

Konfokális mikroszkópia a bőrgyógyászati gyakorlatban: egyedülálló lehetőség szövettani szintű képalkotásra in vivo nem invazív módon

Confocal microscopy in dermatology practice: a unique opportunity for non-invasive in vivo imaging at histological level

LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹, VARGA ERIKA DR.²

Pécsi Tudományegyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika¹,

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

Bőrgyógyászati és Allergológiai klinika²

ÖSSZEFOGLALÁS

A dermatológiában használt nem invazív, in vivo vizsgáló eljárások közül jelenleg a reflektációs konfokális mikroszkóp (RCM) a leginkább elterjedt. Az in vivo RCM képek a dermatoszkóphoz hasonlóan horizontálisak, és a szövettani vizsgálattal közel megegyező sejt- és szövetszintű elemzésre alkalmasak.

A vizsgálat elsősorban a klinikailag és dermatoszkóppal kérdéses elváltozások esetében javasolt, de alkalmas műtét előtt daganatok határának kijelölésére, nem-invazív terápiák eredményeinek ellenőrzésére, rekuráló daganatok felismerésére, gyulladós bőrbetegségek diagnosztikájára. In vivo konfokális mikroszkóp a SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján és a PTE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán működik.

Kulcsszavak:

dermatológia – konfokális mikroszkópia –
dermatoszkópia – szövettan

SUMMARY

Among non-invasive in vivo techniques the use of reflectance mode confocal microscopy (RCM) is the most common. In vivo RCM images are horizontal ones similar to dermatoscopy and allow tissue and cellular level analysis almost identical to routine histopathology.

In vivo RCM is recommended mainly for the examination of clinically and dermatoscopically equivocal lesions and it can be used to delineate-demarc tumor borders prior to surgery, to monitor the results of non-invasive therapies, and to detect recurrent tumors and to diagnose inflammatory skin diseases. In vivo confocal microscopy examination is available at the Department of Dermatology and Allergology of Albert Szent-Györgyi Health Center, University of Szeged and at the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology Medical School, University of Pécs.

Key words:

dermatology – confocal microscopy –
dermoscopy – histology

A dermatológiában használt nem invazív, in vivo vizsgáló eljárások célja a bőrelváltozások lehető legpontosabb diagnosztikája annak megítélésére, hogy melyik elváltozás eltávolítása szükséges. A ma már létező többféle nem invazív eljárás között (ultrahang, optical coherence tomography-OCT, MRI, valamint a különféle spektroszkópián alapuló módszerek – két foton, Raman, multimodális, melyekről részletesen Szalai Klára és mtsai valamint Fésüs Luca és mtsai közleményeiben olvashatnak) a reflektációs konfokális mikroszkóp (reflectance mode confocal microscopy-RCM) használata a leginkább elterjedt jelenleg a klinikai gyakorlatban. A módszer a benignus,

valamint a malignus elváltozások elkülönítésében IIA, IIB és Ib szintű evidenciákkal rendelkezik (7).

Mindenképpen törekedni kell a malignus daganatok felismerésére, és az in vivo diagnosztika segítségével csökkenthető a szükségtelen beavatkozások száma. Annak meghatározására, hogy hány elváltozást kell eltávolítani ahhoz, hogy a melanómákat is biztosan eltávolítsuk a number needed to excise / number needed to treat (NNE vagy NNT) hányadost alkalmazzuk. Ennek értékét irodalmi adatok alapján szignifikánsan csökkenti az RCM (14,6-ről 6,8-ra) illetve a dermatoszkóp és az RCM együttes használata (3,7-ről 2,9-re) (1,7-9).

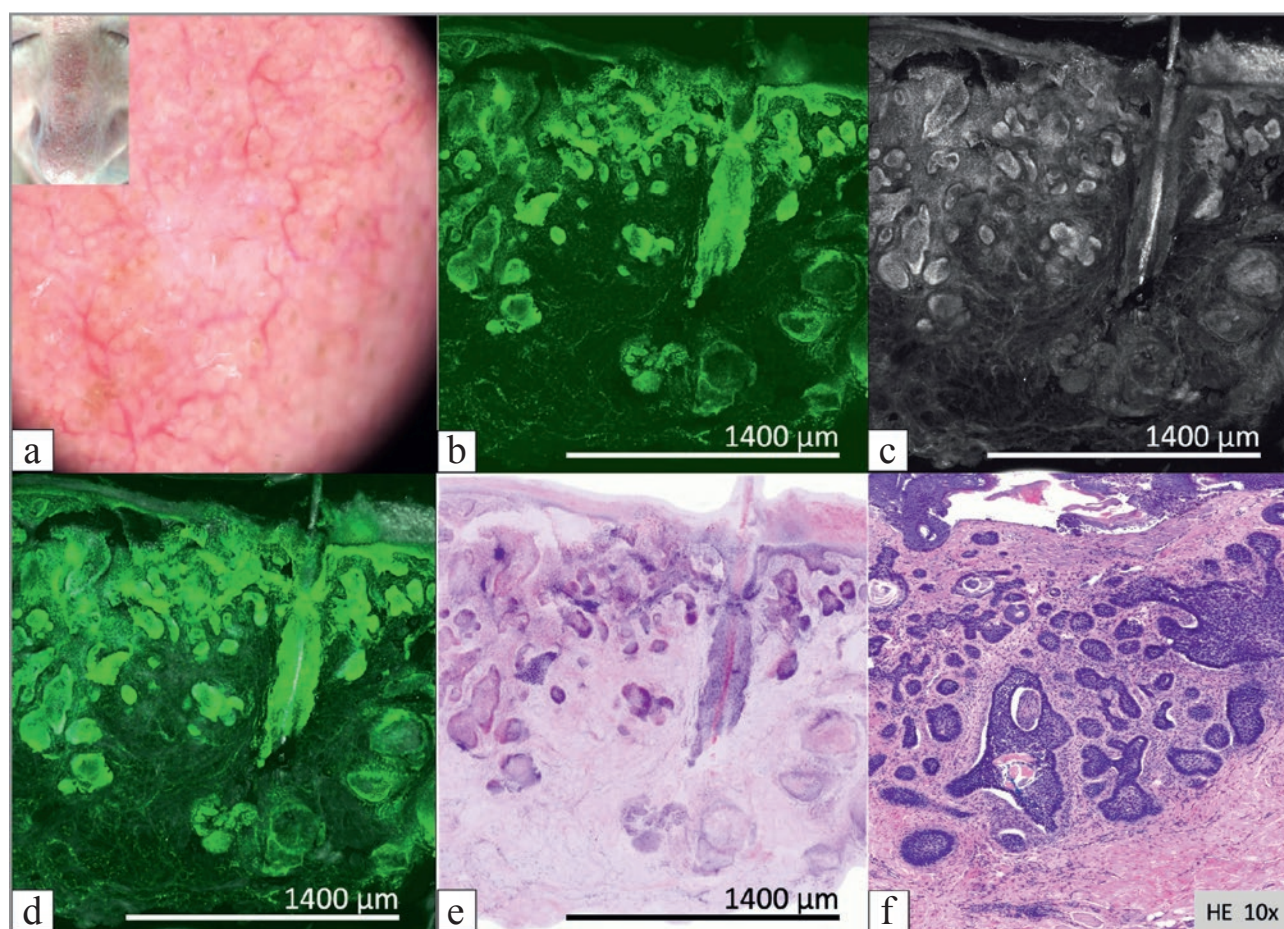
A konfokális mikroszkópia alapja, működése

