

신장 재이식 환자의 다발성 내장 침범 카포시육종에서 Sirolimus 치료를 통한 부분 관해 및 이식신 보존 1예

연세대학교 의과대학 세브란스병원 종양내과¹, 이식외과², 병리과³, 신장내과⁴

김민환¹ · 김명수² · 차윤진³ · 박경숙⁴ · 김범석⁴ · 이수현¹

Successful Sirolimus Treatment of Multiple Visceral Kaposi's Sarcoma in a Renal Allograft Patient

Min Hwan Kim, M.D.¹, Myoung Soo Kim, M.D.², Yoon Jin Cha, M.D.³,
Young Sook Park, M.D.⁴, Beom Seok Kim, M.D.⁴ and Soohyeoun Lee, M.D.¹

Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine¹, Departments of Surgery², Pathology³,
Division of Nephrology, Department of Internal Medicine⁴, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The use of immunosuppressant's increases the risk of developing malignancies in renal allograft patients. One of the most important malignancies, Kaposi's sarcoma, can cause mortality and graft failure among renal allograft patients. We report the case of a 39-year-old male diagnosed with multiple visceral Kaposi's sarcoma 6 months after a second cadaveric renal allograft. The patient's renal function was markedly deteriorated at admission and required hemodialysis initially. Radiologic studies revealed Kaposi's sarcoma in multiple lymph nodes, liver, lung, and peritoneum. The excisional biopsy of an inguinal lymph node confirmed this diagnosis. After diagnosis, tacrolimus treatment was gradually decreased, and sirolimus treatment initiated. The patient did not receive any chemotherapy or radiotherapy. The Kaposi's sarcoma lesions decreased dramatically (both in size and number) 1 month after sirolimus treatment, and kidney graft function improved. This case thus shows successful sirolimus treatment of visceral Kaposi's sarcoma in a renal allograft patient.

Key Words: Kidney transplantation, Kaposi sarcoma, Sirolimus
중심 단어: 신장이식, 카포시육종, 시로리무스

서 론

신장이식 환자에서 면역억제제의 장기 사용은 다양한 악성종양의 발병 위험을 증가시키며(1), 신장이식 환자는 일반인에 비해 2~3배 많은 암 발생빈도를 보인다(1,2). 카포시육종(Kaposi's sarcoma)은 다원성 혈관 신생물로 신장이식 환자에서 카포시육종의 유병률은 지역과 인종의 차이에 따라 0.5~5%로 보고되며(3), 이는 일반 인구에 비해 500배 높은 비율이다(4). 신장이식 후 발생하는 카포시육종은 대부분 피부를 침범하나, 일부에서는 폐,

기관지, 소화기관 등 내장기관과 림프절을 침범하며(5-7), 이 경우 신이식 후 더 짧은 기간 안에 발병하며, 더 불량한 예후 및 이식신 실패율을 보이는 것으로 보고되었다(6,8,9). 이식 환자에서 발생한 카포시육종의 일차 치료는 면역억제제의 변경 혹은 감량이며, 특히 tacrolimus와 같은 칼시뉴린 억제제(calcinurin inhibitor, CNI) 중단 및 sirolimus로의 면역억제제 변경은 육종의 부분 관해, 혹은 완전 관해를 유발하고 이식신을 보존할 수 있는 치료로 알려져 있다(10,11). 본 증례는 신장 재이식 환자에서 신기능 저하와 더불어 피부병변 없이 광범위한 내장장기를 침범하는 다발성 카포시육종이 발생하였고, 항암 치료나 수술, 국소 치료 없이 sirolimus로의 전환만 시행 후 카포시육종의 현저한 관해가 일어나고 이식신 기능이 보존되었던 사례로 이 예를 보고하는 바이다.

책임저자 : 이수현, 서울시 서대문구 연세로 50
연세대학교 의과대학 세브란스병원 종양내과, 120-752
Tel: 02-2228-8127, Fax: 02-393-3652
E-mail: SOCMED@yuhs.ac
접수일 : 2012년 7월 28일, 심사일 : 2012년 9월 13일
게재승인일 : 2012년 9월 13일

증례

신장 재이식을 받은 38세 남자 환자가 내원 3개월 전부터 시작된 전신쇠약감, 상복부 통증을 주소로 재이식 후 6개월 되는 시점에 본원 이식외과에 입원하였다.

