



Università degli Studi di Perugia
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Clinica Neurologica
Direttore: Prof. Paolo Calabresi



Le nuove linee-guida sul trattamento dell'epilessia nel paziente neuro-oncologico

Costa Cinzia

Riunione Annuale SIN Umbro-Marchigiana
Perugia, 14 dicembre 2018

Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management

Melanie S M van Breemen, Erik B Wilms, Charles J Vecht

Lancet Neurol 2007

Epilepsy is common in patients with brain tumours, and seizure control is an important part of clinical management

Of patients with brain tumours, the **frequency of epilepsy is 30%** or more depending on tumour type



Brain tumours and seizures

	Seizure frequency
Dysembryoblastic neuroepithelial tumour ^{5,11}	100%
Ganglioglioma ^{5,12}	80–90%
Low-grade astrocytoma ^{12,13}	75%
Meningioma ^{5,12}	29–60%
Glioblastoma multiforme ^{5,13}	29–49%
Metastasis ^{5,12}	20–35%
Leptomeningeal tumour ^{14,15}	10–15%
Primary CNS lymphoma ¹⁴	10%

Association between tumour type and seizure frequency



Epileptogenesis by brain tumours

doi:10.1093/brain/awr310

Brain 2012; 135; 1002–1016 | 1002

BRAIN

A JOURNAL OF NEUROLOGY

REVIEW ARTICLE

Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment

Marjolein de Groot,^{1,2} Jaap C. Reijneveld,^{1,3} Eleonora Aronica^{2,4} and Jan J. Heimans¹

Epileptogenesis in patients with brain tumours is probably *multifactorial* and caused by different tumour types and changes in the properties of tumour-cell membranes that generate action potentials and thus affect neuronal excitability

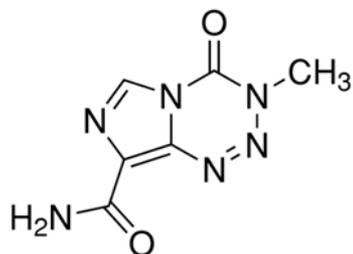


For reprint orders, please contact reprints@expert-reviews.com

EXPERT
REVIEWS

Seizures in low- and high-grade gliomas: current management and future outlook

Expert Rev. Anticancer Ther. 10(5), 663–669 (2010)



Taking care of patients with brain tumor-related epilepsy: results from an Italian survey

Marta Maschio · Francesco Paladin

35 Centers adhering to LICE study group completed the survey indicating total of **2,528** patients with BTRE

Study aims:

to investigate **how many BTRE patients were followed by these specialized centers**, independent of histological grade; to have a national snapshot of the range of care issues concerning these patients, with surveys completed by Italian centers adhering to the Italian League Against Epilepsy (LICE) study group for BTRE.

- 1) difficulties in organizing meetings with other specialists (e.g. for discussion of cases/patient briefings)
- 2) need for multidisciplinary integration with other specialists as a priority area for intervention

Obiettivi della linea-guida

Fornire direttive sulle procedure da adottare per un **corretto percorso diagnostico-terapeutico**

- ✓ Valutare l'indicazione all'uso dei **test diagnostici** in uso **nell'epilessia** per il riconoscimento ed il trattamento precoce della patologia nel paziente con TC
 - ✓ Stabilire se, quando, come e per quanto tempo debba essere utilizzato un **trattamento antiepilettico** nel paziente con TC
 - ✓ Scegliere il trattamento più adatto tenendo in debita considerazione gli effetti dei farmaci antiepilettici sulla **sopravvivenza**, le **interazioni farmacologiche** e lo spettro degli **effetti indesiderati**, prestando particolare attenzione per i sintomi da evitare maggiormente nel paziente con TC per il loro impatto negativo sulla **qualità di vita**
-



Metodi sistematici della ricerca bibliografica

- Medline
- Embase
- Cochrane Library

Le seguenti banche-dati sono state consultate nel luglio 2017 con aggiornamento al novembre 2017

Criteria utilizzati per la valutazione della qualità delle evidenze scientifiche

American Academy of Neurology (AAN)

