

**CÂY QUYẾT ĐỊNH PHÂN BIỆT U THẦN KINH ĐỆM BẬC CAO,
DI CĂN NÃO ĐƠN Ồ VÀ LYMPHO NÃO NGUYÊN PHÁT
TRÊN CỘNG HƯỞNG TỪ ĐA THÔNG SỐ**

Nguyễn Duy Hùng^{1,2}, Lê Thị Hồng Phương², Lê Thanh Dũng²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng mô hình cây quyết định (decision tree) dựa trên cộng hưởng từ khuếch tán sức căng (diffusion tensor imaging - DTI), tưới máu (magnetic resonance perfusion - MRP) và phổ (magnetic resonance spectroscopy - MRS) để phân biệt u thần kinh đệm bậc cao (high-grade glioma - HGG), u di căn não đơn ồ (solitary brain metastasis - SBM) và u lympho não nguyên phát (primary central nervous system lymphoma - PCNSL). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 64 bệnh nhân (BN) (23 PCNSL, 17 SBM, 24 HGG) được chụp cộng hưởng từ (CHT) trước phẫu thuật/sinh thiết tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 8/2025 - 3/2026. Định lượng hệ số bất đẳng hướng (FA) và hệ số khuếch tán trung bình (MD), thể tích tưới máu tương đối (rCBV) và lưu lượng tưới máu tương đối (rCBF) và tỷ lệ Cho/NAA, Cho/Cr tại vùng u đặc (t) và quanh u (p). Xây dựng mô hình bằng thuật toán CART (classification and regression tree). **Kết quả:** Thuật toán CART sử dụng rCBVp, MDt và Cho/NAAp làm nút phân loại. Nhánh rCBVp > 1,043 có khả năng dự báo HGG cao (94,7%). Với nhánh rCBVp ≤ 1,043, ngưỡng MDt (0,785) và Cho/NAAp (0,726) giúp phân biệt SBM và PCNSL. Độ chính xác (AC) tổng thể của mô hình đạt 76,6% (PCNSL: 84,4%; HGG: 79,7%; SBM: 89,1%), với sai số kiểm định chéo là 35,9%. **Kết luận:** Mô hình CART tích hợp rCBVp, MDt và tỷ lệ Cho/NAAp là công cụ tiềm năng, có độ chính xác cao trong chẩn đoán phân biệt HGG, SBM và PCNSL.

Từ khóa: Cây quyết định; Thuật toán CART; Cộng hưởng từ đa thông số; U thần kinh đệm bậc cao; U di căn não đơn ồ; U lympho não nguyên phát.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Duy Hùng (duyhung@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 06/5/2026

Ngày được chấp nhận đăng: 14/7/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i9.2128>

**DECISION TREE FOR DIFFERENTIATING HIGH-GRADE GLIOMA,
SOLITARY BRAIN METASTASIS, AND PRIMARY CENTRAL NERVOUS
SYSTEM LYMPHOMA USING MULTIPARAMETRIC MAGNETIC
RESONANCE IMAGING**

Abstract

Objectives: To develop a decision tree model based on diffusion tensor imaging (DTI), magnetic resonance perfusion (MRP), and magnetic resonance spectroscopy (MRS) to differentiate high-grade glioma (HGG), solitary brain metastasis (SBM), and primary central nervous system lymphoma (PCNSL). **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 64 patients (23 PCNSL, 17 SBM, 24 HGG) who underwent magnetic resonance imaging prior to surgery/biopsy at Viet Duc University Hospital from August 2025 to March 2026. FA, MD, rCBV, rCBF values, and Cho/NAA, Cho/Cr ratios were quantified in the solid tumor (t) and peritumoral (p) regions. The model was constructed using the CART (classification and regression tree) algorithm. **Results:** The CART algorithm utilised rCBVp, MDt, and Cho/NAAp as classification nodes. The branch with rCBVp > 1.043 predicted a high probability of HGG (94.7%). For the branch with rCBVp ≤ 1.043, the thresholds of MDt (0.785) and Cho/NAAp (0.726) facilitated the differentiation between SBM and PCNSL. The overall accuracy of the model reached 76.6% (PCNSL: 84.4%; HGG: 79.7%; SBM: 89.1%), with a cross-validation error rate of 35.9%. **Conclusion:** The CART model integrating rCBVp, MDt, and the Cho/NAAp ratio is a potential tool, with high accuracy in the differential diagnosis of HGG, SBM, and PCNSL.

