



VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Reumatologijos, ortopedijos- traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika

Klinikinės medicinos institutas

Gustė Zakšauskaitė 6 kursas, 18 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Naginių falangų navikai, jų diagnostika ir chirurginis gydymas

Tumors of Nail Phalanges, Diagnosis and Surgical Treatment

Darbo vadovas asist. dr. Giedrė Stundžaitė-Baršauskienė

Klinikos vadovas prof. dr. (HP) Irena Butrimienė

Vilnius, 2025

guste.zaksauskaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA	4
1.IVADAS	6
2.DARBO METODAI.....	7
3.REZULTATAI	8
3.1 Navikų klasifikacija	8
3.2 Piktybiniai navikai (Epidemiologija, Etiologija, Klinika, Diferencinė diagnostika ir Diagnostika).....	9
3.2.1 Nagų melanoma	9
3.2.2 Plokščiakūstelinė karcinoma.....	13
3.2.3 Bovenio liga	16
3.2.4 Bazinių ląstelių karcinoma.....	19
3.3 Nepiktybiniai navikai (Epidemiologija, Etiologija, Klinika, Diferencinė diagnostika ir Diagnostika).....	23
3.3.1 Glomus navikas.....	23
3.3.2 Keratoakantoma	26
3.3.4 Fibrokeratoma	30
3.3.4 Onichomatricoma	33
3.3.5 Koeneno navikai	37
3.4 Nagų navikų gydymo metodai	41
3.4.1 Chirurginis gydymas	42
3.4.2 Sisteminis gydymas	42
3.4.3 Lokalus gydymas	43
3.4.4 Destrukciniai gydymo metodai	44
4.REZULTATŲ APIBENDRINIMAS	45
5.IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS.....	46
6.LITERATŪROS SĄRAŠAS	48
7.PRIEDAI	56

SANTRUMPOS

ALA - 5-aminolevulino rūgštis

ALM - akralinė lentigininė melanoma

Ber-EP4 – (angl. Ber-EP4 antibody) epitelines ląsteles atpažįstantis imunohistocheminis žymuo

BRAF - (angl. B-Raf proto-oncogene) serino-treonino kinazė

CD34 – (angl. Cluster differentiation 34) kraujagyslių endotelio ir mezenchiminių ląstelių žymuo

CDK4 - (angl. cyclin-dependent kinase 4) ciklinų priklausoma kinazė 4

CCND1 - (angl. cyclin D1) D1 ciklinas

DNR - deoksiribonukleorūgštis

GLMN - (angl. glomulin) glomulino genas

KIT - (angl. KIT proto-oncogene) tirozino kinazės receptoriaus

Ki-67 – proliferacijos žymuo, rodantis ląstelių dalijimosi aktyvumą

KT - kompiuterinė tomografija

MRT - magnetinio rezonanso tomografija

mTOR - (angl. mechanistic target of rapamycin) ląstelių augimo reguliatorius

NF1 - (angl. neurofibromin 1) neurofibrominas 1

NRAS - (angl. neuroblastoma RAS viral oncogene homolog) neuroblastomos RAS virusinis onkogenas

NPK - nagų plokščiąstelinė karcinoma

S-100 - (angl. S-100 protein) nervinio audinio, melanocitų ir kitų ląstelių žymuo

SMA – (angl. smooth muscle actin) lygiųjų raumenų aktinas, mezenchiminių ląstelių žymuo

TERT - (angl. telomerase reverse transcriptase) telomerazės atvirkštinė transkriptazė

TLR-7 – (angl. toll-like receptor 7) įgimto imuniteto receptoriaus, dalyvaujantis virusų atpažinime

TSC - (angl. tuberous sclerosis complex) tuberozinė sklerozė

TSC1 ir TSC2 (angl. tuberous sclerosis complex) baltymai, reguliuojantys ląstelių augimą