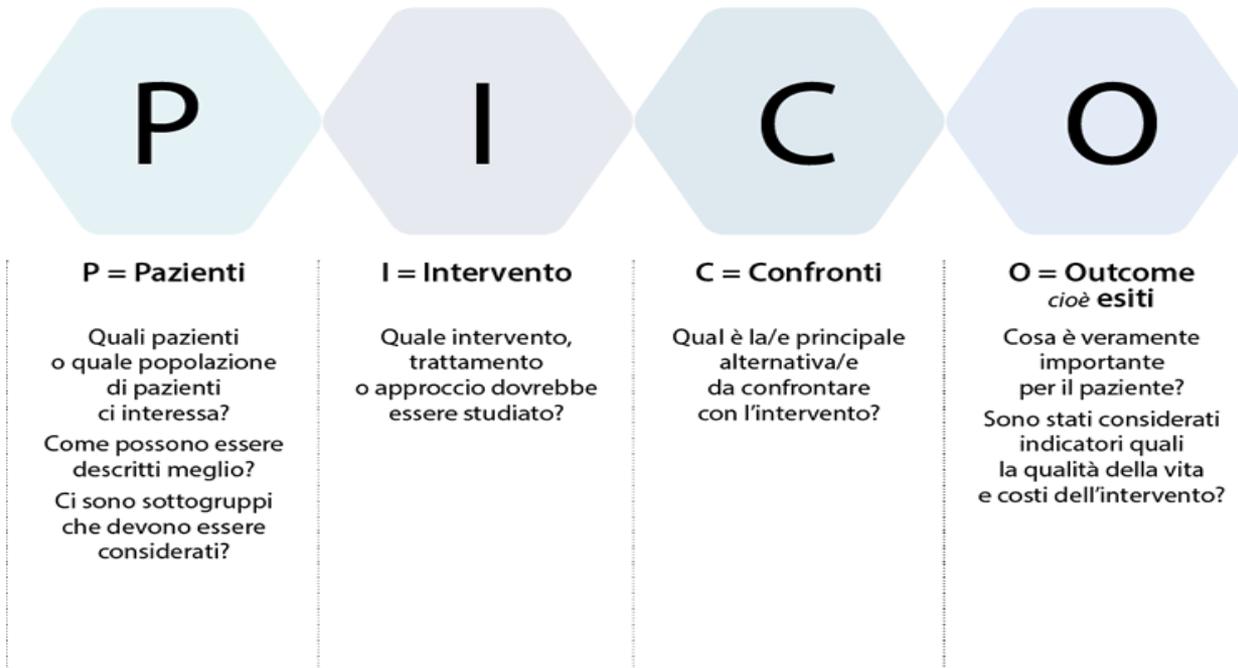
Contributo scientifico: 4 classi la più elevata (Classe I) e la più bassa (Classe IV) dalle casistiche cliniche e dai case report.

Raccomandazioni: (Livello A) a probabile (Livello B), possibile (Livello C), non calcolabile per informazione assente o conflittuale (Livello U).



The P.I.C.O. Model for Clinical Questions

I **problemi diagnostici** e terapeutici identificati sono stati convertiti in **17 domande puntiformi** (*Population, Intervention, Comparator, Outcome, PICO*) la cui struttura è più conforme ai quesiti posti dalla pratica clinica.



Profilassi antiepilettica nel paziente con tumore cerebrale

Neurosurg Rev
DOI 10.1007/s10143-016-0771-2



ORIGINAL ARTICLE

Brain tumors in eloquent areas: A European multicenter survey of intraoperative mapping techniques, intraoperative seizures occurrence, and antiepileptic drug prophylaxis



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Clinical Neuroscience

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jocn



Review article

The role of prophylactic antiepileptic drugs for seizure prophylaxis in meningioma surgery: A systematic review

Abdurrahman I. Islim^a, Stephen McKeever^a, Ter-Er Kusu-Orkar^a, Michael D. Jenkinson^{b,c,*}

^a School of Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK

^b Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK

^c Department of Neurosurgery, The Walton Centre NHS Foundation Trust, Lower Lane, Liverpool, UK

Profilassi antiepilettica nel paziente con tumore cerebrale



Domanda:

- a) Nel paziente con tumore cerebrale senza crisi, una profilassi con farmaci antiepilettici può essere indicata per prevenire l'insorgenza delle crisi epilettiche?
- b) Nel paziente in trattamento antiepilettico a scopo profilattico, la terapia può essere sospesa dopo la rimozione del tumore?

