

K5 Ewing-Sarkome und PNET

K5.1 Grundlagen

Definition und Basisinformationen

Die Gruppe der Ewing-Tumoren (ET) umfasst morphologisch ähnliche Subtypen, die als Ewing-Sarkom (ES), atypisches Ewing-Sarkom und maligner peripherer neuroektodermaler Tumor (PNET oder MPNET) bezeichnet werden. Die Gruppe dieser Tumoren ist genetisch durch ein gemeinsames Chromosom 22-Rearrangement charakterisiert, das in 90% der Fälle mit einer t(11;22)- und in den übrigen Fällen mit einer t(21;22)- oder t(7;22)-Translokation einhergeht (1).

Ewing-Tumoren sind die zweithäufigsten malignen Knochentumoren im Kindes- und Jugendalter. Der Häufigkeitsgipfel liegt im zweiten Lebensjahrzehnt mit einem Median bei 15 Jahren. Die altersstandardisierte jährliche Inzidenzrate im Kindesalter liegt bei zirka 3/1 000 000 mit männlicher Prädisposition (1,5 : 1). Die häufigste Einzellokalisation ist das Becken, gefolgt von den Diaphysen langer Röhrenknochen, Femur, Tibia und Fibula. 20–30% der Patienten weisen bei Diagnosestellung Fernmetastasen in Lunge und/oder Skelettsystem auf.

Klassifikation, Stadieneinteilung

Histologisch gehören die ET in die Gruppe der klein-, blau- und rundzelligen Tumoren, die im Falle des ES keine Expression neuronaler Marker aufweisen, während eine großzellige Morphologie und/oder der Nachweis eines neuronalen Markers die Variante des atypischen ES charakterisiert. Im PNET müssen per Definition so genannte Homer-Wright-Rosetten oder mindestens zwei neuronale

Marker nachweisbar sein (siehe Abschnitt Histopathologische Diagnostik). Der Nachweis einer Translokation t(11;22)(q24;q12), t(21;22)(q22;q12) oder t(7;22)(p22;q12) im Tumorgewebe zusätzlich zu entsprechenden morphologischen und immunhistochemischen Befunden ist beweisend für die Diagnose eines ET. Alle Ewing-Tumoren werden histopathologisch als hochmaligne (G3) klassifiziert.

Bezüglich des klinischen Stadiums wird die lokoregionäre Erkrankung abgegrenzt von einer primären Metastasierung in Lungen und/oder Knochen/Knochenmark, da Fernmetastasen eine signifikant schlechtere Prognose implizieren. Die im Prinzip gültige TNM-Klassifikation für Knochentumoren wird in praxi selten angewendet. Üblicherweise wird bei lokoregionärer Erkrankung das Tumolvolumen bei Diagnosestellung als Stratifikationskriterium für die Behandlungsintensität berücksichtigt (2).

K5.2 Leitsymptome

Klinisches Leitsymptom ist der lokale Schmerz, gefolgt von Schwellung und Funktionsverlust. Besonders Beckentumoren bleiben wegen geringer Beschwerden oft lange inapparent. Laborchemisch lassen sich inkonstant erhöhte Serumspiegel für LDH, Ferritin und CRP bzw. eine beschleunigte BSG feststellen.

K5.3 Initiale Diagnostik

Diagnose des Primärtumors

- **Radiologische Diagnostik der Primärtumorregion nach klinischem Verdacht**
- Röntgen nativ in einer bzw. zwei Ebenen (notwendig), eventuell Zielaufnahme, je nach Lokalisation

- Darstellung der Primärtumorregion durch mindestens ein, besser zwei Schnittbildverfahren einschließlich Volumetrie (notwendig)
- CT besser geeignet zur Beurteilung kortikaler knöcherner Läsionen, Ausspielung in Knochen- und Weichteil-Fenster
- MRT zur Beurteilung von Knochenmark- und Weichgewebe sowie Lagebezug zu Gefäßen und Nerven sowie als Basis für Verlaufsbeobachtungen
- Eventuell Sonographie/Dopplersonographie

Immer den gesamten befallenen Knochen mit anschließenden Gelenken abbilden (Cave: „skip lesions“ als lokoregionäre Metastasen!)

