

임상적 N0 경부에서 예방적 경부청소술의 경험

계명대학교 의과대학 이비인후과학교실

송달원 · 안재현 · 김영한 · 이복수 · 손진식 · 안병훈

Experience of the Elective Neck Dissection in Clinical N0 Neck

Dal Won Song, MD, Jae Hyun Ahn, MD, Young Han Kim, MD,
Bok Su Lee, MD, Jin Sik Sohn, MD and Byung Hoon Ahn, MD

Department of Otolaryngology, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The status of cervical lymph node is a great influence to the prognosis of patient with head and neck cancer. There has been a great controversies on the treatment of clinical N0 neck. The purpose of this study is to analyze the outcomes of the elective neck dissection in clinical N0 neck of various sites of primary lesion. **Materials and Methods** : The authors analyzed the outcomes of elective neck dissection by retrospective study with review of records of 38 head and neck cancer patients (56 sites) who had clinically N0 neck. **Results** : The overall rate of occult neck metastasis was 31.6%. Occult neck metastasis rates according to primary sites were 37.5% (supraglottic larynx), 25.0% (glottis), 25.0% (hypopharynx) and 20.0% (tongue) and according to T stage were 50.0% (T1), 13.3% (T2), 57.1% (T3) and 0% (T4). Four cases had nodal recurrence (1 out of 4 had occult neck metastasis) after elective neck dissections and there were no significant postoperative complications. **Conclusion** : Due to relatively high overall occult neck metastasis rate, and no significant postoperative complications, the elective neck dissection should be considered against potential possibility of occult neck metastasis in the primary sites and extent of head and neck cancers. (Korean J Otolaryngol 2000;43:1337-41)

KEY WORDS : N0 neck · Elective neck dissection · Occult neck metastasis.

서 론

두경부 암종의 치료의 성패는 원발부위와 함께 경부의 치료에 의해 좌우된다. 실제 경부의 치료실패가 환자의 생존율을 낮추는 원인이 되는 경우가 많다. 림프절 전이가 없는 군과 림프절 전이가 있는 군의 생존율 비교에서도 전이가 있는 군에서 생존율이 약 50% 정도 감소하며 재발률과 원격 전이의 증가를 초래한다고 한다.¹⁾ 이상적인 경부림프절 전이의 치료를 하기 위해서는 치료전 경부에 대한 세밀한 평가가 있어야 한다. 과거에는 임상적으로 촉진에만 의존하였으나 최근 초음파, CT, MRI와 같은 영상 진단 매개체의 발전으로 보다 정밀한 정보를 얻을 수 있다. 하지만 영상 진단 매개체를 이용한 경부의 평가도 오류가 있어 국내 여러문헌

에 보고된 잠재전이율은 17 ~ 37%까지 다양하게 보고²⁻⁴⁾되고 있다.

이러한 임상적 N0 경부의 치료에 대해 원발부위만을 치료한 후 경부전이가 나타났을 때 치료를 하자는 의견과 원발부위의 치료와 동시에 예방적으로 치료를 병행하자는 의견으로 논란이 많다. 원발부위를 방사선조사로 치료 할 경우 대부분의 경우 경부에 대해 예방적으로 방사선 치료를 병행하나, 수술로 치료 할 경우 예방적 경부청소술을 동시에 시행하기도 하지만 환자에게 불필요한 수술이 될 수도 있으므로 신중히 결정되어야 할 사항이다. 원발부위와 함께 경부청소술을 시행시 합병증, 사망률 등이 거의 증가하지 않으며 일부 환자에서는 경부청소술을 시행하는 것이 원발부 접근을 용이하게 해준다는 주장⁵⁾이 있는 반면 경부청소술의 합병증과 의료 비용의 증가, 침범되지 않은 림프계의 제거로 인한 면역기능에 손상을 줄 수 있고, 환자의 생존율을 높인다는 전향적인 연구가 부족하다는 측면에서 이러한 술식을 반대⁶⁾하는 주장도 있다. 이에 저자들은 예방적 경부청소술을 시행한 환자들에 대한 임상적 평가를 통해 임상적 N0

논문접수일 : 2000년 7월 3일 / 심사완료일 : 2000년 9월 22일
교신저자 : 송달원, 700 - 712 대구광역시 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (053) 250 - 7717, 7715 · 전송 : (053) 256 - 0325
E - mail : www.dwsong@dsmc.or.kr

경부에서 예방적 경부청소술의 유용성을 검토하여 두경부와
과 경부림프절 전이 치료에 도움을 얻고자 하였다.