Keywords: Decision tree; CART algorithm; Multiparametric magnetic resonance imaging; High-grade glioma; Solitary brain metastasis; Primary central nervous system lymphoma.

ĐẶT VẤN ĐỀ

U thần kinh đệm bậc cao, SBM và PCNSL là các khối u nội sọ ác tính, có sự chồng lấp về đặc điểm trên CHT thường quy [1 - 4]. Sự sai lệch trong chẩn đoán có thể dẫn đến hệ lụy nghiêm trọng vì

chiến lược điều trị của ba nhóm u hoàn toàn khác biệt [2 - 5]. Chiến lược tiếp cận tiêu chuẩn đối với HGG là phẫu thuật lấy u tối đa kết hợp hóa xạ trị bổ trợ [1, 4 - 6]. Đối với SBM, phương pháp điều trị phụ thuộc vào thể trạng BN, ưu tiên

phẫu thuật lấy u kết hợp kiểm soát bệnh lý toàn thân [4 - 6]. Trái lại, PCNSL đáp ứng tốt với phác đồ hóa trị Methotrexate kết hợp Corticosteroid, thường không có chỉ định can thiệp phẫu thuật [1, 4, 6, 7]. Để nâng cao độ chính xác, các kỹ thuật CHT nâng cao như DTI, MRS và MRP được ứng dụng để khảo sát vi cấu trúc và chuyển hóa tại vùng lõi u cũng như vùng quanh u [1, 2, 7]. Trên thế giới, mô hình cây quyết định dựa trên dữ liệu đa thông số đã chứng minh hiệu suất chẩn đoán cao và tính trực quan trong việc phân loại các nhóm u này [2, 4]. Tuy nhiên, hiện nay, các nghiên cứu kiểm chứng thuật toán này trên quần thể BN tại Việt Nam còn hạn chế. Xuất phát từ thực tiễn đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Ứng dụng mô hình cây quyết định để tích hợp và phân tích sâu dữ liệu định lượng từ CHT đa thông số, qua đó bước đầu thiết lập một công cụ chẩn đoán phân biệt tối ưu.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 64 BN u não có kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật (23 PCNSL, 17 SBM, 24 HGG) từ tháng 8/2025 - 3/2026 tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chụp CHT 3.0T đầy đủ các xung DTI, MRS (sử dụng kỹ thuật đa điểm - Multi-voxel), MRP (sử dụng kỹ thuật động học nhảy từ - DSC).

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Các trường hợp đã từng phẫu thuật, sinh thiết u não trước khi chụp CHT hoặc hình ảnh nhiễu không đạt chất lượng.

