

Crisi convulsive da metastasi cerebrali o tumori cerebrali primitivi: profilassi e terapia

Claudia Caserta

Struttura Complessa
di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Le crisi epilettiche sono una complicanza frequente in pazienti con tumore cerebrale primitivo o secondario. I meccanismi patogenetici dell'epilessia nei pazienti con tumore cerebrale non sono stati completamente chiariti, e ciò ha rappresentato finora un ostacolo all'identificazione di nuovi target terapeutici per lo sviluppo di farmaci più efficaci. Non esiste consenso sul management ottimale dell'epilessia nei pazienti oncologici. La terapia anticonvulsivante è ampiamente utilizzata nei pazienti che abbiano avuto almeno una crisi epilettica, ma non esistono evidenze sufficienti a guidare la scelta del tipo di farmaco o combinazione di farmaci da utilizzare. Inoltre, l'appropriatezza della profilassi anticonvulsivante di lunga durata nei pazienti con tumore cerebrale primitivo o secondario che non abbiano mai avuto una crisi non è stata ancora stabilita. Nell'attività clinica quotidiana la decisione terapeutica dovrebbe essere il frutto della valutazione da parte di un gruppo multidisciplinare neuro-oncologico e dell'attenta discussione con il paziente del bilancio tra i potenziali rischi e benefici di ciascuna terapia.

Parole chiave. Epilessia, tumore cerebrale, metastasi cerebrali, terapia antiepilettica, profilassi anticonvulsivante.

SUMMARY

Role of prophylaxis and anticonvulsant therapy in the management of brain tumors and metastases

Brain tumours and metastases frequently cause epileptic seizures. The underlying mechanisms of epileptogenesis in patients with brain tumors are poorly understood. Better understanding of focal changes that are involved in epileptogenesis is essential to identify new therapeutic targets and to develop more effective treatments. Optimal management of epilepsy in these patients is not been defined. Anticonvulsants are widely used in patients with brain tumor after a first seizure. However, the available data are scarce and weak to recommend the choice of specific drug in this setting. Routine prophylactic use of anticonvulsants is not recommended because the lack of evidences suggesting any benefit from seizure prophylaxis in patients with brain tumor or metastases and no history of seizure. In daily clinical practice, the de-

cision making requires a multidisciplinary approach and a broad discussion with the patient on the best risk-benefit ratio of each therapy in the individual patient.

Key words. Epilepsy, brain tumor, brain metastases, anticonvulsant therapy, anticonvulsant prophylaxis.

Introduzione

Le complicanze neurologiche sono piuttosto comuni nei pazienti oncologici. Tra queste, le crisi epilettiche rappresentano la prima manifestazione clinica in circa il 25-30% dei pazienti adulti con tumore cerebrale primitivo o metastatico ed esiste un rischio del 10-30% di avere una crisi epilettica durante il corso della malattia nei casi in cui la crisi non sia stata il sintomo di esordio¹.

I tumori cerebrali primitivi più frequenti negli adulti sono i gliomi; di questi il 70% circa sono gliomi di alto grado che colpiscono prevalentemente soggetti tra i 50 e i 60 anni, mentre il 30% sono gliomi di basso grado che colpiscono di solito pazienti più giovani. Le metastasi cerebrali sono un evento comune nei pazienti con tumore metastatico, con un'incidenza del 20-40%, in aumento a causa della maggiore disponibilità ed efficacia di terapie antitumorali che hanno prolungato la sopravvivenza dei pazienti. La presenza di una lesione intracranica predispone all'insorgenza di epilessia, ma il rischio e la frequenza delle crisi sono influenzati dall'istologia, dalla sede e dalla modalità di crescita del tumore. Gli istotipi a maggior rischio epilettogeno sono gli oligodendrogliomi in cui fino all'80-90% dei pazienti ha crisi epilettiche, i gliomi anaplastici (70%) e le metastasi da melanoma, carcinoma polmonare, carcinoma mammario e renale. L'esatta incidenza di crisi epilettiche nei pazienti con tumore metastatico è difficile da stabilire, poiché non esistono ampi studi prospettici o retrospettivi che abbiano valutato questo problema. Inoltre la diagnosi di epilessia non è sempre facile, poiché in molti casi nessun osservatore è presente all'evento, perché le crisi epilettiche possono essere facilmente confuse con altre manifestazioni neurologiche e perché le crisi parziali sono spesso misconosciute. La localizzazione del tumore influenza il rischio di epilessia: le lesioni più epilettogene sono quelle che coinvolgono i lobi parietale e temporale; i tumori a sede corticale hanno un maggior rischio di causare epilessia rispetto alle lesioni più profonde non corticali, ma anche le metastasi durali e leptomeningee possono causare crisi epilettiche. L'edema perilesionale rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo. Le metastasi cerebrali causano crisi epilettiche con minore frequenza rispetto ai tumori cerebrali primitivi, probabilmente in virtù del loro tipico pattern di cre-

scita sferico e non infiltrativo. Esistono infine fattori di rischio meno frequenti, come alterazioni metaboliche, cause farmacologiche, infettive e vascolari.

