

Для цитирования: *Рябова А.И., Новиков В.А., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Григорьев Е.Г., Глущенко С.А., Пономарева А.А., Сыркашев В.А.* Значение факторов прогноза при проведении термохимиолучевой терапии глиобластомой головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 27–36. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-27-36.  
For citation: *Ryabova A.I., Novikov V.A., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Grigoriev E.G., Glushchenko S.A., Ponomaryova A.A., Sirkashev V.A.* The value of prognostic factors for glioblastoma treated with concurrent thermochemoradiotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 27–36. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-27-36.

## ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕРМОХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ГЛИОБЛАСТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**А.И. Рябова<sup>1</sup>, В.А. Новиков<sup>1</sup>, О.В. Грибова<sup>1</sup>, Ж.А. Старцева<sup>1</sup>,  
Е.Г. Григорьев<sup>1</sup>, С.А. Глущенко<sup>1</sup>, А.А. Пономарева<sup>1</sup>, В.А. Сыркашев<sup>2</sup>**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>1</sup>  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: ranigor@mail.ru<sup>1</sup>  
ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: v.syrkashev@mail.ru<sup>2</sup>

### Аннотация

Лечение глиобластомой головного мозга является актуальной проблемой, поскольку сопровождается высокой инвалидизацией и низкой выживаемостью. Стандартная комбинированная терапия не позволяет излечить пациента, и в настоящее время ведется постоянный поиск новых методов лечения. **Материал и методы.** В условиях НИИ онкологии ТНИМЦ РАН выполнено исследование, включившее 30 пациентов с впервые выявленной глиобластомой головного мозга, которым проводилось комбинированное лечение по схеме: адьювантный курс химиолучевой терапии с темозоломидом с радиосенсибилизацией локальной гипертермией. **Результаты.** Проведенное лечение позволило добиться высоких показателей безрецидивной и общей выживаемости – медиана составила 9,6 мес и 23 мес соответственно. Анализ полученных результатов в зависимости от клинических факторов прогноза, факторов прогноза, связанных с лечением, и молекулярно-генетических факторов показал статистически значимые результаты только при оценке сроков начала адьювантной терапии после оперативного вмешательства. Безрецидивная выживаемость пациентов, начавших курс химиолучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией через 6 нед и более после проведенного оперативного вмешательства, статистически значимо выше, чем у пациентов, которым адьювантное лечение начато ранее. Общая выживаемость была статистически выше только в случае специализированного лечения рецидива опухоли по сравнению с симптоматической терапией. Оценка молекулярно-генетических факторов прогноза не показала увеличения статистически значимых различий в выживаемости у пациентов с метилированным и неметилированным промотором MGMT. Наличие IDH1 мутации было выявлено только в одном случае. Исследование клинических, молекулярно-генетических факторов и факторов прогноза, связанных с лечением, не позволило выявить факторы, позволяющие персонализировать терапию. В свою очередь, высокие показатели безрецидивной выживаемости, в том числе у пациентов с отсутствием метилирования MGMT, позволяют рекомендовать радиосенсибилизацию локальной гипертермией для лечения пациентов с впервые выявленными ГБ головного мозга.

**Ключевые слова:** глиобластома, факторы прогноза, термохимиолучевая терапия, локальная гипертермия, транскраниальная гипертермия, радиосенсибилизация.

## THE VALUE OF PROGNOSTIC FACTORS FOR GLIOBLASTOMA TREATED WITH CONCURRENT THERMOCHEMORADIOTHERAPY

A.I. Ryabova<sup>1</sup>, V.A. Novikov<sup>1</sup>, O.V. Gribova<sup>1</sup>, Zh.A. Startseva<sup>1</sup>, E.G. Grigoriev<sup>1</sup>, S.A. Glushchenko<sup>1</sup>, A.A. Ponomaryova<sup>1</sup>, V.A. Sirkashev<sup>2</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia<sup>1</sup>

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: ranigor@mail.ru<sup>1</sup>

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: v.syrkashev@mail.ru<sup>2</sup>

### Abstract

The treatment of patients with glioblastoma continues to be one of the greatest challenges. Glioblastoma is the most aggressive malignant primary brain tumor and is the most lethal among all cancers. Despite advances in the standard treatment, the prognosis for patients with glioblastoma remains poor, therefore, the development of novel treatment strategies is required. **Material and methods.** Our study included 30 patients with newly diagnosed glioblastoma, who underwent concurrent chemoradiotherapy and local hyperthermia. **Results.** The median disease-free and overall survival rates were 9.6 months and 23 months, respectively. The analysis of clinical, molecular-genetic and prognostic factors related to treatment modality showed statistically significant differences in survival between patient groups representing different times for starting adjuvant therapy after surgery. The median disease-free survival was significantly higher in patients who received chemoradiotherapy with local hyperthermia within 6 weeks after surgery than in patients who started adjuvant treatment earlier. The overall survival rate was statistically higher in patients receiving a special treatment for tumor recurrence compared to that in patients receiving symptomatic therapy. The evaluation of molecular-genetic prognostic factors showed no statistically significant differences in survival among patients with methylated and non-methylated MGMT promoter. The presence of IDH1 mutations was identified in only one case. Evaluation of prognostic factors does not allow identification of clinical and molecular biological factors that group patients with hypersensitivity to the proposed treatment regimen. However, high rates of overall and disease-free survival, even in patients with non-methylated MGMT, allow us to recommend this treatment modality for patients with newly diagnosed glioblastoma.

**Key words:** glioblastoma, prognostic factors, thermochemoradiotherapy, local hyperthermia, transcranial hyperthermia, radiosensitization.

Глиобластома (ГБ) является наиболее частой и агрессивной первичной злокачественной опухолью головного мозга с фатальным прогнозом. Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов не превышает двух лет, несмотря на интенсивное комбинированное лечение, включающее оперативное вмешательство, адъювантную химиолучевую терапию (ХЛТ) с последующими курсами химиотерапии (ХТ) [1, 2]. По данным популяционных исследований, общая двухлетняя выживаемость составляет 15 %, а пятилетняя – варьирует от 0,05 до 5,5 % [3, 4].

Факторы, влияющие на прогноз пациентов с ГБ, разделяют на несколько групп: связанные с пациентом (клинические), связанные с лечением и связанные с опухолью (молекулярно-генетические). Среди клинических факторов прогноза наибольшее значение имеют: возраст пациента при постановке диагноза и функциональный статус. К факторам прогноза, связанным с лечением, относят объем проведенного оперативного вмешательства, сроки начала адъювантной терапии и ее характер [3, 5, 6]. Наибольшее значение среди молекулярно-генетических факторов прогноза имеют: мутация

в гене, кодирующем изоцитратдегидрогеназу (IDH1/2), и метилирование промотора гена Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) [3, 4, 7, 8].

