

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E

Postać brzuszna chłoniaka Burkitta o obrazie klinicznym raka jajnika. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Abdominal Burkitt lymphoma mimicking the ovarian cancer. Case report and review of the literature

Gottwald Leszek¹, Korczyński Jerzy¹, Góra Ewa¹, Pasz-Walczak Grażyna², Jesionek-Kupnicka Dorota², Bieńkiewicz Andrzej¹

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Chłoniak Burkitta zaliczany jest do bardzo agresywnych chłoniaków nieziarniczych z komórek B. Występowanie jego brzusznej postaci z zajęciem wewnętrznych narządów płciowych należy do rzadkości.

Cel pracy: Celem pracy była analiza przypadku 27-letniej chorej leczonej z powodu brzusznej postaci chłoniaka Burkitta. Obecność obustronnych guzów jajnika z wodobrzuszem i dolegliwościami bólowymi oraz stężenie CA 125 w surowicy powyżej 900IU/ml wskazywały na pierwotnego raka jajnika.

Śródoperacyjnie stwierdzono zaawansowaną chorobę nowotworową w jamie brzusznej. Usunięto obustronnie zmienione guzowato przydatki oraz sieć więzszą. Dokonano resekcji guza nowotworowego okolicy zastawki krętniczno-kątniczej celem prewencji niedrożności przewodu pokarmowego. W ostatecznym badaniu histopatologicznym rozpoznano chłoniaka Burkitta.

Zastosowano chemioterapię wg schematu COP, a następnie wg programu CODOX-M+IVAC. Mimo zaawansowanej choroby nowotworowej leczenie to pozwoliło na uzyskanie ponad 36-miesięcznej remisji nowotworu trwającej do chwili obecnej.

Wnioski: Brzuszną postać chłoniaka Burkitta mogą charakteryzować objawy kliniczne i laboratoryjne sugerujące raka jajnika co powoduje, że pierwszym etapem leczenia jest u tych chorych zabieg operacyjny.

Podstawową metodą leczenia chorych na chłoniaka Burkitta pozostaje jednak chemioterapia. Nawet w zaawansowanej klinicznie brzusznej postaci choroby celowana chemioterapia daje szansę na wyleczenie, lub przynajmniej uzyskanie długotrwałej remisji choroby.

Słowa kluczowe: **chłoniak Burkitta / jajnik / diagnostyka, leczenie /**

Adres do korespondencji:

Andrzej Bieńkiewicz
Klinika Ginekologii Onkologicznej Katedry Onkologii UM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
e-mail: abienkiewicz@wp.pl

Otrzymano: 20.04.2007
Zaakceptowano do druku: 28.12.2008

Gottwald L, et al.

Summary

Primary Burkitt lymphoma is a lymphoblastic B-cell malignant tumor with very aggressive course. Its abdominal form involving internal genital organs is very rare.

Case: *We report the case of 27-year-old woman treated for abdominal Burkitt lymphoma. The patient presented bilateral ovarian tumors with ascites, pain and elevated CA 125 over 900 IU/ml. During laparotomy an advanced neoplastic disease involving internal genital organs has been diagnosed. Bilateral salphingo-oophorectomy and omentectomy have been performed. Additionally, the neoplastic tumor from ileo-coecal region has been resected in order to prevent ileus. Pathologic examination has revealed an abdominal Burkitt lymphoma. After surgery, polychemotherapy has been administered (COP followed by CODOX-M+IVAC). The patient, 36 months after surgical treatment, remains under the control of our Department. No signs of recurrence have been detected so far.*

Conclusions: *The presence of primary abdominal Burkitt lymphoma may include clinical and laboratory findings suggesting the presence of ovarian cancer.*

Chemotherapy appears to be an essential therapeutic management for all forms of Burkitt lymphoma. Clinically advanced Burkitt lymphoma may be successfully managed with chemotherapy.

