

## Brève communication

# Le choriocarcinome gestationnel à l'hôpital Ibn Rochd de Casablanca, 2004-2010

H. Boufettal,<sup>1,2,3</sup> L. Khalkane,<sup>2</sup> M. Noun,<sup>2</sup> S. Hermas<sup>2</sup> et N. Samouh<sup>2</sup>

## الإصابة بالسرطان المشيمائي أثناء فترة الحمل في مستشفى ابن رشد بالدار البيضاء، المغرب، 2004-2010

حسين بوفتال، ليلي خالكاني، محمد نون، سعيد هرماس، نعيمة سموح

**الخلاصة:** تهدف هذه الدراسة الاستيعادية إلى تحديد تواتر الإصابة بالسرطان المشيمائي أثناء فترة الحمل بقسم النساء والتوليد، مستشفى ابن رشد، بالدار البيضاء، المغرب لفترة سبع سنوات (2004-2010)، وعوامل الخطر المؤدية لهذه الحالة وتديرها علاجياً ومآل المصابين بها. وحدثت 18760 حالة حمل في الفترة التي شملتها الدراسة، سُجِّل منها 8 حالات مصابة بالسرطان المشيمائي، مما يجعل معدل التواتر 43/100 000 أو حالة واحدة من الإصابة بالسرطان المشيمائي من كل 2345 حالة حمل. وتراوح سن الأمهات بين 20 و48 سنة. وحدثت الإصابة بالسرطان المشيمائي عقب الرحي العدارية في أربع حالات، وبعد الإجهاض التلقائي في حالتين وبعد الولادة الطبيعية في حالتين. ووجدت النقائل في ثلاثة مرضى، عانى اثنان منهم من التوضع الرئوي. وأُجري التشخيص الإيجابي في الأساس بواسطة الموجات فوق الصوتية ومستوى مُوجَّهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية، كما تم التأكيد المستولجي لجميع الحالات. واستُخدم العلاج الكيماوي المتعدد لعلاج أربع حالات، في حين استُخدم العلاج الكيماوي الأحادي لعلاج ثلاث حالات وتلقت حالة واحدة المعالجة الإشعاعية. ومن بين الحالات الثمانية توفي مريضان في حين تماثل للشفاء تماماً الستة الآخرون.

**RÉSUMÉ** Le but de la présente étude rétrospective était de préciser la fréquence, les facteurs de risque, la prise en charge et le pronostic du choriocarcinome gestationnel au service de gynécologie-obstétrique « C » du CHU Ibn Rochd de Casablanca (Maroc) sur une période de sept ans (2004-2010). Au cours de la période d'étude, huit cas de choriocarcinome gestationnel ont été enregistrés parmi 18 760 grossesses, ce qui donne une fréquence du choriocarcinome gestationnel de 43/100 000, soit un cas pour 2345 grossesses. Il survenait après une môle hydatiforme dans quatre cas, après une fausse couche spontanée dans deux cas et après un accouchement normal dans deux cas. L'âge maternel était compris entre 20 et 48 ans. Toutes les patientes présentaient des métrorragies. Les métastases étaient présentes chez trois patientes dont deux à localisation pulmonaire. L'échographie et le dosage de la gonadotrophine chorionique humaine constituaient les principaux éléments de diagnostic positif. La confirmation histologique du choriocarcinome était obtenue pour tous les cas. Quatre cas étaient traités par polychimiothérapie, trois par monochimiothérapie et un par radiothérapie seulement. Sur les huit cas, deux étaient décédés et six avaient obtenu une rémission complète.

## Gestational choriocarcinoma at Ibn Rochd Hospital, Casablanca, 2004-2010

**ABSTRACT** The aim of this retrospective study was to determine the frequency, risk factors, management and prognosis of gestational choriocarcinoma at the gynaecology-obstetrics C department of the Ibn Rochd Hospital in Casablanca, Morocco over a 7-year period (2004-2010). There were 18 760 pregnancies in the study period, among which 8 cases of gestational choriocarcinoma were recorded, a frequency of 43/100 000 or 1 case of gestational choriocarcinoma in 2345 pregnancies. Maternal age ranged from 20 to 48 years. It occurred after a hydatidiform mole in 4 cases, after spontaneous miscarriage in 2 and after normal delivery in 2 cases. All the patients presented with bleeding. Metastases were found in 3 patients, including 2 with pulmonary localization. Positive diagnosis was made mainly by ultrasound and human chorionic gonadotropin level and histological confirmation was done for all cases. Polychemotherapy was used to treat 4 cases, monochemotherapy to treat 3 and one case received only radiotherapy. Of the 8 cases, 2 patients died and 6 had complete remission.

