



Commissione per la Chirurgia dell'Epilessia

*4 Luglio 2017*

## **Progetto LEATs**

Il progetto LEATs è stato approvato nel gennaio 2015 dalla Commissione Neurochirurgia della LICE con l'obiettivo di analizzare l'attitudine e i risultati dei centri italiani di chirurgia dell'epilessia nel trattamento chirurgico dei "Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors" (LEATs), esaminando in particolare alcuni aspetti controversi, quali il "timing" dell'intervento, la strategia chirurgica, la variabilità nell'associazione tra LEATs e displasia corticale focale (FCD) e i fattori prognostici dell'outcome epilettologico.

I LEATs comprendono un ampio spettro di tumori gliali e glioneuroni di basso grado di frequente riscontro nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia, in particolare nei bambini e nei giovani adulti. Queste neoplasie sono prevalentemente localizzate in sede temporomesiale e gli istotipi più comuni sono il ganglioglioma (GG) e il tumore disembrionoplastico neuroepiteliale (DNET). Il gruppo dei LEATs è al momento in fase di ampliamento, sia per il riconoscimento di nuovi istotipi, quali lo xantoastrocitoma pleomorfo (PXA), il glioma angiocentrico (AG) e il tumore glioneuronale papillare (PGNT), sia per l'identificazione di forme con aspetti ibridi e/o misti (GG e DNET, PXA e GG, PXA e DNET). Il comportamento biologico di queste lesioni è generalmente considerato benigno, anche se alcuni tumori possono presentare tendenza alla recidiva e/o alla trasformazione maligna. Le conoscenze sulle caratteristiche bio-molecolari dei LEATs si stanno rapidamente espandendo. L'identificazione di markers molecolari quali il CD34, la mutazione dell'IDH1, la mutazione di BRAF e la codelezione 1p/19q, potrà permettere una più precisa diagnosi istologica e una migliore comprensione sia del comportamento oncologico che dei meccanismi implicati nell'epilettogenesi. Recentemente la diagnosi istologica e molecolare dei LEATs, i cui diversi istotipi risultano difficilmente distinguibili con le tecniche di imaging, sta assumendo sempre maggiore importanza nel follow-up oncologico di questi pazienti. I LEATs coesistono frequentemente con la displasia corticale focale e il ruolo specifico di ciascuna delle due patologie nell'epilettogenesi non è ancora ben definito. In letteratura si riscontrano percentuali di associazione tra LEATs e FCD la cui estrema variabilità (da 0 a 80%) risulta difficilmente spiegabile.

L'epilessia associata ai LEATs è generalmente poco controllata dalla terapia farmacologica, ma risponde molto bene al trattamento chirurgico, con percentuali di successo comprese tra il 70 e il 90%. Recentemente la gestione dei LEATs sta rapidamente cambiando, orientandosi sempre di più verso una precoce opzione chirurgica, al di là del classico concetto di “farmacoresistenza”, al fine di ottimizzare l'outcome oncologico, neuropsicologico ed epilettologico.

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo multicentrico arruolando una serie consecutiva di 339 pazienti epilettici affetti da LEATs, che sono stati operati tra gennaio 2009 e giugno 2015 presso otto centri italiani di chirurgia dell'epilessia (Tabella 1).

Tabella 1. Centri partecipanti			
Centro	Numero di pazienti (%)		
	Totale	Adulti	Bambini*
A	143	85 (59.4)	58 (40.6)
B	42	33 (78.6)	9 (21.4)
C	25	1 (4.0)	24 (96.0)
D	22	18 (81.8)	4 (18.2)
E	48	4 (8.3)	44 (91.7)
F	6	6 (100)	0 (0.0)
G	19	1 (5.3)	18 (94.7)
H	34	28 (82.4)	6 (17.6)

\*Pazienti con età <18 anni alla chirurgia.

A = Centro di Chirurgia dell'Epilessia “Claudio Munari”, Ospedale Niguarda, Milano; B = Istituto Neurologico “C. Besta”, Milano; C = Ospedale Pediatrico “Giannina Gaslini”, Genova; D = IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna; E = Ospedale Pediatrico “A. Meyer” – Università degli Studi di Firenze; F = Ospedale Santa Maria alle Scotte – Università degli Studi di Siena; G = Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma; H = IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS).

