

Utilidad de la Espectroscopía por Resonancia Magnética para la diferenciación de gliomas de alto y bajo grado

Cecilia Inés Matheus Fernández¹ , Verónica Hernández Burgos² .

Resumen

Los gliomas son tumores cerebrales que se clasifican según su malignidad. La clasificación de un glioma depende de la histología y de características moleculares y genéticas, asociadas al pronóstico. Se pretende revisar la utilidad de métodos como la espectroscopía por resonancia magnética para la diferenciación de gliomas de bajo y alto grado como método no invasivo para predecir su comportamiento y así la supervivencia del paciente. Se revisan artículos publicados en inglés y español en los últimos 5 años en bases de datos como *pubmed* y *embase*, eliminándose artículos cuyo título, resumen o contenido no entraban dentro de los criterios de inclusión, resultando en un total de 35 artículos finales.

Palabras clave: espectroscopia por resonancia magnética, gliomas.

Usefulness of Magnetic Resonance Spectroscopy for the differentiation of high and low grade gliomas.

Abstract

Gliomas are brain tumors that are classified according to their malignancy. The classification of a glioma depends on histology, molecular and genetic characteristics, associated with the prognosis. It is intended to review the usefulness of methods such as magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of low- and high-grade gliomas as a non-invasive method to predict their behavior and thus patient survival. Articles published in English and Spanish in the last 5 years in databases such as *pubmed* and *embase* are reviewed, eliminating articles whose title, abstract or content did not meet the inclusion criteria, resulting in a total of 35 final articles.

Keywords: magnetic resonance spectroscopy, glioma.

Introducción

En las últimas décadas el rápido avance de la tecnología como herramienta imagenológica ha permitido diagnósticos más precoces y confiables sobretodo en el área de la oncología. Esto ha disminuido la mortalidad de múltiples patologías previamente descritas como incurables o con poco tiempo de supervivencia. En algunos casos la prontitud con la que nuevas técnicas tanto de imagen como de clasificación salen a la luz y la lentitud inherente a la renovación de los protocolos a nivel

clínico, dificulta la actualización para su uso práctico. Se plantea revisar la utilidad de la espectroscopía cerebral por resonancia magnética como método diagnóstico entre lesiones tumorales de origen glial y diferenciador confiable entre gliomas de alto y bajo grado.

Desarrollo

Los gliomas difusos de la edad adulta son los tumores malignos más frecuentes del sistema nervioso central, estos se dividen en alto grado y bajo grado según el

¹Residente de postgrado en Imagenología del Servicio de Radiología en el Centro Médico Docente la Trinidad. ²Adjunto del servicio de Radiología del Centro Médico Docente la Trinidad, Neuroradiólogo, Radiólogo intervencionista.

Autor Correspondiente: Cecilia Matheus. Correo electrónico: cecimatheusf@gmail.com

Recibido: 06/10/21 - Aceptado: 09/12/21

tiempo de sobrevida y el pronóstico del paciente.¹ Históricamente la clasificación de estas lesiones se basaba en características histopatológicas, sin embargo en las últimas décadas se han empezado a categorizar mediante marcadores moleculares que determinan mutaciones genéticas comunes para distintas entidades de similar comportamiento clínico.² Estas mismas características genéticas en la mayoría de los casos dictan la elección de tratamiento por lo cual se ha vuelto cada vez más importante llegar a clasificar adecuadamente las distintas lesiones, que en algunos casos son indistinguibles en los estudios de imagen convencionales.³

En 2021, la Organización Mundial de la Salud actualiza la clasificación de los gliomas difusos, tomando en cuenta la mutación de la Isocitrato Deshidrogenasa (IDH1/2) y la codeleción del gen 1p/19q redefiniendo los grupos en Oligodendrogliomas: lo que presentan ambas mutaciones; los Astrocitomas: que únicamente presentan la mutación de la IDH; y los Glioblastomas: no presentan mutación.^{2,4} Esto en vista de las diferencias clínicas y pronósticas importantes entre las lesiones de similares características imagenológicas e histopatológicas, siendo de peor pronóstico las lesiones sin mutaciones genéticas, también llamados *IDH-Wildtype*.^{2,5} Actualmente el método que se utiliza para comprobar las mutaciones antes descritas es tomar una biopsia o muestra de la lesión posterior a la resección quirúrgica que sugiere un aumento en la morbimortalidad de los pacientes con lesiones de difícil acceso. Posteriormente se realiza el estudio inmunohistoquímico sin embargo no todos los métodos de diagnóstico molecular o genéticos están disponibles a nivel mundial, algunos implican costos elevados para el paciente o la institución y la mayoría requieren de anatomopatólogos con experiencia en neuropatología.^{6,7} Esto evidentemente incrementa la necesidad de estudios no invasivos que logren predecir estas mutaciones.⁵