A konfokális lézer szkennelő mikroszkóp elvét 1955-ben *Marvin Minsky* írta le először (3,4), de a mai formában ismert konfokális mikroszkópiát az 1990-es években *Rajadhyaksha és munkatársai* dolgozták ki (3-5,10). Az RCM infravörös közeli, alacsony energiájú, 830 nm-es dióda lézer által kibocsátott koherens, monokromatikus fényvel működik. A kibocsátott fény tükrök és lencsék segítségével egy pontra vetül a bőrben, és az innen visszavert fény egy tűszúrásnyi lyukon keresztül éri el a detektort. Az egyéb, szórt fényt kiszűri a rendszer, így csak a fókuszban lévő egy pontról visszaverődő fényt detektálja a gép, ami lehetővé teszi a részletgazdag képalkotást. Az így nyert képek szürke skálán ábrázolódnak attól függően, hogy milyenek az adott szöveti elemek törésmutatói. Ez minél magasabb, annál fényesebb lesz az adott terület. A magas törésmutatóval rendelkező melanin a legfényesebb, de szintén jól látható a keratin, a kollagén és a hemoglobin is (1, 3, 7).

Két különböző területen használható refleksiós konfokális mikroszkóp ismert. Az egyik az in vivo berendezés,

melynek segítségével a betegek bőrén lévő elváltozások valós időben vizsgálhatók, illetve az így készült felvételek rögzíthetők. Az in vivo konfokális képek a dermatoszkóphoz hasonlóan horizontális felvételek, ugyanakkor a nagy felbontásnak köszönhetően már a szövettani vizsgálathoz hasonló sejt- és szövetszintű elemzést tesznek lehetővé. Ezek a felvételek a továbbiakban részletesen elemezhetők, és róluk a mikroszkópos leíráshoz hasonló leletek készíthetők (1, 3, 6).

A másik típus az ex vivo készülék, mely a már a sebészileg eltávolított szövetek vizsgálatára szolgál. Az ilyen készülékkel a frissen eltávolított elváltozások vizsgálhatók rövid időn belül, a szövettani metszetekhez hasonlóan anélkül, hogy ez a vizsgálat a későbbi szövetfeldolgozást és festéseket, pathológiai értékelést befolyásolná. Megfelelő, rövid preparálás, festés után a kimetszett elváltozásokról refleksiós és fluorescens módban is készülnek képek, melyek digitálisan ötvözhetők. Ezt követően pedig digitális hematoxilin-eozin „festés” is készül, ami a képet a hagyományos metszetekkel teljesen összevethetővé teszi. Az ex vivo módszert a bőrgyógyászatban elsősorban



1. a, b, c, d, e, f ábra

Ex vivo konfokális mikroszkópia (VivaScope 2500M-G4):

- a: klinikai és dermatoszkópos kép;
- b: fluorescens konfokális kép;
- c: refleksiós konfokális kép;
- d: fúziós (fluoreszcens + refleksiós) konfokális kép;
- e: hematoxilin-eozin (HE) festésnek megfelelően digitálisan színezett fúziós kép;
- f: a hagyományos szövettani kép (HE) (Malvey et al. Br J Dermatol 2020) (11)

hám-daganatok (főként basalioma, laphámrák) esetében alkalmazza, a Mohs technika alternatívájaként gyors, intraoperatív diagnosztikára, a rezekciós szélek megítélésére. (1. a, b, c, d, e, f ábra) Napjainkban egyre több vizsgálat igazolja, hogy a módszer jól alkalmazható dermatofibrosarcoma protuberans, melanocyter daganatok, gyulladásos bőrbetegségek esetében is, valamint a bőrön kívül már más szervekből származó szövetminták vizsgálatára is alkalmas (11).

Az in vivo konfokális mikroszkópia

Az in vivo készülékeknek több formája ismert. 830 nm-es hullámhosszon működik a széles fejú és a kézi készülék (VivaScope® 1500 és 3000, Caliber Imaging & Diagnostics, Inc. USA), melyeket jelenleg a klinikai gyakorlatban használnak. Ezek külön-külön és kombinált formában is elérhetők.

Korábban forgalomban volt a 3 különböző hullámhosszal dolgozó (785, 658, 488 nm VivaScope® 1500 Multilaser), szintén széles fejú eszköz. Ennek 785 nm-es lézere gyakorlatilag a 830 nm-es, jelenlegi standard készülékkel összevethető képalkotásra képes (2. a, b ábra).

A SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai klinikáján 2011 óta ez a Multilaser készülék működik. Rutinszerűen 2012 óta végzünk vele vizsgálatokat, ez idő alatt mintegy ezer elváltozást vizsgáltunk, melyek döntő többsége valamilyen bőrdaganat volt.

A PTE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán szintén VivaScope® 1500 Multilaser típusú gép került beüzemelésre 2016-ban.