<sup>1</sup>Centre hospitalier universitaire (CHU) Ibn Rochd, Casablanca (Maroc) (Correspondance à adresser à H. Boufettal : mohcineb@yahoo.fr).<sup>2</sup>Service de gynécologie-obstétrique « C », Centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca (Maroc). <sup>3</sup>Centre d'Études Doctorales de Biologie Moléculaire et Génétique, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II - Ain Chock, Casablanca (Maroc).

Reçu : 23/08/12; accepté : 23/09/12

## Introduction

Le choriocarcinome gestationnel est une tumeur trophoblastique maligne rare de la femme en âge de procréer [1-3]. Il appartient au groupe des maladies trophoblastiques gestationnelles dont le dénominateur commun est une hypersécrétion de l'hormone chorionique gonadotrope humaine ou choriogonadotrophine humaine (hCG - *human chorionic gonadotrophin*) [4-6]. Sa fréquence en Europe et en Amérique du Nord est estimée à 0,2-0,7 pour 1000 grossesses [1]. Il survient à la suite d'une conception anormale (môles hydatiformes) ou normale (grossesses).

Ainsi, la moitié des choriocarcinomes gestationnels apparaissent après une môle hydatiforme, 25 % après un avortement et 22 % surviennent après une grossesse normale [3]. Dans des cas exceptionnels, le choriocarcinome peut survenir en dehors d'un état gravidique. Il est caractérisé par sa forte potentialité métastatique et sa chimiosensibilité. Son diagnostic est biologique et fait appel au dosage des  $\beta$ -hCG plasmatiques [6,7].

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques du choriocarcinome gestationnel à travers une série de huit cas.

## Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les cas de choriocarcinome gestationnel qui ont été diagnostiqués au service de gynécologie-obstétrique « C » du Centre hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca durant sept ans (2004-2010). Durant cette période, 18 760 grossesses ont été enregistrées et huit cas de choriocarcinome gestationnel recensés.

Nous avons procédé à l'analyse des données épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques.

## Résultats

Au cours de la période d'étude, huit cas de choriocarcinome ont été enregistrés parmi 18 760 grossesses. La fréquence de cette tumeur était ainsi de 43 pour 100 000 grossesses, soit un choriocarcinome pour 2345 grossesses.

La moyenne d'âge de nos patientes était de 36 ans, avec des extrêmes allant de 20 à 48 ans. Cinq patientes (62,5 %) avaient un âge supérieur à 40 ans. Une patiente était nullipare, deux patientes étaient paucipares et cinq (62,5 %) étaient multipares. Le choriocarcinome survenait après une fausse couche spontanée dans deux cas (25 %), après une môle hydatiforme dans quatre cas (50 %) et après un accouchement normal dans deux cas (25 %).

Le diagnostic était révélé par des métrorragies isolées dans six cas, et dans deux cas par des métrorragies associées à une masse abdomino-pelvienne. Une ré-ascension du taux de  $\beta$ -hCG sériques au cours du suivi post-molaire était notée dans deux cas. Le délai médian entre l'avortement molaire et le diagnostic du choriocarcinome était de trois mois. Les taux de  $\beta$ -hCG sériques étaient augmentés dans tous les cas, avec une moyenne de 1 382 717 mUI /L [entre 350 000 et 3 524 000 mUI/L]. L'échographie pelvienne objectivait une image hyperéchogène hétérogène intra-utérine dans cinq cas (62,5 %), avec une augmentation globale du volume de l'utérus dans deux cas.

Sur le plan pronostique, les métastases étaient présentes chez trois patientes, soit 37,5 %. Une patiente avait des métastases multifocales (pulmonaires et hépatiques) et dans les deux autres

cas, il y avait des métastases pulmonaires et cérébrales, respectivement. La confirmation histologique du choriocarcinome était obtenue dans les huit cas. Les examens histologiques étaient réalisés sur un produit de curetage – aspiration dans quatre cas – et sur une pièce d'hystérectomie d'hémostase dans trois cas. Selon la classification FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics* [Fédération internationale de Gynécologie et d'Obstétrique])/OMS (Organisation mondiale de la Santé), trois patientes étaient classées à faible risque et cinq patientes étaient classées à haut risque. Sur le plan thérapeutique, sept patientes (87,5 %) avaient bénéficié d'une chimiothérapie. Parmi elles, trois patientes avaient reçu une monochimiothérapie comportant du méthotrexate et quatre patientes avaient bénéficié d'une polychimiothérapie selon le protocole EMA-CO (étoposide, méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine [Oncovin]). Une patiente n'avait pas reçu de chimiothérapie : elle présentait des métastases vaginales qui saignaient abondamment, pour lesquelles elle avait été traitée par flashes de radiothérapie sur le vagin et avait subi une hystérectomie d'hémostase. Deux autres patientes avaient été soumises à une hystérectomie d'hémostase. L'évolution était caractérisée par une rémission complète après chimiothérapie chez six patientes (75 %). Deux patientes étaient décédées : une patiente était décédée à la suite d'un choc hypovolémique avant le début de la chimiothérapie, et malgré l'hystérectomie d'hémostase et les flashes de radiothérapie sur les métastases vaginales. La deuxième patiente était décédée suite à un accident vasculaire cérébral hémorragique après deux mois de polychimiothérapie. Avec un recul de douze mois à trois ans, aucune récurrence n'était notée (Tableaux 1 et 2).