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении в последние десятилетия, выживаемость пациентов с ГБ значительно не улучшилась. Исследования локальной гипертермии (ЛГ) в онкологии, начавшиеся еще в начале XX века, показали, что ЛГ является идеальным радиосенсибилизатором [9, 10]. Клинические исследования пациентов со злокачественными глиомами обнаружили увеличение показателей выживаемости при проведении адъювантной лучевой терапии (ЛТ) на фоне ЛГ [11–13]. Однако в настоящее время не определены факторы, которые могут прогнозировать чувствительность опухоли к термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) и позволить персонализировать лечение.

**Цель исследования** – оценка влияния прогностических факторов на отдаленные результаты ТХЛТ больных с впервые выявленной ГБ головного мозга.

### Материал и методы

В исследование было включено 30 пациентов с впервые диагностированной ГБ головного мозга. В условиях НИИ онкологии ТНИМЦ РАН больные получили курс адьювантной ХЛТ с темозоломидом на фоне ЛГ в 2013–17 гг. На первом этапе комбинированного лечения всем пациентам выполнялось оперативное вмешательство в объеме парциальной или тотальной резекции опухоли (удаление более чем 90 % опухоли) [14]. Оценка степени резекции опухоли осуществлялась на основании данных послеоперационной МРТ головного мозга с контрастированием.

При гистологическом исследовании операционного материала глиобластома верифицирована во всех случаях на основании микроскопического и иммуногистохимического исследований. Диагноз формулировался в соответствии с патоморфологической классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. [15]. Иммуногистохимическое исследование выполнялось при помощи непрямого метода на опухолевой ткани из парафиновых блоков. В обязательном порядке выполнялось исследование с антителом Anti-Human IDH1 R132H. Статус метилирования промотора гена MGMT исследовался с использованием количественной метил-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на материале, выделенном из парафиновых блоков.

Всем пациентам проведен курс дистанционной гамма-терапии до СОД 60 Гр на фоне 2 курсов химиотерапии темозоломидом в разовой дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в режиме 5/28. Лучевая терапия проводилась на аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ в стандартном режиме фракционирования дозы. Со 2-й нед ЛТ пациенты получали сеансы радиосенсибилизации локальной транскраниальной радиочастотной гипертермией 2 раза в неделю (10 сеансов на курс лечения), продолжительностью до 60 мин. Интервал между сеансами ЛГ и ЛТ составлял 20–40 мин. ЛГ проводилась на системе для глубокой высокочастотной гипертермии с емкостным сопряжением Celsius TCS (частота 13,56 МГц). Нагревание производилось постепенно путем пошагового повышения мощности, ориентируясь на переносимость процедуры пациентом в соответствии с протоколом, рекомендуемым производителем приборов. Для предотвращения термических ожогов кожи и подкожной клетчатки в месте приложения электродов поверхность последних во время сеанса охлаждалась циркулирующей деионизированной воды с температурой 12–16°C. После завершения курса ТХЛТ пациенты получили еще 4–6 курсов химиотерапии темозоломидом в разовой дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в режиме 5/28.

Оценка функционального статуса до адьювантной терапии проводилась с применением шкалы Карновского. Динамическое наблюдение осуществлялось с использованием контрольных МРТ го-

лового мозга с внутривенным контрастированием через месяц после завершения ТХЛТ, затем через 3 мес в течение двух лет и впоследствии через 6–12 мес. В случае ухудшения неврологического статуса пациентам выполнялась внеочередная МРТ головного мозга. Результаты МРТ оценивались с применением критериев оценки ответа в нейроонкологии (Response Assessment in Neurooncology criteria, RANO) [16].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft). Для определения нормальности распределения количественных признаков использовался W-критерий Шапиро – Уилка, заключение о нормальности распределения анализируемого признака делалось при  $p > 0,05$ . Описание количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, проводилось при помощи медианы и квартилей. Показатели выживаемости и статистическая значимость факторов прогноза оценивались с использованием модуля Survival analysis программы Statistica 10.0. Кривые кумулятивной выживаемости строились по методу Каплана – Майера, значимость различий в выживаемости в зависимости от факторов прогноза оценивалась с применением log-rank теста.

Исследование выполнено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288) на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ онкологии Томского НИМЦ». Пациенты, включенные в исследование, ранее не получали специализированного лечения. Больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации из исследования исключены.

### Результаты

Наиболее значимыми критериями оценки эффективности адьювантной терапии у больных ГБ головного мозга являются общая выживаемость (ОВ) и сроки возникновения рецидивов. В проведенном исследовании продолжительность динамического наблюдения за пациентами составила 4–51 мес, медиана наблюдения – 12 мес (ДИ 95 % 8,5–23 мес). За этот период рецидивы зарегистрированы у 21 (70 %) пациента, в сроки от 2 до 34 мес после верификации заболевания. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 9,6 мес (ДИ 95 % 7,2–18,2 мес). Цензурирование осуществлялось в сроки от 4 до 51 мес и в двух случаях было обусловлено смертью пациентов от осложнений лечения без признаков прогрессирования в сроки 4 и 8 мес после установки диагноза. В остальных случаях цензурирование было обусловлено завершением клинического исследования. Медиана цензурирования при оценке БРВ составила 7,5 мес (ДИ 95 % 6,0–11,5 мес).



Рис. 1. Показатели общей выживаемости в зависимости от метода лечения рецидива

При выявлении рецидива специальное лечение получили 11 (52,4 %) пациентов. В этих случаях проводилась химиотерапия: бевацизумаб получили 4, ломустин – 3, повторный курс темозоломида – 2 пациента, по одному случаю – полихимиотерапия по схемам PCV и EP. В 4 случаях предварительно выполнялось оперативное вмешательство, в двух случаях операция с последующим повторным курсом ТХЛТ (в случае возникновения рецидива опухоли более чем через год после завершения курса ТХЛТ) и по одному случаю – повторный курс ТХЛТ и ЛТ. Девяти (47,6 %) больным с рецидивами ГБ специальное лечение не проводилось вследствие низкого функционального статуса и/или распространенности процесса.