2. Phương pháp nghiên cứu

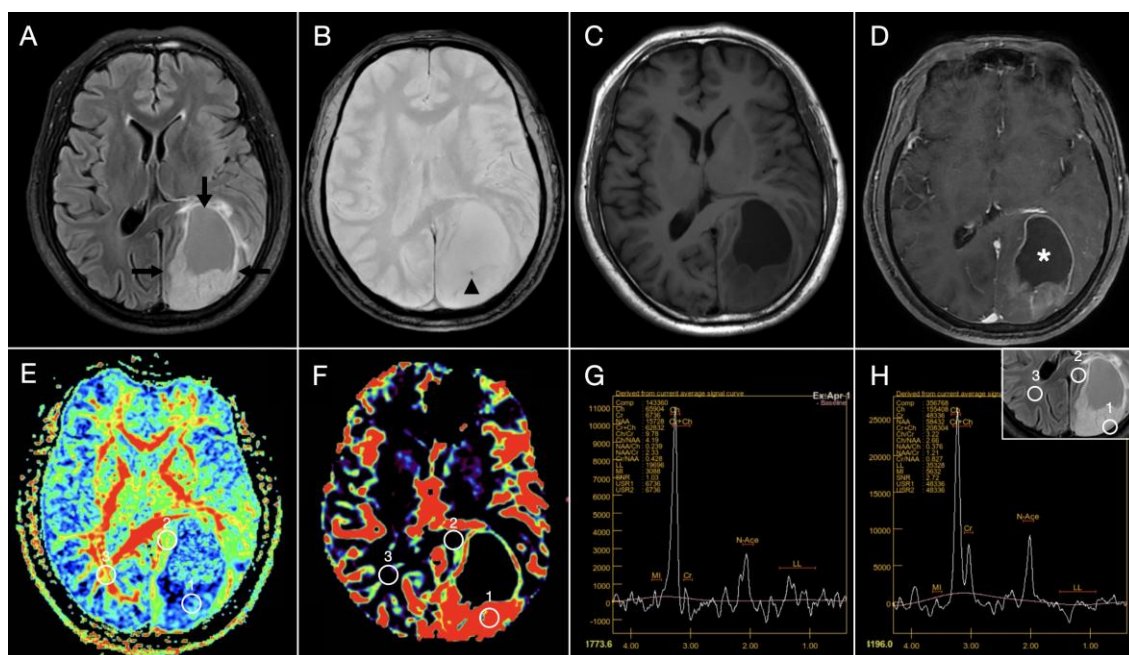
* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Phương pháp chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện, hồi cứu từ các phim chụp CHT trong thời gian từ tháng 8/2025 - 3/2026. Hai bác sĩ (không được biết trước kết quả mô bệnh học) thực hiện đặt các vùng quan tâm (ROI) diện tích 30mm² tại vùng u và quanh u trên bản đồ DTI, MRP và MRS (Hình 1). Các thông số định lượng trích xuất bao gồm hệ số bất đẳng hướng (FA) và hệ số khuếch tán trung bình (MD), thể tích tưới máu tương đối (rCBV) và lưu lượng tưới máu tương đối (rCBF), tỷ lệ chuyển hóa Cho/NAA và Cho/Cr.

* *Xử lý số liệu:* Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0 (IBM, Hoa Kỳ), sử dụng hệ số tương quan nội lớp (ICC) để đánh giá độ tin cậy giữa những người quan sát. Phân tích đơn biến sử dụng kiểm định Chi-Square, Fisher-exact, One-way ANOVA hoặc Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U tùy thuộc vào

phân phối dữ liệu, với ngưỡng ý nghĩa $p < 0,05$. Cây quyết định được xây dựng dựa trên thuật toán CART (Classification and Regression Tree) với chỉ số Gini. Để hạn chế hiện tượng quá khớp (overfitting), cây được giới hạn độ sâu

tối đa là 3, số ca tối thiểu tại nút cha là 10 và tại nút con là 5. Hiệu năng mô hình được nội kiểm bằng kiểm định chéo 5 lớp (5-fold cross-validation) và đánh giá thông qua AC tổng thể, diện tích dưới đường cong (AUC), ma trận nhầm lẫn.



Hình 1. Minh họa cách đặt ROI định lượng trên các chuỗi xung CHT.

ROI 1 được đặt tại vùng u đặc, ưu tiên vị trí có tưới máu cao nhất, tránh các vùng hoại tử, xuất huyết, vôi hóa hoặc mạch máu. ROI 2 được đặt tại vùng quanh u, ưu tiên vị trí nghi ngờ phù thâm nhiễm. ROI 3 được đặt tại vùng chất trắng bình thường ở đối bên.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đảm bảo tiêu chuẩn đạo đức theo Tuyên bố Helsinki và được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức theo Quyết định số 11/GCN-HĐĐĐ ngày 31/7/2025. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích về tài chính, cá nhân hoặc chuyên môn liên quan đến nội dung và kết quả nghiên cứu.