재료 및 방법

대 상

1989년 1월부터 1998년 8월까지 계명대학교 의과대학
이비인후과학교실에서 두경부 편평세포암종으로 진단받고
예방목적의 경부청소술을 시행받은 38예(56측)를 대상으
로 하였다.

원발부위 및 경부림프절의 병기 분류는 American Joint
Committee on Cancer(1997)의 분류에 따랐다. 성별 및
연령분포는 남자 32예, 여자 6예로 남자가 많았고, 40대 3
예, 50대 8예, 60대 22예, 70대 이상이 5예였다. 원발부위
별로는 후두암이 27예(71.1%)(성문암 8예, 성문상암 16
예, 경성문암 3예), 인두암 5예(13.1%)(하인두암 4예, 구
인두암 1예), 구강암 6예(15.8%)(설암 5예, 혀부점막암 1
예) 였다. 원발부위의 병기는 T1 4예, T2 15예, T3 14예,
T4 5예였다(Table 1).

연구대상인 38예 모두 방사선 치료를 하지않고 초치료로
수술을 한 증례였으며 최소 추적기간은 13개월, 평균 추적
관찰기간은 4년 2개월이었다.

방 법

대상환자의 병록지와 병리조직검사 기록지를 후향적으로
검토하였다. N0 경부의 진단방법은 촉진, 초음파, 컴퓨터 단
층촬영 등으로 하였다. 임상적으로 경부림프절 전이에 대한
기준은 진찰소견으로는 림프절의 크기가 15 mm이상이거나
주위조직에 고정된 경우에 전이양상으로 판정하였고, 컴퓨
터 단층촬영소견으로는 림프절의 크기를 기준으로 level I,
II에서 15 mm이상, level III, IV, V, VI에서 10 mm이상,
후인두림프절에서는 8 mm이상, 크기가 borderline인 경우
모양이 원형일 때, 3개이상의 림프절이 모여있을 때, 중앙부
괴사가 있을 때 전이림프절로 간주하였다. 위와 같은 소견
이 없을시 N0 경부로 간주하였다.

경부청소술은 Academy's Committee for Head and Neck
Surgery and Oncology(AAO-HNS, 1991)의 분류에 따
랐고, 이 중 저자들의 연구대상 환자에서는 경부의 해부학
적 기능을 보존하는 술식인 기능적 경부청소술(functional
neck dissection)과 선택적 경부청소술(selective neck dis
section)을 시행하였다. 예방적 경부청소술을 시행한 총 38
예 중 양측 경부청소술을 18예에서 시행하였으며, 세분하면
기능적 경부청소술 32측, 선택적 경부청소술 24측이었고 선

Table 1. Primary Site and T-stage

Primary sites	T-stage				
	T1	T2	T3	T4	Total
Larynx					
Supraglottic	3	4	8	1	16
Glottic		4	2	2	8
Transglottic			2	1	3
Pharynx					
Oropharynx			1		1
Hypopharynx	1	1	1	1	4
Oral cavity					
Tongue		5			5
Buccal mucosa		1			1
Total	4 (10.5%)	15 (39.5%)	14 (36.8%)	5 (13.2%)	38 (100%)

Table 2. Type of neck dissection

Neck dissection method	No. of dissected sides
FND* (MRND [†] type III)	32
SND [‡]	
SOND [§]	20
LND	3
AND [¶]	1
Total	56

FND* : functional neck dissection
MRND[†] : modified radical neck dissection
SND[‡] : selective neck dissection
SOND[§] : supraomohyoid neck dissection
LND^{||} : lateral neck dissection
AND[¶] : anterior neck dissection

택적 경부청소술을 시행한 24측은 견갑설골상부청소술(su
praomohyoid neck dissection) 20측, 측경부청소술(lateral
neck dissection) 3측, 전경부청소술(anterior neck dis
section) 1측이었다(Table 2).