UV - ultravioletinė spinduliuotė

SANTRAUKA

Įvadas: Naginė falanga - tai distalinė piršto dalis, kurią sudaro kaulas, minkštieji audiniai ir nagas, būtini nagų struktūrinei atramai ir funkcijai. Nagą sudarantys raginė plokštelė, matrica ir nago guolis, atlieka apsauginę ir estetinę funkcijas. Naginių falangų navikai yra reti, tačiau jų diagnostika ir gydymas kelia iššūkių. Piktybiniai navikai, tokie kaip ponaginė melanoma, plokščiakūstelinė ir bazinių ląstelių karcinomos, pasižymi invazyvumu ir recidyvo rizika, o nepiktybiniai dariniai, tokie kaip glomus navikas, fibrokeratoma ar onichomatricoma, gali sukelti nagų deformacijas bei skausmą. Šių patologijų diagnostika dažnai reikalauja multidisciplininio požiūrio, todėl sisteminė naujausių tyrimų apžvalga yra būtina siekiant optimizuoti diagnostikos ir gydymo standartus.

Tyrimo tikslas: Šio darbo tikslas - nustatyti naginių falangų navikų paplitimo, diagnostikos ir gydymo ypatumus, remiantis naujausiais literatūros duomenimis.

Metodai: Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed ir Medline duomenų bazines, siekiant surinkti duomenis apie naginių falangų navikų paplitimą, etiologiją, kliniką, diferencinę diagnostiką bei gydymo metodus. Į apžvalgą įtraukti 63 straipsniai, publikuoti nuo 2014 iki 2025 metų anglų ar lietuvių kalbomis, nagrinėjantys tik žmonių naginių falangų navikus.

Rezultatai: Naginių falangų navikai skirstomi į piktybinius ir nepiktybinius. Dažniausi piktybiniai navikai - ponaginė melanoma, plokščiakūstelinė ir bazinių ląstelių karcinomos, pasižyminčios invazyvumu ir metastazių rizika. Dažniausi nepiktybiniai dariniai - glomus navikas, fibrokeratoma, onichomatricoma, Koeneno navikai - jie gali sukelti funkcinis sutrikimus ir estetinį diskomfortą. Diagnostikos metodai apima klinikinę apžiūrą, dermatoskopiją, histologinius bei vaizdinius (MRT, KT, ultragarso) tyrimus. Gydymo strategijos priklauso nuo naviko tipo: chirurginė ekscizija išlieka pagrindiniu gydymo būdu piktybiniams navikams, tuo tarpu nepiktybiniai navikai gali būti gydomi destruktiniais ar minimaliai invaziniais metodais. Piktybinių navikų atvejais gali būti taikoma sisteminė terapija - chemoterapija, imunoterapija ar tikslinė terapija.

Išvados: Naginių falangų navikų diagnostika išlieka sudėtinga dėl jų retumo ir nespecifinių simptomų. Ankstyva diagnostika, paremta dermatoskopija ir histologiniais tyrimais, yra būtina norint sumažinti mirtingumą nuo piktybinių nagų navikų. Chirurginis gydymas išlieka pagrindiniu gydymo metodu, tačiau kompleksinė, individualizuota terapija gali pagerinti ilgalaikės paciento prognozes. Tolimesni moksliniai tyrimai turėtų būti skirti diagnostinių algoritmų optimizavimui ir naujų terapinių strategijų vystymui.

Raktiniai žodžiai: naginių falangų navikai, ponaginė melanoma, plokščialąstelinė karcinoma, naginių navikų diagnostika, chirurginis gydymas, nepiktybiniai nagų navikai.

ABSTRACT

Introduction: The nail phalanx is the distal part of the finger, consisting of bone, soft tissues and nail apparatus, which are necessary for the structural support and function of the nail. The nail plate, matrix and nail bed, which make up the nail apparatus, perform protective and aesthetic functions. Tumors of the nail phalanx are rare, but their diagnosis and treatment pose challenges. Malignant tumors, such as subungual melanoma, squamous cell and basal cell carcinomas, are characterized by high invasiveness and risk of recurrence, while benign formations, such as glomus tumor, fibrokeratoma or onychomatricoma, can cause nail deformation and pain. The diagnosis of these pathologies often requires a multidisciplinary approach, therefore a systematic review of the latest research is necessary in order to optimize diagnostic and treatment standards.