Raccomandazione: Nel paziente con tumore cerebrale senza crisi, sia la profilassi antiepilettica a breve termine che **la profilassi a lungo termine sono sconsigliate** (Livello B).

Se in corso, **la profilassi può essere gradualmente sospesa** (Livello B). Non sussistono indicazioni sulla durata della profilassi dopo rimozione del tumore (Livello U).



Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection

Hans-Georg Wirsching, Corinne Morel, Corinne Gmür, Marian Christoph Neidert, Christian Richard Baumann, Antonios Valavanis, Elisabeth Jane Rushing, Niklaus Kraysenbühl, and Michael Weller

Table 6. STAMPE2: A clinical score to guide the indication for postoperative anticonvulsant therapy^a

Sensorimotor Deficit	1 Point
Tumor progression	1 Point
Age <55 y	1 Point
Major surgical complication ^b	2 Point
Preoperative epilepsy	2 Point
Epileptiform potentials on postoperative EEG	2 Point
Edema	1 Point



EEG ed indicazione al trattamento antiepilettico



Domanda:

Nel paziente con tumore cerebrale **senza crisi** ma con **anomalie EEG epilettiformi**, è necessario un trattamento con farmaci antiepilettici?

Raccomandazione:

I dati della letteratura non forniscono evidenze che consentano di formulare raccomandazioni sulla necessità di un trattamento con farmaci antiepilettici in paziente con tumore cerebrale senza crisi ma con anomalie epilettiformi (Livello U).

I revisori raccomandano studi futuri, in particolare per i tumori altamente epilettogeni (es, gliomi di basso grado) nei quali il monitoraggio EEG prolungato potrebbe rilevare la presenza di crisi subcliniche o di uno stato non convulsivo.



Terapia della prima crisi epilettica



▶ **Domanda:**

Nel paziente con tumore cerebrale che abbia presentato una prima crisi epilettica, la terapia con farmaci antiepilettici può essere indicata per il controllo delle ricorrenze delle crisi ?

▶ **Totale studi esaminati: 928**

La raccomandazione è stata formulata in base ai risultati di **5 studi**:

- due di classe I
- uno di classe II
- uno di classe III
- «task force ILAE»



In presenza di un tumore cerebrale e di una prima crisi epilettica

- 1) Il rischio di recidiva entro 2 anni è $> 60\%$, in quanto c'è un'anomalia radiologica, è aumentato ulteriormente se l'EON non è normale e se l'EEG ha anomalie irritative
- 2) La terapia riduce significativamente il rischio di recidive nei primi 2 anni
- 3) L'incidenza di effetti collaterali da AEDs va dal 7 al 31 %, ma sono effetti modesti e reversibili

Raccomandazione:

La terapia antiepilettica dopo una prima crisi, in presenza di un tumore cerebrale, è indicata (Livello A)



Crisi epilettiche e recidiva neoplastica



La comparsa di crisi può essere un indicatore precoce della ripresa di malattia rispetto agli accertamenti radiologici?

Raccomandazione:

In pazienti con **glioblastoma** che presentano un completo controllo postoperatorio delle crisi epilettiche, la ***ricorrenza delle crisi è associata alla recidiva tumorale*** (Livello B)

Per tutti gli altri tumori cerebrali non sussistono evidenze a supporto di una associazione tra crisi e recidiva/aggravamento del tumore (Livello U)



Localizzazione del tumore e scelta terapeutica



La scelta del farmaco non è determinata dalla localizzazione del tumore (Livello A)

Marker ed indici molecolari

La presenza di determinati indici genetici (IDH1, MGMT , LOH 1p LOH19) può condizionare la scelta dell'antiepilettico?