■ Biopsie

Eine Biopsie ist zur definitiven Diagnosestellung unabdingbar und sollte die Gewinnung ausreichender und repräsentativer Gewebeteile für die histologische Begutachtung und die molekularbiologische Untersuchung sicherstellen (Histologische Beurteilung siehe Abschnitt Histopathologische Diagnostik). Bei der Planung der Biopsie muss berücksichtigt werden, dass der Biopsiekanal sowie die Biopsienarbe als kontaminiert gelten und bei der späteren Lokaltherapie reseziert bzw. bestrahlt werden müssen. Aus dem Gewebe sollte durch den lokalen Pathologen für die Routinemorphologie Material sowohl fixiert als auch für molekularbiologische Untersuchungen in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei minus 80 °C gelagert werden, eine Mitbeurteilung der Präparate durch einen in der Beurteilung von ET erfahrenen Referenzpathologen ist empfohlen.

Prätherapeutisches Staging

■ Staging des Primärtumors

Eine Primärtumor-Volumetrie (siehe Abschnitt Diagnose des Primärtumors) ist notwendig, da das Volumen des Primärtumors sowie dessen Entwicklung unter Therapie

prognostisch relevant sind (siehe Abschnitt Therapie).

Fernmetastasensuche

Die Suche nach Fernmetastasen ist unabdingbar, da Fernmetastasen die Prognose verschlechtern und eine intensivierte Therapie erfordern. Häufigste Fernmetastasierungsorte sind Lunge, Knochen und Knochenmark. Durchzuführen sind deshalb:

■ Notwendige Untersuchungen

- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen
- CT Thorax
- 3-Phasen-Skelettszintigraphie (auch als Ausgangsbefund für die Verlaufsbeurteilung des Tumoransprechens), gegebenenfalls SPECT
- MRT aller klinisch oder szintigraphisch verdächtigen Körperregionen
- Knochenmark-Aspirationen und -Stanzbiopsien aus vom Primärtumor entfernten Regionen (Beurteilung siehe Abschnitt Histopathologische Diagnostik)

■ Im Einzelfall nützlich

- Ganzkörper-MRT (bei Verdacht auf skeletale Primärmetastasen)
- Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie mit 18F-Fluordesoxyglukose (FDG-PET) (5)
- Lumbalpunktion bei Verdacht auf intraspinalen Befall (Cave: nicht durch den Tumor punktieren!)
- Bildgebende Diagnostik zur Verlaufskontrolle

Zur Beurteilung des Ansprechens auf die Chemotherapie und zur Planung der Lokaltherapie sollten morphologische bildgebende Verfahren wie CT bzw. MRT und gegebenenfalls funktionell/dynamische Verfahren (3-Phasen-Skelettszintigraphie, eventuell dynamische MRT, FDG-PET) individuell geplant zum Einsatz kommen.

Histopathologische Diagnostik (initial und als Verlaufsparemeter)

■ Primäre morphologische Begutachtung

Das Material sollte nativ unter Schnellschnittbedingungen dem Pathologen zur Begutachtung übermittelt werden. In der Regel sollte eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden, um bei nicht ausreichendem bzw. repräsentativem Material die Biopsie erweitern zu können. Die abschließende Diagnose wird am fixierten und in Paraffin eingebetteten Material am HE-Schnitt und unter Einbeziehung immunhistochemischer Untersuchungen gestellt. Wesentlich ist die Bestimmung von Glykogen durch die PAS-Reaktion, wesentlich die Bestimmung neuronaler Marker wie NSE, S-100, Synaptophysin zur Differenzierung in ES, atypischer ES und PNET (siehe Abschnitt Klassifikation, Stadieneinteilung). Das MIC-2 Genprodukt (CD99) ist in nahezu allen Ewing-Tumoren nachzuweisen. Nützlich zur Differenzialdiagnostik ist die Untersuchung auf Chromogranin, Vimentin, Zytokeratin, Aktin und LCA. Die histologische Bestimmung von Proliferationsmarkern sowie der Nachweis des mit Chemotherapieresistenz assoziierten p-Glykoproteins sind wünschenswert. Beweisend für das Vorliegen eines Ewing-Tumors, vor allem auch in der Abgrenzung zu anderen klein-, blau-, rundzelligen Tumoren, ist der molekular-genetische Nachweis einer der Translokationen $t(11;22)(q24;q12)$, $t(21;22)(q22;q12)$ oder $t(7;22)(p22;q12)$ und ihrer spezifischen Genfusionstranskripte (1). Diese genetischen Marker können auch im weiteren Verlauf der Erkrankung als zusätzliche diagnostische Merkmale genutzt werden. Aufgrund der Komplexität der histopathologischen Diagnostik ist die Mitwirkung eines entsprechenden Referenzinstitutes empfehlenswert.