Purpose of the study: The purpose of this study is to determine the prevalence, diagnosis and treatment characteristics of nail phalanx tumors, based on the latest literature data.

Methods: A literature review was conducted using PubMed and Medline databases to collect reliable data on the prevalence, etiology, clinical presentation, differential diagnosis, and treatment methods of nail phalangeal tumors. The review included 63 articles published from 2014 to 2025 in English or Lithuanian, examining only human nail phalanx tumors.

Results: Nail phalanx tumors are divided into malignant and non-malignant. The most common malignant tumors are subungual melanoma, squamous cell and basal cell carcinomas, which are characterized by invasiveness and risk of metastasis. The most common benign formations are glomus tumor, fibrokeratoma, onychomatricoma, Koenen's tumors - they can cause functional disorders and aesthetic discomfort. Diagnostic methods include clinical examination, dermoscopy, histology analysis, and imaging (MRI, CT, ultrasound). Treatment strategies depend on the type of tumor: surgical excision remains the main treatment for malignant tumors, while benign tumors can be treated with destructive or minimally invasive methods. In cases of malignant tumors, systemic therapy - chemotherapy, immunotherapy or targeted therapy - can be applied.

Conclusions: Diagnosis of nail phalanx tumors remains difficult due to their rarity and non-specificity of symptoms. Early diagnosis, based on dermoscopy and histology, is necessary to reduce mortality from malignant nail tumors. Surgical treatment remains the main treatment method, but complex, individualized therapy may improve the long-term prognosis of the patient.

Further scientific research should be aimed at optimizing diagnostic algorithms and developing new therapeutic strategies.

Keywords: nail phalanx tumors, subungual melanoma, squamous cell carcinoma, nail tumor diagnostics, surgical treatment, benign nail tumors

1. ĮVADAS

Žmogaus rankos ir kojos atlieka daugybę sudėtingų funkcijų, kurios yra būtinos kasdieniam gyvenimui. Galūnės leidžia atlikti judesius: suimti ir manipuluoti daiktais, taip pat pajusti jų formą, temperatūrą, paviršiaus struktūrą, vibraciją. Jutimai yra ypač svarbūs, nes net praradus kitas juses, pavyzdžiui, kai prarandamas regėjimas, aklieji geba orientuotis aplinkoje ir skaityti Brailio raštą vien pasikliaudami lytėjimu. Šių sudėtingų funkcijų įgyvendinimui itin svarbi kiekviena, net ir smulkiausia galūnių dalis. Viena iš tokių struktūrų yra naginė falanga - distalinė piršto dalis, kurią sudaro kaulas, gausiai įnervuoti minkštieji audiniai ir nagas. Naginė falanga sudaro tvirtą atramą nagui, suteikia jam stabilumo ir padeda atlaikyti mechaninį poveikį (1). Nagą sudaro raginė plokštelė, matrica ir nago guolis - jis ne tik apsaugo minkštuosius audinius, taip pat atlieka ir estetinę funkciją. Naginėse falangose gausu receptorių - atsakingų už lytėjimą, temperatūros pojūčius, taip pat naginių falangų vaidmuo svarbus smulkiojoje motorikoje. Dėl šių priežasčių įvairūs patologiniai procesai, įskaitant navikus, gali sukelti struktūrinius pokyčius, skausmą, jutimų bei funkcijos sutrikimus ir turėti reikšmingą poveikį paciento gyvenimo kokybei bei kasdienei veiklai.

