

Nachweis von 2-Hydroxyglutarat mittels MR-Spektroskopie in Patienten mit IDH-mutierten Gliomen – ein klinischer Ansatz, work in progress.

T. Huber¹, C. Preibisch¹, S. Bette¹, J. Bauer¹, T. Boeck-Behrens¹, C. Choi⁴, J. Gempt³, J. Schlegel², C. Zimmer¹

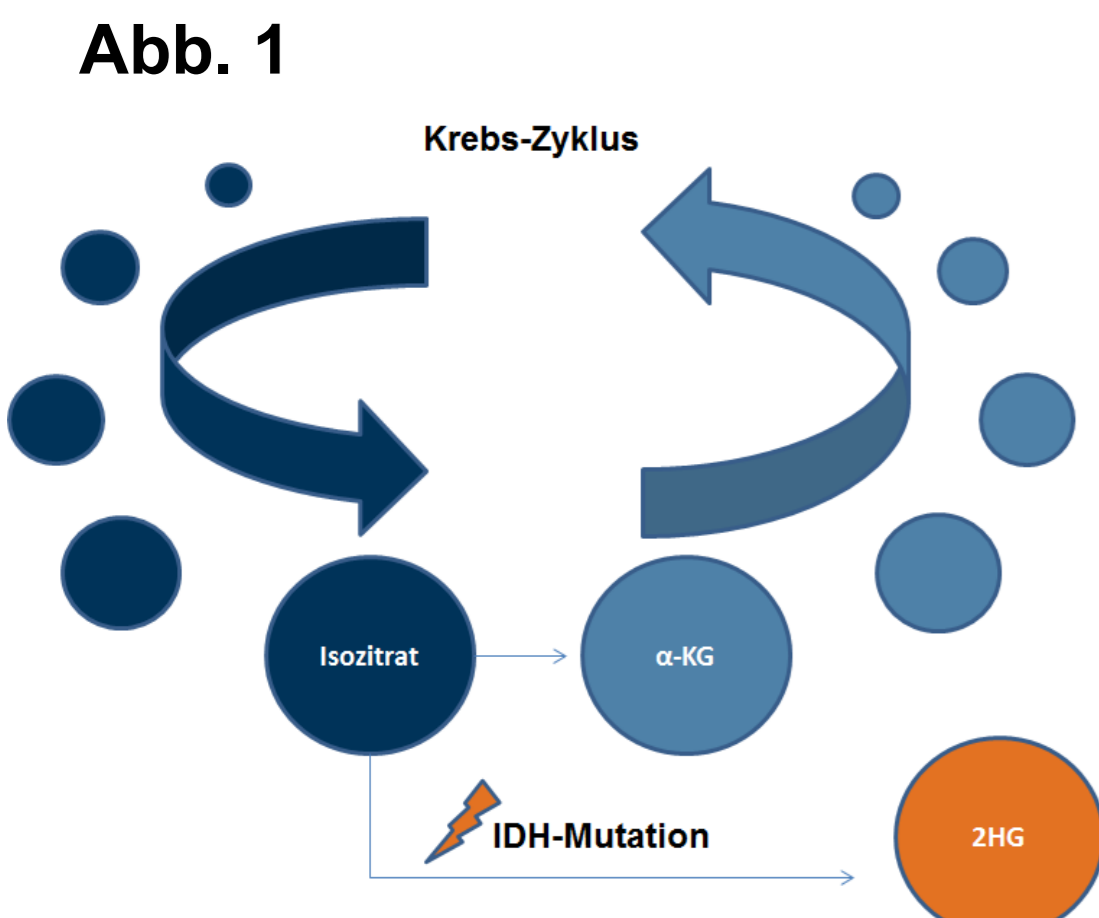
¹ Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, TU München

² Institut für Pathologie, ³ Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, TU München

⁴ Advanced Imaging Research Center, Radiology, University of Texas Southwestern Medical Center USA

