

Localización inusual del carcinoma epidermoide: a propósito de un caso

Unusual location of squamous cell carcinoma: report of a case

Dr. Jorge Valero*, Dra. Moira Balza**

RESUMEN

El carcinoma epidermoide es una proliferación maligna de células epidérmicas que muestra características variables de la epidermis suprabasal normal; es el tumor más frecuente de las zonas de piel expuesta a los rayos solares y mucosas, en personas mayores alrededor de los 60 años, con incidencia superior en el sexo masculino en una proporción de 10:1, y moderada probabilidad de causar metástasis. Además de la luz solar hay otros factores predisponentes implicados en su aparición como son la inmunosupresión en pacientes que han sido sometidos a quimioterapia o trasplantes de órganos, por lo que se ha visto su aparición en pacientes más jóvenes. El caso que se presenta se trata de una paciente femenina de 55 años de edad, sin antecedentes de exposición prolongada a los rayos de luz ultravioleta, ni traumático conocido en el área de la lesión.

Palabras clave: Carcinoma de Células Escamosas, Traumatismo de los Dedos, Dermatitis de la Mano, Onicomicosis, Dedo Índice.

ABSTRACT

Carcinoma epidermoid is a wicked proliferation of epidermal cells that shows variable characteristics of the epidermis normal suprabasal; it is the tumor but it frequents from the areas of exposed skin to the solar and mucous rays, in grown-ups around the 60 years, with superior incidence in the masculine sex in a proportion of 10:1, and moderate probability of causing metastasis. Besides the solar light there are other factors predisponentes implied in their appearance like they are the immunosupresión in patients that have been subjected to chemotherapy or transplants of organs, for what one has seen their appearance in younger patients. The case that is presented is a 55 year-old feminine patient, without records of lingering exhibition to the rays of light ultra violet, neither traumatic well-known in the area of the lesion.

Key word: Carcinoma Squamous Cell, Finger Injuries, Hand Dermatitis, Onychomycosis, Index Finger.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide también conocido como carcinoma espino-celular, es una proliferación maligna de células epidérmicas que muestra características variable de la epidermis suprabasal normal, es un tumor muy frecuente que puede verse en cualquier parte del cuerpo y dentro de los órganos que más se afectan están la piel y mucosas especialmente en zonas expuesta a

los rayos solares. Ocupa entre el 18 al 30 % entre los cánceres de piel, afecta personas entre los 45 y los 65 años, con mayor incidencia alrededor de los 60 años de piel blanca y ojos claros, predominando en hombres en una relación de 10:1, con antecedente de exposición prolongada a radiaciones ultravioleta, muy rara vez aparece en piel de apariencia normal⁽²³⁾. La incidencia en el sexo femenino va en aumento debido a la mayor incidencia de mujeres fumadoras.

* Traumatólogo, Cirujano Miembro Superior, Hospital Sor Juana Inés de La Cruz, Mérida, Venezuela

** Anatomopatólogo, Hospital Israel Ranuarez Balza, San Juan de Los Morros, Venezuela.

Se han implicado otros factores como la herencia, alquitrán de hulla, radiaciones ionizantes, cicatrices, quemaduras, úlceras crónicas, osteomielitis, arsénico, la inmuno supresión en pacientes que han sido sometidos a quimioterapia o trasplantes de órganos, por lo que se ha visto su aparición en pacientes más jóvenes, infección por virus del papiloma^(23, 25). Han sido muchos los estudios realizados y que aun se realizan para dilucidar la etiopatogenia de este tumor en relación a la luz ultravioleta; hoy día esta claro que el daño ocurre en el DNA con su consecuente mutagenicidad, además de que parece producir un efecto inmunosupresor directo que alteraría la función de la vigilancia normal de las células de Langerhans presentadoras de antígenos de la epidermis^(2, 3).

En la evolución hacia el Carcinoma Epidermoide, los queratinocitos se tornan resistente a la apoptosis (muerte celular programada) y destrucción inmunitaria⁽¹⁸⁾.