Key words: **Burkitt lymphoma / ovary / diagnostics / treatment /**

Wstęp

Opisany po raz pierwszy w 1958 r. przez chirurga Dennisa Burkitta i nazwany od jego nazwiska nowotwór, jest bardzo agresywnym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B [1, 2]. W większości przypadków występuje w lokalizacji pozawęzłowej, lub jako ostra białaczka limfoblastyczna (FAB L3 ALL) [1, 2].

Rozpoznawany jest rzadko i charakteryzuje go bardzo dynamiczna progresja choroby. Bez leczenia przeżycie liczone jest w tygodniach [3, 4]. U większości chorych jego występowaniu towarzyszy translokacja fragmentu chromosomu 8 zawierającego gen *c-myc* na chromosom 14, czego wynikiem jest utrata kontroli nad wzrostem i proliferacją komórki przez produkt tego genu [1, 2, 3]. Uważa się, że zaburzenie to zapoczątkowuje rozwój 80% chłoniaków Burkitta, a pozostałe 20% jest związane z translokacjami t(2;8) (p12;q24) oraz t(8;22) (q24;q11) [1,2,3].

Znane są trzy typy chłoniaka Burkitta: endemiczny, towarzyszący niedoborom immunologicznym i sporadyczny [2, 3].

Wariant endemiczny, kojarzony w 95% przypadków z infekcją wirusem Ebstein-Barr, spotykany jest głównie w krajach Środkowej Afryki [1, 2, 3, 4].

Typ chłoniaka Burkitta towarzyszący niedoborom immunologicznym jest często rozpoznawany u osób zakażonych wirusem HIV [2, 5].

Postać sporadyczna występuje z kolei na całym świecie, a jej częstość szacuje się na 1-2% wszystkich nowotworów układu chłonnego u dorosłych w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Większość chorych stanowią osoby do 40 roku życia [1, 2, 6].

U dorosłych chorych z postacią sporadyczną oraz postacią związaną z niedoborem odporności spotyka się lokalizację pozawęzłową nowotworu z zajęciem narządów jamy brzusznej, w tym jajników i przewodu pokarmowego [1, 2, 5, 6, 7].

Opisano też inne umiejscowienie pozawęzłowe chłoniaka, w tym w gruczołach piersiowych [2, 4]. Gdy nowotwór rozwija się w jajnikach i/lub jajowodach, stwierdza się zmiany guzowate w miednicy mniejszej i bóle, a obraz kliniczny może sugerować raka jajnika [6, 8, 9, 10].

U tych chorych wyniki badań obrazowych i laboratoryjnych z reguły nie wskazują na chorobę układu chłonnego, a nowotwór rozpoznawany jest wtedy podczas laparotomii wykonanej z powodu guza jajnika [7, 8, 9, 10, 11]. Taką właśnie, bardzo rzadką sytuację kliniczną ilustruje opisany poniżej przypadek.

Cel pracy

Celem pracy była analiza przypadku 27-letniej chorej leczonej z powodu brzusznej postaci chłoniaka Burkitta z zajęciem wewnętrznych narządów płciowych, u której przedoperacyjny obraz kliniczny wskazywał na pierwotnego raka jajnika.

Opis przypadku

27-letnia chora, nieródka, została przyjęta do Kliniki Ginekologii Onkologicznej w lipcu 2004 r. z powodu obustronnych zmian guzowatych w jajnikach z towarzyszącym wodobrzuszem. Dotychczas nie była operowana, regularnie miesiączkowała, nie rozpoznawano u niej innych przewlekłych chorób. Zgłaszała powiększanie się obwodu brzucha od 6 tygodni i nasilające się bóle w podbrzuszu oraz w odcinku krzyżowym kręgosłupa. Nie zaobserwowała utraty masy ciała. Nie rozpoznawano dotychczas chorób nowotworowych u chorej i u jej krewnych pierwszego i drugiego stopnia.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono miernie nasilone wodobrzusze. W dwuręcznym badaniu ginekologicznym rozpoznano obustronne guzy jajników, bez innych nieprawidłowości. W badaniu ultrasonograficznym zobrazowano macicę prawidłowego kształtu i wielkości oraz lite, obustronne guzy przydatków. W obrazie radiologicznym klatki piersiowej nie stwierdzono cech przerzutów nowotworu do płuc.