Всего в исследовании летальный исход зарегистрирован в 12 (40 %) случаях, медиана ОВ составила 23 мес (ДИ 95 % от 11,6 мес, верхняя граница не достигнута). Цензурирование данных осуществлялось в сроки от 6 до 51 мес и во всех случаях было обусловлено завершением клинического исследования, медиана цензурирования составила 14,5 мес (ДИ 95 % 10–25 мес). Оценка результатов в зависимости от метода лечения ре-

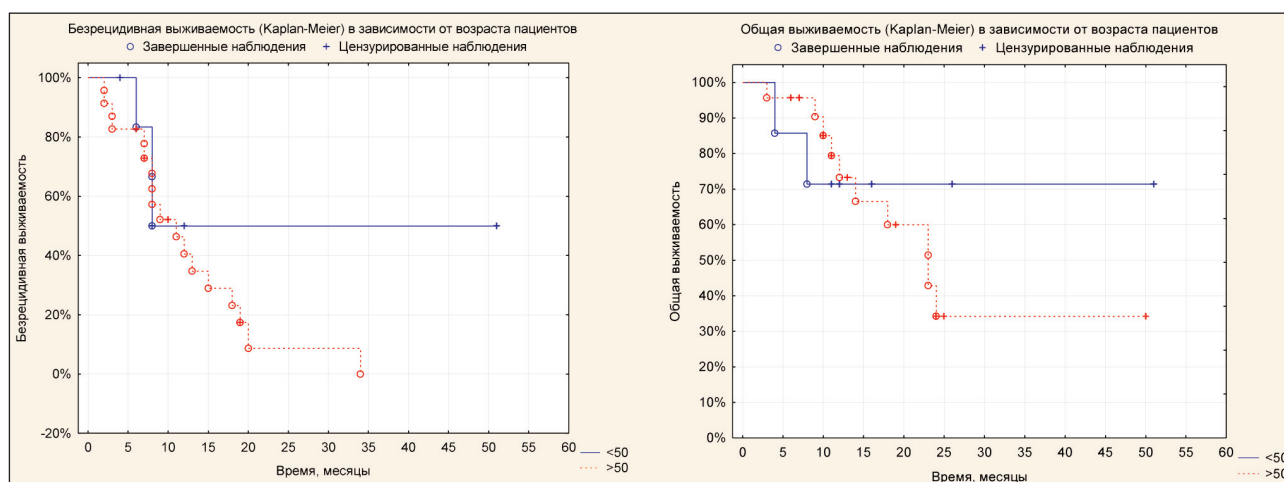


Рис. 2. Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от возраста пациентов

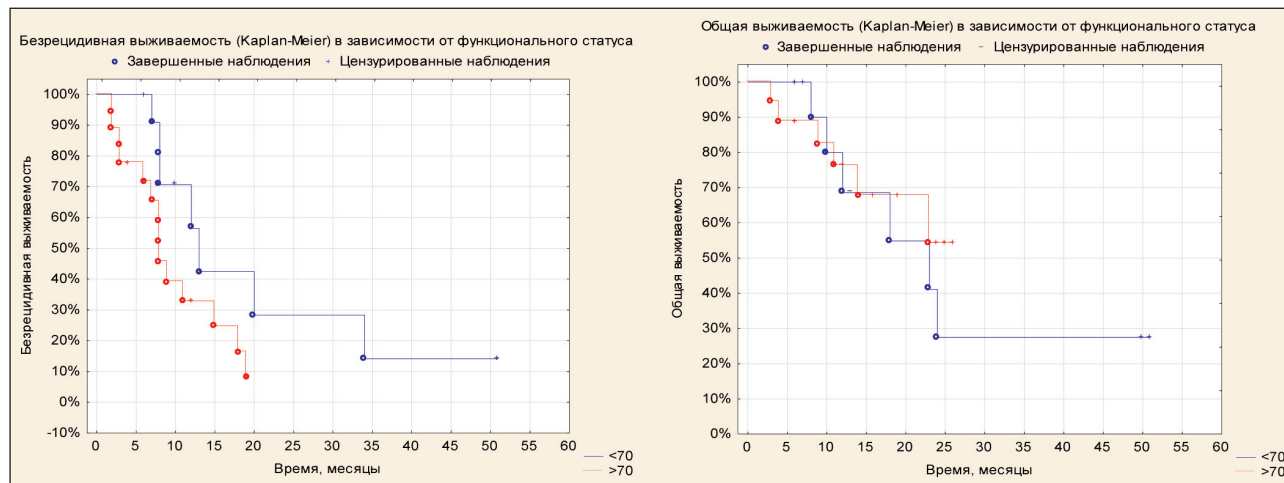


Рис. 3. Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от функционального статуса до начала лечения



цидива показала, что ОВ у пациентов, получивших специальное лечение, значимо выше, чем при симптоматической терапии (рис. 1).

Как уже было отмечено выше, одним из наиболее значимых клинических факторов прогноза является возраст пациента на момент диагностики опухоли. Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 21 до 71 года, медиана – 56 лет (95 % ДИ 50–61 год). При распределении пациентов на группы до 50 лет и  $\geq 50$  лет значимых различий между показателями БРВ и ОВ не выявлено (рис. 2). Однако отмечалась тенденция к увеличению выживаемости в группе пациентов моложе 50 лет.

Оценка функционального статуса по шкале Карновского до начала ТХЛТ показала, что уровень активности варьировал от 40 до 90 %, в среднем –  $72,7 \pm 3,6$  %, в целом, распределение соответствовало нормальному. Значения индекса Карновского менее 70 % были обусловлены неврологическим дефицитом – выраженной пирамидной симптоматикой (глубоким гемипарезом или гемиплегией) или нарушениями функций высшей нервной деятельности, требующими постоянного ухода.

Учитывая небольшое количество наблюдений, пациенты были разделены на две подгруппы – с индексом Карновского менее 70 % и 70 % и более. При оценке влияния функционального статуса на показатели БРВ и ОВ значимых различий не выявлено (рис. 3).

Объем удаленной опухоли при первичном оперативном вмешательстве был оценен как парциальная резекция опухоли в 22 случаях, тотальная резекция – в 8. При оценке влияния объема оперативного вмешательства на БРВ и ОВ значимых различий не получено (рис. 4).

