

Fondazione LICE - Progetto di Ricerca Clinica

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

Sinossi

La Chirurgia dell'Epilessia rappresenta un'opzione terapeutica consigliata e perseguita solo quando la terapia antiepilettica non è in grado di controllare le crisi del paziente. L'epilettologo valuta insieme al paziente l'ipotesi chirurgica ed invia ad un Centro di III livello per la Chirurgia dell'Epilessia, dove viene stabilita l'indicazione a proseguire e predisposto l'iter prechirurgico individualizzato, finalizzato alla ricerca della Zona Epilettogena, la regione corticale responsabile delle crisi. Dai dati presenti in letteratura, è noto che sono indicatori predittivi di outcome post-chirurgico favorevole la presenza di specifiche lesioni sulla RM encefalo (sclerosi ippocampale (HS), displasia focale corticale di tipo II (FCD II), lesioni tumorali benigne di basso grado (TUM), come Disembrioneuroepiteliomi e Gangliogliomi), e soprattutto la breve durata di malattia. Allo stesso modo è noto l'impatto negativo delle crisi e della terapia farmacologica sull'aspetto cognitivo, ma anche sociale, lavorativo e scolastico dei pazienti, ancora di più in relazione alla durata di malattia.

In pazienti con epilessia focale sintomatica di una ben definita e delimitata lesione alla RM encefalo, con crisi semeiologicamente congrue e storia clinica e dati EEG compatibili con la natura e la sede della lesione, è possibile, al momento della prima valutazione ambulatoriale, definire una indicazione all'intervento chirurgico, senza necessità di altre indagini neurofisiologiche.

Appare quindi estremamente importante valutare l'efficacia di una chirurgia dell'epilessia precoce, proposta ed effettuata in assenza di farmacoresistenza, se possibile al momento della definizione della diagnosi e della natura della lesione anatomica sottostante, e determinare quanto questo possa incidere non solo sull'outcome post-chirurgico epilettologico, ma anche cognitivo, sociale e relazionale.

Lo studio metterà a confronto tre popolazioni di pazienti:

- 1-pazienti non farmacoresistenti sottoposti a intervento chirurgico entro tre mesi dalla prima valutazione chirurgica;
- 2-pazienti già farmacoresistenti (secondo definizione ILAE) sottoposti a intervento chirurgico;
- 3-pazienti farmacoresistenti in terapia farmacologica (in attesa di eseguire l'intervento chirurgico presso il nostro Centro, attesa prevista 18-24 mesi).

Saranno selezionati solo pazienti con un'epilessia focale sintomatica di sclerosi ippocampale, displasia focale corticale di tipo II o lesione tumorale di basso grado (ganglioglioma o DNET); la diagnosi neuroradiologica sarà stabilita da due neuroradiologi esperti. In caso di mancato accordo il paziente non verrà inserito nello studio.

All'ingresso nello studio, i pazienti saranno valutati dal punto di vista clinico, neuroradiologico, neurofisiologico, neuropsicologico e tramite scale di valutazione per la qualità di vita e l'impatto della patologia sulle comuni attività della vita quotidiana.

I pazienti verranno valutati poi (Gruppo 1 e 2):

- 6 mesi dopo l'intervento con valutazione clinica, EEG, RM encefalo, esami ematici, scale di valutazione della qualità di vita;
- 12 mesi dopo l'intervento con valutazione clinica, esami ematici, Test neuropsicologici, scale di valutazione della qualità di vita.

I pazienti del Gruppo 3 verranno invece valutati come segue:

- tramite contatto telefonico o mail ogni tre mesi dall'ingresso nello studio, con esami ematici e diario delle crisi
- a 6 mesi con valutazione clinica, esami ematici, scale di valutazione della qualità di vita;
- a 12 mesi con RM encefalo (solo per pazienti con patologia tumorale), esami ematici, valutazione clinica, scale di valutazione della qualità di vita.

Il confronto dei dati ottenuti nei tre Gruppi di pazienti e ai diversi follow-up potrà dare indicazioni sulla maggiore efficacia della chirurgia dell'epilessia quando proposta precocemente.