■ Histologische Verlaufsdagnostik

Bei operativen Eingriffen im Therapieverlauf (siehe Abschnitt Therapie) sind die Resektionsränder auf Tumor durchzumustern, weiter ist das histopathologische Ansprechen zu gra-

dieren. Die Beurteilung des Remissionsgrades eines Zytostatika-vorbehandelten Resektionspräparates erfolgt lichtmikroskopisch durch Bestimmung des Anteils vitaler Tumorzellen nach der Methode von *Salzer-Kuntschik* et al. Die Grade 1–3 (weniger als 10% vitale Tumorzellen) gelten als „good response“, die Grade 4–6 (mehr als 10% vitale Tumorzellen) als „poor response“.

K5.4 Therapie

Rationale

Ohne systemische Chemotherapie liegen die 5-Jahres-Überlebensraten unter 10%. Eine systemische Chemotherapie in Verbindung mit Lokaltherapie ist als Standard anzusehen. Heute wird eine initiale Chemotherapie nach bioptischer Sicherung der Diagnose favorisiert. Die Therapiedauer beträgt insgesamt zirka zehn Monate, die Lokaltherapie erfolgt nach zirka dreimonatiger Vorbehandlung des Tumors mit Chemotherapie. Bei primärer (und sekundärer) Dissemination und schlechtem histologischen Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie ist die myeloablative Hochdosistherapie in Verbindung mit einer Knochenmark- bzw. Stammzell-Rescue Gegenstand laufender Studien (2, 3).

Chemotherapie bei lokoregionärer Erkrankung

Die Chemotherapie kommt als Kombinations-Chemotherapie zum Einsatz. Als wichtigste Substanzgruppen gelten alkylierende Substanzen (Ifosfamid, Cyclophosphamid) und Anthrazykline (Adriamycin = Doxorubicin), gefolgt von Etoposid (VP16), Actinomycin D und Vincaalkaloiden (Vincristin). Weniger wirksam sind Methotrexat, Carboplatin oder Cisplatin. Vierer-Kombinations-Chemotherapie-Regime werden derzeit als Standard angesehen: Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid und Adriamycin (VACA) oder Ifosfamid an Stelle von Cyclophosphamid (VAIA). Der Ersatz von Actinomycin D im VAIA-Schema durch

Etoposid (EVAI, VIDE) sowie die Kombination von VAIA mit zusätzlichem Etoposid (EVAIA) sind in Erprobung. Ifosfamid ist stärker nephrotoxisch als Cyclophosphamid, Etoposid ist potenziell malignominduzierend, daher sollte der Einsatz dieser beiden Substanzen vornehmlich kontrollierten Studien vorbehalten bleiben. Mit der Kombination aus Chemotherapie und Lokalbehandlung werden bei lokoregionärer Erkrankung 5-Jahres- und Langzeit-Überlebensraten von zirka 60% erreicht. Bei schlechtem histologischen Ansprechen auf die konventionell dosierte Chemotherapie wird zurzeit der Einsatz der Hochdosistherapie mit z. B. Busulfan und Melphalan (Bu-Mel) in Verbindung mit Stammzell-Rescue in einer randomisierten Studie erprobt.