Se han encontrado secuencias de DNA de ciertos virus, por ejemplo, del virus del Papiloma humano VPH-36, en el DNA extraído de precursores potenciales del carcinoma epidermoide, lo que sugiere un posible papel de estos virus en la evolución de algunas neoplasias cutáneas^(3, 4, 8). La capacidad para hacer metástasis por vía linfática es en un 6%. Con respecto al tamaño los tumores de menos de 2 cm de diámetro presentan bajo riesgo de metástasis de aproximadamente del 1%, los tumores de 2 a 5 cm y de mas de 5 cm la tasa de metástasis aumento a 9,2 y 14,3%. En cuanto a la profundidad y la invasión, los tumores de menos de 4 mm de profundidad y con niveles de Clark I a III tienen un potencial metastático limitado, los tumores de mas de 4mm y con niveles de Clark IV o V eran metastático^(13, 16). La invasión tumoral a hueso, nervios o músculo esta estrechamente asociada con el desarrollo de metástasis.

Histológicamente el Carcinoma Epidermoide se clasifica en: 1) Bien diferenciado, 2) Moderadamente diferenciado, 3) Poco diferenciado⁽¹⁷⁾. En 1932 Broders introdujo un sistema de clasificación formal basado en la diferenciación de los queratinocitos, que en la actualidad todavía se emplea. Los tumores se clasifican en una escala

de 1 a 4 según el porcentaje de células indiferenciada (ver Tabla N° 1)⁽¹⁸⁾.

La característica clínica de presentación puede ser:

Superficial

Es un carcinoma in situ también llamado enfermedad de Bowen. Predomina en tórax y está constituido por una placa circular de varios centímetros, bien limitada, eritematosa, ligeramente costrosa, asintomática y de crecimiento lento.

Ulceroso (Úlcera de Marjolin)

Es la forma mas frecuente y con mayor capacidad de ocasionar metástasis. Las lesiones presentan una superficie irregular, presentando tejido friable y siendo muy destructivas. Aparecen en lesiones ulceradas crónicas o cicatrices. Estas podrían

Tabla N° 1
Sistema de clasificación de Broders
del Carcinoma Epidermoide

GRADO	% de células indiferenciadas	Otras características
1	<25	Queratinización
2	<50	
3	<75	
4	>75	Atíпия, pérdida de los puentes intercelular

Tabla N° 2
Niveles de Clark en el cáncer de piel

Clark I	El cáncer se encuentra sólo en la epidermis
Clark II	El cáncer se encuentra sólo en la epidermis (capa superior de la dermis).
Clark III	El cáncer se ha diseminado a través de la dermis papilar hacia la conexión papilar-reticular dérmica pero no hacia la dermis reticular (capa inferior de la dermis)
Clark IV	El cáncer se ha diseminado hacia la dermis reticular
Clark V	El cáncer se ha diseminado hacia el tejido subcutáneo

deberse a quemaduras antiguas, radiaciones o drenajes de un proceso inflamatorio crónico como la osteomielitis.

Nodular

Es una lesión exofítica y queratósica con base infiltrada que puede dar lugar a un cuerno cutáneo. También puede tener aspecto de cráter con acumulo queratósico.

Vegetante

Es una neoformación de 1 a 10 centímetros de aspecto carnosos, fácilmente sangrante que puede surgir sobre úlceras crónicas, quemaduras. Esta lesión podrían asemejarse al queratocantoma porque muestra un cráter central lleno de queratina y un reborde periférico.

En el presente trabajo, reportamos un caso histológicamente demostrado de carcinoma epidermoide localizado en el dedo índice (región ungueal supero externa) de mano derecha, en una paciente femenina de 54 años, sin antecedente de exposición prolongada a los rayos ultravioleta, quemaduras y/o lesiones crónicas en piel. Hacemos énfasis en la importancia de conocer esta patología y su forma de presentación con la finalidad de realizar diagnóstico clínico para así proporcionar el tratamiento definitivo^(9, 20, 21).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 55 años de edad, diestra, quien inicia enfermedad actual en enero del 2008 caracterizado por tumoración nodular dolorosa de crecimiento lento a nivel de región antero externa dorsal, distal del dedo índice de la mano derecha adyacente a la uña, acude a facultativo (centro de diagnóstico) quien diagnostica proceso infeccioso (celulitis) e indica tratamiento médico a base Ampicilina evolucionando torpidamente, en vista de persistir su cuadro clínico decide acudir a otro facultativo quien indica tratamiento médico a base de oxacilina y clindamicina obteniéndose relativa mejoría. Desde marzo del 2008 la paciente refiere presentar aumento

de tamaño de la lesión nodular en región antero externa dorsal del dedo índice derecho adyacente a la uña, siendo manejada nuevamente con antibioticoterapia, Acude nuevamente a su médico tratante por presentar lesión exofítica, dolorosa, infiltrativa y descamativa, donde se le solicita: Hematológica completa y cuenta y fórmula, obteniéndose los siguientes resultados: **Hemoglobina 11g/dl, hto: 36,8%. WBC: 12 100, Neutrofilos: 72,7%. Linfocito 21,5%.**