Молекулярно-генетические факторы прогноза исследовались в 24 (80 %) случаях. Оценка метилирования промотора MGMT выполнена у 23 (76,7 %) пациентов. Метилирование MGMT было обнаружено в 13 случаях, что составило 56,5 % оцененных больных. IDH-мутация была оценена у 24 пациентов, наличие мутации выявлено только в одном случае. Частота диагностирования метилирования MGMT и мутации IDH соответствует частоте выявления в популяции. При оценке влияния метилирования MGMT на БРВ и ОВ значимых различий обнаружено не было (рис. 5). Влияние

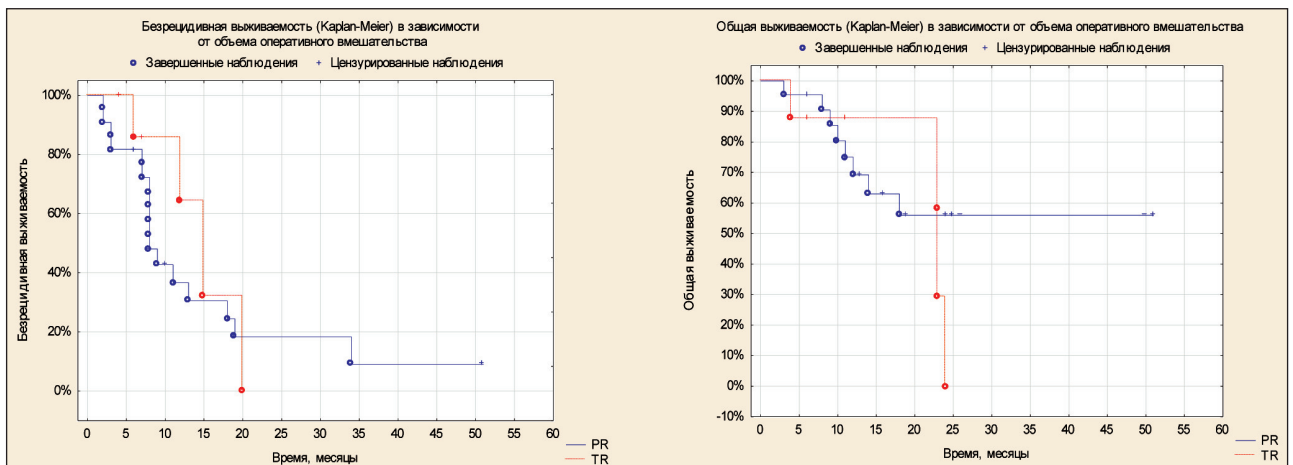


Рис. 4. Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от объема оперативного вмешательства

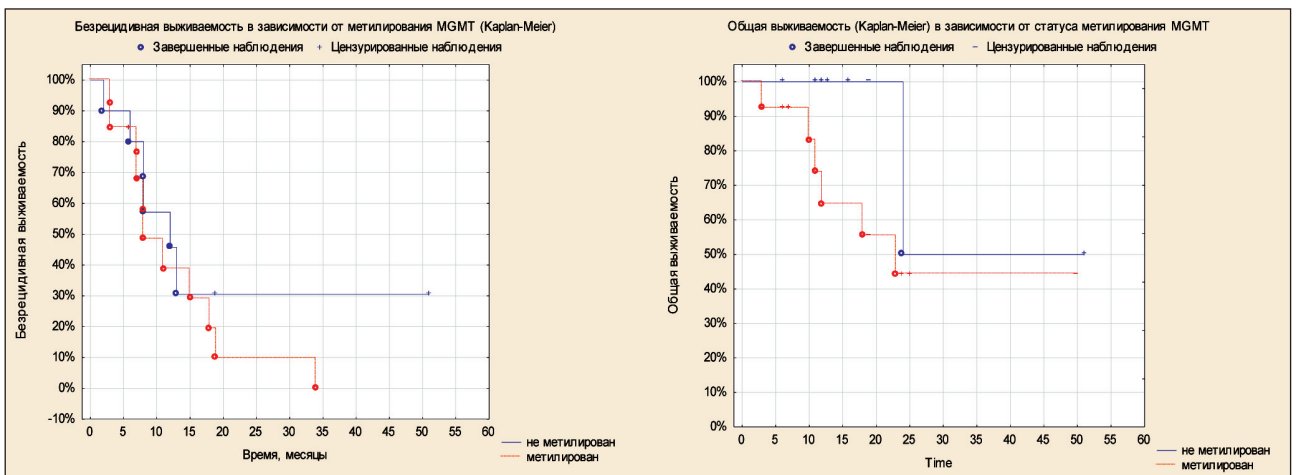


Рис. 5. Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от статуса метилирования промотора MGMT в опухоли

наличия мутации IDH в опухоли на выживаемость оценить не представляется возможным из-за малого количества наблюдений.

Медиана времени начала ТХЛТ от момента операции составила 5,4 нед (95 % ДИ 4,5–6,5 нед). При распределении пациентов на подгруппы с началом ТХЛТ менее чем через 4 нед после оперативного вмешательства, 4–8 и более 8 нед значимых различий между показателями БРВ и ОВ не отмечено, однако имелась тенденция к увеличению выживаемости в группе больных с началом ЛТ более чем через 8 нед. Учитывая этот фактор, пациенты в группе исследования были разделены на 2 подгруппы – менее 6 нед и ≥6 нед после оперативного лечения. При оценке БРВ было выявлено значимое преимущество ( $p < 0,05$ ) у пациентов, которым лучевая терапия начиналась через 6 и более нед после хирургического вмешательства (рис. 6).

Особенности проведения транскраниальной радиочастотной ЛГ с размещением охлаждаемого электрода над областью воздействия определяют необходимость оценки наличия дефекта костей черепа в качестве фактора прогноза, поскольку

наличие дефекта увеличивает чувствительность мозга к температуре окружающей среды и приводит к понижению температуры мозга [17]. При операции посттрепанационный дефект костей черепа сформирован у 11 (36,7 %) больных, у одного из этих пациентов выполнялась только подвисочная декомпрессия. Во всех случаях объем вмешательства соответствовал парциальной резекции опухоли. При анализе выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия посттрепанационного дефекта черепа значимых различий обнаружено не было (рис. 7).