Se si confermasse una maggiore efficacia della chirurgia dell'epilessia eseguita precocemente, si avrebbe un potenziale e significativo impatto sulla vita dei pazienti con epilessia focale sintomatica, aprendosi nuove prospettive per l'indicazione condivisa alla chirurgia dell'epilessia.

Parole chiave

Chirurgia Epilessia

Epilessia focale sintomatica

Farmacoresistenza

Outcome post-chirurgico

Razionale

La Chirurgia dell'epilessia è per definizione indicata nei pazienti con epilessia focale farmaco-resistente (Wiebe et al., 2001), indipendentemente dalla presenza o meno di una lesione alla RM encefalo e dall'eziologia sottostante. I pazienti che intraprendono l'iter prechirurgico possono essere indirizzati direttamente all'intervento, senza necessità di altre indagini neurofisiologiche (Video-EEG o Stereo-EEG), quando i dati anatomici, clinici ed EEG sono concordanti tra loro. Questo avviene in circa il 25% dei pazienti che afferiscono al nostro Centro. Negli altri pazienti, in cui è presente una discordanza anatomo-elettro-clinica, viene valutata la necessità di ulteriori indagini.

Nel Centro, i pazienti con epilessia focale sintomatica hanno globalmente una percentuale di guarigione di circa il 70% (la percentuale è maggiore in alcuni casi, ad esempio nelle epilessie temporali o in presenza di una displasia focale corticale di tipo II, (Tassi et al., 2009; Tassi et al., 2012)), dati confermati anche dalla letteratura (Chang et al., 2011; Blümcke et al., 2017), a fronte di un rischio di complicanze di circa l'1%, maggiore solo in caso di localizzazioni estremamente vicine ad aree altamente funzionali (d'Orio et al., 2017; d'Orio et al., 2019).

La più recente definizione di farmaco-resistenza da parte dell'International League Against Epilepsy considera sufficiente l'inefficacia di due farmaci antiepilettici, adeguati al tipo specifico di epilessia e utilizzati a dosaggi ottimali, per poter stabilire la farmaco-resistenza (Kwan et al., 2010; Kwan 2011) entro due anni dall'inizio del trattamento. In realtà nella stragrande maggioranza dei casi, i pazienti vengono inviati alla chirurgia solo dopo aver provato numerosi farmaci antiepilettici, allungando inevitabilmente la durata di malattia ed esponendo il paziente agli eventuali effetti collaterali di una mono/politerapia, che possono riguardare anche l'ambito cognitivo, aspetto da considerare soprattutto nella popolazione pediatrica (Meador, 2002; Loring and Meador, 2004; Ramantani et al., 2014).

È pratica comune il fatto che sia quasi sempre una scelta dell'epilettologo, mentre raramente il paziente stesso viene coinvolto, se e quando valutare un'opzione chirurgica, offrendo la possibilità di conoscere e approfondire e di scegliere il percorso ritenuto più idoneo.

È noto che in una epilessia focale sintomatica il paziente debba continuare la terapia per tutta la vita ed affrontarla quindi con il carico farmacologico e l'insicurezza relativa al controllo delle crisi, legata sia alla storia naturale dell'epilessia sia a fattori concomitanti.

Un'epilessia focale può essere sintomatica di numerose alterazioni cerebrali (malformative, tumorali, infettive, traumatiche, vascolari, etc), ma per alcune specifiche eziologie, caratterizzate alla RM encefalo da aspetti che ne rendono possibile la diagnosi neuroradiologica (sclerosi ippocampale, displasia focale corticale di tipo II e lesioni tumorali di basso grado, in particolare ganglioglioma e disembrioneuroepiteloma-DNET), sono note l'elevata probabilità di sviluppare farmaco-resistenza (Ruda et al., 2011; Tassi et al., 2012; Rheims et al., 2013; Park et al., 2014), indipendentemente dalla presenza o meno di un periodo

farmacosensibile iniziale di durata variabile, e l'ottima risposta alla chirurgia (Chan et al., 2006; Tassi et al., 2009; Tassi et al., 2012; Giulioni et al., 2017; Blümcke et al., 2017). Per quanto riguarda le lesioni tumorali di basso grado, è inoltre riportata, in una bassa percentuale di pazienti, la possibilità di virare verso una patologia tumorale evolutiva (Luyken et al., 2003; Rheims et al., 2013).