**Tableau 1 Données cliniques des observations de choriocarcinome gestationnel**

Cas	Âge (ans)	Gestité (G)/Parité (P)	Antécédents	Métastases
1	48	5G/3P	Avortement (5mois)	–
2	47	5G/3P	Môle (3 mois)	–
3	20	1G/0P	Môle (3 mois)	–
4	46	3G/3P	Accouchement normal (3 mois)	Pulmonaires
5	24	2G/2P	Môle (3 mois)	Pulmonaires, hépatiques
6	39	5G/3P	Accouchement normal (2 mois)	Cérébrales
7	43	5G/4P	Avortement (6 mois)	–
8	20	3G/1P	Môle (3 mois)	–

Diagnostic du choriocarcinome établi par : dosage de  $\beta$ -hCG, échographie, histologie.

## Discussion

Le choriocarcinome gestationnel est une tumeur maligne du trophoblaste villositaire, dépourvue de villosités placentaires et de vésicule molaire [1-4].

La fréquence du choriocarcinome est élevée en Asie, en Afrique et en Amérique latine, allant de 23 à 335 pour 100 000 grossesses, mais rare en Amérique du Nord, en Europe et en Australie avec des taux variant entre deux et sept pour 100 000 grossesses [5-8]. Dans notre série, la fréquence est de 1 pour 2345 grossesses, soit 43/100 000.

La moyenne d'âge de survenue du choriocarcinome est située entre 25 et 39 ans [8-11]. Certains auteurs suggèrent que la fréquence augmente au-delà de 39 ans [8].

Certaines études retrouvent une fréquence élevée du choriocarcinome chez les femmes de

groupe sanguin A [12]. Cependant, la Fédération internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), lors de son congrès à Washington, a éliminé le groupe sanguin A comme facteur de risque [13,14].

Les métrorragies représentent le signe d'appel le plus fréquent selon la plupart des auteurs [15-17]. En revanche, certains choriocarcinomes ayant déjà envahi le myomètre peuvent être asymptomatiques [17-19]. Il existe aussi des cas où les métastases, notamment vaginales, pulmonaires et cérébrales, inaugurent le tableau clinique [18-21]. Dans notre étude, toutes les patientes ont présenté des métrorragies.

Le choriocarcinome gestationnel peut compliquer tout état gravidique. Il peut survenir après une môle hydatiforme dans 50 % des cas, une fausse couche (25 %) ou une grossesse

normale (25 %) [8,22,23], comme c'est le cas dans notre étude.

Le diagnostic du choriocarcinome est biologique et fait appel dans une très large mesure au dosage hormonal des  $\beta$ -hCG plasmatiques [1,21].

L'échographie pelvienne montre souvent une image irrégulière, hétérogène, avec des zones hyperdenses et une atteinte de plusieurs tuniques sans respect de leur architecture [18]. Le choriocarcinome est une tumeur richement vascularisée ; le doppler pulsé ou couleur met en évidence une hypervascularisation de la lésion [5].

La tomodensitométrie est indispensable au bilan d'extension pour rechercher les métastases à distance [1]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne n'est pas un examen à demander en première intention ; elle garde sa place dans l'étude

**Tableau 2 Données thérapeutiques et évolutives des observations de choriocarcinome gestationnel**

Cas	Stade FIGO	Score OMS	Traitement	Évolution
1	I	> 6	Chirurgie, radiothérapie	Décès (Choc hypovolémique)
2	I	≤ 6	Monochimiothérapie	Bonne évolution (24 mois)
3	I	≤ 6	Monochimiothérapie	Bonne évolution (14 mois)
4	IV	> 6	Polychimiothérapie	Bonne évolution (24 mois)
5	IV	> 6	Polychimiothérapie	Bonne évolution (24 mois)
6	IV	> 6	Polychimiothérapie	Décès (AVC hémorragique) après 2 mois de traitement
7	I	≤ 6	Monochimiothérapie	Bonne évolution (36 mois)
8	II	> 6	Polychimiothérapie	Bonne évolution (24 mois)

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics [Fédération internationale de Gynécologie et d'Obstétrique] ; OMS : Organisation mondiale de la Santé ; AVC : accident vasculaire cérébral.

de la pénétration du myomètre et de l'atteinte des structures pelviennes [2].

