

Primo corso di perfezionamento:  
**Neurologia Cognitiva**

ISOLA SAN SERVOLO - VENEZIA

**27/28**  
Aprile 2018



# EPILESSIA E TUMORI CEREBRALI

## *Epidemiologia*

Marina Casazza , UOC Neurofisiopatologia



Fondazione I.R.C.C.S.  
Istituto Neurologico Carlo Besta

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

**Seizures occur in patients with brain tumors.**

**....how often and in what oncologic circumstances, however, have not been clearly delineated**

**Brain Tumor-Related Epilepsy: a Current Review of the Etiologic Basis and Diagnostic and Treatment Approaches**  
**Jeffrey M. Politsky, Curr Neurol Neurosci Rep (2017) 17: 70**



**Seizures that occur consequent to brain tumors account for approximately 5% of new-onset seizures and more than 10% of lesional focal epilepsy**

The descriptive epidemiology of epilepsy—a review.  
Banerjee P, Filippi D, Hauser W. *Epilepsy Res.* 2009;85:31–45.



# Epidemiologia

<b>Picco di incidenza:</b>	<b>35-55 anni</b>
<b>Crisi all'esordio</b>	<b>20-40%</b>
<b>Crisi postoperatorie precoci</b>	<b>10-15%</b>
<b>Crisi postoperatorie tardive</b>	<b>20-50%</b>



**TUMORE**



**CRISI ALL'ESORDIO**



**INTERVENTO**



**CRISI PRECOCI**

(spesso sintomatiche di ematoma, o di livelli inadeguati di AEDs)

**CRISI TARDIVE**

(spesso sintomatiche di ricorrenza del tumore, o di sanguinamento)

# Incidenza dell'epilessia nei tumori cerebrali

- Variabile: dal 20 al 100%
- In rapporto con :
  - istologia* del tumore
  - sede* del tumore (corticale o sottocorticale)
  - localizzazione*



# Incidenza dell'epilessia in rapporto con l'istologia

Istologia	Incidenza totale crisi
Astrocitoma	50-81 %
Oligodendroglioma	46-78 %
Astrocitoma anaplastico	22 to 62%
Glioblastoma	
Linfoma cerebrale	10-15%
Meningioma	25%
Metastasi	15-20%
Ganglioglioma	80-90%
DNET	90-100%

Sistema Socio Sanitario



Fondazione I.R.C.C.S.  
Istituto Neurologico Carlo Besta



Regione  
Lombardia

## **Incidenza dell'epilessia in rapporto con la sede**

**La frequenza di crisi nei tumori corticali è intorno al 56% in quelli sottocorticali del 15%**





## Incidenza dell'epilessia in rapporto con la **localizzazione**

Lobo	Incidenza crisi alla presentazione	Incidenza <b>totale</b> crisi
Frontale	45%	<b>52%</b>
Temporale	42%	<b>42%</b>
Parietale	41%	<b>35%</b>
Occipitale	14%	<b>43%</b>

# Tumori cerebrali di basso grado (1)

**DNET:** epilessia nel 100% dei casi  
in genere unico sintomo  
quasi sempre farmacoresistente  
spesso associata a displasie della corteccia  
circostante

**Gangliogliomi e astrocitomi di basso grado:**  
epilessia nel 75-90% dei casi  
elevata farmacoresistenza



**Long-term epilepsy-associated tumors (LEATs) typically present in young patients with seizures. Imaging shows cortically based, well-circumscribed lesions, often in the temporal lobe, with no evidence of diffuse infiltration.**

**Glioneuronal tumors have the highest seizure rate, most likely due to hyperexcitable regions of dysplastic neurons.**

Tumors in Epilepsy

Mark Nowell, MBBS, MA, MRCS1,2,3 Anna Miserocchi, MD1,2,3

Semin Neurol 2015;35:209–217.