Tutti i pazienti operati sono stati sottoposti ad uno studio prechirurgico così articolato: anamnesi, valutazione della semeiologia delle crisi, EEG intercritico e risonanza magnetica a 1.5 o 3 T. Inoltre, quando ritenuto necessario, sono stati eseguiti il monitoraggio video-EEG prolungato e i test neuropsicologici. Gli approcci chirurgici sono stati classificati come lesionectomia (rimozione della lesione strutturale tumorale, dopo la dimostrazione di un rapporto di causalità con il focus epilettogeno) o come “tailored resection” (resezione estesa oltre il tumore per includere la circostante zona epilettogena, definita dallo studio prechirurgico non invasivo). L’outcome epilettologico è stato valutato tramite periodiche visite neurologiche ambulatoriali ed è stato categorizzato secondo la classificazione di Engel a seguito di un follow-up minimo di 12 mesi.

Dei 339 pazienti inclusi in questo studio, 194 (57,2%) erano maschi e 163 (48,1%) erano pazienti pediatrici (età < 18 anni al momento della chirurgia). Al momento dell’intervento 56 (16,5%) pazienti erano farmaco-sensibili e 283 (83,5%) farmaco-resistenti. L’età mediana all’esordio delle crisi era di 11 anni (IQR 5 – 18 anni), l’età mediana alla chirurgia era di 18 anni (IQR 10 – 31 anni) (Figura 1) e la durata media dell’epilessia era di 5 anni (IQR 1,7 – 15 anni) (Figura 2).