1) 과거력

환자는 1981년 신장조직검사상 국소분절사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis)을 진단받았으며, 1990년부터 혈액 투석을 시작하여 1992년 4월 생체 신장 이식 수술을 시행 받았다. 이식 후 13년 1개월이 경과된 시점에 만성 거부반응에 의한 이식신 실패로 혈액 투석으로 전환하였다.

2) 이식 정보

환자는 2011년 5월 뇌사자 신장 재이식술을 받았다. 뇌사공여자는 남자 52세로 뇌출혈로 뇌사 판정 받았으며, 신장 적출 당시의 혈청 크레아티닌은 2.34 mg/dL이었다. 수, 공여자 간의 조직적합 항원은 4항원 불일치 상태였으며, 냉허혈 시간은 238분이었다. 수술 후 지연성 이식신기능(delayed graft function)이 발생하여 antithymoglobulin 유도 치료하였으며, 지연성 이식신기능이 해소된 이후 tacrolimus+prednisolone+mycophenolate mofetil 유지하였다. 재이식 후 5개월 시점에 급성 T세포성 거부반응 진단 하에 스테로이드 충격 요법을 시행 받았으며, 이후에도 혈청 크레아티닌 상승이 지속되어 재이식 후 6개월 시점에 이식신조직검사를 재차 시행한 결과 BK polyomavirus 신장염이 진단되어 MMF를 중단하였다(Fig. 1).

3) 임상양상 및 진단

환자는 내원 3개월 전부터 전신쇠약감 및 상복부 통증이 발생하였으며 식욕 부진과 복부팽만감이 동반되었다. 내원 당시 이학적 검사상 혈압 130/74 mmHg, 맥박 88 회/분, 호흡수 분당 20회/분, 체온 36.4°C이었다. 의식은 명료하였으며 만성 병색을 보였고, 피부는 건조하고 따뜻하였으며 비정상적인 피부병변은 발견되지 않았다. 흉부 진찰상 호흡음은 깨끗하였고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 진찰에서 복부는 부드럽고 팽대되어 있었으며, 장음은 정상이었고, 압통은 없었다. 양 하지의 함요부종이 관찰되었다. 내원 시 말초혈액검사상 백혈구 3,650/mm³ (호중구 58.6%, 림프구 28.9%, 단핵구 5.7%, 호산구 2.1%), 혈색소 9.5 g/dL, 혈소판 250,000/mm³이었고, 혈액화학 검사에서 총 단백 5.8 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, AST와

ALT는 각각 77 IU/L, 118 IU/L이었고, 총 빌리루빈 1.2 mg/dL, alkaline phosphatase 645 mg/dL, BUN 89.7 mg/dL, 크레아티닌 8.0 mg/dL였다. 혈액응고검사상 PT 9.6 seconds, aPTT 30.1 seconds였으며 소변검사서 요당 음성, 요단백 음성이었다. 입원 후 복부 통증과 전신 쇠약에 대한 보존적 치료를 시행하였으며 혈청 크레아티닌 상승 소견을 고려할 때 요독증 가능성 있어 혈액투석을 주당 3회로 시작하였다. 내원 4일째 위내시경검사를 시행하였으며 역류성 식도염과 출혈을 동반한 위궤양 소견을 보여 내시경적 지혈술을 시행하였다. 이후 양성자 펌프 억제제와 위산중화제를 지속 투여하며 혈액투석 치료를 시행하였고, 내원 19일째 시행한 adrenocorticotrophic hormone 자극검사상 상대적인 부신기능부전 소견 보여 prednisone 20 mg/day로 증량하였으나 환자의 식욕 부진과 복부 불편감은 지속되었다. 내원 22일째에 지속되는 복부 불편감과 AST/ALT 상승, 총 빌리루빈 증가(3.4 mg/dL)에 대해 조영 증강 복부 컴퓨터단층촬영 시행하였으며, 간 전체에 수많은 결절 소견과 대동맥 주위 및 간 문맥부의 다발성 결절 소견 보였다(Fig. 2). 추가적인 전신 전이검사 위해 양전자/컴퓨터단층촬영(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 검사 시행하였으며 양측 경부, 쇄골상부, 액와, 종격동,