Raccomandazione:

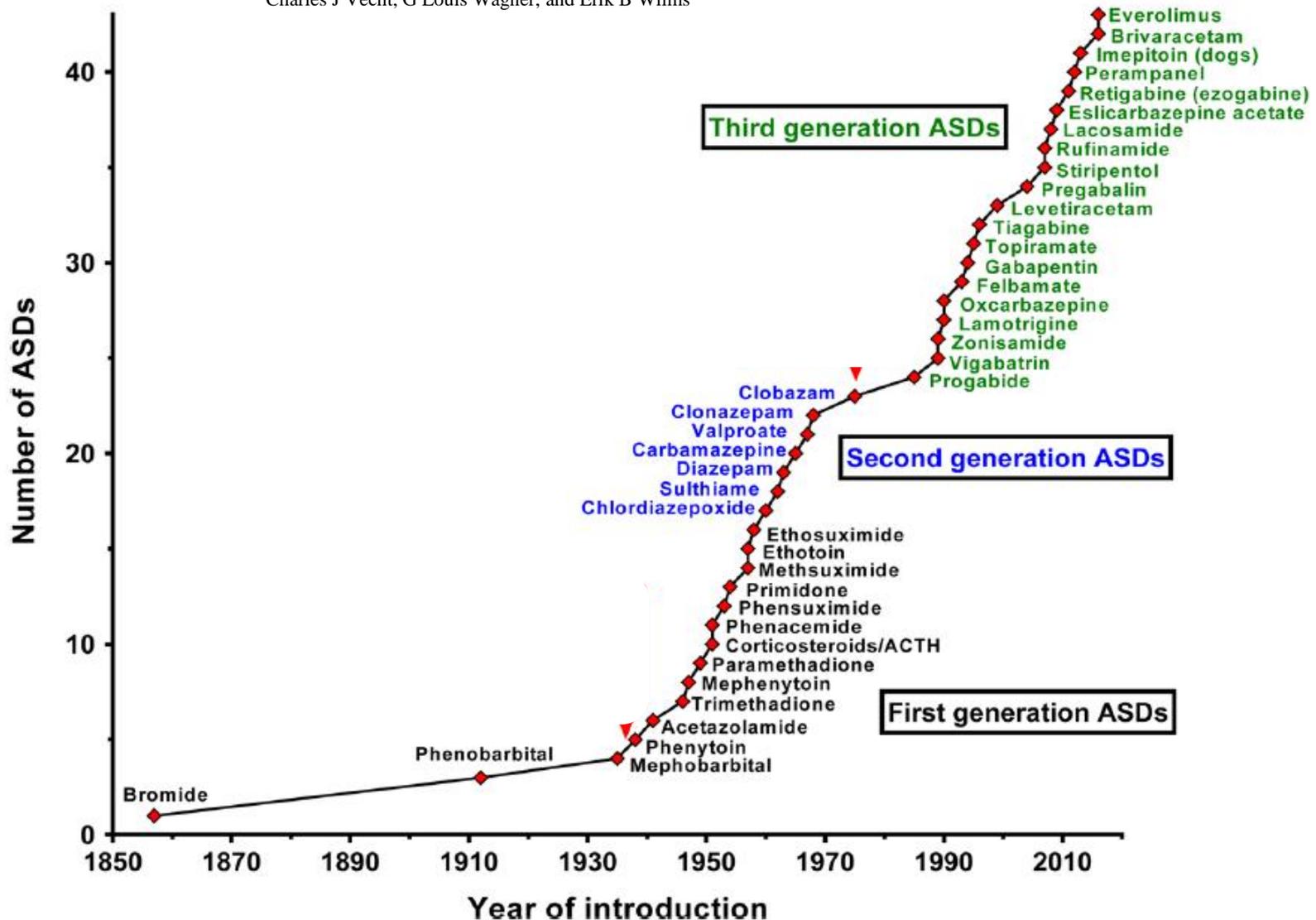
In assenza di studi che abbiano valutato l'influenza di determinanti genetici sulla scelta terapeutica, non esistono presupposti per legare la scelta del farmaco a determinati indici molecolari (Livello U)



Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs

Lancet Neurology 2003

Charles J Vecht, G Louis Wagner, and Erik B Wilms



Scelta del farmaco antiepilettico e severità del tumore

Qual è il farmaco di prima scelta in fase di stabilità di malattia o in fase di progressione/recidiva?



