

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie  
Klinik für Neurochirurgie  
Direktor: Prof. Dr. Marcus Czabanka

**Klinische und neuropsychologische Vorteile der Resektion von Tumoren im  
Corpus callosum**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Marie-Therese Johanna Forster

aus Wien, Österreich

Frankfurt am Main, 2022

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem  
Referent/in: Prof. Dr. Marcus Czabanka  
Korreferent/in: Prof. Dr. Marcel Verhoff

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2022

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>I</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCHER SPRACHE .....</b>	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG IN ENGLISCHER SPRACHE .....</b>	<b>III</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>IV</b>
<b>1 ÜBERGREIFENDE ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>V</b>
EINLEITUNG.....	3
DARSTELLUNG DER PUBLIKATION .....	5
DISKUSSION .....	7
LITERATURVERZEICHNIS.....	10
<b>2 ÜBERSICHT DER ZUR VERÖFFENTLICHUNG ANGENOMMENEN PUBLIKATIONEN .....</b>	<b>12</b>
<b>3 PUBLIKATIONEN .....</b>	<b>13</b>
<b>4 DARSTELLUNG DES EIGENEN ANTEILS .....</b>	<b>28</b>
<b>ANHANG .....</b>	<b>VI</b>
BEURTEILUNG DURCH DIE ETHIKKOMMISSION .....	VI
SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG .....	VII

## ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCHER SPRACHE

**Hintergrund.** Patienten mit Gliomen, die das Corpus callosum miteinbeziehen, befinden sich häufig in einem schlechten neurologischen Zustand und werden aufgrund der Antizipation postoperativer neurologischer und neurokognitiver Defizite nur selten einer Tumorresektion unterzogen.

**Ziel der Arbeit.** Zielsetzung dieser Arbeit war die Untersuchung eines möglichen Vorteils der Resektion von Gliomen im Corpus callosum, unter der Annahme, dass neurokognitive Defizite vor allem durch den Tumor selbst verursacht werden.

**Material & Methoden.** In diese prospektive Studie wurden zwischen 01/2017 und 01/2020 21 Patienten eingeschlossen, die eine Gliomresektion im Corpus callosum erfuhren. Klinische Routinedaten als auch die neurokognitiven Funktionen der Patienten wurden prä- und postoperative sowie nach 6 Monaten erhoben.

**Ergebnisse.** In 15 Patienten konnte eine Komplettresektion, in 6 Patienten eine subtotale Resektion mit einem Resektionsausmaß von 97,7% erzielt werden. Während der medianen Beobachtungszeit von 12,6 (2,0 – 30,9) Monaten starben 8 Patienten mit einem Glioblastom ZNS WHO Grad 4 und 1 Patient mit einem Astrozytom ZNS WHO Grad 4 nach im Median von 17 (3,8 – 20,6) Monaten, während 12 Patienten nach im Median 9,4 (2,0 – 30,9) Monaten noch am Leben waren.

Präoperativ wiesen bis zu zwei Drittel aller Patienten Beeinträchtigungen in allen kognitiven Domänen auf, trotz eines medianen Karnofsky Performance Scores von 100% (Spanne 60-100%). Postoperativ wurde in allen neurokognitiven Domänen ein zunehmender Anteil an Patienten mit Einschränkungen beobachtet. Nach 6 Monaten zeigte sich jedoch, dass signifikant weniger Patienten Beeinträchtigungen in den Domänen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis und Depression aufwiesen – Funktionen, die für den Alltag der Patienten von höchster Bedeutung sind.

**Fazit.** Die Resultate dieser Studie unterstützen unsere Hypothese, dass für Patienten mit Gliomen, die das Corpus callosum miteinbeziehen, der Vorteil einer Tumorresektion das Risiko neuer Defizite überwiegt.

## **ZUSAMMENFASSUNG IN ENGLISCHER SPRACHE**

**Background.** Due to anticipated postoperative neuropsychological sequelae, patients with gliomas infiltrating the corpus callosum rarely undergo tumor resection and mostly present in a poor neurological state.

**Objective.** We aimed at investigating the benefit of glioma resection in the corpus callosum, hypothesizing neuropsychological deficits were mainly caused by tumor presence.

**Methods.** Between 01/2017 and 1/2020, 21 patients who underwent glioma resection in the corpus callosum were prospectively enrolled into this study. Neuropsychological function was assessed preoperatively, before discharge and after 6 months.

**Results.** Gross total tumor resection was possible in 15 patients, and in 6 patients subtotal tumor resection with a tumor reduction of 97.7% could be achieved. During a median observation time of 12.6 months 9 patients died from glioblastoma after a median of 17 months. Preoperatively, all cognitive domains were affected in up to two thirds of patients, who presented a median KPS of 100% (range 60-100%). After surgery, the proportion of impaired patients increased in all neurocognitive domains. Most interestingly, after 6 months, significantly fewer patients showed impairments in attention, executive functioning, memory and depression, which are domains considered crucial for everyday functionality.

**Conclusion.** The results of our study strongly support our hypothesis that in patients with gliomas infiltrating the corpus callosum the benefit of tumor resection might outweigh morbidity.

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

EoR	Resektionsausmaß (Extent of Resection)
GTR	Komplettresektion (Gross Total Tumor Resection)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IDH	Isocitrat Dehydrogenase
KPS	Karnofsky Performance Score
MGMT	O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase
MMSE	Mini mental state Untersuchung (Mini Mental State Examination)
OS	Überleben (Overall Survival)
PR	Teilresektion (Partial Resection)
RANO-Kriterien	Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Therapie in der Neuroonkologie (Response Assessment in Neuro-Oncology)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STR	Subtotale Resektion (Subtotal Tumor Resection)
SMA	Supplementär motorisches Areal
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

# 1. ÜBERGREIFENDE ZUSAMMENFASSUNG

## EINLEITUNG

Gliome werden in Westeuropa jährlich in 8,3 von 100000 Personen diagnostiziert<sup>1</sup>. Sie treten in allen Altersgruppen auf und zählen zu den Malignomen mit der schlechtesten Prognose. Eine kurative Therapieoption existiert bislang nicht. Je nach Therapie und integrierter Diagnose, die die histologische Klassifikation und das molekulare Tumorprofil umfasst, kann das mediane Überleben der Patienten mit Gliomen, mit Ausnahme der sehr seltenen nicht malignen Gliome, bis über 15 Jahre betragen<sup>2, 3</sup>. Allerdings wird in zwei Drittel aller Patienten ein Glioblastom ZNS WHO Grad 4 diagnostiziert, welches auch nach maximaler Therapie nur mit einer medianen Überlebenszeit von 20,9 Monaten einhergeht<sup>4</sup>

Neben dem molekularen Tumorprofil, dem Alter und dem präoperativen klinisch-neurologischen Zustand der Patienten beeinflusst vor allem das Ausmaß der Tumoresektion die Prognose<sup>5, 6</sup>. Hierbei stellen Gliome, die das Corpus callosum miteinbeziehen, eine besondere Entität dar. Einerseits unterscheiden sie sich molekularpathologisch von anderen Gliomen, da sie als Glioblastome signifikant häufiger Mutationen im PDGFRA-Gen aufweisen als Glioblastome ohne Beteiligung des Corpus callosum<sup>7, 8</sup>; auch werden sie aufgrund der Dissemination in beide Hemisphären als per se aggressiv eingestuft; andererseits wird oft von ihrer Resektion abgesehen, um Patienten nicht zusätzlich in ihrer neurologischen und neurokognitiven Funktion zu beeinträchtigen.

Das Corpus callosum dient als größte Kommissur des Gehirns dem interhemisphärischen Informationsaustausch, der großteils entlang eines anterior-posterioren Gradienten zwischen homologen Gehirnarealen stattfindet, wengleich ebenso Projektionen zu heterotopen Arealen (z.B. parietal zu frontal) existieren<sup>9</sup>. Evidenzbasierte Erkenntnisse über die Bedeutung des Corpus callosum für die funktionelle Konnektivität zwischen den Hemisphären resultieren bislang vor allem aus Läsionsstudien. Während bei Menschen mit einer Agenesie des Corpus callosum eine verringerte, doch beinahe normale funktionelle Konnektivität beobachtet wird<sup>10</sup>, weisen Patienten nach partieller oder kompletter Callosotomie, die aufgrund therapieresistenter Epilepsie durchgeführt wird, einen ausgeprägten Verlust des interhemisphärischen Informationsaustausches auf, der sich klinisch in verschiedenen Symptomen, die unter dem Namen Diskonnektionssyndrom subsummiert werden, manifestiert<sup>11, 12</sup>. Hierbei zählen die taktile Agnosie der linken Hand, die

Alexie im linken Gesichtsfeld und vor allem neurokognitive Beeinträchtigungen wie Alexithymie, Aufmerksamkeitsdefizite, Gedächtnisprobleme, Lern- sowie bimanuelle Koordinationsschwierigkeiten zu den häufigsten Symptomen<sup>13-15</sup>. Ebenso können regional begrenzte Läsionen des Corpus callosum, die beispielsweise in Patienten mit Multipler Sklerose, mit Blutungen oder diffusen axonalen Schäden zu finden sind, konsekutiv zu einer verringerten interhemisphärischen Konnektivität führen. Im Fall von Gliomen wurde bilddiagnostisch vor allem bei höhergradigen Tumoren eine deutlich verringerte Konnektivität festgestellt, die auf einer neuronalen Zerstörung oder einer Zerreißung der Faserbahnen durch den Tumor und in Folge einer Waller Degeneration im Corpus callosum beruhen dürfte<sup>16</sup>.

Gliome im Corpus callosum können in 2 Typen unterschieden werden: 1) Gliome, die das Corpus callosum ausgehend von einer Hemisphäre infiltrieren und 2) Gliome, die das Corpus callosum sowie beide Hemisphären miteinbeziehen, sogenannte „Schmetterlingsgliome“<sup>17,18</sup>. Über viele Jahrzehnte wurde von ihrer Resektion Abstand genommen, insbesondere im Fall von Schmetterlingsgliomen erfolgte meist nur eine Biopsie, um die Tumordiagnose im Hinblick auf die adjuvante Therapie zu sichern. Diesen Patienten verblieb im Median eine Überlebenszeit von 1,6 bis 3,5 Monaten<sup>19-22</sup>.



## DARSTELLUNG DER PUBLIKATIONEN

Da Patienten mit Gliomen im Corpus callosum bereits häufig zum Zeitpunkt der Tumordiagnose ausgeprägte Symptome aufweisen, wurde in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt die Hypothese aufgestellt, dass eine Tumorresektion diesen Patienten weniger schaden könne, als deren Unterlassung. Unter der Annahme, dass eine Reduktion des raumfordernden Effekts und eine daraus resultierende Veränderung der Mikromilieus der umgebenden Neurone sich in einem besseren neurologischen und neurokognitiven Outcome der Patienten niederschlagen werde<sup>23,24</sup>, wurde Patienten mit Gliomen, die das Corpus callosum miteinbezogen, eine Tumorresektion unter intraoperativem Monitoring angeboten und deren Auswirkungen auf das Überleben sowie auf die klinische neuropsychologische Funktion der Patienten prospektiv untersucht<sup>25</sup>.

Zwischen 01/2017 und 01/2020 erfuhren insgesamt 21 Patienten mit Gliomen (Astrozytom ZNS-WHO-Grad 2, n=1; Astrozytom ZNS-WHO-Grad 3, n=1; Oligodendrogliom ZNS-WHO-Grad 3, n=3; Astrozytom ZNS-WHO-Grad 4, n=5; Glioblastom ZNS-WHO-Grad 4, n= 12) im Corpus callosum eine Tumorresektion, wobei in 15 Patienten eine Komplettresektion und in 6 Patienten eine subtotale Resektion (Resektionsausmaß 97,7%, residuelles Tumolvolumen 2,1cm<sup>3</sup>) erzielt werden konnte. Während der medianen Beobachtungszeit von 12,6 (2,0 – 30,9) Monaten starben 8 Patienten mit Glioblastom ZNS-WHO-Grad 4 und 1 Patient mit einem Astrozytom ZNS-WHO-Grad 4 nach im Median von 17 (3,8 – 20,6) Monaten, während 12 Patienten nach im Median von 9,4 (2,0 – 30,9) Monaten noch am Leben waren. Hieraus resultierte eine kalkulierte mediane Überlebenszeit der Patienten von 19,4 Monaten – eine Überlebenszeit, die jenen in großen internationalen Studien an Patienten mit ZNS-WHO-Grad 4 Gliomen entspricht<sup>4,26</sup>.

Bemerkenswert erwies sich vor allem der Verlauf des klinischen und neurokognitiven Zustands der Patienten. Lag der mediane Karnofsky Performance Score präoperativ bei 100 (60-100)% und vor Entlassung bei 90 (50-100)%, so betrug er zum Zeitpunkt der regulären Nachuntersuchung nach im Median 5,3 Monaten bei jenen 12 Patienten, die sich auch neuropsychologisch untersuchen ließen, 100 (70-100)%. Neurokognitive Defizite fanden sich präoperativ in 14 (67%) Patienten, wobei der Anteil an Patienten mit eingeschränkten neurokognitiven Fähigkeiten unmittelbar postoperativ in jeder untersuchten Domäne zunahm, zum Zeitpunkt des Follow-ups allerdings deutlich verringert war. Insbesondere für die Funktionen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis und räumlich-konstruktive Funktion erwies

sich der Anteil an neurokognitiv eingeschränkten Patienten signifikant rückläufig ( $p=0,01$ ,  $p=0,034$ ,  $p<0,001$  und  $p=0,040$ ).