### Обсуждение

При оценке показателей выживаемости, полученных в исследовании, обнаружено, что медиана БРВ у пациентов, получивших ТХЛТ, составляет 9,6 мес, при медиане наблюдения – 12 мес. Цензурирование данных при оценке выживаемости до прогрессирования осуществлялось в 30 % случаев и в основном было обусловлено завершением клинического исследования. При этом медиана цензурирования составила 7,5 мес. Сравнение

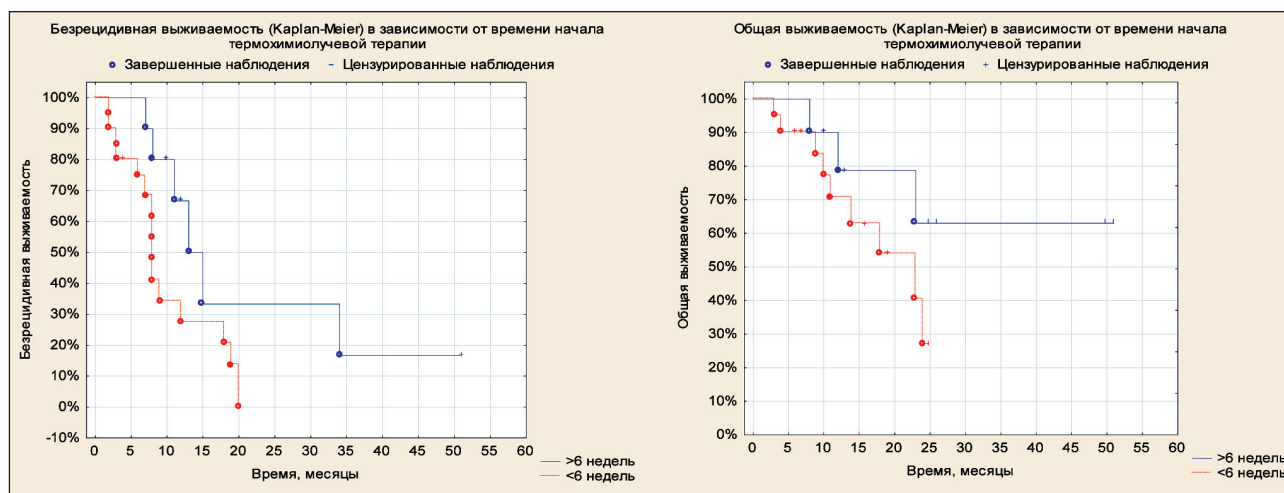


Рис. 6. Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от времени начала термохимиолучевой терапии

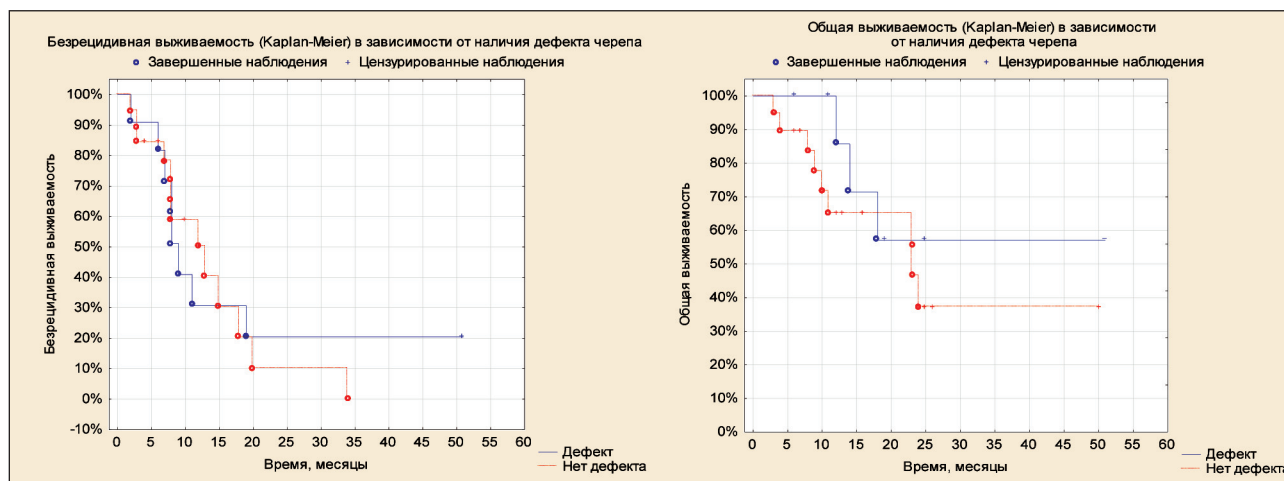


Рис. 7. Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от наличия или отсутствия посттрепанационного дефекта костей черепа

полученных данных с результатами проведенных ранее исследований показало, что результаты БРВ при проведении ТХЛТ превосходят показатели, достигнутые как в рандомизированном исследовании по оценке эффективности адьювантной ХЛТ с темозоломидом в режиме радиосенсибилизации (6,9 мес), так и в клиническом исследовании, посвященном адьювантной ХЛТ с темозоломидом в режиме 5 сут каждые 28 дней (6 мес) [18, 19]. Результаты выживаемости, полученные в нашем исследовании, не могут быть обусловлены цензурированием данных, поскольку медиана цензурирования также превосходит указанные показатели. В то же время в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы, посвященных адьювантной ХЛТ с темозоломидом и авастинном, был показан более высокий уровень безрецидивной выживаемости – 10,6 и 10,3 мес [20, 21]. Однако в этих исследованиях не получено достоверного увеличения ОВ, поэтому повышение БРВ может быть обусловлено феноменом псевдопрогрессии, характерным для антиангиогенной терапии.

Медиана ОВ, достигнутая в исследовании, составила 23 мес, что превышает результаты рандомизированного исследования ХЛТ с темозоломидом в режиме радиосенсибилизации – 14,6 мес, клинического исследования ХЛТ с темозоломидом в режиме 5/28 – 13 мес, рандомизированных исследований ХЛТ с темозоломидом и авастинном – 16,7 и 16,1 мес, а также при присоединении ТТФ-терапии (tumor-treating fields) после проведения стандартного курса ХЛТ – 20,5 мес [2, 18–21]. Тем не менее высокая частота цензурирования данных в нашем исследовании при оценке ОВ не позволяет сделать вывод о достоверном увеличении общей выживаемости. Необходимо отметить, что, хотя специальное лечение при возврате заболевания значительно увеличивает ОВ, бевацизумаб получали только 4 (19%) пациента с рецидивами ГБ. Таким образом, высокий показатель общей выживаемости не может быть обусловлен применением антиангиогенной терапии.

По результатам крупного исследования, включившего 34 664 пациентов с глиобластомой по результатам базы данных SEER (программа эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов Национального института рака США), было показано значительное снижение выживаемости у больных моложе 50 лет по сравнению с группой пациентов старше 50 лет [22]. Влияние возраста на прогноз может быть связано как с использованием менее активных методов лечения из-за сопутствующей патологии, так и с более агрессивными молекулярно-генетическими профилями ГБ, характерными для пациентов старше 50 лет. В проведенном исследовании не было обнаружено значимых различий БРВ и ОВ при распределении пациентов на группы до 50 лет и 50 лет и старше. Полученные результаты могут быть обусловлены малочисленностью вы-

борки и большим количеством цензурированных наблюдений при оценке ОВ.