Naginių falangų navikai yra santykinai reti, todėl jų diagnostika ir gydymas yra sudėtingi. Pasaulinė statistika rodo, kad tam tikri piktybiniai navikai, tokie kaip ponaginė melanoma sudaro nuo 0,7 iki 3,5 proc. visų melanomos atvejų, tačiau ponaginės melanomos mirtingumas yra neproporcingai didesnis palyginti su jos paplitimu (1). Nagų melanoma dažnai diagnozuojama vėlyvose stadijose, dėl to pacientų prognozė būna prasta, o mirtingumo rodikliai išlieka aukšti. Remiantis literatūros duomenimis, penkerių metų išgyvenamumas gali svyruoti nuo 16 proc. iki 87 proc., tai priklauso nuo ligos stadijos diagnozavimo metu (2). Ankstyvoje I stadijoje penkių metų išgyvenamumas siekia apie 97 proc., tačiau IV stadijoje sumažėja iki 15 - 20 proc. (3). Lietuvoje, kaip ir daugelyje kitų šalių, tikslių epidemiologinių duomenų apie naginių falangų navikus trūksta, nes jie dažnai įtraukiami į bendrą melanomos arba kitų odos navikų, pavyzdžiui, plokščialąstelinės ar bazinių ląstelių karcinomos statistiką, o tai apsunkina realų navikų paplitimo ir mirtingumo vertinimą (4).

Naginių falangų navikai sudaro mišrią patologijų grupę, kurioje išskiriami tiek piktybiniai, tiek nepiktybiniai navikai. Dažniausiai nustatomi piktybiniai navikai, tokie kaip subungualinė melanoma, plokščiakūtinė karcinoma, bazinių ląstelių karcinoma ir Bovenio liga, pasižymi agresyvia eiga, invazyvumu ir rizika recidyvuoti (2,5). Dėl šių savybių jie reikalauja ankstyvos diagnostikos ir radikalaus gydymo, siekiant sumažinti recidyvo riziką bei pagerinti paciento prognozę. Tuo tarpu dažniausiai pasitaikantys nepiktybiniai nagų navikai, tokie kaip glomus navikas, keratoakantoma, fibrokeratoma, onichomatricoma ir Koeneno navikai, neturi polinkio piktybėti, tačiau gali sukelti skausmą, nagų deformacijas ir estetinius defektus (6,7).

Dažnai naginių falangų navikai diagnozuojami vėlai, nes jų simptomai imituoja kitas daug dažnesnes nagų ligas, tokias kaip grybelinės infekcijos ar trauminiai pažeidimai, dėl to daugelis pacientų kreipiasi į gydytojus vėlai, tai apsunkina gydymą ir blogina ligos prognozę (8). Šių ligų diagnostikai svarbus multidisciplininis bendradarbiavimas - įtraukiant dermatologus, onkologus, patologus bei plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos specialistus. Dėl navikų retumo klinikinė praktika dažnai remiasi individualia gydytojo patirtimi, o ne aiškiais algoritmais ar rekomendacijomis. Todėl labai svarbu sistemingai peržiūrėti ir apibendrinti naujausius mokslinius duomenis, siekiant optimizuoti diagnostikos ir gydymo standartus.

Darbo tikslas - nustatyti naginių falangų navikų paplitimo, diagnostikos ir gydymo ypatumus, remiantis naujausiais literatūros duomenimis.

Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti dažniausiai pasitaikančių naginių falangų navikų klinikinius simptomus.
2. Išnagrinėti naginių falangų navikų diagnostikos metodus.
3. Išanalizuoti naginių falangų navikų gydymo strategijas.
4. Įvertinti esamus mokslinių tyrimų trūkumus bei potencialias tolesnių studijų kryptis.

