



Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Recommandations régionales

**Dépistage et prise en charge des cancers
du col de l'utérus non métastatiques**

- septembre 2005 -

DEPISTAGE DES CANCERS DU COL UTERIN

Effets du dépistage sur l'incidence et la mortalité

Diminution de l'incidence de cette pathologie par la mise en place des campagnes de dépistage.

Réduction de la mortalité par une redistribution des stades au profit des formes débutantes localisées.

Etiologie du cancer du col utérin

Etiologie principale du cancer du col et des lésions pré-néoplasiques : **virus « human papillomavirus » (HPV)** (retrouvé dans 95% des cas).

Trois groupes de virus définis par le typage viral :

- virus à bas risque (6, 11, 30, 42-44) : sous-types viraux retrouvés dans les lésions génitales bénignes et non associés au développement d'un processus néoplasique cervical,
- groupe à risque intermédiaire (31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 61),
- groupe à haut risque (16, 18, 45, 56) : en cas de positivité même à frottis normal : risque de développement ultérieur de CIN chez une femme multiplié par un facteur 100.

Si persistance de l'HPV sur deux typages réalisés successivement entre 12 et 18 mois d'intervalle : facteur de risque accru de néoplasie intra-épithéliale.

Co-facteurs admis du cancer du col :

- infections génitales répétées,
- tabagisme,
- traumatismes cervicaux en particulier en relation avec des rapports précoces et fréquents,
- facteurs hormonaux (rôle discuté).

Nomenclature

Nomenclature à utiliser : **système Bethesda 2001** (standard).

Typage viral : indication induite par le résultat d'un frottis (Asc-U_s ou Asc-H ou un frottis normal en présence d'une anomalie colposcopique).

Modalités du dépistage

Le frottis cellulaire

Examen de référence en terme de dépistage individuel -> **prélèvement des cellules de la zone jonctionnelle.**

Techniques anatomopathologiques d'étude de ces frottis :

- technique conventionnelle par étalement sur lame,
- technique de frottis monocouche (= frottis en milieu liquide), semi-automatisée.

Technique de frottis monocouche : prélèvement en phase liquide lu ensuite par le cytopathologiste après préparation automatisée des lames par différentes technologies (la plus répandue : technologie THIN-PREP 2000).

Frottis monocouche -> réalisation, sans prélèvement supplémentaire, d'une technique en biologie moléculaire pour typage HPV.

Pas de consensus sur l'utilisation d'une des deux techniques.

La biologie moléculaire

Typage viral non demandé en première intention. Biologie moléculaire indiquée dans les lésions Asc (technique effectuée à partir du matériel recueilli lors de la réalisation du frottis monocouche ou lors d'un deuxième prélèvement en cas de réalisation d'un frottis conventionnel).

Détection des virus oncogènes : techniques d'hybridation in situ sur frottis monocouche (éventuellement techniques de PCR).

La colposcopie

Examen réalisé par l'ensemble des gynécologues médicaux et obstétriciens d'Aquitaine dans les consultations d'alternance (frottis en routine réalisé tous les trois ans et consultations gynécologiques réalisées de façon annuelle).

Contrôle demandé lors d'un frottis anormal -> réalisation de biopsies cervicales au plus proche de la zone jonctionnelle.

Histoire naturelle du cancer

Evolution des néoplasies cervicales intra-épithéliales

Dans un premier temps, surveillance des lésions Asc-Us et des lésions de bas grade, et réalisation d'une intervention thérapeutique pour les lésions de haut grade (consensus régional) (recommandations à moduler en fonction de l'anxiété de la patiente et des possibilités de surveillance).

Délai de surveillance pour les lésions de bas grade : 12 à 18 mois. Si existence d'un typage viral positif dans les lésions Asc : intervention plus rapide.

Examen et protection du partenaire

Examen du partenaire d'une patiente présentant une néoplasie cervicale intra-épithéliale : péniscope après application d'acide acétique.

Utilisation de préservatifs chez le partenaire en l'absence de lésions exophytiques non pratiquée sur la notion de contamination préalable et d'absence de lésions en phase lytique chez l'homme.