По данным литературы, функциональный статус пациентов значимо влияет на выживаемость. Наиболее часто используемой шкалой для оценки функциональной активности в нейроонкологии является индекс Карновского. Пациенты с уровнем активности 70 % и выше имеют значительно лучший прогноз, чем больные с более низким индексом Карновского [3, 6, 22]. При оценке влияния функционального статуса на БРВ и ОВ пациентов в нашем исследовании значимых различий получено не было. В то же время в подгруппе пациентов с индексом Карновского менее 70 % отмечалась тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости. Такая парадоксальная картина, вероятно, была обусловлена скрытым течением рецидивной опухоли на фоне уже существующей неврологической симптоматики и не свидетельствует об истинном улучшении БРВ. Отсутствие значимых различий при оценке ОВ в зависимости от функционального статуса может быть обусловлено и большим количеством цензурированных наблюдений.

Среди факторов прогноза, связанных с лечением ГБ, наибольшее значение имеет объем оперативного вмешательства. Тотальное удаление ГБ является благоприятным прогностическим фактором и увеличивает выживаемость пациентов при проведении адьювантной терапии [3, 23]. В то же время снижение функционального статуса вследствие агрессивной хирургической тактики в функционально значимых областях головного мозга приводит к снижению ОВ [24]. При оценке объема оперативного вмешательства в нашем исследовании была обнаружена высокая частота парциальной резекции – в 22 (73%) случаях, которая была обусловлена отсутствием мультимодальной навигации в ходе операции, а также расположением опухоли в функционально значимых зонах. Оценка влияния объема вмешательства на БРВ и ОВ значимых различий не показала. Эта ситуация может быть обусловлена как более агрессивным действием ТХЛТ на остаточную опухоль, так и ошибкой, связанной с большим количеством цензурированных данных при оценке общей выживаемости.

В проведенных ранее исследованиях показано, что сроки начала ЛТ после оперативного вмешательства при ГБ головного мозга могут иметь прогностическое значение. В исследовании, включившем 4 584 пациентов с глиобластомой, было обнаружено, что увеличение времени начала лучевой терапии до 4–6 нед после операции является безопасным и может быть умеренно выгодным [25]. При этом начало адьювантного лечения в течение 3–4 нед после операции может иметь отрицательное прогностическое значение [26]. Результаты, полученные в нашем исследовании, показали, что безрецидивная выживаемость значи-

мо выше у пациентов, которым курс ТХЛТ начат через 6 и более недель после оперативного вмешательства. Полученные результаты соответствуют литературным данным и могут быть обусловлены как отбором пациентов с меньшей скоростью прогрессирования опухоли, так и уменьшением послеоперационной гипоксии в перифокальной области в указанные сроки [25, 26].

В качестве еще одного фактора, связанного с лечением, в нашем исследовании оценено наличие посттравматического дефекта костей черепа. Анализ влияния краниэктомии на показатели БРВ и ОВ не показал значимых различий. Повидимому, это отражает адекватность локальной гипертермии как при сохранении костей черепа, так и при наличии посттравматического дефекта. Отсутствие воздействия охлаждаемого электрода на подлежащую ткань мозга может быть связано с гомеостатическим ответом, который выражается спазмом сосудов кожи и уменьшением кровотока в подкожном слое при снижении температуры кожи ниже 31–32°C [27].

Среди молекулярно-генетических факторов прогноза в лечении ГБ наибольшую значимость имеют метилирование MGMT и IDH1/2 мутация. Наличие IDH1/2 мутации в опухоли определяет более благоприятный вариант течения. По литературным данным, общая выживаемость при ГБ с IDH дикого типа колеблется от 9 до 15 мес по сравнению с 24–36 мес при ГБ с IDH1/2 мутациями. Пятилетняя выживаемость при ГБ с отсутствием IDH мутаций не зафиксирована, в то время как при наличии этой мутации составляет до 80 % [8, 28]. Оценить влияние IDH мутации на выживаемость пациентов не представилось возможным из-за небольшого числа наблюдений. Однако частота ее выявления соответствовала результатам эпидемиологических исследований [4], что позволяет сделать вывод о том, что увеличение общей и безрецидивной выживаемости в исследовании не обусловлено благоприятным молекулярно-генетическим профилем опухолей.

В рандомизированном исследовании, включившем 206 пациентов с впервые выявленными

ГБ, которые получали химиолучевую терапию с радиосенсибилизацией темозоломидом, было обнаружено, что метилирование промотора гена MGMT встречается примерно в 50 % случаев и связано с двукратным увеличением медианы ОВ после химиолучевой терапии [29]. Кроме того, было показано, что метилирование MGMT связано с улучшением результатов адъювантной терапии независимо от стратегии лечения и отражает в целом более благоприятный фенотип опухоли [28]. Однако в нашем исследовании не было обнаружено значимых различий между показателями БРВ и ОВ в зависимости от метилирования MGMT. Учитывая отсутствие различий в БРВ, такие результаты могут быть обусловлены радио- и химиосенсибилизацией опухоли под действием локальной гипертермии.

### Заключение

Проведенное исследование по оценке эффективности термохимиолучевой терапии в комбинированном лечении впервые выявленных глиобластом головного мозга показало, что применение радиосенсибилизации методом локальной транскраниальной радиочастотной гипертермии позволяет достигнуть высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости. При оценке влияния клинических, молекулярно-генетических факторов и факторов прогноза, связанных с лечением, статистически значимые различия в выживаемости до прогрессирования были обнаружены только при исследовании времени до начала адъювантной терапии. Общая выживаемость была статистически выше только при специальном лечении рецидивов опухоли по сравнению с симптоматической терапией. Оценка факторов прогноза не позволяет выделить клинические и молекулярно-биологические факторы, объединяющие пациентов с повышенной чувствительностью к данному методу лечения. В то же время высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости, в том числе у пациентов с неблагоприятным молекулярно-биологическим профилем опухоли, позволяют рекомендовать разработанную методику для лечения впервые выявленных ГБ головного мозга.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кобяков Г.Л., Смолин А.В., Бекяшев А.Х., Абсалымова О.В., Кобякова Е.А., Поддубский А.А., Иноземцева М.В. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? Опухоли головы и шеи. 2014; 3: 12–20. [Kobyakov G.L., Smolin A.V., Bekyashev A.Kh., Absalyamova O.V., Kobyakova E.A., Poddubsky A.A., Inozemtseva M.V. Treatment for recurrent glioblastoma: are there successes? Head and neck tumors. 2014; 3: 12–20. (in Russian)].
2. Stupp R., Taillibert S., Kanner A.A., Kesari S., Steinberg D.M., Toms S.A., Taylor L.P., Lieberman F., Silvani A., Fink K.L., Barnett G.H., Zhu J., Henson J.W., Engelhard H.H., Chen T.C., Tran D.D., Sroubek J., Tran N.D., Hottinger A.F., Landolfi J., Desai R., Caroli M., Kew Y., Honorat J., Idbaih A., Kirson E.D., Weinberg U., Palti Y., Hegi M.E., Ram Z. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015; 314 (23): 2535–2543. doi:10.1001/jama.2015.16669.
3. Tini P., Miracco C., Toscano M., Palumbo S., Comincini S., Gravingna G.L., Pirtoli L. Clinical, Pathological, and Molecular Prognostic Parameters in Glioblastoma Patients Undergoing Chemo- and Radiotherapy.