Resonancia magnética con contraste

La resonancia magnética consta de dos tipos fundamentales de secuencias utilizadas convencionalmente: la inversión recuperación con atenuación de líquidos ponderada en T2 (T2W/FLAIR) y las ponderadas en T1 con realce por contraste paramagnético (T1W+C).⁸

Las lesiones tumorales suelen irrumpen el microambiente de los capilares, permeabilizando la barrera hematoencefalica, lo cual condiciona la formación de edema perilesional visualizado en T2W/FLAIR y permite el paso del contraste endovenoso visualizado en T1W.⁸

En el pasado se han utilizado escalas como la de VASARI (*Visually Accesible Rembrandt Images*) para intentar predecir el comportamiento biológico de estos tumores según características imagenológicas como el tamaño, la irregularidad de los márgenes, la capacidad de captar contraste paramagnético y la proporción del tumor que capta dicho contraste.⁴

Los gliomas de bajo grado suelen ser menos agresivos con dicho microambiente no demostrando áreas importantes de edema ni marcada hiperintensidad en secuencias ponderadas en T1.⁴ Mientras los gliomas de alto grado suelen tener grandes tamaños con importante edema vasogénico, cruzan la línea media, tienen áreas de captación periféricas y centros necróticos.^{5,9}

Sin embargo, se ha evidenciado la presencia de células tumorales por fuera del área de realce con contraste en lesiones de alto grado³ lo cual dificulta la adecuada valoración pre quirúrgica de estas lesiones.⁸ Incluso en algunas de las literaturas describen que un 10% de glioblastomas y 30% de astrocitomas anaplásicos (según la clasificación antigua) no muestran un realce significativo posterior a la administración de contraste.¹⁰ La variabilidad interobservador inherente a características como el grado de realce y la apariencia de los márgenes de la lesión además de lo antes señalado hacen de este método incapaz de responder eficazmente a la nueva clasificación de la OMS.⁵

Perfusión por resonancia magnética (DSC-MRI)

Se administra contraste paramagnético por vía endovenosa y se realizan múltiples adquisiciones de imágenes que captan de manera dinámica la distorsión del campo magnética causada por el gadolinio en los vasos sanguíneos. Esta alteración de la señal se puede analizar resultando en parámetros de perfusión como el Volumen cerebral de sangre (CBV), Flujo cerebral de sangre (CBF) y Tiempo de tránsito medio (MTT). Se espera que el CBV sea elevado (>2,2 mL/100 g de tejido

para algunas literaturas) en las regiones con angiogénesis del tumor, lo cual sería un indicativo de crecimiento activo y peor pronóstico.^{11, 12} Sin embargo la falta de estandarización de la adquisición y procesamiento de las imágenes, además de las diferencias en los distintos tipos de escáner, la variabilidad de los valores de corte y el posicionamiento subjetivo del ROI no permiten una adecuada sensibilidad y especificidad de este estudio para discernir entre lesiones de alto y bajo grado de manera confiable.