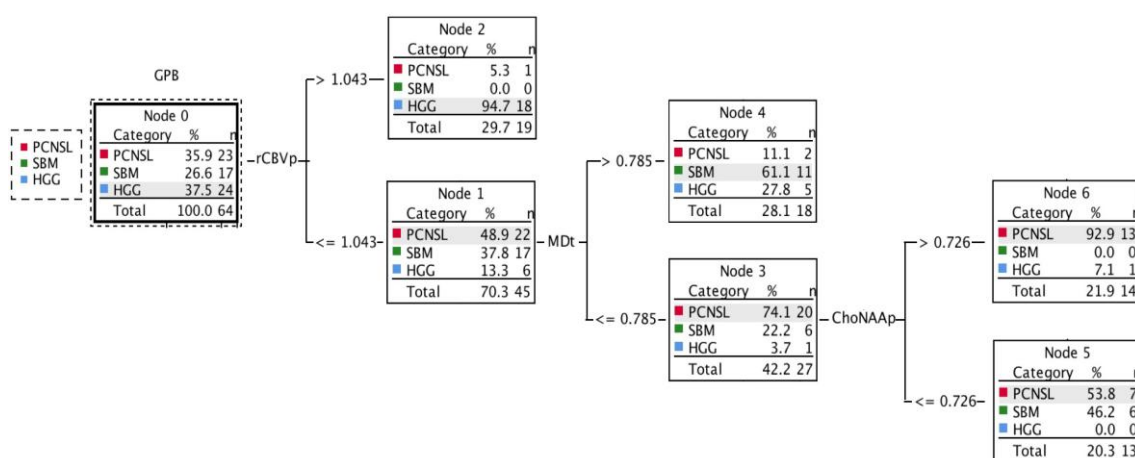
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu và các giá trị định lượng.

Biến	PCNSL (n = 23) ⁽¹⁾	SBM (n = 17) ⁽²⁾	HGG (n = 24) ⁽³⁾	p
Giới tính				$p^{1-2-3} = 0,569^a$
Nam	14 (60,9)	11 (64,7)	18 (75)	
Nữ	9 (39,1)	6 (35,3)	6 (25)	
Tuổi (năm)	65 (15)	57 (23)	58 (24)	$p^{1-2-3} = 0,079^b$
Vùng u đặc				
FAt	0,14 (0,04)	0,10 (0,05)	0,13 (0,08)	$p^{1-2-3} = 0,053^b$
				$p^{1-2-3} < 0,001^b$
MDt	0,65 (0,15)	0,83 (0,29)	1,01 (0,22)	$p^{1-2} = 0,001$ $p^{2-3} = 0,011$ $p^{1-3} < 0,001$
				$p^{1-2-3} < 0,001^b$
rCBVt	2,04 (2,78)	4,75 (3,12)	4,44 (1,55)	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{2-3} = 0,958$ $p^{1-3} < 0,001$
rCBFt	2,38 (1,55)	2,87 (3,60)	2,62 (2,26)	$p^{1-2-3} = 0,167^b$
				$p^{1-2-3} < 0,001^b$
Cho/NAAt	2,16 (3,39)	1,74 (1,29)	3,71 (2,71)	$p^{1-2} = 0,242$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{1-3} = 0,013$
Cho/Crt	2,80 (2,51)	2,55 (2,25)	2,81 (1,96)	$p^{1-2-3} = 0,677^b$
Vùng quanh u				
FAP	0,22 (0,10)	0,20 (0,11)	0,22 (0,14)	$p^{1-2-3} = 0,243^b$
MDp	1,43 ± 0,38	1,49 ± 0,33	1,26 ± 0,26	$p^{1-2-3} = 0,064^c$
				$p^{1-2-3} < 0,001^b$
rCBVp	0,56 (0,44)	0,45 (0,38)	1,30 (0,67)	$p^{1-2} = 0,242$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,001$
				$p^{1-2-3} = 0,001^b$
rCBFp	0,68 (0,89)	0,55 (0,47)	1,14 (0,47)	$p^{1-2} = 0,342$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{1-3} = 0,014$
				$p^{1-2-3} < 0,001^b$
Cho/NAAp	0,74 (0,79)	0,66 (0,24)	1,49 (1,01)	$p^{1-2} = 0,254$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{1-3} = 0,001$
				$p^{1-2-3} < 0,001^b$
Cho/Crp	1,03 (0,82)	0,96 (0,32)	1,75 (0,78)	$p^{1-2} = 0,048$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{1-3} = 0,012$