Minden VivaScope® 1500-as géphez tartozik egy professzionális digitális dermatoszkóp (VivaCam®), melynek képminősége a teljes HD felbontásnál jobb.



2. a, b ábra

In vivo konfokális mikroszkópok
(VivaScope® 1500 Multilaser):

a: SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
Szeged;

b: PTE Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika,
Pécs

A készülékkel az epidermistől a dermis felső részéig (papillaris dermis) terjedő terület vizsgálható, az anatómiai régiótól függően 100-200 µm-ig terjedően. A szövettani metszetekkel összevethető „vastagságú”, 2-5 µm optikai metszetek készülnek 0,5-1,0 µm-es felbontással. A széles fejú készülék 0,5x0,5 mm-es képeket készít egymás után, sakkárta szerűen, így a maximális vizsgálható látótér egy 8x8 mm-es mozaik kép (Vivablock®). Ezek a mozaik képek különböző mélységekben készíthetők. A vizsgálatkor általában 3 síkban készülnek képek: egy a stratum granulosum-stratum spinosum határán, egy a dermo-epidermális junctio (DEJ) mentén és egy a papillaris dermis szintjében. Ezen kívül a 0,5 mm-es látómezőnek megfelelően egymás alatti képek is készíthetők (Vivastack®) optikai punch biopsziát képezve (1, 3, 7, 10).

A kézi készülékkel mozaik képeket nem lehet készíteni, viszont 0,75x0,75 mm-es látótérrel rendelkezik, és ilyen területű egymás alatti részletek (Vivastack®) vizsgálhatók (1).

A konfokális mikroszkópos képek leírása, nomenklatúrája

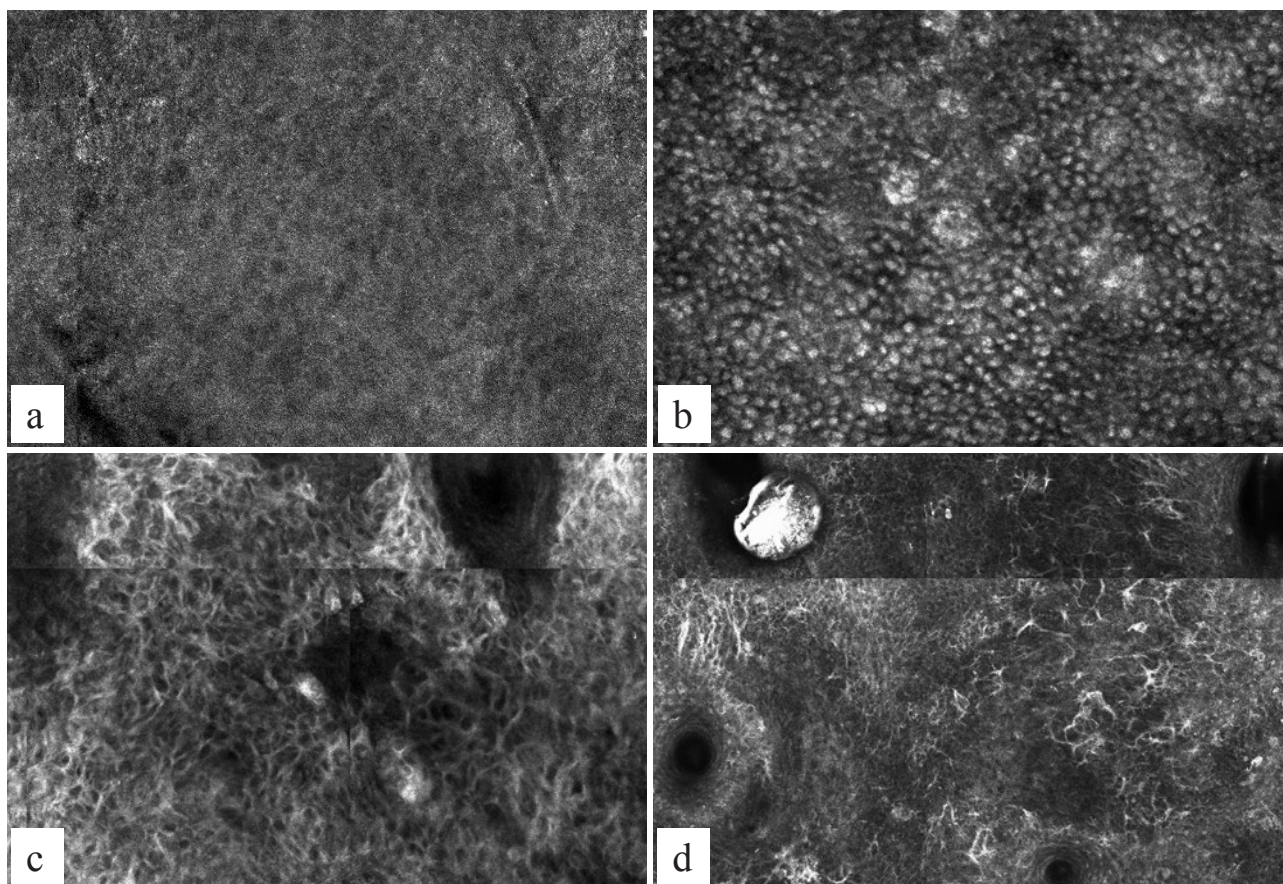
Az RCM vizsgálathoz mind a normál bőr, mind pedig a különböző melanocytás és nem melanocytás tumorok, illetve gyulladásos elváltozások leírására alkalmas nomenklatúrát és algoritmusokat használnak. Ez utóbbiak, hasonlóan a dermatoszkópos módszerekhez, egyes struktúrák meglétének vagy hiányának, illetve az ezek alapján létrehozott score-on alapulnak, és segítenek elkülöníteni a melanocytás-nem melanocytás elváltozásokat (2, 6, 7, 10).

A normál bőr és az egyes elváltozásokra jellemző konfokális mikroszkópos képek leírása a vizsgált rétegekre, struktúrákra, sejtekre jellemző megjelenés, mintázat alapján történik. Ez mind a dermatoszkópos, mint a szövettani megjelenéssel szoros korrelációt mutat, azoknak megfelelően (10).