W badaniach laboratoryjnych w surowicy krwi występowały podwyższone stężenia CA 125 (920,9IU/ml) i CA 15.3 (82,1IU/ml). Stężenia CEA (0,337ng/ml), AFP (1,04IU/ml), PRL (271μIU/ml) i testosteronu (0,14ng/ml) były w granicach norm laboratoryjnych. W morfologii krwi stwierdzono między innymi: Hb 12,0g/dl, RBC 4,09x10⁶/μl, Hct 34,7%, MCV 84,8fl, MCHC 34,6g/dl, WBC 10,69x10³/μl, PLT 407x10³/μl; CRP 29,1mg/l, stężenie bilirubiny całkowitej 0,2mg/ml.

Postać brzuszna chłoniaka Burkitta o obrazie klinicznym raka jajnika.

Chorą zakwalifikowano do laparotomii. Podczas operacji stwierdzono 300ml wolnego płynu w jamie otrzewnej, lity guz lewego jajnika o średnicy 9cm, lity guz prawego jajnika o średnicy 6cm, guzy o średnicy 2cm na powierzchni trzonu macicy i załamka pęcherzowo-macicznego. W krezce jelita cienkiego występowały liczne zmiany guzowate o średnicy do 5cm, w okolicy zastawki krętniczno-kątniczej – guz o średnicy 10cm, na jelicie cienkim i grubym oraz w przyczepkach sieciowych - guzki o średnicy do 2-3cm. Na otrzewnej ściennej, sieci większej oraz na powierzchni wątroby bardzo liczne drobne guzki. Węzły chłonne okołoaortalne były palpacyjnie wyczuwalne.

Wynik śródoperacyjnego badania histopatologicznego był wątpliwy - zmiana złośliwa, nie można wykluczyć chłoniaka. Usunięto obustronnie zmienione nowotworowo przydatki i dokonano resekcji sieci większej. W celu prewencji niedrożności przewodu pokarmowego wycięto guz okolicy zastawki krętniczno-kątniczej. W ostatecznym badaniu histopatologicznym rozpoznano chłoniaka linii B o wysokim stopniu złośliwości. (Fotografia 1).

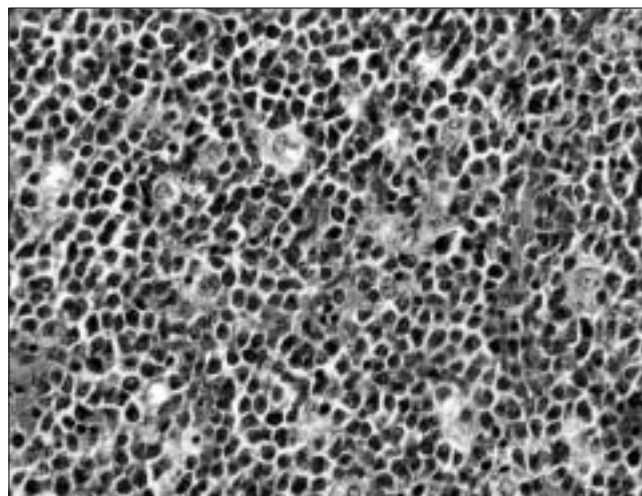
Obraz morfologiczny i immunohistochemiczny odpowiadał chłoniakowi Burkitta z ekspresją CD20, CD79a, CD10, *c-myc*, *bcl6*, *bcl2* (w części komórek chłoniaka) oraz wysokim wskaźnikiem proliferacji Ki67 (>90%), brakiem ekspresji CD3 i Tdt. (Fotografia 2, 3).