Lokaltherapie

Die Lokaltherapie ist essenziell. Lokaltherapeutisch gibt es chirurgische und radiotherapeutische Alternativen. Die alleinige Radiotherapie beinhaltet ein höheres Risiko des Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom primären Tumolvolumen, daher wird heute meist die Kombination aus Operation und gegebenenfalls anschließender Bestrahlung des tumortragenden Kompartiments favorisiert. Alle bei der initialen Biopsie möglicherweise kontaminierten Gewebe (Narbe, Inzisionskanal) müssen in die Lokaltherapieplanung einbezogen werden.

■ Chirurgische Lokaltherapie

Bei gutem Ansprechen (siehe Abschnitt Histopathologische Diagnostik) auf die präoperative Chemotherapie können ablativ und mutilierende Eingriffe angesichts der rekonstruktiv-chirurgischen Möglichkeiten meist vermieden werden. Möglichst sollte eine „weite“ Resektion im Gesunden angestrebt werden, d. h. eine „Entfernung des Tumors innerhalb des befallenen Kompartiments, unverletzt und allseitig umhüllt von gesundem Gewebe“ einschließlich der Biopsienarbe, von Biopsie- und Drainagekanal. Bei vielen Tumoren (z. B. im Becken) wird jedoch eine Entfernung des

tumortragenden Kompartiments nicht möglich sein, hier muss zumindest eine „Entfernung des Tumors, unverletzt und allseitig umhüllt von gesundem Gewebe einschließlich der Biopsienarbe, von Biopsie- und Drainagekanal“ angestrebt werden. Intraläsionale Eingriffe im vitalen Tumor sind wegen der Gefahr der Tumordissemination unbedingt zu vermeiden. Daher muss ein ablativer/mutilierender Eingriff an Stelle einer extremitätenerhaltenden Operation erwogen werden, wenn diese mit hoher Wahrscheinlichkeit intraläsional ausfallen würde. Bei marginaler/intraläsionaler Resektion ist eine Nachbestrahlung erforderlich, wobei die Dosis in Abhängigkeit vom histologischen Ansprechen 45–55 Gy betragen soll. Die Rolle einer intraoperativen Brachyradiotherapie zur Sanierung kontaminierter Resektionsränder ist derzeit Gegenstand klinischer Studien (siehe Abschnitt Zukünftige Entwicklungen). Die Komplexität des lokaltherapeutischen Vorgehens erfordert die Behandlung in einem darauf spezialisierten Zentrum.

■ Strahlentherapie

Wo immer möglich, ist in Anbetracht geringerer Lokalrezidivraten eine komplette chirurgische Entfernung des Tumors einer Radiotherapie vorzuziehen (siehe oben). Ist eine komplette Resektion nicht möglich, gilt eine Tumordosis von 55 Gy in Einzelfraktionen von 1,6–2,0 Gy in Verbindung mit einer Kompartimentdosis von 45 Gy als Standard einer kurativen Strahlentherapie. Die Tumordosis sollte die Primärtumorausdehnung mit einem Sicherheitsrand von 3–5 cm umfassen. Bei ausreichender Entfernung von den Tumorrändern können unter Umständen tumorferne Wachs­tumsfugen ausgespart werden. Bei Tumoren in Körperhöhlen, z. B. Becken, ist lediglich das aktuelle Tumolvolumen zu bestrahlen. Die postoperative Strahlendosis beträgt in Abhängigkeit von der Tumorfreiheit des Resektionsrandes und dem histologischen Ansprechen auf die primäre Chemotherapie zwischen 45 Gy und 55 Gy.

Besonderheiten, spezielle Fälle

■ Therapie bei Lungenmetastasen

Sind bei primärer Metastasierung in Lunge/Pleura nach systemischer Chemotherapie noch residuelle Metastasen nachweisbar, sollte eine Resektion in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich zur sonstigen Therapie ist eine Lungenparenchymbestrahlung auch bei vollständiger Remission unter Chemotherapie indiziert. Die Strahlendosis sollte 18 Gy bei Patienten über 14 Jahren betragen, 15 Gy bei Patienten bis zu 14 Jahren. Unter der Lungenbestrahlung ist auf die Gabe von Anthrazyklinen (Adriamycin etc.) und Actinomycin D zu verzichten, um erhebliche pulmonale und kardiale Toxizitäten zu vermeiden. Der Einsatz von Anthrazyklinen sollte nach Lungenbestrahlung nur unter echokardiographischer Kontrolle der linksventrikulären Verkürzungsfraction vor jedem Kurs erfolgen (siehe Abschnitt Nebenwirkungen und Begleittherapie).

