

**Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "Claudio Munari"**

Piazza Ospedale Maggiore, 3 – 20162 – Milano

Tel: (+39) 02 64442867 - Fax: (+39) 02 64442868

**Fondazione LICE - Progetto di Ricerca Clinica (bando 2020-2021)**

**Titolo del progetto**

Chirurgia dell'epilessia in pazienti con epilessia focale sintomatica non farmaco-resistente: studio prospettico di valutazione dei benefici della chirurgia precoce (prima della comparsa della farmaco-resistenza e/o al momento della diagnosi) rispetto alla chirurgia in accertata farmaco-resistenza e alla terapia farmacologica in pazienti con epilessia focale sintomatica.

**Responsabile scientifico**

Dr. Veronica Pelliccia

Centro Chirurgia dell'Epilessia 'Claudio Munari'

ASST – GOM Niguarda

Piazza dell'Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano

Telefono: 0264442874

Mail: [veronica.pelliccia@ospedaleniguarda.it](mailto:veronica.pelliccia@ospedaleniguarda.it)

**Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "Claudio Munari"**

Piazza Ospedale Maggiore, 3 – 20162 – Milano

Tel: (+39) 02 64442867 - Fax: (+39) 02 64442868

---

**Sintesi degli obiettivi del progetto**

L'obiettivo del progetto è stabilire se vi sia una maggiore efficacia della chirurgia dell'epilessia eseguita precocemente in pazienti non farmaco-resistenti.

I pazienti inseriti nello studio sono portatori di epilessia focale sintomatica di specifiche lesioni (sclerosi ipocampale, displasia focale corticale di tipo II, lesione tumorale di basso grado -ganglioglioma o DNET), in presenza di una chiara correlazione anatomo-elettro-clinica.

L'obiettivo è selezionare tre gruppi di pazienti:

1-pazienti non farmaco-resistenti sottoposti a intervento chirurgico entro tre mesi dalla prima valutazione chirurgica;

2-pazienti farmaco-resistenti sottoposti a intervento chirurgico;

3-pazienti farmaco-resistenti in terapia farmacologica (in attesa di eseguire l'intervento chirurgico).

Obiettivo: includere nello studio almeno 20 pazienti per ogni gruppo.

Valutazione dell'outcome epilettologico, cognitivo e sociale nelle tre diverse popolazioni all'ingresso nello studio ed al follow-up di 6 e 12 mesi (eventualmente estendibile).

Saranno anche considerati e segnalati effetti collaterali della terapia farmacologica (che abbiano indotto una modifica terapeutica o resi evidenti da esami strumentali) ed eventuali variazioni nel corso dello studio, dello stato sociale, lavorativo e scolastico.

**Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "Claudio Munari"**

Piazza Ospedale Maggiore, 3 – 20162 – Milano

Tel: (+39) 02 64442867 - Fax: (+39) 02 64442868

**RENDICONTAZIONE SCIENTIFICA al 31.03.2023 (fine progetto)**

Inizio del progetto 30.09.2020

Timeline

Mese 1- 12: arruolamento pazienti (dal 30.09.2020 al 01.10.2021)

Mese 13-24: arruolamento pazienti e follow up (dal 01.10.2021 al 30.09.2022)

Proroga Mese 25-30: follow up (dal 01.10.2022 al 31.03.2023)

**Termine progetto 31.03.2023**

**PAZIENTI**

Totale pazienti arruolati: 101 pazienti

- gruppo 1 (non farmacoresistenti sottoposti ad intervento neurochirurgico): 24 pazienti
- gruppo 2 (farmacoresistenti sottoposti ad intervento neurochirurgico): 49 pazienti
- gruppo 3 (farmacoresistenti in terapia farmacologica): 28 pazienti

Tutti i 101 pazienti (24 pazienti del gruppo 1, 49 pazienti del gruppo 2, 28 pazienti del gruppo 3) hanno eseguito visita neurologica di ingresso nello studio con acquisizione del consenso informato, esami strumentali (EEG, RM encefalo), esami ematochimici. Sono stati raccolti tutti i dati demografici, clinici, neurofisiologici e neuroradiologici.

