

**Azienda Ospedaliero - Universitaria "A. Meyer"**  
**UOC Neurologia Pediatrica - Università degli Studi di Firenze**

Direttore Prof. Renzo Guerrini  
Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze  
Tel. +39 055 5662835/2834

Firenze, 17/12/2019

**BANDO 2019 FONDAZIONE EPILESSIA LICE**  
**Rendicontazione scientifica finale redatta dalla dott.ssa Carmen Barba**

• TITOLO DEL PROGETTO

Studio dei predittori di outcome epilettologico e cognitivo dopo chirurgia dell'epilessia del lobo temporale in età pediatrica ed adulta: implicazioni per la strategia chirurgica.

• RESPONSABILE: dott.ssa Carmen Barba, Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer-Università di Firenze, Firenze

OBIETTIVI del progetto

**Obiettivo primario:** confrontare l'outcome epilettologico e cognitivo post-operatorio ed i relativi predittori in due popolazioni di pazienti: bambini (<16 anni all'intervento) ed adulti (≥16 anni all'intervento) sottoposti a chirurgia dell'epilessia del lobo temporale in otto centri di chirurgia dell'epilessia italiani.

**Obiettivo secondario:** definire eventuali differenze nell'outcome epilettologico post-operatorio e relativi predittori delle due varianti istologiche: FCD IIIa vs sclerosi ippocampale isolata nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia del lobo temporale in otto centri di chirurgia dell'epilessia italiani e definire se la presenza di displasia si associ ad uno specifico pattern anatomo-elettro-clinico.

SINOSI delle attività svolte nei 12 mesi del progetto

Durante i primi 6 mesi del progetto, abbiamo orientato l'analisi dei dati alla realizzazione dell'Obiettivo primario. Durante gli ultimi 6 mesi del progetto, abbiamo completato l'analisi dei dati sia relativamente all'Obiettivo primario che all'Obiettivo secondario.

In particolare, sono stati rispettati gli obblighi previsti nei 12 mesi del progetto relativamente a procedure amministrative, raccolta dati e disseminazione come segue:

- Il progetto è stato approvato dal Comitato Etico pediatrico della Regione Toscana in data 09/04/2019 con provvedimento autorizzativo del 15/04/2019.
- E' stato completato l'accordo di collaborazione con il Centro Claudio Munari dell'Ospedale Niguarda di Milano in data 12/08/2019.
- I dati conclusivi relativi all'Obiettivo primario sono stati anticipati ai collaboratori allo studio in data 26 Ottobre 2019 durante un incontro della Commissione Chirurgia della LICE presso l'AOU Meyer, Firenze.
- E' stato presentato dalla dott.ssa Carmen Barba un poster dal titolo: 'Predictors of seizure outcome after temporal lobe epilepsy (TLE) surgery in children versus adults: a multicenter study' presso il meeting dell'AES di Baltimora, USA in data 07/12/2019.
- Un primo articolo relativamente all'Obiettivo secondario è in corso di sottomissione a Neurosurgery.
- Un secondo articolo relativamente all'Obiettivo primario è in preparazione.

**RISULTATI CONCLUSIVI: OBIETTIVO PRIMARIO**

**Azienda Ospedaliero - Universitaria "A. Meyer"**  
**UOC Neurologia Pediatrica - Università degli Studi di Firenze**

Direttore Prof. Renzo Guerrini  
Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze  
Tel. +39 055 5662835/2834

**a. Risultati dell'analisi descrittiva**

Abbiamo raccolto i dati di 511 pazienti da 8 centri di chirurgia Italiani: 114 bambini (22.3%) and 397 adulti; 248 donne (47.5%). L'età media all'esordio crisi era  $5.1 \pm 4.5$  aa, nei bambini e  $16.5 \pm 1.3$  aa, negli adulti. L'età media alla chirurgia era:  $9.1 \pm 4.5$  aa nei bambini e  $34.9 \pm 11.1$  anni negli adulti. La durata media di epilessia era  $9.2 \pm 10.2$  aa nei bambini e  $16.3 \pm 12.4$  aa negli adulti. La durata del FU era di  $46 \pm 19$  mesi.

L'outcome epilettologico 2 anni dopo la chirurgia era il seguente:

351 pazienti (68.7%) in classe Engel Ia → bambini 78.07%, adulti 66%

424 pazienti (83%) in classe Engel I → bambini 85%, adulti 82.1%

L'outcome epilettologico all'ultimo FU era il seguente

319 pazienti (63%) classe Engel Ia → bambini 73.68%, adulti 59.80%

415 pazienti (81%) classe Engel I → bambini 80.7%, adulti 81.2 %

Inoltre, 140 pazienti (27.4%) avevano sospeso i farmaci all'ultimo FU; precisamente il 51.3%, dei bambini ed il 20.6% degli adulti.