La DSC y perfusión tienen utilidad diagnóstica, incluso si se combinan características de perfusión como la uniformidad del flujo sanguíneo cerebral y características del VASARI, sin embargo es escasa la literatura que indique hasta qué punto las características encontradas mediante estas técnicas de resonancia afectan realmente el tratamiento final del paciente.⁹ Las características "patognomónicas" para ciertos tipos de tumor según su genotipo son muy escasas, siendo una de las pocas el signo de la discordancia de T2-FLAIR, en donde la lesión se observa hiperintensa en T2 pero hay supresión incompleta en FLAIR con persistencia de la hiperintensidad de los bordes. Sin embargo este signo aunque es bastante específico para astrocitomas (IDH mutante, sin codeleción del 1p/19q) solo está presente en menos de un 50% de estos tumores.^{7,13,14}

Espectroscopía por resonancia magnética:

La espectroscopía por resonancia magnética es un estudio que utiliza la señal captada para generar un espectro de frecuencias únicas para ciertas moléculas de interés, siempre suprimiendo la señal del agua y de

la grasa que pueden enmascarar la minúscula presencia de los metabolitos como el lactato, posteriormente se elige el área de interés para colocar uno o varios voxels dependiendo de la lesión y capacidades del equipo. Un voxel resulta en mayor señal, mientras la técnica de multivoxel cubre un área mayor y puede dar datos metabólicos de las diferentes áreas de una misma lesión y sus alrededores.¹⁵ Esta técnica de resonancia no requiere inyección de contraste ni radiaciones ionizantes que son ventajas evidentes con respecto a otros métodos de estudio.¹⁶

Los principales metabolitos observados con tiempos de eco largos que van de 135 a 280 ms (Figura 1), son el N-acetil-aspartato (NAA), colina (Cho), creatina (Cr), lactato y glicina (Gly).^{16,17}

Con tiempos de eco cortos, menores a 35 ms, (Figura 2) se observan metabolitos adicionales como el glutamato (Glu) y glutamina (GLX), glucosa y mio-inositol (Myo)¹⁶. Estas sustancias tienen una traducción metabólica que se resume de la siguiente manera: el NAA es un marcador de indemnidad neuronal; la Cho habla de la multiplicación celular y formación de membrana; la Cr es el metabolito más estable y funciona como referencia; la alteración del metabolismo de la glucosa, resulta en un aprovechamiento energético incompleto lo que eleva el pico de lactato y los lípidos que suelen ser marcadores de isquemia y necrosis; el Myo es un marcador glial que se da por la degradación de la mielina; la Glx Glu Gly son lípidos que se evidencian en tiempo largo y se investiga actualmente su utilidad clínica.^{10,17}

Los estudios han demostrado que en los gliomas se

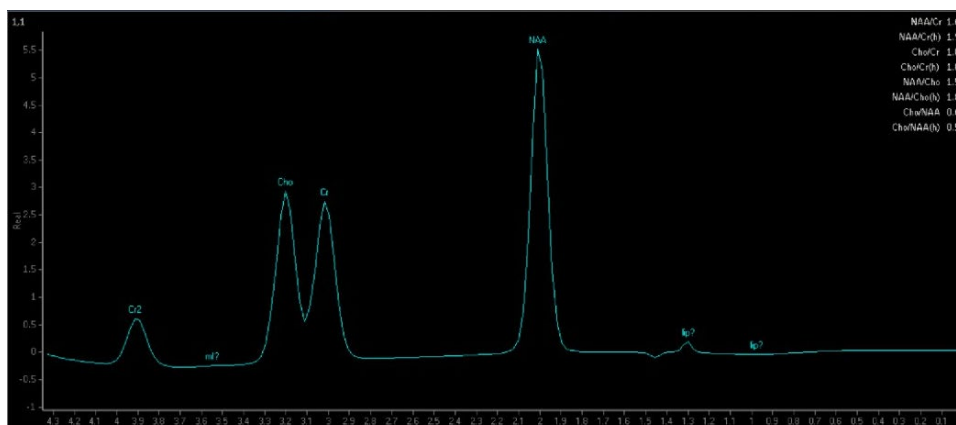


Figura 1: Espectroscopía en tiempo largo con curvas de metabolitos normales.

