

Cervice uterina

Informazioni cliniche

- Aspetto clinico della cervice
- Risultati della colposcopia del portio
- Risultati degli esami citologici e istologici precedenti: HSIL/LSIL, CIN 1-3, ASCUS (cellule squamose atipiche di incerto significato), CGIN (neoplasia intraepiteliale ghiandolare cervicale), AGUS (cellule ghiandolari atipiche di incerto significato)
- Risultati della tipizzazione dell'HPV (basso rischio / rischio elevato)
- Gravidanza sì / no, ormoni, IUD
- Terapie precedenti (interventi, radioterapia, chemioterapia)
- Tecnica di campionamento per ottenere il materiale degli esami:
Biopsia, conizzazione ("Loop Electrical Excision Transformation Zone" (LEETZ), conizzazione a lama fredda/laser), resezione del portio (in caso di chirurgia del descensus o residui di portio successivamente all'isterectomia sopracervicale) isterectomia, come ad esempio semplice vaginale, addominale, estesa, (laparoscopica, assistita con robot).
- Risultati intraoperatori
- Indicazione delle topografie in caso di più campioni inviati separatamente
- Altre patologie rilevanti (ad esempio, l'immunosoppressione)

Macroscopia

- Tipologia del tessuto:
Biopsie del portio, polipectomia, curettage, conizzazione, LEETZ, resezione della portio (in caso di chirurgia del descensus o di residui di portio successivamente all'isterectomia sopracervicale), isterectomia semplice, isterectomia estesa con cupola vaginale e parametri.
- Stato del tessuto: nativo o fisso, orientato o meno.

Biopsie del portio

- Numero di biopsie
- Dimensione (in mm)
- Biopsie a forma di sezioni spezzettate o orientabili

Polipectomia

- Polipo intero: misurare le dimensioni.
- Se in più parti: diametro della quantità di tessuto in cm
- colorazione, conformazione (spugnoso, cistico, solido)

Curettage della cervice

- Quantità di tessuto, diametro in cm
- Conformazione: mucoide, spezzettato (lunghezza massima in mm)

Conizzazione del portio (LEETZ, conizzazione a lama fredda), tessuto resecatto del portio

- Intero o in più parti, resezioni successive, post-conizzazione endocervicale. (Una post-conizzazione endocervicale spesso viene eseguita a forma di coppa, il lato vaginale concavo, la superficie del lato cavernoso convessa. Le resezioni successive in direzione vaginale di solito sono a forma di strisce coperte dalla mucosa.)
- Marcatura con indicazioni topografiche (ad es. “a ore 12”) / non marcato
- Dimensioni della superficie del portio e profondità in direzione endocervicale
- Forma, lunghezza della cervice
- Se la conizzazione è stata incisa longitudinalmente e posta in modo rigido: misurare le dimensioni e la larghezza delle labbra cervicali e la lunghezza in direzione endocervicale.
- Lesioni visibili della mucosa: ectopia, ulcera, leucoplachia, tumore
- Tumore: Misurare la posizione, la lunghezza e la larghezza, nonché lo spessore del tumore, se possibile.
Conformazione: ulcerato o esofitico, colorazione, consistenza

Isterectomia in assenza di neoplasia maligna: vedi capitolo “Corpo uterino”**Isterectomia in caso di neoplasia intraepiteliale o carcinoma della cervice**

- Tipo di resezione: isterectomia, isterectomia estesa (con cupola vaginale e parametri).
- Organi co-resecati: vagina, parametri, annessi, in rari casi di esenterazione con vescica e/o retto.
- Orientamento: la sierosa di solito si estende più in profondità dorsalmente fino al cavo del Douglas.
- Cervice intatta / difetti della parete
- Determinare il peso senza annessi.
- Dimensioni dell'utero: lunghezza dell'organo, corpo e portio trasversalmente
- Lunghezza della cupola vaginale
- Parametri: misurare la larghezza, con/senza linfonodi
- **Tumore visibile:** sì / no
 - Se il tumore è visibile, descriverne la localizzazione: ectocervicale, endocervicale, inclusi i quadranti
 - Dimensioni del tumore: misurare la lunghezza, la dimensione trasversale più ampia e lo spessore del tumore
 - Descrivere la conformazione: ulcerato, esofitico, distensione della cervice, colorazione, consistenza
 - Estensione: limitata alla cervice oppure estesa ad altri tessuti come i parametri, la vagina ed eventualmente altri organi
 - Relazione e distanza dalle superfici di resezione
 - Linfonodi regionali, pelvici, eventualmente paraaortici, destra/sinistra, numero a seconda della topografia Linfonodi sospetti o meno di un tumore a livello macroscopico.
 - Descrizione di altri organi co-resecati: vedi i capitoli corrispondenti dei singoli organi.