각 원발부위별 잠재전이율과 T - 병기별 분류에 의한 잠
재전이율이 통계적으로 유의한 차이가 있는지 검증하기 위
하여 chi - square test를 실시하였다.

결 과

잠재전이율

임상적으로 음성이면서 병리조직학적으로도 음성이었던
경우가 26예(44측), 임상적으로 음성이고 병리조직학적으
로 양성인 경우가 12예(12측)로 잠재전이율에 해당하는 위
음성율이 31.6%였으며 진단의 특이도는 68.4%였다.

예방적 경부청소술 후 잠재전이 림프절의 상태

잠재전이가 있었던 12측의 N병기는 N1 11측, N2c 1측

이었다(Table 3).원발부위와 T - 병기에 따른 잠재전이율 원 발부위에 따른 잠재전이는 성문상암 16예 중 6예(37.5%), 성문암 8예 중 2예(25.0%), 경성문암 3예 중 1예(33.3%), 하인두암 4예 중 1예(25.0%), 설암 5예 중 1예(20.0%)였다. 원발부위별 잠재전이율은 성문상암에서 높게 나왔으나 통계학적 검증은 표본의 수가 적어 불가 하였다. 원발부위의 T 병기에 따르면 T1 4예 중 2예(50%), T2 15예 중 2예(13.3%), T3 14예 중 8예(57.1%), T4 5예에서는 잠재 전이가 발견되지 않았으며 이에 대한 통계학적 검증도 표본의 수가 적어 불가 하였다. 조기병변(T1, T2)에서는 19예 중 4예(21.1%), 진행된 병변(T3, T4)에서는 19예 중 8예(42.1%)로 진행된 병변에서 높게 나왔으나 통계학적 유의성은 없었다($p>0.05$)(Table 3).

예방적 경부청소술 후 재발 양상

예방적 경부청소술을 받은 38예 중 4예(10.5%)에서 경부재발을 보였다. 경부재발을 보인 4예 중 1예는 예방적 경부청소술시 잠재전이가 확인된 경우였으며, 3예는 잠재전이를 발견할 수 없었던 예였다(Table 4).

경부청소술 후 합병증

예방적 경부청소술을 실시한 38예 환자 모두 특별한 합병증은 발생하지 않았다.

Table 3. Occult metastasis by primary site and T-stage

Primary sites	T-stage				
	T1	T2	T3	T4	Total
Larynx					
Supraglottic	3 (1)*	4 (0)	8 (5)	1 (0)	16 (6)
Glottic		4 (1)	2 (1)	2 (0)	8 (2)
Transglottic			2 (1)†	1 (0)	3 (1)
Pharynx					
Oropharynx			1 (1)		1 (1)
Hypopharynx	1 (1)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	4 (1)
Oral cavity					
Tongue		5 (1)			5 (1)
Buccal mucosa		1 (0)		1 (0)	

() * : number of occult nodal metastasis-N1 case
[] † : number of occult nodal metastasis-N2c case

Table 4. Recurrence after elective neck dissection

	Primary site	T-stage	Neck dissection	pN-stage	Recurrence
Case 1	Glottis	II	LND*	N0	Node
Case 2	Supraglottis	I	SOND†	N0	Node
Case 3	Hypopharynx	IV	SOND	N0	Node
Case 4	Transglottis	III	FND‡	N1	Node

LND* : lateral neck dissection

SOND † : supraomohyoid neck dissection

FND ‡ : functional neck dissection

고 찰

경부의 림프절은 약 300개 정도로서 전신에 산재해 있는 림프절의 30% 정도를 차지하고 있으며 이러한 많은 림프 조직은 외계의 이물이나 세균에 대한 방어는 물론 악성종양이 발생하였을 때 전신으로 파급되는 것을 막아주는 중요한 역할을 한다.그리고 악성종양이 경부의 림프절에 전이 되었다고 하여도 경부를 벗어나 원격전이를 하는데는 상당한 기간이 소요되며 이 단계에서 경부림프절은 종물로서 발견되기 때문에 치료에 신속히 대처할 수 있는 신호이기도 하다. 악성종양의 치료는 원발부위의 치료와 함께 경부에 대한 치료를 동시에 해야 환자의 생존율을 높일 수 있다.⁷⁾