Sistema Socio Sanitario

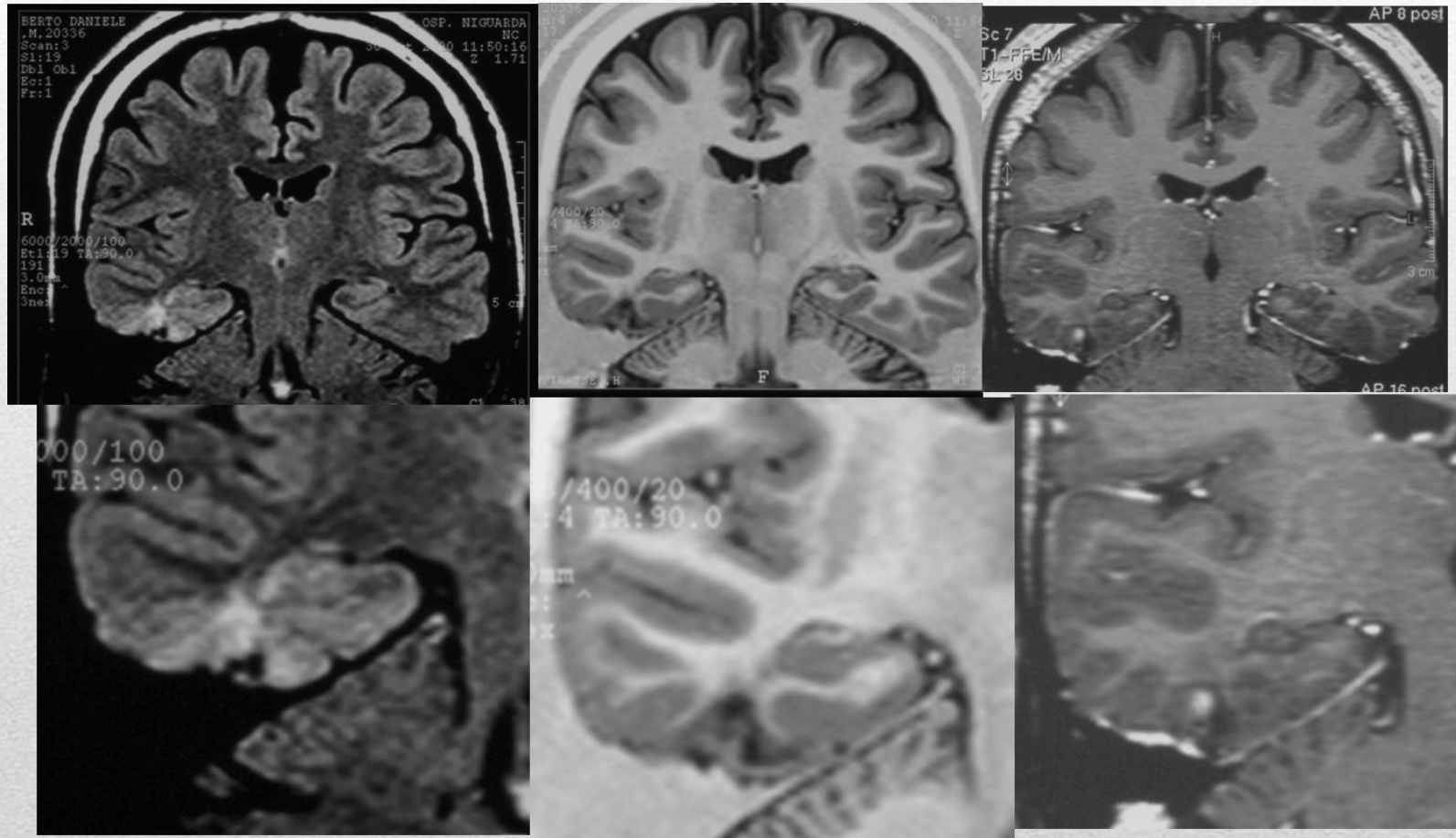


Fondazione I.R.C.C.S.  
Istituto Neurologico Carlo Besta



Regione  
Lombardia

# Ganglioglioma temporale destro, con calcificazioni e presa di contrasto



Sistema Socio Sanitario



Fondazione I.R.C.C.S.  
Istituto Neurologico Carlo Besta



Regione  
Lombardia

**The ILAE classification of focal cortical dysplasia includes type IIIb, where cortical lamination abnormalities lie concurrent to a tumor.**