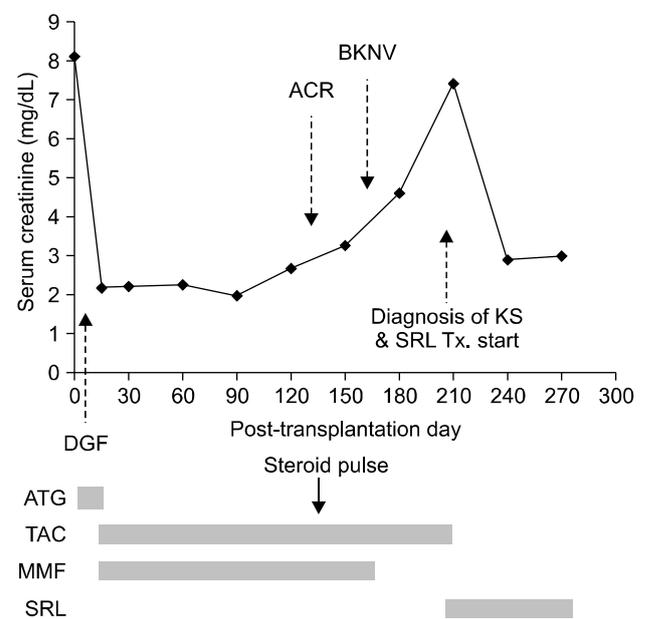


Fig. 1. Serum creatinine flow of the patient after second renal allograft from deceased donor. Abbreviations: DGF, delayed graft function; ACR, acute cellular rejection; BKNV, BK polyomavirus nephropathy; KS, Kaposi's sarcoma; ATG, antithymoglobulin; TAC, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; SRL, sirolimus.

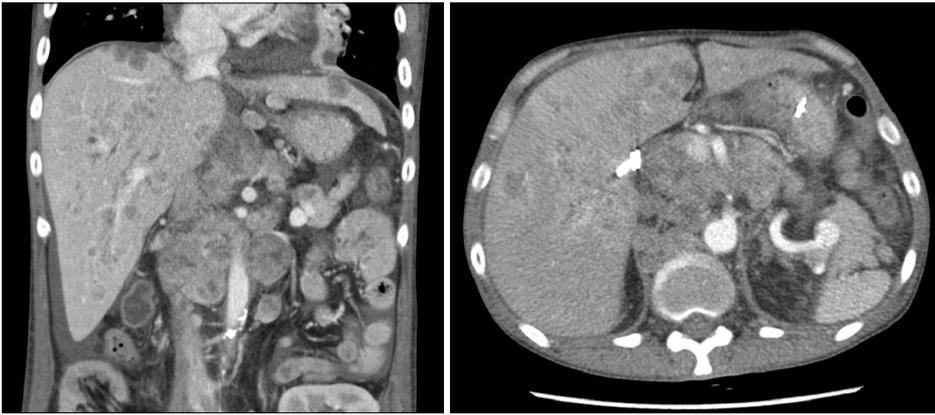


Fig. 2. Abdomino-pelvic computed tomography of the patient shows innumerable solid nodules in both lobes of liver, multiple lymphadenopathy involving periportal, celiac axis, and periaortic area.

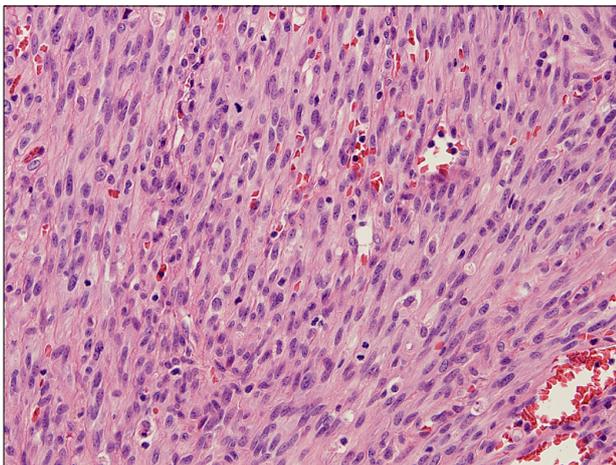


Fig. 3. Monomorphic spindle cells arranged in ill-defined fascicles, which are separated by slit-like vessels containing erythrocytes (HE stain, $\times 200$).