Po operacji wykluczono infekcję HIV. Wykonano punkcję szpiku kostnego uzyskując liczne grudki szpiku, które w obrazie mikroskopowym cechował bogatokomórkowy obraz, z cechami niewielkiego stłuszczenia. Stwierdzono przesunięcie proporcji pomiędzy właściwymi układami krwiotwórczymi na korzyść układu granulocytarnego, z niewielkim odmłodzeniem tego układu, jednak bez istotnych cech dysplastycznych i nieprawidłowości erytropoezy. Megakariocyty i ich prekursorzy były bardzo liczne, w części z cechami makrocytozy, w większości z prawidłową funkcją płytkotwórczą.

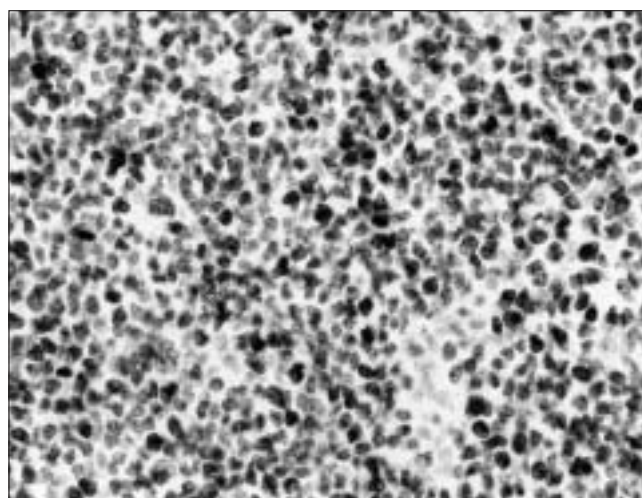
Przebieg pooperacyjny powikłany był obecnością ropni międzypętlowych, potwierdzonych badaniem tomografii komputerowej. Założono drenaż przezskórny ropni pod kontrolą ultrasonograficzną i ewakuowano treść ropną uzyskując poprawę stanu ogólnego chorej. W 11 dobie po operacji rozpoznano przetokę jelitową, którą leczono zachowawczo z dobrym końcowym efektem. Ze względu na przedstawione wyżej powikłania odstąpiono początkowo od intensywnej chemioterapii wg schematu dla chłoniaka Burkitta i podano 2 cykle COP (cyclofosfamid, winkrystyna, predmison). Od września do grudnia 2004 r. (2-5 miesięcy po operacji) kontynuowano chemioterapię wg programu CODOX-M+IVAC. Mimo znacznego zaawansowania choroby nowotworowej w momencie jej rozpoznania uzyskano ponad 36-miesięczną remisję nowotworu, trwającą do chwili obecnej. Początkowo znacznie podwyższone stężenie CA 125 uległo normalizacji (10,22IU/ml). Chora przyjmuje niskodawkową terapię hormonalną celem prewencji objawów wypadowych, żyje bez cech wznowy i znajduje się pod stałą kontrolą ośrodka onkologicznego.

Dyskusja

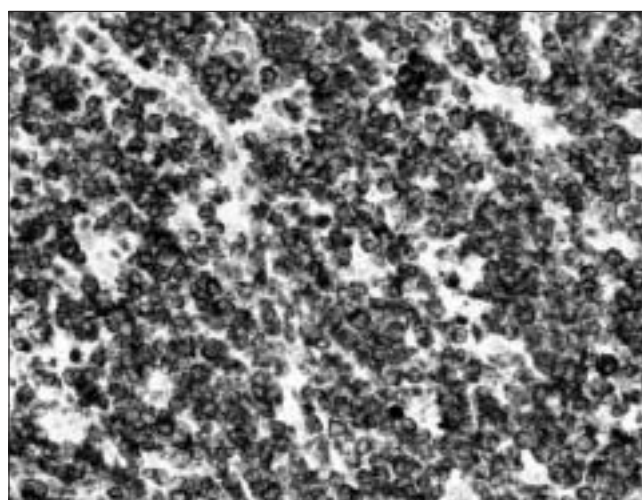
Pierwotny chłoniak jajników jest nowotworem występującym rzadko, stanowiąc 0,5% wszystkich lokalizacji chłoniaków niezajrzynicznych i 1,5% nowotworów złośliwych jajnika



Fot. 1. Jajnik prawy z naciekiem chłoniaka Burkitta. HE. Powiększenie 200X.