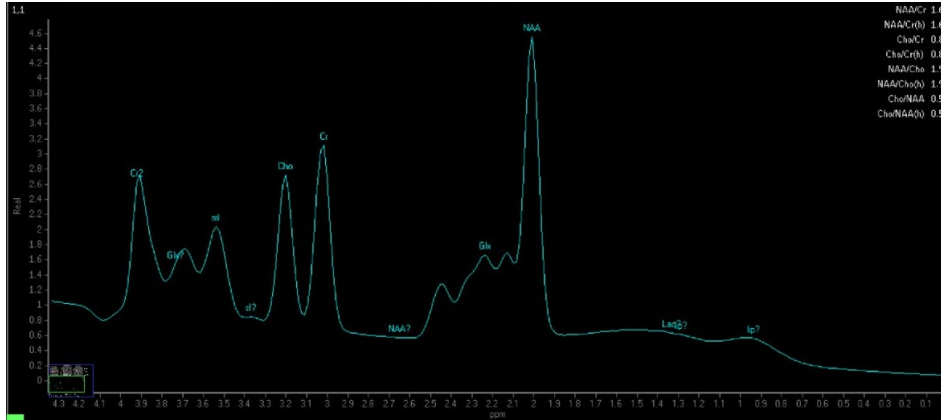


Figura 2: Espectroscopía en tiempo corto con curvas de metabolitos normales.

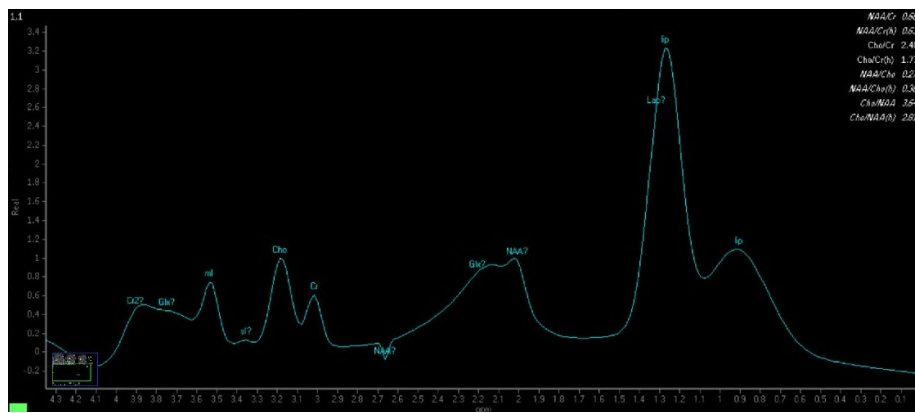


Figura 3: Espectroscopía en tiempo corto. Características de sospecha para lesión de alto grado, con disminución del pico de NAA e importante pico de lípido y lactato.

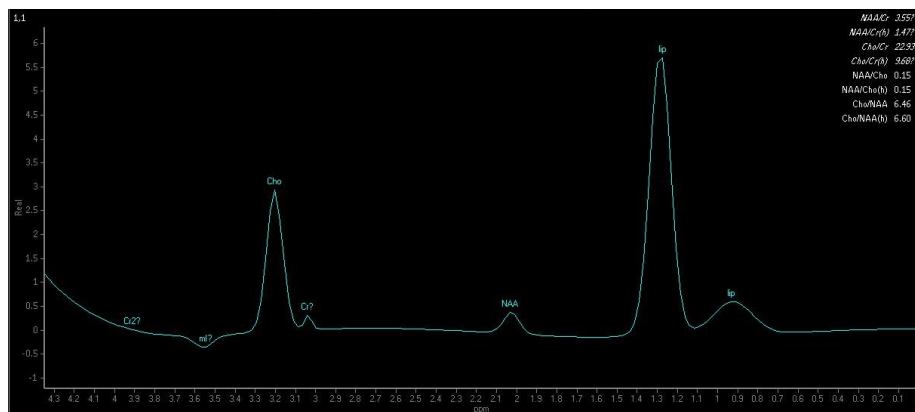


Figura 4: Espectroscopía en tiempo largo de tumor con características de alto grado, relación Cho/NAA elevada, gran pico de lípido y lactato.