Zurzeit wird im Rahmen kontrollierter klinischer Studien nach verkürzter konventioneller Chemotherapie und gegebenenfalls Resektion der Metastasen der Stellenwert der Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Rescue im Vergleich zur Lungenbestrahlung in Verbindung mit konventioneller Chemotherapie untersucht.

■ Therapie bei ossärer-/Knochenmark-Fernmetastasierung

Primär (und sekundär) ossär bzw. im Knochenmark disseminierte Tumoren zeigen schlechte Therapieergebnisse mit konventioneller Behandlung. Heute wird nach initialer verkürzter konventioneller Therapie einschließlich lokaler Sanierung aller Herde eine Hochdosis-therapie mit Re-Transfusion von peripheren Stammzellen oder Knochenmark angestrebt. Angesichts des experimentellen Charakters ist die Hochdosistherapie derzeit nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien indiziert.

Prognose

Ohne systemische Therapie konnten nur zirka 10% der Patienten geheilt werden, mit modernen neoadjuvanten Therapieansätzen wird die 5-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit für Patienten mit lokoregionärer Erkrankung mit 55–70% angegeben. Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung, d. h. im Stadium IV der Erkrankung, sowie mit einem Rezidiv der Erkrankung haben eine mit zirka 15–20% wesentlich schlechtere 5-Jahres-Prognose, insbesondere bei disseminiertem Befall von Knochen und/oder Knochenmark (2, 4).

■ Nebenwirkungen und Begleittherapie

Die für eine aplasiogene Chemotherapie notwendigen Überwachungs- und Supportivmöglichkeiten müssen in der behandelnden Klinik zur Verfügung stehen. Infektiologische, hämatologische, kardiologische, nephrologische, endokrinologische und psychosoziale Probleme sind zu erwarten und angemessen zu behandeln.

Die Behandlung von ET soll in Deutschland vornehmlich im Rahmen kontrollierter Therapieverfahren erfolgen. Eine genaue Dokumentation der Therapie sowie deren Nebenwirkungen und Spätfolgen ist Bestandteil dieses Vorgehens. Die Vorgaben in den entsprechenden Therapieanweisungen sind zu beachten.

■ Zukünftige Entwicklungen

Der mittels RT-PCR am Tumormaterial geführte molekulargenetische Nachweis einer für die Ewing-Tumoren spezifischen Translokation ist eine wichtige Ergänzung der konventionellen histopathologischen Diagnostik. Der Nachweis gilt als pathognomonisch und dient neben der Diagnosesicherung am Primärtumor der Identifizierung von Tumorzellen in Blut- und Knochenmarkproben. Die Methodik ist derzeit jedoch nur in Referenzlaboratorien im Rahmen von Studien verfügbar.

Als Therapie primärer oder sekundärer Fernmetastasierung ist die myeloablative Hochdo-

sis-(Radio-)Chemotherapie in Erprobung, ebenso wie Zytokintherapien mit z. B. IL-2.

K5.5 Nachsorge, Spätfolgen

Die psychosoziale und chirurgisch/orthopädische (orthetische, prothetische etc.) Nachsorge ist an die individuelle Situation des Patienten zu adaptieren. Angesichts der beachtlichen Heilungsraten und des jungen Alters bei Erstmanifestation ist eine gewissenhafte und langdauernde Nachsorge der Patienten von besonderer Bedeutung.

