

Diagnosis Nevus Spitz

(*Diagnosis of Spitz Nevus*)

Vella,* Hari Sukanto,* Willy Sandhika**

* Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

** Departemen/Staf Medik Fungsional Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo
Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Nevus Spitz atau nevus merupakan suatu perkembangan dari *melanocytes* yang biasanya muncul pada masa kanak-kanak. **Diagnosis nevus Spitz sering menemui kesulitan karena menyerupai melanoma maligna.** **Tujuan:** Untuk membedakan gambaran klinis dan histopatologi nevus Spitz dan melanoma maligna. **Telaah Kepustakaan:** Kesamaan klinis dan histopatologi dari melanoma maligna dan Nevus Spitz sampai sekarang masih menyulitkan untuk membuat diagnosis pasti, sehingga sering terjadi *over* dan *under* diagnosis. Meskipun aspek klinis menunjukkan suatu melanoma maligna dan pemeriksaan histopatologi mengarah ke tumor melanositik, namun pemeriksaan imunohistokimia dan evolusi klinis untuk menyingkirkan diagnosis nevus Spitz harus dilakukan. **Kesimpulan:** Pemeriksaan histopatologi harus dilakukan dengan imunohistokimia untuk dapat membedakan melanoma maligna dengan nevus Spitz.

Kata kunci: nevus Spitz, melanoma maligna, histopatologi

ABSTRACT

Background: A Spitz nevus or nevus is a developed type of melanocytes that are common in childhood. Diagnosis Spitz nevus is often difficult due to its similarity with malignant melanoma. **Purpose:** To differentiate the clinical and histopathological signs between Spitz nevus and malignant melanoma. **Review:** Up to now the similar clinical and histopathological descriptions between melanoma malignant and Spitz nevus are resulting in producing accurate diagnosis resulting in *over* and *under* diagnosis. Even though the clinical aspects points to malignant melanoma and histopathological exam also direct toward melanocytary tumor, immunohistochemical inspection and clinical evaluation to remove the possibility of Spitz nevus are still needed. **Conclusion:** Histopathological and immunohistochemical examination need to be conducted to differentiate malignant melanoma with Spitz nevus.

Key words: spitz nevus, malignant melanoma, histopathology

Alat korespondensi: Vella, e-mail: vella_asnawi@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Nevus Spitz (NS) adalah suatu proliferasi melanositik jinak pertama kali diperkenalkan oleh Sophie Spitz pada tahun 1948 sebagai melanoma masa kanak-kanak, namun dapat pula timbul pada usia dewasa dengan aspek patologi khas. Walaupun demikian, terkadang NS dapat menunjukkan beberapa aspek yang sangat sulit dibedakan dengan diagnosis banding Melanoma Maligna (MM) baik melalui pemeriksaan klinis maupun histopatologi. Karakteristik histopatologi didapatkan berupa sel epiteloid dan atau *spindle* berukuran besar serta biasanya tidak ditemukan melanin.^{1,2,3}

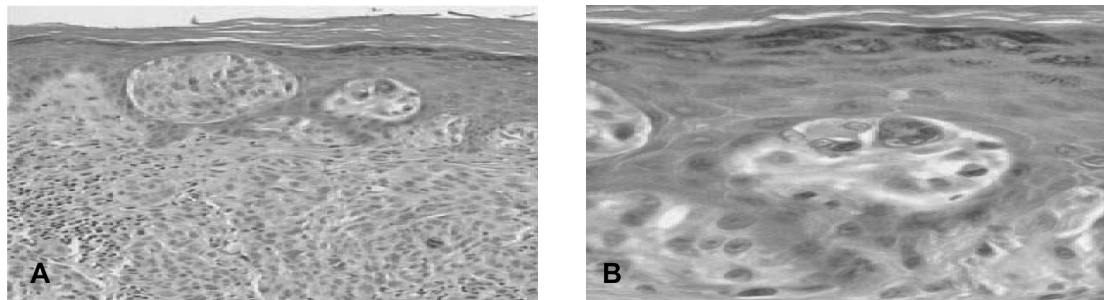
Tujuan pembuatan telaah kepustakaan ini adalah untuk memberikan gambaran histopatologi dari