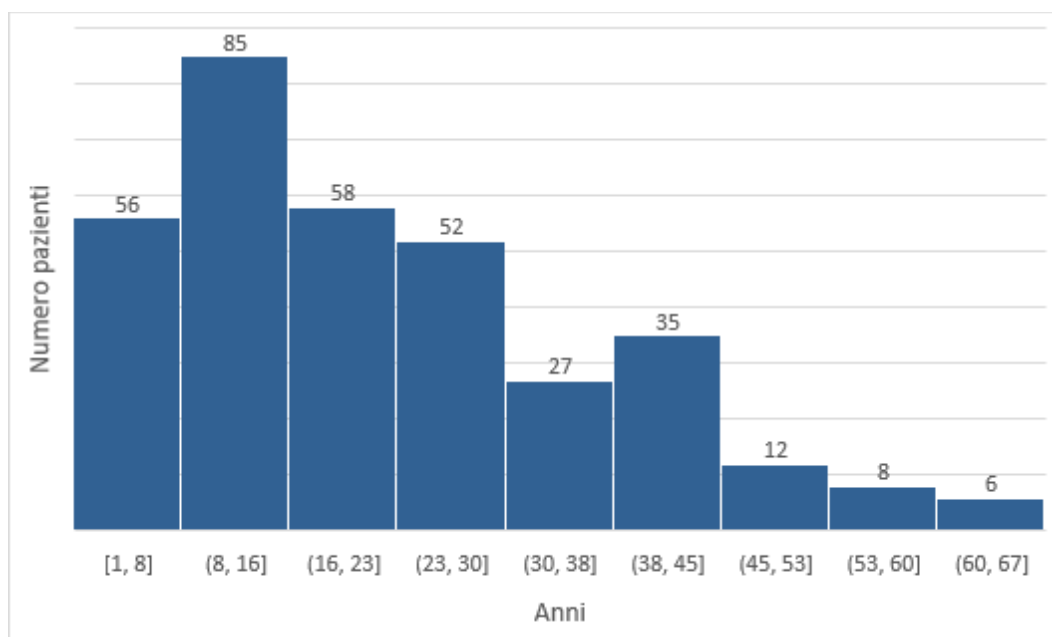


Figura 1. Distribuzione dei pazienti per età alla chirurgia

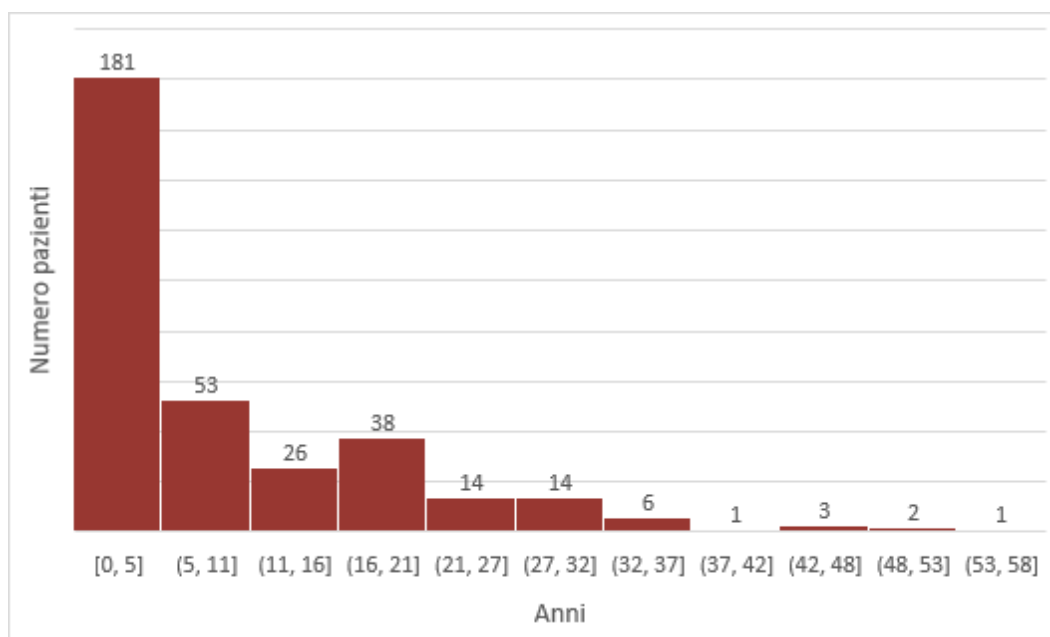


Figura 2. Distribuzione dei pazienti per durata dell'epilessia

La sede del tumore era temporale in 238 (70,2%) pazienti. La sede extratemporale più frequente è risultata essere quella frontale (30: 8,8%), seguita da quella parietale (19: 5,6%) e da quella occipitale (3: 0,9%). In tre (0,9%) pazienti vi era un esclusivo interessamento dell'insula e in 46 (13,6%) il tumore presentava un'estensione multilobare. In 159 pazienti (46,9%) la lesione era a destra e in 178 (52,5%) era a sinistra. Due lesioni (0,6%) presentavano una localizzazione mediana con estensione ad entrambi gli emisferi. Cinquantanove pazienti (17,4%) presentavano crisi pluriquotidiane, 107 (31,6%) crisi plurisettimanali e 118 (34,8%) crisi plurimensili. Cinquantuno pazienti (15,0%) presentavano crisi sporadiche (frequenza mensile o inferiore) e 4 (1,2%) avevano riportato una sola crisi prima dell'intervento. In 66 pazienti (19,5%) sono state riscontrate crisi secondariamente generalizzate. Al momento dell'intervento 154 (45,4%) pazienti erano in monoterapia, 180 (53,1%) in politerapia e 5 (1,5%) non assumevano alcun farmaco antiepilettico. Dei 261 pazienti (77,0%) sottoposti a valutazione neuropsicologica, 103 (39,5%) presentavano deficit neuropsicologici. In 41 pazienti (12,3%) l'EEG intercritico non presentava anomalie. Il monitoraggio video-EEG prolungato è stato eseguito in 238 pazienti (70,2%). Centoquarantanove pazienti (44,0%) sono stati sottoposti a lesionectomia e 190 (56,0%) a "tailored resection". In 281 pazienti (82,9%) è stata ottenuta una resezione macroscopicamente completa della neoplasia (valutata con RM postoperatoria). In 19 casi (5,6%) si sono verificate complicanze chirurgiche e in 26 (7,7%) sono stati riscontrati deficit neurologici postoperatori. In 15 pazienti (4,4%) i deficit erano di natura sensitivo-motoria, in 8 (2,4%) è stata riscontrata afasia e in 3 (0,9%) deficit visivi

non prevedibili. L'esame istopatologico ha dimostrato 250 (73,7%) tumori glioneuronali, 87 (25,7%) tumori gliali e 2 (0,6%) forme miste (Figura 3).