Macroscopiquement, le choriocarcinome se présente comme une tumeur nodulaire, nécrotique, bien circonscrite et très hémorragique, tranchant nettement sur le myomètre, mesurant quelques millimètres jusqu'à combler entièrement la cavité utérine [5-8].

Histologiquement, il est composé de cellules dimorphes, cyto- et syncytiotrophoblastiques, envahissant les tissus, y compris les vaisseaux [8]. Les cellules tumorales peuvent être difficiles à trouver dans l'hématome toujours très étendu. L'existence d'un trophoblaste mature est un facteur de bon pronostic [4,8]. Cependant, l'examen histologique n'est pas obligatoire pour poser le diagnostic : le choriocarcinome est une tumeur à définition biologique.

Le diagnostic différentiel se pose avec la rétention trophoblastique ou le cancer de l'endomètre à développement endocavitaire, le myome de type nodulaire, la môle hydatiforme complète, le cancer de l'ovaire ou le sarcome utérin de type « marécageux » [5]. Le caractère richement vascularisé au doppler pulsé ou couleur permet d'orienter le diagnostic du choriocarcinome [5,21-23].

La confirmation du choriocarcinome peut être histologique. Elle peut être obtenue par curetage aspiratif, par biopsie écho-guidée ou par hystéroscopie, voire sur pièce d'hystérectomie [8]. La confirmation histologique n'est pas obligatoire pour démarrer le traitement [1,13].

Le choriocarcinome est une tumeur hautement métastatique ; un bilan d'extension complet est primordial pour la décision thérapeutique. Ce bilan lésionnel est d'abord clinique, notamment l'examen du vagin au spéculum à la recherche de métastases vaginales [1,8], puis paraclinique à la

recherche de métastases pulmonaires qui sont les plus fréquentes (80 %). Les localisations cérébrales et hépatiques sont les plus graves [4].

Le choriocarcinome gestationnel fait partie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Le score FIGO-OMS 2000, élaboré au Congrès de la FIGO à Washington [14], permet de regrouper aussi bien le stade anatomique que le score pronostique. Il permet de classer les patientes en deux groupes : à faible et à haut risque métastatique. Dans notre série, cinq patientes étaient classées à haut risque et trois étaient classées à faible risque.

La chimiothérapie a supplanté la chirurgie et est devenue le traitement de choix des tumeurs trophoblastiques gestationnelles, à l'exception de la tumeur du site d'implantation placentaire qui est chimiorésistante et où la chirurgie garde sa place [10,11,24]. La monochimiothérapie est indiquée chez les patientes à faible risque et la polychimiothérapie est requise en cas de haut risque, selon la classification FIGO-OMS 2000 [14].

L'efficacité thérapeutique est jugée sur l'évolution du taux des  $\beta$ -hCG plasmatiques, chutant de moitié après chaque cure. Dans notre série, trois cas étaient classés à faible risque et étaient traités par méthotrexate selon le protocole de Goldstein ; ils avaient obtenu une réponse complète après une durée variable (entre 14 et 36 mois). Quatre patientes étaient classées à haut risque : elles avaient reçu une polychimiothérapie suivant le protocole EMA-CO. Une patiente était décédée avant le début de la chimiothérapie.

La chirurgie garde des indications bien précises différant selon le stade évolutif et l'état de chaque patiente. Elle reste indiquée en cas de péritonite, d'hémorragie incoercible ou de chimiorésistance [23,24]. Dans notre série, une patiente avait subi une hystérectomie d'hémostase ; elle était décédée à la suite d'un choc

hypovolémique. Deux autres avaient subi une hystérectomie avec une polychimiothérapie ; elles avaient obtenu une rémission complète.

La radiothérapie est indiquée dans le traitement du choriocarcinome ou de ses métastases ; elle est proposée comme adjuvant à la chimiothérapie [23]. Dans notre série, une seule patiente avait reçu une radiothérapie sur le vagin devant la persistance de saignement vaginal important malgré la réalisation d'une hystérectomie d'hémostase. L'évolution était défavorable chez cette dernière.