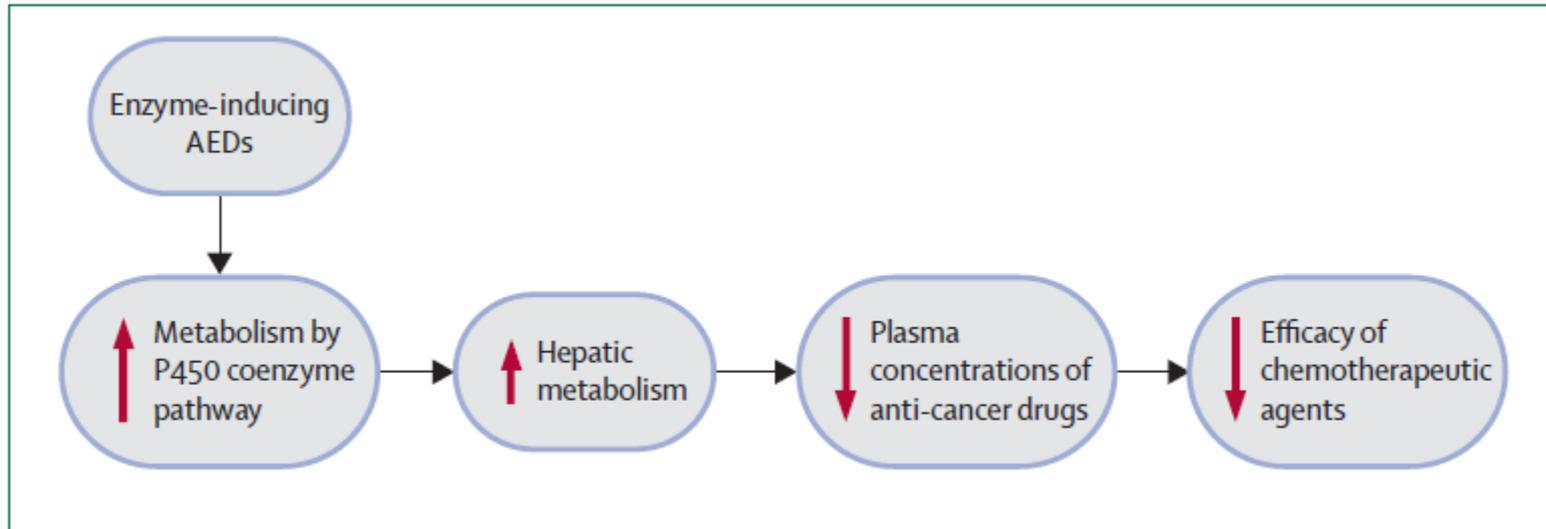
Raccomandazione:

In assenza di dati di letteratura che supportino l'uso di uno specifico farmaco antiepilettico in pazienti con neoplasia cerebrale di grado I/II e di grado III WHO, **la scelta di uno specifico farmaco non può essere raccomandata per nessun tipo di tumore indipendentemente dal decorso (Livello U)**

Si suggerisce comunque di evitare l'uso di induttori enzimatici per la loro interferenza coi farmaci immunosoppressori



Mechanism of reduced availability of chemotherapeutic agents by enzyme-inducing antiepileptic drugs



Several antiepileptic drugs (eg, phenobarbital, primidone, carbamazepine, and phenytoin) induce cytochrome P450 coenzymes such as 3A4, 2C9, or 2C19, which leads to faster metabolism and lower plasma concentrations of agents given concomitantly that share the same metabolic isoenzyme

Antiepileptic and chemotherapeutic drugs

Table 2. Reduced activity of CTDs caused by AEDs

CTD	AEDs that lower CTD concentration	Evidence
Cyclophosphamide	Phenobarbital	Animal studies ^{13,14}
Ifosfamide	Phenobarbital	Animal studies ¹³
Thiotepa	Phenobarbital	Human beings ¹⁵
Busulfan	Phenytoin	Human beings ¹⁵
Nitrosoureas	Phenobarbital	Animal studies ¹⁷ Human beings ¹⁵
Methotrexate	Phenytoin, carbamazepine, Phenobarbital	Human beings ¹⁹
Vincristine	Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital	Human beings ⁸
Paclitaxel	Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital	Human beings ^{20,21}
Topotecan	Phenytoin	Human beings ²²
Irinotecan	Phenytoin	Human beings ²³
9-aminocamptothecin	Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital	Human beings ²⁴
Teniposide	Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital	Human beings ^{19,25}
Doxorubicin	Phenobarbital	Animal studies ^{26,27}
Procarbazine	Phenobarbital	Human beings ²⁶ Animal studies ²⁹
Tamoxifen	Phenobarbital	Animal studies ³⁰
Corticosteroids	Phenytoin, phenobarbital	Human beings ^{31,32}
Dexamethasone	Phenytoin	Human beings ³³
Prednisone	Phenobarbital	Human beings ^{34,35}