Trattamento/Recisione

Biopsia

In linea di principio, tutti i particolari della biopsia inviati devono essere esaminati in modo completo. Se possibile, l'incorporazione deve essere ortogonale rispetto alla superficie (come in caso di biopsie cutanee).

In caso di sospetto carcinoma, in aggiunta utilizzare la colorazione Alcian blu-PAS per rilevare la formazione di muco intracellulare.

Polipo cervicale

Incorporare completamente

Curettaggio cervicale

Incorporare completamente.

In caso di sospetto carcinoma, in aggiunta utilizzare la colorazione Alcian blu-PAS per rilevare la formazione di muco intracellulare.

Conizzazione

Variante A: Incisione in sezioni sagittali

- Marcatura a 2 colori del margine di resezione: parte anteriore e parte posteriore
- Elaborazione completa in sezioni longitudinali parallele e sagittali con una larghezza di 2-3 mm da ore 3 a ore 9
- Non più di 1 sezione trasversale per ogni blocco (fornisce una migliore qualità della sezione)

Variante B: Incisione in sezioni radiali in senso orario, soprattutto se la conizzazione è già stata incisa longitudinalmente dal chirurgo

- Elaborare il preparato in senso orario con la "tecnica della torta". Il bordo della mucosa endocervicale deve essere largo almeno 1 mm.

Variante C Preparato nativo

- Aprire in direzione longitudinale a ore 12 e porre in modo rigido (ad es. su una piastra di sughero) e lasciarlo fissare
- Elaborazione completa in sezioni radiali
- In alternativa, fissare la conizzazione e procedere con l'elaborazione descritta nella variante A

Conizzazione del portio in più parti:

- Per quanto possibile, orientare ogni parte e incorporarla separatamente
- Labbro anteriore e posteriore della cervice resecati separatamente: incisione uguale alla variante A della conizzazione
- Post-conizzazione endocervicale (di solito piatta, spesso a forma di coppa con la superficie laterale della cavità convessa). Elaborazione uguale alla variante A della conizzazione

In caso di LEETZ e conizzazione a laser (ma non per la conizzazione a lama fredda), sul margine di resezione sono presenti croste sottili visibili a livello macroscopico che a livello microscopico appaiono come necrosi coagulative.

Tessuto resecato del portio: ad esempio in caso di intervento dovuto a prolapsi, senza risultati preliminari citologici/istologici con lesione neoplastica.

Incorporare una sezione trasversale completa.

Tessuto resecato del portio in caso di condizione successiva all'isterectomia sopracervicale:

Elaborazione uguale all'isterectomia in caso di neoplasia intraepiteliale o di carcinoma cervicale, vedi sotto.

Isterectomia in caso di neoplasia intraepiteliale o carcinoma della cervice:**Nessun tumore riconoscibile a livello macroscopico**

- Elaborare la cervice uterina come una conizzazione
- Incorporare completamente la parte endocervicale restante in sezioni trasversali
- Incorporare separatamente i linfonodi parametrici.

Tumore alla cervicale riconoscibile a livello macroscopico:

- Incorporare almeno un blocco per centimetro del diametro del tumore più grande
- Incorporare il punto con la massima profondità di infiltrazione, ossia l'intero spessore della parete con la transizione ai perimetri oppure ai tessuti molli / margine della resezione posteriori/anteriori.
- Documentare la transizione al tessuto normale adiacente.
- Margine di resezione della vagina:
 - Asportare il margine di resezione della cupola vaginale più lungo (>5 mm) a forma di anello, incorporare separatamente almeno sul lato destro e sinistro
 - Non asportare una quantità limitata della cupola vaginale (<5 mm di lunghezza), ma elaborarla insieme al portio
- Parametri: Margini di resezione parametrici sul lato destro e sinistro
- Incorporare separatamente i linfonodi parametrici, se presenti.
- Restanti organi resecati: documentare l'infiltrazione del tumore. Per la recisione, vedi i capitoli separati specifici degli organi
- Corpo dell'utero: documentare l'endometrio e altri risultati (polipi, adenomiosi, noduli del mioma)

Relazione:**A. Lesioni benigne**

- Tipologia del tessuto: biopsie del portio, polipectomia, curettage, conizzazione, LEETZ, amputazione del portio.
- Tipologia ed estensione della lesione: tipizzazione secondo l'attuale classificazione dell'OMS. Completezza dell'escissione.