**b. Variabili con distribuzione significativamente diversa tra adulti e bambini**

- Centro, ( $p < 0.0001$ )
- Antecedenti, ( $p = 0.030$ )
- Frequenza crisi e stati di male (maggiore nei bambini, ( $p < 0.0001$  e  $p: 0.01$ , rispettivamente))
- Frequenza crisi generalizzate (maggiore negli adulti, ( $p < 0.0001$ ))
- Età di esordio crisi (maggiore negli adulti, ( $p < 0.0001$ ))
- EEG critico preoperatorio (più frequentemente T negli adulti,  $p = 0.009$ )
- Presenza di anomalie strutturali aggiuntive alla RM, oltre alla HS (più frequente nei bambini,  $p: 0.042$ )
- Alterazioni preoperatorie della memoria visuospatiale e verbale (più frequenti negli adulti  $p < 0.0001$  e  $p: 0.011$ , rispettivamente)
- Tipo di chirurgia (più frequenti lesionectomie e lobectomie temporali estese nei bambini, più frequente la lobectomia temporale anteriore negli adulti,  $p: 0.001$ )
- Istologia (più frequenti HS e FCDIIIa negli adulti, più frequenti tumori nei bambini,  $p < 0.0001$ )
- EEG intercritico post-operatorio: più spesso anormale negli adulti ( $p < 0.0001$ )
- Completezza della resezione delle alterazioni strutturali del lobo temporale alla RM oltre che HS (più frequenti bambini,  $p: 0.00$ )
- Complicazioni che richiedono reintervento (più frequenti nei bambini,  $p < 0.0001$ ),
- Classe di Engel class Ia (più frequente nei bambini sia a 2 anni dopo la chirurgia,  $p = 0.004$ , che all'ultimo FU  $p = 0.001$ )
- Memoria verbale e visuospatiale all'ultimo FU (più compromesse negli adulti,  $p < 0.0001$  e  $p: 0.002$  rispettivamente)
- Sospensione farmaci dopo chirurgia (più frequente nei bambini  $p < 0.0001$ )

**c. Risultati della analisi di regressione multivariata multilivello: predittori di outcome epilettologico e cognitivo**

1. OUTCOME EPILETTOLOGICO 2 ANNI DOPO CHIRURGIA

1.1. Popolazione pediatrica (< 16 anni di età all'intervento)

**Azienda Ospedaliero - Universitaria "A. Meyer"**  
**UOC Neurologia Pediatrica - Università degli Studi di Firenze**

Direttore Prof. Renzo Guerrini  
Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze  
Tel. +39 055 5662835/2834

1.1.1. Predittori di classe Ia di Engel

Complicazioni che richiedono reintervento (p: 0.012)  
Resezione completa delle anomalie strutturali extra HS (p: <0.0001)

1.1.2. Predittori di classe I di Engel

EEG postoperatorio normale (p:0.007)  
Non necessità di S EEG o grid (p:0.024)

1.2. Popolazione adulta (>16 anni di età all'intervento)

1.2.1. Predittori di classe Ia di Engel

EEG postoperatorio normale (p:0.007)

1.2.2. Predittori di classe I di Engel

Crisi generalizzate (p:0.031)  
EEG preoperatorio (anomalie T, p:0.026)  
Presunta zona epilettogena ( bitemporale, p:0.008)  
EEG postoperatorio (p <0.0001)

**2. OUTCOME EPILETTOLOGICO ALL'ULTIMO FU**

**2.1. Popolazione pediatrica (< 16 anni di età all'intervento)**

2.1.1. Predittori di classe Ia di Engel

Frequenza stato di male epilettico (p=0.005)  
Non uso di indagini invasive (p:0.020)  
Tipo intervento (lobectomia T ant., p: 0.026)  
Resezione completa delle anomalie strutturali extra HS (p: <0.0001)

2.1.2. Predittori di classe I di Engel

Frequenza stato di male epilettico (p=0.020)  
EEG postoperatorio normale (p:0.028)  
Non necessità di S EEG o grid (p:0.002)

2.1.3. Predittori di sospensione di farmaci antiepilettici

EEG preoperatorio (anomalie T, p:0.023)  
EEG postoperatorio (p:0.010)  
Resezione completa delle anomalie strutturali extra HS (p:0.002)  
Durata FU (p:0.001)

**2.2. Popolazione adulta (> 16 anni di età all'intervento)**

2.2.1. Predittori di classe Ia di Engel

EEG postoperatorio normale (p:0.001)  
Non necessità di S EEG o grid (p:0.014)  
Durata FU (p:0.008)

2.2.2. Predittori di classe I di Engel

EEG postoperatorio (p:0.001)

**Azienda Ospedaliero - Universitaria "A. Meyer"**  
**UOC Neurologia Pediatrica - Università degli Studi di Firenze**

Direttore Prof. Renzo Guerrini  
Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze  
Tel. +39 055 5662835/2834

Non necessità di SEEG o grid (p:0.016)

2.2.3. Predittori di sospensione di farmaci antiepilettici

EEG postoperatorio (p:0.032)

