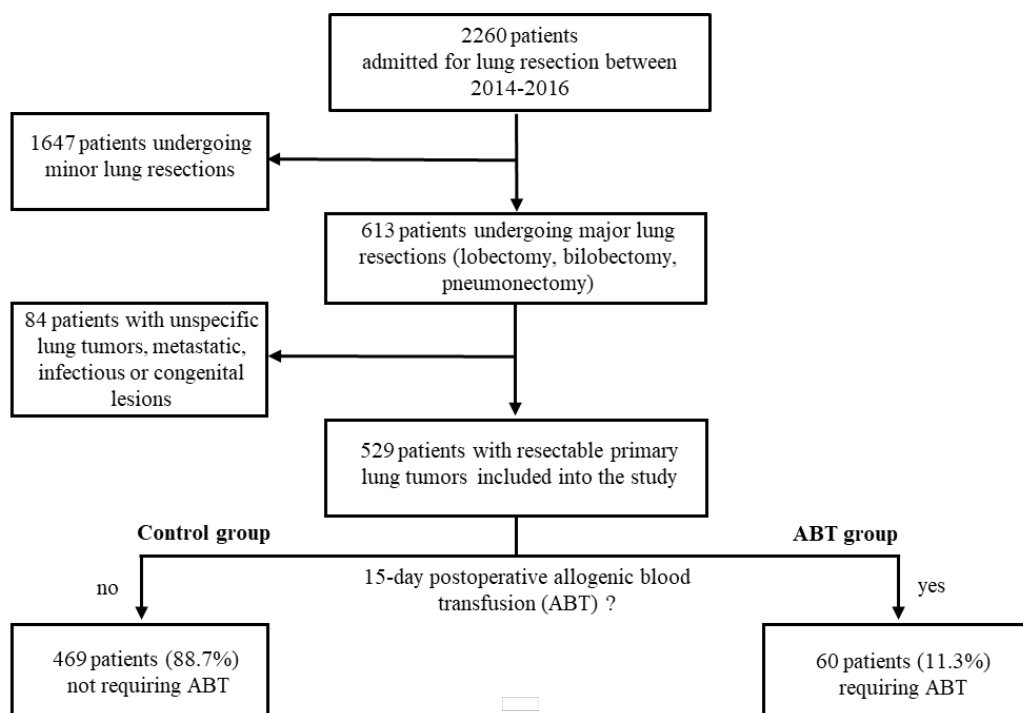
In Zusammenschau der durchgeführten Studien lässt sich zusammenfassend schildern, dass:

- eine unbehandelte SARS-CoV-2-Infektion eine Bedrohung für Patienten mit operationsbedürftigen Lungenerkrankungen darstellt,
- laborchemische, lungenfunktionelle und radiologische Parameter den Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung bereits am Aufnahmetag vorhersagen können und
- das Operationsprogramm in der Thoraxchirurgie unter sicheren Bedingungen nach der Implementierung der Präventionsmaßnahmen weitergeführt werden kann.

#### 4.3. Die Charakterisierung und Risikostratifizierung der Patienten mit operationsbedürftigen primären und sekundären Lungentumoren

Die Identifizierung von laborchemischen und radiologischen Biomarkern könnten in der Risikostratifizierung der Patienten-, Therapie- und Prognosebestimmung (Überleben und Rezidivfreiheit) Hilfestellung bieten. Ungefähr 50% der Patienten, die sich einem großen chirurgischen Eingriff unterziehen, weisen laborchemisch eine präoperative Anämie auf, wobei ca. 90% der operierten Patienten laborchemisch eine postoperative Anämie zeigen [64]. Des Weiteren zählt die Anämie zu den häufigsten präoperativen Prädiktoren für eine erhöhte perioperative Morbidität (Herzinfarkt, Schlaganfall, neurologische Defizite), Tumorrezidiv und Mortalität [65]. Im Hinblick auf die postoperative Prognose der Patienten mit operationsbedürftigen primären und sekundären Lungentumoren, ist die Anämie ein signifikanter klinischer Prädiktor [66–69]. Die Veröffentlichung „Preoperative risk factors predict perioperative allogenic blood transfusion in patients undergoing primary lung cancer resections: a retrospective cohort study from a high-volume thoracic surgery center“ (Stoleriu et al., BMC Surgery, 2023) beschreibt die multifaktorielle Ätiologie der perioperativen Anämie und identifiziert klinische Prädiktoren für eine postoperative ABT [57].

Das Studiendesign ist in der **Abbildung 9** dargestellt.



**Abbildung 9:** Flussdiagramm und Einschlusskriterien für die Patientenrekrutierung bei Studienbeginn. Von 2260 Patienten, die sich einem thoraxchirurgischen Eingriff in der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting vom 01.01.2014 bis 31.12.2016 unterzogen, wurden bei 1647 (72,9%) Patienten kleinere Lungenresektionen oder nicht-pulmonale Resektionen durchgeführt. Vierundachtzig (3,7%) Patienten mit intrathorakalen Sarkomen, Pleuramesotheliomen, nicht klassifizierbaren Tumoren, pulmonalen Metastasen, gutartigen Lungentumoren, infektiösen oder angeborenen Prozessen wurden von der Studie ausgeschlossen, so dass 529 von 2260 Patienten (23,4%) mit primär resektablen Lungentumoren in die Studie aufgenommen wurden. Basierend auf der Notwendigkeit einer allogenen Bluttransfusion (allogenic blood transfusion/ABT) wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Kontrollgruppe (469 Patienten, 88,7%) ohne Bedarf an postoperativer Bluttransfusion und ABT-Gruppe (60 Patienten, 11,3 %) mit postoperativem ABT-Bedarf. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2023 [57].

529 Patienten mit primär resektablen Lungenkarzinomen wurden in die Studie eingeschlossen, wobei 60 Patienten (11,3%) im postoperativen Verlauf eine ABT erhalten haben. Als Ursache für die präoperative Anämie konnten eine neoadjuvante Chemotherapie (medikamentös-toxische Anämie), eine Infektion (Infektanämie) oder die onkologische Grunderkrankung (Tumoranämie) benannt werden.

Die demographischen Patientendaten sind in der **Tabelle 9** dargestellt.

| <b>Patient demographics at study entry</b>       | <b>Control group (no ABT)<br/>n=469</b> | <b>ABT group<br/>n=60</b> | <b>P-value</b> |
|--|---|---------------------------|----------------|
| <b>Age</b><br>(median [IQR], years)              | 67.03 [59.3; 73.2]                      | 66.7 [60.3; 72.3]         | 0.8436         |
| <b>Sex (n, %)</b>                                |   |                           |                |
| Female   | 202/469 (43.1 %)                        | 31/60 (51.7 %)            | 0.2066         |
| Male   | 267/469 (56.9 %)                        | 29/60 (48.3 %)            |                |
| <b>BMI</b><br>(median [IQR], kg/m <sup>2</sup> ) | 26.1 [23.4; 29.4]                       | 24.6 [21.1; 27.6]         | <b>0.0066</b>  |
| BMI < 18.5 (n, %)                                | 14/469 (3.1%)                           | 5/60 (8.5%)               | 0.0566         |
| BMI > 30.0 (n, %)                                | 104/469 (23.1%)                         | 8/60 (13.6%)              | 0.0974         |
| <b>Comorbidities (n, %)</b>                      |   |                           |                |
| Respiratory                                      | 186/467 (39.8 %)                        | 29/59 (49.2 %)            | 0.1698         |
| Cardiovascular                                   | 149/467 (31.9 %)                        | 19/59 (32.2 %)            | 0.9632         |
| Renal  | 28/467 (6.0 %)                          | 7/59 (11.9%)              | 0.0967         |
| Liver  | 16/467 (3.4 %)                          | 2/59 (3.4 %)              | 1.0            |
| Neurological                                     | 58/467 (12.4 %)                         | 8/59 (13.6 %)             | 0.8034         |
| Diabetes mellitus                                | 50/467 (10.7 %)                         | 5/59 (8.5 %)              | 0.5975         |
| Non-pulmonary malign                             | 69/467 (14.8 %)                         | 13/59 (22.0 %)            | 0.1476         |

|   |                                      |                                    |                                |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| nancies   |                                      |                                    |                                |
| Coagulation disorders   | 3/467 (0.6 %)                        | 0/59 (0.0 %)                       | 1.0                            |
| No. of comorbidities >1   | 167/469 (35.6%)                      | 26/60 (43.3%)                      | 0.2418                         |
| <b>Previous treatments</b><br>(n, %)                            |                                      |                                    |                                |
| Thoracic surgery  | 18/458 (3.9%)                        | 1/57 (1.8 %)                       | 0.7097                         |
| Neoadj.Chemotherapy   | 24/467 (5.1 %)                       | 11/59 (18.6 %)                     | <b>0.0007</b>                  |
| Anticoagulation   | 179/467 (38.3%)                      | 25/59 (42.4%)                      | 0.5481                         |
| <b>Lung function</b><br><b>Parameters</b><br>(median [IQR])     |                                      |                                    |                                |
| VC (predicted, %)   | 0.94 [0.83-1.04]                     | 0.86 [0.73-0.96]                   | <b>0.0013</b>                  |
| FEV <sub>1</sub> (predicted, %)                                 | 0.77 [0.69-0.84]                     | 0.76 [0.68-0.86]                   | 0.9262                         |
| DLCO (predicted, %)   | 0.73 [0.60-0.84]                     | 0.55 [0.47-0.74]                   | <b>0.0001</b>                  |
| <b>Tumor size</b><br>(median [IQR], cm)                         |                                      |                                    |                                |
| >3cm (n, %)   | 3.10 [2.10-4.50]<br>252/469 (53.7 %) | 4.50 [2.60-6.80]<br>44/60 (73.3 %) | <b>0.0011</b><br><b>0.0039</b> |
| <b>Tumor side</b> (n, %)  |                                      |                                    |                                |
| Left  | 204/469 (43.5 %)                     | 29/60 (48.3 %)                     | 0.4774                         |
| Right   | 265/469 (56.5 %)                     | 31/60 (51.7 %)                     |                                |
| <b>Tumor localization</b><br>(n, %)                             |                                      |                                    |                                |
| Left upper lobe   | 108/469 (23.0 %)                     | 14/60 (23.3 %)                     | 0.7197                         |
| Left lower lobe   | 73/469 (15.6 %)                      | 8/60 (13.3 %)                      | 0.7197                         |
| Right upper lobe  | 134/469 (28.6 %)                     | 15/60 (25.0 %)                     | 0.4884                         |
| middle lobe   | 42/469 (9.0 %)                       | 5/60 (8.3 %)                       | 0.5859                         |
| Right lower lobe  | 88/469 (18.8 %)                      | 9/60 (15.0 %)                      | 0.8921                         |
| <b>Histological features of primary tumor (WHO 2015)</b> (n, %) |                                      |                                    |                                |
| Non-small cell lung cancer                                      | 465/469 (99.1 %)                     | 60/60 (100 %)                      | 1.0                            |
| Adenocarcinoma  | 260/469 (55.4 %)                     | 22/60 (36.7 %)                     | 0.0060                         |
| G1 lepidic  | 22/469 (4.7 %)                       | 0/60 (0 %)                         | 0.2350                         |
| G2 acinar/ papilar  | 153/469 (32.6 %)                     | 11/60 (18.3 %)                     | 0.4193                         |
| G3 micropapilar   | 81/469 (17.3 %)                      | 9/60 (15.0 %)                      | 0.3459                         |
| Undifferentiated  | 4/469 (0.9 %)                        | 2/60 (3.3 %)                       | 0.0720                         |

|                                      |                  |                |               |
|--------------------------------------|------------------|----------------|---------------|
| Squamous carcinoma                   | 122/469 (26.0 %) | 27/60 (45.0 %) | <b>0.0021</b> |
| Keratinized                          | 57/469 (12.2 %)  | 16/60 (26.7 %) | 0.2150        |
| Non-keratinized                      | 60/469 (12.8 %)  | 8/60 (13.3 %)  |               |
| Basaloid                             | 2/469 (0.4 %)    | 1/60 (1.7 %)   |               |
| Carcinoid                            | 53/469 (11.3 %)  | 2/60 (3.3 %)   | 0.0569        |
| Typical                              | 47/469 (10.0 %)  | 2/60 (3.3 %)   |               |
| Atypical                             | 6/469 (1.3 %)    | 0/60 (0 %)     |               |
| Large-cell                           | 21/469 (4.5 %)   | 3/60 (5.0 %)   | 0.7456        |
| Others                               | 9/469 (1.9 %)    | 6/60 (10.0 %)  | <b>0.0037</b> |
| Small cell lung cancer               | 4/469 (0.9 %)    | 0/60 (0 %)     | 1.0           |
| <b>TNM7 classification (n, %)</b>    |                  |                |               |
| T <sub>0</sub>                       | 2/469 (0.4 %)    | 1/60 (1.7 %)   | 0.3036        |
| T <sub>1</sub>                       | 181/469 (38.6 %) | 8/60 (13.3 %)  | <b>0.0001</b> |
| T <sub>2</sub>                       | 203/469 (43.3 %) | 24/60 (40.0 %) | 0.6285        |
| T <sub>3</sub>                       | 70/469 (14.9 %)  | 24/60 (40.0 %) | <b>0.0001</b> |
| T <sub>4</sub>                       | 13/469 (2.8 %)   | 3/60 (5.0 %)   | 0.4100        |
| <b>Lymph node involvement (n, %)</b> |                  |                |               |
| N <sub>0</sub>                       | 319/469 (68.0 %) | 36/60 (60.0 %) | 0.2803        |
| N <sub>1</sub>                       | 64/469 (13.6 %)  | 14/60 (23.3 %) | <b>0.0037</b> |
| N <sub>2</sub>                       | 84/469 (17.9 %)  | 9/60 (15.00 %) | 0.6137        |
| N <sub>3</sub>                       | 2/469 (0.4 %)    | 0/60 (0 %)     | 1.0           |
| unknown                              | 0/469 (0%)       | 1/60 (1.7 %)   | 1.0           |

**Tabelle 9:** Demografische Daten von Patienten, die sich bei gesichertem Lungenkarzinom einer chirurgischen Resektion in der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting vom 01.01.2014 bis 31.12.2016 unterzogen, klassifiziert nach perioperativem ABT-Bedarf. Abkürzungen: ABT: allogene Bluttransfusion; BMI: Body Mass Index; VC: Vitalkapazität; FEV<sub>1</sub>: forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde; DLCO: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; TNM: tumor node metastasis staging system. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2023 [57].

Die Laborparameter am Aufnahmetag vor der geplanten anatomischen Lungenresektion sind in der **Tabelle 10** dargestellt.



| <b>Parameters preoperatively (median, quartiles [1<sup>st</sup>; 3<sup>rd</sup>])</b> | <b>Control group (no ABT) n=469</b> | <b>ABT group n=60</b> | <b>P-value</b>    |
|---|-------------------------------------|-----------------------|-------------------|
| <b>Blood counts</b>   |                                     |                       |                   |
| Leukocytes (/nL)  | 7.80 [6.45; 9.30]                   | 8.65 [6.90; 10.33]    | 0.0736            |
| Erythrocytes (/pL)  | 4.60 [4.30; 4.90]                   | 3.90 [3.50; 4.20]     | <b>&lt;0.0001</b> |
| Hemoglobin (g/dL)   | 14.0 [13.0; 14.9]                   | 10.9 [10.3; 12.3]     | <b>&lt;0.0001</b> |
| Hematocrit (%)  | 0.41 [0.39; 0.44]                   | 0.34 [0.31; 0.37]     | <b>&lt;0.0001</b> |
| MCV (fL)  | 90.0 [87.0; 93.0]                   | 88.0 [83.3; 92.0]     | <b>0.0226</b>     |
| MCH (pg/cell)   | 30.3 [29.2; 31.4]                   | 28.9 [27.5; 31.0]     | <b>&lt;0.0001</b> |
| MCHC (g/dL)   | 33.8 [33.0; 34.4]                   | 32.8 [32.1; 33.4]     | <b>&lt;0.0001</b> |
| Thrombocytes (/nL)  | 269.0 [223.0; 313.5]                | 324.5[236.3; 445.3]   | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Blood coagulation</b>  |                                     |                       |                   |
| INR   | 1.02 [0.97; 1.07]                   | 1.07[1.02;1.14]       | <b>&lt;0.0001</b> |
| PTT (s)   | 30.0 [28.0; 32.0]                   | 30.05[28.00; 33.10]   | 0.3096            |
| Fibrinogen (mg/dL)  | 295.5 [250.0; 373.0]                | 427.0[294.0; 526.0]   | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Clinical chemistry</b>   |                                     |                       |                   |
| CRP (mg/L)  | 3.30 [1.70; 8.80]                   | 14.50 [4.13; 64.40]   | <b>&lt;0.0001</b> |
| Creatinine (ng/mL)  | 1.0 [0.80; 1.10]                    | 1.0 [0.80; 1.10]      | 0.3744            |
| Urea (mg/dL)  | 31.0 [24.0; 38.0]                   | 31.5 [24.3; 43.8]     | 0.2857            |
| eGFR (ml/min) >60 (n, %)  | 376/469 (80.2%)                     | 43/60 (71.7%)         | 0.1264            |
| ALAT (IU/L)   | 27.0 [21.5; 37.0]                   | 23.0 [17.0; 32.0]     | <b>0.0027</b>     |
| ASAT (IU/L)   | 20.0 [16.0; 25.0]                   | 20.0 [16.3; 25.8]     | 0.8248            |
| GGT (IU/L)  | 33.0 [25.0; 50.0]                   | 37.5 [27.3; 74.8]     | 0.0845            |
| LDH (IU/L)  | 193.0 [170.8; 222.0]                | 199.5[163.0; 252.0]   | 0.4550            |
| <b>Serum tumor markers</b>  |                                     |                       |                   |
| CEA (ng/mL)   | 3.20 [1.88; 5.83]                   | 3.00 [1.98; 7.30]     | 0.7046            |
| CYFRA 21-1 (ng/mL)  | 1.70 [1.20; 2.70]                   | 2.35 [1.40; 4.58]     | <b>0.0026</b>     |
| NSE (ng/mL)   | 17.35 [14.60; 20.83]                | 17.40[14.65; 23.63]   | 0.7439            |

**Tabelle 10:** Präoperative Labortests bei Patienten, die sich bei gesichertem Lungenkarzinom einer chirurgischen Resektion in der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting vom 01.01.2014 bis 31.12.2016 unterzogen, klassifiziert nach perioperativem ABT-Bedarf. Abkürzungen: ABT: allogenic blood transfusion; INR: international normalized ratio; MCV: Mean corpuscular volume; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; PTT: partial thromboplastin time; CRP: C-reactive protein; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ALAT: alanine-aminotransferase; ASAT: aspartat-aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; LDH: lactate dehydrogenase; CEA: carcinoembryonic antigen; CYFRA 21-1: cytokeratin-fragment 19; NSE: neuron-specific enolase. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2023 [57].

Die präoperativen Risikofaktoren für eine postoperative Transfusion waren: die geschlechtsspezifische Anämie (weiblich <12 g/dL, männlich <13 g/dL), die eingeschränkte Gerinnung (INR >1,1, Fibrinogen >427 mg/dL), die erhöhte Thrombozytenzahl (>324,5/nL), und CRP-Werte (>14,50 mg/L) sowie die eingeschränkte Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase /ALAT <23,0 IU/L) [57].

Das operative Vorgehen geht aus **Tabelle 11** hervor.

| <b>Features of the surgical approach</b>   | <b>Control group<br/>(no ABT)<br/>n=469</b> | <b>ABT group<br/>n=60</b> | <b>P-value</b>    |
|--|---|---------------------------|-------------------|
| <b>Resection side (n, %)</b>   |   |                           |                   |
| Left   | 204/469 (43.5 %)                            | 29/60 (48.3 %)            | 0.4773            |
| Right  | 265/469 (56.5 %)                            | 31/60 (51.7 %)            |                   |
| <b>Surgical approach (n, %)</b>  |   |                           |                   |
| Open (thoracotomy)   | 365/469 (77.8 %)                            | 57/60 (95.0 %)            | <b>0.0018</b>     |
| Minimally invasive (VATS)  | 104/469 (22.2 %)                            | 3/60 (5.0 %)              |                   |
| Conversion to open   | 31/151 (20.5 %)                             | 2/3 (66.7 %)              | 0.1162            |
| Re-exploration/ revision   | 7/467 (1.5 %)                               | 1/59 (1.7 %)              | 0.9077            |
| <b>Resection extent (n, %)</b>   |   |                           |                   |
| Lobectomy  | 416/469 (88.7 %)                            | 41/60 (68.3 %)            | <b>&lt;0.0001</b> |
| Bilobectomy  | 19/469 (4.1 %)                              | 6/60 (10.0 %)             | 0.0521            |
| Pneumonectomy  | 34/469 (7.2 %)                              | 13/60 (21.7 %)            | <b>0.0002</b>     |
| <b>Topography (n, %)</b>   |   |                           |                   |
| Sleeve resection   | 49/469 (10.4 %)                             | 10/60 (16.7 %)            | 0.1496            |
| Thoracic wall  | 15/469 (3.2 %)                              | 8/60 (13.3 %)             | <b>0.0021</b>     |
| Vessels reconstruction   | 33/469 (7.0 %)                              | 5/60 (8.3 %)              | 0.7891            |
| <b>Anaesthesia time (median, quartiles [1<sup>st</sup>; 3<sup>rd</sup>]) (minutes)</b>     | 210 [140; 260]                              | 238 [0.0; 289]            | 0.0976            |
| <b>Surgery time (median, quartiles [1<sup>st</sup>; 3<sup>rd</sup>]) (minutes)</b>         | 160 [95; 205]                               | 180 [0.0; 224]            | 0.1644            |
| <b>Intraoperative blood loss (median, quartiles [1<sup>st</sup>; 3<sup>rd</sup>]) (ml)</b> | 200 [200; 300]                              | 300 [200; 675]            | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Length of stay (median, quartiles [1<sup>st</sup>; 3<sup>rd</sup>]) (days)</b>          | 15.0 [13.0; 19.0]                           | 17.5 [15; 22.0]           | <b>0.0011</b>     |

**Tabelle 11:** Technische Aspekte der operativen Tumoresektion bei Patienten mit primärem Lungenkarzinom, eingeteilt nach ABT-Bedarf. Die Erhebung der Daten erfolgte bei Patienten, die sich bei gesichertem Lungenkarzinom einer chirurgischen Resektion in der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting vom 01.01.2014 bis 31.12.2016 unterzogen haben. Abkürzungen: ABT: allogene Bluttransfusion; VATS: video-assistierte thorakoskopische Chirurgie. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2023 [57].