## DISKUSSION

Die beiden dieser Promotion zugrunde liegenden Arbeiten evaluierten, gemäß Literaturrecherche, erstmals den Einfluss der Resektion von Gliomen im Corpus callosum sowohl auf das Überleben als auch auf die neurokognitiven Fähigkeiten der Patienten. Hierbei zeigte sich nicht nur, dass die Resektion von Gliomen im Corpus callosum in einer Überlebenszeit der Patienten resultierte, die jener von Patienten mit Gliomen an anderen Lokalisationen entspricht, sondern auch, dass die Anzahl an Patienten mit neurokognitiven Einschränkungen im Median von 5,1 Monaten nach Tumorresektion in allen untersuchten Domänen deutlich rückläufig war.

Erst seit wenigen Jahren wird Patienten mit Gliomen, die das Corpus callosum miteinbeziehen, zunehmend eine Tumorresektion angeboten. Wie eine Analyse von Glioblastom-Daten der Nationalen Tumordatenbank der Vereinigten Staaten ergab, wurden 2010 nur 33,1% aller das Corpus callosum miteinbeziehenden Gliome einer chirurgischen Therapie unterzogen, während 2015 bereits 44,7% eine Tumorresektion erfuhren<sup>27</sup>. Dennoch herrscht weiterhin Uneinigkeit, ob Patienten mit Gliomen im Corpus callosum von einer Tumorresektion profitieren<sup>28</sup>.

Für die seltenen Schmetterlingsgliome identifizierten Chojak et al. erst jüngst 5 retrospektiv durchgeführte Studien, die die Auswirkung der Resektion auf das Überleben der Patienten untersuchten<sup>28</sup>. In dieser Metaanalyse wurden insgesamt 88 Patienten einer Tumorresektion und 106 Patienten einer Biopsie unterzogen, wobei nach Tumorresektion ein signifikanter Vorteil in den Überlebensraten nach 6 Monaten, nicht jedoch nach 12 Monaten beobachtet wurde. Erst nach Ausschluß der Studie von Chaichana et al.<sup>19</sup>, die zu einer Heterogenität der Daten für das Outcome nach 12 Monaten geführt hatte, erwies sich die Tumorresektion der Tumorbiopsie auch für die Überlebensraten nach 12 Monaten überlegen. Aufgrund der geringen Patientenanzahl und der fehlenden Adjustierung der Gruppen hinsichtlich präoperativer Tumorumfänge und adjuvanter Therapien sollten diese Ergebnisse jedoch nicht als kausale Zusammenhänge, sondern eher als Assoziationen betrachtet werden, wie die Autoren abschließend betonten.

Für Gliome, die das Corpus callosum von einer Hemisphäre infiltrieren, liegen ebenfalls nur wenige Studien vor, die den Effekt der chirurgischen Therapie auf das Überleben der Patienten untersuchten. Eine der ersten retrospektiven Studien wurde 1997 von Steltzer et al. publiziert, wobei die Überlebenszeiten von Patienten nach Resektion höhergradiger Gliome mit und ohne Corpus callosum Beteiligung verglichen und eine signifikante Verkürzung der Überlebensdauer bei Corpus callosum Beteiligung festgestellt wurde<sup>29</sup>.

Zu einem ähnlichen Resultat gelangten 2015 Chen et al., wenngleich sie im Fall einer Corpus callosum Infiltration eine signifikant verkürzte Überlebenszeit nur für niedriggradige, nicht jedoch für höhergradige Gliome beobachteten<sup>17</sup>. Insbesondere identifizierten sie das Resektionsausmaß als signifikanten Einflußfaktor auf das Überleben aller Gliompatienten, wobei im Fall von Glioblastomen das Resektionsausmaß einen stärkeren Effekt als die Corpus callosum Beteiligung auf das Überleben der Patienten ausübte. Bemerkenswert war jedoch, dass in keinem der von ihnen analysierten 33 Patienten, die ein Gliom unter Einbeziehung des Corpus callosum aufwiesen, eine Komplettresektion erzielt werden konnte.

Eine soeben publizierte Metaanalyse, die das Outcome von insgesamt 683 Patienten mit das Corpus callosum infiltrierenden Gliomen untersuchte, untermauert die Bedeutung des Resektionsausmaßes für die Prognose der Patienten, da bei Patienten nach Komplettresektion eine signifikant längere Überlebenszeit als bei Patienten nach subtotaler oder partieller Tumorresektion beobachtet wurde<sup>30</sup>.

Auch die vorliegende Arbeit bestätigt den signifikanten Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Überleben dieser Patienten. So wurde darin eine Komplettresektion in 15 Patienten und eine subtotale Resektion in 6 Patienten erzielt, woraufhin eine mediane Überlebenszeit von 19,4 Monaten beobachtet wurde – eine Überlebenszeit, die jener von 14,6 Monaten im Rahmen des EORTC 26981/22981 trials sowie auch jener von 20,5 Monaten bei Patienten mit Glioblastom nach Radiochemotherapie und der Therapie mit Tumor Treating Fields im Rahmen des EF-14 trials entsprach.

Die langjährig verbreitete Annahme, Patienten durch Tumorresektionen im Corpus callosum in ihren neurologischen und neurokognitiven Funktionen zu beeinträchtigen, konnte mit der vorliegenden Arbeit entkräftet werden. Wenngleich unmittelbar postoperativ neurokognitive Einschränkungen in 94% aller Patienten beobachtet wurden, so wiesen nach im Median 5,3 Monaten nur noch 27% aller Patienten neurokognitive Beeinträchtigungen auf<sup>25</sup>. Dies bedeutete nicht nur gegenüber der postoperativ, sondern vor allem auch gegenüber der präoperativ evaluierten neurokognitiven Leistungen eine signifikante Verbesserung (<sup>25</sup>, s. Figure 3 und 4). Hervorzuheben ist, dass keiner der Patienten eine Diskonnektionssyndrom aufwies, und auch keiner der 11 Patienten, die zudem eine Tumorresektion in Gyrus cinguli erfuhren, eine Abulie oder einen akinetischen Mutismus präsentierten. Auch wurden keine manifesten neuen neurologischen Ausfälle verzeichnet, wenngleich unmittelbar postoperativ in 5 Patienten ein

transientes SMA-Syndrom beobachtet wurde, was sich in einem medianen KPS aller Patienten von 90% - gegenüber einem KPS von 100% präoperativ sowie 5,3 Monate postoperativ - niederschlug.

Diese exzellenten Ergebnisse erlauben jedoch keine allgemeinen Schlussfolgerungen für alle Patienten mit das Corpus callosum infiltrierenden Gliomen. Sie sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf 1) die Selektion von Patienten mit einem relativ hohen präoperativen KPS Score, 2) die Selektion von Patienten mit Gliomen v.a. im Genu und des Corpus des Corpus callosum und 3) die intraoperative Anwendung des neurophysiologischen Mappings und Monitorings zurückzuführen. Auch Burks et al. betonten den Nutzen der Wach-Operation inkl. des intraoperativen elektrophysiologischen Mappings für das neurologische Outcome von Patienten mit Schmetterlingsgliomen, da sie hiernach in nur einem von 11 Patienten eine Abulie als Ausdruck eines Diskonnektionssyndroms beobachteten - verglichen zu 11 von 25 Patienten, die einer Standardresektion in Vollnarkose unterzogen wurden<sup>31</sup>.

Zusammenfassend weist die vorliegende Arbeit darauf hin, dass Patienten mit Gliomen, die das Corpus callosum miteinbeziehen, von einer Tumorresektion profitieren können. Wenngleich bisher publizierte Studien nur wenige Patienten umfassten und einem Bias aufgrund der Patientenselektion unterlagen, so gilt es im Zeitalter individualisierter Therapiekonzepte umso mehr, diese Patienten zu identifizieren und ihnen eine chirurgische Therapie anzubieten - wobei sowohl auf das intraoperative Monitoring und Mapping, als auch auf begleitende neuropsychologische Untersuchungen nicht verzichtet werden sollte, um Patienten nicht nur ein längeres Überleben, sondern auch ein Leben mit guter Lebensqualität zu ermöglichen. Ob auch Patienten in fortgeschrittenem Alter sowie mit schlechteren prognostischen Ausgangscharakteristika von der Resektion von Gliomen, die das Corpus callosum miteinbeziehen, profitieren, sollte in weiteren Studien an einer größeren Anzahl an Patienten untersucht werden.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Brain GBD, Other CNSCC. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* Apr 2019;18(4):376-393. doi:10.1016/S1474-4422(18)30468-X
2. Iwadate Y, Matsutani T, Hara A, et al. Eighty percent survival rate at 15 years for 1p/19q co-deleted oligodendroglioma treated with upfront chemotherapy irrespective of tumor grade. *J Neurooncol.* Jan 2019;141(1):205-211. doi:10.1007/s11060-018-03027-5
3. Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrmet KS, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol.* Aug 1 2017;28(8):1942-1948. doi:10.1093/annonc/mdx230
4. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* Dec 19 2017;318(23):2306-2316. doi:10.1001/jama.2017.18718
5. Kavouridis VK, Boaro A, Dorr J, et al. Contemporary assessment of extent of resection in molecularly defined categories of diffuse low-grade glioma: a volumetric analysis. *J Neurosurg.* Oct 25 2019;1-11. doi:10.3171/2019.6.JNS19972
6. Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol.* Mar 10 2014;32(8):774-82. doi:10.1200/JCO.2013.51.8886
7. Cui M, Gao X, Chi Y, et al. Molecular Alterations and Their Correlation With the Survival of Glioblastoma Patients With Corpus Callosum Involvement. *Front Neurosci.* 2021;15:701426. doi:10.3389/fnins.2021.701426
8. Shen S, Feng S, Liu H, Jiang J, Yu X. Associations of histological and molecular alterations with invasion of the corpus callosum in gliomas. *Acta Neurochir (Wien).* Jul 2020;162(7):1691-1699. doi:10.1007/s00701-020-04376-9
9. De Benedictis A, Petit L, Descoteaux M, et al. New insights in the homotopic and heterotopic connectivity of the frontal portion of the human corpus callosum revealed by microdissection and diffusion tractography. *Hum Brain Mapp.* Dec 2016;37(12):4718-4735. doi:10.1002/hbm.23339
10. Brown WS, Paul LK. The Neuropsychological Syndrome of Agenesis of the Corpus Callosum. *J Int Neuropsychol Soc.* Mar 2019;25(3):324-330. doi:10.1017/S135561771800111X
11. Seymour SE, Reuter-Lorenz PA, Gazzaniga MS. The disconnection syndrome. Basic findings reaffirmed. *Brain.* Feb 1994;117 ( Pt 1):105-15. doi:10.1093/brain/117.1.105
12. Sperry RWaG, M. S. and Bogen, J. E. Interhemispheric relationships: the neocortical commissures; syndromes of hemisphere. *Disorders of speech, perception and symbolic behavior Handbook of clinical neurology.* North-Holland Publishing Co.; 1969:pp.273-290.
13. Berlucchi G. Frontal callosal disconnection syndromes. *Cortex.* Jan 2012;48(1):36-45. doi:10.1016/j.cortex.2011.04.008
14. Devinsky O, Laff R. Callosal lesions and behavior: history and modern concepts. *Epilepsy Behav.* Dec 2003;4(6):607-17. doi:10.1016/j.yebeh.2003.08.029
15. Gooijers J, Swinnen SP. Interactions between brain structure and behavior: the corpus callosum and bimanual coordination. *Neurosci Biobehav Rev.* Jun 2014;43:1-19. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.03.008
16. Tordjman M, Madelin G, Gupta PK, et al. Functional connectivity of the default mode, dorsal attention and fronto-parietal executive control networks in glial tumor patients. *J Neurooncol.* Apr 2021;152(2):347-355. doi:10.1007/s11060-021-03706-w
17. Chen KT, Wu TW, Chuang CC, et al. Corpus callosum involvement and postoperative outcomes of patients with gliomas. *J Neurooncol.* Sep 2015;124(2):207-14. doi:10.1007/s11060-015-1823-0