**All'ingresso nello studio** a tutti i pazienti sono state inoltre somministrate delle scale di valutazione volte a quantificare l'impatto della patologia sulle comuni attività di vita del paziente e la sintomatologia ansioso-depressiva (QoLIE, SF-36, BDI-II, STAI Y-1/Y-2). Tutti i partecipanti hanno poi eseguito una valutazione neuropsicologica per esplorare le seguenti funzioni: linguaggio (produzione, comprensione, lettura), memoria verbale e visuo-spaziale a breve e lungo termine, funzioni visuo-costruttive, esplorazione e discriminazione visiva, attenzione selettiva e sostenuta, funzioni esecutive e ragionamento astratto.

**A sei mesi dall'intervento** i pazienti del Gruppo 1 e 2 hanno eseguito il controllo post-chirurgico che prevede l'esecuzione di una visita neurologica di controllo, RM encefalo, EEG, esami ematochimici e la somministrazione delle scale semi-strutturate per la valutazione della qualità di vita e per il tono dell'umore. I

pazienti del Gruppo 3 sono stati contattati per l'autosomministrazione delle stesse, per aggiornamento clinico e hanno eseguito gli esami ematochimici di controllo.

**A 12 mesi di follow-up**, dopo l'intervento per i pazienti del Gruppo 1 e 2, e dall'ingresso nello studio per i pazienti del Gruppo 3, è stata ripetuta una valutazione clinica e sono state somministrate nuovamente le scale unitamente alla valutazione neuropsicologica completa già svolta in fase pre-chirurgica.

Sin dall'inizio dello studio, tutti i dati sono stati raccolti, codificati e inseriti in un *database* in Excel, per le analisi statistiche.

## **RISULTATI**

**Settantatré pazienti** sono stati sottoposti ad intervento neurochirurgico (24 pazienti farmacoresistenti, 49 pazienti farmacosensibili) con un follow-up medio totale di 17.5 mesi (12-22 mesi). L'outcome post-chirurgico è risultato **nettamente migliore** nei pazienti farmacosensibili (95.8% pazienti in Engel classe I, follow-up medio 16.9 mesi) rispetto ai pazienti farmacoresistenti (77.5% pazienti in Engel classe I, follow-up medio 18.2 mesi). La differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

Questi risultati confermano i dati già riportati in letteratura relativamente alla indicazione di proporre precocemente la Chirurgia dell'epilessia ai pazienti con specifiche lesioni poiché la durata di malattia è un fattore che correla negativamente con l'outcome post-chirurgico (quanto più breve è la durata di malattia, tanto più favorevole è l'outcome post-chirurgico). (Ryvlin *et al.*, 2014; Blümcke *et al.*, 2017; Pelliccia *et al.*, 2017).

I dati inoltre supportano le conclusioni di un recente lavoro che ha introdotto il concetto di Chirurgia dell'epilessia in pazienti **NON-farmacoresistenti** (Pelliccia *et al.*, 2022)

Questo Progetto di ricerca ha analizzato i pazienti anche da un'ulteriore prospettiva, attraverso la valutazione nei tre gruppi di pazienti dell'aspetto cognitivo e relativo alla qualità della vita.

**Dal punto di vista della valutazione cognitiva**, i pazienti del gruppo 1 hanno mostrato migliori performances cognitive al tempo zero che si sono confermate e in alcuni casi sono migliorate a 12 mesi dall'intervento.

I pazienti del gruppo 2 hanno avuto risultati inferiori nella valutazione cognitiva rispetto ai pazienti del gruppo 1 al tempo zero, hanno comunque avuto in alcuni casi un miglioramento delle performances a 12 mesi dall'intervento.

Infine nei pazienti del gruppo 3 abbiamo evidenziato difficoltà cognitive al tempo zero come i pazienti del gruppo 2, con una tendenza a mantenersi stabili a 12 mesi di follow-up, senza evidenza quindi di significativi miglioramenti.