B. Neoplasia intraepiteliale

- Tipologia del tessuto: biopsie del portio, curettage, conizzazione, LEETZ, isterectomia
- Lo scopo della diagnosi è la correlazione dei risultati preliminari citologici e/o istologici con il rilevamento della stessa lesione.
Attraverso le biopsie del portio viene raccolta una superficie minore del portio/endocervice rispetto che tramite il Pap-test citologico.

Terminologia delle neoplasie intraepiteliali cervicali:

Neoplasia intraepiteliale cervicale squamosa		
Displasia	Neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN)	Lesione intraepiteliale squamosa (SIL)
Displasia di grado basso	CIN 1	Grado basso (LSIL)
Displasia di grado moderato	CIN 2	Grado elevato (HSIL)
Displasia di grado elevato	CIN 3	Grado elevato (HSIL)
Carcinoma in situ	CIN 3	Grado elevato (HSIL)
Neoplasia intraepiteliale ghiandolare cervicale (CGIN)		
Adenoarcinoma in situ	AIS	CGIN di grado elevato
Variante: "lesione intraepiteliale secernente mucina stratificata"	SMILE	CGIN di grado elevato

Variante di LSIL: Coilociti senza displasia, condiloma piatto

Biopsie

- Tessuto proveniente dalla zona di trasformazione, sì/no
- Tipologia istologica della lesione secondo l'attuale classificazione dell'OMS:
- Completezza dell'escissione, all'occorrenza retrospettivamente in caso di risultati negativi nella conizzazione.

Curettaggio

- Tessuto ghiandolare proveniente dall'endocervice e/o transizione dalla cervice al corpo e/o endometrio.
- Tipologia istologica della lesione secondo l'attuale classificazione dell'OMS.
- Se è incluso l'endometrio: vedi capitolo "Corpo uterino".

Conizzazione, LEETZ:

- Zona di trasformazione completamente raccolta sì/no (rilevabile dall'epitelio squamocellulare vaginale e dall'epitelio ghiandolare endocervicale normale).
- Se la zona di trasformazione è stata raccolta in modo incompleto (a livello endocervicale con l'epitelio squamoso marginale e a livello vaginale con ectopia ghiandolare marginale), indicare la relazione con i margini di resezione anteriori, posteriori, a ore 3 e a ore 9.
- Tipologia di neoplasia intraepiteliale secondo la classificazione OMS attualmente in vigore
- Resezione della neoplasia intraepiteliale alla conizzazione/LEETZ (compresa eventuale resezione successiva) completa: sì/no o non valutabile.
Se la resezione è incompleta, indicare se il margine di resezione endocervicale, vaginale e/o laterale dei tessuti molli (in caso di ghiandole marginali) è interessato con la localizzazione per quadrante, ma almeno a livello anteriore/posteriore.
- All'occorrenza, eseguire delle sezioni a strati dai diversi blocchi per rilevare almeno la lesione rilevata citologicamente e/o istologicamente nei risultati preliminari.