IDH-Mutation in Gliomen

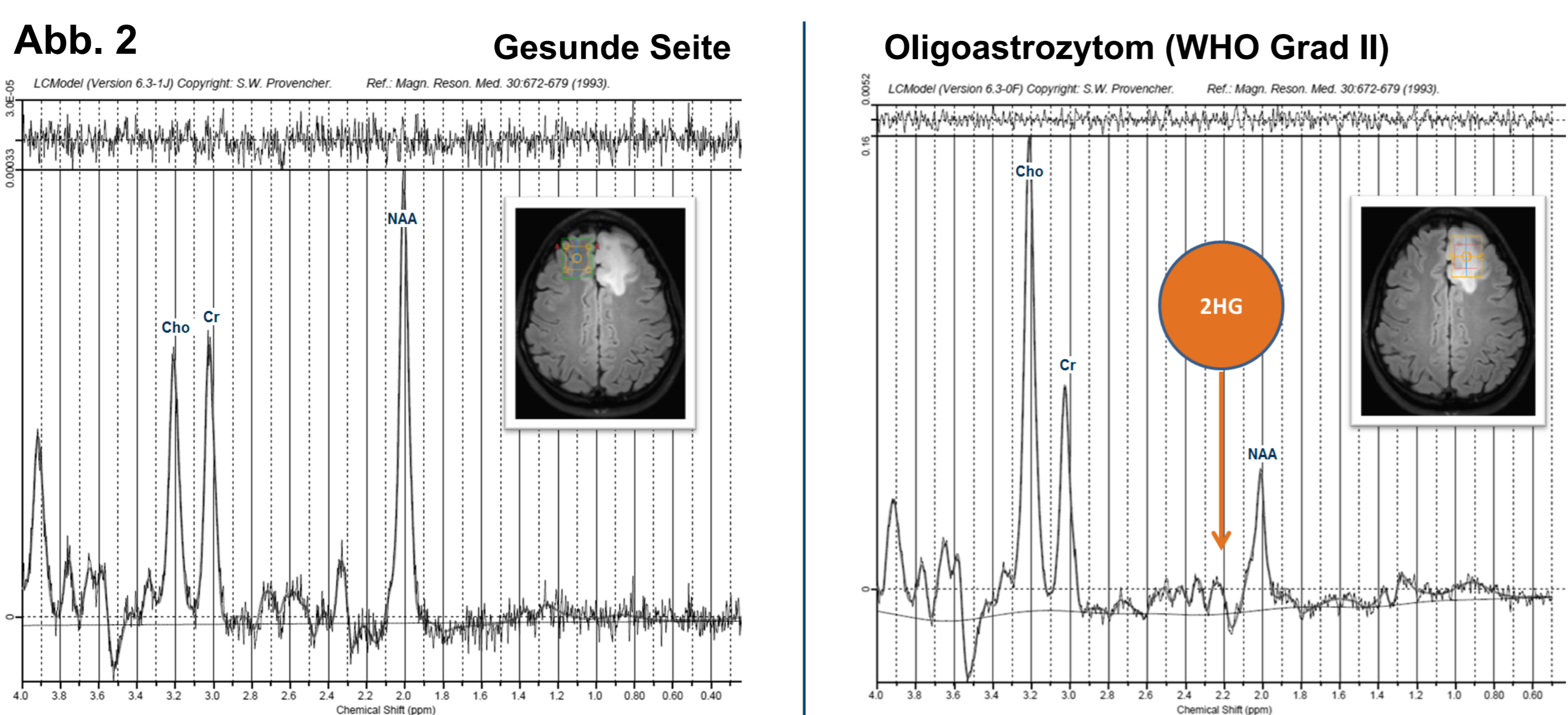
Genetischen Markern von Gliomen kommt eine wachsende Bedeutung zu. Neben des 1p19q- oder des MGMT-Status spielt insbesondere die Bestimmung einer IDH-Mutation eine wichtige Rolle in der klinischen Routine. IDH-mutierte Gliome sind in der Mehrzahl der Fälle WHO Grad II oder Grad III Gliome (Yan et al., 2009). Daneben weisen aber auch ca. 12% der Glioblastome (WHO Grad IV) eine IDH-Mutation auf. Histogenetisch scheint diese Gruppe aus niedriggradigen, IDH-mutierten Gliomen hervorzugehen, weshalb sie oft als sekundäre Glioblastome bezeichnet werden (Yan et al., 2009).