Fot. 2. Odczyn immunohistochemiczny z przeciwciałem przeciwko Ki67 w chłoniaku Burkitta (DAKO, klon MIB-1). Powiększenie 200X.



Fot. 3. Odczyn immunohistochemiczny z przeciwciałem przeciwko CD79a w chłoniaku Burkitta (DAKO, JCB117). Powiększenie 200X.

Gottwald L, et al.

[10, 12]. Według Fox i Langley dla zróżnicowania pierwotnego chłoniaka jajnika od częściej występującego chłoniaka jajnika o charakterze przerzutowym konieczne jest, aby nowotwór uznany za pierwotny był w momencie rozpoznania ograniczony wyłącznie do jajników z ewentualnym szerzeniem się nowotworu na otaczające tkanki i węzły chłonne, ale bez obecności komórek nowotworowych we krwi obwodowej i w szpiku kostnym oraz by od momentu rozpoznania nowotworu do ewentualnego zdiagnozowania innych, pozajajnikowych ognisk choroby upłynęło co najmniej kilka miesięcy.

U pozostałych chorych, podobnie jak to miało miejsce w opisanym przypadku, nie można z całkowitą pewnością stwierdzić, czy ma się do czynienia z pierwotnym czy z przerzutowym chłoniakiem nieziarnicznym jajnika [13].

Ustalenie, czy chłoniak Burkitta jajnika ma charakter pierwotny, czy przerzutowy jest istotne dla określenia rokowania u chorych. W przypadku zmian pierwotnych 5-letnie przeżycie szacuje się na 35-46% [13, 14, 15]. Zajęcie przez nowotwór licznych narządów jamy brzusznej znacznie pogarsza rokowanie [10].

Uważa się, że przedoperacyjne rozpoznanie chłoniaka jajników jest bardzo trudne, co potwierdza przedstawiony przypadek [5, 7, 8, 9, 10, 14]. Wpływa na to wiele czynników, w tym opisywane w piśmiennictwie niecharakterystyczne objawy kliniczne, jak ból w podbrzuszu, nudności, wymioty, zaparcia, czy też krwawienia z przewodu pokarmowego [1, 5, 8, 9, 10]. Znalazło to potwierdzenie w prezentowanym przypadku. Podwyższone stężenie CA 125 w surowicy, chociaż opisywane jako towarzyszące chłoniakowi Burkitta, wskazuje raczej na nieporównywalnie częściej występującego raka jajnika [10, 12]. Także wyniki badań obrazowych mogą sugerować raka jajnika, lub lity guz germinalny [5, 6, 9, 10]. Taka właśnie sytuacja miała miejsce w opisanym przypadku.

U leczonej przez nas chorej, podobnie jak w innych podobnych przypadkach opisywanych w piśmiennictwie [6, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17], leczenie rozpoczęto od zabiegu operacyjnego, nie podejrzewając choroby nowotworowej układu chłonnego. Wobec śródoperacyjnego potwierdzenia złośliwego charakteru guzów jajników, podobnie jak w przypadkach opisanych przez innych autorów, usunięto obustronnie zmienione przydatki [10, 11, 12, 16, 17].