Come noto, in ambito medico e psicologico, la salute ad oggi non viene più intesa come assenza di malattia, bensì viene inclusa in una dimensione più complessa come la qualità della vita, che tiene in considerazione il punto di vista ed il vissuto del paziente portando così ad una nuova definizione di salute, ovvero *“la percezione che gli individui hanno della loro posizione nella vita nel contesto della cultura e dei sistemi di valori in cui*

vivono e in relazione ai loro obiettivi, aspettative, standard e preoccupazioni” (OMS, 1995). Il Progetto di ricerca ha quindi indagato tale costrutto utilizzando le seguenti scale:

**Medical Outcomes Survey short form 36-item (SF-36) (Ware & Sherbourne, 1992; versione italiana Apolone *et al.*, 1996).**

Nel Gruppo 1, in fase pre-chirurgica i valori delle otto sottoscale del questionario SF-36 (versione italiana Apolone *et al.*, 1996) mostrano punteggi inferiori rispetto ai follow-up a 6 e 12 mesi. Nel Gruppo 2 i dati sembrano confermare un incremento dei punteggi in seguito all'intervento chirurgico. Infine, i punteggi del Gruppo 3 segnalano il persistere di difficoltà nelle aree indagate al Tempo 0, 1 e 2.

**Beck Depression Inventory - II (BDI-II) (Beck, A.T. *et al.*, 1961; versione italiana Ghisi *et al.*, 2006)**

**State-Trait Anxiety Inventory - Y Form (STAI - Y) (Spielberg *et al.*, 1983)**

Per quanto riguarda la sintomatologia depressiva, indagata con il BDI-II (Beck, A.T. *et al.*, 1961; versione italiana Ghisi *et al.*, 2006), in fase prechirurgica i Gruppi 1 e 2 mostrano punteggi clinici al di sopra del valore previsto come *cut-off* (>10), per migliorare nei successivi due follow-up. Questi dati fanno supporre un miglioramento della sintomatologia depressiva a seguito dell'intervento chirurgico, fatto questo che non sembra essere confermato nel Gruppo 3, in cui i sintomi depressivi tendono a mantenersi più elevati nelle tre misurazioni effettuate. Si segnala che tale andamento sembra confermarsi anche in riferimento alla sintomatologia ansiosa indagata i questionari STAI-Y1 e STAI-Y2 (Spielberg *et al.*, 1983).

**Qualità della vita in epilessia - QOLIE-31 (versione 1.0) (Beghi, Niero & Roncolato, 2005)**

In merito alla qualità della vita (QoLIE-31, (Beghi, Niero & Roncolato, 2005), i Gruppi 1 e 2 hanno ottenuto un punteggio complessivo che sembra migliorare nelle tre successive rilevazioni, riportando quindi un livello superiore ad un anno dall'intervento rispetto alla valutazione prechirurgica. Per quanto riguarda i partecipanti del Gruppo 3 invece, al tempo 0 si registrano punteggi complessivi che tendono a diminuire a sei e a 12 mesi dalla prima somministrazione. I dati a disposizione suggeriscono quindi che l'intervento chirurgico abbia un impatto positivo sulla qualità della vita del paziente.

## **CONCLUSIONI**

Nel Progetto di ricerca sono stati inclusi 101 pazienti, seguiti per un follow-up minimo di 12 mesi.

Il principale risultato ottenuto è stato che l'outcome post-chirurgico è risultato significativamente migliore nei pazienti non farmacoresistenti sottoposti ad intervento rispetto ai pazienti farmacoresistenti, confermando che la durata di malattia (e la presenza di farmacoresistenza) è un fattore prognosticamente negativo e supportando il concetto di proporre la Chirurgia dell'epilessia anche in pazienti NON farmacoresistenti, soprattutto in presenza di specifiche eziologie (displasia focale corticale di tipo II, sclerosi ippocampale, tumori glioneuroni di basso grado) dopo aver verificato e stabilito le necessarie correlazioni anatomo-elettro-cliniche. L'altro aspetto considerato è l'outcome cognitivo e relativo alla qualità della vita del paziente: anche l'outcome cognitivo risulta migliore nei pazienti non farmacoresistenti così come l'andamento delle scale

relative alla qualità della vita sia nei punteggi iniziali sia nei successivi follow-up. I punteggi della valutazione cognitiva e della scala della qualità della vita, risultano inoltre significativamente migliori nei pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico rispetto ai pazienti farmacoresistenti in terapia farmacologica ancor di più confrontandoli con i pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico in assenza di farmacoresistenza.