encontraran alteraciones de las relaciones entre los metabolitos, como el aumento de la Cho/Cr, Cho/NAA (Figuras 3 y 4) y la disminución del NAA/Cr.^{6,10,18} Una relación tCho/tCr >1,29 está asociado a mayor

mortalidad y una relación tLip/tCho y Myo/tCho muestran mejor capacidad para diferenciar entre gliomas de alto grado, gliomas de bajo grado y metástasis cerebrales.¹⁰ Los valores de corte de las

relaciones antes descritas varían según la literatura y la experiencia del resonador sin embargo la presencia de lípidos y lactato con NAA reducido indica tumores de alto grado mientras el valor de corte para hablar de lesiones de alto grado se coloca en 1,66 del Cho/ NAA y 1,56 del Cho/Cr.¹⁹ En otra literatura utilizan valores de corte de 2,6 en Cho/Cr, 0,7 en NAA/Cr y 0,3 en NAA/Cho para valores de sensibilidad y especificidad aceptables.²⁰ En general el Myo/Cho $\leq 1,29$ se vio relacionado con peor supervivencia general al igual que la combinación de las relaciones Lip/tCho y Myo/tCho suelen mostrar alta sensibilidad y especificidad para diferenciación de gliomas de alto y bajo grado.¹⁰ Otras literaturas prefieren Cho/Cr y lo promueven como mejor índice de gradación de gliomas con un valor de corte de 3,72.²¹ El valor de corte de Cho/Cr en 1,25 tiene una sensibilidad de 66,7% y una especificidad de 85,7% para diferenciación de tumores malignos y benignos de la fosa posterior.²²

En la experiencia de nuestro centro utilizamos como valor tope 1 en la relación Cho/NAA para lesiones tumorales y 2,2 umbral entre gliomas de alto y bajo grado (Figuras 3 y 4). El pico de Mioinositol también es característico en neoplasias de bajo grado.

Las anomalías metabólicas incluso preceden a la captación de contraste de los sitios de recurrencia del tumor y los bajos niveles de Myo en el área de la lesión, peritumorales y contralaterales han sido predictivas de fallas de la terapia antiangiogénica en glioblastomas por lo cual es importante no solo para la diferenciación de la lesión original sino en los controles post-tratamiento.²³

Pero la espectroscopía no debe realizarse sola ni evaluarse ciegamente, ya que la variabilidad de entre los equipos, la planificación técnica, los componentes de la lesión y su ubicación cercana al hueso pueden causar artefactos y alteraciones de la curva que dificultan la interpretación de los datos.^{6,19}

En la mayoría de los artículos revisados los autores pretenden diferenciar gliomas de alto y bajo grado, algunos también incluyen las metástasis como patologías de importancia, sin embargo pocos trabajos en la literatura revisada utiliza una muestra más variada de pacientes y tipos de lesiones, incluso no neoplásicas y cambios post terapéuticos, lo cual en mi opinión determina que los resultados de la visualización de la espectroscopía resultara en información confusa y diagnósticos errados en algunos casos¹⁹ mientras que

en otros se demostró utilidad de la espectroscopía en otras lesiones no neoplásicas como la diferenciación entre los abscesos piógenos y los tuberculosos.²²

Sin embargo, la espectroscopía está lejos de mostrar su verdadero potencial, cada día los avances de la tecnología la hacen más reproducible y exacta, además de la posibilidad de buscar otros metabolitos en las muestras deseadas.

La radiogenómica también conocida como genómica por imágenes, es la rama de la imagenología que pretende predecir el tipo de marcador genético según las características imagenológicas. Desde la actualización de la clasificación de los gliomas en 2016 se ha buscado utilizar esta ciencia para la mejora diagnóstica de los métodos no invasivos como la resonancia con énfasis en la espectroscopía.⁷

Por ejemplo, en condiciones normales la isocitrato deshidrogenasa (IDH) es responsable de la conversión de isocitrato a alfa ketoglutarato, sin embargo todas las mutaciones de los genes responsables de su fabricación produce una alteración enzimática donde el alfa ketoglutarato es convertido a 2 hidroxiglutarato (2HG) que se acumula en las regiones tumorales.² Generalmente este diagnóstico es realizado por inmunohistoquímica, un método histopatológico que requiere una muestra del tumor para conocer la mutación R123H de la IDH1, identificando aproximadamente el 93% de las mutaciones, dejando a la secuenciación genética directa el diagnóstico del 7% restante.²⁴ La espectroscopía por resonancia magnética es capaz de detectar este oncometabolito²⁵ que resuena a 2,25 ppm y utilizarlo para predecir la mutación IDH1/2 en la lesión de manera no invasiva.^{26,27} Esto nos haría capaces dar un pronóstico temprano al paciente y la guía terapéutica tanto quirúrgica como medicamentosa. Además el aumento de 2HG en progresión del tumor y la disminución del mismo en respuesta al tratamiento sería de utilidad para el control de estas lesiones y el manejo posttratamiento.^{28,29} La espectroscopía multivoxel permite evaluar distintas áreas del tumor y los tejidos circundantes logrando una mejor caracterización en lesiones de gran tamaño que suelen tener patrones heterogéneos, incluso llegando a causar falsos diagnósticos histopatológicos y genéticos aunque en menor proporción.⁷