Table 3. Increased toxicity of CTDs caused by AEDs

CTD	AEDs associated with increased CTD toxicity	Evidence
Nitrosoureas	Valproic acid	Human beings ⁵⁰
Cisplatin	Valproic acid	Human beings ⁵⁰
Etoposide	Valproic acid	Human beings ⁵⁰

Table 4. Reduced activity of AEDs caused by CTDs

AED	CTDs that lower AED concentrations	Evidence
Phenytoin	Nitrosoureas, cisplatin, etoposide	Human beings ^{60,61}
	Cisplatin, carmustine, dacarbazine	Human beings ⁵⁸
	Cisplatin with adriamycin	Human beings ⁵⁸
	Carboplatin	Human beings ⁶²
	Vinblastine, methotrexate, bleomycin	Human beings ⁵⁴⁻⁵⁵
Carbamazepine	Dexamethasone	Human beings ^{50,63}
	Cisplatin, adriamycin	Human beings ⁵⁸
Valproic acid	Methotrexate	Human beings ⁶⁴
	Cisplatin, adriamycin	Human beings ⁵⁸



AEDs, cranial radiotherapy and dermatologic adverse events

EMPACT syndrome associated with phenobarbital

*erythema (E) multiforme (M) associated with phenytoin (P) and (A)
cranial radiation (C) therapy (T)*

- ✓ Stevens-Johnson
- ✓ Syndrome/toxic epidermal necrolysis



HHS Public Access

Author manuscript

J Neurooncol. Author manuscript; available in PMC 2016 January 13.

Published in final edited form as:

J Neurooncol. 2014 August ; 119(1): 129–134. doi:10.1007/s11060-014-1457-7.

EMPACT syndrome: limited evidence despite a high-risk cohort

This analysis did not show an increased prevalence in patients receiving RT and phenytoin but rather observed a statistically significant increased prevalence of AED-induced rash prior to starting RT.

Nel paziente che non risponde ad una prima monoterapia, è da preferire una monoterapia alternativa oppure la politerapia?



Raccomandazione:

Data la bassa qualità degli studi considerati e la presenza di risultati contrastanti, non è possibile confermare la superiorità di una strategia terapeutica rispetto all'altra (monoterapia alternativa vs. politerapia)(Livello U)



Farmaci e Sopravvivenza

**La scelta dell'antiepilettico è da fare anche in base ai suoi
possibili effetti sulla sopravvivenza?**



A new and exciting insight is the *potential contribution of VPA to prolonged survival*, particularly in *glioblastomas*

Table 4. Effect of valproic acid on survival in glioblastoma

Study	VPA/other AEDs (n)	Survival with VPA (months)	Survival without VPA (months)	Hazard ratio
Weller et al., 2011 [53]	49/113	17.4	14.4	0.41
Kerkhof et al., 2013 [11]	108/57	15.9	14.0	0.63
Guthrie et al., 2013 [79]	24/98	13.7	11.6	0.56
Barker et al., 2013 [80] ^a	29/374	23.9	15.2	
Felix et al., 2013 [81] ^b	47/10	34	24	

^aVPA and radiotherapy.

^bStudy carried out in high-grade glioma, medulloblastoma, and ependymoma in children.

Abbreviations: AEDs, antiepileptic drugs; VPA, valproic acid.

VPA or other *autophagy histone deacetylase inhibitor* (HDACi) may stimulate histone protein acetylation together with demethylation of parts of the DNA genome, leading to at least partially restored expression of upregulated oncogene or downregulated tumor suppressor genes with ensuing normalization of cell cycle control function.

This would affect cell growth, angiogenesis, and tumor invasion, as well as apoptosis and autophagy



Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme

- ▶ A chemosensitizing effect of levetiracetam (LEV) has been suggested because LEV inhibits O-6 methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT).
- ▶ LEV may provide a survival benefit in patients (103) with glioblastoma who receive temozolomide-based chemotherapy. A prospective randomized study may be indicated.