Rythme du dépistage individuel

En dehors d'une population à risque, dépistage individuel dans l'année qui suit le premier rapport. Après deux frottis annuels normaux : un frottis tous les 3 ans (pas de preuve scientifique permettant de recommander un dépistage systématique au-delà de 65 ans).

Si frottis anormal : un frottis tous les 6 mois ou tous les ans (à l'appréciation du gynécologue) jusqu'à obtention de deux frottis consécutifs normaux.

Si cas particuliers à bas risque (femmes hystérectomisées ou vierges) : un prélèvement cellulaire tous les cinq ans (sauf si antécédent de pathologie cervicale).

Les programmes de dépistage

Programme de dépistage du cancer du col utérin : année 2005 en France. Modalités à définir ; dépistage en réseau devant intégrer les structures de soins privées et publiques ainsi que les omni-praticiens et praticiens spécialisés.

Examen de dépistage : frottis cellulaire ; possibilité de réaliser un dépistage initial par hybridation in situ HPV.

Colposcopie : examen de deuxième intention afin d'orienter le site des biopsies cervicales.

Prise en charge des frottis anormaux du col utérin : conduite à tenir devant une lésion d'anomalie cellulaire spécifique (Asc)

En fonction de la stratégie thérapeutique adoptée et des traitements réalisés : information de la patiente par chaque spécialiste du déroulement de chaque acte, des effets secondaires et des complications (chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie, chimiothérapie).

Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (lésions Asc-Us)

Conduite à tenir différente selon la disponibilité d'un frottis monocouche ou d'un frottis conventionnel.

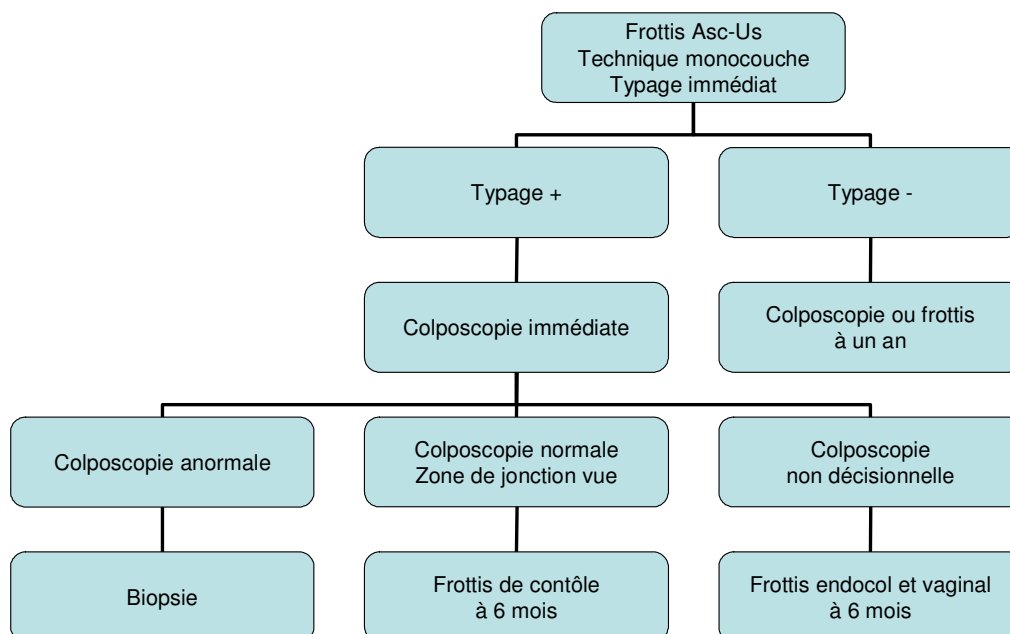
Si réalisation d'un **frottis classique**, plusieurs possibilités :

- réalisation d'une colposcopie d'emblée ; si colposcopie normale : contrôle du frottis à six et douze mois,
- si pas de possibilité d'accès au typage viral secondaire : contrôle à six mois, retour au rythme de surveillance habituel après deux frottis normaux,
- contrôle par un frottis monocouche comportant un typage viral HPV.