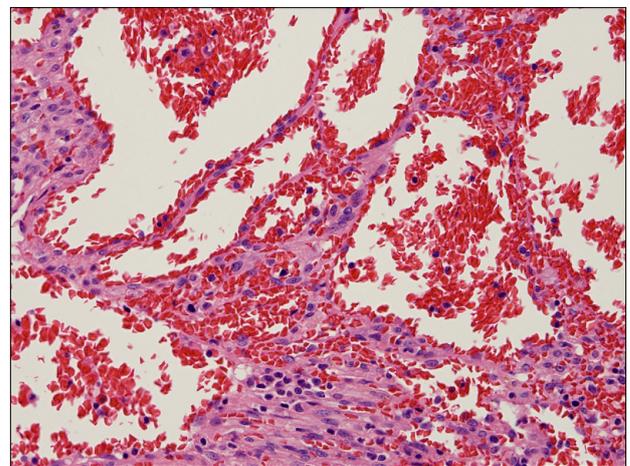


Fig. 4. Some areas show ectatic vascular spaces, lined by atypical endothelial cells (HE stain, $\times 200$).

폐문부, 간문부, 복강동맥 주위, 대동맥 주위, 장골동맥 주위, 서혜부 림프절에 강한 fludeoxyglucose 섭취 증가가 나타났고, 다발성 장간막 전이소견, 직장 주위 및 천골 전부에 결절, 복수소견 보여 암종증에 합당한 소견 보였다. 다발성 간 전이소견 보였으며 양측 흉막 삼출액을 동반한 다발성 폐 전이소견이 나타났다. 임상증상과 방사선소견을 종합할 때 원발 미상의 전이성 암과 이식 후 림프증식성 질환(post-transplantation lymphoproliferative disease)이 의심되는 상태로 우측 서혜부 림프절에서 림프절 절제 조직검사 시행하였다. 병리학적 소견상 혈관 증식소견과 방추상 세포가 증식하여 세포 다발모양을 만든 소견 보였고, CD34, HHV-8 면역조직화학염색 양성소견을 보여서 다발성 내장침범 카포시육종으로 진단되었다(Figs. 3-5).

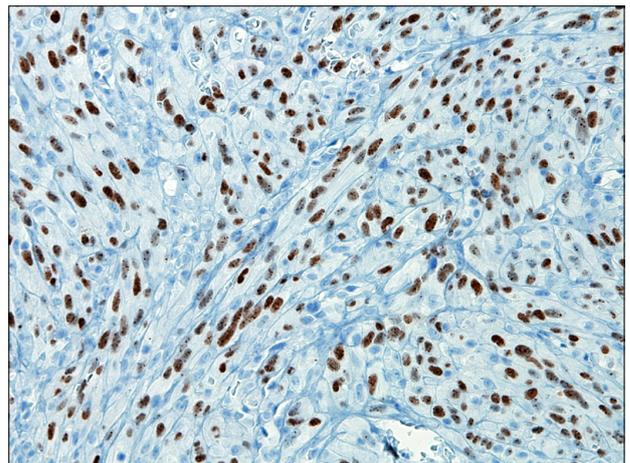


Fig. 5. Human herpesvirus 8 (HHV-8) immunohistochemical staining displays nuclear immunoreactivity in the endothelium and spindled component (HHV-8 stain, $\times 200$).