Według Weingertner i wsp. celem zabiegu operacyjnego, od którego ze względu na mało charakterystyczny obraz kliniczny rozpoczyna się leczenie, jest potwierdzenie rozpoznania chłoniaka na podstawie biopsji z guza bez konieczności usuwania przydatków [10]. Takie postępowanie daje jednocześnie szansę pewnej części tych kobiet na zachowanie płodności. Radykalne leczenie operacyjne tych chorych nie wpływa na rokowanie [10, 17].

Dodatkowym argumentem na rzecz próby zachowania jajników u chorych przed planowaną chemioterapią są wyniki prac nad zastosowaniem leków umożliwiających zachowanie czynności jajników mimo stosowanej chemioterapii [18]. Przegląd piśmiennictwa pokazuje jednak niezbiecie, że w zdecydowanej większości przypadków chłoniaka Burkitta jajników, gdy rozpoznano nowotwór złośliwy jajników bez precyzyjnego określenia jego typu, postępowano tak jak w odpowiednim zaawansowaniu raka jajnika [10, 11, 12, 14].

Poglądy badaczy są zgodne, że rola metody chirurgicznej w leczeniu chorych z chłoniakami nieziarnicznymi jajnika jest niepodważalna w sytuacjach wystąpienia ostrych wskazań chirurgicznych, jak krwawienie do jamy otrzewnowej, czy też niedrożność przewodu pokarmowego [14, 17].

Leczeniem z wyboru we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego chłoniaka Burkitta jest systemowa chemioterapia [2, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 16]. Ma ona na celu uzyskanie całkowitej remisji. Tylko ta odpowiedź daje szansę wyleczenia, lub długotrwałego przeżycia [10, 14, 15]. Chemioterapia jest oparta na schematach CODOX-M+IVAC (wysokie dawki metotreksatu wraz z cyklofosfamidem i doksorubicyna naprzemiennie z wysokimi dawkami arabinozydu cytozyny z ifosfamidem i etopozydem). U części chorych stosuje się także schematy CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) i CHOP-B (dodatkowo bleomycyna) [1, 2, 10, 12, 15, 16]. Obiecujące wydaje się także zastosowanie immunoterapii (rituximab, Campath) [2, 12, 15]. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń jest szybka progresja choroby, mogąca prowadzić do oporności na prowadzone leczenie oraz szybki postęp choroby w krytycznych lokalizacjach, tj. w ośrodkowym układzie nerwowym, jamie brzusznej i śródpiersiu [2, 14].

Z tego względu do standardu leczenia chłoniaka Burkitta należy profilaktyka zmian w ośrodkowym układzie nerwowym [4]. Szanse na wyleczenie wzrastają w miarę intensywności chemioterapii [15]. W opisywanym przypadku, po uzyskaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego, zastosowano adjuwantową chemioterapię. W efekcie osiągnięto długotrwałą remisję choroby. W przypadku, gdyby miał miejsce brak reakcji na pierwotną chemioterapię lub wznowa nowotworu przed upływem 12 miesięcy, należałoby rozważyć chemioterapię wysokich dawek z następowym przeszczepem szpiku [15].

Podstawowym czynnikiem rokowniczym w przypadkach chłoniaka Burkitta, jest stopień zaawansowania choroby nowotworowej w momencie jej rozpoznania [2, 10, 14, 17].

Pacjenci z wczesną postacią choroby, lepiej, niż osoby z rozsiewem nowotworu w jamie brzusznej odpowiadają na chemioterapię [9, 15]. Do innych czynników decydujących o rokowaniu u chorych zalicza się ich wiek, obecność ognisk pozawęzłowych nowotworu oraz stan ogólny. Za źle rokujące uważa się wiek powyżej 60 lat, więcej niż jedno ognisko pozawęzłowe i zły stan ogólny [2, 15].

W opisanym przypadku, 27-letnia chora w dobrym stanie ogólnym posiadała liczne ogniska pozawęzłowe, a więc rozpoczynając leczenie trudno było określić u niej rokowanie. W tej sytuacji uzyskanie długotrwałej remisji należy więc uznać za niewątpliwą sukces.