NS, di mana NS dianggap sebagai varian histologi nevus. Para klinisi menyadari risiko kemungkinan terjadinya kesalahan diagnosis, sebagai contoh terjadinya kesalahan diagnosis suatu lesi keganasan akibat tampilan yang sangat menyerupai lesi jinak. Keadaan yang kompleks serta konteks yang sulit dihadapi sering kali menyebabkan *over* dan *under* diagnosis yang pada akhirnya menimbulkan suatu perdebatan diagnosis tersendiri.^{3,4,5}

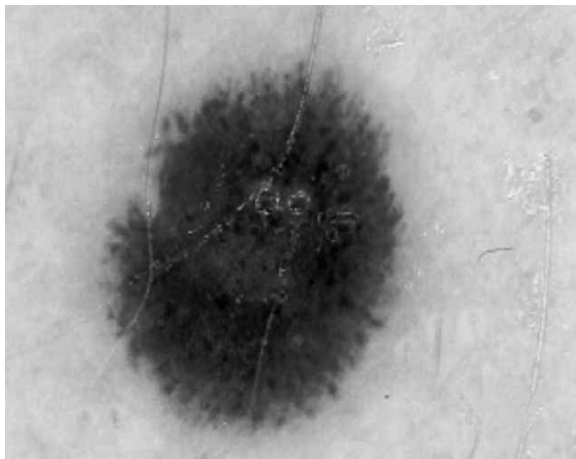
TELAH KEPUSTAKAAN

NS merupakan suatu proliferasi melanosit yang biasanya timbul pada masa kanak-kanak. Pada awalnya Sophie Spitz menjelaskan lesi tersebut dengan nama melanoma *juvenilis*. Karakteristik histopatologi

Pengarang Utama 2 SKP. Pengarang Pembantu 1 SKP
(SK PB IDI No. 318/PB/A.7/06/1990)



Gambar 1A dan 1B. Histopatologi nevus Spitz (A) dan pembesaran besar memperlihatkan komponen intraepidermal dengan perubahan *eosinophilic cytoplasmic* (badan Kamino) di beberapa sel (B).⁵



Gambar 2. Nevus Spitz yang diamati dengan dermoskopi. Tampak di bawah dermoskopi adalah *pigmented spindle* nevus mengesankan dengan pola *starburst*, dikarenakan ada komponen yang melingkari keluar dari korona yang menimbulkan pola targetoid.⁵

didapatkan berupa sel epiteloid dan atau *spindle* berukuran besar serta biasanya tidak ditemukan melanin.^{1,2,4}

Prevalensi NS tidak diketahui pada populasi umum, namun diperkirakan lebih jarang didapatkan dibandingkan dengan nevus melanositik kongenital dan didapat. Diperkirakan di Australia tingkat kejadian NS adalah sebesar 1,4 kasus per 100.000 orang, dibandingkan dengan 23,4 kasus per 100.000 orang untuk kutaneus melanoma dalam kurun waktu yang sama.^{1,3}

NS diakibatkan oleh sel-sel progenitor yang sama, yang menimbulkan *epidermal melanocytes* dan *neuromelanocytes*. Pemakaian kromosom 11p dan H-RAS serta mengaktifkan mutasi pada H-RAS pernah

dilakukan pada subset dari NS. Faktor keturunan belum pernah diteliti secara sistematis, tetapi ada sebuah laporan tentang adanya tumor ini yang muncul pada sepasang bayi kembar laki-laki. Ada spekulasi akan peranan trauma dalam histogenesis NS. Pernah dilaporkan terdapat satu kasus pada lokasi vaksinasi *Bacille Calmette-Guerin*.²

Berbagai studi molekuler genetik terkini yang mempelajari neoplasma *spitzoid* tampaknya memberikan suatu manfaat dalam diagnosis. Mutasi atau amplifikasi HRAS telah terdeteksi pada 11,8% lesi NS. Mutasi B-RAF dan N-RAS yang sering kali ditemukan pada melanoma kulit tanpa disertai kerusakan kronis akibat sinar matahari ternyata tidak ditemukan pada lesi NS dan mungkin diekspresikan pada sebagian kecil kasus melanoma *spitzoid*. Temuan tersebut menunjukkan bahwa neoplasma *spitzoid* mungkin memiliki jalur tumorigenesis berbeda dengan jalur konvensional nevi serta melanoma.¹