Farmaci e Sopravvivenza

VOLUME 34 · NUMBER 7 · MARCH 1, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Does Valproic Acid or Levetiracetam Improve Survival in Glioblastoma? A Pooled Analysis of Prospective Clinical Trials in Newly Diagnosed Glioblastoma

Caroline Happold, Thierry Gorlia, Olivier Chinot, Mark R. Gilbert, L. Burt Nabors, Wolfgang Wick, Stephanie L. Pugh, Monika Hegi, Timothy Cloughesy, Patrick Roth, David A. Reardon, James R. Perry, Minesh P. Mehta, Roger Stupp, and Michael Weller

Raccomandazione:

Un unico studio di metanalisi evidenzia come la scelta dell'antiepilettico non ha nessun possibile effetto sulla sopravvivenza.

Nonostante i risultati di studi di Classe III, che hanno evidenziato come il Valproato e il Levetiracetam, **associati a chemio e radioterapia**, avrebbero un effetto favorevole sulla sopravvivenza, i risultati contrastanti disponibili ***non consentono di raccomandarne l'uso preferenziale*** (Livello U).



Sospensione AEDs

Domanda

a: Nel paziente in trattamento antiepilettico per precedente crisi, la terapia può essere sospesa dopo la rimozione del tumore?

b: Nel paziente con tumore cerebrale in fase di stabilità, in trattamento antiepilettico e senza crisi da almeno due anni, è indicata la sospensione del trattamento?

Raccomandazione:

La sospensione dei farmaci antiepilettici può essere presa in considerazione nei pazienti liberi da crisi da almeno due anni con lesione in fase di stabilità, considerando l'assenza di crisi pre-operatorie, recidive tumorali, una resezione tumorale completa e l'assenza di focalità all'EEG (Livello C).

Da non trascurare l'eventuale deficit cognitivo determinato dalle terapia antiepilettica in particolare nelle popolazioni pediatriche.

In ogni caso, la decisione di sospensione del trattamento va concordata con il paziente, tenuto conto di alcune sue necessità (quali ad esempio la conduzione di una vita autonoma e la guida di autoveicoli).



Sospensione AEDs

Raccomandazione:

Nel paziente con tumore cerebrale in fase di progressione/recidiva, in trattamento antiepilettico e senza crisi da almeno due anni, non si dovrebbe considerare la sospensione dei farmaci antiepilettici (Livello C).



Valutazione neuropsicologica e scelta del farmaco antiepilettico

Self-reported aggressiveness during treatment with levetiracetam correlates with depression

Marco Mula ^{a,b,*}, Niruj Agrawal ^{a,b,c}, Zainab Mustafa ^c, Krithika Mohanalingham ^c, Hannah R. Cock ^a, Dora A. Lozsadi ^{a,b}, Tim J. von Oertzen ^d

Epilepsy & Behavior 2015

Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam

Epilepsia 2007

Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy

M. Mula, MD; M.R. Trimble, MD, FRCP, FRCPsych; A. Yuen, MD, MRCP; R.S.N. Liu, MD, MRCP; and J.W.A.S. Sander, MD, MRCP, PhD

Neurology 2003

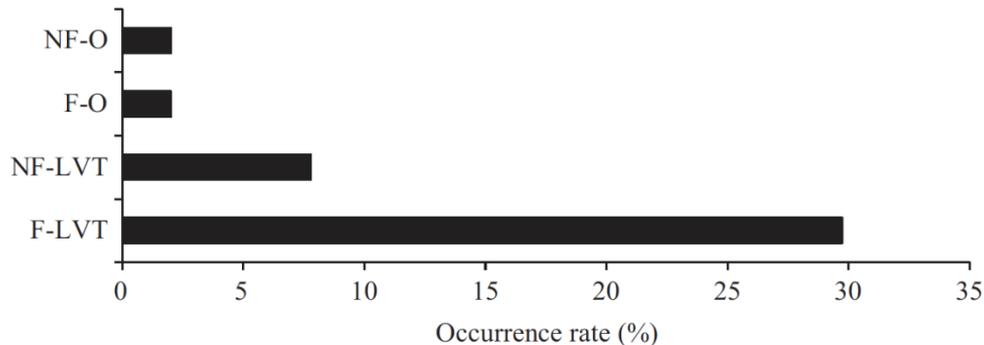


Neuropsychiatric adverse events of antiepileptic drugs in brain tumour-related epilepsy: an Italian multicentre prospective observational study