2. DARBO METODAI

Literatūros analizės paieškos metodai buvo parengti siekiant surinkti aktualius ir patikimus duomenis apie įvairius nagų, nago plokštelės ir falangų navikus. Straipsnių paieška buvo atlikta naudojant PubMed ir Medline duomenų bazines, kurios yra vienos iš pagrindinių biomedicininės literatūros šaltinių. Paieškai buvo naudojami tiksliniai raktažodžiai, apimantys skirtingus nagų navikų tipus: nagų melanoma, plokščiakūtinė karcinoma, bazinių ląstelių karcinoma, Bovenio liga, glomus navikas, keratoakantoma, fibrokeratoma, onichomatricoma ir Koeneno navikai. Buvo

siekiama surinkti duomenis apie kiekvieno iš navikų paplitimą ir epidemiologiją, etiologiją ir rizikos veiksnius, klinikinę išraišką bei diferencinę diagnostiką. Paieškai PubMed ir Medline duomenų bazėse buvo naudojama ši struktūrizuota paieškos eilutė: ("subungual" OR "nail") AND ("melanoma" OR "squamous cell carcinoma" OR "basal cell carcinoma" OR "Bowen's disease" OR "glomus tumor" OR "keratoacanthoma" OR "fibrokeratoma" OR "onychomatricoma" OR "Koenen tumor") AND ("epidemiology" OR "etiology" OR "clinical presentation" OR "differential diagnosis").

Straipsnių atranka buvo vykdoma remiantis įtraukimo ir atmetimo kriterijais. Į analizę įtraukti tik tie tyrimai, kurie buvo publikuoti per pastaruosius 10 metų (nuo 2014 m.), taip užtikrinant naujausią ir aktualiausią informaciją. Į analizę buvo įtraukti tik straipsniai, publikuoti anglų arba lietuvių kalbomis, kad būtų išvengta vertimo netikslumų. Taip pat atrinkti straipsniai, kuriuose buvo nagrinėjami tik žmonių tyrimai, taip atmetant duomenis iš gyvūnų ar eksperimentinių laboratorinių modelių. Į analizę įtraukti tik straipsniai, kuriuose pateikiamas pilnas publikacijos tekstas, nes prieiga tik prie santraukos riboja galimybę išsamiai įvertinti duomenis ir metodologiją.

Pritaikius atrankos kriterijus duomenų bazėse rasta 70 publikacijų. Išnagrinėjus jų santraukas ir pavadinimus, literatūros apžvalgai atrinkti 63 su nagrinėjama darbo tema susiję straipsniai.

3. REZULTATAI

3.1 Nagų navikų klasifikacija

Naginėse falangose gali išsivystyti įvairios kilmės navikai, kurie skiriasi savo histologine struktūra, klinikine eiga ir diagnostikos ypatumais. Jie klasifikuojami dviem pagrindiniais būdais: pagal audinių kilmę arba pagal naviko piktybiškumą.

Pagal kilmę naginių falangų navikai skirstomi į epitelinius, mezenchiminius, neurogeninius ir kraujagyslių navikus. Toks skirstymas yra svarbus tiek diagnostikai, tiek tolesniam stebėjimui, nes skirtingos kilmės navikai pasižymi specifine histologine struktūra, skirtingu augimo pobūdžiu ir klinikiniais požymiais (9).

Epiteliniai naginių falangų navikai išsivysto iš nago aparato epitelio struktūrų, tokių kaip nago matrica, nago guolis ir aplinkinių nago minkštųjų audinių (3). Šios kilmės navikai gali būti tiek nepiktybiniai, tiek piktybiniai. Jie pasireiškia nagų deformacijomis, išaugomis ar spalvos pokyčiais ir dėl to gali būti painiojami su kitomis nagų patologijomis, tokiomis kaip grybelinės infekcijos ar trauminiai pažeidimai. Epiteliniai navikai gali sukelti vietinę destruktiją, deformuodami nago plokštelę arba pažeisdami aplinkinius audinius (2).

Mezenchiminiai navikai atsiranda iš jungiamojo audinio - kaulo, kremzlės, raumens ar odos priedų. Šie navikai gali būti įvairių formų ir dydžių, pasireikšti tiek paviršiniuose, tiek gilesniuose nagų aparato sluoksniuose (9). Jie vystosi iš atraminių audinių, dėl to gali būti tvirti, elastingi ar sukaulėja, priklausimai nuo jų kilmės (fibrozinės, riebalinės ar kaulinės) (10). Mezenchiminiai dariniai gali augti lėtai ir nesukelti reikšmingų simptomų, tačiau tam tikrais atvejais gali deformuoti nago plokštelę ar sukelti skausmą dėl mechaninio spaudimo.