Si réalisation d'un **frottis monocouche permettant un typage immédiat** (consensus régional) :

- si typage négatif : colposcopie ou frottis de contrôle à un an,
- si typage positif : colposcopie d'emblée :
 - si colposcopie normale et zone de jonction vue : frottis de contrôle à six mois,
 - si colposcopie non décisionnelle : frottis de l'endocol et vaginal à six mois,
 - si colposcopie anormale : biopsie.

CAT devant un frottis Asc-Us

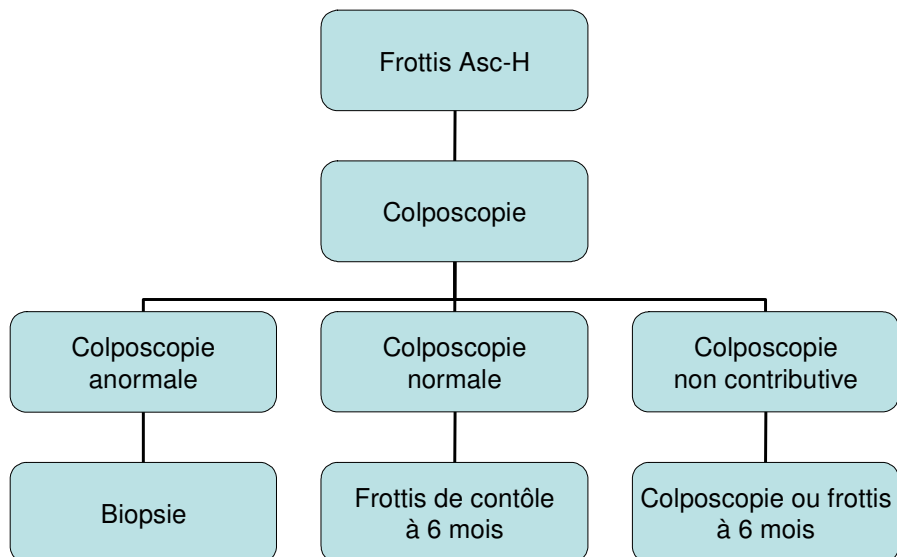


Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (lésions Asc-H)

Conduite à tenir en cas de lésions Asc-H : colposcopie d'emblée (standard) :

- si colposcopie normale : frottis de contrôle à six mois,
- si colposcopie non décisionnelle : colposcopie ou frottis à six mois,
- si colposcopie anormale : biopsie.

CAT devant un frottis Asc-H

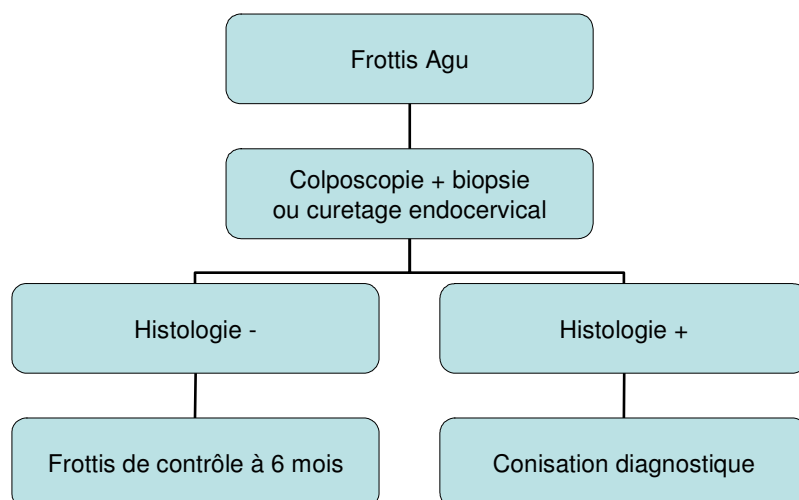


Atypies des cellules glandulaires (lésions Agc, anciennement Agu)

Conduite à tenir devant des anomalies cytologiques glandulaires : colposcopie avec biopsie et/ou curetage endocervical (standard) :

- si biopsie normale : frottis à six mois,
- si biopsie anormale : conisation diagnostique.