Infine, considerando l'outcome post-chirurgico, molti studi indicano nella lunga durata di malattia un fattore prognostico negativo (Simasathien et al., 2013; Teutonico et al., 2013; Blümcke et al., 2017; Pelliccia et al., 2017). La lunga durata di malattia spesso correla con un'età maggiore del paziente che non solo aumenta teoricamente il rischio di complicanze chirurgiche, ma anche priva il paziente stesso della possibilità di affrontare le varie tappe della vita senza crisi e, conseguentemente senza terapia (Ryvlin et al., 2014).

In presenza di un'epilessia focale sintomatica in cui vi sia una forte correlazione anatomo-elettro-clinica, una valutazione chirurgica precoce può essere determinante per ridurre la durata di malattia e aumentare la probabilità di guarigione post-intervento, nonché per ridurre e sospendere la terapia il prima possibile, rendendo il paziente non solo libero da crisi ma anche potenzialmente dai farmaci.

Ad oggi, in letteratura non sono presenti significativi studi che stabiliscano un confronto diretto tra pazienti con epilessia focale farmaco-resistente e pazienti con epilessia focale non farmaco-resistente sottoposti a chirurgia dell'epilessia, non solo in termini di scomparsa delle crisi, ma anche di outcome cognitivo e sociale, intendendo per outcome sociale l'interferenza diretta o indiretta delle crisi (o del timore di avere le crisi) sulle comuni attività della vita quotidiana, familiare, sociale e lavorativa. Sono inoltre presenti pochissimi studi che abbiano valutato prospetticamente l'efficacia della chirurgia rispetto alla terapia farmacologica (Wiebe et al., 2001; Engel et al., 2010; Engel et al., 2012).

Per motivi etici risulta estremamente complicato eseguire uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco, suddividendo i pazienti in quelli sottoposti ad intervento chirurgico e in quelli in terapia farmacologica e verificare quale delle due popolazioni abbia l'outcome migliore.

Proponiamo quindi, basandoci sui risultati di una popolazione farmacosensibile già operata presso il nostro Centro, uno studio prospettico di confronto sull'outcome post-chirurgico nei pazienti con epilessia focale sintomatica delle seguenti lesioni: sclerosi ippocampale, displasia focale corticale di tipo II, lesione tumorale di basso grado.

Verranno considerati i pazienti sottoposti ad intervento in presenza o meno di farmaco-resistenza e pazienti con lo stesso tipo di lesione eziologica, in attesa di chirurgia.

Obiettivi

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 ippocampale, displasia focale corticale di tipo II, lesione tumorale di basso grado -ganglioglioma o DNET), in presenza di una chiara correlazione anatomo-elettro-clinica.

Sulla base dei criteri di inclusione/esclusione esposti in seguito 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).

Per ogni gruppo saranno arruolati almeno 20 pazienti.

Sarà valutato l'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.

Tramite un'analisi statistica appropriata saranno eseguite correlazioni tra le numerose variabili considerate, al fine di stabilire eventuali ulteriori fattori predittivi di outcome favorevole/non favorevole.

Tutti i dati raccolti e i risultati ottenuti potranno dare indicazione su quale sia tra le tre popolazioni analizzate, a parità di eziologia sottostante, la popolazione di pazienti con il miglior outcome clinico, cognitivo e sociale.

Piano Sperimentale

Prospettivamente, se la diagnosi eziologica corrisponde alle categorie identificate (HS, FCD II o TUM) saranno selezionati tre gruppi di almeno 20 pazienti ciascuno con età compresa tra 6 e 50 anni:

- Gruppo 1 pazienti non Farmacoresistenti (nFR)
- Gruppo 2 pazienti Farmacoresistenti (FR)
- Gruppo 3 pazienti Farmacoresistenti in attesa di intervento.