NS merupakan suatu papul soliter berbentuk bulat hingga oval, berdiameter sekitar 1 cm dengan permukaan halus atau keratitik/verukosa dan sering kali didapatkan berbentuk papilomatosa, meskipun pada awalnya dijelaskan sebagai suatu lesi non-pigmentasi, namun beberapa data pemeriksaan histopatologi menegaskan bahwa 71,3–92,7% NS berwarna coklat hingga hitam dan keadaan ini sangat bergantung dari jumlah melanin serta vaskularitas lesi.^{1,3,6} Tampilan klinis NS pada usia anak dijelaskan sebagai lesi kemerahan atau merah muda, tumbuh cepat dan biasanya ditemukan pada area kepala/leher atau anggota gerak (inferior). Tampilan klinis NS pigmentasi pada usia dewasa muda berupa papula berwarna coklat/hitam terutama pada tubuh atau ekstremitas inferior pada beberapa kasus dapat dijumpai juga tampilan klinis lesi transisional. Nodul berukuran besar (> 1 cm) dan atau lesi ulserasi harus

dicurigai khusus meskipun kasus tersebut didapatkan pada kelompok usia anak.¹ Mayoritas NS memiliki area predileksi pada kepala dan leher (37%), diikuti 28% pada ekstremitas inferior, 19% pada ekstremitas superior dan 6% pada tubuh.³

Tidak dapat dipungkiri bahwa beberapa tampilan histopatologi melanoma dapat menyerupai NS dalam berbagai tingkatan kemiripan. Jika ditemukan kemiripan baik pada susunan arsitektural maupun sitologi, maka pada keadaan tersebut dapat digunakan terminologi “melanoma *spitzoid*”.^{1,6,7}

Keberadaan *dysplastic nevus* yang telah sering dianggap sebagai awal terjadinya melanoma, dengan adanya *epithelial dysplasia-carcinoma*, bersamaan dengan meningkatnya risiko MM merupakan sebuah fakta. Semua orang pernah menangani pasien-pasien yang memiliki riwayat MM dan memiliki nevus tidak normal dalam jumlah besar. Baik morfologi klinis, dermatopatologi, maupun metode molekuler modern belum dapat memberi jawaban untuk masalah ini.^{8,9}

Temuan baru pada penelitian biologi molekuler memberi harapan untuk membuktikan akan adanya *sequence* nevus-melanoma dan untuk diagnosis baru yang dapat dengan jelas membedakan lesi yang secara klinis mencurigakan dari MM yang sebenarnya, tetapi karena rumitnya definisi dari *melanocytic dysplasia*, mengakibatkan perbandingan penelitian molekuler menjadi rumit.^{8,10,11,12}

Dengan adanya immunohistokimia, dan biologi molekuler dengan *Comparative Genomic Hybridization* (CGH) serta *Fluorescent In Situ Hybridization* (FISH) dapat mempertegas perbedaan patologi antara *atypical spitzoid* tumor dan *spitzoid* melanoma.^{4,9,10,13} Keterkaitan antara data histopatologi dan immunohistokimia menguatkan diagnosis akhir NS yang memiliki ketidakpastian potensi keganasan. Agar dapat membuktikan *immunophenotype* dari perkembangan sel-sel tumor dan untuk diferensial diagnosis banding dengan MM, telah dilakukan immunohistokimia marker pada bagian-bagian dari tumor yang mempergunakan antibodi untuk *melanocytary markers* (HMB45, melan A), *mesenchymal markers* (S100, Vimentin), molekul pada *cellular adhesion* (CD44), dari pertumbuhan tumor (*Cyclin D1*), dan perkembangannya (Ki67 proliferasi index).⁴

HMB45 (Human Melanosom Black 45) merupakan antigen sitoplasmik yang keberadaannya dalam sel menunjukkan adanya melanosomes secara aktif dan oleh karenanya pembedaannya adalah *melanocytary*.