Radiobiology of Glioblastoma. Springer International Publishing. 2016; 101–120. doi:10.1007/978-3-319-28305-0\_7.

4. Tamimi A.F., Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. Glioblastoma. Codon Publications, Brisbane, Australia. 2017; 143–153. doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8.

5. Осинов И.К., Мусабаяева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Нечитайло М.Н., Рыбаова А.И. Влияние факторов прогноза на результаты химиолучевой терапии больных злокачественными глиомами головного мозга. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012; 57 (4): 13–20. [Osinov I.K., Musabaeva L.I., Choinzonov E.L., Nechitaylo M.N., Rybava A.I. Impact of Clinical Prognostic Factors on Outcomes of Chemoradiotherapy in Patients with Malignant Gliomas. Medical Radiology and Radiation Safety. 2012; 57 (4): 13–20. (in Russian)].

6. Измайлов Т.Р. Клинико-генетические факторы, влияющие на результаты комплексного лечения пациентов с первичной глиобластомой головного мозга. Трудный пациент. 2016; 14 (1): 29–33. [Izmailov T.R. Clinical Genetic Factors Affecting the Results of Complex Treatment of Patients with Primary Brain Glioblastoma. Difficult Patient. 2016; 14 (1): 29–33. (in Russian)].



7. Ohgaki H., Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013 Feb 15; 19 (4): 764–72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002.
8. Рыжова М.В., Шишкина Л.В., Желудкова О.Г., Голанов А.В., Горелышев С.К., Пицхелари Д.И., Бекяшев А.Х., Кобяков Г.Л., Абсалымова О.В., Сычева Р.В., Корицнов А.Г. Сравнительная характеристика генетических aberrаций в глиобластомах у детей и взрослых. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2014; 78 (2): 3–11. [Ryzhova M.V., Shishkina L.V., Zheludkova O.G., Golanov A.V., Gorelyshev S.K., Pitskhelauri D.I., Bekiashev A.Kh., Kobiakov G.L., Absalyamova O.V., Sycheva R.V., Korshunov A.G. Comparative characteristics of genetic aberrations in glioblastomas in children and adults. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2014; 78 (2): 3–11. (in Russian)].
9. Oei A.L., Vriend L.E.M., Crezee J., Franken N.A.P., Krawczyk P.M. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. *Radiat Oncol.* 2015; 10: 165. doi:10.1186/s13014-015-0462-0.
10. Behrouzkiya Z., Joveini Z., Keshavarzi B., Eyyvazadeh N., Aghdam R.Z. Hyperthermia: How Can It Be Used? *Oman Med J.* 2016; 31 (2): 89–97. doi: 10.5001/omj.2016.19.
11. Sneed P.K., Stauffer P.R., McDermott M.W., Diederich C.J., Lamborn K.R., Prados M.D., Chang S., Weaver K.A., Spry L., Malec M.K., Lamb S.A., Brigid V., Davis R.L., Wara W.M., Larson D.A., Phillips T.L., Gutin P.H. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost ± hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jan 15; 40 (2): 287–95. doi: 10.1016/S0360-3016(97)00731-1.
12. Maier-Hauff K., Ulrich F., Nestler D., Niehoff H., Wust P., Thiesen B., Orava H., Budach V., Jordan A. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2011 Jun; 103 (2): 317–24. doi: 10.1007/s11060-010-0389-0.
13. Рябова А.И., Новиков В.А., Грибова О.В., Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Бобер Е.Е. Адьювантная химиолучевая терапия на фоне локальной гипертермии в комбинированном лечении первичных глиобластом: предварительные результаты. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 1 (16): 32–38. [Ryabova A.I., Novikov V.A., Gribova O.V., Choinzonov E.L., Startseva Zh.A., Bober E.E. Adjuvant chemoradiotherapy with local hyperthermia in combined treatment of primary glioblastoma: preliminary results. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 1 (16): 32–38. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-32-38.
14. Абсалымова О.В., Аникеева О.Ю., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кривошапкин А.Л., Лошаков В.А., Олошин В.Е., Потопов А.А., Рыжова М.В., Танышин С.В., Трунин Ю.Ю., Улитин А.Ю., Шишкина Л.В. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. 2013 [Internet]. URL: <http://www.nsi.ru/scientificactivity/publications/id/10182>. (дата обращения 04.03.2018). [Absalyamova O.V., Anikeeva O.Yu., Golanov A.V., Kobyakov G.L., Kononov A.N., Kornienko V.N., Krivoshapkin A.L., Loshakov V.A., Olyushin V.E., Potapov A.A., Ryzhova M.V., Tanyashin S.V., Trunin Yu.Yu., Ulitin A.Yu., Shishkina L.V. Clinical guidelines for the treatment of primary tumors of the central nervous system. 2013 [Internet]. URL: <http://www.nsi.ru/scientificactivity/publications/id/10182>. (cited 04.03.2018). (in Russian)].
15. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun; 131 (6): 803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
16. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., DeGroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10; 28 (11): 1963–72. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541.
17. Nakagawa K., Hills N.K., Kamel H., Morabito D., Patel P.V., Manley G.T., Hemphill J.C. III. The effect of decompressive hemicraniectomy on brain temperature after severe brain injury. *Neurocrit Care.* 2011 Aug; 15 (1): 101–6. doi: 10.1007/s12028-010-9446-y.
18. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., van den Bent M.J., Taphoorn M.J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Allgeier A., Fisher B., Belanger K., Hau P., Brandes A.A., Gijtenbeek J., Marosi C., Vecht C.J., Mokhtari K., Wesseling P., Villa S., Eisenhauer E., Gorlia T., Weller M., Lacombe D., Cairncross J.G., Mirimanoff R.O. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009 May; 10 (5): 459–66. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
19. Осинов И.К., Мусабаяева Л.И., Нечитайло М.Н., Чойнзонов Е.Л. Химиолучевое лечение злокачественных глиом головного мозга с применением препарата темодол. *Сибирский онкологический журнал.* 2009; 6: 5–11. [Osinov I.K., Musabaeva L.I., Nechitailo M.N., Choinzonov E.L. Chemoradiotherapy with Temadol for malignant gliomas. *Siberian Journal of Oncology.* 2009; 6: 5–11. (in Russian)].
20. Chinot O.L., Wick W., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., Carpentier A.F., Hoang-Xuan K., Kavan P., Cernea D., Brandes A.A., Hilton M., Abrey L., Cloughesy T. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014; 370 (8): 709–22. doi: 10.1056/NEJMoa1308345.
21. Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S., Wefel J.S., Blumenthal D.T., Vogelbaum M.A., Colman H., Chakravarti A., Pugh S., Won M., Jeraj R., Brown P.D., Jaeckle K.A., Schiff D., Stieber V.W., Brachman D.G., Werner-Wasik M., Tremont-Lukats I.W., Sulman E.P., Aldape K.D., Curran W.J. Jr., Mehta M.P. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20; 370 (8): 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1308573.
22. Thumma S.R., Fairbanks R.K., Lamoreaux W.T., Mackay A.R., Demakas J.J., Cooke B.S., Elaimy A.L., Hanson P.W., Lee C.M. Effect of pretreatment clinical factors on overall survival in glioblastoma multiforme: a Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) population analysis. *World J Surg Oncol.* 2012 May 3; 10 (1): 75. doi:10.1186/1477-7819-10-75.
23. Diez Valle R., Tejada Solis S., Idoate Gastearna M.A., Garcia de Eulate R., Dominguez Echavarri P., Aristu Mendiroz J. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in singlecenter experience. *J Neurooncol.* 2011; 102: 105–113. doi: 10.1007/s11060-010-0296-4.
24. Delgado-López P.D., Corrales-García E.M. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clin Transl Oncol.* 2016 Nov; 18 (11): 1062–1071.
25. Lawrence Y.R., Blumenthal D.T., Matcyeysky D., Kanner A.A., Bokstein F., Corn B.W. Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma: how important is it to push to the front (or the back) of the line? *J Neurooncol.* 2011 Oct; 105 (1): 1–7. doi: 10.1007/s11060-011-0589-2.
26. Nathan J.K., Brezzell A.L., Kim M.M., Leung D., Wilkinson D.A., Hervey-Jumper S.L. Early initiation of chemoradiation following index craniotomy is associated with decreased survival in high-grade glioma. *Journal of neuro-oncology.* 2017; 135 (2): 325–333. doi: 10.1007/s11060-017-2577-7.
27. Vuksanovic V., Sheppard L.W., Stefanovska A. Nonlinear Relationship between Level of Blood Flow and Skin Temperature for Different Dynamics of Temperature Change. *Biophys J.* 2008; 94 (10): L78–80. doi: 10.1529/biophysj.107.127860.
28. Theeler B.J., Yung W.K., Fuller G.N., De Groot J.F. Moving toward molecular classification of diffuse gliomas in adults. *Neurology.* 2012; 79 (18): 1917–26. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f7cb.
29. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T., Hamou M.F., de Tribolet N., Weller M., Kros J.M., Hainfellner J.A., Mason W., Mariani L., Bromberg J.E.C., Hau P., Mirimanoff R.O., Cairncross J.G., Janzer R.C., Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 997–1003. doi: 10.1056/NEJMoa043331.