C. Bedetti^{a,*}, M. Romoli^{a,*}, M. Maschio^b, C. Di Bonaventura^c, E. Nardi Cesarini^a, P. Eusebi^{a,d}, S. Siliquini^e, S. Dispenza^b, P. Calabresi^{a,f} and C. Costa^a 

European Journal of Neurology 2017

259 patients with BRTE



Neuropsychiatric Inventory Test (NPI-12)

- Frontal lobe tumour and LVT treatment are independently linked to a 7-fold increase in NPAEs

Valutazione neuropsicologica e scelta del farmaco antiepilettico

Raccomandazione:

La valutazione neuropsicologica andrebbe presa in considerazione nella scelta del farmaco antiepilettico (Livello C).

Raccomandazione:

Il trattamento antiepilettico dovrebbe essere scelto in base alla conoscenza dei suoi effetti sul piano funzionale (Livello B).

La scelta di una terapia adeguata e, di conseguenza, la riduzione delle crisi, hanno effetti positivi sulla qualità di vita percepita dal paziente.



Epilepsy in Low-Grade Gliomas: The Impact on Cognitive Function and Quality of Life

Martin Klein, PhD,¹ Nadine H. J. Engelberts, PhD,¹ Henk M. van der Ploeg, PhD,¹
Dorotheé G. A. Kasteleijn-Nolst Trenité, MD, PhD,² Neil K. Aaronson, PhD,³
Martin J. B. Taphoorn, MD, PhD,⁴ Hans Baaijen, MD,⁵ W. Peter Vandertop, MD, PhD,⁵
Martin Muller, MSc,³ Tjeerd J. Postma, MD, PhD,⁶ and Jan J. Heimans, MD, PhD⁶

Glioma patients had significant reductions in information processing speed, psychomotor function, attentional functioning, verbal and working memory, executive functioning, and HRQOL.

The increase in epilepsy burden that was associated with significant reductions in all cognitive domains except for attentional and memory functioning could primarily be attributed to the use of AEDs, whereas the decline in HRQOL could be ascribed to the lack of complete seizure control.



**Elenco dei partecipanti al gruppo di studio
 “Epilessia e tumore cerebrale” LICE che hanno
 espresso la loro adesione al progetto di redazione
 Linee guida sull’epilessia tumorale**

		SEZIONI PROPOSTE	NOME
GENERICAMENTE DISPONIBILI		AED: B) EFFETTI COLLATERALI	COSTA CINZIA
		C) INTERAZIONI	COSTA CINZIA DE SIMONE ROBERTO PAULETTO GIADA PICCIOLI MARTA
		D) CRITERI DI SCELTA NELL’ADULTO	DAINESE FILIPPO MONTI FABRIZIO RANZATO FEDERICA
		E) CRITERI DI SCELTA NEL BAMBINO	PERUZZI CINZIA VITTORINI ROBERTA
		GESTIONE DELLO STATO EPILETTICO	CASAZZA MARINA MARIA LUISA MELIS MARTA
		QUALITA’ DI VITA	MONTI FABRIZIO TERENZI RICCARDO
		ASPETTI NEURORADIOLOGICI	VITALI PAOLO
CLINICA EPILESSIA TUMORALE/ SIGNIFICATO PROGNOSTICO CRISI			COLICCHIO GABRIELLA GIALLONARDO ANNA TERESA MICHELUCCI ROBERTO
EPIDEMIOLOGI A		MELIS MARTA RANZATO FEDERICA	
PATOFISIOLOGIA/ SEMEIOLOGIA		VITALI PAOLO	
AED GENERICAMENTE		AGUGLIA UMBERTO DANIELE ORNELLA MELIS MARTA PAULETTO GIADA PRATO GIULIA QUADRI STEFANO TERENZI RICCARDO VITALI PAOLO ZACCARA GAETANO VIVALDA LUCINA CARLA	

University of Perugia
Multidisciplinary NeuroOncology Group

Neurosurgery

Castrioto C

Cenci N

Vittoria B

NeuroPathology

Giovenali P

Radiotherapy

Lupattelli M

Neuroradiology

Floridi P

Chiarini P

Oncology

Metro G

Neurology

Calabresi P

Chiara Bedetti

Psychology

Lisetti V

Salvadori N



Thank you