L'arruolamento proseguirà per 12 mesi.

Fin dall'inizio dello studio e dall'arruolamento del primo paziente, inizierà la raccolta dati da parte di personale dedicato seguendo specifiche istruzioni (compilazione di un Database in Excel con campi prestabiliti, da compilare secondo codifica che renda possibile un immediato confronto tra i pazienti ed un'agevole analisi statistica).

All'ingresso nello studio ogni paziente verrà valutato da due neuroradiologi esperti, da due epilettologi e un neurochirurgo del Centro, per definire la diagnosi e l'operabilità dei pazienti e di conseguenza l'ammissibilità nello studio.

Inoltre verrà eseguita una valutazione neuropsicologica e saranno somministrate ai pazienti da parte del personale dedicato, questionari specifici per valutare l'aspetto sociale e lavorativo e l'impatto della condizione clinica sulle comuni attività della vita quotidiana.

Il personale dedicato si occuperà di inserire nei campi predisposti e secondo codifica prestabilita tutti i dati anatomo-elettro-clinici raccolti, i punteggi dei test neuropsicologici e dei questionari somministrati. Sarà compito del personale dedicato tabulare e analizzare tutti i dati per un confronto tra i pazienti e per un eventuale confronto intra-paziente ai diversi follow-up.

Il follow-up ha una durata prevista di 12 mesi, dopo l'intervento per i pazienti del Gruppo 1 e 2, e dall'ingresso nello studio per i pazienti del Gruppo 3.

In questa fase, i pazienti del gruppo 3 saranno contattati telefonicamente o via mail ogni 3 mesi per conoscere l'andamento clinico, la presenza o meno di effetti collaterali per la terapia antiepilettica in atto ed eventuali modifiche della terapia e i risultati degli esami ematici.

A sei mesi, i pazienti del gruppo 1 e 2 verranno convocati per eseguire il controllo di routine post-chirurgico che prevede l'esecuzione di una RM encefalo, un EEG, e la somministrazione dell'intervista semi-strutturata per la valutazione della qualità di vita.

Dopo 12 mesi dall'intervento o dall'ingresso nello studio, saranno ripetute la valutazione clinica, la valutazione neuropsicologica e la somministrazione dell'intervista semi-strutturata.

Saranno eseguite inoltre dal personale dedicato le visite ambulatoriali di controllo e stabilito quindi l'outcome epilettologico (sulla base della classificazione di Engel), cognitivo e sociale (tramite confronto dei punteggi delle varie scale somministrate al tempo 0 e al follow-up di 6 e 12 mesi).

L'ultima fase dello studio prevede un'accurata analisi statistica e una discussione dei risultati ottenuti.

Non è da escludere che, se si evidenziasse un trend meritevole di conferma, possa verificarsi un'eventuale estensione temporale dello studio, in questo caso a carico del Centro promotore dello studio stesso, per fornire una maggiore potenza statistica ai risultati ottenuti., soprattutto per valutare la eventuale e completa sospensione della terapia antiepilettica.

Analisi dei rischi dello studio (o limiti dello studio)

Il principale limite dello studio è la probabilità che le analisi statistiche non determinino risultati statisticamente significativi, soprattutto stratificando la popolazione in base a variabili prestabilite. In questo caso utilizzeremo metodiche statistiche alternative, inoltre è già prevedibile un'eventuale estensione temporale dello studio per arruolare un maggior numero di pazienti e per aumentare il follow-up.

Metodi

I pazienti partecipanti allo studio saranno selezionati con i seguenti criteri di inclusione:

a) epilessia focale sintomatica delle seguenti lesioni individuate alla RM encefalo con parere concorde tra due neuroradiologi esperti, indipendentemente dalla sede:

-sclerosi ippocampale

-displasia focale corticale tipo II

-lesione tumorale di basso grado (ganglioglioma o DNET)

b) pazienti che in base alle correlazioni anatomo-elettro-cliniche possono essere candidabili ad intervento chirurgico resettivo

c) pazienti in grado di firmare autonomamente il consenso informato per lo studio. In caso di pazienti minorenni o incapaci di intendere si otterrà la firma ed il consenso di entrambi i genitori o del caregiver.