경부전이의 임상적 병기는 원발 부위의 병기와 함께 두경부 악성종양의 치료와 예후 판정에 중요하다. 심경부에 위치한 림프절의 경우와 비만형 환자의 경부에 대한 이학적 검진은 숙련된 검사자의 검진으로도 축진이 용이하지 않다. 과거에는 세밀하고 반복적인 촉진에만 의존하였으나 현대 의학에서 방사선학적 검사가 발전됨에 따라 치료전 경부상태에 대해 많은 정보를 얻을 수 있다. 최근에는 전산화 단층촬영, 자기 공명영상 등의 방사선 진단법, 세침흡인검사법 등의 방법으로 평가되어 수술전 경부 림프절 전이 여부를 보다 정확히 진단할 수 있게 되었다. 이학적 검진으로만 진단한다면 0 ~ 70%까지의 진단의 오차가 있을 수 있고 초음파의 경우 5 mm 이하의 림프절도 발견할 수 있으나 정확도는 70%를 넘지 않는다.⁸⁾ CT와 MRI의 정확도는 66 ~ 93% 정도로 비슷하며 초음파 감시하 세침흡인검사를 하면 정확도가 92%까지 보고된 연구도 있다.⁹⁾

대체적으로 잠재전이율에 대해 외국 문헌에는 21 ~ 36%에 이른다고 보고되며¹⁰⁻¹²⁾ 국내 문헌에는 17 ~ 37%로 다양하게 보고²⁻⁴⁾되고 있다. 저자들의 연구에서는 잠재전이율이 31.6%였으며, 다른 연구와 비교해 보면 다소 높은 잠재전이율을 나타냈다.

N0 경부에서 예방적 경부청소술시 발견된 잠재전이 림프절은 술전 이학적 검진이나 방사선 검사로 간파되지 않을 만큼 크기가 작고 숫자도 적다. 이러한 잠재전이 림프절은

반대측 보다는 편측 전이율이 높지만 반대측으로도 전이가 갈수 있기 때문에 예방적 경부청소술시 양측을 동시에 치료 하는 것이 옳은지 편측만 치료하는 것이 옳은지에 대해 의문이 있다. Chow 등¹³⁾은 하인두암에서 예방적으로 경부에 수술 또는 방사선 치료를 하지않은 반대측 경부에 높은 재발률을 보고하였으며 Choi 등¹⁴⁾은 양측 경부청소술을 시행한 하인두암 예의 25%, 성문상암의 15%가 반대측 잠재전이를 나타내 양측의 예방적 치료의 중요성을 시사하였다. 본 연구에서는 모두 18예에서 양측 경부청소술을 시행하였는데 반대측 경부청소술을 시행한 18측 중 1측(5.6%)만이 잠재전이가 있었다.

잠재전이율은 두경부의 각 원발부위의 림프조직의 분포에 따라 다양하게 나타난다. 원발부위별 잠재전이율은 국외문헌에 의하면 성문에서는 3 4.8%로 잠재전이율이 낮으며 구강에서는 22 41%, 하인두에서는 36 56%, 성문상후두에서는 26 37%로 높은 잠재전이율을 보고하였다.¹²⁾¹⁵⁻¹⁷⁾ 국내문헌에도 대체로 성문에서는 0 4.8%로 낮은 반면 구강에서는 25 30%, 하인두에서는 50%, 성문상후두에서는 12 26%로 높은 잠재전이율을 보고하고 있다.²⁾³⁾¹⁸⁾ 저자들의 연구에서 각 원발병소에 따른 잠재전이율은 성문암에서 25.0%, 성문상암에서 37.5%, 하인두암에서 25.0%, 설암에서 20.0%로 나왔는데 원발부위별 잠재전이율은 다른 보고에 비해 큰차이가 없었으나 성문암에서는 다른 보고에 비해 높은 잠재전이율을 보였다.