Età alla chirurgia (p <0.0001)

Durata FU ((p <0.0001)

Tipo di chirurgia (lobectomia temporale anteriore, p:0.016 e lesionectomia, p:0.009)

**3. OUTCOME COGNITIVO ALL'ULTIMO FU**

3.1. Predittori memoria verbale postoperatoria

Memoria verbale preoperatoria ( adulti, p<0.0001; bambini, p:0.011)

Lato operato sede di dominanza emisferica (adulti, p:0.025)

3.2. Predittori memoria visuospatiale postoperatoria

Memoria visuospatiale preoperatoria (adulti, p <0.0001; bambini, p:0.007)

3.3. Predittori linguaggio postoperatoria

Linguaggio preoperatorio (adulti, p <0.0001; bambini, p:0.018)

Completezza della resezione di anomalie strutturali del lobo temporale altre che HS (adulti, p:0.022)

**Conclusioni**

- La popolazione dei pazienti pediatrici candidati alla chirurgia della epilessia del lobo temporale presenta numerose caratteristiche cliniche significativamente differenti dalla popolazione adulta sia in termini di variabili preoperatorie che postoperatorie.
- La probabilità di raggiungere la completa libertà da crisi (classe Ia di Engel) appare significativamente superiore e più stabile nei bambini. Invece, non si evidenziano differenze significative per la classe I di Engel.
- Di conseguenza, la sospensione dei farmaci è più frequente nei bambini, ma con follow-up lunghi. Da questo punto di vista, l'EEG postoperatorio si conferma, come nei risultati preliminari, un importante predittore di outcome e dovrebbe essere utilizzato nel processo decisionale relativo alla sospensione dei farmaci antiepilettici.
- I predittori di outcome epilettologico sono diversi tra bambini ed adulti e risentono delle differenze nelle variabili pre e postoperatorie. Invece, i predittori di outcome cognitivo sono simili e dipendono dalle performance cognitive preoperatorie.

**RISULTATI CONCLUSIVI: OBIETTIVO SECONDARIO**

**a. Risultati dell'analisi descrittiva**

Dalla coorte originale di 511 pazienti ( vedi obiettivo primario), sono stati studiati retrospettivamente i dati anonimizzati di 220 pazienti (115 donne) con epilessia correlata a HS operati in cinque centri di chirurgia epilessia italiana, con follow-up di almeno 24 mesi. L'età media all'esordio delle crisi era 10 anni e l'età media alla chirurgia era 34 anni, con una durata media di malattia di 19 anni. Solo 26 (12%) pazienti avevano una età all'intervento < 16 anni. La frequenza delle crisi era settimanale nella maggioranza dei pazienti con possibilità di generalizzazione in circa la metà. Le indagini invasive sono state effettuate in 19 (9%) pazienti. La RM encefalo ha mostrato una sclerosi dell'ippocampo in 184 pazienti (83.6%), blurring del lobo temporale in 87 casi (40%), atrofia del lobo temporale in 93

**Azienda Ospedaliero - Universitaria "A. Meyer"**  
**UOC Neurologia Pediatrica - Università degli Studi di Firenze**

Direttore Prof. Renzo Guerrini  
Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze  
Tel. +39 055 5662835/2834

(42%), altre anomalie in 36 (16%). E' stata effettuata una lobectomia temporale mesio-anteriore in 197 pazienti (89.5%); una lobectomia temporale estesa in 23 (10.5%).L'esame istologico ha individuato 155 pazienti con sclerosi ippocampale isolata (70.5%)e 65 pazienti con FCDIIIa, con distribuzione diversa tra i centri,

All'ultimo controllo postoperatorio disponibile (FU: intervallo 24-95 mesi, mediana 47 mesi), 182 (82,7%) pazienti sono stati classificati come in Classe I di Engel e 142 (64,5%) come in Classe Ia di Engel.

**b. Risultati dell'analisi multivariata**

All'analisi multivariata, l'estensione della resezione neocorticale e l'EEG postoperatorio sono risultati significativamente associati alla Classe I di Engel, mentre la durata del follow-up è risultato avere un impatto significativo sull'esito di Classe Ia nell'intera coorte e in pazienti con HS isolata (iHS), ma non nel gruppo FCD IIIa. Non sono emerse differenze nel profilo anatomico-elettro-clinico e nei risultati chirurgici tra i pazienti con FCD IIIa e quelli con HS isolata.

**c. Conclusioni**

L'estensione della resezione neocorticale, l'EEG postoperatorio (per la Classe I di Engel) e la durata del follow-up (per la Classe Ia di Engel) appaiono come predittori indipendenti dell'outcome epilettologico nella nostra coorte di pazienti con epilessia del lobo temporale correlata a sclerosi ippocampale. Non è emerso un profilo anatomico-elettro-clinico distinto per i pazienti con FCD IIIa, a sottolineare una limitata rilevanza clinica della FCD IIIa nell'epilessia correlata a sclerosi dell'ippocampo.