Neurogeniniai navikai kyla iš nervinio audinio arba nervų dangalų ir dažniausiai pasireiškia skausmingais, jautriais iškilimais (11). Dėl didelės naginės falangos inervacijos, net ir maži neurogeniniai navikai gali sukelti diskomfortą ir jutimo sutrikimus (12). Šie navikai yra retesni nei epiteliniai ar mezenchiminiai, tačiau jų diagnostika yra itin svarbi, nes jie gali imituoti kitus skausmingus nagų aparato sutrikimus, tokius kaip traumos ar uždegiminės būklės, pavyzdžiui, paronichija ar herpetinė infekcija.

Kraujagyslių navikai vystosi iš kraujagyslių endotelio ir gali būti nepiktybiniai arba piktybiniai. Jiems būdinga išreikšta vaskuliarizacija, todėl šie dariniai būna raudonos, purpurinės arba melsvos spalvos. Šie navikai dėl tankaus kraujagyslių tinklo yra labai jautrūs - net menkiausias sužeidimas gali sukelti kraujavimą, ypač jei jie yra ties nago kraštu arba po nago plokštele (13).

Kitas pagrindinis klasifikavimo būdas yra pagal piktybiškumą, skiriant navikus į nepiktybinius ir piktybinius.

Nepiktybiniai navikai dažniausiai pasižymi lėtu augimu, aiškiomis ribomis ir nesugeba infiltruoti aplinkinių audinių ar metastazuoti (9). Jie gali deformuoti nagą ar sukelti diskomfortą, tačiau paprastai nekelia grėsmės sveikatai. Histologiškai jie yra gerai diferencijuoti ir nepasižymi agresyviu augimu (10).

Piktybiniai navikai pasižymi agresyviu augimu, gebėjimu peraugti aplinkinius audinius ir potencialiu metastazavimu. Jie gali sukelti reikšmingus nagų deformacinius pokyčius bei skausmą. Piktybiniai navikai pasižymi netaisyklinga struktūra ir dideliu ląstelių proliferaciniu aktyvumu, kas leidžia jiems plisti į gilesnius sluoksnius ir aplinkinius audinius (2,9).

Tiek skirtingos kilmės, tiek skirtingo piktybiškumo navikai reikalauja individualaus požiūrio diagnostikoje ir gydyme, todėl jų diferenciacija yra svarbus žingsnis užtikrinant optimalų pacientų gydymą ir ligos prognozę (14).

3.2 Piktybiniai nagų navikai

3.2.1 Nagų melanoma

Paplitimas ir epidemiologiniai duomenys

Nagų melanoma yra reta, tačiau agresyvi piktybinė odos vėžio forma, sudaranti apie 0,7 - 3,5 proc. visų melanomos atvejų pasaulyje (2). Ji dažniausiai pasitaiko vyresnio amžiaus pacientams – nuo 55 iki 70 metų, rečiau gali pasireikšti ir jaunesniems asmenims (15). Epidemiologiniai duomenys rodo, kad nagų melanoma sudaro iki 1,4 proc. visų melanomos atvejų Kaukazo rasės pacientams, tačiau tarp juodaodžių ir Azijos kilmės pacientų ji sudaro net 15 - 30 proc. visų melanomos atvejų, tai rodo galimus genetinius ir aplinkos veiksnių skirtumus (2,16). Histologiškai nagų melanoma priklauso epiteliniams navikams, ji išsivysto iš nago guolio melanocitų - epitelio kilmės ląstelių, atsakingų už pigmento gamybą. Daugiau nei 70 proc. nagų melanomų priklauso akralinės lentiginės melanomos (ALM) tipui, o dauguma jų lokalizuojasi ponaginėje srityje. ALM dažniausiai aptinkama paduose, delnuose ir naguose (2). Šis potipis pasižymi lėtu horizontaliu augimu ankstyvosiose stadijose, tačiau ilgainiui gali išsivystyti į invazinę melanomą, didinančią metastazių riziką (17).