Des Weiteren konnte berichtet werden, dass eine neoadjuvante Therapie, eine eingeschränkte Lungenfunktion (Vitalkapazität/VC und Diffusionskapazität/DLCO <80%) sowie eine ungünstige Histologie (Plattenepithelkarzinom) mit einer erhöhten Transfusionsrate assoziiert wurde. Die offenen Resektionsverfahren mit zusätzlicher Thoraxwandresektionen, die multilobären Resektionen

(Bilobektomie, Pneumonektomie) sowie ein erhöhter intraoperativer Blutverlust (>300 ml) waren ebenso mit einer erhöhten Transfusionsrate verbunden. Interessanterweise erbrachte die Analyse der Blutgruppensysteme eine erhöhte Transfusionsrate bei den Rhesus-negativen Patienten (**Tabelle 12**).

| Characterization of blood groups systems | Control group (no ABT)<br>n=469 | ABT group<br>n=60 | P-value       |
|--|---------------------------------|-------------------|---------------|
| <b>ABO (n, %)</b>                        |                                 |                   |               |
| O  | 194/469 (41.4 %)                | 22/60 (36.7 %)    | 0.4857        |
| A  | 190/469 (40.5 %)                | 28/60 (46.7 %)    | 0.3618        |
| B  | 58/469 (12.4 %)                 | 7/60 (11.7 %)     | 0.8764        |
| AB                                       | 24/469 (5.1 %)                  | 3/60 (5.0 %)      | 1.0           |
| <b>Rhesus / D phenotype (n, %)</b>       |                                 |                   |               |
| Positive (DD, Dd)                        | 414/469 (88.3 %)                | 44/60 (73.3 %)    |               |
| Negative (dd)                            | 55/469 (11.7 %)                 | 16/60 (26.7 %)    | <b>0.0013</b> |
| <b>ABT</b>                               |                                 |                   |               |
| ≥1 RBCs (n, %)                           | 0/469 (0 %)                     | 60/60 (100 %)     |               |
| No. RBCs ( <b>median, quartiles</b> )    |                                 | 2 [2; 4]          |               |

**Tabelle 12:** Charakterisierung der Blutgruppensysteme bei Patienten mit gesichertem Lungenkarzinom, die einer chirurgischen Resektion in der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting vom 01.01.2014 bis 31.12.2016 unterzogen haben. Die Erhebung und Einteilung der Daten werden nach ABT-Bedarf tabellarisch dargestellt. Abkürzungen: ABT: allogene Bluttransfusion. RBC: red blood cell packs. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2023 [57].

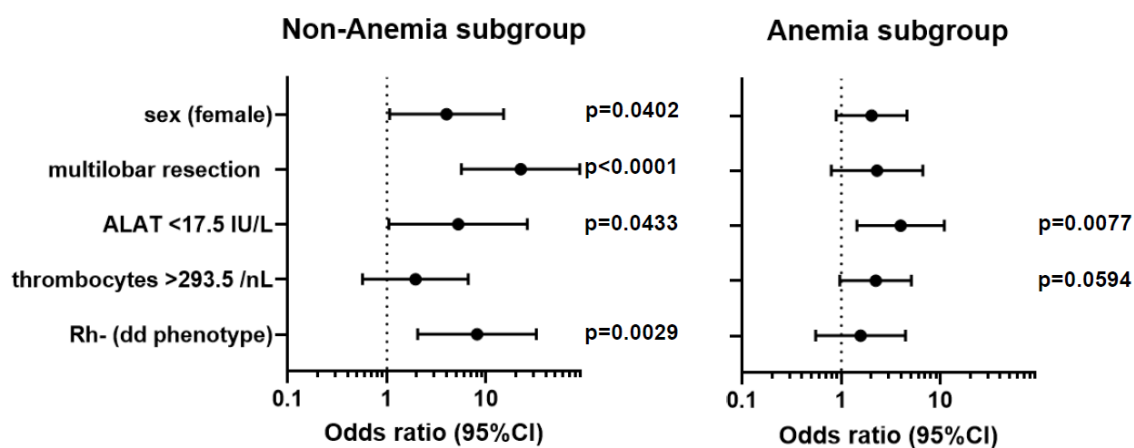
Die durchgeführte Regressionsanalyse identifizierte das weibliche Geschlecht, die geschlechtsspezifische präoperative Anämie (weiblich <12 g/dL, männlich <13 g/dL), die multilobäre Resektion, die eingeschränkte Leberfunktion (ALAT <17,5 IU/L, tumor-bedingte Sarkopenie), die erhöhte Thrombozytenzahl (>293,5/nL) und die Rhesus-Negativität als unabhängige Prädiktoren für eine postoperative Transfusion [57].

Das Regressionsmodell ist in der **Tabelle 13** dargestellt.

| Covariates for postoperative ABT | Exp(B) [95% CI]           | P-value           |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Sex (female)                     | <b>2.44</b> [1.23-4.88]   | <b>0.0112</b>     |
| Preoperative anemia              | <b>18.16</b> [8.73-37.78] | <b>&lt;0.0001</b> |
| Multilobar resection             | <b>5.79</b> [2.50-13.38]  | <b>&lt;0.0001</b> |
| ALAT < 17.5 IU/L                 | <b>3.98</b> [1.73-9.16]   | <b>0.0012</b>     |
| Thrombocytes > 293.5 /nL         | <b>2.04</b> [1.04-4.02]   | <b>0.0390</b>     |
| Rh- (dd phenotype)               | <b>2.84</b> [1.23-6.59]   | <b>0.0150</b>     |

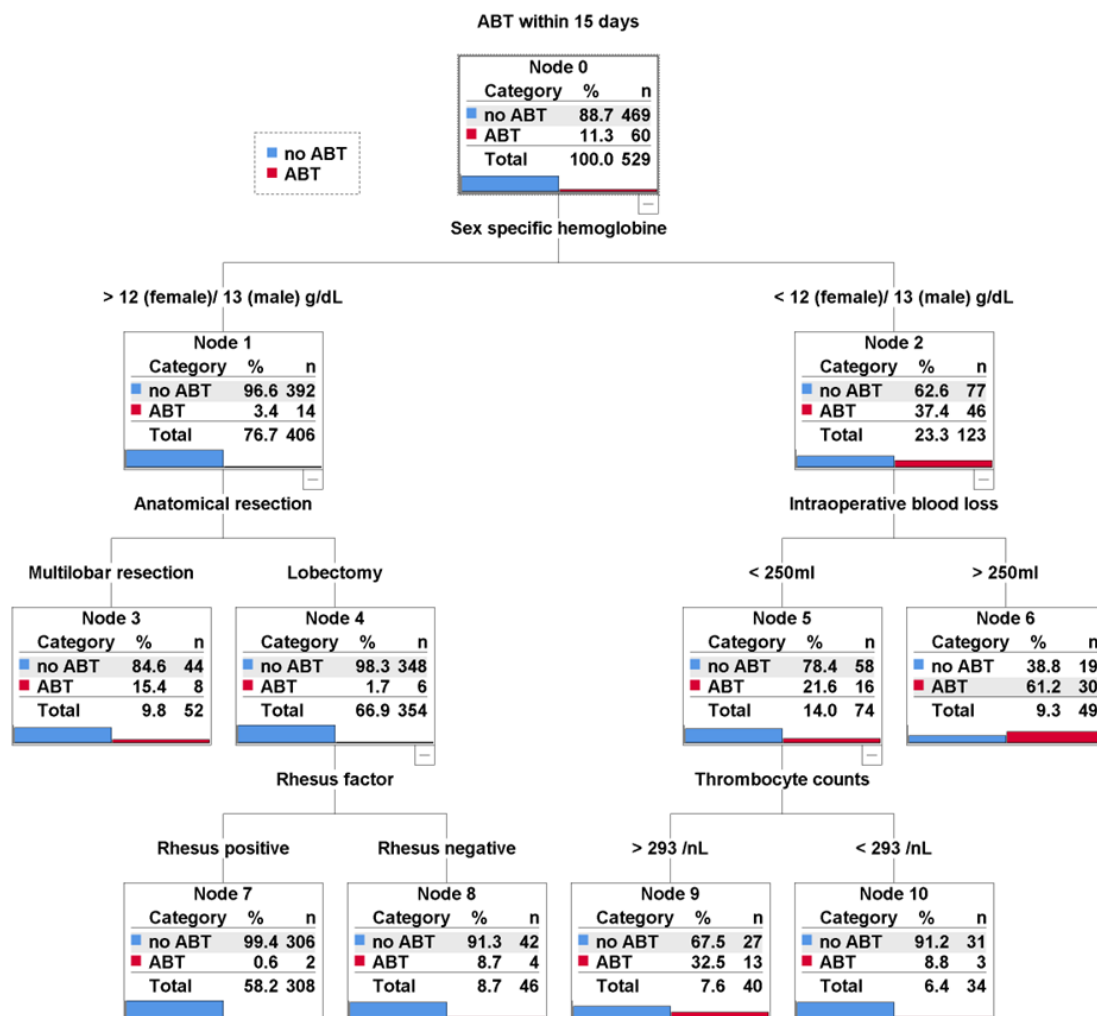
**Tabelle 13:** Binäres logistisches Regressionsmodell zur Vorhersage des postoperativen ABT-Bedarfs. Die Erhebung der Daten erfolgt bei Patienten mit gesichertem Lungenkarzinom, die einer anatomischen Resektion in der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting vom 01.01.2014 bis 31.12.2016 unterzogen haben. Abkürzungen: Exp(B): Odds Ratio, 95% CI: Konfidenzintervall [untere Grenze - obere Grenze], ALAT: Alanin-Aminotransferase; Rh -: Rhesusfaktor-Negativität. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2023 [57].

Aus der multivariablen Regressionsanalyse resultiert, dass die präoperative Anämie der wichtigste Prädiktor für eine perioperative Transfusion darstellt. Aus diesem Grund, ist es wichtig die Rolle der anderen Prädiktoren bei anämischen und nicht anämischen Patienten zu evaluieren. Eine Subgruppen-Analyse bei anämischen und nicht anämischen Patienten konnte die oben erwähnten, signifikanten Prädiktoren bestätigen (**Abbildung 10**).



**Abbildung 10:** Forest-Plot Diagramm zur Darstellung der präoperativen Determinanten der postoperativen ABT, kategorisiert nach geschlechtsspezifischen Hämoglobinwerten. Bei nicht anämischen Patienten waren weibliches Geschlecht, multilobare Resektion, Rhesusfaktor-Negativität und ALAT<17,5 IU/L mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für postoperativen ABT verbunden. Bei anämischen Patienten war ALAT<17,5 IU/L mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für postoperativen ABT assoziiert. Die Punkte stellen die Odds Ratios dar, die Whiskers 95%-Konfidenzintervalle. Die p-Werte sind angegeben. Abkürzungen: ALAT: Alanin-Aminotransferase; Rh -: Rhesusfaktor-Negativität. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2023 [57].

Dieses Panel könnte perspektivisch eine Rolle in der Entscheidungsfindung (z.B. präoperative Asservierung von Blutprodukte) und Blutmanagement bei Lungentumor-Patienten spielen. Ein Entscheidungsbaum (validiertes decision tree durch drei statistische Modelle: exhaustive CHAID, CRT und QUEST), der in der klinischen Routine ausprobiert werden könnte ist unten dargestellt (**Abbildung 11**, [57]).

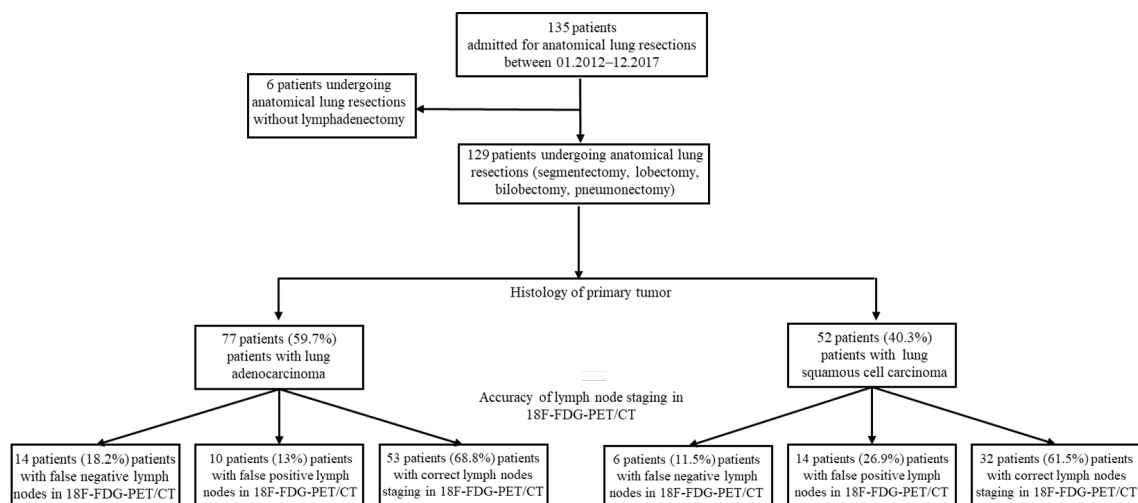


**Abbildung 11:** Entscheidungsbaum zur Darstellung der wichtigsten perioperativen klinischen Prädiktoren für eine intra/ postoperative Bluttransfusion. Bei nicht anämischen Patienten waren erweiterte (multilobäre) Resektionen und Rhesusfaktor-Negativität mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für postoperative ABT verbunden. Bei anämischen Patienten waren ein intraoperativer Blutverlust >250 ml und eine Thrombozytenzahl in präoperativem Aufnahmelaor >293,5 /nL mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer postoperativen ABT verbunden. Die Balken stellen den prozentuellen Anteil der Gruppen in den jeweiligen Knoten dar (die p-Werte und die Ergebnisse nach dem Schätzverfahren Exhaustive CHAID sind angegeben bei ähnlichen Ergebnissen nach den alternativen Schätzverfahren CRT und QUEST). Modifiziert nach Stoleriu et. al 2023 [57].

Darüber hinaus, wird die Notwendigkeit zur postoperativen ABT bei thoraxchirurgischen Patienten zukünftig deutlich kritischer evaluiert, um potenzielle transfusionsbedingte Komplikationen (Infektionen, Hepatitis, akutes Nierenversagen, akutes Lungenversagen, Tumorrezidiv) zu vermeiden.

Neben der präoperativen Anämie, spielt die Tumorcharakteristika (z.B. Morphologie, Topographie, Histologie) eine bedeutsame Rolle in der präoperativen Risikostratifizierung, Therapieempfehlung und Prognosebestimmung. In der Veröffentlichung „Histology of the primary tumor correlates with false positivity of

integrated 18F-FDG-PET/CT lymph node staging in resectable lung cancer patients“ (Damirov\* und Stoleriu\* et al., Diagnostics, 2023) wurden klinische Prädiktoren für ein akkurates Lymphknoten-Staging in der Bildgebung vor der operativen Resektion der Lungentumoren identifiziert [58]. Das Studiendesign ist in der **Abbildung 12** dargestellt.



**Abbildung 12:** Flussdiagramm und Einschlusskriterien zur Patientenrekrutierung bei Studienbeginn. Von 135 Patienten, die sich einem thoraxchirurgischen Eingriff unterzogen, wurden 6 (4,44%) Patienten einer anatomischen Lungenresektion ohne Lymphadenektomie unterzogen. Einhundertneunundzwanzig (95,7%) Patienten mit primär resektablen malignen Lungentumoren wurden in die Studie aufgenommen. Anhand der Histologie des Primärtumors wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: die Gruppe der Lungen Adenokarzinome (LUAD, 77 Patienten, 59,7%) und die Gruppe der Plattenepithelkarzinome (SQCA, 52 Patienten, 40,3%). Anhand der Genauigkeit des 18F-FDG-PET/CT-Lymphknoten-Stagings und der Positivität der Lymphknoten in den resezierten Proben wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: falsch negatives, falsch positives und korrektes Staging. Modifiziert nach Damirov\* and Stoleriu\* et. al 2023 [58].

Diese Analyse erzielt neben einer korrekten Tumorklassifikation eine genaue präoperative Charakterisierung der Lungentumor-Patienten. Dafür ist ein akkurates präoperatives Lymphknoten-Staging eine obligatorische Voraussetzung. Falsch-positive Lymphknoten könnten prinzipiell das Tumorstadium ändern (Up-staging), sodass Patienten, die sich für eine Operation qualifiziert haben, fälschlicherweise in die palliative Behandlungsschiene eingeschlossen werden könnten. Aus diesem Grund hat die korrekte präoperative Tumorklassifikation eine diagnostische, therapeutische und prognostische Bedeutung bei Patienten mit resektablen Lungenkarzinomen. In die Studie waren 129 konsekutive Patienten mit resektablen NSCLC an der Abteilung für Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Mannheim zwischen 01.2012 und 12.2017 eingeschlossen [58].

Die demographischen Daten gehen aus **Tabelle 14** hervor.

| <b>Patient demographics at study entry</b>  | <b>LUAD group</b><br>n=77            | <b>SQCA group</b><br>n=52           | <b>P-value</b>   |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| <b>Age (median, quartiles [1<sup>st</sup>; 3<sup>rd</sup>]) years</b>                           |                                      |                                     |                  |
| >65 years   | 65.00 [58.0; 71.5]<br>38/77 (49.4 %) | 68.0 [62.0; 73.0]<br>30/52 (57.7 %) | 0.1350<br>0.3519 |
| <b>Sex (n, %)</b>   |                                      |                                     |                  |
| Female  | 35/77 (45.5 %)                       | 13/52 (25.0 %)                      | <b>0.0184</b>    |
| Male  | 42/77 (54.5 %)                       | 39/52 (75.0 %)                      |                  |
| <b>Smokers</b>  |                                      |                                     |                  |
| Never   | 13/77 (16.9 %)                       | 3/52 (5.8 %)                        | 0.0603           |
| Ex-smokers  | 23/77 (29.9 %)                       | 24/52 (46.2 %)                      | 0.0594           |
| Never or Ex-smokers   | 36/77 (46.8 %)                       | 27/52 (51.9%)                       | 0.5645           |
| Active  | 41/77 (53.2 %)                       | 25/52 (48.1 %)                      | 0.5645           |
| <b>Comorbidities (n, %)</b>   |                                      |                                     |                  |
| Respiratory   | 24/77 (31.2 %)                       | 25/52 (48.1 %)                      | 0.0523           |
| Diabetes mellitus   | 11/77 (14.3 %)                       | 10/52 (19.2 %)                      | 0.4555           |
| Other malignancies  | 29/77 (37.7 %)                       | 25/52 (48.1%)                       | 0.2395           |
| <b>Previous treatments (n, %)</b>   |                                      |                                     |                  |
| Neoadjuvant chemotherapy  | 5/77 (6.5 %)                         | 2/52 (3.8 %)                        | 0.5150           |
| Neoadjuvant radiation therapy   | 0/77 (0.0%)                          | 1/52 (1.9%)                         | 0.2219           |
| <b>Lymph node staging investigations (n, %)</b>   |                                      |                                     |                  |
| EBUS  | 20/77 (26.0 %)                       | 21/52 (40.4 %)                      | 0.0847           |
| Mediastinoscopy   | 6/77 (7.8 %)                         | 5/52 (9.6 %)                        | 0.7161           |
| <b>Tumor side (n, %)</b>  |                                      |                                     |                  |
| Left  | 28/77 (36.4 %)                       | 26/52 (50.0 %)                      | 0.1236           |
| Right   | 49/77 (63.6 %)                       | 26/52 (50.0 %)                      |                  |
| <b>Tumor localization (n, %)</b>  |                                      |                                     |                  |
| Left upper lobe   | 22/28 (78.6 %)                       | 17/26 (65.4 %)                      | 0.2797           |
| Left lower lobe   | 6/28 (21.4 %)                        | 9/26 (34.6 %)                       | 0.2797           |
| Right upper lobe  | 27/49 (55.1 %)                       | 11/26 (42.3 %)                      | 0.2915           |
| middle lobe   | 4/49 (8.2 %)                         | 2/26 (7.7 %)                        | 0.9430           |
| Right lower lobe  | 18/49 (36.7 %)                       | 13/26 (50.0 %)                      | 0.2669           |
| <b>Tumor size in resected specimens (median, quartiles [1<sup>st</sup>; 3<sup>rd</sup>]) cm</b> |                                      |                                     |                  |
| >3 cm (n, %)  | 2.70 [1.80-4.30]<br>32/75 (42.7 %)   | 2.95 [1.73-4.60]<br>24/48 (50.0 %)  | 0.5859<br>0.4256 |