Így a legfelső rétegben, az epidermisz superficialis területén a normál struktúra a szabályos lépesmészzerű megjelenés, ahol a hámsejtek körvonalainak megfelelően (sejthatárok, cytoplasma) figyelhető meg reflexió (világosabb rész), míg a centrális sejtmag sötét.

Ha a hámsejtekben van melanin tartalom, akkor a sejtek az erős reflexió miatt világosak lesznek, ez a szabályos utcaköszéri mintázat. Ilyen látható pl. naevusok feletti hámiban, de lehet pigmentált seborrhoeás keratosisban is. Ha a hámiban dysplasia jön létre, akkor szabálytalan alakú keratinocyták láthatók, pl. solaris keratosisban vagy laphámcarcinómában (3. a, b, c ábra). Hám- vagy melanocyter eredetű daganatoknál a hám lehet teljesen rendezetlen is, váltakozó reflexióval az esetleges melanin tartalommal összefüggésben, basaliomában pedig elongált, polarizált hámsejtkötegek jelennek meg. A hám felső részén látott kerek, polygonalis, orsó alakú vagy pleiomorph sejtek pagetoid terjedésre utalnak, ami melanómára jellemző (3. d ábra).

A következő szinten, a DEJ mentén alapvetően az ún. gyűrűs szerkezet jellemző, ami a hám- és kötőszöveti pap-



3. a, b, c, d ábra

Jellegzetes szerkezetek és eltérések az epidermisben:

a: szabályos lépesmészzerű, b: szabályos utacakőszerű,
c: szabálytalan keratinocyták, rendezetlen szerkezet, d: dendriticus pagetoid sejtek

illák harántmetszetének felel meg. (4. a, b ábra) Itt a basalis keratinocyták melanin tartalma miatt látszik világos gyűrű a hám határán, középen pedig a halványabb reflektációt mutató kollagénrostok és a sötét erek helyezkednek el a dermalis papillákban centrálisan. Ez a szerkezet azonban testtájanként változhat, pl. az arcon, főként fénykárosodott bőrön a papillaris szerkezet elsimul. Naevusokban a lentiginosus, junctionalis területen szintén gyűrűs szerkezet látszik, csak itt a magasabb melanin tartalom miatt általában világosabbak a sejtek, illetve megjelennek sejtűszkek is. Amikor a DEJ mentén elongált sejtűszkek helyezkednek el, mint pl. dysplasticus naevusokban, akkor hálózatos struktúra figyelhető meg, míg a kerekded naevussejtűszkek rögzös szerkezetet alkotnak. (4. c, d ábra) Melanoma esetén, ahogyan dermatoszkóppal és később szövettanilag is, a konfokális képeken szintén a szerkezet szabálytalanná válása vagy eltűnése és atypusos sejtek, sejtűszkek (cerebriform űszkek, vagy lapszerű struktúrák) megjelenése látszik. (5. a ábra)

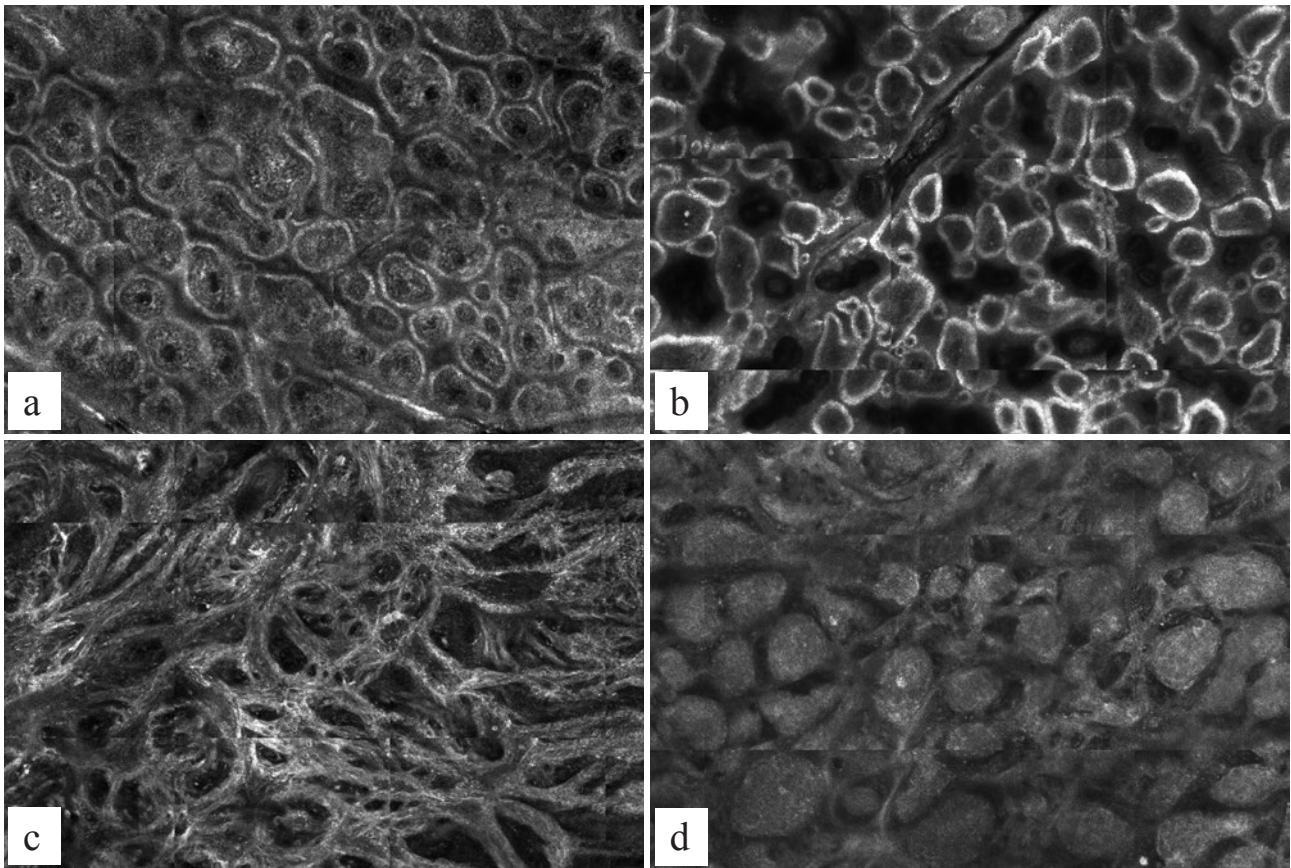
Jellegzetes megjelenést mutatnak konfokális vizsgálattal a basaliomák is: kötegszerű, nodularis struktúrák paliszád sejtekkel, valamint sötét sziluettek láthatók. Pigmentált formáknál a dendriticus melanocyták is szembeűnnek a tumoros sejtűszkekben. (5. b ábra) Szintén típusos a seborrheás keratosisok és a solaris lentigok konfokális

megjelenése. Ezekben a képletekben polycyclicus papillaris kontúrok és/vagy megnagyobbodott interpapillaris területek észlelhetők éles papillákkal (5. c, d ábra).