Ini juga muncul dalam *fetal melanocytes* normal, tetapi tidak pada melanosit normal yang tidak aktif. Immunostaining untuk HMB45 pada *melanocytary nevus* tergantung kepada tingkat lokalisasinya di kulit. Biasanya *dysplastic nevus* mengekspresikan HMB45 baik di sel-sel *junction* seperti di sel-sel *dysplastic nevus* maupun pada superfisial dermis. Semakin parah tingkat displasia semakin terfokusnya sel-sel nervus pada bagian dalam dermis mengekspresikan HMB45. Ekspresi ini menandakan diagnosis *dysplastic* atau *atypical* NS, dan menyingkirkan diagnosis untuk MM. Jarang sekali, perkembangan yang jinak dari *melanocytary*, seperti nevus dengan *fusiform cells*, NS dan *atypical melanocytary* hiperplasia mengekspresikan HMB45. Pada MM tingkat positif sitoplasmik untuk HMB45 sangat tinggi dan sebanding dengan proporsi sel, tumor-tumor yang bisa mencapai 100%. Immunostaining untuk HMB45 dilakukan dengan fokus, heterogen, pada tingkat sel tumor, sehingga hasilnya sangat positif secara sitoplasmik baik pada tingkat kumpulan sel-sel nevus intraepidermal dan terfokus pada tingkat beberapa kelompok sel-sel tumor di dermis.⁴

CD44 merupakan protein pelekut tingkat selular yang terlihat pada level membran dan mempunyai peran di samping dalam pengaturan interaksi interselular, tetapi juga dalam migrasi sel. Juga dianggap mempunyai peran penting dalam terjadinya tumor.⁴

Cyclin D1 terlibat dalam pengaturan penyebaran dan perkembangan selular. *Super-extension*-nya pada *dysplastic nevi* dan NS ditandai dengan pola, yang dapat diperhatikan pada tingkat sel-sel nevus dari *dermo-epidermal junctional* dan agak kurang pada tingkat *papillary* dan *reticular* dermis, yang terkait dengan maturasi seluler, sedangkan pada MM pada marker ini terkespresi dengan cara yang tersebar pada tingkat sel di tumor.⁴

Analisis marker penyebaran Ki67 bertujuan untuk bisa membedakan lesi berbahaya dari yang tidak berbahaya. Sering, dalam ekspresinya *dysplastic nevi* dan juga dalam ikatannya, NS terlihat pada kurang dari 6% sel, biasanya pada tingkat *dermo-epidermal junctional*.⁴

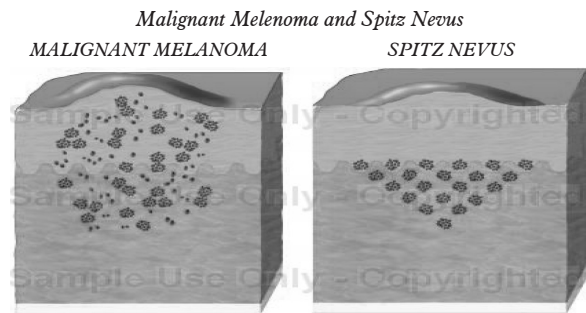
Enam pola utama dermoskopi dapat ditemukan pada NS adalah vaskuler, globuler, *starburst*, retikuler, atipikal dan homogen.^{1,2,14,15}

Diagnosis banding dari NS adalah: 1) *Nevus clark*: dengan globulus berwarna coklat biasanya berukuran lebih kecil dan terdistribusi reguler

di seluruh permukaan lesi.^{16,17,18,19} 2) *Melanoma maligna*: adalah suatu keganasan yang terjadi pada sel pembentuk pigmen kulit atau melanosit. Faktor risiko terjadinya MM adalah paparan sinar matahari, fenotip kulit, riwayat keluarga, riwayat penderita dan akan faktor genetik.^{5,20,21,22}