|   |                |                |               |
|---|----------------|----------------|---------------|
| <b>Tumor differentiation grade<br/>(WHO 2015, n, %)</b>     |                |                |               |
| G1 (well differentiated/ low grade)                         | 13/77 (16.9 %) | 1/52 (1.9 %)   | <b>0.0074</b> |
| G2 (moderately differentiated)                              | 34/77 (44.2 %) | 28/52 (53.8 %) | 0.2799        |
| G3 (poorly differentiated/ high grade)                      | 29/77 (37.7 %) | 23/52 (44.2 %) | 0.4556        |
| <b>TNM7 classification (n, %)</b>                           |                |                |               |
| T <sub>0</sub>  | 2/77 (2.6 %)   | 0/52 (0.0 %)   | 0.2415        |
| T <sub>1</sub>  | 41/77 (53.2 %) | 21/52 (40.4 %) | 0.1515        |
| T <sub>2</sub>  | 18/77 (23.4 %) | 18/52 (34.6 %) | 0.1627        |
| T <sub>3</sub>  | 10/77 (13.0 %) | 9/52 (17.3 %)  | 0.4970        |
| T <sub>4</sub>  | 6/77 (7.8 %)   | 4/52 (7.7 %)   | 0.9834        |
| T <sub>0-1</sub> / T <sub>2-4</sub>                         | 43/77 (55.8 %) | 21/52 (40.4 %) | 0.0850        |
| T <sub>0-2</sub> / T <sub>3-4</sub>                         | 61/77 (79.2 %) | 39/52 (75.0 %) | 0.5732        |
| T <sub>0-3</sub> / T <sub>4</sub>                           | 71/77 (92.2 %) | 48/52 (92.3 %) | 0.9834        |
| <b>Lymph node involvement (n, %)</b>                        |                |                |               |
| N <sub>0</sub>  | 48/77 (62.3 %) | 39/52 (75.0 %) | 0.1322        |
| N <sub>1</sub>  | 16/77 (20.8 %) | 9/52 (17.3 %)  | 0.6246        |
| N <sub>2</sub>  | 13/77 (16.9 %) | 4/52 (7.7 %)   | 0.1301        |
| N <sub>0-1</sub> / N <sub>2</sub>                           | 64/77 (83.1 %) | 48/52 (92.3 %) | 0.1301        |
| N <sub>0</sub> / N <sub>+</sub>                             | 48/77 (62.3 %) | 39/52 (75.0 %) | 0.1322        |
| <b>UICC Tumor Stage classification<br/>(n, %)</b>           |                |                |               |
| 0   | 2/77 (2.6 %)   | 0/52 (0.0 %)   | 0.2415        |
| I   | 30/77 (39.0 %) | 26/52 (50.0 %) | 0.2147        |
| II  | 21/77 (27.3 %) | 18/52 (34.6 %) | 0.3731        |
| III   | 20/77 (26.0 %) | 7/52 (13.5 %)  | 0.0867        |
| IV  | 4/77 (5.2 %)   | 1/52 (1.9 %)   | 0.3450        |
| 0-I / II-IV   | 32/77 (41.6 %) | 26/52 (50.0 %) | 0.3444        |
| 0-II / III-IV   | 53/77 (68.8 %) | 44/52 (84.6 %) | 0.0417        |
| 0-III / IV  | 73/77 (94.8 %) | 51/52 (98.1 %) | 0.3450        |
| <b>Pleura invasion<br/>in histological specimens (n, %)</b> |                |                |               |
| yes   | 8/77 (10.4 %)  | 6/52 (11.5 %)  |               |
| no  | 69/77 (89.6 %) | 46/52 (88.5 %) | 0.8370        |



**Tabelle 14:** Demografische Daten von Patienten, die sich einer anatomischen Resektion bei primären Lungenkarzinomen vom 01.2012 bis 12.2017 unterzogen haben, eingeteilt nach der Histologie des Primärtumors. Abkürzungen: LUAD: Lungenadenokarzinom; SQCA: squamous cell carcinoma/Plattenepithelkarzinom; EBUS: endobronchialer Ultraschall; WHO: Weltgesundheitsorganisation; TNM: Tumor-node-metastasis-staging-system; UICC: Union for International Cancer Control. Modifiziert nach Damirov\* and Stoleriu\* et. al 2023 [58].

Das präoperative Lymphknoten-Staging wurde in Bezug auf die Histologie der resezierten Präparate untersucht. In der Studie wurden 77 (59,7%) und 52 (40,3%) Patienten mit Adenokarzinom bzw. Plattenepithelkarzinom der Lunge analysiert. Die Tumorcharakteristika sind in der **Tabelle 15** dargestellt.

| Features of the surgical approach  | LUAD group<br>n=77 | SQCA group<br>n=52 | P-value       |
|--|--------------------|--------------------|---------------|
| <b>Tumor side (n, %)</b>   |                    |                    |               |
| Left   | 28/77 (36.4 %)     | 26/52 (50.0 %)     | 0.1236        |
| Right  | 49/77 (63.6 %)     | 26/52 (50.0 %)     |               |
| <b>Tumor localization (n, %)</b>   |                    |                    |               |
| Left upper lobe  | 22/28 (78.6 %)     | 17/26 (65.4 %)     | 0.2797        |
| Left lower lobe  | 6/28 (21.4 %)      | 9/26 (34.6 %)      | 0.2797        |
| Right upper lobe   | 27/49 (55.1 %)     | 11/26 (42.3 %)     | 0.2915        |
| middle lobe  | 4/49 (8.2 %)       | 2/26 (7.7 %)       | 0.9430        |
| Right lower lobe   | 18/49 (36.7 %)     | 13/26 (50.0 %)     | 0.2669        |
| <b>Tumor topography (n, %)</b>   |                    |                    |               |
| Central  | 14/77 (18.2 %)     | 19/52 (36.5 %)     | <b>0.0191</b> |
| Peripheral   | 63/77 (81.8 %)     | 33/52 (63.5 %)     |               |
| <b>Tumor size</b>  |                    |                    |               |
| (median, quartiles [1 <sup>st</sup> ; 3 <sup>rd</sup> ]) cm                          | 2.70 [1.90-3.75]   | 2.95 [2.10-4.55]   | 0.3097        |
| >3 cm (n, %)   | 32/77 (41.6 %)     | 25/52 (48.1 %)     | 0.4646        |
| <b>Lymph node size</b>   |                    |                    |               |
| (median, quartiles [1 <sup>st</sup> ; 3 <sup>rd</sup> ]) cm                          | 0.0 [0.0-1.05]     | 0.00 [0.0-1.15]    | 0.7446        |
| >3 mm (n, %)   | 0/72 (0.0 %)       | 1/44 (2.3 %)       | 0.1989        |
| <b>SUVmax of the primary tumor</b>   |                    |                    |               |
| (median, quartiles [1 <sup>st</sup> ; 3 <sup>rd</sup> ]) cm                          | 7.85 [4.48-11.53]  | 12.0 [5.78-14.6]   | <b>0.0078</b> |
| > 12.65 (n, %)   | 15/74 (20.3 %)     | 22/48 (45.8 %)     | <b>0.0027</b> |
| <b>SUVmax of the positive lymph node</b>   |                    |                    |               |
| (median, quartiles [1 <sup>st</sup> ; 3 <sup>rd</sup> ]) cm                          | 0.0 [0.0-3.15]     | 0.0 [0.0-3.45]     | 0.5441        |
| > 1.25 (n, %)  | 25/77 (32.5 %)     | 20/52 (38.5 %)     | 0.4835        |
| <b>Accuracy of lymph node Staging: 18F-FDG-PET/CT ↔ histological specimen (n, %)</b> |                    |                    |               |

|  |                |                |               |
|--|----------------|----------------|---------------|
| False-negative   | 14/77 (18.2 %) | 6/52 (11.5 %)  | 0.3065        |
| False-positive   | 10/77 (13.0 %) | 14/52 (26.9 %) | <b>0.0460</b> |
| Correct staging  | 53/77 (68.8 %) | 32/52 (61.5 %) | 0.3914        |
| <b>Time 18F-FDG-PET/CT ↔ surgery</b><br><b>(median, quartiles [1<sup>st</sup>; 3<sup>rd</sup>]) days</b> |                |                |               |
| >30 days (n, %)  | 41 [24.0-65.5] | 42 [27.0-63.0] | 0.7422        |
|  | 49/77 (63.6 %) | 36/52 (69.2 %) | 0.5109        |

**Tabelle 15:** Morphologische Charakteristika der mittels 18F-FDG-PET/CT untersuchten Tumore bei Patienten mit primärem Lungenkarzinom, eingeteilt nach der Histologie des Primärtumors. Die Erhebung der Daten erfolgte bei Patienten die sich einer anatomischen Resektion von primären Lungenkarzinome vom 01.2012 bis 12.2017 unterzogen haben. Abkürzungen: LUAD: Lungenadenokarzinom; SQCA: squamous cell carcinoma/Plattenepithelkarzinom; SUV: standardized uptake value/standardisierter Aufnahmewert; 18F-FDG-PET/CT: 18F-Fluordesoxyglucose-Positronenemissions-Computertomographie. Modifiziert nach Damirov\* and Stoleriu\* et. al 2023 [58].

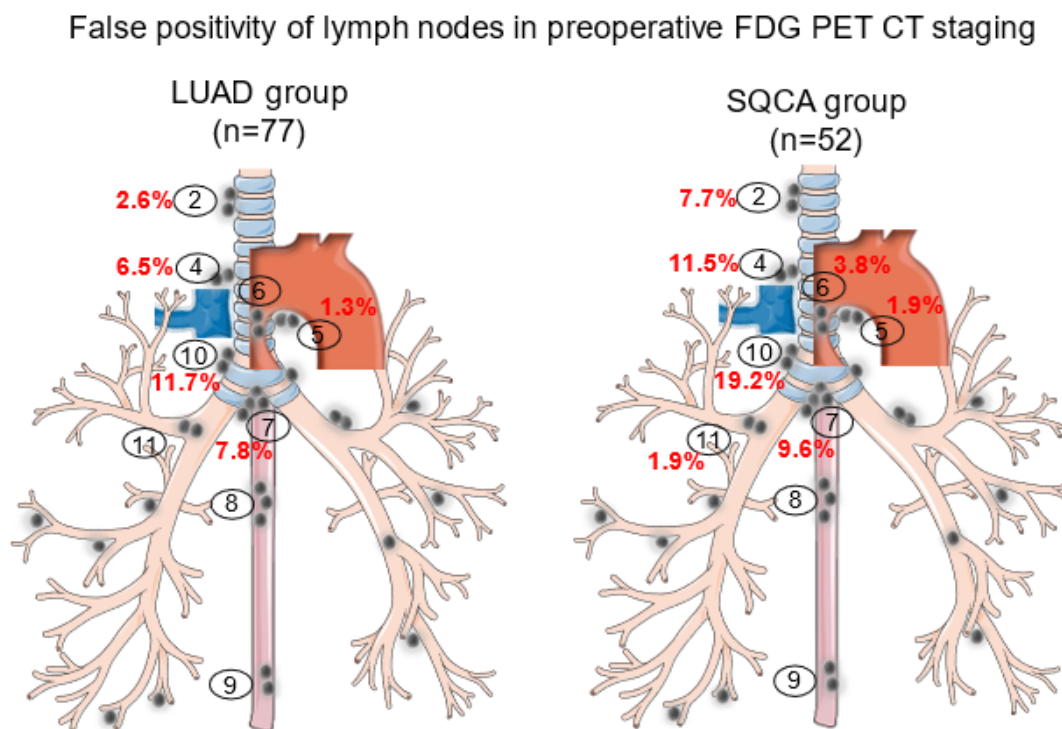
Die Plattenepithelkarzinome, die nicht-G1-Tumore (G2/G3) und das standardized uptake value ( $SUV_{max}$ ) des Tumors  $>12,65$  wurden als unabhängige Prädiktoren für eine Lymphknoten-Falschpositivität in dem präoperativen Staging identifiziert. Die entsprechenden Odds ratios und ihre 95% Konfidenzintervalle waren: die ungünstige Histologie (Plattenepithelkarzinom Subtyp, 3,35 [1,10-10,22],  $p = 0,0339$ ); die nicht-G1-Tumoren (G2/G3 Tumoren, 4,60 [1,06-19,94],  $p = 0,0412$ ); das Tumor- $SUV_{max} >12,65$  (2,76 [1,01-7,55],  $p = 0,0483$ ) [58].

Ein zusätzliches Regressionsmodell zur Vorhersage der intraoperativen Histologie ist in der **Tabelle 16** dargestellt.

| <b>Covariates predicting intraoperative histology</b> | <b>Exp(B) [95% CI]</b>     | <b>P-value</b> |
|---|----------------------------|----------------|
| Non-G1  | <b>11.39</b> [1.19-109.46] | <b>0.0351</b>  |
| Female sex  | <b>3.80</b> [1.50-9.63]    | <b>0.0050</b>  |
| False positivity                                      | <b>3.12</b> [1.02-9.54]    | <b>0.0457</b>  |
| $SUV_{max}$ tumor $> 12.65$                           | 2.40 [0.96-5.97]           | 0.0607         |

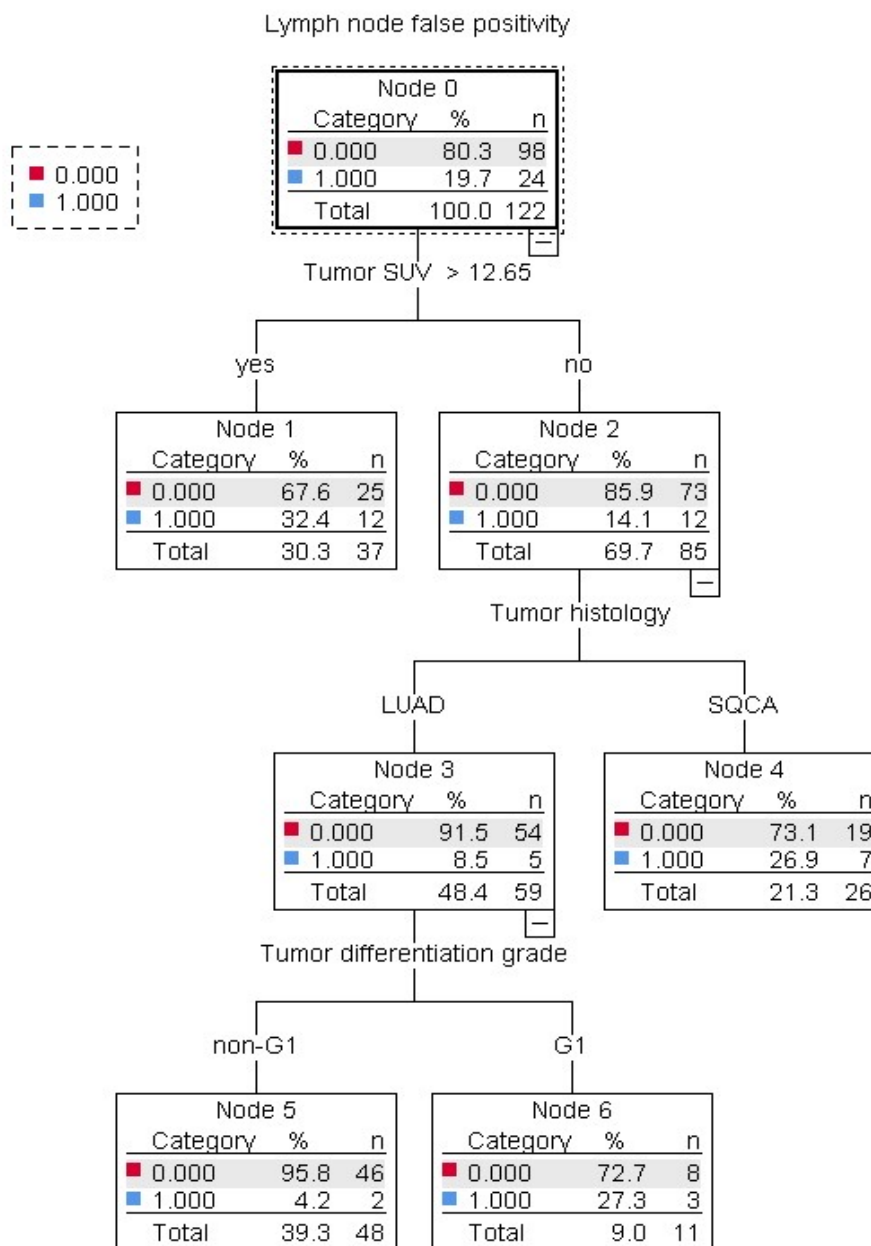
**Tabelle 16:** Binäres logistisches Regressionsmodell zur Vorhersage der intraoperativen Histologie bei Patienten mit primärem Lungenkarzinom. Die Erhebung der Daten erfolgte bei Patienten die sich einer anatomischen Resektion von primären Lungenkarzinome vom 01.2012 bis 12.2017 unterzogen haben. Abkürzungen: Exp(B) = Odds Ratio, 95% CI: Konfidenzintervall [untere Grenze - obere Grenze]. G1: Differenzierungsgrad des Tumors; SUV: standardized uptake value/standardisierter Aufnahmewert. Modifiziert nach Damirov\* and Stoleriu\* et. al 2023 [58].

Die präoperative Identifizierung falsch-positiver Lymphknoten ist somit ein wichtiger Aspekt, der die Behandlung der Patienten mit resektablen NSCLC beeinflussen könnte. Eine schematische Darstellung der falsch-positiver Lymphknoten in Bezug auf die Histologie der resezierten Präparate (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) ist in der **Abbildung 13** dargestellt.



**Abbildung 13:** Darstellung der falsch-positiven Lymphknoten in dem präoperativen 18F-FDG-PET/CT-Staging bei Lungentumor-Patienten, die sich einer thoraxchirurgischen Operation vom 01.2012 bis 12.2017 unterzogen (Klassifizierung nach Histologie des Primärtumors, Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom). Die eingekreisten Zahlen stellen die Lokalisation der mediastinalen und hilären Lymphknotenstationen, die roten Zahlen die Häufigkeit der Falschpositivität der jeweiligen Lymphknotenstationen dar. Abkürzungen: 18F-FDG-PET/CT: 18F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissions-Computertomographie; LUAD: Lungenadenokarzinom; SQCA: squamous cell carcinoma/Plattenepithelkarzinom. Modifiziert nach Damirov\* and Stoleriu\* et. al 2023 [58].

Mithilfe der oben erwähnten Prädiktoren wurde ein Entscheidungsbaum entwickelt, welcher in der klinischen Risikostratifizierung und preoperativen Diagnostik der thoraxchirurgischen Patienten Hilfestellung bieten könnte (**Abbildung 14**, [58]).



**Abbildung 14:** Entscheidungsbaum zur Veranschaulichung der Prädiktoren für eine 18F-FDG-PET/CT-Lymphknoten-Falschpositivität bei Patienten, die sich einer anatomischen Lungenresektion bei Lungenkrebs unterziehen. Ein Tumor-SUV<sub>max</sub> > 12,65, eine ungünstige Histologie (Plattenepithelkarzinom) und G1-Tumore in der LUAD-Gruppe waren mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Lymphknoten-Falschpositivität verbunden. Die Analyse wurde mit dem Schätzverfahren exhaustive CHAID (10-fache Kreuzvalidierung) durchgeführt und durch die CRT Alternativmethode mit qualitativ unveränderten Ergebnissen bestätigt. Abkürzungen: SUV: standardized uptake value/ standardisierter Aufnahmwert; LUAD: Lungenadenokarzinom; SQCA: squamous cell carcinoma/Plattenepithelkarzinom; G1: Differenzierungsgrad des Tumors. Modifiziert nach Damirov\* und Stoleriu\* et. al 2023 [58].