(Biến định tính được trình bày bằng số lượng (%)) và so sánh bằng kiểm định Chi-Square (a); biến phân phối không chuẩn dùng trung vị (khoảng tứ phân vị) và kiểm định Kruskal-Wallis (b); biến định lượng phân phối chuẩn dùng trung bình ± độ lệch chuẩn và One-way ANOVA (c); kết hợp hậu kiểm Mann-Whitney U nếu có khác biệt ý nghĩa)

Mẫu nghiên cứu gồm 23 PCNSL (tuổi trung vị là 65), 17 SBM (tuổi trung vị là 57) và 24 HGG (tuổi trung vị là 58), không có sự khác biệt ý nghĩa về tuổi và giới tính ($p > 0,05$). Các phép đo cho thấy độ tin cậy rất cao đối với cùng một người quan sát ($ICC = 0,90 - 0,94$) và độ đồng thuận tốt giữa những người quan sát ($ICC = 0,86 - 0,92$), tất cả đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Do đó, giá trị trung bình định lượng của hai bác sĩ được sử dụng cho các phân tích thống kê tiếp theo. Phân tích đơn biến xác định MDt, rCBVt, Cho/NAAt, rCBVp, rCBFp, Cho/NAAp, và Cho/Crp có sự khác biệt rõ rệt giữa các nhóm u.



Hình 2. Mô hình cây quyết định được xây dựng bằng thuật toán CART.

Trong thuật toán CART (Hình 2), rCBVp > 1,043 là nút gốc giúp dự báo chính xác 94,7% trường hợp HGG. Ở nhánh rCBVp ≤ 1,043, ngưỡng MDt ≤ 0,785 được dùng để định hướng PCNSL (74,1%), ngược lại là SBM (61,1%). Tỷ lệ Cho/NAAp > 0,726 giúp tối ưu khả năng phân loại PCNSL với AC 92,9%.

Bảng 2. Ma trận nhầm lẫn của mô hình cây quyết định.

Mô bệnh học	Dự đoán			Tổng
	PCNSL	SBM	HGG	
PCNSL	20	2	1	23
SBM	6	11	0	17
HGG	1	5	18	24
Tổng	27	18	19	64

Mô hình đạt độ chính xác chung 76,6%, với tỷ lệ phân loại đúng lần lượt là 87,0% đối với PCNSL, 75,0% đối với HGG và 64,7% đối với SBM. Sai phân loại chủ yếu xảy ra giữa SBM với PCNSL và HGG, trong khi sự nhầm lẫn trực tiếp giữa PCNSL và HGG rất ít.

Bảng 3. Hiệu năng chẩn đoán của mô hình cây quyết định.