4) 치료 및 경과

입원 35일째 면역억제제를 tacrolimus에서 mammalian target of rapamycin (mTOR) 억제제인 sirolimus로 변경하고 acyclovir를 2주간 정맥 투여하였다. 환자는 내원 시 면역억제제로 tacrolimus 6 mg/day + prednisolone 5 mg/day를 복용하고 있었으며, Kaposi sarcoma 진단 시에는 tacrolimus 6 mg/day + prednisolone 20 mg/day를 복용하고 있었다. Tacrolimus는 단계적으로 중단하고 sirolimus로 변경하였으며 혈청 sirolimus 목표 농도 15~20 ng/mL를 기준으로 sirolimus 6 mg/day로 용량을 결정하였다. Sirolimus 투여 시작 10일 경과 후부터 혈청 크레아티닌 감소, 총 빌리루빈 감소, 요량 증가(1,300 mL/day) 등 신기능과 간기능의 호전 명확히 보이기 시작하였으며, 투여 시작 4주 후 PET-CT 추적검사 시행한 결과 이전에 관찰되었던 전신의 다발성 전이를 동반한 카포시육종은 종격동과 좌측 경부, 액와 림프절에 다소 남아있을 뿐, 나머지 병변은 모두 사라진 부분 관해소견을 보였다(Fig. 6). 혈청 크레아티닌 2.99 mg/dL까지 감소하

였으며 하루 요량이 1,300 mL까지 증가하여 혈액 투석도 중단할 수 있었다(Fig. 7). 환자의 복부 불편감 및 식욕 부진 증상 호전된 상태로 sirolimus 투여 시작 35일 만에 환자는 sirolimus 6 mg + prednisolone 5 mg/day 유지하여 퇴원하였다(Fig. 8). Sirolimus 전환 후 3개월 시점에 시행한 PET-CT검사와 컴퓨터단층촬영검사상에서도 카포시육종은 부분 관해된 소견이 유지되고 있고, 투석 없이 신기능은 혈청 크레아티닌 2.79 mg/dL로 유지되고 있다.

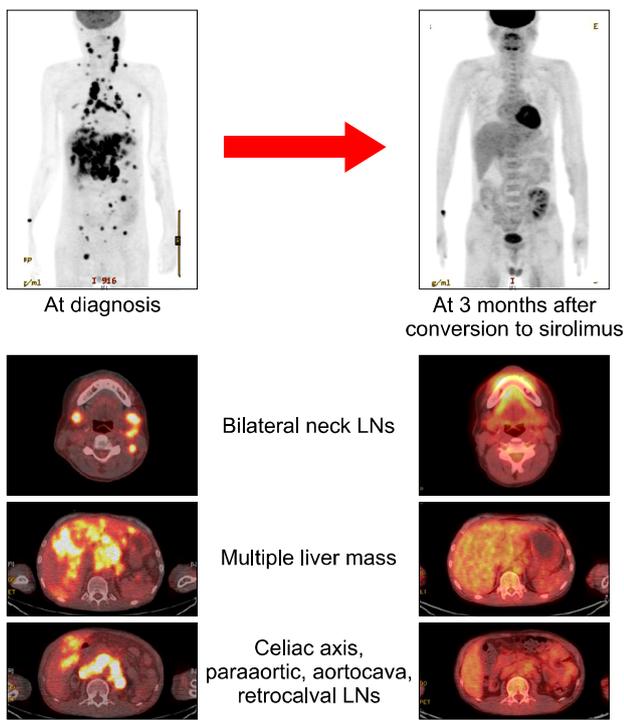


Fig. 6. Remission of Kaposi's sarcoma on positron emission tomography-computed tomography. The right figure shows markedly decreased degree of fludeoxyglucose uptakes in bilateral neck lymph nodes (LNs), liver mass, intra-abdominal lymph nodes with residual uptakes in the right mediastinum, left neck and axilla lymph nodes.