Saranno esclusi i pazienti con:

a) RM encefalo negativa;

b) assenza di concordanza sulla diagnosi da parte dei neuroradiologi;

c) alterazioni neuroradiologiche diverse da quelle sopra elencate;

d) assenza di concordanza anatomo-elettro-clinica ed esclusione dalla chirurgia.

I pazienti saranno informati dello studio e dovranno firmare un consenso informato.

I pazienti selezionati saranno suddivisi in tre diverse popolazioni:

Gruppo 1) pazienti con epilessia focale sintomatica nFR sottoposti a chirurgia dell'epilessia entro tre mesi dalla valutazione chirurgica;

Gruppo 2) pazienti con epilessia focale sintomatica FR sottoposti a chirurgia dell'epilessia;

Gruppo 3) pazienti con epilessia focale sintomatica FR in attesa di chirurgia dell'epilessia.

Questi ultimi pazienti entreranno nello studio al momento della prima valutazione presso il nostro Centro dopo aver verificato la presenza di una correlazione anatomo-elettro-clinica sufficiente per proporre l'intervento. Una volta inseriti nella lista d'attesa del nostro Centro (prevedibile un'attesa di almeno 18 mesi), questi pazienti saranno valutati clinicamente (telefonicamente o tramite mail) ogni tre mesi ed eseguiranno ogni tre mesi esami ematochimici di controllo (Allegato 1: emocromo con formula, transaminasi, gammaGT, creatinina, urea, glicemia, ammoniemia, PT e PTT, bilirubina totale, vitamina

25OH D, colesterolo totale e trigliceridi, amilasi, bilancio tiroideo, elettroliti plasmatici, esame completo urine, dosaggio plasmatico farmaci antiepilettici assunti).

Per ogni gruppo saranno selezionati almeno 20 pazienti, omogenei per eziologia quanto più possibile.

Tutti i pazienti eseguiranno all'ingresso nello studio e al follow-up di 12 mesi una valutazione neuropsicologica (Allegato 2) esplorante le seguenti funzioni:

- linguaggio (produzione, comprensione, lettura)
- memoria verbale a breve e lungo termine
- memoria visuo-spaziale/funzioni visuo-costruttive
- esplorazione visiva
- attenzione/funzioni esecutive
- percezione visiva
- ragionamento astratto.

All'ingresso nello studio e al follow-up di 6 e 12 mesi, a tutti i pazienti sarà somministrata una intervista semi-strutturata con l'utilizzo di scale di valutazione che siano in grado di quantificare la qualità di vita e l'impatto della patologia sulle comuni attività della vita quotidiana del paziente:

- Quality of Life Scale (QOLS), *Flanagan 1978*: 16 items
- Sickness Impact Profile (SIP-68), *Bergner et al., 1976, 1981*: versione ridotta contenente 68 items
- Beck Depression Inventory (BDI), *Beck AT et al., 1961*: 21 items

Per ogni paziente sarà compilata una prestabilita scheda di raccolta dati comprendente dati clinici e strumentali, oltre ai dati relativi alla terapia farmacologica, con particolare attenzione ad eventuali effetti collaterali che abbiano comportato modifiche terapeutiche (per effetto clinico rilevante o alterazione significativa degli esami di laboratorio e/o strumentali o per recidiva/aumento delle crisi). Particolare attenzione sarà riservata all'outcome epilettologico post-chirurgico (esposto secondo la classificazione di Engel).

I dati clinici che saranno considerati sono i seguenti: sesso, età all'ingresso nello studio, età all'intervento, antecedenti, età di esordio dell'epilessia, durata di malattia, eventuali periodi liberi da crisi, frequenza critica all'intervento, all'ingresso nello studio e dopo 12 mesi (nei pazienti del gruppo 3 ogni tre mesi), presenza di crisi con secondaria generalizzazione, stati di male, crisi prevalenti in veglia o in sonno.