Die Bedeutung der präoperativen Prädiktoren in der Diagnostik und Therapie der Lungentumore wurde bei Patienten mit Sekundärtumoren (Lungenmetastasen) ergänzend untersucht. Die Veröffentlichung „Predicting long-term survival after lung metastasectomy in patients with malignant germ-cell tumors“ (Stoleriu et al., Anticancer research, 2022) fokussiert auf die präoperativen Prädiktoren, die mit einem ungünstigen Überleben in dem Patientenkollektiv mit gonadalen Lungenmetastasen assoziiert sind [56]. Insgesamt wurden 34 Patienten aus zwei thoraxchirurgischen Abteilungen (Universitätsklinikum Großhadern und Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting) vom 04.1994 bis 09.2017 in die Studie eingeschlossen (demographische Patientendaten, **Tabelle 17** [56]).

| <b>Patients' Characteristics</b>               | <b>Subgroup</b>   | <b>Value</b>   |
|--|---|--|
| Age, years                                     | Median (interquartile range)  | 33 [29-39.3]   |
| Sex, n (%)                                     | Female<br>Male  | 2 (5.9%)<br>32 (94.1%)                                       |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                         | Median (interquartile range)  | 25 (24-28)   |
| ASA stage                                      | I<br>II<br>III  | 18 (52.9%)<br>10 (29.4%)<br>6 (17.6%)                        |
| Serum tumor markers before lung metastasectomy | AFP, HCG and LDH <1.5×normal<br>AFP or HCG or LDH ≥1.5× and ≤10×normal<br>AFP or HCG or LDH >10×normal<br>Unknown | 28 (82.4%)<br>3 (8.8%)<br>0 (%)<br>3 (8.8%)                  |
| Lung function, n (%)                           | Predicted FVC and FEV <sub>1</sub> ≥70%<br>Predicted FVC and FEV <sub>1</sub> <70%                                | 22 (64.7%)<br>7 (20.6%)                                      |
| Primary tumor location, n (%)                  | Gonadal<br>Extragenital<br>Mediastinal<br>Retroperitoneal   | 26 (76.5%)<br>8 (23.5%)<br>4 (11.8%)<br>4 (11.8%)            |
| TNM classification, n (%)                      | T <sub>1</sub><br>T <sub>2</sub><br>T <sub>3</sub><br>T <sub>4</sub><br>Unknown                                   | 14 (41.2%)<br>3 (8.8%)<br>5 (14.7%)<br>3 (8.8%)<br>9 (26.5%) |
| Lymph node involvement, n (%)                  | N <sub>0</sub><br>N <sub>1-2</sub><br>Unknown/no lymphadenectomy  | 18 (52.9%)<br>6 (17.6%)<br>10 (29.4%)                        |
| Metastasis, n (%)                              | M <sub>0</sub> (metachronous)<br>M <sub>1</sub> (synchronous with primary tumor)<br>Unknown                       | 5 (14.7%)<br>26 (76.5%)<br>3 (8.8%)                          |
| Tumor stage, n (%)                             | I-II<br>III-IV  | 5 (14.7%)<br>27 (79.4%)                                      |

**Tabelle 17:** Demografische Daten der Patienten, die zur Metastasektomie bei pulmonalen Metastasen eines Keimzelltumors aufgenommen wurden (Klinikum Grosshadern und Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting, 04.1994-09.2017). Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; ASA: American Society of Anesthesiologists score; AFP: Alpha-Fetoprotein; HCG: Humanes Choriongonadotropin; LDH: Laktatdehydrogenase; FVC: forcierte Vitalkapazität; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, TNM: Tumor node metastasis staging system. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2022 [56].

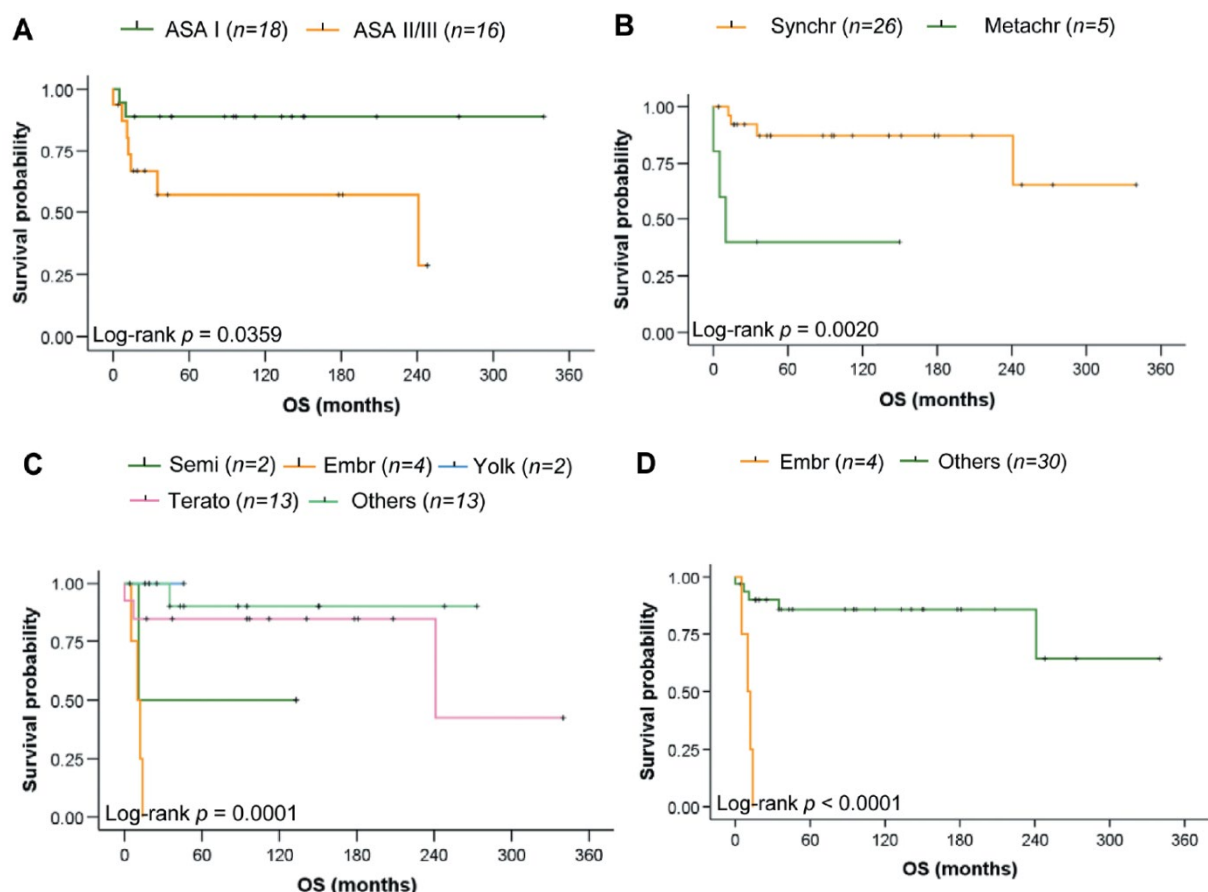
Das 10-Jahres-Überleben betrug 75,3%. Ein erhöhter American-Society-of-Anesthesiologists-Score (ASA II/III), eine metachrone Metastasierung, die embryonale Histologie (Embryonales Karzinom), der Befall der intrathorakalen Lymphknoten, die Hirnmetastasen sowie die ausgedehnten Tumore mit Thoraxwandinfiltrationen stellten signifikante Prädiktoren für ein ungünstiges, deutlich verkürztes Überleben dar [56].

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse sind in der **Tabelle 18** dargestellt.

| Variable                                   | Subgroup            | n  | p-Value           |               |
|--|---------------------|----|-------------------|---------------|
|  |                     |    | Univariate        | Multivariate  |
| Histology of resected pulmonary metastases | Embryonal carcinoma | 4  | <b>&lt;0.0001</b> | <b>0.0091</b> |
|  | Yolk sac            | 2  | 0.4785            |               |
|  | Teratoma and mixed  | 18 | 0.6080            |               |
| Onset of metastasis                        | Synchronous         | 26 | <b>0.0002</b>     | <b>0.0209</b> |
|  | Metachronous        | 5  |                   |               |
| Site of synchronous metastasis             | Thoracic wall       | 4  | <b>0.0259</b>     | <b>0.0398</b> |
|  | Brain               | 6  | <b>0.0284</b>     |               |
|  | Bone                | 5  | 0.2663            |               |
|  | Liver               | 6  | 0.2031            |               |

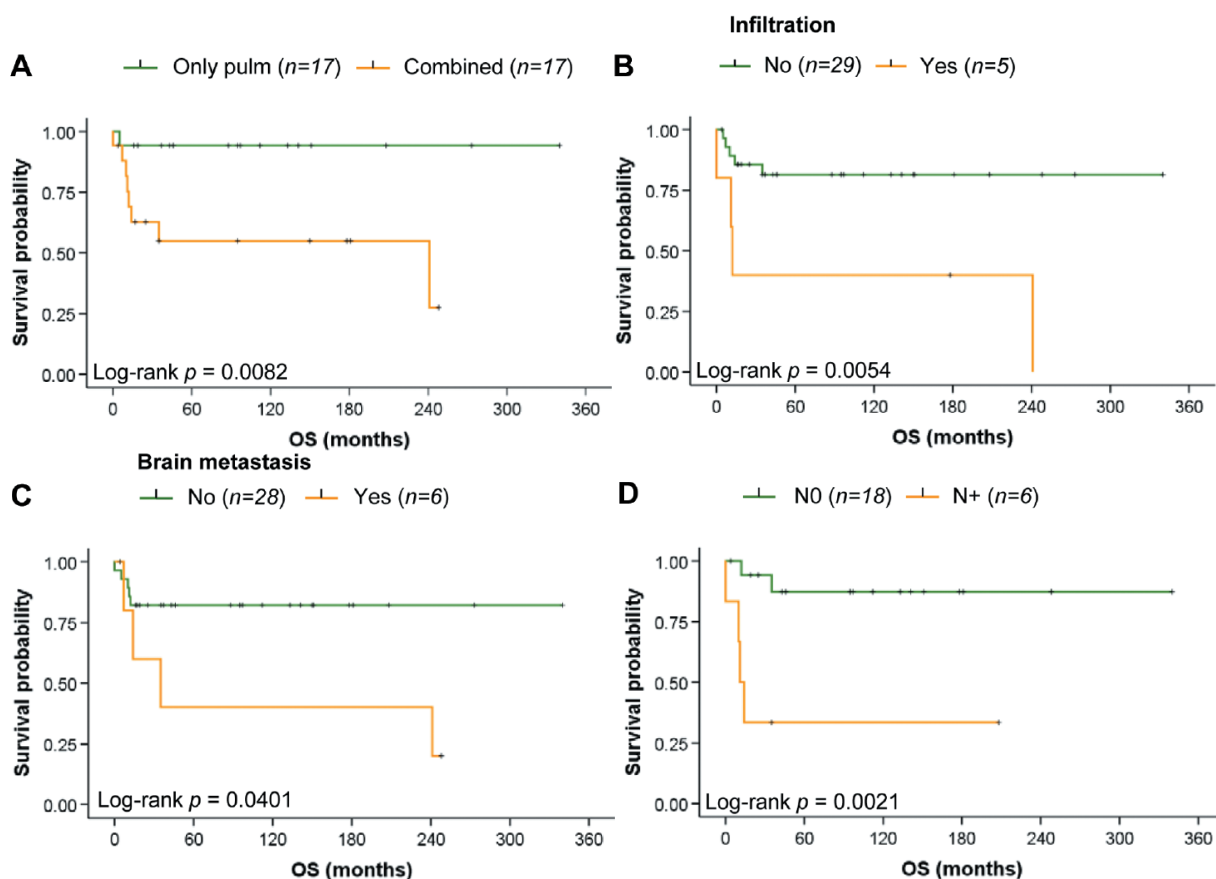
**Tabelle 18:** Univariate und multivariate Analyse des Langzeitüberlebens in der Gruppe der nicht-seminomatösen Keimzelltumoren. Die Erhebung der Daten erfolgte bei Patienten mit pulmonalen Metastasen eines Keimzelltumors (vom Nicht-Seminom Typ), die zur geplanten pulmonalen Metastasektomie im Klinikum Grosshadern und Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting vom 04.1994 bis 09.2017 aufgenommen wurden. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2022 [56].

Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der chirurgischen Patienten mit pulmonalen Metastasektomien bei extrathorakalen Keimzelltumore erbrachte ein signifikant erhöhtes Überleben bei Patienten mit niedrigerem ASA-Status (I vs. II/III) und bei synchroner pulmonaler Metastasierung (vs. metachroner Metastasierung). Der histologische Subtyp mit dem ungünstigsten Überleben war das Embryonalkarzinom (**Abbildung 15**).



**Abbildung 15:** Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der chirurgischen Patienten mit pulmonalen Metastasektomien bei extrathorakalen Keimzelltumoren. In der Analyse (gemeldeten Ereignissen/Tod und zensierten Patienten bis 02.2019) wurden folgende Risikofaktoren berücksichtigt: (A) präoperatives American Society of Anesthesiologists-Score, (B) zeitliches Auftreten der Lungenmetastasen (synchron vs. metachron), (C) Histologische Klassifikation der resezierten Lungenmetastasen (nach WHO) und (D) prognostisch ungünstige Histologie (embryonales Karzinom). Der Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse wurde mit dem Log-Rank-Test analysiert. Werte von  $p < 0,05$  wurden als signifikant angesehen. ASA: American Society of Anesthesiologists score; Embr: Embryonalkarzinom; Metachr: metachrone Metastasierung; (Non-)semi: (Nicht-)Seminom; Synchr: synchrone Metastasierung; Terato: Teratom. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2022 [56].

Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bestätigte ein kürzeres Überleben bei Patienten mit kombinierten pulmonalen und extrapulmonalen Metastasen (vs. isolierten pulmonalen Metastasen), mit fortgeschrittenen Tumorbefunden (mit Infiltration der Thoraxwand vs. lokalisierter intrapulmonaler Befund), mit kombinierten synchronen pulmonalen und cerebralen Metastasen (vs. isolierten pulmonalen Metastasen) sowie bei Befall der intrathorakalen Lymphknoten (**Abbildung 16**).



**Abbildung 16:** Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der chirurgischen Patienten mit pulmonalen Metastasektomien bei extrathorakalen Keimzelltumoren. In der Analyse (gemeldete Ereignisse/Tod und zensierten Patienten bis 02.2019) wurden folgende Risikofaktoren berücksichtigt: (A) Art der Metastasen [isolierte Lungenmetastasen vs. kombinierte pulmonale und extrapulmonale Metastasen], (B) Infiltration der Thoraxwand (einschließlich Pleura parietalis, paravertebraler Bereich, Interkostalraum und Weichteilgewebe), (C) Vorhandensein von synchronen Hirn- und Lungenmetastasen, (D) histologische Dokumentation des Befalls intrathorakaler Lymphknoten (N0 vs. N+). Der Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse wurde mit dem Log-Rank-Test analysiert. Werte von  $p < 0,05$  wurden als signifikant angesehen. Abkürzungen: only pulm: nur pulmonale Metastasen; combined: kombinierte pulmonale und extrapulmonale Metastasen. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2022 [56].

Die oben erwähnten Parameter wurden in einem Vorhersagemodell integriert (multivariates Cox-Proportional-Hazard-Modell), um der unabhängige Vorhersagewert einzelnen Parameter getrennt zu analysieren. Die Robustheit der Ergebnisse wurde mit drei unterschiedlichen Selektionsmethoden (Enter, Forward und Backward) bestätigt.

Die **Tabelle 19** zeigt die drei unabhängigen Prädiktoren für ein ungünstiges Überleben.



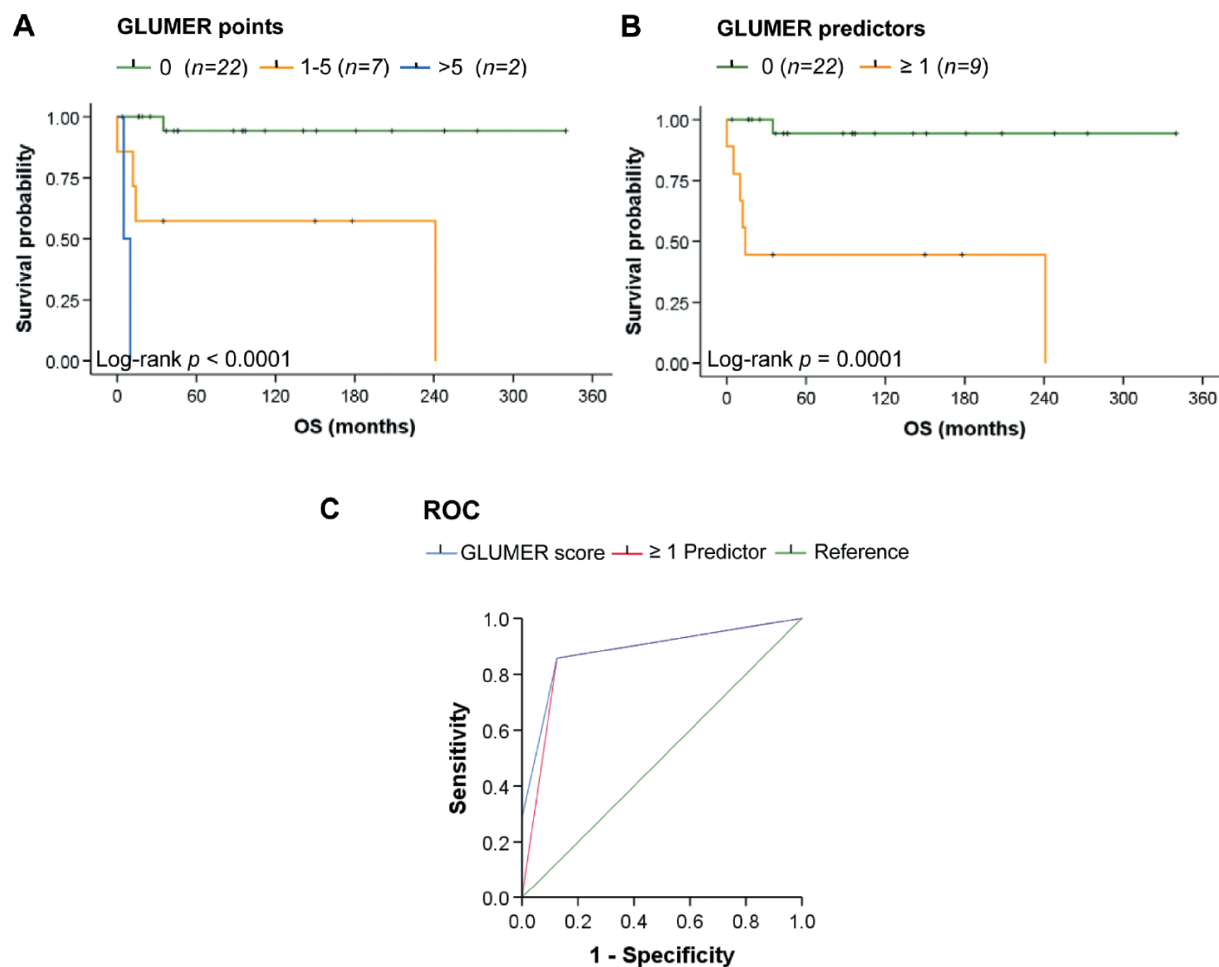
| Variable         | Predictor           | HR (95% CI)         | p-Value       | GLUMER points |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------|---------------|
| Histology        | Embryonal carcinoma | 44.62 (2.57-774.07) | <b>0.0091</b> | 4             |
| Metastasis onset | Metachronous        | 20.69 (1.58-270.50) | <b>0.0209</b> | 2             |
| Infiltration     | Thoracic wall       | 12.18 (1.12-132.14) | <b>0.0398</b> | 1             |

**Tabelle 19:** Unabhängige Prädiktoren eines Langzeitüberlebens bei Patienten mit pulmonalen Metastasen eines Keimzelltumors (vom Nicht-Seminom Typ), die zur geplanten pulmonalen Metastasektomie im Klinikum Grosshadern und Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting vom 04.1994 bis 09.2017 aufgenommen wurden. Die Datenanalyse erfolgte durch COX Regression Analyse. Abkürzungen: GLUMER: Germinal Lung Metastatic Death Risk score (Punktzahl 0-7). HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall (untere Grenze - obere Grenze). Modifiziert nach Stoleriu et. al 2022 [56].

Somit stellt unsere Studie drei neue Prädiktoren für ein ungünstiges Überleben vor, die in den bisherigen Scores nicht integriert waren. Diese Parameter wurden in einen neuen Score (**G**erminal **L**ung **M**etastatic **D**eath **R**isk-Score/GLUMER, **Tabelle 19, Abbildung 17**) integriert [56]. Die Robustheit des GLUMER-Scores konnte mittels ROC-Analyse (Area under curve/AUC= 0.8839, p=0.0023) validiert werden.

Der Vorteil des vorliegenden Scores ist die einfache Anwendbarkeit im präoperativen Setting zur Risikostratifizierung der Patienten mit operablen pulmonal metastasierten Keimzelltumoren.

Des Weiteren betont diese Studie die prognostische Bedeutung der pulmonalen Metastasektomie und der radikalen Lymphadenektomie im Rahmen des multimodalen Therapiekonzeptes bei Patienten mit pulmonal metastasierten Keimzelltumore [58].