En mayo se le realiza Extendido Citológico obtenido por IMPRONTA de lesión ulcerosa de dedo índice derecho bajo el diagnóstico clínico referencial: Dermatitis Crónica Fúngica en estudio.

Hallazgos macroscópicos

Se reciben dos extendidos citológicos, obtenidos por punción impronta de dedo índice derecho, en lesión ulcerosa, las cuales se colorean, una de ella con papanicolao y la otra con grocott para descartar hongos.

Hallazgos microscópicos

En la coloración con papanicolao, se observaron escasos queratinocitos, con disqueratosis y núcleos reactivos, abundantes neutrófilos y material citolítico alrededor.

En la coloración con Gracott no se observaron microorganismo fúngicos.

Diagnóstico

Hallazgo citológico negativo para infección micótica. En julio del 2009, en vista de no presentar mejoría clínica de la lesión, la paciente decide cambiar de médico tratante.

Examen físico de ingreso

Paciente de piel blanca hidratada turgente, se evidencia lesión exofítica nodular infiltrante de 2,5 x 1cm, localizada en región dorsal externa de falange distal del dedo índice derecho adyacente al lecho ungueal, dolorosa a la palpación, área de rubicundez peri lesional, hipoestesia a nivel del pulpejo del dedo índice derecho, llenado capilar

presente. No se palpan adenopatías en región axilar. En el resto del examen físico no se observaron otras lesiones cutáneas.

Se le solicita:

- 1) **Radiografía Antero Posterior y Perfil del dedo índice derecho.** Reacción perióstica a nivel del borde externo de falange distal del dedo índice de la mano derecha, lesión infiltrativa del tejido óseo en falange distal del dedo índice derecho.
- 2) **Resonancia Magnética Nuclear del dedo índice.** Reportó: lesión focal hipo intensa en secuencia de T1, heterogénea con focos hiper intensos en secuencia de T2, que mide 8 mm x 4 mm, de diámetro, localizada en el tejido celular subcutáneo de la cara lateral externa de la falange distal del dedo índice derecho que compromete la cortical ósea adyacente. Descartar: melanoma, carcinoma baso celular.
- 3) **Toma de Biopsia Incisional.**

Hallazgos macroscópicos

Se recibe fijado en formol, un fragmento elíptico, de 1,3 x 1,5 cm. De diámetro. Color pardo grisáceo, se incluye completo para estudio histológico con coloración H&E.

Hallazgos microscópicos

Muestra constituida predominantemente por epidermis y escasa dermis. La epidermis presenta acantosis, hiperqueratosis, que se continua con extensas áreas ulceradas; de donde emergen e infiltran, lesión tumoral compuesta por masas irregulares de células escamosas neoplásicas, con moderada atipia nuclear, pérdida de la relación núcleo/citoplasma, nucleolos compiscuos irregularidad de la membrana perinuclear, pérdida de cohesión entre los puentes intercelulares, perlas corneas y abundantes mitosis atípicas. Entre las células que conforman este tejido neoplásico se observa marcada exocitosis de neutrófilos y linfocitos maduros. Esta lesión se extiende hasta la dermis reticular. No se observó infiltración en los vasos linfáticos de esta muestra.

Diagnóstico

Carcinoma de células Escamosas, moderadamente diferenciado.