I dati strumentali sono i seguenti: RM encefalo (diagnosi neuroradiologica) da eseguire al tempo 0 per tutti i pazienti e dopo 6 mesi dall'intervento per i pazienti del gruppo 1 e 2 e Gruppo 3 con patologia tumorale; la RM encefalo dovrà comprendere almeno le seguenti sequenze: FLAIR assiale, sagittale e coronale, T2 coronale ed assiale, IR coronale, T1-3D, T1+mdc se indicato, SWI.

PET cerebrale (se disponibile); esame istologico (diagnosi istologica) per i pazienti del gruppo 1 e 2; EEG standard per tutti i pazienti al tempo 0 e dopo 6 mesi dall'intervento per i pazienti del gruppo 1 e 2.

I dati relativi alla terapia farmacologica sono i seguenti: terapia in atto (principio attivo e dosaggio del farmaco), numero e nome del principio attivo dei farmaci provati, eventuali effetti collaterali clinici e rilevabili agli esami ematochimici.

Sarà quindi compilato un database comprendente tutti i dati relativi ad ogni paziente e saranno effettuate analisi statistiche appropriate per stabilire eventuali correlazioni significative tra le diverse variabili.

Risultati attesi e rilevanza clinica

Questo studio potrà fornire dati utili per:

- 1) Valutare l'efficacia della chirurgia dell'epilessia eseguita precocemente in assenza di farmacoresistenza, in termini di libertà da crisi e di outcome cognitivo e sociale;
- 2) Dimostrare che la non farmacoresistenza è un fattore predittivo indipendente di outcome epilettologico post-chirurgico favorevole;
- 3) Valutare eventuali effetti collaterali fisici/cognitivi dei farmaci;

Come outcome secondari segnaliamo:

- outcome chirurgico nei pazienti FR;
- effetti negativi dal punto di vista cognitivo, sociale/scolastico sui pazienti in sola terapia farmacologica;
- valutare l'outcome della popolazione in terapia farmacologica.

Se si dimostrasse una maggiore efficacia della chirurgia dell'epilessia nei pazienti non farmacoresistenti, si otterrebbe una forte indicazione ad inviare ai Centri di chirurgia dell'epilessia, una volta stabilita la concordanza tra i dati anatomici, EEG e clinici, i pazienti con epilessia focale sintomatica di sclerosi ippocampale, displasia focale corticale di tipo II, lesione tumorale di basso grado, al momento quindi della prima diagnosi, prima ancora di instaurare una terapia antiepilettica.

Se i risultati evidenziassero una chiara tendenza di fondo, un'estensione dello studio per comprendere un numero maggiore di pazienti e avere un più lungo follow-up, potrebbe consentire di aumentare la potenza statistica ed inoltre, stratificando i pazienti in base ad alcune variabili cliniche, potrebbe anche essere possibile riformulare l'indicazione alla chirurgia dell'epilessia, non vincolandola più solo alla farmacoresistenza, ma correlandola anche alla presenza o meno di specifiche eziologie sottostanti. Inoltre i dati raccolti ci consentiranno di valutare le modifiche pre- e post-chirurgiche in corso di sola terapia farmacologica dal punto di vista cognitivo, sociale e familiare.

Questo studio potrebbe avere un impatto significativo sulla vita del paziente con epilessia focale sintomatica che, indipendentemente dall'orientamento personale dell'epilettologo, dovrebbe essere coinvolto come parte attiva nella decisione sulla scelta chirurgica e sul timing ideale per eseguire l'intervento chirurgico.

Piano Temporale del progetto (schema di Gantt)

Vedi allegato.