La surveillance post-thérapeutique doit être à la fois clinique et paraclinique reposant essentiellement sur le dosage régulier des  $\beta$ -hCG [1,24]. Durant la surveillance, une contraception efficace doit être prescrite pendant au moins un an [1,2]. Toute grossesse ultérieure doit être considérée comme à risque de développer une tumeur trophoblastique gestationnelle et nécessite donc une échographie le plus tôt possible. Après l'accouchement, le placenta doit être envoyé à l'anatomopathologiste et les  $\beta$ -hCG doivent être dosées à six semaines du post-partum [13].

La guérison est définie par une normalisation des taux de  $\beta$ -hCG pendant trois semaines consécutives. L'existence de récidives tardives justifie une surveillance prolongée [1,2]. Dans notre série, une rémission complète était obtenue chez six patientes sur sept, qui avaient reçu une chimiothérapie.

## Conclusion

Une bonne connaissance de ce groupe de tumeurs trophoblastiques et de leur filiation permet aussi de proposer des protocoles thérapeutiques plus cohérents et adéquats. Une prise en charge précoce des tumeurs trophoblastiques gestationnelles permet de détecter des formes à faible risque, et donc d'avoir une efficacité

élevée à la chimiothérapie et d'éviter la résistance. La chimiothérapie a modifié radicalement le pronostic de ces cancers. La survie est passée de 19 % avec la chirurgie à près de 90 % avec la chimiothérapie. La relative rareté de l'affection et la complexité des protocoles thérapeutiques rendent nécessaires la création de centres de référence pour l'établissement de registres et pour le traitement consensuel de ces tumeurs.

## Références

1. Boufettal H *et al.* Les môles hydatiformes complètes au Maroc : étude épidémiologique et clinique [Complete hydatiform mole in Morocco: epidemiological and clinical study]. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2011, 40(5):419-429.
2. Boufettal H *et al.* Les môles hydatiformes partielles au Maroc : étude épidémiologique et clinique [Partial hydatidiform mole in Morocco: an epidemiological and clinical study]. *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*, 2012, 18(7):755-761.
3. Ramos AJ *et al.* Morphological and electrical properties of human trophoblast choriocarcinoma. *Placenta*, 2008, 29:492-502.
4. Behtash N *et al.* Term delivery following successful treatment of choriocarcinoma with brain metastases, a case report and review of literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2009, 279:579-581.
5. Chelli D *et al.* Imagerie des maladies trophoblastiques gestationnelles [Imaging of gestational trophoblastic disease]. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2008, 37(6):559-567.
6. Cheung AN *et al.* Pathogenesis of choriocarcinoma: clinical, genetic and stem cell perspectives. *Future Oncology (London, England)*, 2009, 5:217-231.
7. Jain P, Cietak KA. Post-term choriocarcinoma with unusually low HCG. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2008, 28:661-662.
8. Cisse CT *et al.* Choriocarcinome au Sénégal : épidémiologie, pronostic et prévention [Choriocarcinoma in Senegal: epidemiology, prognosis and prevention]. *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité*, 2002, 30(11):862-869.
9. Aziz MF *et al.* Epidemiology of gestational trophoblastic neoplasm at the Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1984, 176:165-175.
10. Xiang Y *et al.* The role of hysterectomy in the therapy of gestational trophoblastic tumor. *Chinese Medical Sciences Journal*, 2000, 15:45-48.
11. Pisal N *et al.* Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease. *Gynecologic Oncology*, 2002, 87:190-192.
12. Seckl MJ *et al.* Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet*, 2000, 356:36-39.
13. Ngan HYS *et al.* Gestational Trophoblastic Neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2003, 83:175-177.
14. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2002, 77:285-287.
15. Buckley JM. The epidemiology of molar pregnancy and choriocarcinoma. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1984, 27:153-159.
16. Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res. Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2003, 17:837-847.
17. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2012, 26:111-131.
18. Altieri A *et al.* Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncology*, 2003, 4:670-678.
19. Bracken MB, Brinton LA, Hayashi K. Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Epidemiologic Reviews*, 1984, 6:52-75.
20. Stafford L *et al.* Long-term psychological morbidity, sexual functioning, and relationship outcomes in women with gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2011, 21:1256-1263.
21. Oranratanaphan S, Wongwathanavikrom R, Lertkhachonsuk R. Correlation levels of serum placental growth factor and human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease patients. *Journal of Reproductive Medicine*, 2011, 56:333-338.
22. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *New England Journal of Medicine*, 1996, 335:1740-1748.
23. Lurain JR *et al.* Actinomycin D for methotrexate-failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Journal of Reproductive Medicine*, 2012, 57:283-287.
24. Turan T *et al.* Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2006, 16:1432-1438.