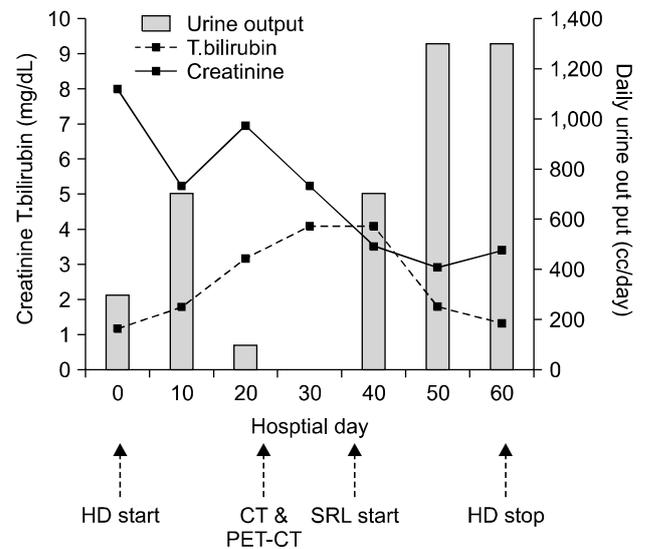


Fig. 7. Clinical course of the patient. Abbreviations: HD, hemodialysis; SRL, sirolimus; PET-CT, positron emission tomography-computed tomography.

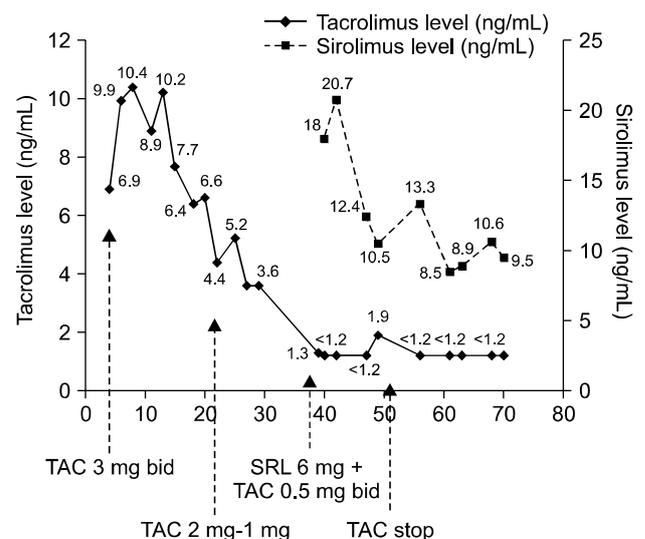


Fig. 8. Immunosuppressant serum level. Abbreviations: SRL, sirolimus; TAC, tacrolimus.

고찰

카포시육종은 관련 질환에 따라 고전형, 아프리카 지방 유행형, 장기이식이나 면역억제제 투여 등의 면역억제 관련형, 그리고 후천성 면역결핍증(acquired immune deficiency syndrome) 관련형의 네 가지 유형으로 분류된다. 카포시육종의 발병은 HHV-8의 감염과 연관되어 있으며, 신장이식 환자 중 HHV-8 혈청 양성이거나 혈청 음성이나 혈청 양성인 공여자로부터 이식을 받은 경우 카포시육종의 발병의 위험이 높아지는 것으로 보고되었다(3). 또한 신장이식 후 CNI의 사용은 신장이식 후 카포시육종의 발생의 중요한 위험인자이며, 그 기전은 CNI의 사용이 종양의 성장과 전이에 관련하는 transforming growth factor- β , interleukin (IL)-6, vascular endothelial growth factor 등의 발현을 증가시키며, DNA 복구를 방해하는 것으로 제시되고 있다(12,13). 신장이식 이후 발생한 카포시육종은 면역억제제의 감량 및 변경을 일차 치료로 시도해야 하며, 외과적 절제나 방사선 치료도 적용 가능하나 광범위한 내장 장기 침범에서는 적용하기 어렵다. 면역억제제의 감량 및 중단은 대부분 카포시육종의 관해를 가져오지만, 반면 상당수의 환자에서 급성 거부반응과 이식신 상실을 가져오며 이 경우 면역억제제 재사용 시 카포시육종의 재발이 나타날 수 있는 것으로 보고되었다(5,8). 이에 비해, 기존 면역억제제의 sirolimus로의 전환은 면역억제 효과를 유지하면서도 종양 발생의 부작용을 줄이고, 자체로 항 종양 효과를 가진다고 보고되고 있다. Sirolimus는 mTOR 억제제로 IL-2 등 cytokine에 의한 T림프구의 증식을 억제하며 B림프구의 증식과 항체 형성을 억제하여 면역억제 효과를 나타낸다(14). 또한 sirolimus에 의한 mTOR 억제는 신장암을 포함한 다양한 암종에서 종양억제 효과를 가져오는 것으로 밝혀지고 있다(15,16). Stallone 등(11)은 신장이식 후 발