Etiologija ir rizikos veiksniai

Skirtingai nuo kitų melanomos tipų, nagų melanoma retai siejama su ultravioletinės (UV) spinduliuotės poveikiu, nes nagų plokštelė veikia kaip natūralus filtras, sumažinantis tiesioginį saulės spindulių poveikį melanocitams. Literatūros duomenimis pagrindiniai rizikos veiksniai yra lėtinė trauma, mechaninis spaudimas (pvz., ankšti batai ar ilgalaikis nagų traumavimas) ir genetiniai veiksniai (16).

Nagų melanomos, priklausančios epitelinių navikų grupei, dažnai pasižymi genetinių mutacijų visuma, kuri skiriasi nuo kitų melanomos formų. BRAF mutacijos, kurios būdingos UV spindulių sukeltai melanomai, nagų melanomoje yra retesnės. Vietoj to, dažniausiai pasitaiko KIT, NF1 ir TERT promotorinių sričių mutacijos, kurios padidina naviko agresyvumą ir metastazavimo potencialą (18). KIT mutacijos randamos iki 30 proc. akralinės melanomos atvejų, o NF1 mutacijos būdingos navikams, kurie pasižymi agresyvesne klinicine eiga (18). Šios mutacijos lemia padidėjusią ląstelių proliferaciją ir slopina įprastus ląstelių žūties (apoptozės) mechanizmus. Taip pat aptinkami CCND1 ir CDK4 genų amplifikacijos pokyčiai, kurie gali sutrikdyti normalų ląstelių dalijimosi procesą - ląstelės pradeda nekontroliuojamai daugintis ir navikas greičiau progresuoja. (18,19).

Klinika

Nagų melanoma dažnai būna diagnozuojama vėlyvose stadijose, nes jos ankstyvieji požymiai sunkiai atskiriami nuo kitų daug dažnesnių nagų pažeidimų, tokių kaip kraujosruvos po nagais, lėtinės traumos, grybelinės infekcijos (onichomikozė), pigmentinės juostelės (melanonychia striata) ar net įaugęs nagas.

Dažniausi klinikiniai požymiai (1 pav.):

- Longitudinė melanonichija - pigmentuota linija nago plokštelėje, kuri laikui bėgant plečiasi (2).
- Hutchinson'o fenomenas - pigmentacija, išplitusi į aplinkinę odą, yra reikšmingas piktybiškumo rodiklis (2).
- Spalvos pokyčiai - juodos, rudos, mėlynos ar pilkos spalvos atspalviai (2,20).
- Asimetriškas pigmentacijos pasiskirstymas (2).
- Nago plokštelės deformacija ar destrukcija (19,20).
- Opėjimas ar kraujavimas vėlyvose stadijose (19).
- Kai kuriais atvejais nagų melanoma gali būti amelanotinė, todėl ją gali būti sunku atpažinti dėl nespecifinių simptomų (17).



1 pav. Ponaginė melanoma. Gydytojo D.Stundžio nuotrauka.

Diferencinė diagnostika

Nagų melanoma turi būti diferencijuojama su onichomikoze - grybelinė infekcija, sukeliančia nagų spalvos pakitimus, šie spalvos pokyčiai neturi longitudinalinės melanonichijos ir dažniausiai pasireiškia sustorėjusia, trupančia nago plokšte. Trauminė hematoma, taip pat gali būti panaši į melanomą, ji priešingai nei melanoma su laiku išnyksta, nekeičia formos. Pigmentuotos bakterinės infekcijos,