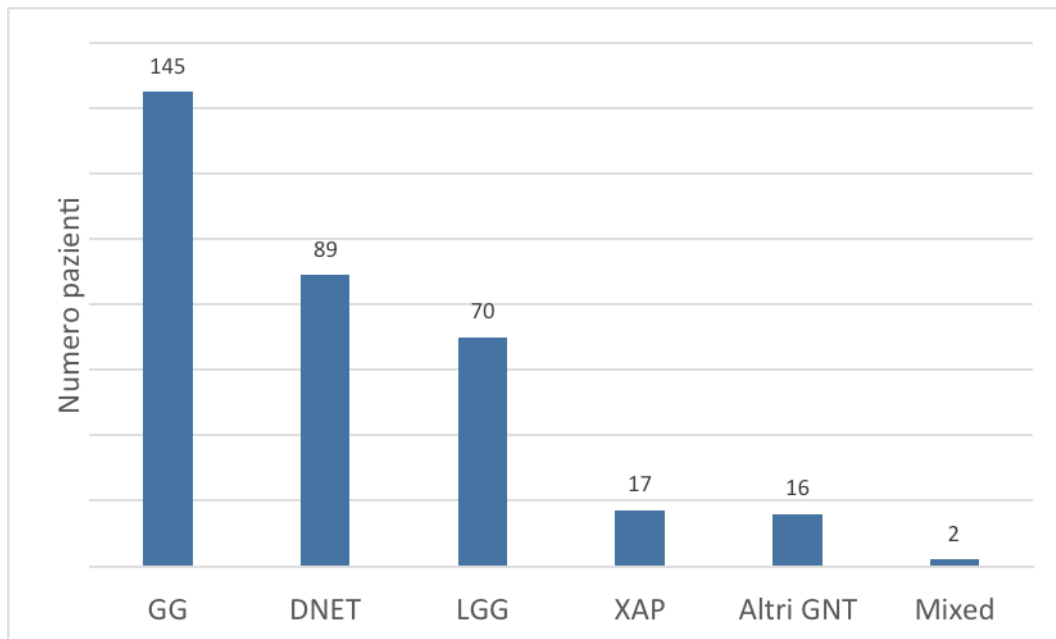


Figura 3. Distribuzione dei tipi istologici

L'associazione con FCD è stata diagnosticata in 60 (17,7%) pazienti e in 7 (2,1%) è stata riscontrata sclerosi ippocampale. Tra i markers bio-molecolari, quello più frequentemente testato è risultato essere il CD34, la cui ricerca è stata eseguita in 162 (47,8%) neoplasie. La mutazione di IDH1 è stata testata in 68 casi (20,1%), la codelezione 1p/19q in 31 (9,1%) e la mutazione di BRAF in 28 (8,3%). Al follow-up 304 pazienti (89,7%) erano liberi da crisi: 249 (88,0%) nel gruppo dei farmaco-resistenti e 55 (98,2%) in quello dei farmaco-sensibili.

Al fine di identificare i fattori prognostici dell'outcome epilettologico sono state prese in considerazione le seguenti variabili esplicative: età alla chirurgia, età all'esordio delle crisi, durata dell'epilessia, numero di farmaci antiepilettici assunti al momento dell'intervento, presenza di crisi secondariamente generalizzate, presenza di residuo lesionale, sede e lato della neoplasia, tipo istologico, associazione con FCD, genere, frequenza delle crisi al momento dell'intervento, reperti elettroencefalografici, esecuzione di monitoraggio video-EEG prolungato e tipo di intervento. L'analisi multivariata ha dimostrato un'associazione indipendente tra un outcome epilettologico favorevole e le seguenti variabili: minore età alla chirurgia, sede temporale della neoplasia e assenza di residuo lesionale. Tra i pazienti pediatrici, una maggiore durata dell'epilessia è risultata significativamente associata alla presenza di deficit neuropsicologici preoperatori, mentre tra i pazienti adulti questa associazione non è stata dimostrata.

Le percentuali di associazione tra FCD e LEATs sono risultate significativamente diverse tra i centri partecipanti, variando tra 0 e 27% negli adulti e tra 0 e 50% nei bambini, confermando l'ampia variabilità riportata in letteratura (Figura 4). Oltre al centro in cui è stato eseguito l'intervento, tre variabili sono risultate significativamente associate alla diagnosi di FCD: "tailored resection", sede temporale della neoplasia e tipo istologico.