I risultati di questo Progetto di ricerca sottolineano e rafforzano l'importanza di proporre al paziente la Chirurgia dell'Epilessia precocemente (in assenza di farmacoresistenza), perché questo produce effetti positivi non solo in termini di outcome post-chirurgico (con percentuale altissima di pazienti liberi da crisi), ma anche di performance cognitive con significativa influenza positiva sulla qualità della vita.

**Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "Claudio Munari"**

Piazza Ospedale Maggiore, 3 – 20162 – Milano – Italy

Tel: (+39) 02 64442867 - Fax: (+39) 02 64442868

**RENDICONTAZIONE ECONOMICA 31.03.2023 (fine progetto)**

**Budget iniziale**

	<b>Costo totale</b>	<b>Quota richiesta a Fondazione LICE</b>	<b>Quota co-finanziata</b>	<b>Ente co-finanziatore</b>
Personale di ricerca	30.000	30.000	0	0
Attrezzature	0	0	0	0
Materiale di consumo	1.500	1.500	0	0
Servizi informatici	0	0	0	0
Partecipazione a congressi e collaborazioni (max 10%)	2.500	2.500	0	0
Costi di pubblicazione	2.000	2.000	0	0
Overheads (max 10%)	4.000	4.000	0	0

**Budget finale**

-30.000 euro per contratto libero professionale per Specialista Neurologo

-273 euro per costi di pubblicazione

- È stata poi chiesta una rimodulazione del budget a favore della voce "personale di ricerca", approvata dalla Fondazione LICE in data 23.06.2022.

-Pertanto i rimanenti 9.727 sono stati utilizzati per contratto libero professionale per Specialista Psicologo

Dr. Veronica Pelliccia

## BIBLIOGRAFIA

- Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol.* 2014 Nov;13(11):1114-1126
- Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, Pfäfflin M, Elger C, Widman G, Schramm J, Becker A, Braun KP, Leijten F, Baayen JC, Aronica E, Chassoux F, Hamer H, Stefan H, Rössler K, Thom M, Walker MC, Sisodiya SM, Duncan JS, McEvoy AW, Pieper T, Holthausen H, Kudernatsch M, Meencke HJ, Kahane P, Schulze-Bonhage A, Zentner J, Heiland DH, Urbach H, Steinhoff BJ, Bast T, Tassi L, Lo Russo G, Özkara C, Oz B, Krsek P, Vogelgesang S, Runge U, Lerche H, Weber Y, Honavar M, Pimentel J, Arzimanoglou A, Ulate-Campos A, Noachtar S, Hartl E, Schijns O, Guerrini R, Barba C, Jacques TS, Cross JH, Feucht M, Mühlebner A, Grunwald T, Trinka E, Winkler PA, Gil-Nagel A, Toledano Delgado R, Mayer T, Lutz M, Zountsas B, Garganis K, Rosenow F, Hermsen A, von Oertzen TJ, Diepgen TL, Avanzini G; EEBB Consortium. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1648-1656
- Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, Sartori I, Mai R, Cossu M, Tassi L. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *J Neurosurg.* 2017 Nov;127(5):1147-1152
- Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, Giovannelli G, Mai R, Cossu M, Tassi L. Early epilepsy surgery for non drug-resistant patients. *Epilepsy Behav Rep.* 2022 Apr 21;19:100542.
- Apolone, G., & Mosconi, P. (1996). *Come usare il questionario sullo stato di salute SF-36* (versione italiana). Progetto IQOLA. Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri".
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4: 561-571.
- Beghi, E., Niero, M. & Roncolato, M. (2005). Validity and reliability of the Italian version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31). *Seizure*, 17: 452-458.
- Ghisi. M., Flebus, G.B., Montano, A., Sanavio & E., Sica, C. Beck Depression inventory-II. Italian edition. Firenze: Giunti Editore; 2006.
- Spielberg, C.D., Gorsuch, R.L., & Lushene, R.E. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y)*. Palo Alto: Cardiff: Consulting Psychologist Press.
- WHOQOL, The World health organization quality of life assessment. (1995). *Social science and medicine*, 41, 1405.