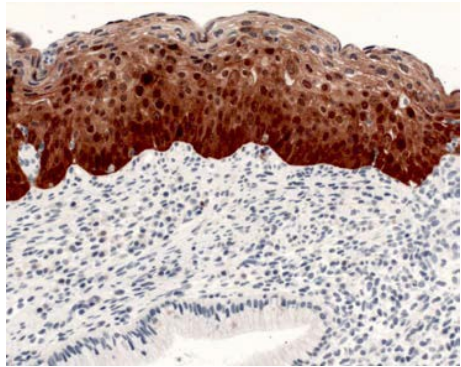
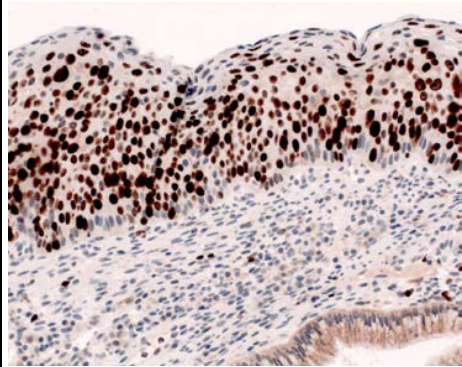
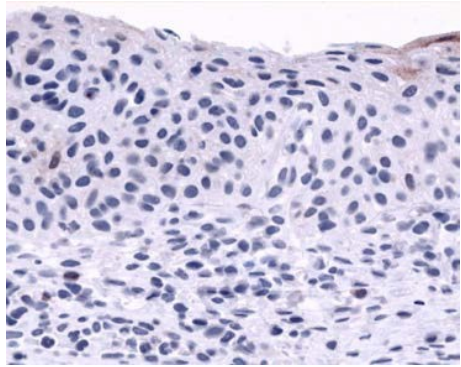
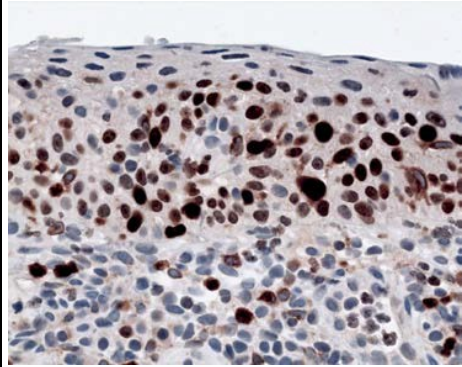
- **Rilevamento della zona di trasformazione completamente raccolta in direzione vaginale:** In caso di elaborazione della conizzazione con sezioni trasversali da ore 3 a ore 9, all'occorrenza esumare il tessuto dei blocchi corrispondenti e sezionarlo e colorarlo dal lato opposto. Se la zona di trasformazione non è stata completamente raccolta a livello vaginale, sussiste anche la possibilità che, in caso di neoplasia intraepiteliale non marginale, anche ulteriori focolai non siano stati raccolti.
- **Zona di trasformazione completamente raccolta in direzione endocervicale:** Sul margine di resezione endocervicale, durante la conizzazione/post-conizzazione dovrebbero essere rilevabili solamente le ghiandole cervicali e non l'epitelio squamoso.

Preparato dell'isterectomia:

- Tipologia di neoplasia intraepiteliale secondo la classificazione OMS attualmente in vigore
- Resezione della neoplasia intraepiteliale completa a livello vaginale: sì/no o non valutabile. Se la resezione è incompleta, indicare la posizione per quadrante, ma almeno a livello anteriore/posteriore.

Esami immunohistochimici supplementari:

- Esame immunohistochimico supplementare per distinguere la neoplasia intraepiteliale in associazione all'HPV del gruppo a rischio elevato rispetto alle alterazioni reattive, come ad esempio l'iperplasia basocellulare:
p16: espressione "a blocco" elevata e diffusa p16 (nucleare e citoplasmatica) in caso di associazione all'HPV.
Ki-67: in caso di neoplasia intraepiteliale i nuclei cellulari positivi sono rilevabili fino agli strati epiteliali superficiali.