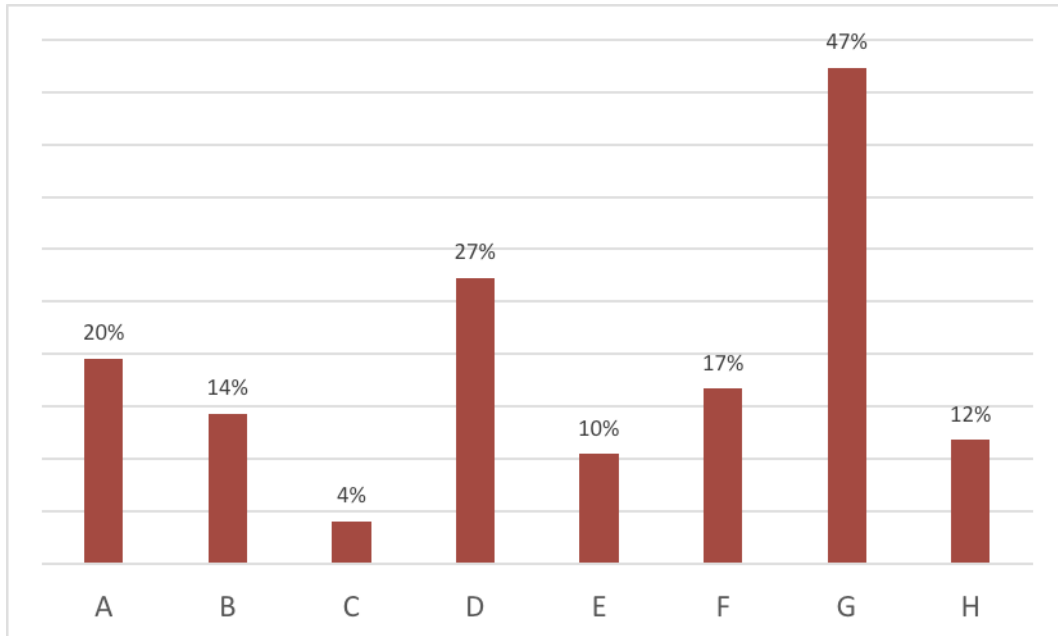


Figura 4. Percentuali di associazione tra FCD e LEATs nei diversi centri

I risultati del nostro studio suggeriscono la necessità di un approccio chirurgico precoce nella terapia dei LEATs, indipendentemente dal concetto classico di "farmacoresistenza", al fine di ottimizzare l'outcome epilettologico e di limitare i rischi di deterioramento neuropsicologico secondari al protrarsi delle crisi e alla terapia farmacologica. La resezione chirurgica di queste lesioni risulta inoltre necessaria per ottenere una corretta diagnosi istologica e molecolare, che riveste un ruolo essenziale nel follow-up oncologico di questi pazienti.

## Bibliografia essenziale

1. Babini M, Giulioni M, Galassi E, et al. Seizure outcome of surgical treatment of focal epilepsy associated with low-grade tumors in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11(2):214-223. doi:10.3171/2012.11.PEDS12137.
2. Barba C, Coras R, Giordano F, et al. Intrinsic epileptogenicity of gangliogliomas may be independent from co-occurring focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.* 2011;97(1-2):208-213. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.07.004.
3. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia.* 2011;52(1):158-174. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.
4. Blumcke I, Aronica E, Urbach H, Alexopoulos A, Gonzalez-Martinez JA. A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. *Acta Neuropathol.* 2014;128(1):39-54. doi:10.1007/s00401-014-1288-9.
5. Blümcke I, Aronica E, Becker A, et al. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours - the 2016 WHO classification. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(12):732-740. doi:10.1038/nrneurol.2016.173.
6. Bonney PA, Glenn CA, Ebeling PA, et al. Literature Review Seizure Freedom Rates and Prognostic Indicators After Resection of Gangliogliomas : A Review. *World Neurosurg.* 2015;84(6):1988-1996. doi:10.1016/j.wneu.2015.06.044.
7. Bonney PA, Boettcher LB, Conner AK, et al. Review of seizure outcomes after surgical resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J Neurooncol.* 2016;126(1):1-10. doi:10.1007/s11060-015-1961-4.
8. Chappé C, Padovani L, Scavarda D, et al. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors Share with Pleomorphic Xanthoastrocytomas and Gangliogliomas BRAF V600E Mutation and Expression. *Brain Pathol.* 2013;23(5):574-583. doi:10.1111/bpa.12048.
9. Consales A, Striano P, Nozza P, et al. Glioneuronal tumors and epilepsy in children: seizure outcome related to lesionectomy. *Minerva Pediatr.* 2013;65(6):609-616. doi:10.1016/j.ejpn.2016.04.009.
10. Cossu M, Fuschillo D, Bramerio M, et al. Epilepsy surgery of focal cortical dysplasia-associated tumors. *Epilepsia.* 2013;54(SUPPL. 9):115-122. doi:10.1111/epi.12455.
11. Duncan JS, De Tisi J. MRI in the diagnosis and management of epileptomas. *Epilepsia.* 2013;54(SUPPL. 9):40-43. doi:10.1111/epi.12442.
12. Fallah A, Weil AG, Sur S, et al. Epilepsy surgery related to pediatric brain tumors: Miami Children's Hospital experience. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;16(December):675-680. doi:10.3171/2015.4.PEDS14476.
13. Giulioni M, Rubboli G, Marucci G, et al. Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated

with temporomesial glioneuronal tumors: Lesionectomy compared with tailored resection. *J Neurosurg.* 2009;111(6):1275-1282. doi:10.3171/2009.3.JNS081350.

14. Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, et al. Seizure outcome in surgically treated drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy based on the recent histopathological classifications. *J Neurosurg.* 2013;119(1):37-47. doi:10.3171/2013.3.JNS122132.
15. Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, et al. Epilepsy associated tumors: Review article. *World J Clin cases.* 2014;2(11):623-641. doi:10.12998/wjcc.v2.i11.623.
16. Giulioni M, Martinoni M, Marucci G. Observations on epilepsy associated with low-grade tumors and focal cortical dysplasias. *Child's Nerv Syst.* 2015;31(4):507-509. doi:10.1007/s00381-015-2654-1.
17. Giulioni M, Martinoni M, Marucci G. Challenges in epilepsy-associated tumors. *J Neurooncol.* 2016:10-11. doi:10.1007/s11060-016-2230-x.
18. Guerrini R, Rosati A, Giordano F, Genitori L, Barba C. The medical and surgical treatment of tumoral seizures: Current and future perspectives. *Epilepsia.* 2013;54(SUPPL. 9):84-90. doi:10.1111/epi.12450.
19. Holthausen H, Blümcke I. Epilepsy-associated tumours: What epileptologists should know about neuropathology, terminology, and classification systems. *Epileptic Disord.* 2016;18(3):240-251. doi:10.1684/epd.2016.0851.
20. Japp A, Gielen GH, Becker AJ. Recent aspects of classification and epidemiology of epilepsy-associated tumors. *Epilepsia.* 2013;54(SUPPL. 9):5-11. doi:10.1111/epi.12436.
21. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon: IARC; 2016.
22. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: Long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia.* 2003;44(6):822-830. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.56102.x.
23. Marucci G, de Biase D, Visani M, et al. Mutant BRAF in low-grade epilepsy-associated tumors and focal cortical dysplasia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(2):130-134. doi:10.1002/acn3.31.
24. Marucci G, Giulioni M. Pathological assessment of epilepsy surgery brain tissue. *Pathologica.* 2016;108(2):80-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28195252>.
25. Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, et al. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *J Neurosurg.* January 2017:1-6. doi:10.3171/2016.9.JNS161176.
26. Ramantani G, Kadish NE, Anastasopoulos C, et al. Epilepsy surgery for glioneuronal tumors in childhood: Avoid loss of time. *Neurosurgery.* 2014;74(6):648-657. doi:10.1227/NEU.0000000000000327.
27. Santos MV, de Oliveira RS, Machado HR. Approach to cortical dysplasia associated with glial and glioneuronal tumors (FCD type IIIb). *Child's Nerv Syst.* 2014;30(11):1869-1874. doi:10.1007/s00381-014-2519-z.

28. Thom M, Blümcke I, Aronica E. Long-term epilepsy-associated tumors. *Brain Pathol.* 2012;22(3):350-379. doi:10.1111/j.1750-3639.2012.00582.x.
29. Tomita T, Volk JM, Shen W, Pundy T. Glioneuronal tumors of cerebral hemisphere in children: correlation of surgical resection with seizure outcomes and tumor recurrences. *Child's Nerv Syst.* 2016;32(10):1839-1848. doi:10.1007/s00381-016-3140-0.
30. Zaghoul KA, Schramm J. Surgical management of glioneuronal tumors with drug-resistant epilepsy. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(8):1551-1559. doi:10.1007/s00701-011-1050-1.