Giá trị (%)	PCNSL	SBM	HGG
Se	87,0	64,7	75,0
Sp	82,9	85,1	97,5
AC	84,4	79,7	89,1
AUC	0,898	0,873	0,930
95%CI	0,81 - 0,98	0,79 - 0,96	0,87 - 0,99
AC tổng thể			76,6
Sai số huấn luyện (resubstitution risk)			23,4
Sai số kiểm định chéo (cross-validation risk)			35,9

(Se: Độ nhạy; Sp: Độ đặc hiệu)

Mô hình đạt AC tổng thể là 76,6% với khả năng phân biệt rất tốt (AUC = 0,873 - 0,930). Trong đó, mô hình nhận diện tốt nhất nhóm PCNSL (độ nhạy 87,0%) và HGG (độ đặc hiệu 97,5%). Nhóm SBM dễ bị phân loại sai nhất, chủ yếu bị nhầm với PCNSL (6 ca). Sai số kiểm định chéo là 35,9%, cao hơn sai số huấn luyện (23,4%).

BÀN LUẬN

Mô hình phản ánh bản chất sinh bệnh học của ba nhóm u, trong đó thông số vùng quanh u chiếm 2/3 số nút quyết định, cho thấy những biến đổi vi cấu trúc tại mô não lân cận mang lại giá trị chẩn đoán cao, khắc phục hạn chế của các nghiên cứu trước vốn chỉ tập trung khảo sát lõi u [4, 5, 7]. Cụ thể, rCBVp > 1,043 là nút gốc giúp nhận diện 94,7% HGG, phản ánh đặc tính thâm nhiễm và tân tạo mạch máu ngoại vi của tế bào u thần kinh đệm [4, 5, 7]. Trước đây, vùng quanh u của PCNSL và SBM thường được coi là phù não do vận mạch đơn thuần [5, 7]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu bệnh học và hình ảnh học gần đây đã chứng minh có

sự thâm nhiễm tế bào u lympho lan dọc khoang quanh mạch ở một mức độ nhất định mà không kích hoạt tân tạo mạch [3, 4]. Phù hợp với giả thuyết này, nghiên cứu hiện tại cho thấy Cho/NAAp mang lại giá trị trong phân biệt PCNSL với SBM, thay vì PCNSL với HGG [2]. Tại lõi u, MDt ≤ 0,785 phân loại thành công 74,1% PCNSL, phản ánh đặc tính mật độ tế bào cao [1, 4, 7]. Mặc dù một số nghiên cứu cho rằng rCBVt có giá trị chẩn đoán cao do PCNSL có xu hướng phát triển dọc mạch máu có sẵn và ít tân sinh mạch, y văn hiện đại đang dần ghi nhận một tỷ lệ nhất định của biến thể PCNSL tăng sinh mạch, gây chồng lấp dữ liệu với HGG, làm giảm AC của thông số rCBVt trong phân loại [1, 7].

Các mô hình học máy, tiêu biểu là cây quyết định, đang chứng minh hiệu quả cao trong chẩn đoán phân biệt HGG, SBM và PCNSL [2, 4]. Điển hình như nghiên cứu của Vallée và CS (2023) trên 180 BN cho thấy AC đạt 96%, AUC đạt 0,98 cho PCNSL và HGG; 1,00 cho SBM [2]. Thuật toán CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection) được một số nghiên cứu sử dụng có ưu điểm xây dựng mô hình trực quan và mang ý nghĩa thống kê, nhưng không hoạt động tốt trên biến liên tục [8]. Thuật toán CART được lựa chọn trong nghiên cứu này nhờ khả năng xử lý tốt biến liên tục, trực tiếp xác định ngưỡng cắt tối ưu và cho phép kiểm soát độ phức tạp thông qua giới hạn độ sâu và số mẫu tại nút lá, giúp giảm nguy cơ quá khớp trên cỡ mẫu nhỏ [2, 8]. Mô hình hiện tại đạt AC tổng thể là 76,6% với AUC cho HGG, SBM và PCNSL lần lượt là 0,930; 0,873 và 0,898. Phân loại sai trong mô hình chủ yếu xảy ra ở nhóm SBM (6 ca bị nhầm thành PCNSL), và HGG (5 ca bị nhầm thành SBM). Nguyên nhân có thể do ở giai đoạn sớm, sự thay đổi vi tuần hoàn và chuyển hóa tại vùng phù não thâm nhiễm chưa đủ rõ rệt để phát hiện trên hình ảnh định lượng. Bên cạnh đó, việc xác định vùng phù thâm nhiễm để đặt ROI định lượng còn khó khăn, đòi hỏi kinh nghiệm thực hành của bác sĩ chẩn đoán hình ảnh.