MANEJO Y TRATAMIENTO (procedimiento quirúrgico)

Se planifica realizar desarticulación de la falange distal del dedo índice derecho, mas cobertura cutánea con pedículo vascularizado medial de piel distal, respetando los márgenes de seguridad (>6 mm), se confecciona condilo distal de falange media, se realiza sutura trans ósea para fijar el apto flexo extensor, hemostasia exhaustiva de vasos sangrante, cierre de piel. Vendaje de protección. Se envía espécimen quirúrgico por desarticulación del dedo índice derecho con lesión tumoral para anatomía patológica.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO POR ANATOMÍA PATOLÓGICA

Hallazgos macroscópicos

Se recibe fijado en formol, espécimen quirúrgico por desarticulación de falange distal de dedo índice derecho, que mide 2 x 1,5 x 0,6 cm de longitud. Cubierto totalmente por piel blanca. Se observa en el extremo superior externo de la región unguial, lesión ulcerosa, que mide 0,8 x 0,4 cm, de bordes sobreelevados, costrosa y supurativa; la cual infiltra y destruye dos tercios de la uña. Al corte por su eje longitudinal y sagital la lesión se continúa hasta la falange distal perforándolo y llega hasta 0,5 cm del borde de resección. Se incluye muestra representativa para estudio histológico con coloración con H&E identificado de la siguiente manera:

N 1 borde de resección.

N 2 lesión tumoral.

N 3 lesión tumoral con relación a el tejido sano.

N 4 lesión tumoral en el margen de resección.

Examen microscópico

N 1 muestra conformada por tejido conjuntivo denso, vascular y músculo esquelético, recubierto por piel sana sin evidencias de infiltración tumoral

N 2 Muestra constituida predominantemente por epidermis y escasa dermis. La epidermis presenta acantosis, hiperqueratosis, que se continua con extensas áreas ulceradas; de donde emergen e infiltran, lesión tumoral compuesta por masa irregulares de células escamosas neoplásicas, con moderada atípia nuclear, perdida de la relación núcleo/citoplasma, nucleolos compiscuos, irregularidad de la membrana perinuclear, perdida de cohesión entre los puentes intercelulares, perlas corneas y abundantes mitosis atípicas. El citoplasma es abundante y fuertemente eosinofílico, con bordes poco precisos. Entre las células que conforman este tejido neoplásico, se observa marcada exostosis de neutrófilos y linfocitos maduros. Esta lesión se extiende hasta el tejido celular subcutáneo, músculo y hueso; donde se observa fuerte infiltrado inflamatorio mixto con abundantes células osteoclasticas. Se observo infiltración en los vasos linfáticos peritumorales.

N 3 igual al anterior.

N 4 Sin evidencias de tumor en el margen de resección peritumoral.

DIAGNÓSTICO

- 1) Carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado.
- 2) Borde de resección libre de tumor.
- 3) Margen quirúrgico libre de lesión de 0,5 cm.
- 4) Infiltración a los vasos linfáticos regionales presentes.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Se le realiza estudio de inmunohistoquímica en los márgenes quirúrgico, para determinar la presencia de células neoplásicas, la cual resulto negativo en esta zona y positivo a citoqueratina en las áreas del tumor, corroborando así el diagnostico previo.

GAMMAGRAFÍA

Se practico el estudio al esqueleto entero en proyección antero y posterior reportando:

Apreciándose hipocaptación del trazado en columna vertebral dorsolumbar a ser correlacionando imagenologicamente aunado al factor edad, resto de las estructuras óseas evaluadas la distribución es homogénea y simétrica del trazador

VALORACIÓN Y SEGUIMIENTO POR ONCOLÓGICA Y/O DERMATOLOGÍA

Ya que los carcinomas epidermoide (espinocelular) tienen un potencial metastático definitivo en un 6%, los pacientes deberán ser examinado cada tres meses según el riesgo de lo lesión previa durante los primeros años y luego seguidos indefinidamente a intervalo de seis meses, debido a que las metástasis suelen localizarse en los ganglios linfáticos regionales y se detectan al 1 a 3 años después del diagnostico. En cada consulta se llevara a cabo una exploración cutánea completa, inclusive de la mucosa bucal, así como también se procederá a la exploración de los ganglios linfáticos para establecer la existencia de metástasis⁽¹⁹⁾.

DISCUSIÓN

El carcinoma espinocelular es un tumor maligno que se origina en las células escamosas de la epidermis. Crece de forma destructiva y metastatiza, principalmente por vía linfática. Sin embargo, el índice de metástasis es bajo, aunque tiene capacidad para invadir los ganglios. Es más frecuente en hombres de piel y ojos claros, mayores de 60 años. Es el segundo cáncer cutáneo en frecuencia. Se presenta en zonas de la piel que han estado expuestas al sol, como la cara, las orejas, labio inferior, dorso de las manos⁽²⁵⁾.