Podsumowując należy podkreślić, że brzuszna postać chłoniaka Burkitta mogą charakteryzować objawy kliniczne i laboratoryjne sugerujące raka jajnika, co powoduje, że pierwszym etapem leczenia jest u tych chorych zabieg operacyjny. Podstawową metodą leczenia chorych na chłoniaka Burkitta pozostaje jednak chemioterapia. Nawet w zaawansowanej klinicznie brzusznej postaci choroby celowana chemioterapia daje szansę na wyleczenie, lub przynajmniej uzyskanie długotrwałej remisji choroby.

Postać brzuszna chłoniaka Burkitta o obrazie klinicznym raka jajnika.

Piśmiennictwo

1. Blum K, Lozanski G, Byrd J. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. 2004, 104, 3009-3020.
2. Ferry J. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist*. 2006, 11, 375-383.
3. Cuneo A, Castoldi G. Burkitt's lymphoma (BL). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2001, 5, 281-284.
URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Anomalies/BurkittID2077.html>
4. Sokołowska B, Stanisławek A, Dmoszyńska A, [i wsp.]. Nieziarniczy chłoniak Burkitta z zajęciem obu piersi u ciężarnej kobiety – opis przypadku. *Onkol Pol*. 1999, 2, 175-177.
5. Neary B, Young S, Reuter K, [et al.]. Ovarian Burkitt lymphoma: pelvic pain in a woman with AIDS. *Obstet Gynecol*. 1996, 88, 706-708.
6. Magri K, Riethmuller D, Maillot R. Pelvic Burkitt lymphoma mimicking an ovarian tumor. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006, 35, 280-282.
7. Horger M, Muller-Schimpfle M, Yirkin I, [et al.]. Extensive peritoneal and omental lymphomatosis with raised CA 125 mimicking carcinomatosis: CT and intraoperative findings. *Br J Radiol*. 2004, 77, 71-73.
8. Mielcarek P, Emerich J, Pikiel J, [i wsp.]. Lokalizacja guzów chłoniaka Burkitta w jajnikach. *Ginekol Pol*. 2003, 74, 553-556.
9. Vang R, Medeiros L, Warnke R, [et al.]. Ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of eight primary cases. *Mod Pathol*. 2001, 14, 1093-1099.
10. Weingertner A, Hamid D, Roedlich M, [et al.]. Non-Hodgkin malignant lymphoma revealed by an ovarian tumor case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2004, 95, 750-754.
11. Eren S, Kantarci M, Erdogan F. Ovarian Burkitt's lymphoma as a cause of „omental cake” sign on computerized tomography. *J Obstet Gynaecol*. 2004, 24, 463-465.
12. Chishima F, Hayakawa S, Ohta Y, [et al.]. Ovarian Burkitt's lymphoma diagnosed by a combination of clinical features, morphology, immunophenotype, and molecular findings and successfully managed with surgery and chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2006, 16, suppl. 1, 337-343.
13. Fox H, Langley F. Tumors of the ovary. London: *Heinemann*, 1976, 293-299.
14. Dimopoulos A, Daliani D, Pugh W, [et al.]. Primary non-Hodgkin's lymphoma: outcome after treatment with combination chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 1997, 64, 446-450.
15. Jabłońska E. *Czynniki rokownicze u chorych dorosłych na chłoniaki nieziarnicze*. Rozprawa doktorska. Kraków: Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2000.
16. Ng S, Leong C, Nurismah M, [et al.]. Primary Burkitt lymphoma of the ovary. *Med J Malaysia*. 2006, 61, 363-365.
17. Yamada T, Iwao N, Kasamatsu H, [et al.]. A case of malignant lymphoma of the ovary manifesting like an advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2003, 90, 215-219.
18. Blumenfeld Z. Gender difference: fertility preservation in young women but not in men exposed to gonadotoxic chemotherapy. *Minerva Endocrinol*. 2007, 32, 23-34.