Por ahora se han evidenciado altos índices de sensibilidad y especificidad de la presencia de este metabolito, sin embargo las muestras son limitadas

y se requiere de estudios de mayor tamaño para confirmar su utilidad.²⁹ Existen múltiples limitaciones para la realización de este estudio dentro de los cuales están descritos la falsa identificación este metabolito en presencia de GABA, Glu, Gln y lípidos que suelen encontrarse en los centros necróticos y se superponen a los componentes del 2HG: 2 H β s en 1,91 ppm, 2 H γ s en 2.24 ppm y el H α que se superpone con el Myo.³⁰ También puede resultar una infraestimación del mismo en caso de volumen parcial en lesiones de pequeño tamaño y en concentraciones bajas del mismo.²⁸ Sin embargo surgen posibles soluciones como la utilización de la relación 2HG/Lip+Lact en vez de únicamente el valor absoluto de 2HG para mejorar la sensibilidad y la especificidad, tomando el valor de corte de 0,63³¹ y la relación 2HG/Cr con valor de corte de 0,085.³² El rol de otros metabolitos como predictores de pronóstico aún requiere de mucho estudio.³³

Aunque la mayoría de los resonadores modernos pueden realizar espectroscopía, estos estudios se han visto limitados a centros especializados con técnicos y radiólogos entrenados para la correcta realización e interpretación de los mismos. La utilización de esta modalidad se ha visto enlentecida por el desafío que plantea obtener resultados de buena calidad para asegurar interpretaciones acertadas, sin embargo se realizan esfuerzos para estandarizar los métodos de medición y la mejora de los softwares que generalmente dificultan la adquisición³³ así como la utilización de la inteligencia artificial para mejorar la sensibilidad y especificidad.³⁰

Conclusión

El avance tecnológico incesante nos permite conocer cada día más nuestros cerebros, la espectroscopía se convierte rápidamente de una técnica experimental en laboratorios específicos de investigación a estudios rutinarios disponibles en numerosos centros de salud a nivel mundial. La actualización de la clasificación de gliomas de la OMS en 2021 empuja a los radiólogos a enfrentar cada día más la interpretación de los espectros y la determinación probable del tipo y subtipo molecular. Además de la reclasificación pendiente de las lesiones diagnosticadas antes del 2021, el advenimiento de las terapias oncológicas guiadas a estos marcadores y la predicción de la resistencia ciertos medicamentos.⁷ Aunque aún hay limitaciones y obstáculos por resolver esperamos con ansias lo que en un futuro lo que se

entenderá como biopsia no invasiva por espectroscopía de resonancia magnética o Espectrobiopsia.³⁴