Le più frequenti cause di crisi epilettiche nei pazienti oncologici sono descritte nella tabella I. In uno stesso paziente possono agire più fattori e pertanto un'anamnesi accurata è parte essenziale del work-up diagnostico di ciascun paziente.

Clinicamente l'epilessia nel paziente oncologico può manifestarsi come crisi epilettica parziale, semplice o complessa, con o senza secondaria generalizzazione, e in quasi la metà dei casi è farmacoresistente. Quando non controllata, l'epilessia influisce negativamente sulla qualità di vita del paziente e dei suoi familiari: le crisi possono rendere necessario il ricovero in ospedale, limitare l'autonomia del paziente, causare la perdita di funzioni motorie o accelerare il deterioramento

cognitivo, incrementare la necessità di assumere dosaggi più elevati di farmaci anticonvulsivanti o di associare più di un farmaco, con il conseguente incremento dei potenziali eventi avversi.

I meccanismi patogenetici dell'epilessia nei pazienti con tumore cerebrale non sono stati completamente chiariti, rappresentando un ostacolo all'identificazione di nuovi target terapeutici per lo sviluppo di farmaci più efficaci. Il management ottimale dell'epilessia nei pazienti oncologici non è stato definito. La terapia anticonvulsivante è ampiamente utilizzata nei pazienti che abbiano avuto almeno una crisi epilettica e nella profilassi nel periodo perioperatorio nei pazienti sottoposti a craniotomia, mentre l'appropriatezza della profilassi anticonvulsivante di lunga durata nei pazienti con tumore cerebrale primitivo o secondario che non abbiano mai avuto una crisi non è stata ancora stabilita^{1,2}.

Tabella I. Eziologia delle crisi epilettiche nei pazienti oncologici.

Fattori eziologici	Cause
Tumori intracranici	
– Parenchimali	Tumori cerebrali primitivi (Gliomi), Tumori metastatici
– Meningei	Tumori cerebrali primitivi (Gliomatosi meningea), Tumori metastatici (Linfomatosi, Carcinomi meningea)
Radioterapia	Aumento dell'edema perilesionale Radionecrosi
Chemioterapia	Cisplatino, methotrexate, ifosfamide, citarabina, 5-fluorouracile, paclitaxel
Agenti biologici o ormonali	IL-2, Interferon, Enzalutamide
Altri farmaci	Morfina, Aloperidolo, Fenotiazina, Antidepressivi triciclici, Antibiotici (chinolonici, betalattamici) Mezzo di contrasto iodato
Fattori metabolici	
– Iponatremia	Sindrome da inappropriata secrezione di ADH
– Ipoglicemia	Malnutrizione, Tumori del pancreas
– Ipocalcemia	Secondaria a farmaci (cisplatino, bifosfonati)
– Ipomagnesemia	Secondaria a farmaci (cisplatino)
– Ipossia	Tumori o metastasi polmonari, Fibrosi polmonare, Embolia polmonare
Cause cerebro-vascolari	
– Emorragiche	Intratumorale o perilesionale, Secondaria a piastrinopenia, Secondaria a farmaci antitumorali (antiangiogenici)
– Vascolari	Stroke, Vasculiti (paraneoplastiche, correlate al trattamento)
Infezioni	Herpes simplex, Herpes zoster, Cytomegalovirus Comuni batteri, Mycobatteri, Listeria Aspergillus, Cryptococcus

Diagnosi

La diagnosi di epilessia si basa sulla raccolta dettagliata della storia clinica del paziente, sull'esame clinico e neurologico, sui risultati di test di laboratorio, esami di neuroimaging e studio elettroencefalografico³. Il clinico deve cercare di ottenere un'accurata descrizione dell'evento: presenza o assenza di aura, elementi di focalità, comportamento del paziente immediatamente prima dell'evento, durata dell'evento e del periodo post-critico, presenza di residui deficit neurologici focali o cambiamenti dello stato mentale. È importante conoscere le comorbilità del paziente (storia di crisi epilettiche, traumi cranici, malattie cardiache e cerebrali, diabete e malattie metaboliche), l'anamnesi oncologica, comprendente diagnosi istologica, sede e stadio del tumore, terapie precedenti e in atto, l'anamnesi farmacologica del paziente, con particolare attenzione ai farmaci eventualmente assunti prima dell'insorgenza della crisi. L'esame fisico e neurologico può aiutare ad identificare le cause della crisi epilettica: la presenza di deficit neurologici focali suggerisce la presenza di una lesione focale intracranica; un alterato livello di coscienza, mioclonie e asterixis suggeriscono disordini metabolici.