18. Ho ML, Moonis G, Ginat DT, Eisenberg RL. Lesions of the corpus callosum. *AJR Am J Roentgenol*. Jan 2013;200(1):W1-16. doi:10.2214/AJR.11.8080
19. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Lemos AM, et al. The butterfly effect on glioblastoma: is volumetric extent of resection more effective than biopsy for these tumors? *J Neurooncol*. Dec 2014;120(3):625-34. doi:10.1007/s11060-014-1597-9
20. Dayani F, Young JS, Bonte A, et al. Safety and outcomes of resection of butterfly glioblastoma. *Neurosurg Focus*. Jun 2018;44(6):E4. doi:10.3171/2018.3.FOCUS1857
21. Dziurzynski K, Blas-Boria D, Suki D, et al. Butterfly glioblastomas: a retrospective review and qualitative assessment of outcomes. *J Neurooncol*. Sep 2012;109(3):555-63. doi:10.1007/s11060-012-0926-0
22. Opoku-Darko M, Amuah JE, Kelly JJP. Surgical Resection of Anterior and Posterior Butterfly Glioblastoma. *World Neurosurg*. Feb 2018;110:e612-e620. doi:10.1016/j.wneu.2017.11.059
23. Broekman ML, Maas SLN, Abels ER, Mempel TR, Krichevsky AM, Breakefield XO. Multidimensional communication in the microenvirons of glioblastoma. *Nat Rev Neurol*. Aug 2018;14(8):482-495. doi:10.1038/s41582-018-0025-8
24. Quail DF, Joyce JA. The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. *Cancer Cell*. Mar 13 2017;31(3):326-341. doi:10.1016/j.ccell.2017.02.009
25. Forster MT, Behrens M, Lortz I, et al. Benefits of glioma resection in the corpus callosum. *Sci Rep*. Oct 6 2020;10(1):16630. doi:10.1038/s41598-020-73928-x
26. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. Mar 10 2005;352(10):987-96. doi:10.1056/NEJMoa043330
27. Boaro A, Kavouridis VK, Siddi F, et al. Improved outcomes associated with maximal extent of resection for butterfly glioblastoma: insights from institutional and national data. *Acta Neurochir (Wien)*. Jul 2021;163(7):1883-1894. doi:10.1007/s00701-021-04844-w
28. Chojak R, Kozba-Gosztyla M, Slychan K, et al. Impact of surgical resection of butterfly glioblastoma on survival: a meta-analysis based on comparative studies. *Sci Rep*. Jul 6 2021;11(1):13934. doi:10.1038/s41598-021-93441-z
29. Steltzer KJ, Sauve KI, Spence AM, Griffin TW, Berger MS. Corpus callosum involvement as a prognostic factor for patients with high-grade astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Apr 1 1997;38(1):27-30. doi:10.1016/s0360-3016(96)00632-3
30. Palmisciano P, Ferini G, Watanabe G, et al. Gliomas Infiltrating the Corpus Callosum: A Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. May 19 2022;14(10)doi:10.3390/cancers14102507
31. Burks JD, Bonney PA, Conner AK, et al. A method for safely resecting anterior butterfly gliomas: the surgical anatomy of the default mode network and the relevance of its preservation. *J Neurosurg*. Jun 2017;126(6):1795-1811. doi:10.3171/2016.5.JNS153006

## **2. ÜBERSICHT DER ZUR VERÖFFENTLICHUNG ANGENOMMENEN PUBLIKATIONEN**

### **Gliome im Corpus callosum**

Marie-Therese Forster, Marion Behrens

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2022

Publiziert: 2022 Pre-Publishing Online

Akzeptiert: 17. Mai 2022

Eingereicht: 17. Januar 2022

### **Benefits of glioma resection in the corpus callosum**

Marie-Therese Forster, Marion Behrens, Irina Lortz, Nadine Conradi, Christian Senft, Martin Voss, Maximilian Rauch, Volker Seifert

Scientific Reports 2020 Oct;10(1):16630

- Journal Impact Factor 2020: 4.38 (Journal Citation Reports)

Publiziert: 06. Oktober 2020

Akzeptiert: 24. September 2020

Eingereicht: 25. Juli 2020





### 3. PUBLIKATIONEN

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

## Gliome im Corpus callosum

M.-Th. Forster<sup>1</sup>, M. Behrens<sup>2</sup>

**Kurzfassung:** Der Vorteil der Resektion für das Überleben der Patienten wurde für alle Arten von Gliomen gezeigt. Aufgrund der Antizipation postoperativer neurologischer und neurokognitiver Defizite wird bei Patienten mit Gliomen, die das Corpus callosum miteinbeziehen, dennoch meist von einer Tumorsektion abgesehen. Erst während der letzten Jahre erschienen erste Publikationen, die von einem Vorteil der Tumorsektion im Corpus callosum in Bezug auf Überleben sowie das neurologische und neurokognitive Outcome der Patienten berichteten.

Die vorliegende Arbeit soll einen kurzen Überblick zu Gliomen im Corpus callosum, ihrer Tumorsektion sowie zur jüngsten Studienlage bieten.

**Schlüsselwörter:** Corpus callosum, Gliome, Resektion, Überleben, Neurokognition

**Abstract: Corpus callosum involvement in glioma patients.** Clear evidence exists on the positive impact of maximal safe tumor resection on glioma patients' overall survival. However, due to anticipated postoperative functional and neuropsychological sequelae, patients suffering from glioma involving the corpus callosum rarely undergo tumor resection. Only recently, a small number of studies reported on the possible benefit of glioma surgery, also if corpus callosum is involved, with regard to patients' overall survival and neurological and neurocognitive function.

The present work aims at providing a summary on glioma invading the corpus callosum and at conducting a short review of the respective recent literature. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2022; 23 (Pre-Publishing Online).

**Keywords:** Corpus callosum, glioma, resection, survival, neurocognition

#### ■ Einleitung

Gliome werden in Westeuropa jährlich bei 8,3 von 100.000 Personen diagnostiziert [1]. Sie treten in allen Altersgruppen auf und zählen zu den Malignomen mit der schlechtesten Prognose. Eine kurative Therapieoption existiert bislang nicht. Je nach Therapie und integrierter Diagnose, die die histologische Klassifikation und das molekulare Tumorprofil umfasst, kann das mediane Überleben der Patienten mit Gliomen, mit Ausnahme der sehr seltenen nicht malignen Gliome, bis über 15 Jahre betragen [2, 3]. Allerdings wird in zwei Drittel aller Patienten ein Glioblastom ZNS WHO-Grad 4 diagnostiziert, welches auch nach maximaler Therapie nur mit einer medianen Überlebenszeit von 20,9 Monaten einhergeht [4].

Neben dem molekularen Tumorprofil, dem Alter und dem präoperativen klinisch-neurologischen Zustand der Patienten beeinflusst vor allem das Ausmaß der Tumorsektion die Prognose [5, 6]. Hierbei stellen Gliome, die das Corpus callosum miteinbeziehen, eine besondere Entität dar. Einerseits unterscheiden sie sich molekularpathologisch von anderen Gliomen, da sie als Glioblastome signifikant häufiger Mutationen im *PDGFRA*-Gen aufweisen als Glioblastome ohne Beteiligung des Corpus callosum [7, 8]. Auch werden sie aufgrund der Dissemination in beide Hemisphären *per se* als aggressiv eingestuft. Andererseits wird oft von ihrer Resektion abgesehen, um Patienten nicht zusätzlich in ihrer neurologischen und neurokognitiven Funktion zu beeinträchtigen.

#### ■ Das Corpus callosum

Das Corpus callosum dient als größte Kommissur des Gehirns dem interhemisphärischen Informationsaustausch, der großteils entlang eines anterior-posterioren Gradienten zwischen

homologen Gehirnarealen stattfindet, wengleich ebenso Projektionen zu heterotopen Arealen (z. B. parietal zu frontal) existieren [9]. Da seine funktionell unterschiedlichen Regionen jedoch nicht durch anatomische Landmarken erkennbar sind, wurden verschiedene geometrische Schemata zur Unterteilung des Corpus callosum entworfen, die zumeist auf der Klassifikation von Witelson et al. beruhen, welche das Corpus callosum in 5 Segmente unterteilt [10]. Dennoch können wir bis heute trotz einer Vielzahl moderner bildgebender und elektrophysiologischer Untersuchungen dieser Fragestellung [11–13] keine sichere Aussage über die Relation interhemisphärischer Prozesse zu bestimmten Regionen des Corpus callosum treffen.

Evidenzbasierte Erkenntnisse über die Bedeutung des Corpus callosum für die funktionelle Konnektivität zwischen den Hemisphären resultieren bislang vor allem aus Läsionsstudien. Während bei Menschen mit einer Agenesie des Corpus callosum eine verringerte, doch beinahe normale funktionelle Konnektivität beobachtet wird [14], weisen Patienten nach partieller oder kompletter Callosotomie, die aufgrund therapierefraktärer Epilepsie durchgeführt wird, einen ausgeprägten Verlust des interhemisphärischen Informationsaustausches auf. Dieser manifestiert sich klinisch in verschiedenen Symptomen, die unter dem Namen Diskonnektionssyndrom subsummiert werden [15, 16]. Hierbei zählen die taktile Agnosie der linken Hand, die Alexie im linken Gesichtsfeld und vor allem neurokognitive Beeinträchtigungen wie Alexithymie, Aufmerksamkeitsdefizite, Gedächtnisprobleme, Lern- sowie bimanuelle Koordinationsschwierigkeiten zu den häufigsten Symptomen [17–19].

Ebenso können regional begrenzte Läsionen des Corpus callosum, die beispielsweise bei Patienten mit Multipler Sklerose, mit Blutungen oder diffusen axonalen Schäden zu finden sind, konsekutiv zu einer verringerten interhemisphärischen Konnektivität führen. Im Fall von Gliomen wurde bilddiagnostisch vor allem bei höhergradigen Tumoren eine deutlich verringerte Konnektivität festgestellt, die auf einer neuronalen Zerstörung oder einer Zerreißen der Faserbahnen durch den

Eingelangt am: 17.01.2022, angenommen nach Revision am: 17.05.2022  
Aus der <sup>1</sup>Klinik für Neurochirurgie und <sup>2</sup>Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. Marie-Therese Forster, MBA, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt, D-60528 Frankfurt am Main, E-mail: marie-therese.forster@med.uni-frankfurt.de

Tumor und in Folge einer Waller-Degeneration im Corpus callosum beruhen dürfte [20].

### ■ Gliome im Corpus callosum

Gliome im Corpus callosum können in 2 Typen unterschieden werden:

- 1) Gliome, die das Corpus callosum ausgehend von einer Hemisphäre infiltrieren und
- 2) Gliome, die das Corpus callosum sowie beide Hemisphären miteinbeziehen, sogenannte „Schmetterlingsgliome“ [21, 22].

Über viele Jahrzehnte wurde von ihrer Resektion Abstand genommen, insbesondere im Fall von Schmetterlingsgliomen erfolgte meist nur eine Biopsie, um die Tumordiagnose im Hinblick auf die adjuvante Therapie zu sichern. Diesen Patienten verblieb im Median eine Überlebenszeit von 1,6 bis 3,5 Monaten [23–26]. Erst seit wenigen Jahren wird auch ihnen immer häufiger eine Tumorresektion angeboten. Wie eine Analyse von Glioblastom-Daten der Nationalen Tumordatenbank der Vereinigten Staaten ergab, wurden 2010 nur 33,1 % aller das Corpus callosum miteinbeziehenden Gliome einer chirurgischen Therapie unterzogen, während 2015 bereits 44,7 % eine Tumorresektion erfuhren [27]. Dennoch herrscht weiterhin Uneinigkeit, ob Patienten mit Gliomen im Corpus callosum von einer Tumorresektion profitieren [28].

Für die seltenen Schmetterlingsgliome identifizierten Chojak et al. erst jüngst 5 retrospektiv durchgeführte Studien, die die Auswirkung der Resektion auf das Überleben der Patienten untersuchten [28]. In dieser Metaanalyse wurden insgesamt 88 Patienten einer Tumorresektion und 106 Patienten einer Biopsie unterzogen, wobei nach Tumorresektion ein signifikanter Vorteil in den Überlebensraten nach 6 Monaten, nicht jedoch nach 12 Monaten beobachtet wurde. Erst nach Ausschluß der Studie von Chaichana et al. [23], die zu einer Heterogenität der Daten für das Outcome nach 12 Monaten geführt hatte, erwies sich die Tumorresektion der Tumorbiopsie auch für die Überlebensraten nach 12 Monaten überlegen. Aufgrund der geringen Patientenzahl und der fehlenden Adjustierung der Gruppen hinsichtlich präoperativer Tumorumfänge und adjuvanter Therapien sollten diese Ergebnisse jedoch nicht als kausale Zusammenhänge, sondern eher als Assoziationen betrachtet werden, wie die Autoren abschließend betonten.

Für Gliome, die das Corpus callosum von einer Hemisphäre infiltrieren, liegen ebenfalls nur wenige Studien vor, die den Effekt der chirurgischen Therapie auf das Überleben der Patienten untersuchten. Eine der ersten retrospektiven Studien wurde 1997 von Steltzer et al. publiziert, wobei die Überlebenszeiten von Patienten nach Resektion höhergradiger Gliome mit und ohne Corpus callosum-Beteiligung verglichen und eine signifikante Verkürzung der Überlebensdauer bei Corpus callosum-Beteiligung festgestellt wurde [29].