Поступила/Received 07.03.18  
Принята в печать/Accepted 03.05.18

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Рябова Анастасия Игоревна**, младший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: ranigor@mail.ru. SPIN-код: 3128-2940. ORCID: 0000-0002-7171-8728. Researcher ID (WOS): D-1138-2012. Author ID: 57190937361.

**Новиков Валерий Александрович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской

академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: novikov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9350-3617. ORCID: 0000-0003-0364-0831. Researcher ID (WOS): D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343.

**Грибова Ольга Вячеславовна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gribova79@mail.ru. SPIN-код: 1405-1669. ORCID: 0000-0003-1696-427X. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID: 55917908000.

**Старцева Жанна Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310. ORCID: 0000-0002-4345-7719. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 6506368484.

**Григорьев Евгений Геннадьевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: adresprostoy@gmail.com. SPIN-код: 2079-2370. Researcher ID (WOS): C-8959-2012. ORCID: 0000-0003-3187-3659.

**Глушенко Светлана Алексеевна**, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патоморфологии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: GlushchnkoSA0204@mail.ru. SPIN-код: 2380-3406. Researcher ID (WOS): D-2336-2012.

**Пономарева Анастасия Алексеевна**, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: anastasia-ponomaryova@rambler.ru. SPIN-код: 3185-5606. Author ID: 37116096000. Researcher ID (WOS): D-8734-2012. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

**Сыркашев Владимир Анатольевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: v.syrkashev@mail.ru. SPIN-код: 8297-9139. Researcher ID (WOS): S-6110-2016. ORCID: 0000-0002-9866-4854.

### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Anastasiya I. Ryabova**, MD, Junior Researcher Assistant, Head and Neck Cancer Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: ranigor@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7171-8728. Researcher ID (WOS): D-1138-2012. Author ID: 57190937361.

**Valery A. Novikov**, MD, DSc, Leading Researcher, Head and Neck Cancer Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: novikov@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0003-0364-0831. Researcher ID: D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343.

**Olga V. Gribova**, MD, PhD, Researcher, Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: gribova79@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1696-427X. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID: 55917908000.

**Zhanna A. Startseva**, MD, DSc, Head of the Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-4345-7719. Researcher ID: E-1286-2012. Author ID (Scopus): 6506368484.

**Evgeny G. Grigoriev**, MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: adresprostoy@gmail.com. Researcher ID (WOS): C-8959-2012. ORCID: 0000-0003-3187-3659.

**Svetlana A. Glushchenko**, MD, PhD, Pathologist, Department of Pathomorphology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: GlushchnkoSA0204@mail.ru. Researcher ID (WOS): D-2336-2012.

**Anastasiya A. Ponomaryova**, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: anastasia-ponomaryova@rambler.ru. Author ID: 37116096000. Researcher ID (WOS): D-8734-2012. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

**Vladimir A. Sirkashev**, MD, PhD, Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: v.syrkashev@mail.ru. Researcher ID (WOS): S-6110-2016. ORCID: 0000-0002-9866-4854.

### **Funding**

*This study required no funding.*

### **Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*