**Most commonly this occurs with LEATs, although they can also occur with low-grade gliomas.**

**Surgery on dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNETs) gives an average seizure freedom of 88% at 5 years (range 58–90%).**

**Surgery on gangliogliomas gives seizure freedom in 79% at 5 years (range 45–100%).**

**Tumors in Epilepsy**

**Mark Nowell, MBBS, MA, MRCS1,2,3 Anna Miserocchi, MD1,2,3**

**Semin Neurol 2015;35:209–217.**

Sistema Socio Sanitario



Fondazione I.R.C.C.S.  
Istituto Neurologico Carlo Besta



Regione  
Lombardia

**The priorities of surgical treatment should be to improve seizure control, but not at the expense of creating a neurologic deficit. The onco-epilepsy balance in this group should therefore be heavily biased in favor of curing the epilepsy.**

**The treatment challenge in these cases is to determine whether the epileptogenic zone arises from the tumor or the peri-tumoral dysplasia.**

Tumors in Epilepsy

Mark Nowell, MBBS, MA, MRCS<sup>1,2,3</sup> Anna Miserocchi, MD<sup>1,2,3</sup>

Semin Neurol 2015;35:209–217.

Sistema Socio Sanitario



Fondazione I.R.C.C.S.  
Istituto Neurologico Carlo Besta



Regione  
Lombardia

# STRATEGIA CHIRURGICA

In molti casi è consigliabile uno **studio prechirurgico**: EEG, RM, fRM, PET, tests neuropsicologici.

Se i dati strumentali concordano: **lesionectomia**, anche senza registrazione delle crisi.

In caso di mancata/dubbia concordanza: **registrazione video-EEG** delle crisi, perché il focolaio epilettogeno può non coincidere con il tumore e può essere necessaria **cortectomia associata**.



## TUMORI CEREBRALI DI BASSO GRADO (2)

Secondo la WHO sono i tumori di grado II: astrocitomi (crisi nel 50-81 %), oligodendrogliomi (crisi nel 46-78%), oligoastrocitomi.

Sono tumori a lenta crescita, infiltranti, che vanno però quasi inevitabilmente verso una trasformazione maligna di grado III-IV.

L'estensione della resezione è un fattore determinante per la sopravvivenza, se l'asportazione del tessuto tumorale supera il 70 %, la prognosi migliora nettamente.





# **Tumori cerebrali di alto grado (glioblastomi, astrocitomi anaplasici)**

Incidenza dell'epilessia compresa tra 20 e 60%.  
Il trattamento chirurgico è difficilmente risolutivo.  
La terapia antiepilettica deve tener conto delle  
terapie associate (chemioterapia, corticosteroidi).  
Spesso le crisi sono farmacoresistenti.



**Common malignant tumors comprise the WHO grade III and IV glial tumors, and include anaplastic astrocytoma, anaplastic oligodendroglioma, anaplastic oligoastrocytoma, and glioblastoma multiforme (GBM).**

**These tumors are considered to be less epileptogenic than the LEATs and low-grade gliomas, with reported seizure rates of 22 to 62%.**

**Like low-grade gliomas, these tumors also infiltrate along white matter tracts, but they are far more aggressive, causing localized tissue destruction, ischemia, and necrosis.**

Tumors in Epilepsy

Mark Nowell, MBBS, MA, MRCS1,2,3 Anna Miserocchi, MD1,2,3

Semin Neurol 2015;35:209–217.