L'iter diagnostico dovrebbe includere l'esecuzione di alcuni esami di laboratorio: emocromo e profilo biochimico con dosaggio di glicemia, magnesio, sodio, calcio, esami colturali delle urine e del sangue, esame tossicologico completo. La TC o la RM dell'encefalo sono essenziali per identificare lesioni neoplastiche intracraniche, metastasi leptomeningee, ictus ischemici o emorragie. L'elettroencefalogramma può aiutare ad identificare la sede del focolaio epilettogeno. La diagnosi differenziale deve essere fatta con altri eventi che possono simulare una crisi epilettica, come sincope, scosse miocloniche, tetano, encefalopatia transitoria, attacco ischemico transitorio, attacco di panico, eventi avversi causati da farmaci.

Trattamento

In caso di crisi epilettica in un paziente oncologico è sempre indicato iniziare una terapia anticonvulsivante?

L'efficacia del trattamento antiepilettico è stata dimostrata nella popolazione generale affetta da epilessia, inclusi i pazienti con epilessia dovuta a lesioni neoplastiche cerebrali.

Sulla base delle evidenze disponibili le principali linee guida internazionali raccomandano di iniziare la terapia anticonvulsivante immediatamente dopo la prima crisi epilettica e di proseguirla indefinitivamente. Secondo alcuni autori, i farmaci di nuova generazione (levetiracetam, pregabalin, gabapentin, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, zonisamide e lacosamide) sarebbero da preferire ai farmaci antiepilettici di vecchia generazione (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, acido valproico) perché inducono minori eventi avversi e minori interazioni con altri farmaci, tra cui molti chemioterapici. Purtroppo, gli studi che hanno incluso solo pazienti oncologici sono pochi, piccoli per numerosità del campione e disomogenei per le caratteristiche della popolazione; spesso sono studi retrospettivi, non randomizzati e controllati, gli endpoint valutati sono diversi nei vari studi e non c'è uniformità nella valutazione dell'efficacia della terapia. In virtù di queste considerazioni, le evidenze disponibili a supportare la scelta del tipo di farmaco antiepilettico per il trattamento di pazienti adulti con tumore cerebrale primitivo o secondario, sono scarse e deboli, cioè non derivanti dai risultati di ampi studi, randomizzati, controllati⁴.

Un piccolo studio randomizzato recentemente pubblicato ha confrontato il levetiracetam con il pregabalin nel trattamento di pazienti con tumori cerebrali primitivi e almeno una precedente crisi epilettica. Su 52 pazienti inclusi nello studio, non ci sono state differenze tra i due farmaci in termini di efficacia e tollerabilità⁵.

In un altro piccolo studio pilota, prospettico, randomizzato, open-label, il levetiracetam è stato confrontato con la fenitoina nella prevenzione delle crisi epilettiche dopo craniotomia in pazienti con glioma. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 ad iniziare terapia con levetiracetam nelle 24 ore successive alla craniotomia o a continuare terapia con fenitoina. Ad un follow-up di 6 mesi erano valutabili 15 pazienti trattati con levetiracetam e 8 con fenitoina. I risultati indicano l'assenza di differenze significative tra i due farmaci sia rispetto all'efficacia che alla tollerabilità (87% dei pazienti trattati con levetiracetam era libero da crisi a sei mesi rispetto al 75% dei pazienti trattati con fenitoina)⁶.

In conclusione, sarebbero necessari studi randomizzati e controllati più ampi per poter stabilire se gli antiepilettici di nuova generazione sono superiori ai farmaci di vecchia generazione per prevenire le crisi epilettiche in pazienti con tumore cerebrale che abbiano avuto almeno una crisi e per confermare la migliore tollerabilità e le minori interazioni con i farmaci antitumorali.

In prima istanza, quando si inizia una terapia anticonvulsivante è sempre da preferire una monoterapia. In caso di epilessia resistente è consigliato raggiungere la massima dose ed eventualmente associare un secondo farmaco.