Kim 등¹⁸⁾의 연구에서는 원발부위의 병기는 잠재전이와 무관하며 잠재전이에 관련된 인자는 원발부위 그 자체라고 하였으나 다른 Kim 등²⁾의 연구에서는 조기병변에서 잠재전이율이 14.3%, 진행된 병변에서의 잠재전이율이 22.2%로 보고하였고, Yang 등¹⁹⁾의 연구에서도 조기병변의 성문암과 진행된 병변의 성문암의 잠재전이율의 비교에서 조기병변에서는 0%, 진행된 병변에서 19%로 보고하여 진행된 병변에서 높게 나왔다. 본 연구에서는 T1 4예 중 2예(50%)의 잠재전이와 T4 5예에서 잠재전이가 없는 등 적은 증례수에 의한 표본오차로 병기와 잠재전이율과의 관계는 의미가 없었다.

Pitman⁷⁾은 임상적 N0 경부에 대한 예방적 경부청소술의 적응은 잠재전이율이 20%를 상회할 때 적응이 된다고 보고하였다. 이 20%라는 수치는 경부청소술과 관련된 수술 전후에 생길수 있는 위험도와 경부청소술을 시행하였을 때 환자의 생존율을 어느정도 높일 수 있는가에 대한 분석적 연구에서 나왔다. Ogura 등⁵⁾의 연구에서 10%의 생존율의 상승을 가져온다면 예방적 경부청소술은 정당화 될 수 있다고 하였다. Pitman⁷⁾은 20%의 잠재전이가 있다면 환자의 생존율

은 10%정도 떨어지므로 잠재전이의 가능성이 20%를 상회할 때 예방적 경부청소술을 한다면 환자의 생존율 10%를 높일 수 있기 때문에 예방적 경부청소술은 정당한 술식이 될 수 있다고 하였다. 본 연구에서의 전체적인 잠재전이율 31.6%는 이러한 맥락에서 본다면 예방적 경부청소술이 의의가 있음을 시사할 수 있겠다.

경부 재발암은 경부 청소술시 제거되지 않은 림프절이나 술중 암세포에 의한 오염으로 발생할 수 있으며 수술에 의해 림프액의 정상적 순환이 막히는 경우 측부 순환에 의해 반대편이나 다른 부위에 재발될 수 있다. Weissler 등²⁰⁾은 두경부암 환자 166예에서 예방적 경부청소술, 예방적 방사선조사 또는 예방적 경부청소술과 방사선조사의 병합요법을 시행한 세가지 예방적 치료법과 치료를 하지 않은 군을 비교하였는데 예방적 치료를 한 군에서는 6 10%의 경부 재발률을 보였는데 치료를 하지 않은 군에서는 25%의 경부 재발률을 나타내 예방적 방사선조사나 예방적 경부청소술이 모두 유용성이 있는 치료라고 주장을 하였다. Byers 등¹⁵⁾은 임상적 N0 경부에 대한 예방적 경부청소술 후 재발을 보고하였는데 경부청소술만으로 치료를 하였을 경우 5.2%, 술 후 방사선 치료를 병행하였을 경우 1.7%의 재발률을 보고하였다. Spiro 등²¹⁾은 병리조직학적으로 음성인 경부림프절에서 약 5%의 경부재발률을 보고하였으며 Park 등³⁾은 예방적 경부청소술 후 경부재발률 10.0%, Kim 등²⁾은 예방적 경부청소술 후 경부재발률 12.8%, Pitman 등¹²⁾은 예방적 경부청소술 후 병리조직학적 N0(pN0)에서 4.1%, 병리조직학적 N+(pN+)에서 4.3%로 보고하였다. 본 연구에서 재발된 경우는 4예(10.5%)로 다른 연구와 큰 차이 없이 비교적 낮은 재발률을 보였다. 재발을 보인 4예 중 1예는 기능적 경부청소술시 잠재전이가 확인된 예였고 편측의 Level I에서 재발이 발견되었으며, 나머지 3예는 견갑설골상부청소술을 시행하여 잠재전이가 발견되지 않았던 예였는데 각각 편측의 Level I, II, VI에서 재발을 보였다.

경부청소술의 합병증으로는 주요 신경의 손상, 출혈, 공기혈전, 경동맥동반사(carotid sinus reflex), 뇌졸중, 유미유출(chylous fistula), 기흉, 출혈, 창상감염, 안면부종, 타액루, 유미흉(chylothorax) 등이 보고되고 있으나 본 연구에서는 전례에서 특별한 합병증은 발생하지 않았다.