PEMBAHASAN

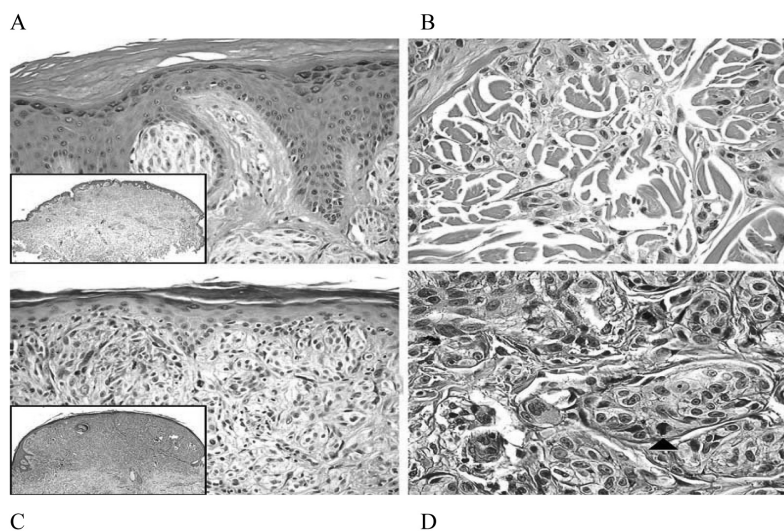
NS merupakan nevus melanositik yang meliputi tipe *junctional* (66%), *compound* (11%) dan *dermal* (18%).^{23,24,25} NS *junctional* atau *junctional* predominan merupakan suatu lesi berbentuk plak, berbatas tegas, terletak pada epidermis yang mengalami hiperplasia. Sarang-sarang memiliki ukuran, bentuk dan tersusun dalam jarak yang sama pada *junction*.^{1,26,27} NS *compound* didapatkan berupa lesi berbentuk kubah pada lapisan dermal yang terdiri atas *nests* tersusun dalam jarak reguler disertai beberapa ikatan sel. Dapat dijumpai maturitas dan mitosis fokal, namun keadaan tersebut tidak didapatkan pada tampilan atipik serta jarang pula ditemukan pada area dasar lesi. Melanosit intravaskuler dapat terdeteksi dengan mudah, namun bukan merupakan tampilan khas.^{1,18,19} NS *dermal* memiliki tampilan berupa lesi berbentuk kubah atau datar dengan karakteristik berupa desmoplasia ekstensif mengelilingi melanosit tunggal. Keseluruhan



Gambar 4. Pola penyebaran sel melanosit pada NS dan melanoma.²⁴

tampilan lesi dapat menyerupai dermatofibroma. Neoplasma nevus desmoplastik mungkin berkaitan pula dengan NS desmoplastik. Susunan lobulus melanosit pleksiformis dapat dijumpai pada NS fleksiformis. Tampilan vaskuler prominen dapat ditemukan pada NS angiomatoid.^{1,28,29}

Pada NS: sel melanosit tampak berkelompok (kohesif), tidak bersifat infiltratif ke jaringan sekitarnya (walaupun masuk ke dalam dermis) serta tidak didapatkan pada epidermis. Pada MM: sel melanosit kurang kohesif, infiltrasi ke jaringan sekitarnya (tidak ada batas yang jelas antara tumor dengan jaringan normal) serta didapatkan pada epidermis.



Gambar 3. *Nevus Spitz* (A, B) versus *spitzoid melanoma* (C, D). kedua lesi ini simetris (inset), tetapi lesi pertama terjadi hiperplasia pada epidermis (A) dan maturasi dari sel *melanocytic* (B). lesi kedua juga simetris, tetapi pada bagian lesi yang lebih dalam tampak sel-sel epitel memiliki pigmen melanin, irregular *nest* yang besar dengan inti polimorfik dan adanya mitosis (D).²⁴

Manajemen NS berdasarkan beberapa pertimbangan meliputi: 1) Melanoma masa kanak-kanak sangat jarang ditemukan. Walaupun begitu, melanoma amelanosis ternyata memiliki prevalensi lebih tinggi pada masa anak-anak dibandingkan dengan usia dewasa. Bahkan pada beberapa kasus dengan lesi berukuran besar (diameter > 1 cm) dan atau didapatkan neoplasma *spitzoid* ulserasi pada masa anak-anak disertai pula dengan temuan metastasis kelenjar getah bening sentinel. 2) Tidak didapatkan kriteria diagnosis untuk dapat membedakan NS dan melanoma melalui pemeriksaan dermoskopi. Melanoma yang menunjukkan tampilan menyerupai NS pada pemeriksaan dermoskopi ternyata tidak selalu memberikan gambaran *spitzoid* pada pemeriksaan histopatologi.