Sistema Socio Sanitario



Fondazione I.R.C.C.S.  
Istituto Neurologico Carlo Besta



Regione  
Lombardia

The prognosis for seizure freedom in patients with high grade glioma is less good because the pathology is destructive and widespread in the brain.

Seizure control is rarely the key issue. Treatment aims for these patients is to prolong survival and maintain quality of life.

The optimum treatment is surgical resection followed by adjuvant chemoradiotherapy.

However, the potential to improve seizure control should be factored into the decision to perform a radical tumor resection.

Tumors in Epilepsy

Mark Nowell, MBBS, MA, MRCS1,2,3 Anna Miserocchi, MD1,2,3

Semin Neurol 2015;35:209–217.

Sistema Socio Sanitario



Fondazione I.R.C.C.S.  
Istituto Neurologico Carlo Besta



Regione  
Lombardia

# Meningiomi

**Epilessia è sintomo d'esordio nel 27 % dei casi.**

**Nel 63 % circa guarisce con intervento.**

**Il 20 % circa dei pazienti senza crisi preoperatorie le sviluppa in seguito, specie nelle prime 48 ore.**

**Nel 75% dei casi si ha un completo controllo con la terapia medica, analoga a quella impiegata nelle altre epilessie focali.**



**Perché i tumori cerebrali sono  
epilettogeni ?**

**Perché alcuni lo sono più di altri ?**

---

Sistema Socio Sanitario



Fondazione I.R.C.C.S.  
Istituto Neurologico Carlo Besta



Regione  
Lombardia

Historically, mechanistic theories to explain tumor-related seizures have included architectural distortion of surrounding cortex, due to the tumor itself or peri-tumoral edema, vascular compression, and cerebral ischemia, or even intracerebral hemorrhage creating mass effect or cortical irritation due to iron deposition peri-tumoral tissue tends to demonstrate greater irritability than tumor tissue.

Shamji M, Fric-Shamji E, Benoit B. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral change. *Neurosurg Rev.* 2009;32:275–85.



# Fisiopatologia dell'epilessia nei tumori cerebrali (1)

## Multifattoriale.

- 1) Modificazioni morfologiche del tessuto peritumorale, con riduzione delle sinapsi inibitorie ed aumento di quelle eccitatorie dei neuroni piramidali.
- 2) Modificazioni del ph peritumorale, lievemente alcalino, con conseguenti alterazioni dei canali  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$ , e aumento dell'eccitabilità.
- 3) Modificazioni dei livelli di ioni extracellulari, fra i quali aumento  $\text{Fe}^{+++}$  da sanguinamento e predisposizione alle crisi.

# Fisiopatologia dell'epilessia nei tumori cerebrali (2)

- 4) Modificazioni degli amino acidi nel tessuto peritumorale, con aumento ad esempio, di poliamine che inducono attività epilettiforme.
- 5) Alterazioni dei recettori NMDA glutaminergici: riduzione del  $Mg^{++}$  extracellulare, tipica del tessuto peritumorale, con induzione di un aumento dell'attività oscillatoria NMDA mediata, possibile origine di attività epilettiforme.
- 6) Modificazioni enzimatiche peritumorali: aumenti di enzimi e proteine nel tessuto peritumorale con conseguenti alterazioni dell'eccitabilità cellulare.



# Fisiopatologia dell'epilessia nei tumori cerebrali (3)

- 7) Modificazioni delle citochine peritumorali con effetto modulatore, e conseguente rottura dell'equilibrio fra quelle eccitatorie e quelle inibitorie.
- 8) Modificazioni delle comunicazioni giunzionali, che risulterebbero up-regolate.

# Fisiopatologia dell'epilessia nei tumori cerebrali (4)

Tutti questi fattori sono legati e modulati fra loro.