Zu einem ähnlichen Resultat gelangten 2015 Chen et al., wenngleich sie im Fall einer Corpus callosum-Infiltration eine signifikant verkürzte Überlebenszeit nur für niedriggradige, nicht jedoch für höhergradige Gliome beobachteten [21]. Insbesondere identifizierten sie das Resektionsausmaß als signifi-

kanten Einflussfaktor auf das Überleben aller Gliompatienten, wobei im Fall von Glioblastomen das Resektionsausmaß einen stärkeren Effekt als die Corpus callosum-Beteiligung auf das Überleben der Patienten ausübte. Bemerkenswert war jedoch, dass in keinem der von ihnen analysierten 33 Patienten, die ein Gliom unter Einbeziehung des Corpus callosum aufwiesen, eine Komplettresektion erzielt werden konnte.

In einer weiteren Studie von Franco et al. gelang eine Komplettresektion in 8 von insgesamt 25 Patienten mit Glioblastomen, die das Corpus callosum infiltrierten – und die Komplettresektion wurde als einziger, das Überleben signifikant verlängernder Faktor identifiziert [30]. So lagen die 12- und die 24-Monats-Überlebensraten bei Patienten, die eine Resektion (inklusive 17 Patienten mit Tumorteilresektion) erfuhren, bei 58 % und 30 %, gegenüber 33 % und 7 % bei Patienten, deren Tumoren lediglich biopsiert wurden. Zu erwähnen gilt hier darüber hinaus, dass 50 % der Patienten mit Tumorbiopsie keiner adjuvanten Therapie zugeführt wurden, im Gegensatz zu 32 % der Patienten, die einer Tumorresektion unterzogen wurden.

### ■ Morbidität nach Gliomresektion im Corpus callosum

Die langjährig verbreitete Annahme, Patienten durch Tumorresektionen im Corpus callosum in ihren neurologischen und neurokognitiven Funktionen zu beeinträchtigen, wurde durch die oben genannten Studien kontinuierlich entkräftet. Dayani et al. beschrieben persistierende neurologische Ausfälle in nur einem (7,1 %) von 14 Patienten nach Resektion eines Schmetterlingsglioms [24], Franco et al. wiederum beobachteten 3 Monate postoperativ, dass 60 % der Patienten nach Komplettresektion eines das Corpus callosum infiltrierenden Glioms einen Karnofsky-Performance-Score (KPS) > 80 % aufwiesen, gegenüber weniger als 20 % der Patienten, die eine Biopsie oder eine Teilresektion erfuhren [30]. Burks et al. betonte den Nutzen der Wach-Operation – inkl. intraoperatives elektrophysiologisches Mapping – für das neurologische Outcome von Patienten mit Schmetterlingsgliomen, da sie hiernach in nur einem von 11 Patienten eine Abulie als Ausdruck eines Diskonnektionssyndroms beobachteten, verglichen zu 11 von 25 Patienten, die einer Standardresektion in Vollnarkose unterzogen wurden [31].

### ■ Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Gliomen im Corpus callosum

Eine Alternative zur Resektion vor allem tief gelegener zerebraler Läsionen steht seit einigen Jahren mit der Laserinduzierten Thermotherapie (LITT) zur Verfügung. Hierbei wird unter stereotaktischer oder navigationsgestützter Führung im Tumorgewebe ein Laserkatheter platziert, über welchen nach MR-tomographischer Bestätigung der korrekten Katheterlage die entsprechende Laserenergie zur Gewebeablation abgegeben wird.

Publikationen zu LITT von Gliomen im Corpus callosum liegen bislang nur wenige vor. Beaumont et al. berichteten 2018 über 15 Patienten, deren Gliome im Corpus callosum mittels LITT behandelt wurden und die hiernach eine Überlebenszeit von  $7,2 \pm 2,8$  Monaten aufwiesen [32]. Kamath et al. wiederum

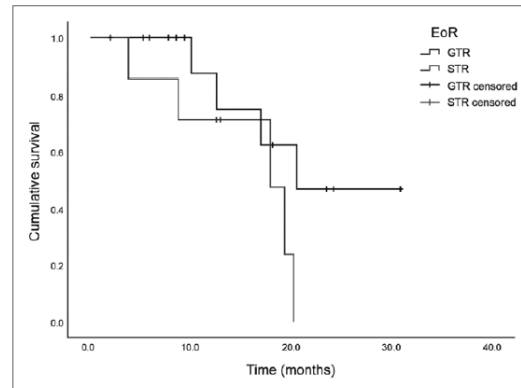
berichteten über ein medianes Überleben von 11,5 Monaten in 18 Patienten, die mittels LITT an Gliomen in tief gelegenen zerebralen Regionen wie dem Corpus callosum, dem Thalamus und der Insel behandelt wurden [33]. Beide Publikationen bestätigten der LITT-Methode Sicherheit und Effizienz, beobachteten allerdings perioperative Komplikationen in 20 % bzw. 22 % ihrer Patienten.

**Eigene Erfahrungen**

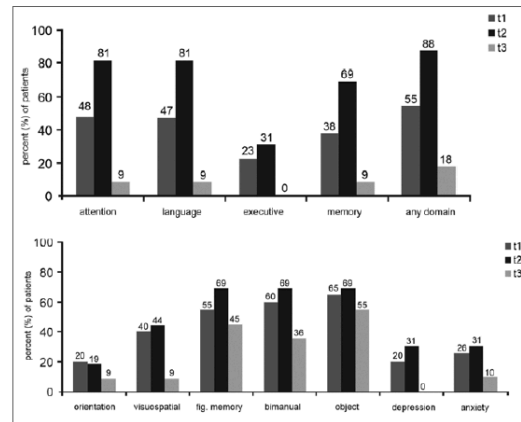
Da Patienten mit Gliomen im Corpus callosum bereits häufig zum Zeitpunkt der Tumordiagnose ausgeprägte Symptome aufweisen, stellten wir in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt die Hypothese auf, dass eine Tumorresektion diesen Patienten weniger schaden könne als deren Unterlassung. Unter der Annahme, dass eine Reduktion des raumfordernden Effekts und eine daraus resultierende Veränderung der Mikromilieus der umgebenden Neuronen sich in einem besseren neurologischen und neurokognitiven Outcome der Patienten niederschlagen werde [34, 35], wurde Patienten mit Gliomen, die das Corpus callosum miteinbezogen, eine Tumorresektion unter intraoperativem Monitoring angeboten und deren Auswirkungen auf das Überleben sowie auf die klinische neuropsychologische Funktion der Patienten prospektiv untersucht [36].

Zwischen 01/2017 und 01/2020 erfuhr insgesamt 21 Patienten mit Gliomen (Astrozytom ZNS-WHO-Grad 2, n = 1; Astrozytom ZNS-WHO-Grad 3, n = 1; Oligodendrogliom ZNS-WHO-Grad 3, n = 3; Astrozytom ZNS-WHO-Grad 4, n = 5; Glioblastom ZNS-WHO-Grad 4, n = 12) im Corpus callosum eine Tumorresektion, wobei in 15 Patienten eine Komplettresektion, in 6 Patienten eine subtotale Resektion (Resektionsausmaß 97,7 %, residuelles Tumolvolumen 2,1 cm<sup>3</sup>) erzielt werden konnte. Während der medianen Beobachtungszeit von 12,6 (2,0–30,9) Monaten starben 8 Patienten mit Glioblastom ZNS-WHO-Grad 4 und 1 Patient mit einem Astrozytom ZNS-WHO-Grad 4 nach im Median 17 (3,8–20,6) Monaten, während 12 Patienten nach im Median 9,4 (2,0–30,9) Monaten noch am Leben waren. Hieraus resultierte eine kalkulierte mediane Überlebenszeit der Patienten von 19,4 Monaten (Abbildung 1) – eine Überlebenszeit, die jenen in großen internationalen Studien an Patienten mit ZNS-WHO-Grad 4 Gliomen entspricht [4, 37].

Bemerkenswert erwies sich vor allem der Verlauf des klinischen und neurokognitiven Zustands der Patienten. Lag der mediane KPS präoperativ bei 100 (60–100) % und vor Entlassung bei 90 (50–100) %, so betrug er zum Zeitpunkt der regulären Nachuntersuchung nach im Median 5,3 Monaten bei jenen 12 Patienten, die sich auch neuropsychologisch untersuchen ließen, 100 (70–100) %. Neurokognitive Defizite fanden sich präoperativ in 14 Patienten (67 %), wobei der Anteil an Patienten mit eingeschränkten neurokognitiven Fähigkeiten unmittelbar postoperativ in jeder untersuchten Domäne zunahm, zum Zeitpunkt des Follow-ups allerdings deutlich verringert war (Abbildung 2). Insbesondere für die Funktionen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis und räumlich-konstruktive Funktion erwies sich der Anteil an neurokognitiv eingeschränkten Patienten signifikant rückläufig (p = 0,01, p = 0,034, p < 0,001 und p = 0,040).



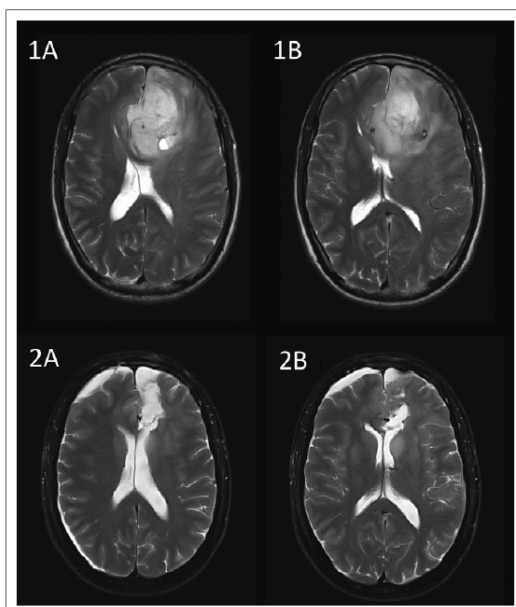
**Abbildung 1:** Überlebenskurve für alle 21 Patienten, stratifiziert nach dem Ausmaß der Tumorresektion. GTR: Komplettresektion; STR: subtotale Resektion (Nachdruck aus Forster et al. [36], Creative Commons Attribution 4.0 Int. Licence, CC BY 4.0)



**Abbildung 2:** Neurokognitive Ergebnisse. Darstellung des Prozentsatzes der Patienten, die pro Domäne Einschränkungen aufweisen, präoperativ (t1), postoperativ (t2) sowie zum Zeitpunkt der langfristigen Nachuntersuchung (t3) (Nachdruck aus Forster et al. [36], Creative Commons Attribution 4.0 Int. Licence, CC BY 4.0)

**Fallbeispiel**

Bei einem 36-jährigen rechtshändigen Mann wurde aufgrund von seit 8 Wochen bestehenden Kopfschmerzen und Übelkeit ein großer links-frontaler Tumor diagnostiziert, der die Stammganglien, die Insel sowie das Corpus callosum miteinbezog und zu einer erheblichen Mittellinienverlagerung führte. Neuropsychologisch fielen Einschränkungen in seiner Aufmerksamkeit sowie seiner formalen Wortflüssigkeit auf. Es erfolgte eine komplette Tumorresektion (Abbildung 3), ein Astrozytom, IDH-1-mutiert, ZNS-WHO-Grad 4 wurde diagnostiziert. Postoperativ wies der Patient keine neurologischen oder neurokognitiven Ausfälle auf. Nach erfolgter adjuvanter Radiochemotherapie nach Stupp et al. und weiteren 5 Zyklen Temozolomid wurde die neuropsychologische Verlaufuntersuchung durchgeführt, die dem Patienten durchwegs altersentsprechende neurokognitive Fähigkeiten und einen KPS von 100 % attestierte.



**Abbildung 3:** Fallbeispiel 1: **1A und 1B** zeigen den großen links-frontalen Tumor, der das Corpus callosum miteinbezieht, vor der Operation, **2A und 2B** das Ergebnis 4 Monate nach Komplettresektion.

Im weiteren Verlauf kam es 13 Monate nach Operation zu einem Tumorprogress, so dass weitere Zyklen Chemotherapie, nun mit CCNU und später Regorafenib, erfolgten. Der Patient verstarb nach insgesamt 19,4 Monaten.

### Zusammenfassung

Untersuchungen der letzten Jahre weisen darauf hin, dass Patienten mit Gliomen, die das Corpus callosum miteinbeziehen, von einer Tumorresektion profitieren können. Wenngleich bisherige Studien nur wenige Patienten umfassten und einem Bias aufgrund der Patientenselektion unterlagen, so gilt es im Zeitalter individualisierter Therapiekonzepte umso mehr, diese Patienten zu identifizieren und ihnen eine chirurgische Therapie

anzubieten – wobei sowohl auf das intraoperative Monitoring und Mapping, als auch auf begleitende neuropsychologische Untersuchungen nicht verzichtet werden sollte, um Patienten nicht nur ein längeres Überleben, sondern auch ein Leben mit guter Lebensqualität zu ermöglichen.

Ob auch Patienten in fortgeschrittenem Alter sowie mit schlechteren prognostischen Ausgangscharakteristika von der Resektion von Gliomen, die das Corpus callosum miteinbeziehen, profitieren, sollte in weiteren Studien an einer größeren Anzahl an Patienten untersucht werden.