CAT devant un frottis Agc

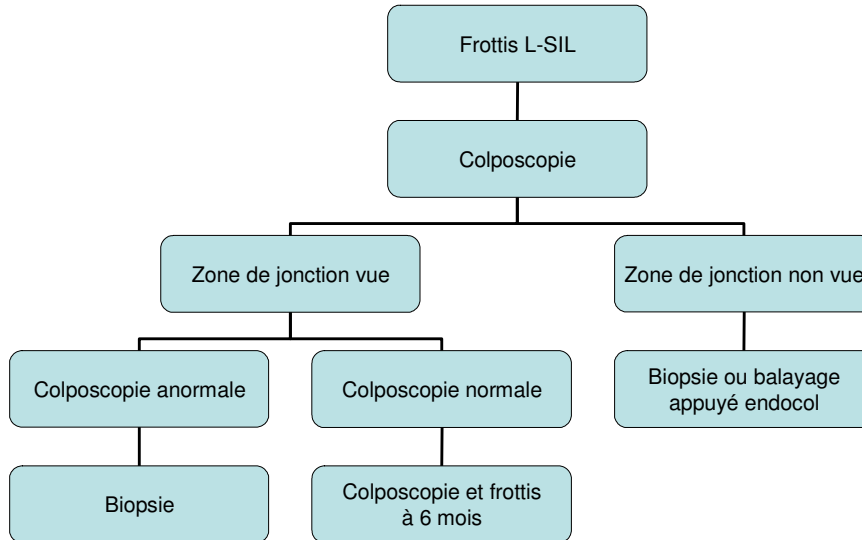


Lésions intra-épithéliales de bas grade (lésions L-SIL)

Conduite à tenir devant des anomalies cytologiques de bas grade : colposcopie d'emblée (standard) :

- si zone de jonction vue :
 - si colposcopie normale : colposcopie et frottis à six mois,
 - si colposcopie anormale : biopsie,
- si zone de jonction non vue : biopsie ou balayage appuyé de l'endocol.

CAT devant un frottis L-SIL

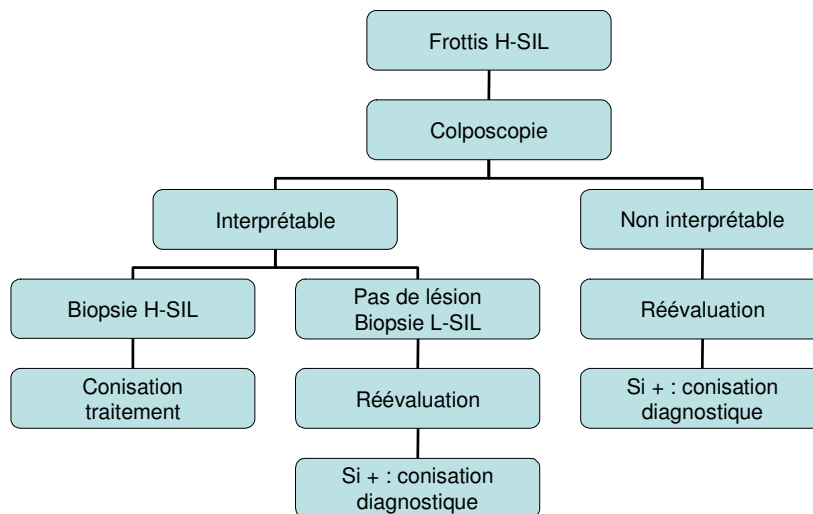


Lésions intra-épithéliales de haut grade (lésions H-SIL)

Conduite à tenir devant des anomalies cytologiques de haut grade : colposcopie d'emblée (standard) :

- si colposcopie interprétable :
 - et si biopsie révèle une lésion H-SIL : conisation,
 - et si biopsie ne révèle pas de lésion ou une lésion L-SIL : conisation diagnostique,
- si colposcopie non interprétable : conisation diagnostique.