Il loro **peso** è **diverso**, a **seconda della natura** assiale o extra assiale **del tumore**, quindi dell'effetto prevalentemente compressivo o infiltrante.

Il risultato è comunque quello di **un'epilessia ad esordio focale**, ma frequentemente con crisi secondariamente generalizzate, **spesso farmacoresistente**, che rende necessario il trattamento farmacologico.

# Meccanismi fisiopatologici più rilevanti

Nei **LEATs** vi è un **effetto diretto**, legato all'**ipereccitabilità** di neuroni displasici con upregulation delle gap junctions.

Nei **gliomi di alto grado**, o comunque infiltranti, l'**epilessia** nasce **dalla corteccia peritumorale**, come dimostrato da MEG, EEG, StereoEEG.

Uno dei meccanismi ritenuti più rilevanti nell'epilettogenesi è **l'effetto eccitotossico del glutammato**, che porta alla morte dei neuroni peritumorali, favorendo l'epilettogenesi

I livelli intra ed extracellulari del glu sono controllati da numerosi meccanismi, tra cui l'enzima glutamminosintetasi, che converte glu+ammonio in glutammina.

Nelle **cellule neoplastiche** dei GBM il **deficit di glutamminosintetasi** con conseguente aumento di glu, si associa alla presenza di **epilessia**.

Sono in corso ricerche per identificare biomarkers che predispongano non solo ai tumori cerebrali, ma anche all'epilessia associata. Ne sono già stati identificati diversi tra cui l'evidenza più forte dimostra un **link con** O6-methylguanine DNAmethyltransferase (**MGMT**), matrix metalloproteinases (**MMPs**), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), isocitrate dehydrogenase (**IDH**), e adenosine kinase (**ADK**).

Le matrix metalloproteinases (**MMPs**) sono enzimi i cui livelli sono risultati **augmentati in alcuni stati di male** e in modelli di epilessia animale. Gli stessi enzimi giocano un **ruolo importante nell'infiltrazione tumorale**. E' stata dimostrata una ridotta sopravvivenza in pazienti con tumori contenenti MMP-9 .

**Mutazioni delle IDH** sono state dimostrate avere un legame con **l'epilessia dei tumori cerebrali di basso grado o GBM secondari**. Come questo enzima mutato agisca nelle epilessie tumorali non è noto.

Sembra che determini la sintesi di 2-idrossiglutarato, che mimerebbe l'effetto di una overexpression del glu. **L'espressività** dell'enzima mutato è **significativamente più alta in pazienti con tumori ed epilessia, rispetto a quelli senza**.

Un'augmentata produzione di adenosine kinase (**ADK**) determina una riduzione di adenosina extracellulare, con conseguente perdita della sua azione neuromodulatrice inibitoria .

E' stata dimostrata un' **augmentata espressività di ADK** nelle regioni peritumorali di **pazienti con epilessia e gliomi**, soprattutto di alto grado.

**Normal functional connectivity and network topology is disrupted in patients with brain tumors** as well as epilepsy.

In brain tumor patients, there is an **increase in low frequency** (theta range) **connectivity** along with **disruption of the small-world network** that has been shown to be present diffusely, well beyond the location of the tumor.

Patients with epilepsy have also been shown to have similar alterations.

Tumor resection is associated with a decrease in abnormal theta range connectivity and fewer seizures

It is thus reasonable to assert, as has been reported, that **brain tumors and epilepsy share a commonality with regard to changes in both functional connectivity** especially in the low (theta) frequency range **and network topology** characterized by a loss of small-world network functionality.

Jeffrey M. Politsky

Brain Tumor-Related Epilepsy: a Current Review of the Etiologic

Basis and Diagnostic and Treatment Approaches

Curr Neurol Neurosci Rep (2017) 17: 70

Sistema Socio Sanitario



Fondazione I.R.C.C.S.  
Istituto Neurologico Carlo Besta



Regione  
Lombardia