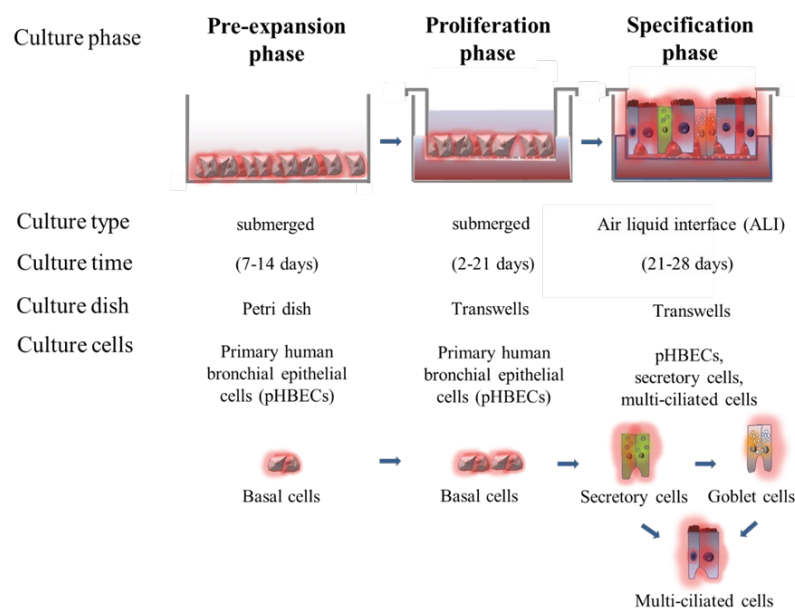
**Abbildung 17:** Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (gemeldeten Ereignisse/Tod und zensierten Patienten bis 02.2019) nach Stratifizierung des Risikos (niedrig/mittel/hoch) durch den GLUMER-Score (**G**erminal **L**ung **M**etastatic **D**eath **R**isk score) (A), und Anzahl der im GLUMER-Score enthaltenen Prädiktoren (B). Validierung der Robustheit des GLUMER-Scores mittels ROC-Analyse (Area under curve/AUC= 0.8839,  $p=0.0023$ ) (C). Der Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse wurde mit dem Log-Rank-Test analysiert. Es wurde ein multivariates Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Enter- und Wald-Backward-Eliminierungsmethoden durchgeführt. Werte von  $p < 0,05$  wurden als signifikant angesehen. GLUMER: Germinal Lung Metastatic Death Risk score; ROC: Receiver-operator characteristics. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2022 [56].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorgestellten Studien wichtige klinische, radiologische und histopathologische Charakteristika bei Patienten mit primären und sekundären Lungentumoren beschrieben haben. Die Etablierung eines präoperativen klinischen Panels könnte ein wichtiges Instrument in der Risikostratifizierung sein und eine Hilfestellung in der Prävention, Diagnostik und Therapie der Patienten mit operationsbedürftigen Lungenerkrankungen liefern.

#### 4.4. Experimentelle *in-vitro* Analyse der Risikofaktoren für eine COPD-Progression in thoraxchirurgischen Patienten

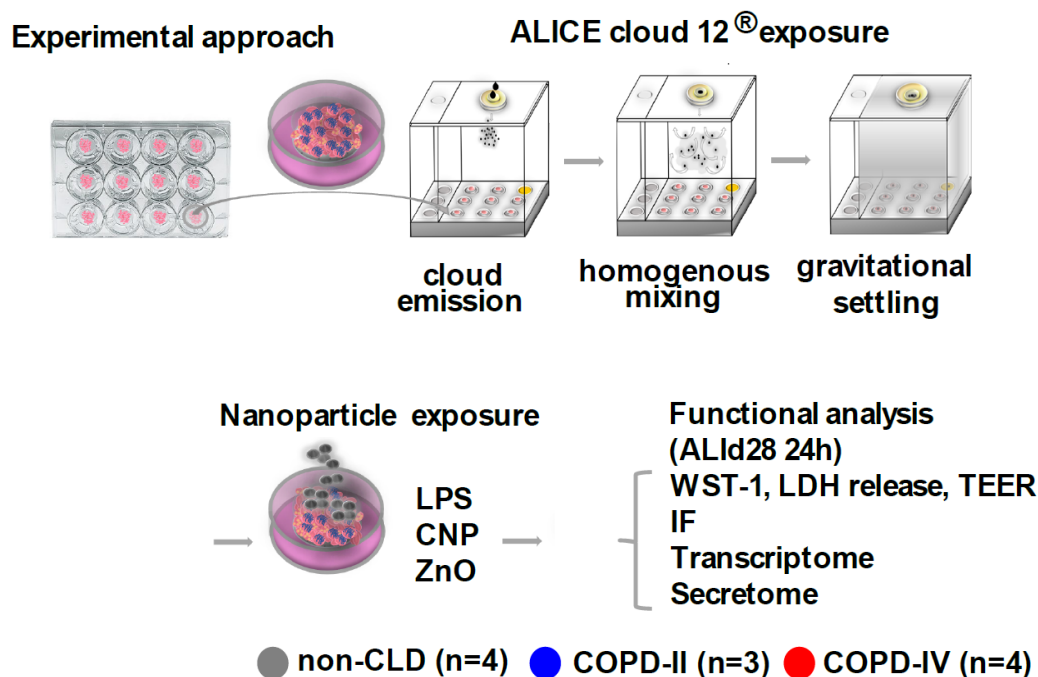
Der Nikotinabusus ist ein häufiger Kausalfaktor für die Entstehung und Progression verschiedener malignen und nicht-malignen Lungenerkrankungen (z.B. Lungenkarzinom oder COPD) [70–73]. Darüber hinaus, weisen viele Lungentumor-Patienten COPD als Begleiterkrankung auf [46, 48–50].

Um eine Progression der COPD-Erkrankung bei thoraxchirurgischen Patienten zu simulieren, wurde in dem letzten Teil des Habilitationsprojektes ein komplexes 3D-*in-vitro*-Stammzellkultur-Modell als translationale thoraxchirurgische Forschung etabliert. Dafür erfolgten eine Langzeitkultur der primären humanen bronchialen Epithelzellen (pHBECs) und eine hoch-innovative Zellexposition mit Zigarettenrauch-Extrakt (cigarette smoke extract/CSE) oder klinisch relevanten Umweltnanopartikeln (NP, Carbon NP/CNP, Zinkoxid NP) gefolgt von einer komplexen Zell/ multi-omics Analyse. Die Veröffentlichung „COPD basal cells are primed towards secretory to multi-ciliated cell imbalance driving increased resilience to environmental stressors“ (Stoleriu et al., 2024, Thorax) basiert auf die Langzeitkultur der pHBECs von gesunden (n=4 non-CLD/non chronic lung disease) und chronisch kranken Patienten (n=3 COPD-II und n=4 COPD-IV) auf Luft-Flüssigkeitsschicht (air liquid interface/ALI-Kultur) [52]. Die 3D-ALI-Kultur erlaubt die Proliferation, Expansion und Enddifferenzierung der pHBECs zur Entwicklung eines Bronchial-Neoepithels, das die Differenzierung und die Morphologie des humanen Bronchialzellepithels rekapituliert (**Abbildung 18**).



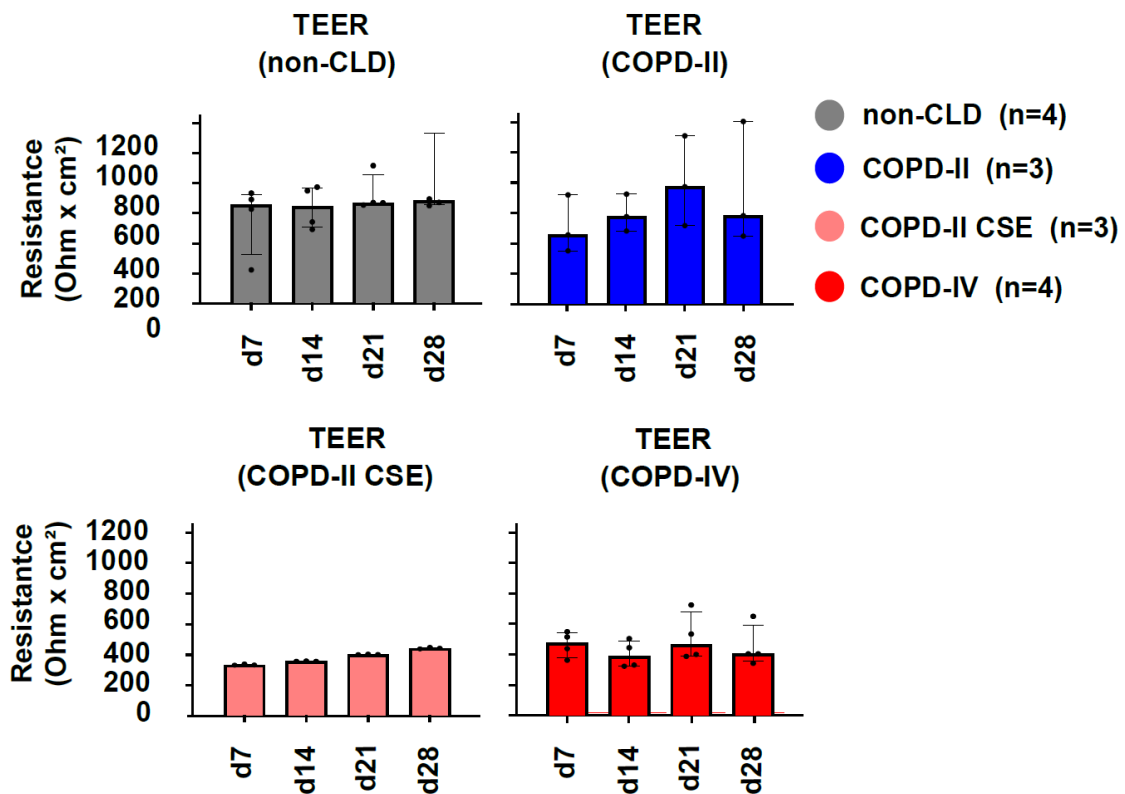
**Abbildung 18:** Charakterisierung des *in-vitro*-3D-Langzeit-Kulturmodells auf Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht (air liquid interface/ALI). Die Zelldifferenzierung der primären humanen Bronchialepithelzellen umfasst drei Phasen: Präexpansionsphase, Proliferationsphase und Spezifikationsphase. Die primären humanen Bronchialepithelzellen (pHBECs) wachsen in der Präexpansionsphase (Konfluenz 70-90%) und in der Proliferationsphase (Konfluenz 95%) auf Transwells. In der Spezifikationsphase findet eine kontinuierliche Differenzierung der pHBECs (Basalzellen, sekretorische- und zilienträgenden Zellen) bis zum ALI-Tag 21-28 statt.

Das experimentelle Vorgehen ist in der **Abbildung 19** schematisch dargestellt.



**Abbildung 19:** Schematische Darstellung des experimentellen Vorgehens, mit der *in-vitro*-3D-Langzeitkultur der humanen primären bronchialen Epithelzellen (pHBECs) auf Luft-Flüssigkeit Grenzschicht (air-liquid interface/ALI, 28-Tage-Kultur) zur Entwicklung eines *ex-vivo* humanen bronchialen Neoepithels. Die enddifferenzierte pHBEC ALI-Kultur wird gegenüber umweltrelevanten aerosolisierten zytotoxischen Nanopartikeln (NP, z.B. Zinkoxyd/ZnO) und proinflammatorischen (CNP/Carbon soot surrogate NP, LPS/Lipopolysaccharides) Nanopartikeln exponiert. Die Auswirkung der NP auf das bronchiale Epithel wird mittels WST-1, LDH release, Transepithelialer elektrischer Widerstand (TEER), Immunofloreszenz/IF und multiomics Analyse (transcriptome und secretome) untersucht. Die Ergebnisse stammen von n=4 nicht-CLD-/non chronic lung disease, n=3 COPD-II-, und n=4 COPD-IV pHBECs ALI-Kulturen. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2024 [52].

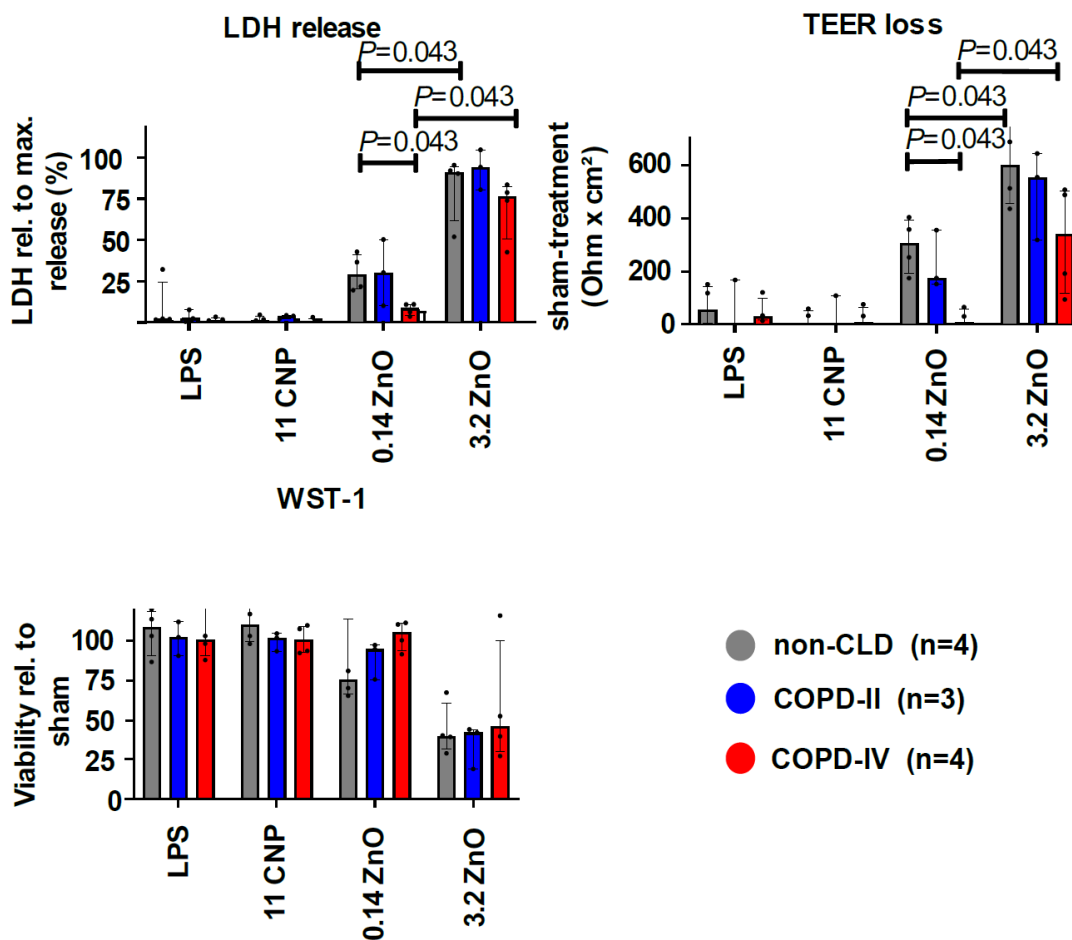
Um die COPD-Progression *in-vitro* zu simulieren, wurde das humane COPD-II-Neoepithel mit Zigarettenrauch-Extrakt (cigarette smoke extrakt/ CSE) während der gesamten Differenzierung (28 Tage) auf air liquid interface belastet. Die COPD-Progression nach chronischer Exposition mit CSE wurde mittels Transepithelial electrical resistance (TEER) simuliert. Dementsprechend konnte eine niedrige transepitheliale elektrische Resistenz in COPD-II CSE ALI-Kulturen, vergleichbar mit der COPD-IV ALI-Kulturen berichtet werden. (**Abbildung 20**).



**Abbildung 20:** Die Analyse der transmembranären Barriereintegrität mittels trans epithelialer elektrischer Widerstand (TEER, Ohm x cm<sup>2</sup>) in pHBEC ALI-Kulturen von nicht-CLD (non-chronic lung disease)-, COPD-II- (nativ und + cigarette smoke extract/ CSE) und COPD-IV-Patienten. Die TEER-Werte sind bei COPD-II-CSE im Vergleich zu den unbehandelten COPD-II-Kulturen reduziert und vergleichbar mit der Werten des COPD-IV Epithels. Die Ergebnisse stammen von n=4 nicht-CLD-/non chronic lung disease, n=3 COPD-II-, und n=4 COPD-IV pHBECs ALI-Kulturen. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2024 [52].

Das CSE-exponierte COPD-II Neopithel zeigte am Ende der Differenzierung die morphopathologischen Charakteristika eines nativen Bronchialepithels eines COPD-IV-Patienten. Die COPD-Exazerbation konnte *in-vitro* nach Exposition gegenüber umweltrelevanten Nanopartikeln (z.B. Zinkoxid/ZnO oder Kohlenstoff-Surrogat-Nanopartikel/carbon soot surrogate Nanoparticles/CNP) mit einem physiologischen hoch innovativen Expositionssystem (ALICE CLOUD technology, VITROCELL®CLOUD 12, VITROCELL Systems, Waldkirch, Germany) simuliert werden [52, 74].

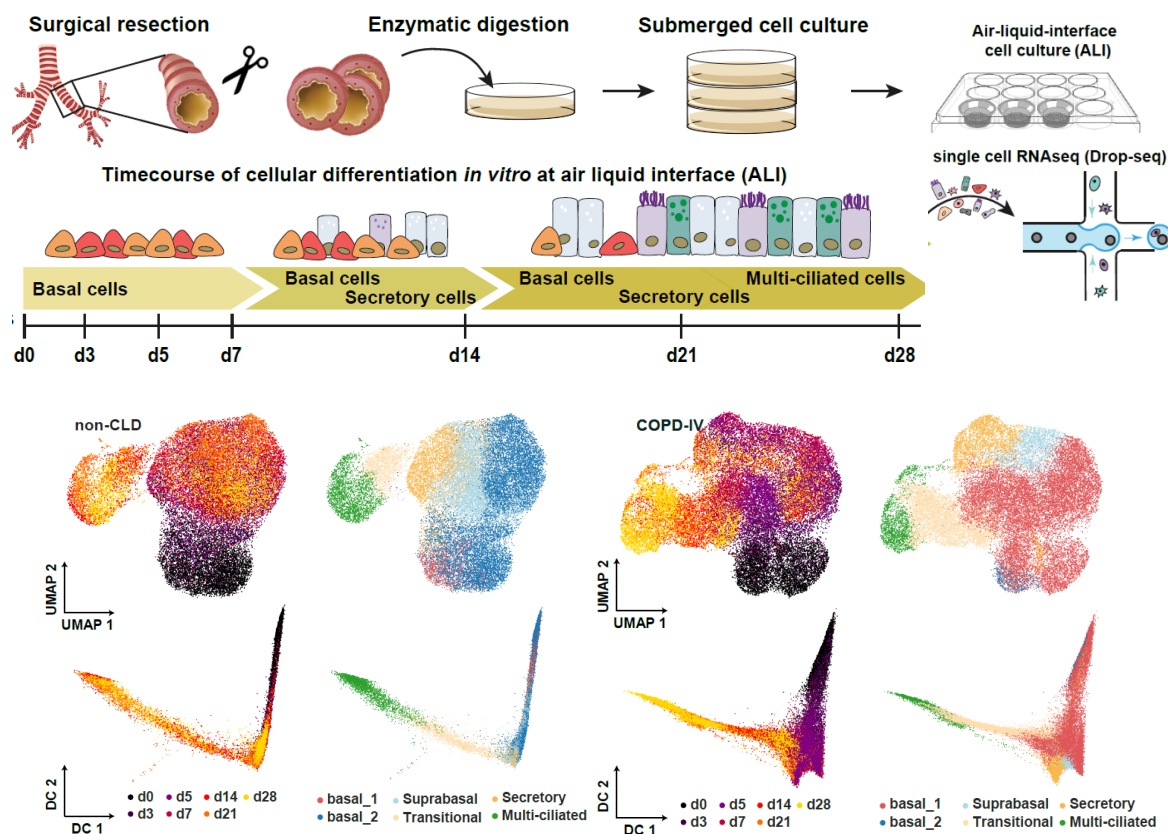
Die Exposition der ALI-Kulturen zeigen eine verringerte Anfälligkeit gegenüber ZnO, eine verringerte LDH-Freisetzung und einen geringeren Verlust der Barriereintegrität der pHBECs, bei einer erhaltenen metabolischen Zellaktivität in COPD-IV ALI-Kulturen im Vergleich zu nicht-CLD- und COPD-II-Kulturen (**Abbildung 21**).



**Abbildung 21:** Analyse der Membranintegrität (Laktatdehydrogenase/LDH-Assay), Barrierenintegrität (transepithelialer elektrischer Widerstand/TEER, Ohm x cm<sup>2</sup>) und der metabolischen Viabilität (Tetrazoliumsals-Assay/WST-1) in der *in-vitro*-3D-Langzeitkultur der humanen primären bronchialen Epithelzellen (pHBECs) ALI-Kulturen von nicht-CLD-/non chronic lung disease, COPD-II- und COPD-IV-Patienten 24 Stunden nach Nanopartikel/NP-Exposition. Die Ergebnisse zeigen eine verringerte Anfälligkeit nach ZnO-Exposition, eine verringerte LDH-Freisetzung und einen geringeren Verlust der Barrierenintegrität, bei einer erhaltenen metabolischen Zellaktivität in COPD-IV ALI-Kulturen im Vergleich zu nicht-CLD- und COPD-II-Kulturen. Die Ergebnisse stammen von n=4 nicht-CLD-/non chronic lung disease, n=3 COPD-II-, und n=4 COPD-IV pHBECs ALI-Kulturen und werden als Median und Interquartilsbereich angegeben. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2024 [52].

Diese Experimente bestätigen die Rolle der Nikotinexposition und der Umweltverschmutzung in der Entstehung und Progression der COPD-Erkrankung [70, 71, 73]. Des Weiteren zeigen die Experimente eine erhöhte Widerstandsfähigkeit des chronisch belasteten COPD-IV-Bronchialepithels im Vergleich zum gesunden Bronchialepithel.