CAT devant un frottis H-SIL



TRAITEMENT DES CANCERS DU COL UTERIN

Bilan d'extension du cancer du col utérin

Evolution des carcinomes infiltrants du col utérin longtemps loco-régionale ; croissance du nodule cervical continue et extension dans le tissu cellulaire pelvien discontinue par voie vasculaire.

Extension lymphatique au niveau des lymphatiques pelviens. Envahissement des pédicules iliaques internes et sacrales beaucoup plus rare (< 3%).

Taux d'évolution métastatique, y compris lombo-aortique, faible (12 à 27%). Par ordre décroissant, métastases pulmonaires, ganglionnaires, osseuses, hépatiques. Pour la plupart, survenue avant la troisième année.

Facteurs de risques d'évolution locale et/ou à distance :

- *stade,*
- *volume tumoral,*
- *statut ganglionnaire,*
- *extension endométriale.*

Bilan d'extension -> classification de la lésion selon la classification FIGO.

Bilan d'extension (pré-thérapeutique)

Examen clinique

Classement en stades à partir de l'étude clinique de l'extension loco-régionale (standard).

Examen initial (réalisable en consultation) :

- examen gynécologique :
 - examen au spéculum,
 - toucher vaginal,
 - toucher rectal,
- examen clinique général :
 - examen des aires ganglionnaires sus-claviculaires et inguinales,
 - examen clinique abdominal et des fosses lombaires,
 - examen des membres inférieurs.

Possibilité d'anesthésie générale dans certaines circonstances pour des conditions anatomiques défavorables (patientes vierges, pusillanimes, obèses, extension tumorale à préciser) (option).

Appréciation du volume tumoral essentiellement latéralement et en arrière.

Si extension vers le haut et extension vers l'avant : explorations complémentaires en cas de doute.

Imagerie

Appréciation de l'extension locale et du volume tumoral, de l'extension ganglionnaire et de l'extension à distance.

Principales méthodes d'exploration utilisées (options) :

- tomodensitométrie,
- IRM,
- échographies endocavitaires essentiellement endorectales.

Visualisation de l'appareil urinaire (intérêt pronostique et diagnostique pré-chirurgical) (standard).

Imagerie thoracique.

Autres explorations possibles :

- explorations par cystoscopie, rectoscopie, réservées à des cas particuliers (options),
- recherche de ganglion sentinelle,
- Pet-Scan.

Exploration chirurgicale

Si intervention d'exérèse : exploration chirurgicale (standard). Dans les autres cas, pas de consensus.

Si absence de chirurgie d'exérèse comme acte pré-décisionnel : méthodes endoscopiques préférables aux méthodes laparotomiques.

Standards :

- exploration abdominale,
- lymphadénectomie pelvienne : collecteurs anatomiquement situés entre la veine iliaque externe, le nerf obturateur, l'artère ombilicale et la bifurcation artérielle ; nœuds lymphatiques inter-iliaques.

Option : cytologie péritonéale.

Curage pelvien sous coelioscopie : exploration des chaînes ganglionnaires, réalisation d'une transposition ovarienne lorsqu'elle est indiquée (option).

Stratégie diagnostique

Evaluation du volume tumoral et de l'extension de la maladie au moment du diagnostic : examen clinique rigoureux en première intention + examen complémentaire (IRM).

Marqueurs tumoraux (Squamous Cell Carcinoma pour les tumeurs épidermoïdes et CA125 pour les adénocarcinomes) : paramètres permettant de suivre l'évolution pouvant servir de référence mais sans valeur diagnostique (options). Proscrire toute association de marqueurs (standard).

Après stadification, discussion de tous les dossiers en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Anatomopathologie

Classification

A l'issue du bilan, classification de la lésion selon les classifications FIGO ou TNM (options).

Compte rendu anatomopathologique

Informations indispensables pour évaluer le pronostic et décider du traitement complémentaire :

- taille tumorale et localisation,
- type histologique,
- grade histologique,
- degré d'invasion (profondeur, circonférentielle),
- présence ou absence d'emboles vasculaires,
- qualité de l'exérèse (marges latérales et longitudinales),
- stade.