Végűl a legműlyebb, megítélhető rétegben a papillaris irhában a kollagén és elasticus rostok mellett az erezttség és az esetlegesen jelen lűvő gyulladásos sejtek és melanophagok láthatók. Az utóbbiak fűnyes sejtűkként vagy szeműcékként ábrázolódnak (6. a, b, c, d ábra) (10).

Esetismertetések

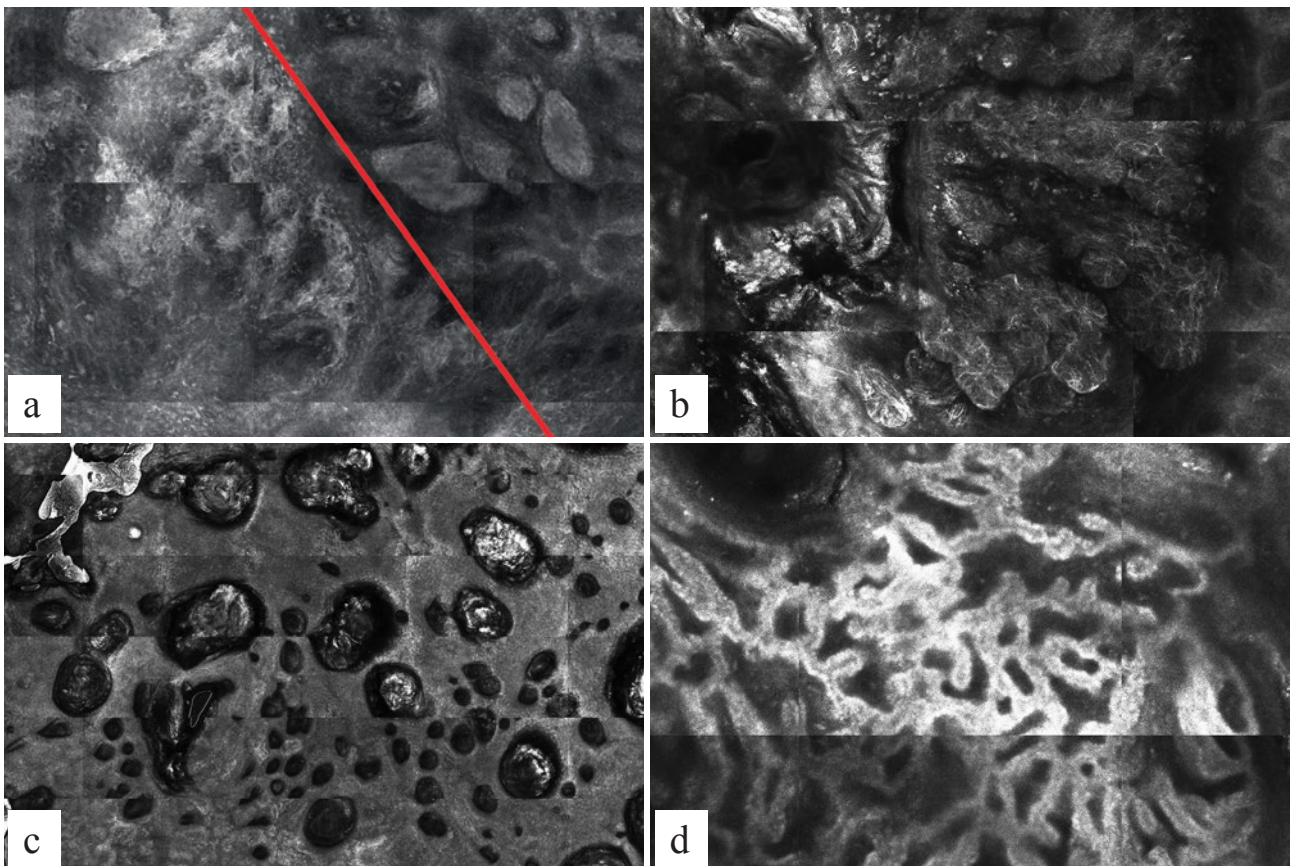
1. A 69 éves, vesetranszplantált férfibeteg mellkasáról másfél évvel korábban laphámcarcinoma eltávolítása történt. A heg mellett jelent meg egy lapos, erythemás, erezett, erodált papula, ami recidíva lehetőségét vetette fel. A konfokális mikroszkópos vizsgálat erosio mellett szabálytalan alakú keratinocytákat, rendezetlen epidermalis szerkezetet igazolt elmosódott, irreguláris papillaris kontúrokkal, számos gyulladásos sejtűl az irhában. A vizsgálat alapján az in situ carcinoma (solaris keratosis) látszott és az is felmerűlt, hogy már valódi infiltráció (laphámcarcinoma) is kialakulhatott. A papulát Plasztikai sebészetiűnkön eltávolították. Szűvettanilag a konfokális mikroszkóppal vizsgált területen az in situ carcinoma (proliferatív és bowenoid solaris keratosis) igazolódott kifejezett gyulladással, műlyre nyűlő hámcsapokkal (6. a, b, c, d ábra).