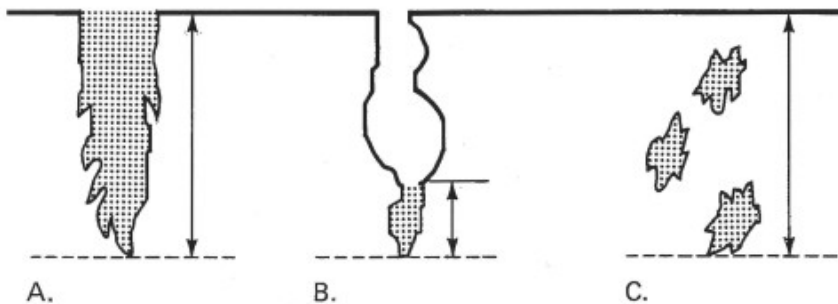
	
CIN3, p16 diffuso, positivo "a blocco"	Ki-67, positivo fino alla superficie
	
Iperplasia basocellulare, p16 negativo	Ki-67, basale/parabasale positivo

C. Carcinoma invasivo

Reportistica

- Tipologia del tessuto: biopsie del portio, curettage, conizzazione, LEETZ, isterectomia (semplice oppure estesa)
- **Sottotipo istologico secondo l'attuale classificazione dell'OMS:**
 - Carcinoma epiteliale squamocellulare con varianti
 - Adenocarcinoma con varianti, associato all'HPV
 - Varianti dell'adenocarcinoma senza associazione all'HPV
 - Tumori neuroendocrini
 - Tumori misti epiteliali-mesenchimali, carcinosarcoma
- Massima espansione orizzontale:
 - In caso di tumore non visibile a livello macroscopico oppure di un piccolo tumore limitato ad un labbro della cervice, determinare la lunghezza del tumore a livello endocervicale e in termini di dimensioni trasversali.
 - Per i tumori di grandi dimensioni, determinare la lunghezza e la dimensione trasversale a livello macroscopico.
- Misurare la profondità di infiltrazione, vedi sotto.
- **Classificazione TNM:** secondo la classificazione TNM dell'UICC attualmente in vigore
- Invasione linfo-vascolare sì/no
- Graduazione
- Resezione completa o meno.
- Lesione intraepiteliale preneoplastica presente sì/no CIN/HSIL

Carcinomi superficialmente invasivi (carcinomi microinvasivi), determinazione della profondità di infiltrazione



- A: Il punto di origine del carcinoma invasivo è la superficie epiteliale: la profondità di infiltrazione viene misurata dalla membrana basale dell'epitelio di copertura fino al punto più profondo dell'invasione.
- B: Il carcinoma invasivo ha origine da una ghiandola della cervice: la profondità di infiltrazione viene misurata da tale ghiandola (non dalla superficie).
- C: Il punto di origine non è chiaro in diversi focolai del carcinoma: la profondità di infiltrazione viene misurata dalla membrana basale dell'epitelio di copertura fino al punto più profondo dell'invasione.
- Nel caso di tumori poliposi, lo spessore del tumore deve essere misurato dalla superficie del tumore fino al punto più profondo di invasione. Nel caso di tumori ulcerati, occorre determinare lo spessore del tumore.

Biopsia

- Biopsia dalla zona di trasformazione, sì/no
- Carcinoma invasivo / sospetto di carcinoma invasivo
- Sottotipo istologico secondo l'attuale classificazione dell'OMS
- Graduazione
- Diametro del tessuto carcinomatoso e profondità di infiltrazione, se determinabile.

Curettaggio:

- Carcinoma invasivo / sospetto di carcinoma invasivo
- Sottotipo istologico secondo l'attuale classificazione dell'OMS
- Graduazione
- Lesione intraepiteliale preneoplastica CIN/HSIL se presente

Conizzazione/LEETZ:

- Zona di trasformazione completa (rilevabile dall'epitelio squamocellulare vaginale e dall'epitelio ghiandolare endocervicale normale).
- Carcinoma invasivo / sospetto di carcinoma invasivo
- Misurare la massima estensione orizzontale della superficie, da longitudinale a endocervicale e trasversale.
La dimensione trasversale orizzontale corrisponde al numero di sezioni trasversali con carcinoma rilevabile moltiplicate per lo spessore medio della sezione (2-3 mm di spessore della sezione)
- Misurare la profondità di infiltrazione, vedi sopra.
- Graduazione
- Presenza di invasione linfovaskolare
- Resezione del carcinoma invasivo completa o meno. In caso di resezione incompleta, indicare se è interessato il margine di resezione dei tessuti molli endocervicali e/o vaginali e/o laterali, con localizzazione per quadrante, ma almeno a livello anteriore/posteriore.
- Sottotipo istologico secondo l'attuale classificazione dell'OMS
- Stadiazione tumorale secondo l'attuale classificazione TNM
- Lesione intraepiteliale preneoplastica adiacente CIN/HSIL, CGIN presente sì/no: In caso affermativo, specificare la relazione ai margini di resezione.

Isterectomia:

- Tipologia del preparato:
Isterectomia, semplice o estesa con parametri e cupola vaginale. Linfonodi co-resecati (pelvici, eventualmente paraaortici).
Organi co-resecati come la vescica e o il retto, nell'ambito di una rara esenterazione.
- **Sottotipo istologico secondo l'attuale classificazione dell'OMS**
- Invasione linfo-vascolare presente o meno.
- Infiltrazione nei parametri (destra e/o sinistra)
- Infiltrazione della cupola vaginale con indicazione topografica: anteriore, posteriore, a destra, a sinistra
- Linfonodi regionali: indicazione per topografia del numero di linfonodi con il numero di linfonodi interessati da metastasi
- Infiltrazione in altri organi co-resecati, se presente.
- **Classificazione TNM** secondo la classificazione TNM attualmente in vigore
- Margini di resezione interessati o meno, in caso affermativo in quale area:
 - Bordo anteriore, posteriore della cervice
 - Margine di resezione dei parametri (destra e/o sinistra)
 - Margine di resezione della cupola vaginale (anteriore, posteriore, a destra, a sinistra)
- Lesioni preneoplastiche presenti sì/no. Se presenti, determinare la relazione con il margine di resezione vaginale.