Utilisation d'un compte rendu anatomopathologique standardisé (consensus régional).

Traitement des formes localisées de stade IA

Cancers infiltrants : discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (consensus régional).

Définition : cancers micro-invasifs, non visibles à l'œil, et dont le diagnostic repose toujours sur l'examen histopathologique d'une pièce opératoire (conisation ou hystérectomie) incluant l'ensemble de la lésion (standard) (envahissement du stroma d'une profondeur ≤ 5 mm et d'une largeur ≤ 7 mm) :

- stades IA1 : profondeur d'infiltration dans le stroma ≤ 3 mm et largeur ≤ 7 mm,
- stades IA2 : profondeur d'infiltration dans le stroma > 3 mm et ≤ 5 mm, largeur toujours ≤ 7 mm.

Si emboles lymphatiques : même traitement que les stades IB1.

Biopsie du col de l'utérus seule insuffisante pour affirmer le stade IA : conisation nécessaire.

En fonction de la stratégie thérapeutique adoptée et des traitements réalisés : information de la patiente par chaque spécialiste du déroulement de chaque acte, des effets secondaires et des complications (chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie, chimiothérapie).

Traitement des cancers micro-invasifs avec micro-invasion dans le stroma < 1 mm

Traitement chirurgical (standard).

Conisation avec limite externe et limite haute in-sano suffisante, à titre thérapeutique et à condition d'une surveillance clinique régulière (option).

Si conisation non in-sano : reprise d'exérèse ou destruction complémentaire à type d'amputation en cas de souhait de grossesse, et à condition d'une surveillance clinique régulière ultérieure (option).

Hystérectomie simple ou extra-fasciale, suivie de surveillance clinique régulière (option).

Traitement des cancers micro-invasifs, pénétration dans le stroma entre 1 et 3 mm

Traitement chirurgical (standard).

Si souhait de grossesse ultérieure (options) :

- si absence d'embolies lymphatiques et à condition d'une surveillance clinique régulière : conisation in-sano, amputation du col,
- si embolies lymphatiques : lymphadénectomie par cœlioscopie + discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

En l'absence de souhait de grossesse et à condition d'une surveillance clinique régulière (options) :

- hystérectomie simple,
- hystérectomie élargie de type Piver II ± lymphadénectomie.

Si présence d'embolies lymphatiques sur la pièce de conisation : hystérectomie élargie de type Piver II + lymphadénectomie (traiter comme un stade IB1) (option).

Si atteinte lymphatique pelvienne N+ : radiochimiothérapie concomitante pelvienne + curiethérapie à discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (consensus régional).

Si N+ bilatérale : radiothérapie pelvienne et lombo-aortique + chimiothérapie concomitante ; curiethérapie à discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (consensus régional).

Traitement des cancers micro-invasifs, pénétration dans le stroma entre 3 et 5 mm

Traitement chirurgical (standard).

Colpo-hystérectomie de type Piver II avec lymphadénectomie (conisation pratiquée à titre diagnostique avec des limites in-sano et sans embolies insuffisante).

Cas particuliers discutés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (options) :

- si désir de grossesse chez une nullipare : conisation in-sano,
- amputation du col, trachélectomie élargie et lymphadénectomie complémentaire,
- lésions retrouvées sur pièces d'hystérectomie pour pathologies autres : discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire d'une lymphadénectomie complémentaire.

Si atteinte lymphatique pelvienne N+ : radiothérapie pelvienne + chimiothérapie concomitante (option).

Si N+ bilatérale : radiothérapie pelvienne et lombo-aortique + chimiothérapie concomitante (consensus régional).

Traitement des cancers infiltrants de stade IB à IV

Discussion de tous les dossiers en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (consensus régional).

Diagnostic de cancer du col infiltrant obtenu à partir d'une biopsie (standard).

En fonction de la stratégie thérapeutique adoptée et des traitements réalisés : information de la patiente par chaque spécialiste du déroulement de chaque acte, des effets secondaires et des complications (chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie, chimiothérapie).