4. a, b, c, d ábra

Jellegzetes mintázatok és szerkezetek a DEJ mentén:

- a: normál bőr gyűrűs szerkezettel, éles papillaris kontúrokkal,
 b: gyűrűs szerkezet éles papillákkal lentiginosusan megnyúlt hyperpigmentált basalis hám esetén,
 c: hálózatos szerkezet, d: rögös szerkezet

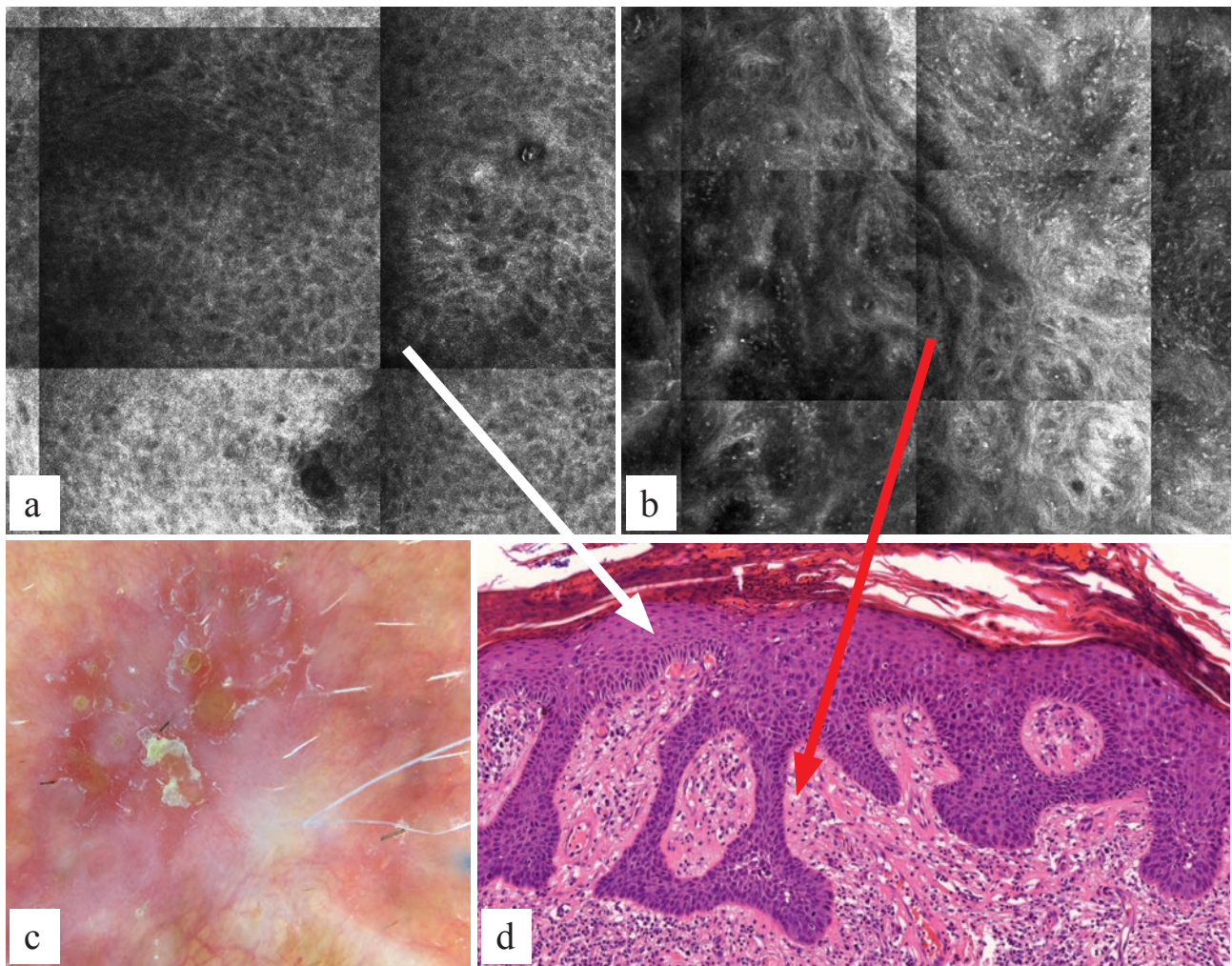


5. a, b, c, d ábra

a: Naevus talaján kialakult melanoma malignum, a szabályos és atypusos terület határa.

b: Pigmentált carcinoma basocellulare: nodularis struktúrák paliszád sejtekkel, dendriticus melanocytákkal.

c-d: Seborrhoeás keratosis/solaris lentigo: megnagyobbodott interpapillaris területek és polycyclicus papillaris kontúrok éles papillákkal.



6. a, b, c, d ábra

Konfokális képek és a megfelelő szövettani eltérések:

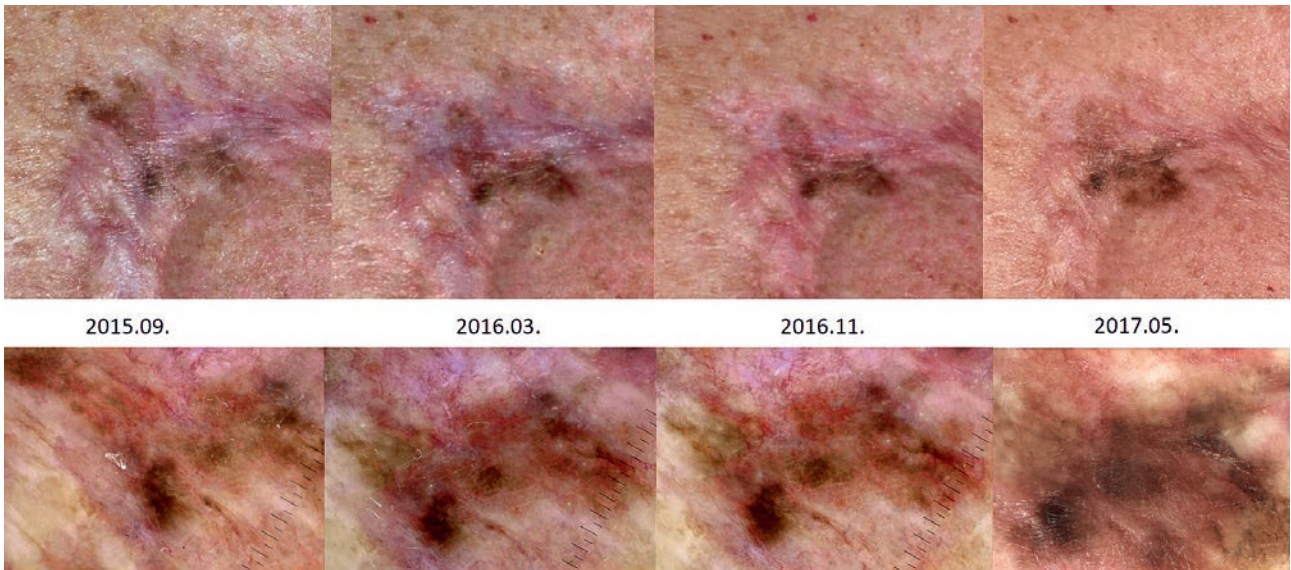
- a: szabálytalan keratinocyták az epidermisben (fehér nyíl), b: szabálytalan gyűrűs és hálózatos szerkezet, elmosódott papillaris kontúrok, atypusos sejtek, számtalan gyulladásos sejtnek megfelelő fénylő szemcse (vörös nyíl), c: dermoszkópos kép, d: a lobos solaris keratosis szövettani képe