### Relevanz für die Praxis

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sich für Gliome im Corpus callosum ein Paradigmenwechsel in der chirurgischen Therapie abzeichnet. Publikationen der letzten Jahre weisen darauf hin, dass die Tumorresektion das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Tumorbiopsie signifikant verlängern und zudem unter Zuhilfenahme des intraoperativen elektro-physiologischen Monitorings ein Erhalt oder gar eine Verbesserung der neurologischen und neurokognitiven Funktionen der Patienten erzielt werden kann.

Wenngleich bisherige Studien noch wenige Patienten umfassten, so belegen diese Arbeiten dennoch, dass Patienten mit Gliomen im Corpus callosum eine chirurgische Therapie angeboten werden sollte.

### PD Dr. Marie-Therese Forster, MBA



Promotion an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien 2003, neurochirurgische Ausbildung 2005–2007 in Genf und ab 2007 an der Klinik für Neurochirurgie Frankfurt/ M. Seit 2013 Fachärztin für Neurochirurgie, Habilitation 2015, MBA Health Care Management an der Donau Universität Krems 2019. Seit 2020 leitende Oberärztin der Klinik für Neurochirurgie, Goethe Universität Frankfurt/ M.

### Interessenkonflikt

Bei den Autorinnen bestehen keine Interessenkonflikte.

### Literatur:

- Brain GBD, Other CNSCC. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 376–93.
- Iwadate Y, Matsutani T, Hara A, Hirono S, Ikegami S, Kobayashi M, et al. Eighty percent survival rate at 15 years for 1p/19q co-deleted oligodendroglioma treated with upfront chemotherapy irrespective of tumor grade. *J Neurooncol* 2019; 141: 205–11.
- Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrnes KS, Sjavik K, Unsgard G, Torp SH, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol* 2017; 28: 1942–8.
- Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 2306–16.
- Kavouridis VK, Boaro A, Dorri J, Cho EY, Iorgulescu JB, Reardon DA, et al. Contemporary assessment of extent of resection in molecularly defined categories of diffuse low-grade glioma: a volumetric analysis. *J Neurosurg* 2019 Oct 25; doi: 10.3171/2019.6.JNS19972 [Online ahead of print].
- Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol* 2014; 32: 774–82.
- Cui M, Gao X, Chi Y, Zhang M, Lin H, Chen H, Sun C, Ma X. Molecular alterations and their correlation with the survival of glioblastoma patients with corpus callosum involvement. *Front Neurosci* 2021; 15: 701426.
- Shen S, Feng S, Liu H, Jiang J, Yu X. Associations of histological and molecular alterations with invasion of the corpus callosum in gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2020; 162: 1691–9.
- De Benedictis A, Petit L, Descoteaux M, Marras CE, Barbareschi M, Corsini F, et al. New insights in the homotopic and heterotopic connectivity of the frontal portion of the human corpus callosum revealed by microdissection and diffusion tractography. *Hum Brain Mapp* 2016; 37: 4718–35.
- Witelson SF. The brain connection: the corpus callosum is larger in left-handers. *Science* 1985; 229: 665–8.
- Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited – comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2006; 32: 989–94.
- Roland JL, Snyder AZ, Hacker CD, Mitra A, Shimony JS, Limbrick DD, et al. On the role of the corpus callosum in interhemispheric functional connectivity in humans. *Prog Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: 13278–83.
- Schulte T, Muller-Oehring EM. Contribution of callosal connections to the interhemispheric integration of visuospatial and cognitive processes. *Neuropsychol Rev* 2010; 20: 174–90.
- Brown WS, Paul LK. The neuropsychological syndrome of agenesis of the corpus callosum. *J Int Neuropsychol Soc* 2019; 25: 324–30.
- Seymour SE, Reuter-Lorenz PA, Gazzaniga MS. The disconnection syndrome. Basic findings reaffirmed. *Brain* 1994; 117: 105–15.

16. Sperry RG, Gazzaniga M, Bogen JE. Inter-hemispheric relationships: the neocortical commissures; syndromes of hemisphere. In: Disorders of speech, perception and symbolic behavior. Handbook of clinical neurology. North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1969; 273–90.
17. Berlucchi G. Frontal callosal disconnection syndromes. *Cortex* 2012; 48: 36–45.
18. Devinsky O, Laff R. Callosal lesions and behavior: history and modern concepts. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 607–17.
19. Gooljers J, Swinnen SP. Interactions between brain structure and behavior: the corpus callosum and bimanual coordination. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 43: 1–19.
20. Tordjman M, Madelin G, Gupta PK, Cordova C, Kurz SC, Orringer D, et al. Functional connectivity of the default mode, dorsal attention and fronto-parietal executive control networks in glioma tumor patients. *J Neurooncol* 2021; 152: 347–55.
21. Chen KT, Wu TW, Chuang CC, Hsu YH, Hsu PW, Huang YC, et al. Corpus callosum involvement and postoperative outcomes of patients with gliomas. *J Neurooncol* 2015; 124: 207–14.
22. Ho ML, Moonis G, Ginat DT, Eisenberg RL. Lesions of the corpus callosum. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: W1–16.
23. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Lemos AM, Gokaslan A, Cabrera-Aldana EE, Ashary A, et al. The butterfly effect on glioblastoma: is volumetric extent of resection more effective than biopsy for these tumors? *J Neurooncol* 2014; 120: 625–34.
24. Dayani F, Young JS, Bonte A, Chang EF, Theodosopoulos P, McDermott MW, et al. Safety and outcomes of resection of butterfly glioblastoma. *Neurosurg Focus* 2018; 44: E4.
25. Dziurzynski K, Blas-Boria D, Suki D, Cahill DP, Prabhu SS, Puduvalli V, Levine N. Butterfly glioblastomas: a retrospective review and qualitative assessment of outcomes. *J Neurooncol* 2012; 109: 555–63.
26. Opoku-Darko M, Amuah JE, Kelly JJP. Surgical resection of anterior and posterior butterfly glioblastoma. *World Neurosurg* 2018; 110: e612–e620.
27. Boaro A, Kavouridis VK, Siddi F, Mezzalana E, Harary M, Iorgulescu JB, et al. Improved outcomes associated with maximal extent of resection for butterfly glioblastoma: insights from institutional and national data. *Acta Neurochir (Wien)* 2021; 163: 1883–94.
28. Chojak R, Kozba-Gosztyla M, Slychan K, Gajos D, Kotas M, Tyliczszak M, Czapiaga B. Impact of surgical resection of butterfly glioblastoma on survival: a meta-analysis based on comparative studies. *Sci Rep* 2021; 11: 13934.
29. Stelzner KJ, Sauve KI, Spence AM, Griffin TW, Berger MS. Corpus callosum involvement as a prognostic factor for patients with high-grade astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 27–30.
30. Franco P, Delev D, Cipriani D, Neidert N, Kellner E, Masalha W, et al. Surgery for IDH1/2 wild-type glioma invading the corpus callosum. *Acta Neurochir (Wien)* 2021; 163: 937–45.
31. Burks JD, Bonney PA, Conner AK, Glenn CA, Briggs RG, Battiste JD, et al. A method for safely resecting anterior butterfly gliomas: the surgical anatomy of the default mode network and the relevance of its preservation. *J Neurosurg* 2017; 126: 1795–811.
32. Beaumont TL, Mohammadi AM, Kim AH, Barnett GH, Leuthardt EC. Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy for glioblastoma of the corpus callosum. *Neurosurgery* 2018; 83: 556–65.
33. Kamath AA, Friedman DD, Akbari SHA, Kim AH, Tao Y, Luo J, Leuthardt EC. Glioblastoma treated with magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy: safety, efficacy, and outcomes. *Neurosurgery* 2019; 84: 836–43.
34. Broekman ML, Maas SLN, Abels ER, Mempel TR, Krichevsky AM, Breakefield XO. Multi-dimensional communication in the microenvironments of glioblastoma. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 482–95.
35. Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain tumors. *Cancer Cell* 2017; 31: 326–41.
36. Forster MT, Behrens M, Lortz I, Conradi N, Senft C, Voss M, et al. Benefits of glioma resection in the corpus callosum. *Sci Rep* 2020; 10: 16630.
37. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–96.



## OPEN Benefits of glioma resection in the corpus callosum

Marie-Therese Forster<sup>1,2,6</sup>, Marion Behrens<sup>3,6</sup>, Irina Lortz<sup>1</sup>, Nadine Conradi<sup>3</sup>, Christian Senft<sup>1,2</sup>, Martin Voss<sup>2,4</sup>, Maximilian Rauch<sup>2,5</sup> & Volker Seifert<sup>1,2</sup>

Due to anticipated postoperative neuropsychological sequelae, patients with gliomas infiltrating the corpus callosum rarely undergo tumor resection and mostly present in a poor neurological state. We aimed at investigating the benefit of glioma resection in the corpus callosum, hypothesizing neuropsychological deficits were mainly caused by tumor presence. Between 01/2017 and 1/2020, 21 patients who underwent glioma resection in the corpus callosum were prospectively enrolled into this study. Neuropsychological function was assessed preoperatively, before discharge and after 6 months. Gross total tumor resection was possible in 15 patients, and in 6 patients subtotal tumor resection with a tumor reduction of 97.7% could be achieved. During a median observation time of 12.6 months 9 patients died from glioblastoma after a median of 17 months. Preoperatively, all cognitive domains were affected in up to two thirds of patients, who presented a median KPS of 100% (range 60–100%). After surgery, the proportion of impaired patients increased in all neurocognitive domains. Most interestingly, after 6 months, significantly fewer patients showed impairments in attention, executive functioning, memory and depression, which are domains considered crucial for everyday functionality. Thus, the results of our study strongly support our hypothesis that in patients with gliomas infiltrating the corpus callosum the benefit of tumor resection might outweigh morbidity.

Despite recent advances in molecular diagnostics and modern individual treatment, most patients suffering from glioma still face limited survival. Broad evidence exists that besides age, the preoperative Karnofsky performance score and adjuvant radiochemotherapy, the extent of surgical tumor resection (EoR) has a significant impact on patients' survival. Nevertheless, patients suffering from gliomas that invade the corpus callosum rarely undergo surgical tumor resection. On the one hand, these tumors are considered more aggressive due to corpus callosum invasion and thus, to dissemination to both hemispheres, on the other hand, many neurosurgeons refrain from tumor resection within the corpus callosum in order to spare patients' neurological or neurocognitive functions.

The corpus callosum is the largest interhemispheric commissure providing a connection between homologous cortical areas. There is ongoing debate whether it exerts an excitatory or inhibitory function, although evidence substantiating the theory of excitation predominates<sup>1</sup>. Thus, enforced integration of cerebral processing between the two hemispheres is attributed to the corpus callosum, supported by the observation of increased corpus callosum size in persons capable of completing complex tasks and in persons with less behavioral laterality<sup>2,3</sup>. Only recently, left-brain oriented persons, being thought to be more lateralized due to the frequent ipsilateral location of language, have been shown to have a significantly smaller corpus callosum than right-brain oriented persons<sup>4</sup>.

Lesioning the corpus callosum may produce various symptoms subsumed under the callosal disconnection syndrome<sup>5,6</sup>. Left hand tactile agnosia, alexia in the left visual field and all above impairment of behavior are among the most common symptoms. Alexithymia, difficulty of attention, impaired verbal and working memory and difficulties in learning and coordinating new bimanual tasks can be detected applying neuropsychological tests in patients with damaged corpus callosum.

We observed many patients with huge frontal glioma and corpus callosum invasion who presented with avolition, aboulia or impaired consciousness already at the time of diagnosis, and many of these patients died within a few months after tumor biopsy and despite radiochemotherapy. This led us to hypothesize that tumor

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Goethe University Hospital, Schleusenweg 2-16, 60528 Frankfurt am Main, Germany. <sup>2</sup>University Cancer Center Frankfurt (UCT), Goethe University Hospital, Theodor Stern Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany. <sup>3</sup>Department of Neurology, Goethe University Hospital, Schleusenweg 2-16, 60528 Frankfurt am Main, Germany. <sup>4</sup>Dr. Senckenberg Institute of Neurooncology, Goethe University Hospital, Schleusenweg 2-16, 60528 Frankfurt am Main, Germany. <sup>5</sup>Department of Neuroradiology, Goethe University Hospital, Schleusenweg 2-16, 60528 Frankfurt am Main, Germany. <sup>6</sup>These authors contributed equally: Marie-Therese Forster and Marion Behrens. ✉email: Marie-Therese.Forster@med.uni-frankfurt.de

resection might not harm patients more than refraining from it. Likewise, removal of tumor tissue invading the corpus callosum could even improve patients' neurological condition, assuming that reducing the mass effect and modifying the microenvironment of the surrounding neurons would translate into better neurocognitive and neurological function<sup>7,8</sup>.

Interestingly, only recently some publications focused on the resection of butterfly glioblastomas or tumors involving the corpus callosum. Chaichana et al. reported on significant shorter overall survival for patients suffering from butterfly glioblastoma compared to patients with glioblastoma in other regions<sup>9</sup>. However, median survival of patients with butterfly glioblastoma was markedly improved by tumor resection, doubling a patient's remaining life time in comparison to tumor biopsy only; a resection of  $\geq 65\%$  of the tumor volume was found to be associated with longer overall survival. Another analysis on the impact of EoR in butterfly glioblastoma was provided by Dayani et al., and they found out that the amount of total tumor reduction, but not EoR within the corpus callosum influenced patients' overall survival (OS)<sup>10</sup>. Chen et al. equally observed EoR to be independently associated with longer OS in both, low- and high-grade glioma, whereas no such association was found for corpus callosum involvement which had no significant impact on OS<sup>11</sup>.