La resezione del tumore può portare ad un controllo delle crisi in una percentuale significativa di pazienti con tumore cerebrale. In particolare, nei pazienti con gliomi di basso grado la fattibilità e l'entità della resezione è il più importante fattore predittivo di sopravvivenza libera da epilessia⁷.

È importante notare che, la percentuale di pazienti con

una significativa riduzione delle crisi epilettiche dopo chirurgia è più alta se vengono utilizzate tecniche diagnostiche più sofisticate, come per esempio la RM funzionale, la magnetoencefalografia, l'elettrostimolazione durante craniotomia a paziente sveglio, che aiutano a localizzare e a resecare i focolai epilettogeni, che in un terzo dei casi non coincidono con l'area del tumore. Anche i trattamenti radioterapico e chemioterapico possono migliorare il controllo delle crisi, ma i dati disponibili sono limitati e riguardano per lo più pazienti con gliomi di basso grado non resecabili¹.

Se la causa della crisi epilettica è un'alterazione metabolica o tossica (alcool, droghe o farmaci), i farmaci antiepilettici possono essere interrotti quando la crisi si è risolta e la causa della crisi è stata rimossa. Ogni farmaco con potenziale effetto epilettogeno deve essere interrotto ed evitato; le alterazioni metaboliche devono essere corrette; in caso di infezione deve essere prontamente iniziata un'appropriata terapia.

Nel paziente neoplastico in fase terminale, l'incidenza di crisi epilettiche è elevata, per effetto della progressione della malattia, dell'aumento dell'edema perilesionale o della difficoltà di assumere le terapie anticonvulsivanti orali. Anche in questa fase della malattia la prevenzione delle crisi può migliorare la qualità di vita del paziente. Nei pazienti con disfagia o alterazione dello stato di coscienza viene suggerito il passaggio dalla terapia anticomiziale orale a quella parenterale con fenobarbital o levetiracetam⁸.

In caso di stato di male epilettico, è necessario un monitoraggio intensivo del paziente; è prioritario assicurare la pervietà delle vie aeree e somministrare terapia endovenosa con benzodiazepine (diazepam, lorazepam), da preferire per la loro breve durata d'azione e l'effetto immediato, ed in caso di non risposta alla benzodiazepina, si può iniziare terapia endovenosa con fenitoina⁹.

Profilassi

La terapia anticonvulsivante nel periodo perioperatorio dopo craniotomia per un tumore cerebrale primitivo o secondario è ampiamente utilizzata nella pratica clinica quotidiana. Gli autori di una recente revisione dei dati disponibili nella letteratura hanno concluso che la profilassi anticonvulsivante dopo chirurgia per un tumore cerebrale non dovrebbe essere usata di routine, a causa della disponibilità di pochi dati, spesso contraddittori, che non supportano tale pratica¹⁰.

Se, nonostante l'assenza di dati di sicura efficacia, un farmaco anticonvulsivante è stato iniziato nel periodo perioperatorio, nei pazienti che non abbiano presentato crisi, la terapia può essere sospesa dopo la prima settimana successiva all'intervento chirurgico¹¹.

L'uso della terapia anticonvulsivante come profilassi in pazienti affetti da tumore cerebrale o metastasi cerebrali che non abbiano mai avuto una crisi epilettica non è raccomandato di routine. I risultati dei pochi studi clinici controllati e randomizzati pubblicati, indicano che non ci sono differenze tra i pazienti sottoposti a terapia profilattica e i controlli nella prevenzione della prima crisi epilettica, mentre gli eventi av-

versi sono maggiori tra i pazienti che hanno ricevuto la terapia anticonvulsivante^{12,13}. Le evidenze scientifiche sono comunque scarse e gli studi disponibili sottodimensionati. Uno degli studi più ampi pubblicati è uno studio prospettico, randomizzato, open-label, che aveva l'obiettivo di determinare se la terapia anticonvulsivante profilattica in pazienti con nuova diagnosi di tumore cerebrale, senza storia di epilessia, riduce la frequenza delle crisi. Lo studio è stato chiuso alla prima analisi ad interim dopo l'arruolamento di 100 pazienti. 60 pazienti avevano metastasi cerebrali e 40 tumori cerebrali primitivi. 46 pazienti erano randomizzati nel gruppo della terapia anticonvulsivante e 54 nel gruppo di controllo. Ad un follow-up mediano di 5,44 mesi non c'erano differenze tra i due gruppi nell'endpoint primario dello studio che era la frequenza di crisi a 3 mesi dalla randomizzazione. La percentuale di pazienti liberi da epilessia a 3 mesi era infatti 87% nel gruppo di trattamento e 90% nel gruppo senza terapia (log rank test, $p = 0,98$). La frequenza di crisi epilettiche era molto più bassa del previsto nel gruppo senza terapia (solo il 10%) e questo ha significato che, per poter dimostrare una differenza clinicamente significativa tra i due gruppi, sarebbe stato necessario arruolare almeno 900 pazienti¹⁴.