Patienten mit IDH-mutierten Gliomen zeigen ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zum IDH-Wildtyp (Yan et al, 2009). IDH (=Isocitratdehydroxygenase) ist ein Schlüsselenzym aus dem Krebs-Zyklus. IDH konvertiert im Zytosol gesunder Zellen Isocitrat in α -Ketoglutarat (α -KG). In IDH-mutierten Gliomen liegt jedoch eine „gain of function“ Mutation vor, wobei anstelle von α -KG ein neuer **Onkometabolit** entsteht: 2-Hydroxyglutarat (2HG, siehe Abb.1), welches tumorspezifisch ist und nicht in entzündlichem Gewebe vorkommt.

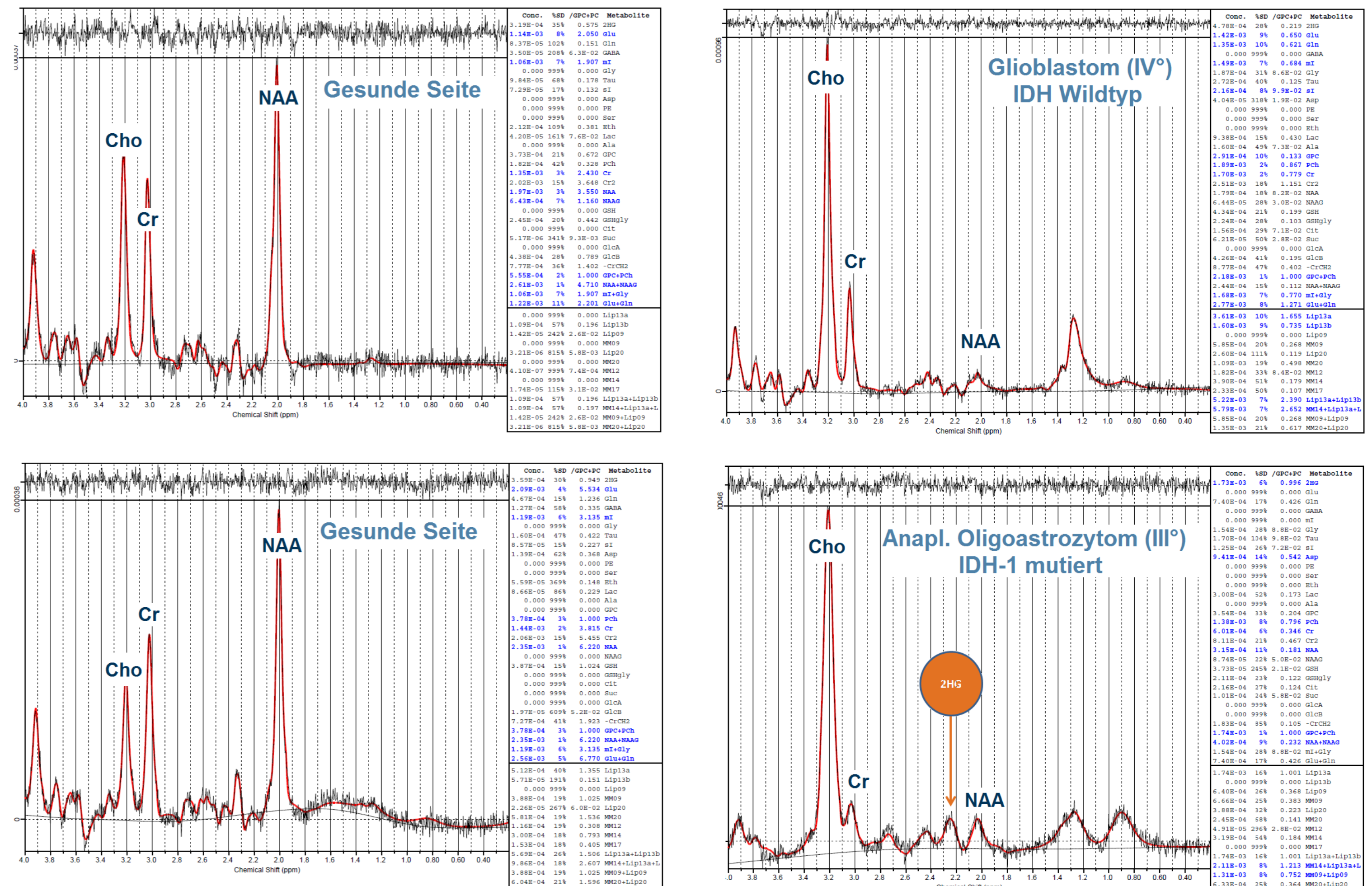
Methoden & Ergebnisse

Die Arbeitsgruppe von Choi et al. konnte bereits 2012 zeigen, dass 2HG via MR-Spektroskopie (MRS) mittels einer PRESS-Sequenz (TE=97ms) detektiert werden kann (Choi et al, 2012). Analog hierzu etablierten wir die entsprechende Sequenz an unserem 3T Scanner. Bislang wurde bei 25 Patienten eine MR-Spektroskopie mit dieser Sequenz vorgenommen. Hiervon lag bei 13 Patienten eine intraaxiale Raumforderung vor, die chirurgisch reseziert wurde (5♀, 8♂, mittleres Alter 53,08 ± 4.954 [SEM]). Das Voxel wurde jeweils in den Tumor und die kontralaterale Seite gesetzt (siehe Abb. 2). Die Parameter der PRESS Sequenz waren: 90° excitation RF pulse (9.8 ms; bandwidth, 4.22 kHz at half-amplitude); 13.2-ms amplitude-modulated 180° pulse (1.26 kHz bandwidth at B1 = 13.5 μ T); sub-TEs of PRESS sequence: (TE1, TE2) = (32, 65) ms; 90°/180° interval = 16ms (Choi et al, 2012); Single Voxel Technik (Größe des Voxels 2 cm³); Scan Zeit: 15 Minuten (insgesamt, für beide Seiten).



Choi, C. et al., 2012. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. Nature medicine, 18(4)
Yan, H. et al., 2009. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. The New England journal of medicine, 360(8), pp.765–73.

Abb. 3



Die MRS-Daten wurden mittels LC Modell (Version 6.3) und einem angepassten Basis-Set analysiert (Choi et al, 2012; Abb. 2). Nach erfolgter Resektion des Tumors wurde durch unsere Neuropathologie das Vorhandensein einer IDH Mutation mithilfe eines R132H Antikörpers vorgenommen. Tabelle 1 fasst die bisherigen Resultate zusammen:

Tab.1 #	Histologie	IDH-Mutation (Pathologie)	MRS 2HG Peak
1	Anaplastisches Oligoastrozytom (WHO III°)	positiv	positiv
2	Glioblastom (WHO IV°)	negativ	*
3	Glioblastom (WHO IV°)	negativ	negativ
4	Glioblastom (WHO IV°)	negativ	negativ
5	Glioblastom (WHO IV°)	negativ	*
6	Glioblastom (WHO IV°)	negativ	negativ
7	Glioblastom (WHO IV°)	negativ	negativ
8	Anaplastisches Oligoastrozytom (WHO III°)	N/A	positiv
9	Oligoastrozytom (WHO II°)	positiv	positiv
10	Glioblastom (WHO IV°)	negativ	*
11	Anaplastisches Oligoastrozytom (WHO III°)	positiv	positiv
12	Oligoastrozytom (WHO II°)	positiv	*
13	Metastase	negativ	negativ

* = MRS Daten nicht auswertbar (Artefakte)

In unserer vorläufigen Auswertung (work in progress) zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen der pathologisch bestätigten IDH-Mutation und dem 2HG-Peak in unserem MRS Spektrum. Allerdings muss angemerkt werden, dass die Datenqualität stark durch Bewegungsartefakte beeinflusst wird, daher planen wir künftig einen separaten 2HG-Scan. Zur genaueren Quantifizierung und Verifizierung des 2HG Peaks werden wir ferner in Zukunft die Metabolitkonzentration in Relation zum Wassergehalt des Gewebes bestimmen. Aus histologischen Studien ist bekannt, dass in ca. 10% der Fälle der R132H-Antikörper eine IDH-Mutation nicht nachweisen kann. zu

Ausblick

Nicht-invasive Detektion von 2HG als Marker einer IDH-Mutation könnte:

1. Bereits präoperativ Aussagen über molekulare Marker des Glioms treffen, gerade in Fällen wo eine Biopsie nicht möglich ist (z.B. Hirnstamm).
2. Die Diagnostik von Rezidiven verbessern und z.B. zu einer besseren Unterscheidung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose beitragen.
3. Bei unklaren anderen, z.B. entzündlichen Läsionen die diagnostische Sicherheit erhöhen (DD Tumefaktive MS vs. Gliom).
4. Im Rahmen neuer Therapiekonzepte (targeted therapies) ein Marker für den Therapieerfolg sein.