Comienzan como formaciones muy pequeñas, brillantes, duras y abultadas, que aparecen sobre la piel (nódulos) y se agrandan muy lentamente, aunque la velocidad de crecimiento varía. El borde del cáncer suele adquirir un aspecto blanco perlado. Esta es su forma

de presentación más frecuente, aunque pueden crecer aplanados y se asemejan ligeramente a cicatrices. Entre los factores de riesgo, la radiación ultravioleta, en primer lugar, pero también radiaciones ionizantes, quemaduras, úlceras o lesiones dermatológicas crónicas y patrones arquitecturales de invasión.

Los hallazgos histológicos consisten en la presencia de masas irregulares de células epidérmicas que proliferan hacia la dermis; estas masas tumorales que invaden están compuestas de una proporción variable de células escamosas normales y células escamosas atípicas (anaplásicas)^(13, 14).

La atipicidad de las células escamosas está expresada por las variaciones en el tamaño y la forma de las células, la hiperplasia e hiper cromasia de los núcleos, la ausencia de los puentes intercelulares, la presencia de células con queratinización individual y de mitosis atípicas⁽¹⁵⁾.

Se han reconocido diferentes sistemas para la gradación del carcinoma epidermoide, una de las más antiguas fue la introducida por Broders en 1921 que reconoce 4 grados de severidad de acuerdo a la proporción de la maduración teniendo en cuenta la queratinización^(16, 17); hoy día a esto se le suma el grado de atipicidad de las células tumorales y la profundidad de la penetración de la lesión.

Entre las opciones de tratamiento para el carcinoma epidermoide podemos citar:

- 1) Cirugía Micrográfica de Mohs.
- 2) Escisión simple con seccionado congelado o permanente para evaluación de márgenes.
- 3) Electrodesecación y legrado.
- 4) Criocirugía.
- 5) Radioterapia.
- 6) Fluorouracilo Tópico (5-FU)
- 7) Rayos láser de dióxido de carbono.
- 8) Interferón Alfa.