Traitement des formes localisées

Traitement des lésions limitées : stade IB1 ≤ 20 mm

Taille de 20 mm à corroborer par les données de l'IRM.

Décision de stratégie thérapeutique à prendre en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Si femme jeune de moins de 40 ans ou si problème pour réitérer les anesthésies, transposition ovarienne (consensus régional).

Attitude thérapeutique préférentielle : chirurgie première type colpo-hystérectomie élargie de type Piver II + lymphadénectomie pelvienne + traitement complémentaire adapté (option).

Autres possibilités thérapeutiques : curage pelvien sous coelioscopie initiale :

- si N- : curiethérapie utérovaginale + chirurgie (colpo-hystérectomie élargie),
- si N+ : radiochimiothérapie concomitante + curiethérapie utérovaginale ± chirurgie.

Décision de chirurgie complémentaire de clôture argumentée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, ou dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Si N- et absence de facteurs pronostiques péjoratifs sur le volume tumoral, les emboles et les limites anatomopathologiques : curiethérapie vaginale complémentaire prophylactique au niveau du tiers supérieur du vagin restant (consensus régional).

Si N+ ou facteurs pronostiques histologiques péjoratifs (gros volume tumoral et emboles lymphatiques) : traitement complémentaire par radiothérapie externe 45 Gy associée à une chimiothérapie concomitante + curiethérapie de surimpression sur la cicatrice vaginale et le tiers supérieur du vagin restant (décision à prendre en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).

Cas particuliers : lésion de moins de 20 mm à l'IRM mais facteur péjoratif faisant craindre une extension ganglionnaire plus importante que les 15 à 20% théoriques (histologie particulière ou croissance rapide) : pas de traitement par chirurgie première.

Traitement des lésions IB ≥ 20 mm, IIA, IIB

Curage pelvien sous coelioscopie (option).

IB > 20 mm, IIA, IIB avec option lymphadénectomie

IB de 20 à 40 mm

Lymphadénectomie fortement recommandée, le plus souvent sous coelioscopie.

Si N- : curiethérapie utérovaginale + colpo-hystérectomie élargie.

Si N+ : radiothérapie pelvienne + chimiothérapie concomitante + curiethérapie utérovaginale ± chirurgie.

IB > 40 mm, IIA, IIB

Lymphadénectomie (option).

Radiothérapie du pelvis + chimiothérapie concomitante + curiethérapie utérovaginale ± chirurgie (inclusion dans un essai thérapeutique).

IB > 20 mm, IIA, IIB sans lymphadénectomie préalable

IB de 20 à 40 mm

Options thérapeutiques :

- chirurgie (hystérectomie Piver II) + traitement complémentaire adapté,
- association radiochirurgicale ((radiothérapie externe + curiethérapie, ou curiethérapie) + chirurgie),
- radiothérapie exclusive (externe + curiethérapie).

IB > 40 mm, IIA, IIB

Radiothérapie pelvienne + chimiothérapie concomitante + curiethérapie utérovaginale ± chirurgie.

Ensemble des cas ci-dessus : chirurgie de clôture (option) à discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ou dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Traitement des lésions de stade III et IV

Radiochimiothérapie concomitante + curiethérapie utérovaginale + surimpression paramétriale et/ou ganglionnaire (standard).

Stades IIIB : essai de phase I II, chimiothérapie concomitante.

Stade IVA centro-pelvien : essai de phase I II : chimiothérapie concomitante + discussion de la chirurgie en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Pas d'indication d'exploration chirurgicale ganglionnaire hors essai thérapeutique.

Cas particuliers

Extension ganglionnaire pelvienne visible au TDM ou à l'IRM et si pas de problème d'extirpabilité chirurgicale ou si le stade de la lésion < stade III : curage pelvien sous coelioscopie (option).

Si envahissement ganglionnaire prouvé : radiothérapie externe + chimiothérapie concomitante + curiethérapie utérovaginale (standard) ± chirurgie complémentaire (essai thérapeutique, discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).