While these three publications provided evidence that the resection of tumors involving the corpus callosum improves patients' overall survival<sup>9–11</sup>, only one publication by Dziurzynski et al. reported on the doubtful benefit of the resection of butterfly glioblastomas<sup>12</sup>. However, adjuvant treatment had been administered to barely half of their patients, probably confounding their results.

As a consequence, we decided to perform tumor resection in a cohort of patients suffering from glioma invading the corpus callosum and to evaluate prospectively the impact of surgery on patients' clinical and neuropsychological function and OS. We hypothesized that removal of tumors with corpus callosum invasion might improve patients' prognosis while maintaining or even ameliorating their neurological function, thereby breaking a passed-on dogma of refraining from tumor resection within the corpus callosum.

## Methods

**Design.** We performed a prospective single-center study in patients who underwent surgical resection of tumors invading the corpus callosum. Patients underwent neuropsychological evaluation as part of their pre-surgical work-up, before their hospital discharge as well as after a follow up period of at least 3 months between January 2017 and January 2020.

Study approval was granted by the ethics committee of Frankfurt University Hospital (approval number SNO-09-2017). All procedures performed were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the standards laid down in the Declaration of Helsinki. All patients gave written informed consent prior to data collection.

**Patients.** Between 01/2017 and 01/2020, all patients meeting the criteria for study inclusion were identified. Inclusion criteria comprised (1) adult patients aged  $\geq 18$  years, (2) radiological suspicion of glioma with corpus callosum invasion, (3) indication for tumor resection and (4) fluent knowledge of German. The indication for surgical treatment was evaluated in a multidisciplinary tumor-board for each patient. Study-specific exclusion criteria were (1) any previous brain tumor treatment except tumor biopsy, (2) tumor spread into basal ganglia precluding tumor removal at a great extent, (3) lack of adequate social or family support needed for adherence to the further postoperative therapeutic regimen, and (4) any medical contra-indication for brain tumor surgery.

Clinical characteristics, including the Karnofsky-Performance Score, results of magnetic resonance imaging and data on tumor characteristics including molecular analysis of tumor tissue were recorded prospectively for every patient.

**Imaging and volumetric assessment of EOR.** An additional review of tumor location, extent of lesion resection and response assessment in neuro-oncology (RANO) criteria was conducted by a trained neuro-radiologist before data analysis. In detail, structural MRI including standard sequences (T1-weighted (w), T2-w, T2\*-w, FLAIR, diffusion-weighted imaging (DWI), T1-w with contrast agent) and a 3-dimensional T1-w sequence with contrast agent was performed prior to surgery, early postoperatively (i.e., within 72 h following surgery) as well as thereafter every 3 months. Tumor volume was assessed on 3D-T1-w sequences using Brainlab software (Brainlab AG, Munich, Germany) by manual segmentation. EoR was calculated as the difference of pre- and early postoperative tumor volumes, expressed as percentage. Gross tumor resection was defined as complete tumor resection, and subtotal and partial tumor resection were defined as 90–99% and  $< 90\%$  EoR, respectively.

**Neurocognitive assessment and test battery.** Neurocognitive assessment was performed at three different time points; as part of the preoperative work-up (t1), at the end of hospital stay (t2) and after a median follow-up-period of 5.3 (range 3.1–12.8) months (t3).

All patients underwent neurocognitive testing before surgery. Data on postoperative assessment had to remain incomplete either due to patients' non-compliance, due to refusal to undergo further evaluation or because of death in one patient. Thus, follow-up evaluation at time points t2 and t3 was possible in a subset of 16 patients and 11 patients, respectively. All neurocognitive evaluations were performed by the same trained clinical neuropsychologist. Each assessment took place under optimal testing conditions and took patients approximately 1 h to complete. The applied elaborated test-battery included tests for attention, language, executive functioning, memory, visuospatial functioning, object recognition and bimanual coordination, the mini-mental state examination (MMSE) for assessing orientation, as well as the assessment of emotion such as anxiety and depression by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). A detailed list of all tests is provided in Table 1.



Cognitive domain	Tasks
Attention	Trail Making Test, Part A and Part B (TMT-A and TMT-B) <sup>30</sup>
Language	Boston Naming Test (BNT) <sup>31</sup>
Executive functioning	Regensburg Word Fluency Test (RWFT) <sup>32</sup>
	Trail Making Test Switching ratio (TMT-B/A) <sup>14</sup>
Memory	Verbal Learning and Memory Test (VLMT) <sup>33</sup> —Subtest Intrusion
	Verbal Learning and Memory Test (VLMT) <sup>33</sup> —subtests total
Figurative memory	Recall, Delayed Recall, Delayed Recognition
Visuospatial functioning	Pentagon Drawing Test—delayed recall <sup>34</sup>
	Pentagon Drawing Test—copy <sup>34</sup>
Bimanual coordination	Alternating Opening and Closing of Fists
	Alternating Pronation and Supination
	Luria Sequence <sup>35</sup>
Object recognition	Finger Tapping Sequence
	Tactile Object Recognition <sup>36</sup>
Orientation	Tactile Letter Recognition <sup>36</sup>
	Mini Mental Status Examination <sup>37</sup>
Depression and anxiety	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) <sup>38</sup>

**Table 1.** Tasks per neurocognitive domain.

**Statistical analysis.** Patients' performances for the domains attention, language, executive functioning and memory were compared to published normative data of healthy controls accounting for age, gender, and educational level. The according scores of each test were then transformed into Z-scores, and cognitive decline was defined as a Z-score of less than  $-1.5$  SD<sup>13,14</sup>. Orientation, visuospatial functioning, object recognition and bimanual coordination were considered impaired as soon as one error per test occurred. Thereafter, both, the Z-score for each domain and the percentage of patients impaired per domain were calculated for each time point.

For analyzing the statistical effect of surgery on neurocognition (i.e. t2 vs. t1 and t3 vs. t1) we applied a Chi-Square test for each neurocognitive domain. In all evaluations, a *p* value of  $\leq 0.05$  was considered statistically significant.

**Ethics approval.** The ethics committee of Frankfurt University Hospital approved the protocol and conduction of this study (SNO-09-2017).

**Consent to participate.** All patients gave written informed consent on the evaluation of their clinical and neurocognitive data.

## Results

**Patients characteristics.** Baseline characteristics are presented in Table 2. In total, the study cohort included 21 patients (12 females, 9 males) aged 41.1 (range 23.9–76.0) years, in whom surgical procedures were performed between January 2017 and January 2020. Tumor location was frontal in 20 patients and parietal in 1 patient, with corpus callosum invasion of different degrees, including 2 huge butterfly gliomas and further 6 tumors involving both hemispheres, and with additional involvement of the cingulate gyrus in 11 patients. Prior to surgery, median tumor volume came up to 66.6 cm<sup>3</sup>. Tumor resection was complete in 15 patients, and subtotal in 6 patients, with median residual tumor volume of 2.1 cm<sup>3</sup> and median EoR reaching 97.7% in these 6 patients (Fig. 1). Histopathology revealed glioblastoma WHO grade IV in 17 patients, oligodendroglioma WHO grade III in 2 patients, and anaplastic astrocytoma WHO grade III and diffuse astrocytoma WHO grade II in one patient each.

Adjuvant tumor treatment was recommended for all but one patient, however, one patient refused further treatment, and one patient who had undergone subtotal resection suffered from early tumor progression during rehabilitation therapy precluding her from any further treatment. Thus, 17 patients were treated with concurrent radiochemotherapy and one patient received radiotherapy alone.

**Clinical and survival outcomes.** Data on clinical and survival outcomes are summarized in Table 3. During the median observational period of 12.6 (range 2.0–30.9) months, including 2 patients being operated on within the preceding 6 months to the final evaluation, 9 patients died from glioblastoma after 17.0 (3.8–20.6) months, while the other 12 patients were still alive after 9.4 (2.0–30.9) months. Of these, 3 patients suffering from glioblastoma presented with progressive disease after a median progression-free survival of 12.5 (7.6–19) months. Thus, the calculated estimated median OS was 19.4 months for both, the entire patient cohort as well as the cohort of exclusively glioblastoma patients (Fig. 2 and supplementary figure s1, respectively).

All patients' median KPS score was 100 prior to surgery and 90 before discharge. On an individual level, 4 patients had an improved KPS score following surgery, whereas a worsened KPS score was noted in 6 patients.

Characteristics	Number (percentage) or median (min–max)
Gender, female	12 (57%)
Age, years	41.1 (23.9–76.0)
<b>Histology</b>	
Astrocytoma	2 (9.5%)
Oligodendroglioma	2 (9.5%)
Glioblastoma	17 (81%)
<b>WHO grade</b>	
II	1 (4.7%)
III	3 (14.3%)
IV	17 (81%)
IDH mutation	9 (42.9%)
Bilateral involvement	8 (38.1%)
Predominant laterality, right	11 (52.4%)
Involvement of cingulate gyrus	11 (52.4%)
KPS at diagnosis, %	100 (60–100)
Preoperative tumor volume, cm <sup>3</sup>	66.6 (1–143)
<b>EoR</b>	
100% (GTR)	15 (71.4%)
90–99% (STR)	6 (28.6%)
<90% (PR)	0
<b>Adjuvant treatment</b>	
Combined radiochemotherapy	17 (81%)
Radiotherapy	1 (4.7%)

**Table 2.** Baseline and surgical characteristics.

Of the latter, 5 patients suffered from transient SMA syndrome and one patient experienced aggravation of pre-existing aboulia, improving during the postoperative hospital stay. At the time of long-term neurocognitive re-evaluation, those patients still alive, being followed-up for at least 6 months and consenting to neurocognitive re-evaluation, presented a median KPS score of 100. Most importantly, only 2 of these 9 patients presented with slight neurological deficits at this time; both patients suffered from mild gait disturbances. Of those 2 patients being observed less than 6 months, one patient had minor speech initiation difficulty after surgery, while the other patient was unimpaired.

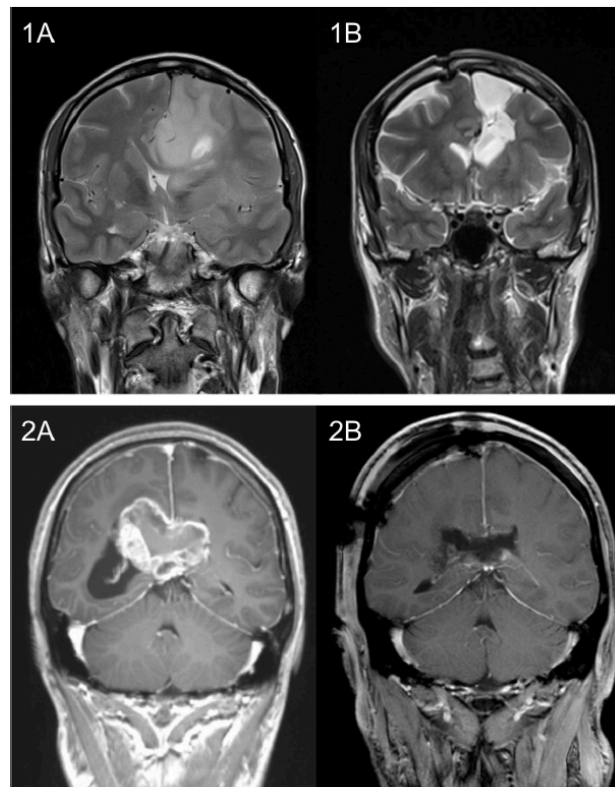
**Neurocognitive outcome.** Considering a decrease in a Z-score of more than 1.5 SD as cognitive decline, the percentage of patients impaired per domain at the different time points is depicted in Fig. 3 and listed in Table 4. After surgery, at t2, the percentage of impaired patients increased for all domains, with a significant increment in attention ( $p=0.027$ ). Most importantly, after the median follow-up period of 5.3 months, at t3, neurocognitive dysfunction was observed in a smaller number of patients in any domain, reaching significance in the domains attention, executive functioning and memory ( $p=0.01$ ,  $p=0.034$  and  $p<0.001$ , respectively).

Those neurocognitive tests, for which no normative data were available, provided similar results (Fig. 4); the number of patients with worsened neurocognitive performances increased in all domains between time points t1 and t2. At t3, the number of impaired patients had decreased in all domains compared to both, the pre- and postoperative neurocognitive assessment, with visuospatial functioning improving significantly during the postoperative course ( $p=0.040$ ).

## Discussion

**Key findings.** To our knowledge, this is the first study investigating neurocognition in patients who underwent brain tumor resection within the corpus callosum. The key findings of this investigation are that (1) tumor invasion of the corpus callosum did not result in shortened OS compared to the according literature on tumors not invading the corpus callosum, if tumor resection was performed; (2) after resection of tumors with corpus callosum invasion neurocognition only declined within the first postoperative days, whereas (3) after at least 3.1 months, patients' performances had improved dramatically in every neurocognitive domain.