2. A 73 éves férfibetegnél a hát területéről 2002 szeptemberében egy Breslow 0,5 mm-es szuperficialisan terjedő melanoma (SSM) került eltávolításra (pT1a). Reexcízió történt megfelelő biztonsági zónával, majd 2012 decemberben a korábbi heg alatti területéről egy melanocyter elváltozás kimetszése történt. A szövettani lelet SSM-et igazolt, Breslow 0,8 mm, ulceráció nélkül. 2015 szeptemberében ellenőrző vizsgálat során pigmentációt észleltünk a korábbi heg területén, melyből biopsziát végeztünk. Malignitás nem igazolódott. 2016-ban a pigmentáció növekedését észleltük, majd 2017-ben a dermoszkópos kép is jelentős változást mutatott és recidíva lehetőségét vetette fel (7. ábra). A konfokális mikroszkópos vizsgálat során a rendezetlen epidermalis szerkezet mellett számos nagyméretű pagetoid sejt volt jelen. A DEJ szintjének megfelelően atypusos hálózat, kiszélesedett interpapillaris térrel volt látható, egy-egy papillát *Demodex* atka töltött ki. A recidív melanoma gyanús terület excíziója megtörtént és a szövettan de novo in situ melanomát igazolt, melyben centralisan ascensio is megfigyelhető volt, kifejezett cytológiai atypiával (8. a, b ábra).

Megbeszélés

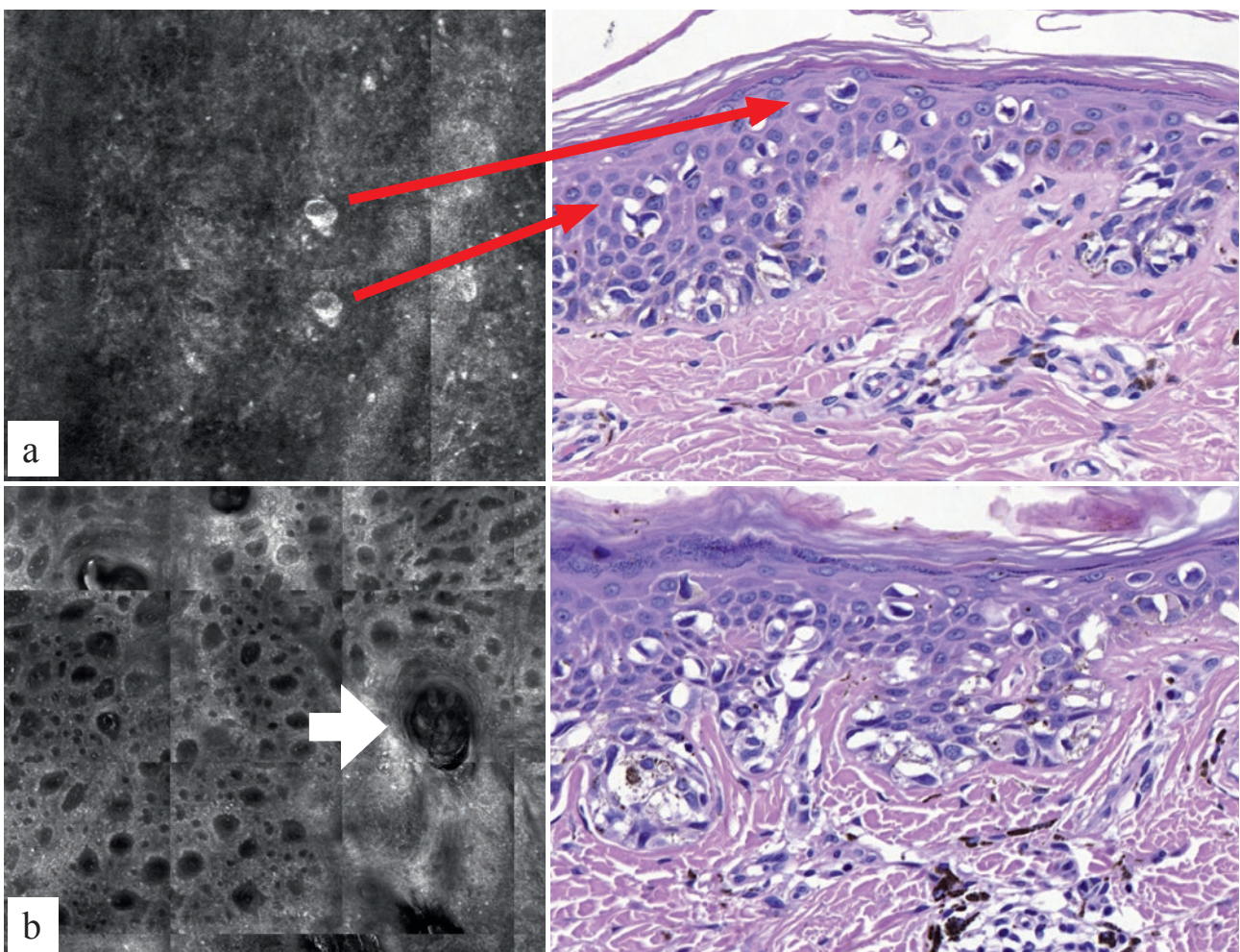
Az RCM vizsgálat fő indikációs területe a különböző bőrdaganatok in vivo diagnosztikája. Elsősorban a klinikailag és dermoszkóppal kérdéses elváltozások vizsgálata javasolt a diagnosztikus pontosság emelésére, javítására. A pusztán diagnosztikán túl azonban több lehetőség rejlik az RCM használatában. Fontos szerephez juthat műtét előtt az egyes daganatok határának kijelölésében, valamint segítségével követhetők az ablatív és nem-invazív terápiaik eredményei. Ugyancsak alkalmazható a vizsgálat rekuráló daganatok felismerésére. Az RCM vizsgálat használható még a gyulladásos bőrbetegségek diagnosztikájában is (pl. psoriasis, lupus erythematosus, kontakt dermatitis), valamint alkalmazható különböző lokális készítmények hatékonyságának megítélésére (pl. melasma) (1, 12).