결 론

저자들의 예방적 경부청소술의 경험에서 비교적 높은 잠재전이율(31.6%)을 보였고 수술로 인한 특별한 합병증은 없었기에 원발부위와 병의 진행정도에 따른 잠재전이 가능

성을 대비하여 임상적 N0 경부에서 예방적 경부청소술을 고려하는 것이 바람직하다고 생각된다.

중심 단어 : N0 경부 · 예방적 경부청소술 · 잠재전이율.

REFERENCES

- Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, Schramm VL Jr, Borochovit D, Sigler BA. *The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. Arch Otolaryngol* 1981;107:725-9.
- Kim MJ, Lee KS, Choi JO. *A clinical study of the elective neck dissection. Kor J Head Neck Oncol* 1991;7:10-6.
- Park HD, Shim YS, Oh KK, Lee YS. *A clinical study on neck dissection in cases of head and neck cancer. Kor J Head Neck Oncol* 1993;36:234-42.
- Song DW, Sohn YT, Chi BJ, Kim JG. *Clinical study of neck dissection. Kor J Otolaryngol* 1990;34:107-15.
- Ogura JH, Biller HF, Wette R. *Elective neck dissection for pharyngeal and laryngeal cancers. An evaluation. Ann Otol Rhino Laryngol* 1971;80:646-50.
- Schuller DE, Saunders WH, Miglets AW, Kelly DR. *Conservative neck dissection. Radical approach? Arch Otolaryngol* 1981;107:642-5.
- Pitman KT. *Rationale for elective neck dissection. Am J Otolaryngol* 2000;21:31-7.
- Castelijns JA, van den Brekel MW, Manoliu RA, Snow GB. *Ultrasound guided fine needle aspiration cytology of the N0 neck. Proceeding of 4th International conference on Head and Neck cancer;1996. p.526-33.*
- Close LG, Merkel M, Vuitch MF, Reisch J, Schaefer SD. *Computed tomographic evaluation on regional lymph node involvement in cancer of the oral cavity and oropharynx. Head & Neck* 1989;11:309-17.
- Ali S, Tiwari RM, Snow GB. *Falsepositive and falsenegative neck nodes. Head Neck Surg* 1985;8:78-82.
- Yuen AP, Lam KY, Chan AC, Wei WI, Lam LK, Ho WK, Ho CM. *Clinicopathological analysis of elective neck dissection for N0 neck of early oral tongue carcinoma. Am J Surg* 1999;177:90-2.
- Pitman KT, Johnson JT, Myers EN. *Effectiveness of selective neck dissection for management of the clinically negative neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:917-22.
- Chow JM, Levin BC, Krivit JS. *Radiotherapy or surgery for subclinical cervical node metastases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:981-4.
- Choi EC, Kim YH, Kim SH, Kim DY, Hong JP, Chung HJ, et al. *Occult neck metastasis in larynx and hypopharynx squamous cell carcinomas confirmed with simultaneous bilateral elective neck dissection. Kor J Otolaryngol* 1999;42:621-6.
- Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. *Rationale for elective modified neck dissection. Head Neck Surg* 1988;1:160-7.
- Weissler MC, Weigel MT, Rosenman JG, Silver JR. *Treatment of the clinically negative neck in advanced cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol* 1989;115:691-4.
- Shah JP. *Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. Am J Surg* 1990;160:405-9.
- Kim ST, Shim YS, Oh KK, Lee YS, Chang KM, Lee SH, et al. *Elective neck dissection in laryngeal cancer. Kor J Otolaryngol* 1995;38:1421-6.
- Yang CY, Andersen PE, Everts EC, Cohen JI. *Nodal disease in purely glottic carcinoma: Is elective neck dissection worthwhile? Laryngoscope* 1998;108:1006-8.
- Weissler MC. *N0 neck: Evaluation and treatment. In: Shockley WW, Pillsbury HC (eds): The neck. 1st ed. St Louis, Mosbyyear book;1994. p.393-404.*
- Spiro RH, Morgan GJ, Strong EW, Shah JP. *Supraomohyoid neck dissection. Am J Surg* 1996;172:650-3.