Tessuto resecato del portio successiva all'isterectomia sopracervicale:

Stessi parametri di relazione come per il preparato dell'isterectomia, vedi sopra. Particolare considerazione del rapporto tra il tessuto carcinomatoso e il margine di resezione craniale.

Esami immunoistochimici supplementari:

Per la diagnosi differenziata dell'adenocarcinoma della cervice rispetto ad un carcinoma endometriale, è utile un ulteriore esame immunoistochimico, soprattutto nel materiale per il curettage e nel preparato dell'isterectomia in caso di tumori endocervicali situati in alto.

Deve essere utilizzato un pannello di anticorpi con vimentina, CEA monoclonale, p16 e recettore degli estrogeni.

D. Modelli di report

Esempio 1

Biopsia del portio:

Carcinoma epiteliale squamocellulare, moderatamente differenziato (G2)

con una minima invasione dello stroma alla base di un CIN3/HSIL.

Massima profondità di infiltrazione: 0,5 mm.

Nessuna invasione linfo-vascolare.

Esempio 2

Conizzazione del portio con zona di trasformazione completamente raccolta.

Carcinoma epiteliale squamocellulare, moderatamente differenziato (G2) non cheratinizzante

Lunghezza endocervicale di 4 mm,

Diametro trasversale di 6 mm.

Massima profondità di infiltrazione: 0,2 mm.

Nessuna invasione linfo-vascolare.

Rilevamento adiacente di displasia epiteliale squamocellulare di grado elevato (CIN3/HSIL)

Margini di resezione laterali, endocervicali ed ectocervicali privi di carcinoma e di displasia.

Distanza del carcinoma invasivo rispetto ai margini di resezione: vaginale e laterale 2 mm, endocervicale 3 mm.

Classificazione TNM (8° edizione 2017):

pT1a1 L0 V0 G2, R0 locale

Riferimenti

1. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8° edizione . New York, NY: Springer; 2017
2. Baalbergen A, -Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P, Helmerhorst TJ. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 3. 2004;92:262-267.
3. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind Ch, eds. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 8° edizione . Oxford, UK: Wiley; 2016.
4. Castrillon DH, Lee KR, Nucci MR. Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol*. 2002;21:4-10.
5. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(10):1266-1297
6. Day E, Duffy S, Bryson G, et al. Multifocal FIGO Stage IA1 Squamous Carcinoma of the Cervix: Criteria for Identification, Staging, and its Good Clinical Outcome. *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35:467–47410.
7. FIGO Cancer Report. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(Suppl 2);S88- S95.
8. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Modifications in the staging for stage I vulvar and stage I cervical cancer: reports of the FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;50:215-216. .
9. Kamoi S, AlJuboury MI, Akin MR, Silverberg SG. Immunohistochemical staining in the distinction between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas: another viewpoint. *Int J Gynecol Pathol*. 2002;21:217-223.
10. Kalof AN, Evans MF, Simmons-Arnold L, Beatty BG, Cooper K. p16INK4A immunoexpression and HPV in situ hybridization signal patterns: potential markers of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:674-679.
11. Kalof AN, Cooper K. p16INK4a immunoexpression: surrogate marker of high-risk HPV and high- grade cervical intraepithelial neoplasia. *Adv Anat Pathol*. 2006; 13:190-194.
12. Kong CS, Balzer BL, Troxell ML, Patterson BK, Longacre TA. p16INK4A immunohistochemistry is superior to HPV in situ hybridization for the detection of high-risk HPV in atypical squamous metaplasia. *Am J Surg Pathol*. 2007 ;31:33-43.
13. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol*. 1994;10:31-46.
14. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH, eds. *WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs*. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2014. *World Health Organization Classification of Tumors*. 4° edizione .
15. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 2013 Apr;121(4):829-46
16. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J of Gynaecol Obstet*. 2009;105:107-108.
17. Reyes MC, Cooper K. Recently described entities in the gynaecological tract. *Pathology*. 2015 Aug;47(5):414-22
18. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Yamada H, Fujimoto S Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;8:1144-1151.

Autori:

E. Obermann, P.-A. Diener
Maggio 2018