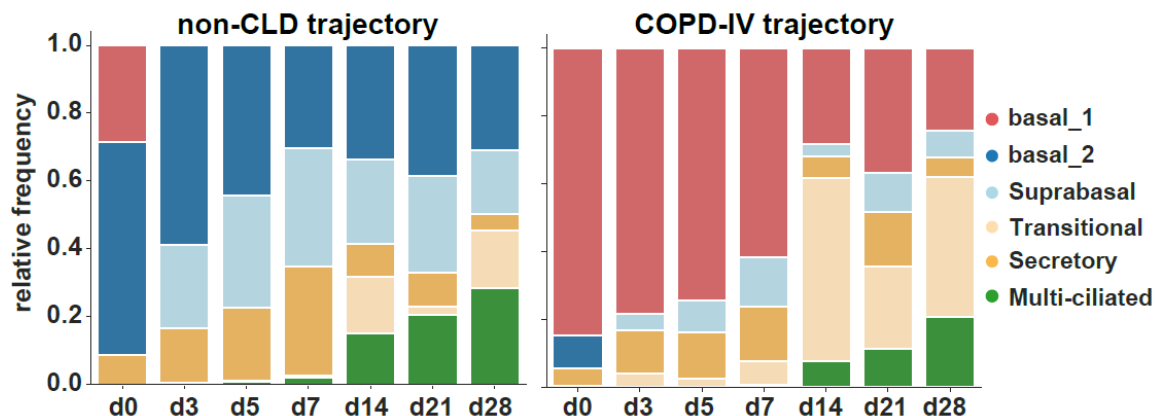
Die serielle single-cell-Analyse (RNAseq dropseq analysis, [75, 76]) der ALI-Kulturen (n=2 gesunde und n=2 COPD-IV- Patienten) erbrachte als potenzielle Erklärung für die oben genannten Ergebnisse eine neue Basalzelllinie in den COPD-IV ALI-Kulturen (**Abbildung 22**).



**Abbildung 22:** Die longitudinale single-cell-RNA-Seq Analyse zeigt eine veränderte Differenzierungsdynamik in COPD-IV ALI-Kulturen (n=2) im Vergleich zu den nicht-CLD/non chronic lung disease ALI-Kulturen (n=2). Schematische Darstellung des Versuchsplans: Langzeit ALI-Kulturen (28 Tage) von pHBECs (n=2 nicht-CLD- und n=2 COPD-IV-Patienten), gefolgt von seriellen single-cell RNA-seq-Analysen (Drop-seq) an ALI-Tag 0, 3, 5, 7, 14, 21 und 28. Die angegebenen Farbkodierungen auf den UMAP- und DC- Karten zeigen die Zeitpunkte der Probenentnahme und die Zelltyp-Charakteristika für die nicht-CLD-Kulturen und COPD-IV Kulturen. Die Ergebnisse stammen von n=2 nicht-CLD-/non chronic lung disease und n=2 COPD-IV-pHBEC-Kulturen. Die Verarbeitung und Prozessierung der Kulturen erfolgt unmittelbar nach der Gewebeprozessierung und enzymatischer Dissoziation mit Dispase. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2024 [52].

Diese bis dato nicht beschriebene Basalzellpopulation ist durch eine individuelle Gensignatur in COPD-IV und non-CLD ALI-Kulturen gekennzeichnet. Während die basal\_1 Zellpopulation überwiegend in COPD-IV-Kulturen vorhanden war, konnte die basal\_2 Zellpopulation hauptsächlich in nicht-CLD Kulturen identifiziert werden. Interessanterweise, persistierte dieser Unterschied während der gesamten Differenzierung bis zum Tag 28 auf ALI (**Abbildung 23**).

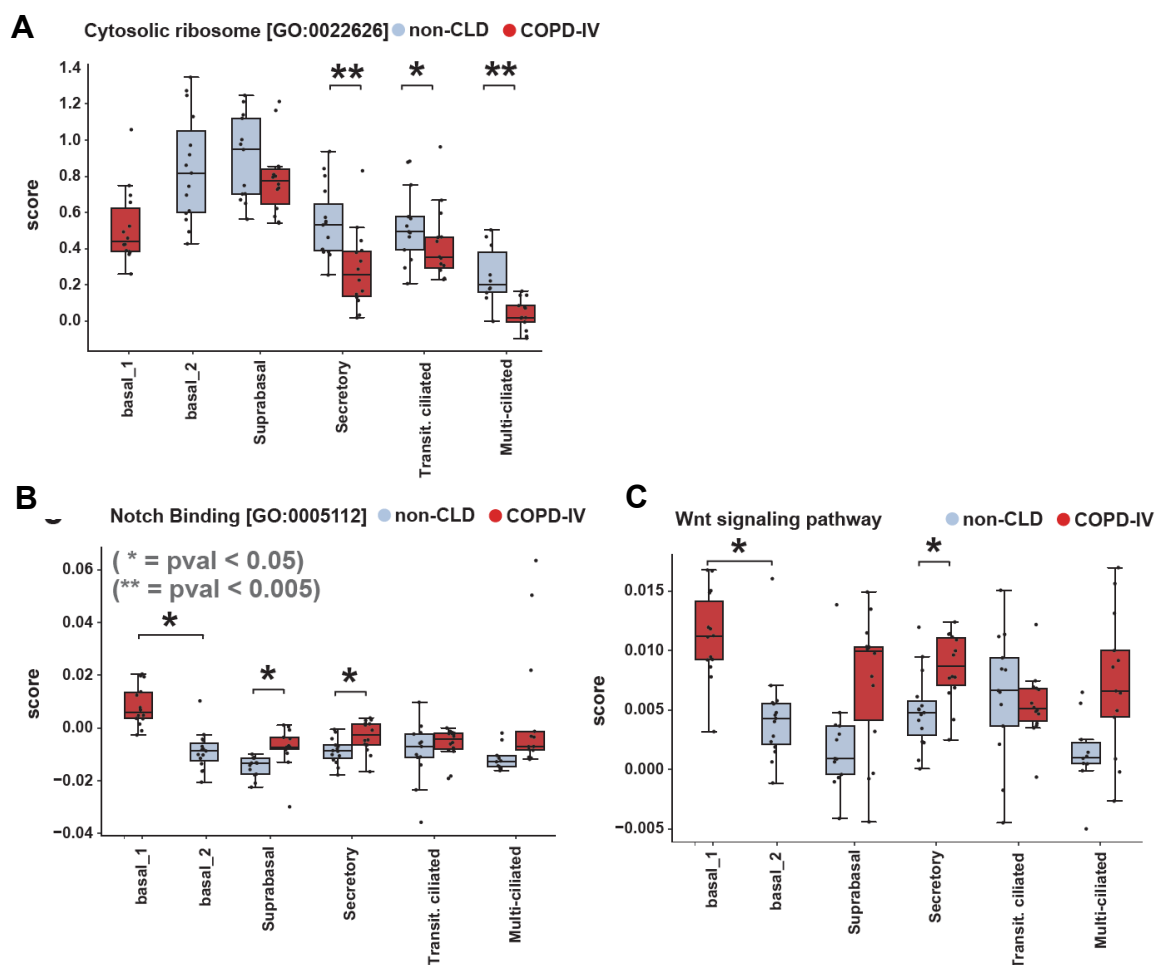




**Abbildung 23:** Die longitudinale single-cell-RNA-Seq Analyse zeigt eine veränderte Differenzierungsdynamik in COPD-IV ALI-Kulturen (n=2) im Vergleich zu den nicht-CLD/non chronic lung disease ALI-Kulturen (n=2). Das Balkendiagramm zeigt die relative Frequenz der Zellsubpopulationen des humanen Bronchialepithels während der Langzeitdifferenzierung an verschiedenen Zeitpunkten (ALI-Tag 0, 3, 5, 7, 14, 21 und 28). Der prozentuelle Anteil der Zellsubpopulationen wird als Balkendiagramm angegeben. Eine neue Zellsubpopulation (Basalzellen) wurde in der COPD-IV ALI Kulturen (basal\_1) und nicht-CLD ALI Kulturen (basal\_2) beschrieben. Die Ergebnisse stammen von n=2 nicht-CLD-/non chronic lung disease und n=2 COPD-IV-pHBEC-Kulturen. Die Verarbeitung und Prozessierung der Kulturen erfolgt unmittelbar nach der Gewebeprozessierung und enzymatischer Dissoziation mit Dispase. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2024 [52].

Die basal\_1 Zellpopulation in COPD-IV Kulturen ist durch eine Überexpression der ECM-(*extracellular matrix remodeling*) und EMT-(*epithelial-to-mesenchymal-transition*) Mechanismen sowie durch eine veränderte Aktivierung des *Wnt*- und *Notch*-pathways gekennzeichnet (**Abbildung 24**).





**Abbildung 24:** Die longitudinale single-cell-RNA-Seq Analyse zeigt ein veränderter basaler Zellstatus in der COPD-IV pHBECS Kulturen auf ALI. Die Basalzellpopulationen (basal\_1 in COPD-IV und basal\_2 in nicht-CLD/non chronic lung disease ALI-Kulturen) diktiert die Entwicklung der enddifferenzierten Zellpopulationen. Boxplots für die Gensignaturen: „zytosolisches Ribosom“ (A), „Notch-Bindung“ (B), und das UniProt-Schlüsselwort „Wnt-Signalweg“ (C). Die Ergebnisse stammen von n=2 nicht-CLD-/non chronic lung disease und n=2 COPD-IV-pHBECS-Kulturen. Die Verarbeitung und Prozessierung der Kulturen erfolgt unmittelbar nach der Gewebeprozessierung und enzymatischer Dissoziation mit Dispase. Wilcoxon-Rangsummentest, Bonferroni-korrigiert. Modifiziert nach Stoleriu et. al 2024 [52].

Der Erkenntnisgewinn dieser *in-vitro*-Studie ist die Identifizierung von COPD-stadienspezifischen Genprogrammänderungen in basalen bronchialen Stammzellen, die möglicherweise krankheitsspezifische epitheliale Resilienz-Mechanismen als Reaktion auf umweltrelevante Nanopartikel steuern. Die identifizierten Zellmechanismen und Zelltrajektorien könnten zukünftig hinsichtlich der Behandlungs- und Präventionsstrategien bei Patienten mit COPD von Bedeutung sein.

## 5. Zusammenfassung und Signifikanz der Ergebnisse

Ziel der Habilitationsarbeit ist es, perioperative Risikofaktoren zu ermitteln, welche für die Therapie und Prognose der thoraxchirurgischen Patienten mit malignen und nicht malignen Tumorerkrankungen Bedeutung haben könnten.

Um die prädiktive Rolle der perioperativen Risikofaktoren zu adressieren, wurden mehrere Patientenkollektive untersucht (thoraxchirurgische Patienten mit primären und sekundären Lungentumoren, thoraxchirurgische Patienten mit COVID-19, nicht-thoraxchirurgische Patienten mit COVID-19 und thoraxchirurgische Patienten mit COPD-II und IV).

Die Rolle der perioperativen Risikofaktoren bei thoraxchirurgischen Patienten wurde während der ersten Welle der COVID-19-Pandemie beschrieben. Dabei wurden die präventiven Maßnahmen und deren Wirksamkeit zur Fortführung des Operationsprogramms in der Thoraxchirurgie analysiert. Durch die Implementierung eines strukturierten Präventionsprogramms mit präoperativen (3 und 7 Tage vor der Patientenaufnahme) und postoperativen (4 und 8 Wochen nach der Operation) Patientengesprächen konnte das operative Programm der thoraxchirurgischen Patienten während der Coronapandemie ohne erhöhte Gefährdung und relevante Zeitverzögerungen fortgeführt werden. Eine Herausforderung im kurzfristigen postoperativen Verlauf war die Unterscheidung der Symptome der operierten Patienten und der SARS-CoV-2 infizierten Patienten. Ein spezifisches Symptomcluster (Fieber 70%, Luftnot 48%, Husten 77%, Auswurf 18% und Durchfall 25%) konnte für die SARS-CoV-2 infizierten Patienten definiert werden. Darüber hinaus, wurde ein engmaschiges mikrobiologisches und serologisches Screening bei allen thoraxchirurgischen Patienten mit den oben genannten Symptomen implementiert.

Eine detaillierte klinische, laborchemische, lungenfunktionelle und radiologische Charakterisierung der COVID-19-Kohorte des Krankenhauses am Aufnahmetag erbrachte ein erhöhter CRP-Wert ( $>71$  mg/dL) und LDH-Wert ( $>311$  IU/L) sowie eine erhöhte Verbreitung des GGO-Musters ( $>12,5\%$ ) und des retikulären Musters ( $>4,5\%$ ) mit einer reduzierten unbeschädigten Lungenparenchymfläche ( $<70\%$ ) als signifikante Prädiktoren für einen schweren Verlauf mit Intensivstationsaufenthalt. Des Weiteren konnten Fieber ( $>38,5^\circ$ ), niedrige systolische Blutdruckwerte ( $<90$  mmHg), SpO<sub>2</sub> Werte ( $<88\%$ ), erhöhte FiO<sub>2</sub>-Werte ( $>0,72$ ) sowie CRP-Werte ( $>211$  mg/dl) und Harnstoff-Werte ( $>45$  mg/dl) am Aufnahmetag als signifikante klinische Prädiktoren für ein Versagen der nicht-invasiven Beatmung (z.B. High-Flow-Therapie) mit konsekutiver Intubationspflichtigkeit bestätigt werden.

Die Analyse des perioperativen Risikospektrums der thoraxchirurgischen Patienten wurde um weitere klinische, laborchemische, radiologische und histologische Parameter bei Patienten mit primären und sekundären Lungentumoren ergänzt.

Dabei wurden beispielweise die präoperativen Risikofaktoren für eine postoperative Bluttransfusion (Erythrozytenkonzentrate) als potenzieller Indikator für ein ungünstiges postoperatives Outcome ausgewertet. Hierbei konnten das weibliche Geschlecht, die präoperative Anämie (weiblich  $<12$  g/dL, männlich  $<13$  g/dL), die multilobäre Resektion, die eingeschränkte Leberfunktion (ALAT  $<17,5$  IU/L), die erhöhte Thrombozytenzahl ( $>293,5$ /nL) und die Rhesus-Negativität als unabhängige Prädiktoren für eine Bluttransfusion in den ersten 15 Tagen nach thoraxchirurgischer Operation identifiziert werden.

Aus radiologischer Sicht konnten in einer separaten thoraxchirurgischen Patientenkohorte das Plattenepithelkarzinom, der Differenzierungsgrad (G2/G3) und der standardized uptake value des Lungentumors (SUVmax  $>12,65$ ) im präoperativen PET-CT als unabhängige Prädiktoren für eine präoperative Lymphknoten-Falschpositivität identifiziert werden, mit potenziellen negativen Folgen in der kurativen Behandlung der Lungentumor-Patienten.

In der Patientenkohorte mit sekundären Lungentumoren (pulmonal metastasierte extrathorakale Keimzelltumoren) konnten drei Prädiktoren (das Embryonalkarzinom, das metachrone Auftreten der pulmonalen Metastasierung und der ausge dehnte Tumorbefall mit Thoraxwandinfiltration) in einem prognostischen Risikoscore (Germinal Lung Metastatic Death Risk score/GLUMER score) integriert werden.

Der letzte Teil des Habilitationsprojektes fokussiert die Etablierung eines komplexen 3D-in-vitro-Stammzellkultur-Modells und dessen Anwendung in der translationalen thoraxchirurgischen Forschung. Mithilfe hoch innovativer in-vitro-Techniken wurde eine Progression der COPD-Erkrankung simuliert und diese auf Zell- (single cell RNA seq Analyse) und multi-omics-Ebene (Sekretom und Transkriptom) analysiert. In dieser Studie konnte die Rolle des Nikotinkonsums und der Umweltverschmutzung in der Pathogenese und Progression der COPD-Erkrankung experimentell analysiert werden. Dafür erfolgte eine in-vitro-3D-Langzeitkultur (28-Tage-Kultur) der primären humanen bronchialen Epithelzellen auf Luft-Flüssigkeit-Grenzschicht mit Bildung eines humanen bronchialen Neoepithels gefolgt von einer Exposition gegenüber Zigarettenrauch-Extrakt oder umweltrelevanten aerosolisierten zytotoxischen und proinflammatorischen Nanopartikeln.

Somit konnte die COPD-Progression bei einer erhöhten Widerstandsfähigkeit des chronisch belasteten COPD-IV-Bronchialepithels gegenüber umweltrelevanten aerosolisierten Nanopartikeln simuliert werden.

Das Neuartige an diesem experimentellen Ansatz besteht in der Entdeckung und Charakterisierung einer bis dato nicht beschriebenen Basalzellpopulation in COPD-IV-Kulturen, gekennzeichnet durch eine Überexpression der *extracellular matrix remodeling* und *epithelial-to-mesenchymal-transition* Mechanismen, sowie durch eine veränderte Aktivierung des *Wnt*- und *Notch*-pathways.

In Zusammenschau der gravierenden medizinischen Folgen einer progressiven malignen oder nicht-malignen Lungenerkrankung, könnte eine genaue Analyse der präoperativen Risikofaktoren zur Risikostratifizierung der Patienten und somit zur Hilfestellung in der frühzeitigen Diagnostik und spezifischen Therapie der Patienten führen.

### **Signifikanz und Ausblick**

Ein breites Spektrum an klinischen Parametern (z.B. Labor, Lungenfunktion, radiologische und histopathologische Daten, Symptomatik und Komorbiditäten) wird routinemäßig im Rahmen der Patientenanamnese und Unterlagenansicht aufgenommen. Mit Hilfe der daraus resultierenden perioperativen Datensammlung könnten hilfreiche Regressionsmodelle und klinische Panels für den klinischen Alltag entwickelt werden. Der Vorteil der vorgestellten Panels ist die einfache Anwendbarkeit im präoperativen Setting zur Risikostratifizierung und Patientenmanagement (z.B. für die Prädiktion einer perioperativen Bluttransfusion, einer Aufnahme auf die Intensivstation mit Beatmungspflichtigkeit, oder Überleben).

Perspektivisch konnten diese klinischen Parameter in der Entscheidungsfindung (z.B. präoperative Asservierung von Blutprodukten sowie akkurates präoperatives Staging) bei Lungentumor-Patienten implementiert werden.

Die identifizierten Basalzellpopulationen (die möglicherweise krankheitsspezifische epitheliale Resilienz-Mechanismen als Reaktion auf umweltrelevante Nanopartikel steuern) sowie die Zellmechanismen und Zelltrajektorien könnten zukünftig hinsichtlich der Behandlungs- und Präventionsstrategien bei (thoraxchirurgischen) Patienten mit COPD von Bedeutung sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorgestellten Studien wichtige klinische, radiologische und histopathologische Charakteristika bei Patienten mit primären und sekundären Lungentumoren beschreiben konnten. Die Etablierung eines präoperativen klinischen Panels könnte ein wichtiges Instrument in der Risikostratifizierung darstellen und eine Hilfestellung in der Prävention, Diagnostik und Therapie der Patienten mit operationsbedürftigen Lungenerkrankungen bieten.

---

## Kurzfassung der Hauptergebnisse der zusammengefassten Publikationen

Stoleriu et al. „Prävention postoperativer COVID-19-Erkrankungen in der Thoraxchirurgie: Lehren aus der ersten COVID-19-Welle.“ (Pneumologie, 2021) [53]

- Durch die Implementierung eines strukturierten Präventionsprogramms mit Follow-up konnte das operative Programm der thoraxchirurgischen Patienten während der Coronapandemie ohne erhöhte Gefährdung und relevante Zeitverzögerungen fortgeführt werden.
- Eine klare Unterscheidung zwischen den Symptomen der postoperativen Patienten und der SARS-CoV-2 infizierten Patienten ist schwierig, deswegen sollte bei dem geringsten Infektionsverdacht (Fieber 70%, Luftnot 48%, Husten 77%, Auswurf 18% und Durchfall 25%) ein engmaschiges Screening durchgeführt werden.

Stoleriu et al. „Automated quantitative thin slice volumetric low dose CT analysis predicts disease severity in COVID-19 patients.“ (Clinical imaging, 2021) [54]

- Ein erhöhter CRP-Wert ( $>71$  mg/dL) und LDH-Wert ( $>311$  IU/L) bei SARS-CoV-2 positiven Patienten am Aufnahmetag ist ein signifikanter Prädiktor für einen schweren Verlauf mit konsekutivem Intensivstationsaufenthalt.
- Eine erhöhte Verbreitung des GGO-Musters ( $>12,5\%$ ), des retikulären Musters ( $>4,5\%$ ) sowie eine reduzierte unbeschädigte Lungenparenchymfläche ( $<70\%$ ) sind signifikante Prädiktoren für einen schweren Verlauf mit Intensivstationsaufenthalt und konsekutiver Beatmungspflichtigkeit.

Schmidt\* and Stoleriu\* et al. „Predicting the effectiveness of high-flow oxygen therapy in COVID-19 patients: a single-centre observational study.“ (Anaesthesiology intensive therapy, 2022) [55]

- Fieber ( $>38,5^\circ$ ), niedrige systolische Blutdruckwerte ( $<90$  mmHg), SpO<sub>2</sub> Werte ( $<88\%$ ), sowie erhöhte FiO<sub>2</sub>-Werte ( $>0,72$ ), CRP-Werte ( $>211$  mg/dl) und Harnstoff-Werte ( $>45$  mg/dl) am Aufnahmetag sind signifikanten klinischen Prädiktoren für ein Versagen der High-Flow-Therapie mit konsekutiver Intubationspflichtigkeit.