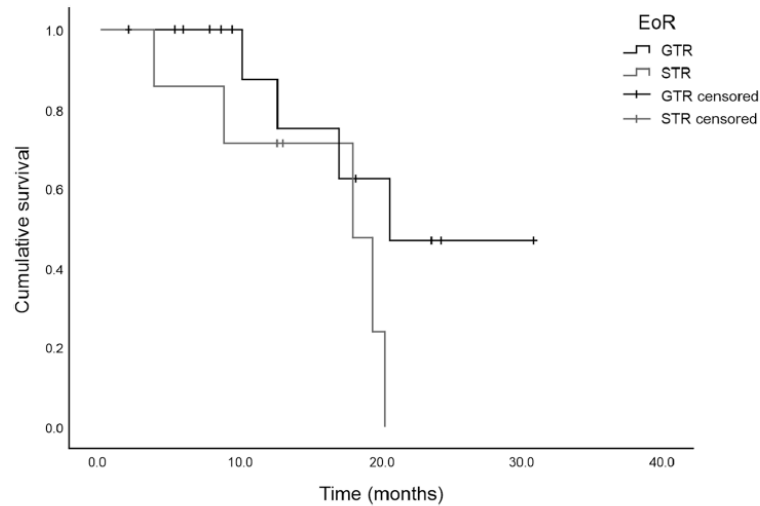
**Interpretation in the context of surgery.** The number of reports on tumor resection within the corpus callosum is scarce. One of the first retrospective studies was provided by Steltzer et al. in 1997, comparing OS in patients resected for high grade glioma with and without corpus callosum involvement and showing that median OS decreased from 105 to 57 weeks, if the corpus callosum was involved<sup>15</sup>. However, a correlation of OS and EoR was not provided until 2015, when Chen et al. investigated the impact of corpus callosum involvement on EoR, progression-free survival and OS<sup>11</sup>. Analyzing data of 22 high grade glioma patients among 33 patients



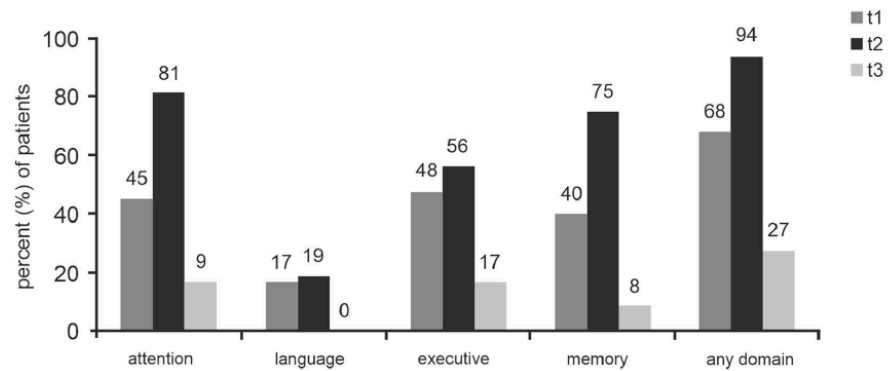
**Figure 1.** Examples of 2 patients with glioblastomas invading the corpus callosum. (1A) and (2A) depicting the tumor prior to surgery and (1B) and (2B) showing postoperative results. Patient 1, 36-years old, underwent STR of huge left frontal glioblastoma, followed by radiochemotherapy. He didn't show any severe cognitive impairment at any time point (i.e. neither prior to surgery nor at long-term follow-up). Patient 2, 38-years old, underwent STR of huge glioblastoma involving the posterior body of the corpus callosum. Prior to surgery, he suffered from severe impairment of memory, improving gradually thereafter, as did postoperative new mild deficits in attention and language.

Outcomes	Value
Overall follow-up period, months, median (range)	12.6 (2.0–30.9)
<b>Survival</b>	
6-mo survival rate, n (%)	18 (94.7%)*
12-mo survival rate, n (%)	12 (80.0%) <sup>†</sup>
Alive at last follow-up, n (%)	12 (57.1%)
Disease progression in patients alive	3 (23.1%)
<b>Clinical</b>	
KPS before discharge (t2), (n = 16)	90 (50–100)
KPS after 5.3 months (t3), (n = 12)	100 (70–100)

**Table 3.** Clinical and survival outcomes. \*n = 19; in 2 of the 21 patients the 6-months follow-up have not yet been reached. <sup>†</sup>n = 15; in 6 of the 21 patients the 12-months follow-up have not yet been reached.



**Figure 2.** Kaplan–Meier survival curve for all 21 patients stratified by extent of tumor resection.



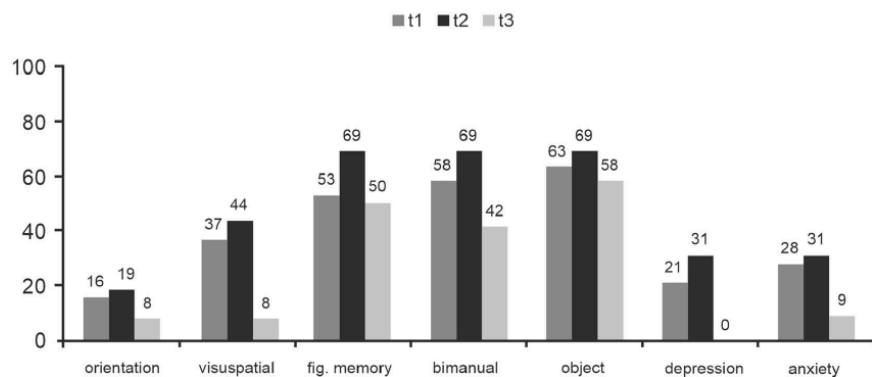
**Figure 3.** Domains, for which normative data were available. Percentage of patients impaired per domain, considered as a decrease in a Z-score of more than 1.5 SD, at time points t1 (prior to surgery), t2 (before hospital discharge) and t3 (at long-term follow-up).

with corpus callosum invasion, they observed longer median progression-free survival (ranging from 3.8 to 10.0 months) and longer median OS, (ranging from 7.1 to 20.9 months) in patients who underwent higher EoR, with an EoR > 85% being of statistical significance.

In the present study complete tumor resection could be achieved in 15 patients, and in 6 patients median EoR was 97.7%, with median residual tumor volume of 2.1 cm<sup>3</sup>. Estimated median OS was 19.4 months for both, the entire cohort as well as the cohort of exclusively glioblastoma patients, being in line with results of key trials on high grade glioma patients. Thus, in glioblastoma patients, the combination of radiotherapy and temozolomide was reported to result in OS of 14.6 months in the EORTC 26981/22981 trial<sup>16</sup>, in OS of 16.6 months in the RTOG 0525 trial<sup>17</sup>, and, by adding tumor-treating fields in the EF-14 trial, in OS of 20.5 months<sup>18</sup>. Of note, no stratification according to MGMT promotor methylation and IDH mutation status was performed in these trials, allowing for a comparison with the hereby presented data on patients with tumors of different molecular features. However, recent literature on the resection of butterfly glioblastoma reported on shorter median OS; the largest according series of patients was published by Chaichana et al. in 2014, and they observed median OS of 6.4 months in 29 patients who underwent surgical resection of butterfly glioblastoma<sup>9</sup>. The difference in OS to the present study might not only be explained by the fact, that we included both, butterfly glioblastoma and tumors invading the corpus callosum, but also by the administration of adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy to only 66% and 55% of their patients compared to radiochemotherapy to 81% of our patients. Another

Cognitive domain	Percentage of impaired patients (-1.5SD)			P value T1 versus T2	P value T2 versus T3	P value T1 versus T3
	t1	t2	t3			
<b>Referenced to normative data</b>						
Attention	45.0	81.3	16.7	0.027*	0.001*	0.102
Language	16.7	18.8	0.0	0.874	0.112	0.136
Executive functioning	47.6	56.3	16.7	0.603	0.034*	0.075
Memory	40.0	75.0	8.3	0.036	<0.001*	0.054
<b>No normative data available</b>						
Orientation	15.8	18.8	8.3	0.817	0.436	0.546
Visuospatial functioning	36.8	43.8	8.3	0.678	0.040*	0.077
Figurative memory	52.6	68.8	50.0	0.332	0.315	0.886
Bimanual coordination	57.9	68.8	41.7	0.508	0.152	0.379
Object recognition	63.2	68.8	58.3	0.728	0.569	0.788
Depression	21.1	30.8	0.0	0.533	0.044*	0.102
Anxiety	27.8	30.8	9.1	0.856	0.193	0.228

**Table 4.** Patients' neurocognitive function in the different domains over time. \* P value < .05, defining significant deviation.



**Figure 4.** Domains, for which no normative data were available. Percentage of patients impaired per domain, considered as a decrease in a Z-score of more than 1.5 SD, at time points t1 (prior to surgery), t2 (before hospital discharge) and t3 (at long-term follow-up).

series by Burks et al. reported on longer median OS in 27 butterfly high grade glioma patients, with median OS coming up to 15 months<sup>19</sup>, whereas in a series published by Dayani et al., median OS was 14.1 months<sup>10</sup>. Most importantly, patients who underwent biopsy of butterfly glioma experienced significantly shortened OS, ranging from 1.5 to 4.2 months<sup>9,10,12,20</sup>. Among our presented study cohort only one patient experienced similar short OS: the patient was 76 years old, suffered from huge left frontal glioblastoma and was the only one presenting slight aboulia, that temporary worsened after subtotal tumor resection and improved until hospital discharge. Rapid early tumor progression hampered further adjuvant treatment, and she died 3.8 months after surgery. Another 8 patients, all undergoing operation for glioblastoma, died after a median of 17.5 months.

Whether aboulia might be associated with shortened OS is speculative. However, none of the other 21 patients experienced aboulia or postoperative callosal disconnection syndrome. Burks et al. reported on immediate postoperative aboulia in 11 (44%) of 25 patients who underwent standard tumor resection and in 1 (7%) of 15 patients who underwent a cingulum-sparing technique with awake subcortical mapping<sup>19</sup>. In the present study, all surgical procedures were conducted in patients under general anesthesia using subcortical motor mapping and continuous somatosensory evoked potential monitoring. In 3 patients with strictly callosal situated lesions we chose an interhemispheric approach, while in all other patients a transcortical frontal approach along the axis of the tumor was performed. In case of tumor invasion surgical resection comprised the cingulate gyrus accordingly, otherwise, the cingulum was spared. Interestingly, none of the 11 patients who underwent tumor resection within the cingulate gyrus presented aboulia or akinetic mutism, but slight SMA-syndrome with transient contralateral weakness was observed in 5 of these patients due to tumor resection extending into the posterior superior frontal gyrus. Although the small number of patients does not allow for a meaningful conclusion, we

presume that (1) the selection of patients with a preoperative relatively high KPS score, (2) with tumors mainly situated in the frontal lobe, and (3) the conduction of surgery with intraoperative neurophysiological monitoring and mapping might have been responsible for the relatively low number of postoperative neurological deficits observed in our cohort of patients.

**Considerations on neurocognition.** Neurocognitive impairment is frequent in brain tumor patients. Depending on tumor aggressiveness, tumor size, location, and genetic characteristics impairments in neurocognitive function have been observed in up to 83% of treatment-naïve glioma patients<sup>21–24</sup>. However, data on neurocognitive outcome after glioma surgery are less frequent and provide heterogeneous results. An effort to summarize these data has been made only recently by Ng et al., including 11 studies on a total of 313 patients, of whom 45% suffered from high grade and 55% of low grade glioma<sup>25</sup>. In sum, and despite the heterogeneity of data, an improvement of patients' performances was observed as early as within the first days after surgery in all cognitive domains, except for executive function that sustainably declined after surgery.

Data of the present study contrast with these results. Prior to surgery neurocognitive dysfunction was observed in no more than 63.2% of our patients, although all but one patient suffered from high grade glioma of large volume. During the postoperative course, all cognitive functions worsened and the proportion of impaired patients increased in every domain, whereas at long-term follow-up evaluation, a clear improvement of neurocognitive dysfunction was observed. At this time point, language was impaired in none of the patients, and less than a fifth of patients were impaired in attention, executive functioning, memory, orientation or visuospatial functioning. Only the rate of impairment on figurative memory, bimanual coordination and object recognition remained elevated, affecting 50%, 41.7% and 58% of patients, respectively. Indeed, postoperative white matter integrity through corpus callosum might explain these sustained cognitive impairments. Nevertheless, the interhemispheric information transfer necessary for bimanual coordination and tactile recognition has been attributed to the posterior body and the splenium of the corpus callosum<sup>26,27</sup>, being affected in only two and one patient, respectively, in the present study cohort by surgical tumor resection. Sustained impairment on figurative memory, on the other hand, seems more consistent with lesions in anterior parts of the corpus callosum. Since successful visual memory encoding engages both, episodic and semantic memory, an interhemispheric transfer between the right occipito-temporal connections responsible for pure visual information and mostly left-lateralized frontal and temporal semantic hub areas is required<sup>28,29</sup>. This might explain the relatively high percentage of sustained impairment of visual memory following the disconnection of left lateralized semantic areas and right lateralized areas needed for visuo-construction, whereas at the same time verbal memory and language, both less depending on interhemispheric communication, improved over time. In order to investigate whether ongoing impairments of visual memory depend on interhemispheric connections future studies might use tests applying non-semantic coding items like abstract signs. However, with exception of these functions critically depending on interhemispheric transfer, in total, patients' neurocognitive abilities dramatically improved within several weeks after surgery, consequently improving patients' everyday functioning and their quality of life.