Berdasarkan beberapa pertimbangan tersebut, NS klasik atau pigmentasi yang timbul pada usia sampai dengan 12 tahun dapat didiagnosis secara mudah serta dilakukan manajemen konservatif jika didapatkan lesi berukuran relatif kecil (sampai dengan 1 cm) dan menunjukkan tampilan klinis dan dermoskopi atipik. Pada keadaan tersebut dapat dilakukan tindak lanjut terjadwal setiap 6 bulan. Jika tidak ditemukan perubahan mencolok dari warna, bentuk maupun ukuran lesi, maka protokol tindak lanjut dapat ditunda hingga didapatkan tampilan pola homogen dan prosedur tindak lanjut dapat dilakukan tiap 1 tahun sekali.^{1,20,24}

NS masa anak berukuran besar (> 1 cm), mengalami ulserasi, pertumbuhan sangat cepat atau bersifat atipikal harus dilakukan eksisi. Eksisi bedah juga direkomendasikan pada NS yang timbul pada usia dewasa tanpa memperhatikan tampilan klinis maupun dermoskopi atipik.^{1,21,22}

Semua eksisi bedah harus dilakukan dengan batas dangkal (0,1 cm). Diagnosis NS atau tumor Spitz atipik membutuhkan penanganan lebih lanjut karena lesi tersebut memberikan kecurigaan ke arah lesi melanoma.¹

Meskipun aspek klinis menunjukkan suatu MM dan pemeriksaan histopatologi mengarah ke tumor melanositik, namun perlu dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dan evolusi klinis untuk menunjang diagnosis NS. Berkaitan dengan potensi evolusi NS ke arah keganasan, maka diharapkan pentingnya anamnesis yang jelas pada pasien dengan tampilan klinis NS dan dapat dilakukan eksisi dengan memperhatikan batas keamanan onkologi. Pemeriksaan histopatologi klasik harus dilengkapi dengan pemeriksaan imunohistokimia. Pemeriksaan

tersebut sering kali menunjukkan perbedaan antara NS dan MM. Kita juga harus lebih banyak mempelajari tentang biologi molekuler, terhubung banyak hal yang masih belum dapat diterangkan, maka dengan mempelajari biologi molekuler hal-hal tersebut mungkin akan terungkap.

Pemeriksaan histopatologi harus dilakukan dengan immuno histokimia untuk dapat membedakan melanoma maligna dan nevus Spitz.

KEPUSTAKAAN

1. Soyer HP, Argenziano G, Hofmann R, Johr R. Color atlas of melanocytic lesion of the skin. New York: McGraw-Hill; 2007.
2. Pellacani G, Lango C, Ferrara G, Cesinano A. Spitz nevi: in vivo confocal microscopic feature, dermoscopic aspects, histopathological correlated and diagnostic significance. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 236–47.
3. Situm M, Bolanca Z, Buljan M, Thomas D, Ivancic M. Nevus spitz everlasting diagnostic difficulties. Coll Antropol 2008; 32: 171–6.
4. Stanescu L, Papuscu CF, Georgusce I, Angelina I, Calin G. Spitz nevus with on uncertain malignant potential. Romanian J of Morphol and Embryol 2009; 50(2): 275–82.
5. Grichnic JM, Rhodes AR, Sober AJ. Benign neoplasias and hyperplasias of melanocytes. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Faller A, Leffell D, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1153–6.
6. Hunter J, Savin J, Dahl M. Clinical Dermatology. 3rd ed. New York: Blackwell Science Ltd; 2002.
7. Grant-Kels JM. Dermatology: Color Atlas of Dermatopathology. New York: McGraw-Hill; 2007.
8. Dorji T, Cavazza A, Nappi O. Spitz nevus of the tongue with pseudoepitheliomatous hyperplasia. The Am J of Surgical Pathology 2002; 26(6): 774–7.
9. Bastian BC, Wesselmann U, Pinkel D, LeBoit PE. Molecular cytogenetic analysis of Spitz nevi shows clear differences to melanoma. J Invest Dermatol 1999; 113: 1065–9.
10. Roesch A, Burgdorf W, Stolz W, Landthaler M, Votz T. Dermatoscopy of "dysplastic nevi": A beacon in diagnostic darkness 1 Eur J Dermatol 2006; 16(5): 479–93.
11. Forno PD, A. Fletcher, Pringle JH, Saldanha GS. Understanding spitzoid tumors: new insight from molecular pathology. British J of Dermatol 2008; 158: 4–14.
12. Murakami M, Wada T, Kashiwagi T. Nodular malignant melanoma with spitz nevus – like pathological features finally confirmed by the pathological feature of the sentinel lymph node. J of Dermatol 2007; 34: 821–8.