Stoleriu et al. „Predicting long-term survival after lung metastasectomy in patients with malignant germ-cell tumors.“ (Anticancer research, 2022) [56]

- Eine ungünstige Histologie (das Embryonalkarzinom), das metachrone Auftreten der pulmonalen Metastasierung und der ausgedehnte

---

Tumorbefall sind unabhängige Prädiktoren für ein reduziertes Überleben bei Patienten mit pulmonalen Metastasen der Keimzelltumoren.

Stoleriu et al., „Preoperative risk factors predict perioperative allogenic blood transfusion in patients undergoing primary lung cancer resections: a retrospective cohort study from a high-volume thoracic surgery center.“ (BMC surgery, 2023) [57]

- Das weibliche Geschlecht, die präoperative Anämie (weiblich  $<12$  g/dL, männlich  $<13$  g/dL), die multilobäre Resektion, die eingeschränkte Leberfunktion (ALAT  $<17,5$  IU/L), die erhöhte Thrombozytenzahl ( $>293,5/nL$ ) und die Rhesus-Negativität sind unabhängige Prädiktoren für eine postoperative Transfusion.
- Diese Parameter könnten perspektivisch in der präoperativen Asservierung von Blutprodukten bei Lungentumor-Patienten implementiert werden.

Damirov\* and Stoleriu\* et al. „Histology of the primary tumor correlates with false positivity of integrated 18F-FDG-PET/CT lymph node staging in resectable lung cancer patients.“ (Diagnostics, 2023) [58]

- Die Plattenepithelkarzinome, der Differenzierungsgrad (nicht-G1) und das standardized uptake value des Tumors ( $SUV_{max} >12,65$ ) sind unabhängige Prädiktoren für eine Lymphknoten-Falschpositivität in dem präoperativen Staging.
- Eine präzise radiologische und histologische Tumorklassifikation sowie die radikale Lymphadenektomie sind wichtige Voraussetzungen für die Diagnostik und multimodale Therapie des Lungenkarzinoms.

Stoleriu et al. „COPD basal cells are primed towards secretory to multi-ciliated cell imbalance driving increased resilience to environmental stressors.“ (Thorax, 2024) [52]

- Die Exposition der pHBECs-ALI-Kulturen gegenüber umweltrelevanten Nanopartikeln (z.B. ZnO) zeigen eine verringerte LDH-Freisetzung, einen geringeren Verlust der Barrierenintegrität, eine erhaltene metabolische Zellaktivität und somit eine verringerte Anfälligkeit der COPD-IV-Kulturen im Vergleich zu nicht-CLD-/non chronic lung disease und COPD-II-Kulturen.
- Eine bis dato nicht beschriebene Basalzellpopulation in COPD-IV ALI-Kulturen ist durch eine Überexpression der ECM-(*extracellular matrix remodeling*) und EMT-(*epithelial-to-mesenchymal-transition*) Mechanismen, sowie durch eine veränderte Aktivierung des *Wnt*- und *Notch*-pathways gekennzeichnet.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

### A

|                      |   |
|----------------------|---|
| ABT                  | Allogenic Blood Transfusion                           |
| Ac.-Tub <sup>+</sup> | Acetylated Tubulin                                    |
| Adm                  | Admission day   |
| AFP                  | Alpha-Fetoprotein                                     |
| ALAT                 | Alanine-aminotransferase                              |
| ALI                  | Air liquid interface (Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht) |
| ALId7                | Air liquid interface day 7                            |
| ASA                  | American Society of Anesthesiologists score           |
| ASAT                 | Aspartat-Aminotransferase                             |
| AUC                  | Area under curve                                      |

### B

|     |                                      |
|-----|--------------------------------------|
| BC  | Basal cells                          |
| BMI | Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) |

### C

|                   |   |
|-------------------|---|
| CC10 <sup>+</sup> | Club cells specific protein 10 <sup>+</sup>           |
| CEA               | Carcinoembryonic antigen                              |
| CI                | Confidence interval (lower bound-upper bound)         |
| CLD               | Chronic lung disease                                  |
| CNP               | Carbon (black soot surrogate) nanoparticle            |
| COPD              | Chronic obstructive pulmonary disease                 |
| COVID-19          | Coronavirus disease                                   |
| CPC               | Comprehensive Pneumology Center                       |
| CRP               | C-reactive protein                                    |
| CSE               | Cigarette smoke extract                               |
| CT                | Computed tomography                                   |
| CYFRA 21-1        | Cytoplasmatic protein fragment of cytokeratin (CK-19) |

### D

|         |  |
|---------|--|
| DC 1, 2 | Diffusion map embeddings 1, 2          |
| DLCO    | Diffusing capacity for carbon monoxide |

### E

|      |                                      |
|------|--------------------------------------|
| EBUS | Endobronchial ultrasound             |
| ECM  | Extracellular matrix                 |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate |

---

|                  |   |
|------------------|---|
| Embr             | Embryonal carcinoma   |
| EMT              | Epithelial-to-mesenchymal transition                              |
| ESMO             | European Society of Medical Oncology                              |
| Exp(B)           | Odds Ratio  |
| <b>F</b>         |   |
| FC               | Fold change   |
| 18F-FDG-PET/CT   | <sup>18</sup> F-labeled fluoro-2-deoxyglucose computed tomography |
| FEV <sub>1</sub> | Forced expiratory volume in one second                            |
| FiO <sub>2</sub> | Fraction of inspired oxygen                                       |
| FOXP1+           | Forkhead/ wined helix transcription factor J1+                    |
| FVC              | Forced vital capacity   |
| FU               | Follow-up   |
| FU1/ 2           | Follow-up 1 (4 weeks)/ Follow-up 2 (8 weeks)                      |
| <b>G</b>         |   |
| GC               | Goblet cells  |
| GGOs             | Ground glass opacities  |
| GGT              | Gamma-glutamyl transferase  |
| GLUMER           | Germinal Lung Metastatic Death Risk score                         |
| GO               | Gene ontology   |
| GOLD             | Global Initiative for chronic obstructive lung disease            |
| GOT/ ALAT        | Alanine-aminotransferase  |
| <b>H</b>         |   |
| HCG              | Humanes Choriongonadotropin                                       |
| HFNC             | High Flow Nasal cannula   |
| HR               | Hazard Ratio  |
| HR-CT            | High-resolution computed tomography                               |
| <b>I</b>         |   |
| ICU              | Intensive care unit   |
| IF               | Immunofluorescence  |
| IGCCCG           | International Germ-Cell Cancer Collaborative Group                |
| INR              | International normalized ratio                                    |
| IQR              | Interquartile range   |
| IU               | International unit  |
| <b>K</b>         |   |
| KRT              | Keratin   |



---

|                     |   |
|---------------------|---|
| KW                  | Kalenderwoche                             |
| <b>L</b>            |   |
| LAMB3 <sup>+</sup>  | Laminin-β3                                |
| LDH                 | Lactate dehydrogenase                     |
| LPS                 | Lipopolysaccharyde                        |
| LUAD                | Lung adenocarcinoma                       |
| <b>M</b>            |   |
| MAP                 | Mean arterial pressure                    |
| MCC                 | Multi-ciliated cells                      |
| MCH                 | Mean corpuscular hemoglobin               |
| MCHC                | Mean corpuscular hemoglobin concentration |
| MCV                 | Mean corpuscular volume                   |
| Metachr             | Metachronous metastasis                   |
| MUC5AC <sup>+</sup> | Mucin5AC <sup>+</sup>                     |
| MUC5B <sup>+</sup>  | Mucin5B <sup>+</sup>                      |
| <b>N</b>            |   |
| Non-CLD             | Non-chronic lung disease                  |
| Non-semi            | Non-seminomatous germ cell tumors         |
| NP                  | Nanoparticle                              |
| NP conc             | Nanoparticle concentration                |
| NSCLC               | Non-small cell lung cancer                |
| NSE                 | neuron-specific enolase                   |
| <b>O</b>            |   |
| OS                  | Overall survival                          |
| <b>P</b>            |   |
| pCO <sub>2</sub>    | Partial pressure of CO <sub>2</sub>       |
| PCR                 | Polymerase chain reaction                 |
| PCT                 | Procalcitonin                             |
| pO <sub>2</sub>     | Partial pressure of O <sub>2</sub>        |
| pHBECs              | Primary human bronchial epithelial cells  |
| PTT                 | Partial thromboplastin time               |
| PY                  | Pack years                                |
| <b>Q</b>            |   |
| qPCR                | Quantitative polymerase chain reaction    |

**R**

|      |                                    |
|------|------------------------------------|
| RBCs | Red blood cell packs               |
| Rh-  | Rhesus factor negativity           |
| ROC  | Receiver operating characteristics |

**S**

|            |  |
|------------|--|
| SARS-CoV-2 | Severe-acute-respiratory-syndrome-related coronavirus    |
| SBC        | Suprabasal cells   |
| SC         | Secretory cells  |
| SCB1A1     | Secretoglobulin 1A1                                      |
| SD         | Standard deviation                                       |
| SQCA       | Squamous cell carcinoma                                  |
| SUV        | Standardized uptake value/ standardisierter Aufnahmewert |
| Synchr:    | Synchronous metastasis                                   |

**T**

|         |  |
|---------|--|
| TEER    | Transepithelial electrical resistance (Ohm x cm <sup>2</sup> ) |
| Terato- | Teratoma   |
| TNM     | Tumor node metastasis staging system                           |

**U**

|      |   |
|------|---|
| UICC | Union for International Cancer Control        |
| UMAP | Uniform Manifold Approximation and Projection |

**V**

|      |                                      |
|------|--------------------------------------|
| VATS | Video-assisted thoracoscopic surgery |
| VC   | Vital capacity                       |

**W**

|     |                           |
|-----|---------------------------|
| WHO | World Health Organization |
|-----|---------------------------|

**Z**

|     |            |
|-----|------------|
| ZnO | Zinc oxide |
|-----|------------|

## 7. Schriftenverzeichnis

### 7.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

- **Mircea G Stoleriu**, Meshal Ansari, Max Strunz, Andrea C Schamberger, Motaharehsadat Heydarian, Yaobo Ding, Carola Voss, Juliane J Schneider, Michael Gerckens, Gerald Burgstaller, Alejandra Castelblanco, Teresa Kauke, Jan Fertmann, Christian Schneider, Jürgen Behr, Michael Lindner, Elvira Stacher-Priehse, Martin Irmler, Johannes Beckers, Oliver Eickelberg, Benjamin Schubert, Stefanie M Hauck, Otmar Schmid, Rudolf Hatz, Tobias Stoeger, Herbert Schiller, Anne Hilgendorff. “COPD basal cells are primed towards secretory to multi-ciliated cell imbalance driving increased resilience to environmental stressors.” *Thorax* (2024), thorax-2022-219958. <https://doi: 10.1136/thorax-2022-219958>. [52]

#### **IPF 10,0**

- Damirov, Fuad\*, **Mircea G. Stoleriu\***, Farkhad Manapov, Karen Büsing, Julia D. Michels, Gerhard Preissler, Rudolf A. Hatz, Peter Hohenberger, and Eric D. Roessner. “Histology of the Primary Tumor Correlates with False Positivity of Integrated 18F-FDG-PET/CT Lymph Node Staging in Resectable Lung Cancer Patients.” *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 13, no. 11 (2023). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111893>. [58]

#### **IPF 3,99**

- **Stoleriu, Mircea G.**, Michael Gerckens, Julia Zimmermann, Johannes Schön, Fuad Damirov, Nicole Samm, Julia Kovács, Elvira Stacher-Priehse, Christina Kellerer, Rudolf A. Jörres, Teresa Kauke, Christian Ketscher, Uwe Grützner, and Rudolf Hatz. “Preoperative Risk Factors Predict Perioperative Allogenic Blood Transfusion in Patients Undergoing Primary Lung Cancer Resections: a Retrospective Cohort Study from a High-Volume Thoracic Surgery Center.” *BMC surgery* 23, no. 1 (2023): 44. <https://doi.org/10.1186/s12893-023-01924-9>. [57]

#### **IPF 2,03**

- **Stoleriu, Mircea G.**, Georgios Stathopoulos, Elvira Stacher-Priehse, Christian Ketscher, Uwe Grützner, Jan Fertmann, Christian Schneider, Rudolf Hatz, Nicole Strobl, and Gerhard Preissler. “Predicting Long-Term Survival After Lung Metastasectomy in Patients with Malignant Germ-Cell Tumors.” *Anticancer research* 42, no. 9 (2022): 4517–27. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15954>. [56]

#### **IPF 2,0**

- Schmidt, Felicitas, Lorenz Nowak, Florian Obereisenbuchler, Justin Hetrodt, Marion Heiß-Neumann, Anna Schönlebe, Katharina Heinig-Menhard, Wolfgang Gesierich, Jürgen Behr, Rudolf Hatz, Julien Dinkel, and **Mircea-Gabriel Stoleriu**. “Predicting the Effectiveness of High-Flow Oxygen Therapy in COVID-19 Patients: a Single-Centre Observational Study.” *Anaesthesiology intensive therapy* 54, no. 1 (2022): 12–17. <https://doi.org/10.5114/ait.2022.113738>. [55]

#### **IPF 1,51**

- **Stoleriu, Mircea G.**, Michael Gerckens, Florian Obereisenbuchner, Iva Zaimova, Justin Hetrodt, Sarah-Christin Mavi, Felicitas Schmidt, Anna A. Schoenlebe, Katharina Heinig-Menhard, Ina Koch, Rudolf A. Jörres, Judith Spiro, Lorenz Nowak, Rudolf Hatz, Jürgen Behr, Wolfgang Gesierich, Marion Heiß-Neumann, and Julien Dinkel. “Automated Quantitative Thin Slice Volumetric Low Dose CT Analysis Predicts Disease Severity in COVID-19 Patients.” *Clinical imaging* 79 (2021): 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.04.008>. [54]

#### **IPF 2,42**

- **Stoleriu, Mircea G.**, Michael Gerckens, Katja Ströh, Julia Kovács, Nicole Samm, Florian Obereisenbuchner, Justin Hetrodt, Felicitas M. Schmidt, Niels Reinmuth, Marion Heiß-Neumann, Elvira Stacher-Priehse, Ina Koch, Jürgen Behr, Christian Ketscher, Uwe Grützner, and Rudolf Hatz. “Prävention Postoperativer COVID-19-Erkrankungen in Der Thoraxchirurgie: Lehren Aus Der Ersten COVID-19-Welle.” *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 75, no. 12 (2021): 960–70. <https://doi.org/10.1055/a-1526-9979>. [53]

#### **IPF 1,20**

- **Stoleriu, Mircea G.**, Volker Steger, Migdat Mustafi, Martin Michaelis, Jindrich Cinatl, Wilke Schneider, Andrea Nolte, Julia Kurz, Hans P. Wendel, Christian Schlensak, and Tobias Walker. “A New Strategy in the Treatment of Chemoresistant Lung Adenocarcinoma via Specific siRNA Transfection of SRF, E2F1, Survivin, HIF and STAT3.” *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 46, no. 5 (2014): 877–86. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu087>. [77]

#### **IPF 2,97**

## 7.2. Originalarbeiten als Koautor

- Chen, Jie, Xinyuan Wang, Adrian Schmalen, Sophia Haines, Martin Wolff, Huan Ma, Huabin Zhang, **Mircea G. Stoleriu**, Johannes Nowak, Misako Nakayama, Marta Bueno, Judith Brands, Ana L. Mora, Janet S. Lee, Susanne Krauss-Etschmann, Anna Dmitrieva, Marion Frankenberger, Thomas P. Hofer, Elfriede Noessner, Andreas Moosmann, Jürgen Behr, Katrin Milger, Cornelia A. Deeg, Claudia A. Staab-Weijnitz, Stefanie M. Hauck, Heiko Adler, Torsten Goldmann, Karoline I. Gaede, Jochen Behrends, Ilona E. Kammerl, and Silke Meiners. “Antiviral CD8+ T-Cell Immune Responses Are Impaired by Cigarette Smoke and in COPD.” *The European respiratory journal* 62, no. 2 (2023). <https://doi.org/10.1183/13993003.01374-2022>. [78]

### **IPF 24,3**

- Lang, Niklas J., Janine Gote-Schniering, Diana Porras-Gonzalez, Lin Yang, Laurens J. de Sadeleer, R. C. Jentsch, Vladimir A. Shitov, Shuhong Zhou, Meshal Ansari, Ahmed Agami, Christoph H. Mayr, Baharak Hooshyar Kashani, Yuexin Chen, Lukas Heumos, Jeanine C. Pestoni, Eszter S. Molnar, Emiel Geeraerts, Vincent Anquetil, Laurent Saniere, Melanie Wögrath, Michael Gerckens, Mareike Lehmann, Ali Ö. Yildirim, Rudolf Hatz, Nikolaus Kneidinger, Jürgen Behr, Wim A. Wuyts, **Mircea-Gabriel Stoleriu**, Malte D. Luecken, Fabian J. Theis, Gerald Burgstaller, and Herbert B. Schiller. “Ex Vivo Tissue Perturbations Coupled to Single-Cell RNA-Seq Reveal Multilineage Cell Circuit Dynamics in Human Lung Fibrogenesis.” *Science translational medicine* 15, no. 725 (2023): eadh0908. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adh0908>. [79]

### **IPF 17,1**

- Rubio, Karla, Jason M. Müller, Aditi Mehta, Iris Watermann, Till Olchers, Ina Koch, Sabine Wessels, Marc A. Schneider, Tania Araujo-Ramos, Indrabahadur Singh, Christian Kugler, **Mircea G. Stoleriu**, Mark Kriegsmann, Martin Eichhorn, Thomas Muley, Olivia M. Merkel, Thomas Braun, Ole Ammerpohl, Martin Reck, Achim Tresch, and Guillermo Barreto. “Preliminary Results from the EMoLung Clinical Study Showing Early Lung Cancer Detection by the LC Score.” *Discover. Oncology* 14, no. 1 (2023): 181. <https://doi.org/10.1007/s12672-023-00799-9>. [80]

### **IPF 2,2**

- Ambike, Shubhankar, Cho-Chin Cheng, Martin Feuerherd, Stoyan Velkov, Domizia Baldassi, Suliman Q. Afridi, Diana Porras-Gonzalez, Xin Wei, Philipp Hagen, Nikolaus Kneidinger, **Mircea G. Stoleriu**, Vincent Grass, Gerald Burgstaller, Andreas Pichlmair, Olivia M. Merkel, Chunkyu Ko, and

Thomas Michler. "Targeting Genomic SARS-CoV-2 RNA with SiRNAs Allows Efficient Inhibition of Viral Replication and Spread." *Nucleic acids research* 50, no. 1 (2022): 333–49. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1248>. [81]

**IPF 14,9**

- Baldassi, Domizia, Shubhankar Ambike, Martin Feuerherd, Cho-Chin Cheng, David J. Peeler, Daniel P. Feldmann, Diana L. Porras-Gonzalez, Xin Wei, Lea-Adriana Keller, Nikolaus Kneidinger, **Mircea G. Stoleriu**, Andreas Popp, Gerald Burgstaller, Suzie H. Pun, Thomas Michler, and Olivia M. Merkel. "Inhibition of SARS-CoV-2 Replication in the Lung with SiRNA/VIPER Polyplexes." *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society* 345 (2022): 661–74. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.03.051>. [82]

**IPF 11,467**

- Zimmermann, Christoph M., Domizia Baldassi, Karen Chan, Nathan B. P. Adams, Alina Neumann, Diana L. Porras-Gonzalez, Xin Wei, Nikolaus Kneidinger, **Mircea G. Stoleriu**, Gerald Burgstaller, Dominik Witzigmann, Paola Luciani, and Olivia M. Merkel. "Spray Drying SiRNA-Lipid Nanoparticles for Dry Powder Pulmonary Delivery." *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society* 351 (2022): 137–50. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.09.021>. [83]

**IPF 11,467**

- Gerckens, Michael, Kenji Schorpp, Francesco Pelizza, Melanie Wögrath, Kora Reichau, Huilong Ma, Armando-Marco Dworsky, Arunima Sengupta, **Mircea G. Stoleriu**, Katharina Heinzelmann, Juliane Merl-Pham, Martin Irmeler, Hani N. Alsafadi, Eduard Trenkenschuh, Lenka Sarnova, Marketa Jirouskova, Wolfgang Frieß, Stefanie M. Hauck, Johannes Beckers, Nikolaus Kneidinger, Jürgen Behr, Anne Hilgendorff, Kamyar Hadian, Michael Lindner, Melanie Königshoff, Oliver Eickelberg, Martin Gregor, Oliver Plettenburg, Ali Ö. Yildirim, and Gerald Burgstaller. "Phenotypic Drug Screening in a Human Fibrosis Model Identified a Novel Class of Antifibrotic Therapeutics." *Science advances* 7, no. 52 (2021): eabb3673. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb3673>. [84]

**IPF 13,93**

- Fischer, David S., Meshal Ansari, Karolin I. Wagner, Sebastian Jarosch, Yiqi Huang, Christoph H. Mayr, Maximilian Strunz, Niklas J. Lang, Elvira D'Ippolito, Monika Hammel, Laura Mateyka, Simone Weber, Lisa S. Wolff, Klaus Witter, Isis E. Fernandez, Gabriela Leuschner, Katrin Milger, Marion Frankenberger, Lorenz Nowak, Katharina Heinig-Menhard, Ina Koch,

**Mircea G. Stoleriu**, Anne Hilgendorff, Jürgen Behr, Andreas Pichlmair, Benjamin Schubert, Fabian J. Theis, Dirk H. Busch, Herbert B. Schiller, and Kilian Schober. “Single-Cell RNA Sequencing Reveals Ex Vivo Signatures of SARS-CoV-2-Reactive T Cells Through 'reverse Phenotyping'.” *Nature communications* 12, no. 1 (2021): 4515. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24730-4>. [85]