**Limitations.** The major limitation of our study is the incompleteness of follow-up neurocognitive data sets. Due to patients' refusal to undergo further postoperative cognitive evaluation (n = 5), death (n = 3) or study inclusion within the 6 months preceding the final evaluation (n = 1) a longitudinal follow-up was only possible in 12 patients. Thus, the heterogeneity of patient cohorts at different time points may have biased presented results. Moreover, it is likely that only patients with relatively good clinical performance biased our results. On the one hand, only patients with tumors that were amenable to a great extent of tumor resection were included into our study; on the other hand, patients who were willing and able to undergo long-term follow-up cognitive evaluation might have possibly caused an overestimation of clinical and neurocognitive results. Nonetheless, surgery-related outcome measures such as EoR and OS were assessed in all patients, enabling unbiased comparison to the relevant literature and strengthening the concept of surgical resection of tumors with corpus callosum invasion.

Further evaluations in a bigger cohort of patients is mandatory, in order to allow for further meaningful correlations of clinical, surgical, histopathological and cognitive data. Future findings may encourage surgeons to perform resection rather than biopsy in patients with huge corpus callosum invading lesions, positively impacting both, OS and quality of life in these patients.

### Conclusion

The results of the present study suggest benefit from complete or subtotal resection of huge tumors invading the corpus callosum. No long-term decline but dramatic improvements in patients' OS and neurocognitive functioning was observed, providing evidence that in patients with gliomas infiltrating the corpus callosum, who preoperatively present in rather good neurological state, the benefit of tumor resection might outweigh morbidity.

### Data availability

Data on individual patients' neurocognitive testing are available on request.

Received: 25 July 2020; Accepted: 24 September 2020

Published online: 06 October 2020

### References

1. Bloom, J. S. & Hynd, G. W. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: Excitation or inhibition?. *Neuropsychol. Rev.* 15, 59–71. <https://doi.org/10.1007/s11065-005-6252-y> (2005).

2. Gazzaniga, M. S. Cerebral specialization and interhemispheric communication: Does the corpus callosum enable the human condition? *Brain* 123(Pt 7), 1293–1326. <https://doi.org/10.1093/brain/123.7.1293> (2000).
3. Hopkins, W. D. & Rilling, J. K. A comparative MRI study of the relationship between neuroanatomical asymmetry and interhemispheric connectivity in primates: Implication for the evolution of functional asymmetries. *Behav. Neurosci.* 114, 739–748. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.114.4.739> (2000).
4. Morton, B. E. Behavioral laterality of the brain: Support for the binary construct of hemisity. *Front. Psychol.* 4, 683. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00683> (2013).
5. Seymour, S. E., Reuter-Lorenz, P. A. & Gazzaniga, M. S. The disconnection syndrome. Basic findings reaffirmed. *Brain* 117(Pt 1), 105–115. <https://doi.org/10.1093/brain/117.1.105> (1994).
6. Sperry, R. W., Gazzaniga, M. S. & Bogen, J. E. in *Disorders of Speech, Perception and Symbolic Behavior. Handbook of Clinical Neurology*, pp. 273–290 (North-Holland, Amsterdam, 1969).
7. Broekman, M. L. *et al.* Multidimensional communication in the microenvirons of glioblastoma. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 482–495. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0025-8> (2018).
8. Quail, D. F. & Joyce, J. A. The microenvironmental landscape of brain tumors. *Cancer Cell* 31, 326–341. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.02.009> (2017).
9. Chaichana, K. L. *et al.* The butterfly effect on glioblastoma: Is volumetric extent of resection more effective than biopsy for these tumors? *J. Neurooncol.* 120, 625–634. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1597-9> (2014).
10. Dayani, F. *et al.* Safety and outcomes of resection of butterfly glioblastoma. *Neurosurg. Focus* 44, E4. <https://doi.org/10.3171/2018.3.FOCUS1857> (2018).
11. Chen, K. T. *et al.* Corpus callosum involvement and postoperative outcomes of patients with gliomas. *J. Neurooncol.* 124, 207–214. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1823-0> (2015).
12. Dziurzynski, K. *et al.* Butterfly glioblastomas: A retrospective review and qualitative assessment of outcomes. *J. Neurooncol.* 109, 555–563. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0926-0> (2012).
13. Hendriks, E. J. *et al.* Linking late cognitive outcome with glioma surgery location using resection cavity maps. *Hum. Brain Mapp.* 39, 2064–2074. <https://doi.org/10.1002/hbm.23986> (2018).
14. Lezak, M. D. 1995 *Neuropsychological Assessment* 3rd edn. (Oxford University Press, Oxford, 1995).
15. Steltzer, K. J., Sauve, K. I., Spence, A. M., Griffin, T. W. & Berger, M. S. Corpus callosum involvement as a prognostic factor for patients with high-grade astrocytoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38, 27–30. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(96\)00632-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(96)00632-3) (1997).
16. Stupp, R. *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 352, 987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330> (2005).
17. Chinot, O. L. *et al.* Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 370, 709–722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308345> (2014).
18. Stupp, R. *et al.* Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: A randomized clinical trial. *JAMA* 314, 2535–2543. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16669> (2015).
19. Burks, J. D. *et al.* A method for safely resecting anterior butterfly gliomas: The surgical anatomy of the default mode network and the relevance of its preservation. *J. Neurosurg.* 126, 1795–1811. <https://doi.org/10.3171/2016.5.JNS153006> (2017).
20. Opoku-Darko, M., Amuah, J. E. & Kelly, J. P. Surgical resection of anterior and posterior butterfly glioblastoma. *World Neurosurg.* 110, e612–e620. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.059> (2018).
21. Boone, M., Roussel, M., Chaffert, B., Le Gars, D. & Godefroy, O. Prevalence and profile of cognitive impairment in adult glioma: A sensitivity analysis. *J. Neurooncol.* 129, 123–130. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2152-7> (2016).
22. Noll, K. R. *et al.* Monitoring of neurocognitive function in the care of patients with brain tumors. *Curr. Treat. Options Neurol.* 21, 33. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0573-2> (2019).
23. vanKessel, E. *et al.* Tumor-related neurocognitive dysfunction in patients with diffuse glioma: A retrospective cohort study prior to antitumor treatment. *Neurooncol. Pract.* 6, 463–472. <https://doi.org/10.1093/nop/npz008> (2019).
24. Wefel, J. S., Noll, K. R., Rao, G. & Cahill, D. P. Neurocognitive function varies by IDH1 genetic mutation status in patients with malignant glioma prior to surgical resection. *Neuro Oncol.* 18, 1656–1663. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now165> (2016).
25. Ng, J. C. H. *et al.* Effects of surgery on neurocognitive function in patients with glioma: A meta-analysis of immediate post-operative and long-term follow-up neurocognitive outcomes. *J. Neurooncol.* 141, 167–182. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03023-9> (2019).
26. Fabri, M. *et al.* Contribution of posterior corpus callosum to the interhemispheric transfer of tactile information. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 24, 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.12.003> (2005).
27. Gooijers, J. & Swinnen, S. P. Interactions between brain structure and behavior: The corpus callosum and bimanual coordination. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 43, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.008> (2014).
28. Nenert, R., Allendorfer, J. B. & Szafarski, J. P. A model for visual memory encoding. *PLoS ONE* 9, e107761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107761> (2014).
29. Tomasello, R., Garagnani, M., Wennekers, T. & Pulvermuller, F. A neurobiologically constrained cortex model of semantic grounding with spiking neurons and brain-like connectivity. *Front. Comput. Neurosci.* 12, 88. <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00088> (2018).
30. Tombaugh, T. N., Kozak, J. & Rees, L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 14, 167–177 (1999).
31. Kaplan, E. & G. H., Weintram S. *Boston Naming Test* (Lea & Febiger, London, 1983).
32. Aschenbrenner, S., Tucha, O. & Lange, K. W. *Regensburger Wortflüssigkeitstest (Hogrefe, Verl. für Psychologie, 2000).*
33. Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. *Verbaler LERN- und Merkfähigkeitstest (VLMT)* (Hogrefe, Göttingen, 2001).
34. Fountoulakis, K. N. *et al.* The standardised copy of pentagons test. *Ann. Gen. Psychiatry* 10, 13. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-10-13> (2011).
35. Luria, A. R. *Higher Cortical Functions in Man* (1980).
36. Peschke, V. *Handanweisung Burgauer Bedside-Screening* (Selbstverlag PSYDAT, 2004).
37. Cockrell, J. R. & Folstein, M. F. Mini-Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacol. Bull.* 24, 689–692 (1988).
38. Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 67, 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x> (1983).

## Acknowledgements

The authors would like to thank Mrs. Marina Heibel for technical support.

## Authors' contributions

Conceptualization: M.T.F., M.B.; formal analysis, investigation and data curation: M.T.F., M.B., I.L., N.C., M.R.; writing—original draft preparation: M.T.F.; writing—review and editing: M.T.F., M.B., I.L., N.C., C.S., M.V., M.R., V.S.; visualization: M.T.F., M.B.

### Competing interests

The authors declare no competing interests.

### Additional information

**Supplementary information** is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73928-x>.

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to M.-T.F.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020



#### **4. DARSTELLUNG DES EIGENEN ANTEILS**

- Konzeption und Design der Studie
- Erstellung des Ethikantrags
- Einschluss und chirurgische Therapie der Patienten
- Datenakquise
- Analyse und Interpretation der Daten
- Erstellung der Abbildungen für die Publikationen
- Schriftliche Verfassung der wissenschaftlichen Manuskripte
- Einreichung der Manuskripte im anonymisierten Peer-Review Verfahren
- Korrekturen entsprechend der Revisionsanforderungen



# Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Goethe Universität  
Universitätsklinikum - Theodor-Stern-Kai 7 - 60596 Frankfurt am Main

Frau  
Dr. Kristina Götze  
Projektmanagement der UCT-Biobank  
UCT

**Geschäfts-Nr.: 4/09 (Bitte stets angeben!)**

**Titel:** Einrichtung einer Biomaterialbank im Rahmen des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen des Universitätsklinikums Frankfurt (UCT)

**hier: Projekt-Nr.: SNO-09-2017**

**Titel:** Retrospective analysis of cognitive and neuropsychological effects of surgical removal of tumors invading the corpus callosum

Sehr geehrte Frau Doktor Götze,

vielen Dank für die Zusendung der Studienunterlagen vom 07.09.2017,  
eingegangen am 12.09.2017.

Es bestehen **keine berufsrechtlichen und berufsethischen Bedenken.**  
Die Ethik-Kommission erteilt eine **zustimmende Bewertung.**

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Sebastian Harder  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

**Vorgelegte Unterlagen:**

- UCT Projektskizze SNO-09-2017 (Projektleiter: PD Dr. Marie-Thérèse Forster,  
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie)

## Ethik-Kommission

**Vorsitz:**  
Prof. Dr. Sebastian Harder

**Geschäftsführung:**  
Dr. Annette Malsch

**Bearbeitung des Vorgangs:**  
Malsch/Bittner

Donnerstag, 23. November  
2017

## Geschäftsstelle

**Sekretariat:**  
Lena Jermakow  
Tel.: 069 / 6301-3758  
Fax: 069 / 6301-83434  
E-Mail: ethikkommission@kgu.de

**Mitarbeiter/innen:**  
Durchwahl  
Dorothea Bittner Tel.: 3889  
Myriam Ruggeri Tel.: 7239  
Fax: 83434  
E-Mail: ethikkommission@kgu.de

<http://ethik-kommission.klinik.uni-frankfurt.de>

**Lieferadresse:**  
Ethik-Kommission des  
Fachbereichs Medizin  
Universitätsklinikum der  
Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
Haus 1, 2. OG, Zi. 223/224  
60596 Frankfurt am Main

**Öffnungszeiten f. Anlieferungen:**  
Montag bis Donnerstag:  
09:00 bis 15:30 Uhr  
Freitag:  
09:00 bis 12:30 Uhr

## SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG

### Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Klinische und Neuropsychologische Vorteile der Resektion von Tumoren im Corpus callosum

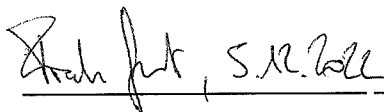


in der Klinik für Neurochirurgie unter der Betreuung von Prof. Marcus Czabanka ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden (oder werden) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Forster MT, Behrens M, Lortz I, Conradi N, Senft C, Voss M, Rauch M, Seifert V. Benefits of glioma resection in the corpus callosum, Sci Rep 2020 Oct 6;10(1):16630

Forster MT, Behrens M. Gliome im Corpus callosum. J Neurol Neurochir Psychiatr 2022; 23 (Pre-Publishing Online)

(Ort, Datum) (Unterschrift \*) im Falle des Nichtzutreffens streichen