Rezidivmonitoring

Die Suche nach Rezidiven muss in den ersten zwei bis fünf Jahren am intensivsten durchgeführt werden. Zirka zwei Drittel der Rezidive werden in den ersten beiden Jahren nach Therapieende beobachtet. Lokal-, Knochen- und Lungenrezidive können jedoch noch bis zu fünf Jahren nach Diagnose auftreten und werden danach deutlich seltener. Gemäß der im Laufe der Zeit abnehmenden Rückfallwahrscheinlichkeit können die Nachsorgeintervalle für die Suche nach Lungen- (Röntgen, eventuell Schnittbildverfahren) und Knochenmetastasen (Skelettszintigraphie, eventuell FDG-PET) sowie Lokalrezidiven (Skelettszintigraphie, Röntgen, eventuell Sonographie, Schnittbildverfahren, FDG-PET) mit zunehmendem Abstand vom Therapieende verlängert werden.

Spätfolgenmonitoring

Die kritischen Organe für die Entwicklung von Spätfolgen sind Herz, Nieren und Gonaden, je nach Therapieumfang auch weitere Organsysteme, z. B. die Lunge nach Lungenradiatio, eine lokoregionäre Funktionsbeeinträchtigung nach Lokaltherapie. Ein weiteres Problem stellen die in 1–2% der Patienten auftretenden Sekundärmalignome (Leukämien, Sarkome, selten Karzinome) dar. Die diagnoseübergreifenden Empfehlungen der pädiatrisch-onkologischen Fachgesellschaft zur organbezogenen Nachsorge sind zu beachten.

K5.6 Rezidivsituation

Im Rezidiv ist die Heilungschance von Lokalisation und – vor allem – Zeitpunkt des Rezidivs abhängig: Frühe (weniger als 2 Jahre nach Initialdiagnose) Knochenrezidive haben die schlechteste Prognose (zirka 10%), späte Lungen- (zirka 40%) und Lokalrezidive (zirka 50%) die beste Heilungschance. Als Therapie kommen außer den lokaltherapeutischen Verfahren eine erneute zytostatische Therapie, insbesondere mit Topoisomerase-Inhibitoren (Etoposid, Topotecan) und Alkylanzien (Ifosfamid, Cyclophosphamid) zum Einsatz, unter Umständen in Kombination mit myeloablativen Ansätzen.

Literatur

- 1 Delattre O, Zucman J, Melot T, Sastre Garau X, Zucker JM, Lenoir G, Ambros P, Sheer D, Turc-Carel C, Triche T, Aurias A, Thomas G (1994) The Ewing-family of tumors – a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 331: 294–299
- 2 Jürgens H, Exner U, Gadner H et al (1988) Multidisciplinary treatment of Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. *Cancer* 61: 23–32
- 3 Ladenstein R, Lasset C, Pinkerton R, Zucker JM, Peters C, Burdach S et al (1995) Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: a report from the EBMT Solid Tumour Registry. *Bone Marrow Transplant* 15: 697–705
- 4 Miser JS, Kinsella TJ, Tefft M, Triche TJ et al (1988) Preliminary results of treatment of Ewing's sarcoma of bone in children and young adults: six months of intensive combined modality therapy without maintenance. *J Clin Oncol* 6: 484–490
- 5 Franzius C, Schulte M, Hillmann A, Winkelmann W, Jürgens H, Bockisch A, Schober O (2001) Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der Diagnostik der Knochen- und Weichteiltumore. 3. Konsensuskonferenz 'PET in der Onkologie', Ergebnisse der Arbeitsgruppe Knochen- und Weichteiltumore. *Chirurg* 72: 1071–1077

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die GPOH.

Autoren: Michael Paulussen, Basel; Heribert Jürgens, Münster

Expertengruppe: Michael Paulussen, Basel; Heribert Jürgens, Münster; Stefan Bielack, Stuttgart; Stefan Burdach, München; Jürgen Dunst, Halle; Christiane Franzius, Münster; Ewa Koscielniak, Stuttgart; Jörn Treuner, Stuttgart; Winfried Winkelmann, Münster; Felix Zintl, Jena

Leitlinienkoordinatoren: Ursula Creutzig, Münster; Günter Henze, Berlin

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DGIM, DGHO, DGPT, DGP (Pathologie), DGP (Palliativ), DEGRO, DRG, DGCh, DGKiC, DGKJ, DGNC, APRO, DGU (Urologie), GNP
- AEK-P, AIO, ARO, ARNS, CAO, ASO, APO
- ADT