Számos tanulmány (prospektív, retrospektív vizsgálatok, metaanalízisek) alapján az RCM vizsgálat szenzitivitása a melanocyter elváltozások esetében 67–100%, spe-



7. ábra

A melanocyter elváltozás klinikai és dermoszkópos képe időrendben



8. ábra

Konfokális képek és szövettani eltérések:

- a: Rendezetlen epidermalis szerkezet, számos nagyméretű pagetoid sejttel (vörös nyíl) ascensiot mutatva,
 b: DEJ-nek megfelelően atípusos hálózat, kiszélesedett interpapillaris tér, Demodex atka a papillában (fehér nyíl)

cificitása pedig 84–88%, míg a nem melanocytás léziók, főként basalioma esetében ezek 92-100% és 38-97% (1, 7). Különösen hasznos lehet a vizsgálat a kevés melanint tartalmazó elváltozások esetében.

Az RCM vizsgálat (önmagában vagy leletezéssel együtt) a világon már több helyen beavatkozási kóddal ellátott, egyes területeken finanszírozott ellátás, az USA-ban 2016 óta. A kódolás elváltozásonként történik és finanszírozása a szövettani vizsgálatokéval összemérhető (1, 6, 7).

Természetesen a RCM vizsgálatnak is vannak határai, korlátozó körülményei. A limitációk közé tartozik, hogy a bőr mélyebb rétegeiben (mintegy 200-250 µm maximális mélység) a visszavert fény elvész. Ez a mélység elegendő a legfontosabb felszínes területek (hám, DEJ, papillaris irha felső része) megítéléséhez, de az elváltozások vastagságát nem lehet pontosan megadni. Szintén korlátozza a módszert, hogy csak egy hullámhosszú endogén fényvisszaverésen alapul, ami szürke skálán látható, és nem specifikus a kiváltó mikrostruktúrára. Így nehéz, vagy nem mindig lehet elkülöníteni pl. a Langerhans sejteket a melanocytáktól vagy a melanophagokat és a gyulladásozó sejteket, vagy a melanin és a keratin által okozott reflektivitást (1, 7). A vizsgálandó léziók szempontjából a lokalizáció (pl. tenyér, talp, nem hozzáférhető terület), a nodularis jelleg, esetleg a felszínen lévő másodlagos jelenség (erosio, ulceratio, keratosis, pörk) okozhat nehézséget (1). A készülékek elterjedésének, gyakori használatának még gátat szab a magas ár, a vizsgálati idő hossza, sok országban a finanszírozás hiánya, valamint az, hogy gyakorlott személyzetet igényel a képek elkészítése, értékelése.

Összevetve azonban a vizsgálat lehetőségeit és esetleges korlátait, fontos hangsúlyozni, hogy az in vivo RCM vizsgálat megfelelően megválasztott léziók esetében, gyakorlott szakember kezében felbecsülhetetlen értékű segítséget nyújt a klinikailag nehezen megítélhető elváltozások diagnosztikájában.

IRODALOM

1. *Shahriari N., Grant-Kels J., Rabinovitz H. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy: Principles, basic terminology, clinical indications, limitations, and practical considerations. *J Am Acad Dermatol.* (2021) *84*, 1-14.
2. *Shahriari N., Grant-Kels J., Rabinovitz H. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy: Diagnostic criteria of common benign and malignant neoplasms, dermoscopic and histopathologic correlates of key confocal criteria, and diagnostic algorithms. *J Am Acad Dermatol.* (2021) *84*, 17-31.
3. *Ulrich M., Lange-Asschenfeldt S.*: In vivo confocal microscopy in dermatology: from research to clinical application. *J Biomed Opt.* (2013) *18*(6), 061212.
4. *Minsky M.*: Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning.* (1988) *10*(4), 128–138.
5. *Rajadhyaksha M., Grossman M., Esterowitz D., mtsai.*: In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. *J Invest Dermatol.* (1995) *104*(6), 946–952.
6. *Gronbeck C., Grant-Kels JM. és mtsai.*: Trends in utilization of reflectance confocal microscopy in the United States, 2017-2019. *J Am Acad Dermatol.* (2021) Article in press Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.04.104>
7. *Rajadhyaksha M., Marghoob A., Rossi A. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy of skin in vivo: from bench to bedside. *Lasers Surg Med.* (2017) *49*(1), 7–19.
8. *Pellacani G., Pepe P., Casari A. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br J Dermatol.* (2014) *171*, 1044-1051.
9. *Alarcon I., Carrera C., Palou J. és mtsai.*: Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *Br J Dermatol.* (2014) *170*, 802-808.
10. *Hofmann-Wellenhof R., Pellacani G., Malvehy J. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy for skin diseases. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; (2012)
11. *Malvehy J., Perez-Anker J., Toll A. és mtsai.*: Ex vivo confocal microscopy: revolution in fast pathology in dermatology. *Br J Dermatol.* (2020) *183*, 1011–1025.
12. *Agozzino M., Licata G., Giorgio CMR. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy assessment of the depigmenting agents complex for melasma treatment. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2020) *13*(9), 41-44.

Érkezett: 2022.04.12.

Közlésre elfogadva: 2022.05.02.