**IPF 17,7**

### 7.3. **Große multizentrische Studien (>50 Autoren, COVIDSurg Collaborative Group, Mircea Gabriel Stoleriu Koautor)**

- “Reducing the Environmental Impact of Surgery on a Global Scale: Systematic Review and Co-Prioritization with Healthcare Workers in 132 Countries.” *The British journal of surgery* 110, no. 7 (2023): 804–17. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad092>. [86]

**IPF 11,122**

- “Elective Surgery System Strengthening: Development, Measurement, and Validation of the Surgical Preparedness Index Across 1632 Hospitals in 119 Countries.” *Lancet (London, England)* 400, no. 10363 (2022): 1607–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01846-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01846-3). [87]

**IPF 168,90**

- “SARS-CoV-2 Infection and Venous Thromboembolism After Surgery: an International Prospective Cohort Study.” *Anaesthesia* 77, no. 1 (2022): 28–39. <https://doi.org/10.1111/anae.15563>. [88]

**IPF 12,893**

- “Effects of Pre-Operative Isolation on Postoperative Pulmonary Complications After Elective Surgery: an International Prospective Cohort Study.” *Anaesthesia* 76, no. 11 (2021): 1454–64. <https://doi.org/10.1111/anae.15560>. [89]

**IPF 12,893**

- “SARS-CoV-2 Vaccination Modelling for Safe Surgery to Save Lives: Data from an International Prospective Cohort Study.” *The British journal of surgery* 108, no. 9 (2021): 1056–63. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab101>. [90]

**IPF 11,122**

- “Timing of Surgery Following SARS-CoV-2 Infection: an International Prospective Cohort Study.” *Anaesthesia* 76, no. 6 (2021): 748–58. <https://doi.org/10.1111/anae.15458>. [91]

**IPF 12,893**

---

#### 7.4. Kasuistiken/ Case Reports

- **Stoleriu, Mircea G.**, Michael Gerckens, Justin Hetrodt, Marion Heiß-Neumann, Ina Koch, Elvira Stacher-Priehse, Julien Dinkel, Jürgen Behr, Uwe Grützner, and Rudolf Hatz. "Clinical Course of Three Postoperative Symptomatic COVID-19 Cases in Patients After Lung Lobectomy." *The Annals of thoracic surgery* 110, no. 6 (2020): e461-e463. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.001>. [59]

**IPF 4,33**



## 8. References

1. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020;25:278–80. doi:10.1111/tmi.13383.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
3. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020;396:27–38. doi:10.1016/S0140-6736(20)31182-X.
4. Huang J, Wang A, Kang G, Li D, Hu W. Clinical course of patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 soon after thoracoscopic lung surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160:e91–e93. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.04.026.
5. Peng S, Huang L, Zhao B, Zhou S, Braithwaite I, Zhang N, Fu X. Clinical course of coronavirus disease 2019 in 11 patients after thoracic surgery and challenges in diagnosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160:585–592.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.04.005.
6. The LO. COVID-19 and cancer: 1 year on. *Lancet Oncol*. 2021;22:411. doi:10.1016/S1470-2045(21)00148-0.
7. Liu C, Piao H, Zhang T, Yang D, Li X, Tang X. Delayed Diagnosis and Treatment of Cancer Patients During the COVID-19 Pandemic in Henan, China: An Interrupted Time Series Analysis. *Front Public Health*. 2022;10:881718. doi:10.3389/fpubh.2022.881718.
8. Torniai M, Agostinelli V, Cantini L, Liguori C, Morgese F, Rinaldi S, et al. Management of lung cancer patients during COVID-19 pandemic: dos, don'ts and don't knows. *Explor Target Antitumor Ther*. 2022;3:321–36. doi:10.37349/etat.2022.00085.
9. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:285–90. doi:10.1164/rccm.200612-1792OC.
10. Cao W, Chen H-D, Yu Y-W, Li N, Chen W-Q. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134:783–91. doi:10.1097/CM9.0000000000001474.
11. Li C, Lei S, Ding L, Xu Y, Wu X, Wang H, et al. Global burden and trends of lung cancer incidence and mortality. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136:1583–90. doi:10.1097/CM9.0000000000002529.
12. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol*. 2010;5:29–33. doi:10.1097/JTO.0b013e3181c5920c.
13. Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer*. 2007;57:253–60. doi:10.1016/j.lungcan.2007.03.012.
14. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for

- 
- the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44:388–96. doi:10.1093/jjco/hyu003.
15. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, Hizawa N. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3:217–21. doi:10.3892/mco.2014.410.
  16. Schütte W, Gütz S, Nehls W, Blum TG, Brückl W, Buttmann-Schweiger N, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. [Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer - Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society - Abridged Version]. *Pneumologie*. 2023;77:671–813. doi:10.1055/a-2029-0134.
  17. Garinet S, Wang P, Mansuet-Lupo A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. *Cancers (Basel)* 2022. doi:10.3390/cancers14061400.
  18. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *BRE*. 2012;9:112–21. doi:10.1183/20734735.006911.
  19. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, van Meerbeeck J, Goldstraw P. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol*. 2008;3:457–66. doi:10.1097/JTO.0b013e31816de2b8.
  20. Udelsman BV, Soni M, Madariaga ML, Fintelmann FJ, Best TD, Li SS-Y, et al. Incidence, aetiology and outcomes of major postoperative haemorrhage after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57:462–70. doi:10.1093/ejcts/ezz266.
  21. Uramoto H, Shimokawa H, Tanaka F. Postoperative bleeding after surgery in patients with lung cancer. *Anticancer Res*. 2014;34:981–4.
  22. Panagopoulos ND, Karakantza M, Koletsis E, Apostolakis E, Sakellaropoulos GC, Filos KS, et al. Influence of blood transfusions and preoperative anemia on long-term survival in patients operated for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62:273–80. doi:10.1016/j.lungcan.2008.02.025.
  23. Luan H, Ye F, Wu L, Zhou Y, Jiang J. Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of lung cancer: a systematic review and a meta-analysis. *BMC Surg*. 2014;14:34. doi:10.1186/1471-2482-14-34.
  24. Cho S, Park J, Lee M, Lee D, Choi H, Gim G, et al. Blood transfusions may adversely affect survival outcomes of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10:1700–10. doi:10.21037/tlcr-20-933.
  25. Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. *Transfus Med Rev*. 2010;24:77–124. doi:10.1016/j.tmr.2009.11.001.
  26. Ouyang M-L, Xia H-W, Xu M-M, Lin J, Wang L-L, Zheng X-W, Tang K. Prediction of occult lymph node metastasis using SUV, volumetric parameters and intratumoral heterogeneity of the primary tumor in T1-2N0M0 lung cancer patients staged by PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2019;33:671–80. doi:10.1007/s12149-019-01375-4.

27. Bayman NA, Blackhall F, Jain P, Lee L, Thatcher N, Faivre-Finn C. Management of unresectable stage III non-small-cell lung cancer with combined-modality therapy: a review of the current literature and recommendations for treatment. *Clin Lung Cancer*. 2008;9:92–101. doi:10.3816/CLC.2008.n.014.
28. Bilfinger TV. Surgical viewpoints for the definitive treatment of lung cancer. *Respir Care Clin N Am*. 2003;9:141–62. doi:10.1016/s1078-5337(02)00086-2.
29. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:1464–72. doi:10.6004/jnccn.2019.0059.
30. Bertolaccini L, Prisciandaro E, Guarize J, Girelli L, Sedda G, Filippi N, et al. Long-term clinical outcomes and prognostic factors of upfront surgery as a first-line therapy in biopsy-proven clinical N2 non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2022;12:933278. doi:10.3389/fonc.2022.933278.
31. Hayakawa T, Isaka M, Konno H, Mizuno T, Kawata T, Kenmotsu H, et al. Survival outcome of upfront surgery for clinical single-station N2 non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2023;53:429–35. doi:10.1093/jjco/hyac209.
32. Iskender I, Kadioglu SZ, Cosgun T, Kapicibasi HO, Sagiroglu G, Kosar A, Kir A. False-positivity of mediastinal lymph nodes has negative effect on survival in potentially resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:874–9. doi:10.1093/ejcts/ezr054.
33. Wang J, Wen X, Yang G, Cui Y, Hao M, Qiao X, et al. The predictive value of 18F-FDG PET/CT in an EGFR-mutated lung adenocarcinoma population. *Transl Cancer Res*. 2022;11:2338–47. doi:10.21037/tcr-22-1726.
34. Hu B, Jin H, Li X, Wu X, Xu J, Gao Y. The predictive value of total-body PET/CT in non-small cell lung cancer for the PD-L1 high expression. *Front Oncol*. 2022;12:943933. doi:10.3389/fonc.2022.943933.
35. Park JK, Kim JJ, Moon SW, Lee KY. Lymph node involvement according to lung adenocarcinoma subtypes: lymph node involvement is influenced by lung adenocarcinoma subtypes. *J Thorac Dis*. 2017;9:3903–10. doi:10.21037/jtd.2017.08.132.
36. Xu L, Tavora F, Burke A. Histologic features associated with metastatic potential in invasive adenocarcinomas of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1100–8. doi:10.1097/PAS.0b013e31827fcf04.
37. Huang L, Li W, Zhao L, Li B, Chai Y. Risk factors of lymph node metastasis in lung squamous cell carcinoma of 3 cm or less in diameter. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7563. doi:10.1097/MD.0000000000007563.
38. Liu D, Abolhoda A, Burt ME, Martini N, Bains MS, Downey RJ, et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:1709–14. doi:10.1016/s0003-4975(98)00940-0.
39. Kesler KA, Wilson JL, Cosgrove JA, Brooks JA, Messiha A, Fineberg NS, et al. Surgical salvage therapy for malignant intrathoracic metastases from nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin: analysis of a single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:408–15. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.10.015.

40. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Thoracic metastasectomy for nonseminomatous germ cell tumors. *J Thorac Oncol.* 2010;5:S182-6. doi:10.1097/JTO.0b013e3181dcf908.
41. Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29:1658–86. doi:10.1093/annonc/mdy217.
42. Oldenburg J, Horwich A. Appendix 9: Testicular seminoma and non-seminoma: eUpdate published online 29 June 2017 ([www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers](http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers)). *Ann Oncol.* 2017;28:iv165-iv166. doi:10.1093/annonc/mdx257.
43. Kesler KA, Brooks JA, Rieger KM, Fineberg NS, Einhorn LH, Brown JW. Mediastinal metastases from testicular nonseminomatous germ cell tumors: patterns of dissemination and predictors of long-term survival with surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:913–23. doi:10.1067/mtc.2003.407.
44. Kesler KA, Kruter LE, Perkins SM, Rieger KM, Sullivan KJ, Runyan ML, et al. Survival after resection for metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer to the lung or mediastinum. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:1085-93; discussion 1093. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.12.034.
45. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15:594–603. doi:10.1200/JCO.1997.15.2.594.
46. Gillissen S, Sauvé N, Collette L, Daugaard G, Wit R de, Albany C, et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol.* 2021;39:1563–74. doi:10.1200/JCO.20.03296.
47. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J.* 2009;34:380–6. doi:10.1183/09031936.00144208.
48. Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J.* 2012;39:1230–40. doi:10.1183/09031936.00126011.
49. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med.* 1986;105:503–7. doi:10.7326/0003-4819-105-4-503.
50. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med.* 1987;106:512–8. doi:10.7326/0003-4819-106-4-512.
51. Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor H-U, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology.* 2015;277:192–205. doi:10.1148/radiol.2015141579.
52. Stoleriu MG, Ansari M, Strunz M, Schamberger A, Heydarian M, Ding Y, et al. COPD basal cells are primed towards secretory to multiciliated cell imbalance driving increased resilience to environmental stressors. *Thorax* 2024. doi:10.1136/thorax-2022-219958.
53. Stoleriu MG, Gerckens M, Ströh K, Kovács J, Sann N, Obereisenbuchner F, et al. Prävention postoperativer COVID-19-Erkrankungen in der Thoraxchirurgie: Lehren aus der ersten

- COVID-19-Welle. [Prevention of COVID-19 in Thoracic Surgery Patients: Lessons Learned during the First Pandemic Wave]. *Pneumologie*. 2021;75:960–70. doi:10.1055/a-1526-9979.
54. Stoleriu MG, Gerckens M, Obereisenbuchner F, Zaimova I, Hetrodt J, Mavi S-C, et al. Automated quantitative thin slice volumetric low dose CT analysis predicts disease severity in COVID-19 patients. *Clin Imaging*. 2021;79:96–101. doi:10.1016/j.clinimag.2021.04.008.
55. Schmidt F, Nowak L, Obereisenbuchler F, Hetrodt J, Heiß-Neumann M, Schönlebe A, et al. Predicting the effectiveness of high-flow oxygen therapy in COVID-19 patients: a single-centre observational study. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2022;54:12–7. doi:10.5114/ait.2022.113738.
56. Stoleriu MG, Stathopoulos G, Stacher-Priehse E, Ketscher C, Grützner U, Fertmann J, et al. Predicting Long-term Survival After Lung Metastasectomy in Patients With Malignant Germ-cell Tumors. *Anticancer Res*. 2022;42:4517–27. doi:10.21873/anticancer.15954.
57. Stoleriu MG, Gerckens M, Zimmermann J, Schön J, Damirov F, Sann N, et al. Preoperative risk factors predict perioperative allogenic blood transfusion in patients undergoing primary lung cancer resections: a retrospective cohort study from a high-volume thoracic surgery center. *BMC Surg*. 2023;23:44. doi:10.1186/s12893-023-01924-9.
58. Damirov F, Stoleriu MG, Manapov F, Büsing K, Michels JD, Preissler G, et al. Histology of the Primary Tumor Correlates with False Positivity of Integrated 18F-FDG-PET/CT Lymph Node Staging in Resectable Lung Cancer Patients. *Diagnostics (Basel)* 2023. doi:10.3390/diagnostics13111893.
59. Stoleriu MG, Gerckens M, Hetrodt J, Heiß-Neumann M, Koch I, Stacher-Priehse E, et al. Clinical Course of Three Postoperative Symptomatic COVID-19 Cases in Patients After Lung Lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2020;110:e461-e463. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.06.001.
60. Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005. *Public Health*. 2007;121:492–6. doi:10.1016/j.puhe.2007.01.006.
61. McGee S. Simplifying likelihood ratios. *J Gen Intern Med*. 2002;17:646–9. doi:10.1046/j.1525-1497.2002.10750.x.
62. Andino R, Vega G, Pacheco SK, Arevalillo N, Leal A, Fernández L, Rodríguez MJ. High-flow nasal oxygen reduces endotracheal intubation: a randomized clinical trial. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620956459. doi:10.1177/1753466620956459.
63. Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100570. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100570.
64. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia*. 2017;72:826–34. doi:10.1111/anae.13840.
65. Wu W-C, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2007;297:2481–8. doi:10.1001/jama.297.22.2481.

- 
66. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:1396–407. doi:10.1016/S0140-6736(11)61381-0.
  67. Kang HS, Shin AY, Yeo CD, Park CK, Kim JS, Kim JW, et al. Clinical significance of anemia as a prognostic factor in non-small cell lung cancer carcinoma with activating epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Dis*. 2020;12:1895–902. doi:10.21037/jtd-19-3932.
  68. Huang Y, Su C, Jiang H, Liu F, Yu Q, Zhou S. The Association between Pretreatment anemia and Overall Survival in Advanced Non-small Cell lung Cancer: A Retrospective Cohort Study Using Propensity Score Matching. *J Cancer*. 2022;13:51–61. doi:10.7150/jca.55159.
  69. Taylor M, Abah U, Hayes T, Eadington T, Smith M, Shackcloth M, et al. Preoperative Anemia is Associated With Worse Long-Term Survival After Lung Cancer Resection: A Multicenter Cohort Study of 5,029 Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36:1373–9. doi:10.1053/j.jvca.2021.08.029.
  70. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370:765–73. doi:10.1016/S0140-6736(07)61380-4.
  71. Kim E-J, Yoon S-J, Kim Y-E, Go D-S, Jung Y. Effects of Aging and Smoking Duration on Cigarette Smoke-Induced COPD Severity. *J Korean Med Sci*. 2019;34:e90. doi:10.3346/jkms.2019.34.e90.
  72. Zhang L, Li J, Hu J, Li D, Wang X, Zhang R, et al. Cigarette smoke extract induces EGFR-TKI resistance via promoting EGFR signaling pathway and ROS generation in NSCLC cell lines. *Lung Cancer*. 2017;109:109–16. doi:10.1016/j.lungcan.2017.05.011.
  73. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:584–94. doi:10.4065/83.5.584.
  74. Lenz A-G, Stoeger T, Cei D, Schmidmeir M, Semren N, Burgstaller G, et al. Efficient bioactive delivery of aerosolized drugs to human pulmonary epithelial cells cultured in air-liquid interface conditions. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;51:526–35. doi:10.1165/rcmb.2013-0479OC.
  75. Angelidis I, Simon LM, Fernandez IE, Strunz M, Mayr CH, Greiffo FR, et al. An atlas of the aging lung mapped by single cell transcriptomics and deep tissue proteomics. *Nat Commun*. 2019;10:963. doi:10.1038/s41467-019-08831-9.
  76. Ziegenhain C, Vieth B, Parekh S, Reinius B, Guillaumet-Adkins A, Smets M, et al. Comparative Analysis of Single-Cell RNA Sequencing Methods. *Mol Cell*. 2017;65:631-643.e4. doi:10.1016/j.molcel.2017.01.023.
  77. Stoleriu MG, Steger V, Mustafi M, Michaelis M, Cinatl J, Schneider W, et al. A new strategy in the treatment of chemoresistant lung adenocarcinoma via specific siRNA transfection of SRF, E2F1, Survivin, HIF and STAT3. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:877–86. doi:10.1093/ejcts/ezu087.
  78. Chen J, Wang X, Schmalen A, Haines S, Wolff M, Ma H, et al. Antiviral CD8+ T-cell immune responses are impaired by cigarette smoke and in COPD. *Eur Respir J* 2023. doi:10.1183/13993003.01374-2022.

- 
79. Lang NJ, Gote-Schniering J, Porras-Gonzalez D, Yang L, Sadeleer LJ de, Jentzsch RC, et al. Ex vivo tissue perturbations coupled to single-cell RNA-seq reveal multilineage cell circuit dynamics in human lung fibrogenesis. *Sci Transl Med.* 2023;15:eadh0908. doi:10.1126/scitranslmed.adh0908.
  80. Rubio K, Müller JM, Mehta A, Watermann I, Olchers T, Koch I, et al. Preliminary results from the EMOlung clinical study showing early lung cancer detection by the LC score. *Discov Oncol.* 2023;14:181. doi:10.1007/s12672-023-00799-9.
  81. Ambike S, Cheng C-C, Feuerherd M, Velkov S, Baldassi D, Afridi SQ, et al. Targeting genomic SARS-CoV-2 RNA with siRNAs allows efficient inhibition of viral replication and spread. *Nucleic Acids Res.* 2022;50:333–49. doi:10.1093/nar/gkab1248.
  82. Baldassi D, Ambike S, Feuerherd M, Cheng C-C, Peeler DJ, Feldmann DP, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 replication in the lung with siRNA/VIPER polyplexes. *J Control Release.* 2022;345:661–74. doi:10.1016/j.jconrel.2022.03.051.
  83. Zimmermann CM, Baldassi D, Chan K, Adams NBP, Neumann A, Porras-Gonzalez DL, et al. Spray drying siRNA-lipid nanoparticles for dry powder pulmonary delivery. *J Control Release.* 2022;351:137–50. doi:10.1016/j.jconrel.2022.09.021.
  84. Gerckens M, Schorpp K, Pelizza F, Wögrath M, Reichau K, Ma H, et al. Phenotypic drug screening in a human fibrosis model identified a novel class of antifibrotic therapeutics. *Sci Adv.* 2021;7:eabb3673. doi:10.1126/sciadv.abb3673.
  85. Fischer DS, Ansari M, Wagner KI, Jarosch S, Huang Y, Mayr CH, et al. Single-cell RNA sequencing reveals ex vivo signatures of SARS-CoV-2-reactive T cells through 'reverse phenotyping'. *Nat Commun.* 2021;12:4515. doi:10.1038/s41467-021-24730-4.
  86. Reducing the environmental impact of surgery on a global scale: systematic review and co-prioritization with healthcare workers in 132 countries. *Br J Surg.* 2023;110:804–17. doi:10.1093/bjs/znad092.
  87. Elective surgery system strengthening: development, measurement, and validation of the surgical preparedness index across 1632 hospitals in 119 countries. *Lancet.* 2022;400:1607–17. doi:10.1016/S0140-6736(22)01846-3.
  88. SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia.* 2022;77:28–39. doi:10.1111/anae.15563.
  89. Effects of pre-operative isolation on postoperative pulmonary complications after elective surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia.* 2021;76:1454–64. doi:10.1111/anae.15560.
  90. SARS-CoV-2 vaccination modelling for safe surgery to save lives: data from an international prospective cohort study. *Br J Surg.* 2021;108:1056–63. doi:10.1093/bjs/znab101.
  91. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia.* 2021;76:748–58. doi:10.1111/anae.15458.