Referencias

1. Ostrom Q, Cioffi G, Gittleman H. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019 Nov; 21(doi:10.1093/neuonc/now150).
2. Whitfield B, Huse J. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathol.* 2022; 32(<https://doi.org/10.1111/bpa.13062>).
3. Hu L, Hawkins A, Wang L, Li J. Imaging of intratumoral heterogeneity in high-grade glioma. *Cancer Letters.* 2020 May; 477(<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.025>).
4. Zhou , Vallieres M, Bai H, Su C. MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2017 Jun; 19(doi: 10.1093/neuonc/now256).
5. Zhang B, Chang K, Ramkissoon S, Tanguturi S. Multimodal MRI features predict isocitrate dehydrogenase genotype in high-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2017 Jun; 19(doi: 10.1093/neuonc/now121).
6. Franco P, Wurtemberger U, Dacca K, Hubschle I, Beck J. SPectroScOpic prediction of bRain Tumours (SPORT): study protocol of a prospective imaging trial. *BMC Medical Imaging.* 2020 Nov; 20(doi: 10.1186/s12880-020-00522-y).
7. Lasocki A, Rosenthal M, Roberts-Thomson S, Neal A, Drummond K. Neuro-Oncology and Radiogenomics: Time to Integrate? *American Journal of Neuroradiology.* 2020 Nov; 41(doi.org/10.3174/ajnr.A6769).
8. Sarkaria J, Hu L, Parney I, Pafundi D. Is the blood-brain barrier really disrupted in all glioblastomas? A critical assessment of existing clinical data. *Neuro Oncol.* 2018 Jan; 20(doi: 10.1093/neuonc/nox175).
9. Due-Tonnessen P, Pinho , Emblem K, Hald JK. The Impact of MRI Features and Observer Confidence on the Treatment Decision-Making for Patients with Untreated Glioma. *Scientific Reports.* 2021 Oct; 9(doi.org/10.1038/s41598-021-99776-x).
10. Durmo F, Rydelius A, Cuellas Baena S, Askaner K, Latt J. Multivoxel 1H-MR Spectroscopy Biometrics for Preoperative Differentiation Between Brain Tumors. *Tomography.* 2018 Dec; 4(doi: 10.18383/j.tom.2018.00051).
11. Dongas J, Asahina AT, Bacchi S, Patel S. Magnetic Resonance Perfusion Imaging in the Diagnosis of High-Grade Glioma Progression and Treatment-Related Changes: A Systematic Review. *Open Journal of Modern Neurosurgery.* 2018; 8(DOI: 10.4236/ojmn.2018.83024).
12. Jin Y, Peng H, Peng J. Brain Glioma Localizacion Diagnosis Based on Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurgery.* 2021 May; 149(doi.org/10.1016/j.wneu.2020.09.113).
13. Broen M, Smits M, Wijnenga M, Dubbink H, Anten M. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-

- enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study. *Neuro-Oncology*. 2018 Oct; 20(doi.org/10.1093/neuonc/noy048).
14. Park SI, Suh CH, Guenette J, Huang R, Kim HS. The T2-FLAIR mismatch sign as a predictor of IDH-mutant, 1p/19q-noncodeleted lower-grade gliomas: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021 Jan; 31(doi.org/10.1007/s00330-020-07467-4).
 15. Padelli F, Mazzi F, Erbetta A, Chiapparini L, Doniselli F. In vivo brain MR spectroscopy in gliomas: clinical and pre-clinical chances. *Clinical and Translational imaging*. 2022 May; 10(doi.org/10.1007/s40336-022-00502-y).
 16. Weinberg BD, KURUVA M, Shim H, Mullins M. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy (MRS) in of brain tumors: from diagnosis to treatment. *Radiol Clin North Am*. 2021 May; 59(doi: 10.1016/j.rcl.2021.01.004).
 17. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013 Feb; 115(doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.002).
 18. Liu H, Zhang Q, Niu S, Liu H. Value of Magnetic Resonance Images and Magnetic Resonance Spectroscopy in Diagnosis of Brain Tumors under Fuzzy C-Means Algorithm. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022 May;(doi: 10.1155/2022/3315121).
 19. Hellstrom J, Romanos R, Libard S, Wikstrom J. The value of magnetic resonance spectroscopy as a supplement to MRI of the brain in a clinical setting. *PLoS One*. 2018 Nov; 13(doi: 10.1371/journal.pone.0207336).
 20. Yao R, Cheng A, Liu M, Zhang Z, Jin B. The Diagnostic Value of Apparent Diffusion Coefficient and Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in the Grading of Pediatric Gliomas. *Comput Assist Tomogr*. 2021 Mar; 45(doi: 10.1097/RCT.0000000000001130).
 21. Shakir TM, Fengli L, Chenguanf G, Chen N, Zhang M. 1H-MR spectroscopy in grading of cerebral glioma: A new view point, MRS image quality assessment. *Acta Radiol Open*. 2022 Feb; 26(doi: 10.1177/20584601221077068.).
 22. Tamilchelvan P, Boruah Dk, Gogoi B, Gogoi R. Role of MRI in Differentiating Various Posterior Cranial Fossa Space-Occupying Lesions Using Sensitivity and Specificity: A Prospective Study. *Cureus*. 2021 Jul; 12(doi: 10.7759/cureus.16336).
 23. El-Abtah ME, Wenke MR, Talati P, Fu M, Kim D. Myo-Inositol Levels Measured with MR Spectroscopy Can Help Predict Failure of Antiangiogenic Treatment in Recurrent Glioblastoma. *Radiology*. 2021 Nov; 302(/doi.org/10.1148/radiol.2021210826).
 24. Choi C, Ganki S, DeBerardinis R. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated glioma patients. *Nat Med*. 2012 Apr; 18(doi: 10.1038/nm.2682).
 25. Shams Z, Van der Kemp W, Emir U, Dankbaar JW. Comparison of 2-Hydroxyglutarate Detection With sLASER and MEGA-sLASER at 7T. *Front Neurol*. 2021 Sep; 12(doi:10.3389/fneur.2021.718423).
 26. Franco P, Huebschle I, Simon-Gabriel C, Dacca K, Schnell O. Mapping of Metabolic Heterogeneity of Glioma Using MR-Spectroscopy. *Cancers*. 2021 May; 13(doi: 10.3390/cancers13102417).
 27. Tiwari V, Mashimo T, An Z, Vemireddy V, Piccirillo S. In vivo MRS measurement of 2-hydroxyglutarate in patient-derived IDH-mutant xenograft mouse models versus glioma patients. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2020 Jan; 84(doi.org/10.1002/mrm.28183).
 28. Autry AW, Lafontaine M, Jalbert L, Phillips E, Phillips J. Spectroscopic imaging of D-2-hydroxyglutarate and other metabolites in pre-surgical patients with IDH-mutant lower-grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2022 Jun; 159(doi.org/10.1007/s11060-022-04042-3).
 29. Radoul M, Hong D, Gillespie AM, Najac C, Viswanath P. Early Noninvasive Metabolic Biomarkers of Mutant IDH Inhibition in Glioma. *Metabolites*. 2021 Feb; 13(doi: 10.3390/metabo11020109).
 30. Bhandari A, Sharma C, Ibrahim M, Riggs M, Jones R. The role of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy for the determination of isocitrate dehydrogenase status in lower grade gliomas versus glioblastoma: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Diagnostic Neuroradiology*. 2021 Jan; 63(doi.org/10.1007/s00234-021-02702-1).
 31. Bumes E, Wirtz FP, Fellner C, Grosse J. Non-Invasive Prediction of IDH Mutation in Patients with Glioma WHO II/III/IV Based on F-18-FET PET-Guided In Vivo 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy and Machine Learning. *Cancers*. 2020 Nov; 12(doi: 10.3390/cancers12113406).
 32. Suh CH, Kim HS, Park JE, Jung SC, Choi CG. Comparative Value of 2-Hydroxyglutarate-to-Lipid and Lactate Ratio versus 2-Hydroxyglutarate Concentration on MR Spectroscopic Images for Predicting Isocitrate Dehydrogenase Mutation Status in Gliomas. *Radiol Imaging Cancer*. 2020 Jul; 31(doi: 10.1148/rycan.2020190083).
 33. Juskanic D, Mistinova JP, Holly S, Sekeresova M, Kolejak K. Diagnostic performance of edited 2HG MR spectroscopy of central glioma in the clinical environment. *MAGMA*. 2022 Feb; 35(DOI: 10.1007/s10334-021-00989-y).
 34. Branzoil F, Marjanska M. Magnetic resonance spectroscopy of isocitrate dehydrogenase mutated gliomas: current knowledge on the neurochemical profile. *Curr Opin Neurol*. 2020 Aug; 33(doi: 10.1097/WCO.0000000000000833).
 35. Wilson M, Andronesi O, Barker PB, Bartha R. Methodological consensus on clinical proton MRS of the brain: Review and recommendations. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2019 Mar; 82(doi.org/10.1002/mrm.27742).
 36. Di Ieva A, Choi C, Magnussen J. Spectroscopy in neurodiagnostics: the new era. *Neuroradiology*. 2017 Dec; 69(doi.org/10.1007/s00234-017-1957-1).