생한 15명의 피부 카포시육종 환자의 조직에서 mTOR 신호와 관련된 Akt와 p70S6이 활성화되어 있으며, sirolimus 치료가 이를 억제함으로써 카포시육종의 관해를 유도하는 것으로 제시한 바가 있다. 이 논문에서 15명의 카포시육종 환자는 모두 종양의 관해가 일어났으며, 모든 환자에서 이식신의 기능은 보존되었다. 이후 다른 보고들과 증례에서도 sirolimus 치료의 효과는 확인되고 있어(10,17-19), 신장이식 후 발생한 카포시육종에서 sirolimus 치료는 중요한 일차 치료로 여겨지고 있다. 또한 신장이식 후 발생할 수 있는 다른 암 종에서의 sirolimus의 종양 억제효과도 연구되고 있고(20), 특히 CONVERT trial에서는 신장이식 후 sirolimus로 면역억제제를 전환한 환자에서 CNI를 계속 사용한 환자에 비해 이식 2년째에 더 낮은 악성종양 발생률을 보고한 바가 있다(2.1% vs. 6.0%, $P < 0.001$)(21). 본 원에서 신장이식 받은 환자를 대상으로 1995년 이후 발생한 카포시육종 환자 예를 분석한 결과 총 5명이 있었으며(Table 1), 이 중 2명은 병변이 피부에만 국한되었고, 본 예를 포함한 3명은 내부 장기 침범을 동반하였다. 피부병변에만 국한되었던 환자 2명은 방사선 치료만 시행 후 병변 호전되어 추가 치료를 받지 않았다. 폐를 포함한 내부 장기를 침범하였던 1명(환자번호 3)은 중환자실 치료를 받았고, 면역억제제 중단 후 카포시육종은 관해되어 폐병변은 호전되었으나 이식신 실패로 혈액 투석으로 전환하였다. 1996년에 발생한 이 예에서는 sirolimus 치료는 이루어지지 않았다. 또 다른 1명(환자번호 4)은 interferon 치료 후 관해가 일어났고, 이후 sirolimus로 면역억제제 변경하여 추가 치료 없이 현재까지 관해가 유지되고 있다. 본 증례(환자번호 5)를 포함하여 카포시육종으로 인한 사망은 없었다. 따라서 신장이식 환자에서 카포시육종이 임상적으로 의심될 때 적극적인 진단과 치료가 이루어질 필요가 있으며, 환자의 예후와 이식신 보존에 중요한 것으로 생각된

Table 1. Demographics and clinical characteristics of post-renal transplantation Kaposi's sarcoma cases since 1995

Case No.	Age/ Sex	KTx date	Time from KTx to KS ^a	Localization	Use of CNI	Treatment	Result
1	61/F	1989-11-29	201.1	Cutaneous	Yes (CsA)	Radiotherapy (24 Gy)	PR
2	46/M	1995-08-10	121.2	Cutaneous	Yes (CsA)	Radiotherapy (30 Gy)	PR
3	20/M	1996-03-07	5.8	Visceral (lung, LNs)	Yes (CsA)	IS cessation	CR & graft failure
4	41/M	2008-02-28	19.6	Visceral (oropharynx, kidney, LNs)	Yes (Tac)	IFN+IS change to sirolimus	CR
5	38/M	2011-05-31	6.9	Visceral (LNs, lung, liver)	Yes (Tac)	IS change to sirolimus	PR

Abbreviations: KTx, kidney transplantation; KS, Kaposi's sarcoma; CNI, calcineurin inhibitor; CsA, cyclosporine A; PR, partial response; LNs, lymph nodes; IS, immunosuppressant; CR, complete response; Tac, tacrolimus; IFN, interferone.