Gli effetti collaterali dei farmaci anticonvulsivanti (decaimento cognitivo, mielosoppressione, tossicità epatica, reazioni dermatologiche dal rash cutaneo alla sindrome di Stevens-Johnson) sembrano più frequenti nei pazienti con tumore cerebrale che in altri gruppi di pazienti. Inoltre, molti farmaci antiepilettici stimolano il sistema enzimatico del citocromo P450 portando ad un accelerato metabolismo di un'ampia serie di farmaci chemioterapici e di nuovi farmaci a target molecolare, con possibili conseguenze sull'efficacia e tossicità del trattamento antitumorale. I corticosteroidi e alcuni farmaci chemioterapici possono altresì alterare il metabolismo dei farmaci anticonvulsivanti, determinando un sottodosaggio o più spesso un sovradosaggio del farmaco antiepilettico¹⁵.

Queste considerazioni sulla sicurezza dei farmaci antiepilettici, insieme all'assenza di evidenze sull'efficacia della terapia profilattica nei pazienti con tumore cerebrale, inducono a non raccomandare la profilassi anticonvulsivante nella pratica clinica.

Conclusioni

Le crisi epilettiche sono una complicanza frequente in pazienti con tumore cerebrale primitivo o secondario. I meccanismi patogenetici dell'epilessia nel paziente oncologico non sono completamente chiariti; probabilmente il tumore induce dei cambiamenti nell'architettura strutturale, cellulare e molecolare del tessuto cerebrale, responsabili di alterazioni nelle connessioni funzionali cerebrali. La terapia dovrebbe avere l'obiettivo di eliminare il focus epilettogeno e di ridurre l'attività epilettica, ma nessun farmaco finora è riuscito ad ottenere una remissione completa delle crisi. Il trattamento ottimale dell'epilessia nei pazienti oncologici non è stato ancora definito. La ricerca futura avrà il compito di svelare i segreti della patogenesi dell'epilessia tumorale per identificare nuovi targets per nuovi agenti terapeutici.

I quesiti aperti sono tanti, poiché le evidenze scientifiche sia sul trattamento che sulla profilassi dell'epilessia nei pazienti oncologici sono scarse e troppo deboli per poter definire delle raccomandazioni da trasferire nella pratica clinica. Sarebbe necessario pianificare e condurre studi clinici, controllati, randomizzati, su popolazioni di pazienti omogenee, per poter rispondere ai quesiti clinici più rilevanti. Nella nostra attività quotidiana la decisione terapeutica dovrebbe essere il frutto della valutazione da parte di un gruppo multidisciplinare neuro-oncologico e dell'attenta discussione con il paziente del bilancio tra i potenziali rischi e benefici di ciascuna terapia. •

Bibliografia

1. De Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, Heimans JJ. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain* 2012; 135: 1002-16.
2. Kargiotis O, Markoula S, Kyritsis AP. Epilepsy in the cancer patient. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 489-501.
3. Moshè SL, Perucca E, Ryulin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet* 2014; S0140-6736(14)60456-6.
4. Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD008586.
5. Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, et al. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro Oncol* 2014; 16: 584-8.
6. Lim DA, Tarapore P, Chang E, et al. Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *J Neurooncol* 2009; 93: 349-54.
7. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, et al. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review. *J Neurosurg* 2011; 115: 240-4.
8. Pace A, Villani V, Di Lorenzo C, et al. Epilepsy in the end-of-life phase in patients with high-grade gliomas. *J Neurooncol* 2013; 111: 83-6.
9. Minicucci F, Muscas G, Perucca E, et al. Treatment of status epilepticus in adults: Guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl. 5): 9-15.
10. Sayegh ET, Fakurnejad S, Oh T, et al. Anticonvulsant prophylaxis for brain tumor surgery: determining the current best available evidence. *J Neurosurg* 2014; 121: 1139-47.
11. Klimek M, Dammers R. Antiepileptic drug therapy in the perioperative course of neurosurgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 564-7.
12. Tremont-Lukats IHW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD004424.
13. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 97-102.
14. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 106-12.
15. Glantz MJ, Cole MD, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886-93.