Si ganglions lombo-aortiques visualisés au TDM :

- ponction cytologique permettant un diagnostic de certitude,
- soit exploration chirurgicale si stade de la lésion du col pas trop évolué, soit traitement par radiothérapie externe étendue + chimiothérapie concomitante.

Si radiothérapie externe + chimiothérapie concomitante et décision de chirurgie de clôture argumentée : curiethérapie utéro-vaginale avant la chirurgie plutôt que la chirurgie, puis une curiethérapie sur la cicatrice vaginale.

Si lésions du col limitées IB1 chez les femmes jeunes de moins de 40 ans et carcinome épidermoïde : transposition ovarienne acceptée.

Si N+ pelvien : radiothérapie externe pelvienne + lombo-aortique + chimiothérapie concomitante (discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).

Si chirurgie après radiochimiothérapie et curiethérapie difficile : extension (curage) modulée en fonction de l'état général de la patiente (obésité...).

Moyens thérapeutiques

Chimiothérapie

Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie externe (standard) pour les stades localisés avec facteurs de mauvais pronostic (N+, marges non saines) et les stades IB2 ≥ 40 mm, II, III, IV.

Protocole standard : sels de platine perfusés à la dose de 40 mg/m² mais sans dépasser 70 mg/injection pour un maximum de 6 injections si administration hebdomadaire.

Radiothérapie externe

Volume d'irradiation standard : volume pelvien avec limites supérieures et inférieures des faisceaux adaptées au stade de la maladie (classification Figo), aux données concernant l'extension ganglionnaire et l'extension tumorale vers le bas, et aux données d'extension tumorale (clinique, IRM).

Planification radiothérapique habituelle réalisée sur coupes tomodensitométriques afin de réaliser une radiothérapie conformationnelle (histogramme dose-volume).

En général, utilisation de quatre faisceaux avec protection des organes critiques en fonction de l'extension tumorale et de l'anatomie.

Dose délivrée : 45 Gy à raison de 1,8 Gy/fraction, voire 2 Gy/fraction.

En fonction de l'extension ganglionnaire, ajout du volume lombo-aortique aux volumes d'irradiation pelvienne.

Curiethérapie

Curiethérapie utérovaginale : rapportée selon les rapports ICRU 38, et ajout de précisions complémentaires si dosimétrie réalisée sur imagerie (volume traité, CTV/PTV et histogrammes dose-volume).

Si curiethérapie vaginale : rapportée selon le rapport ICRU 38.

Surveillance après conisation (CIN ou carcinome malpighien micro-infiltrant)

Rythme

Premier examen entre trois et six mois après la conisation ; puis examen tous les six mois pendant les deux premières années.

Si deux examens à six mois normaux : surveillance annuelle suffisante.

Modalités

Association de la cytologie (peu sensible) à une colposcopie et éventuellement à des biopsies dirigées.

Si non visualisation de la jonction squamo-cylindrique en colposcopie : curetage endocervical (option).

Surveillance après carcinome invasif

Rythme

Examen tous les trois à quatre mois pendant deux ans, puis tous les six mois pendant les trois années suivantes, puis une fois par an.

Modalités

Modalités :

- examen clinique général et dirigé par l'interrogatoire,
- évaluation des effets secondaires et complications des thérapies (sexuels, urinaires, digestifs, nerveux...),
- examen gynécologique :
 - touchers pelviens,
 - examen au spéculum,
- biopsies dirigées en cas de lésion visible,
- examens radiologiques uniquement orientés par des signes d'appel cliniques :
 - radiographie pulmonaire,
 - TDM abdomino-pelvien ou IRM,
 - échographie abdomino-pelvienne.

Ce référentiel a été réalisé par un groupe de travail régional pluridisciplinaire.
Le référentiel complet est disponible sur le site internet du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine : www.canceraquitaine.org

Contacts :

Isabelle CIRILO-CASSAIGNE : *Chargée d'études*

✉ icirilo@canceraquitaine.org

Suzy VEIGA : *Assistante du RCA*

✉ sveiga@canceraquitaine.org