^aTime form kidney transplantation to diagnosis of Kaposi's sarcoma (months).

다. 또한 sirolimus로의 면역억제제 전환은 중요 내부 장기를 침범한 높은 병기의 카포시육종에서도 효과적이며, 이식신을 보존하고 카포시육종의 관해를 가져올 수 있는 중요한 치료로서, 그 장기 효과에 대한 연구가 향후 필요할 것으로 생각된다. 정리하면, 면역억제치료를 받는 신장이식 환자에서 피부 병변없이 광범위한 내장 침범을 동반한 카포시육종이 발생하였으며, CNI의 중단 및 sirolimus로의 면역억제제 전환은 항암 치료나 수술적 치료 없이도 카포시육종의 현저한 관해를 가져왔다. 혈액 투석을 요할 정도로 저하되었던 환자의 신기능은 sirolimus 치료 후 카포시육종의 관해와 함께 정상화되어 혈액 투석을 중단하고 이식신을 유지할 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4:905-13.
- 2) Andrés A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:71-85.
- 3) Hosseini-Moghaddam SM, Soleimanirahbar A, Mazzulli T, Rotstein C, Husain S. Post renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects, and therapy. *Transpl Infect Dis* 2012;14:338-45.
- 4) Hayward GS. Initiation of angiogenic Kaposi's sarcoma lesions. *Cancer Cell* 2003;3:1-3.
- 5) Duman S, Töz H, Aşçi G, Alper S, Ozkahya M, Unal I, et al. Successful treatment of post-transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:892-6.
- 6) Moosa MR. Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients: a 23-year experience. *QJM* 2005;98:205-14.
- 7) Montagnino G, Bencini PL, Tarantino A, Caputo R, Ponticelli C. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: report of 13 cases. *Am J Nephrol* 1994;14:121-6.
- 8) Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Nourbala MH, Simforoosh N, Pourfarziani V, Nemati E, et al. Kaposi's sarcoma following living donor kidney transplantation: review of 7,939 recipients. *Int Urol Nephrol* 2009;41:679-85.
- 9) Moray G, Başaran O, Yağmurdu MC, Emiroğlu R, Bilgin N, Haberal M. Immunosuppressive therapy and Kaposi's sarcoma after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:168-70.
- 10) Charfi S, Krichen-Makni S, Yaich S, Makni H, Khabir A, Amouri A, et al. Successful treatment of post-renal transplant gastric and pulmonary Kaposi's sarcoma with conversion to rapamycin treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007;18:617-20.
- 11) Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317-23.
- 12) Herman M, Weinstein T, Korzets A, Chagnac A, Ori Y, Zevin D, et al. Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J Lab Clin Med* 2001;137:14-20.
- 13) Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530-4.
- 14) Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003;35(3 Suppl):7S-14S.
- 15) Khokhar NZ, Altman JK, Platanius LC. Emerging roles for mammalian target of rapamycin inhibitors in the treatment of solid tumors and hematological malignancies. *Curr Opin Oncol* 2011;23:578-86.
- 16) Dancey J. mTOR signaling and drug development in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:209-19.
- 17) Gutiérrez-Dalmau A, Sánchez-Fructuoso A, Sanz-Guajardo A, Mazuecos A, Franco A, Rial MC, et al. Efficacy of conversion to sirolimus in posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplant Proc* 2005;37:3836-8.
- 18) Mohsin N, Budruddin M, Pakkyara A, Darweesh A, Nayyer M, Amitabh J, et al. Complete regression of visceral Kaposi's sarcoma after conversion to sirolimus. *Exp Clin Transplant* 2005;3:366-9.
- 19) Gheith O, Bakr A, Wafa E, Fouda A, El Agroudy A, Refaie A, et al. Sirolimus for visceral and cutaneous Kaposi's sarcoma in a renal-transplant recipient. *Clin Exp Nephrol* 2007;11:251-4.
- 20) Manuelli M, De Luca L, Iaria G, Tatangelo P, Sforza D, Perrone L, et al. Conversion to rapamycin immunosuppression for malignancy after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:1314-6.
- 21) Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, Rial Mdel C, Polinsky M, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2011;92:303-10.