Piano economico

	Costo totale	Quota richiesta a Fondazione LICE	Quota co-finanziata	Ente co-finanziatore
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

I fondi richiesti saranno utilizzati prevalentemente per finanziare contratti per personale dedicato che possa selezionare i pazienti richiesti dei tre gruppi, seguire ambulatorialmente i pazienti, somministrare le scale di valutazione e compilare adeguatamente il database con i dati necessari ed analizzare statisticamente i dati, organizzare i controlli ed i follow up. Necessario un neuropsicologo per la valutazione cognitiva. Saranno stampati i consensi allo studio e i questionari da somministrare ad ogni paziente. Sono richiesti fondi anche per la partecipazione a congressi nazionali e/o internazionali per poter presentare i risultati del progetto, oltre che per la pubblicazione e divulgazione scientifica dei risultati del progetto stesso.

Bibliografia

- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*. 1961; 4: 561-571.
- Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The sickness impact profile: Validation of a health status measure. *Medical Care*. 1976; 14: 57–67.
- Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The sickness impact profile: Development and final revision of a health status measure. *Medical Care*. 1981; 19: 787–805.
- Blümcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med*. 2017; 26; 377(17): 1648-1656.
- Chan CH, Bittar RG, Davis GA, Kalnins RM, Fabinyi GC. Long-term seizure outcome following surgery for dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Neurosurg*. 2006; 104: 62–69.
- Chang EF, Wang DD, Barkovich AJ, Tihan T, Auguste KI, et al. Predictors of seizure freedom after surgery for malformations of cortical development. *Ann Neurol*. 2011; 70: 151–162.
- d'Orio P, Pelliccia V, Gozzo F, Cardinale F, Castana L, et al. Epilepsy surgery in patients older than 50 years: Effectiveness, safety, and predictors of outcome. *Seizure*. 2017 Aug; 50: 60-66.
- d'Orio P, Rizzi M, Mariani V, Pelliccia V, Lo Russo G, et al. Surgery in patients with childhood-onset epilepsy: analysis of complications and predictive risk factors for a severely complicated course. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jan; 90(1): 84-89.
- Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1993; 609-621.
- Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Erba G, et al. Design considerations for a multicenter randomized controlled trial of early surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Oct; 51(10): 1978-86.
- Engel J, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012; 307: 922–30.
- Flanagan JC A research approach to improving our quality of life. *American Psychologist*. 1978; 33(2): 138–147.
- Giulioni M, Marucci G, Pelliccia V, Gozzo F, Barba C, et al. Epilepsy surgery of "low grade epilepsy associated neuroepithelial tumors": A retrospective nationwide Italian study. *Epilepsia*. 2017 Nov; 58(11): 1832-1841.

- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-1077.
- Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 919-926.
- Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology*. 2004; 62: 872-877.
- Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, et al. The spectrum of long-term epilepsy associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia*. 2003; 44: 822–830.
- Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology*. 2002; 58(suppl. 5): 21-26.
- Park KM, Shin KJ, Ha SY, Park J, Kim SE, et al. Response to antiepileptic drugs in partial epilepsy with structural lesions on MRI. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 123: 64-68.
- Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, Sartori I, Mai R, et al. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *J Neurosurg*. 2017 Nov; 127(5): 1147-1152.
- Ramantani G, Kadish NE, Anastasopoulos C, Brandt A, Wagner K, et al. Epilepsy surgery for glioneuronal tumors in childhood: avoid loss of time. *Neurosurgery*. 2014; 74: 648–657.
- Rheims S, Ducray F, Ryvlin P. Choosing the tumoral epilepsy surgery candidate. *Epilepsia*. 2013; 54(suppl. 9): 91-96.
- Ruda R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol*. 2010; 22: 611–620.
- Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. 2014; 13(11): 1114-1126.
- Simasathien T, Vadera S, Najm I, Gupta A, Bingaman W. et al. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2013; 73: 646-654.
- Tassi L, Meroni A, Deleo F, Villani F, Mai R, et al. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disord*. 2009 Dec; 11(4): 281-92.
- Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramerio M, Lo Russo G, et al. Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD. *Epileptic Disord*. 2012; 14(3): 257-266.
- Teutonico F, Mai R, Veggiotti P, Francione S, Tassi L, et al. Epilepsy surgery in children: evaluation of seizure outcome and predictive elements. *Epilepsia*. 2013; 54(suppl. 7): 70-76.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group, A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 311-318.