13. Haevell JD, Bastian BC, leboit PE. Persistent (recurrent) Spitz nev A histopathologic, immunohistochemical, and molecular pathologic study of 22 cases. *The Am of Surg Pathol* 2002; 26(5): 654–61.
14. Massi D, Giorgi VD, Soyer HP. Histopathologic correlates of dermoscopic criteria. *Dermatol Clinic* 2001; 19: 1–12.
15. Nino M, Brunetti B, Delfino S, Brunetti B. Spitz nevus; follow-up study of 8 cases of Chilhood starbust type and proposal for management. *Dermatology* 2009: 218–51.
16. William DJ, Timothy Gb. *Andrew's Disease of the skin*. 10th ed. Canada: Saunders Elsevier; 2006.
17. Ferrara G, argenziano G, Soyer HP. The spectrum of spitz nevi. *Arch Dermatol* 2005; 141: 11.
18. Wellenhof RH, Blum A, Wolf IH, Piccalo D, Kerl H, Garbe C. Dermoscopic Classification of Atypical Melanocytic Nevi (Clark Nevi). *Arch Dermatol* 2001; 137: 1575–80.
19. Schmueckal C, Wildi G, Schafer T. Spitz nevus versus malignan melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 753–8.
20. Gurbaz Y, Muezzinoglu B. A current dilemma in histopathology: Atypical spitz tumor or spitzoid melanoma. *Pediatric Dermatol* 2002; 19: 99–102.
21. Herman C, Untung S. Etiologi dan pathogenesis kanker kulit. Dalam: Juanda A, editor. *Deteksi dini dan penatalaksanaan kanker kulit dini*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2001; h. 1–13.
22. Hantschke M, Bastian BC, Leboit PE. Consumption of the epidermis, a diagnostic criterion for the different diagnosis of melanoma and spitz nevus. *Am J Surg Pathol* 2004; 8(12).
23. Weedon D. *Skin Pathology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone. 2002.
24. Dijk M, Aben H, Hess V, klaasen A, Bloky M, Kiemeney M, Ruiter DJ. Expert review remains important in the histopathological diagnosis of cutaneus melanocytic lesions. *Histopathology* 2008; 52: 139–46.
25. Pellacani G, Cesinaro AM. In vivo assessment of melanocytic nests in nevi and melanomas by reflectance confocal microscopy. *Modern Pathology* 2005; 18: 469–74.
26. Alexandroff AB, Forno PD, A Johnnton G. Lack of significance of sentinel lymph node biopsy for the prognosis and management of the atypical spitz tumor of uncertain biologic potensial. *Expert Rev Dermatol* 2009: 215–7.
27. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wollft K, Palano MK, Suurmond TB. *Color atlas and synopsis of clinical dermatology common and serious diseases*. New York: McGraw-Hill; 1997.
28. Grawknodger. *Dermatology an illustrated colour text*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
29. Pellacani G, Cesinaro A, Seidenari. In vivo assessment of melanocytic nests in nevi and melanomas by reflectance confocal microscopy. *Modern Pathology* 2005; 18: 469–74.