CONCLUSIONES

- 1) El carcinoma epidermoide ocupa el 19% de todos los tumores de piel, afectando principalmente a pacientes masculino mayores de 60 años, de piel blanca, con antecedente de exposición prolongada a radiaciones ultravioleta, muy rara vez aparece en piel de apariencia normal.
- 2) Por la localización inusual de este tumor, puede pasar desapercibida, confundiendo con lesiones micóticas o absceso de la piel (panadizo)
- 3) Es importante realizar una buena anamnesis acompañada de un examen físico integral que permita conocer todos los aspectos posibles de la vida del paciente así como el entorno en que este se desarrolla.
- 4) Han sido muchos los estudios realizados y que aun se realizan para dilucidar la etiopatogenia de este tumor en relación a la luz ultravioleta; hoy día esta claro que el daño ocurre en el DNA con su consecuente mutagenicidad. Se han encontrado secuencias de DNA de ciertos virus, por ejemplo, del virus del Papiloma humano VPH-36, en el DNA extraído de precursores potenciales del Carcinoma epidermoide, lo que sugiere un posible papel de estos virus en la evolución de algunas neoplasias cutáneas.
- 5) La inmunohistoquímica también tiene valor para reconocer un Carcinoma de célula escamosa en un infiltrado inflamatorio y decidir entonces si los márgenes de la lesión resecada están libres de células neoplásicas.
- 6) El tratamiento depende del tamaño, sitio y extensión de la lesión, la electrodissección y curetaje, la excisión y la criocirugía pueden eliminar hasta el 90% del total de las lesiones locales con bajo riesgo de metástasis (menos de 1 cm), sitios como el cuello, tronco, brazos, y piernas. Estos son métodos baratos y accesibles con buenos resultados.
- 7) El control de los pacientes se realizara en forma periódica cada 3 a 12 meses durante los tres primeros años, según el riesgo de la lesión previa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Urbach F.: Geographic pathology of skin cancer. In Urbach F, ed: International conference on the biologic effects of ultraviolet radiation (with emphasis on the skin). New York, 1969, Pergamon Press, Inc., pp 635-650.
- 2) Brash D.E., Rudolph J.A., Simon J.A., Lin A., Mc Kenna G.J., Braden H.P., Halperin A.J., Ponten J.: A role for sunlight in skin cancer. UV-induced p 53 mutations in squamous cell carcinoma . Proc Natl Acad Sci USA 88: 10124-10128, 1998.
- 3) Granstein R.D., Epidermal I.J – bearing cells are responsible for transferable suppressor cell generation after immunization of mice with ultraviolet radiation-treated epidermal cells. J Invest dermatol 1985; 84: 206-9.
- 4) Kawashima M., Favre M., Jablonska S., Obaleks, Orth G. Characterization of a new type of human papillomavirus (HPV) related to HPV5 from a case of actinic keratosis. Virology 1986; 154: 389-94.
- 5) Penn I. Neoplastic consequences of transplantation and hemotherapy. Cancer Detect Prev (Suppl.) 1987; 1: 149-57.
- 6) Suárez E. Cánceres cutáneos en pacientes transplantados. Dermatología Venezolana. Vol 39: Nro. 2. 2001.
- 7) Nguyen P., Vin-Christian K., Ming M.E., Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. Arch Dermatol. 2002 Jun; 138 (6): 827-8.
- 8) Friedberg E.C. Xeroderma pigmentosum. Recent studies on the DNA repair defects. Arch Pathol Lab Med 102: 3-7, 1978.
- 9) Robbins. La piel. Patología estructural y funcional. Sexta edición, 1999. Capítulo 27, 1229-31.
- 10) R. H. Champion. Textbook of Dermatology, Squamous cell carcinoma, 1999: 36.
- 11) Okoro A.N. Albinism in Nigeria. Br J Dermatol 1975; 92:485-92.
- 12) Oettle A.G. Skin Cancer in Africa Monograph 10. Washington DC: National Cancer Institute, 1963: 197-214.
- 13) Murphy G.F., Elder D., M.B, Ch.B. Armed Forces Institute of Pathology. Atlas of tumor Pathology. Third series Fascicle 1. Non-Melanocytic Tumors of the Skin. 1998; 2.1: 38-46.
- 14) Lever F.W. Tumors and Cyst of the Epidermis. Synopsis and Atlas of Lever's Histopathology of the skin. Elder D, Ioffreda M, Jeffrey JM, Elenitsas R, Johnson B, Miller OFred. 8th edition. 1998. 26Chapter. 552-59.
- 15) Juan Rosai, Ackerman's Surgical Pathology. Squamous cell carcinoma. Volume I, Chapter 4 B. 1998.
- 16) Broders AC. Practical points on the microscopic grading of carcinoma. NY State J Med 1932; 32: 667-7.
- 17) Edmundson W.F. Microscopic grading of cancer and its practical implication. Arch Dermatol Syphilol 1948; 57: 141-50.
- 18) Fitzpatrick T.B. Dermatology in General Medicine. 5th ed. Mc Graw Hill 1999.
- 19) Fitzpatrick T.B. Atlas de Dermatología Clínica. 3a ed. Mc Graw Hill-Interamericana 1997.
- 20) Braun-Falco O., Plewing G., Wolf H.H., Winkelmann R.K. Dermatología. Springer Verlag Ibérica 1995.
- 21) Saúl A., Peniche J. Lecciones de Dermatología. 13a ed. Méndez editores. México D.F. 1998.
- 22) Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. Harrison's principles of internal medicine. 15 ed. Mc Graw-Hill. USA 2001.
- 23) United Nations Development Programme. Report of the Meeting of the high-level panel of experts on information and communication technology, New York, 17-20 April 2000. www.undp.org/info21/new/n-ecosoc.html (accessed 3 July 2000).
- 24) Jadad A., Haynes B., Hunt D., Browman G. The internet and evidence-based decision-making: a needed synergy for efficient knowledge management in health care. Can Med Assoc J 2000; 162: 362-365.
- 25) National Institutes of Health. PubMed Central: an NIH-operated site for electronic distribution of life sciences research reports. www.nih.gov/about/director/pubmedcentral/pubmedcentral.htm (accessed 7 July 2000).