Nghiên cứu hiện tại còn một số hạn chế. Thứ nhất, bản chất thiết kế hồi cứu đơn trung tâm dễ gây sai số chọn lọc. Thứ hai, tuy hệ số ICC đánh giá độ tin cậy

đạt mức cao, việc đặt ROI thủ công còn phụ thuộc vào kinh nghiệm chủ quan của bác sĩ. Thứ ba, dù đã áp dụng kiểm định chéo và giới hạn nhánh, sai số kiểm định chéo là 35,9% (so với mức sai số huấn luyện là 23,4%) vẫn phản ánh hiện tượng quá khớp nhẹ do cỡ mẫu nhỏ. Tuy vậy, kết quả nghiên cứu hiện tại vẫn tương đồng với cơ sở sinh lý bệnh học và báo cáo y văn quốc tế. Việc mở rộng nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn và kiểm chứng ngoại lai là cần thiết để chuẩn hóa mô hình trong thực hành lâm sàng.

KẾT LUẬN

Mô hình CART dựa trên CHT đa thông số có AC tổng thể là 76,6% trong việc phân biệt HGG, SBM và PCNSL. Trong đó, $rCBVp > 1,043$ là dấu ấn định hướng HGG. Đồng thời, sự kết hợp giữa $MDt \leq 0,785$ và $Cho/NAAp > 0,726$ giúp phân loại PCNSL và SBM. Do cỡ mẫu hạn chế và sai số kiểm định chéo còn cao, mô hình hiện tại mang tính chất gợi ý định hướng chẩn đoán. Việc mở rộng nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết để tối ưu hóa và chuẩn hóa mô hình trước khi áp dụng trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Feng A, Li L, Huang T, et al. Differentiating glioblastoma from primary central nervous system lymphoma of atypical manifestation using multiparametric magnetic resonance imaging: a comparative study. *Heliyon*. 2023;9(4):e15150.

2. Vallée R, Vallée JN, Guillevin C, et al. Machine learning decision tree models for multiclass classification of common malignant brain tumors using perfusion and spectroscopy MRI data. *Frontiers in Oncology*. 2023;13:1089998.
3. Panyaping T, Wimolsiri N, Sananmuang T. Diagnostic accuracy of differentiation between primary central nervous system lymphoma and high-grade glioma using dynamic susceptibility contrast perfusion curve analysis. *Journal of The Medical Association Of Thailand*. 2020;103(9):920-25.
4. Wang S, Kim S, Chawla S, et al. Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2011;32(3):507-14.
5. Liang R, Wang X, Li M, et al. Meta-analysis of peritumoural rCBV values derived from dynamic susceptibility contrast imaging in differentiating high-grade gliomas from intracranial metastases. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;7(9):2724-9.
6. Würtemberger U, Rau A, Reisert M, et al. Microstructural differentiation of cerebral metastases, glioblastoma, meningioma, and primary CNS lymphoma using advanced diffusion imaging techniques. *Neuro-Oncology Advances*. 2025;7(1):vdaf076.
7. Neska-Matuszewska M, Bladowska J, Sasiadek M, Zimny A. Differentiation of glioblastoma multiforme, metastases and primary central nervous system lymphomas using multiparametric perfusion and diffusion MR imaging of a tumor core and a peritumoral zone-searching for a practical approach. *PLOS One*. 2018;13(1):e0191341.
8. Song YY, Lu Y. Decision tree methods: applications for classification and prediction. *Shanghai Archives of Psychiatry*. 2015;27(2):130-5.