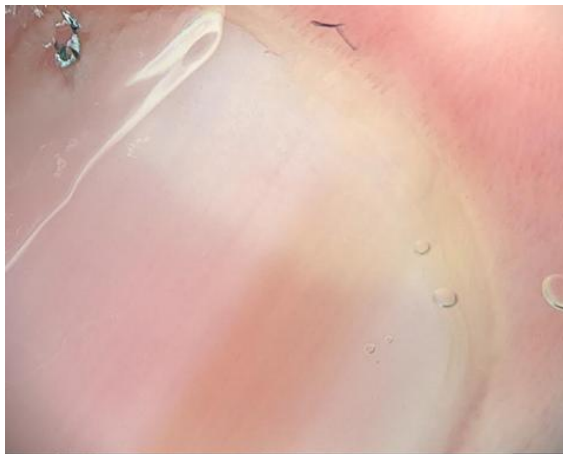
pavyzdžiui, *Pseudomonas aeruginosa*, gali sukelti žalią ar juodą pigmentaciją, tačiau šis spalvos pokytis būna išplitęs ir paprastai nesusijęs su nago matrica. Nagų pigmentacija gali būti susijusi su sisteminėmis ligomis, tokiomis kaip Peutz-Jeghers sindromas ar Addisono liga, jos sukelia difuzinę, simetrišką pigmentacijos pokytį ne tik naguose, bet ir gleivinėse ar odoje (15). Nagų melanomą taip pat svarbu diferencijuoti su kitais nagų navikais, pavyzdžiui plokščialąsteline karcinoma arba Bovenio liga, nes šiems navikams gali būti būdinga nago erozija arba plokštelės destrukcija.

Diagnostika

Diagnozuojant nagų melanomą svarbu atsižvelgti į klinikinius požymius ir atlikti kitus tyrimus padedančius ją identifikuoti:

1. Dermatoskopiniai požymiai (2 pav.)

- Nelygūs pigmentiniai dryžiai - dermatoskopijoje piktybiniams pažeidimams būdinga skirtingo storio ir spalvos juostelių vaizdas (21).
- Granuliuotas pigmento pasiskirstymas - kai melanocitai yra netvarkingai išplitę, pigmento pasiskirstymas atrodo chaotiškas, kas rodo melanomos ląstelių proliferaciją (22).



2 pav. Ponaginė melanoma, dermatoskopija. Gydytojo D.Stundžio nuotrauka.

2. Histologiniai kriterijai

- Melanocitų atipija - netaisyklingos formos melanocitai, didelis branduolio ir citoplazmos santykis, chaotiškas išsidėstymas (10).

- Mitotinis aktyvumas - didelis besidalijančių ląstelių skaičius rodo greitą naviko augimą ir padeda atskirti melanomą nuo gerybinių melanocitinių pažeidimų (10,20).
- BRAF, NRAS, KIT mutacijos - molekuliniai tyrimai gali padėti diferencijuoti melanomos potipius ir numatyti gydymo atsaką (23).

3. Vaizdiniai metodai

- MRT ar ultragarsas gali padėti įvertinti naviko gylį ir galimą kaulinę destruktiją (24).

3.2.2 Plokščialąstelinė karcinoma

Paplitimas ir epidemiologiniai duomenys

Nagų plokščialąstelinė karcinoma (NPK) yra antras pagal dažnumą piktybinis nagų navikas po melanomos, sudarantis apie 0,1- 2 proc. visų plokščialąstelinės karcinomos atvejų (25). Ji dažniau diagnozuojama vyrams nei moterims. Literatūros duomenimis didžiausias sergamumas stebimas nuo 50 iki 70 amžiaus pacientams. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad 60 - 80 proc. atvejų nustatoma vyresniems nei 50 metų pacientams, retais atvejais liga pasireiškia jaunesniems asmenims, ypač tiems, kurie serga imunosupresinėmis ligomis (26). Plokščialąstelinė karcinoma yra dažnesnė asmenims su tamsesne odos pigmentacija (Fitzpatrick IV - VI odos tipai), tai siejama su skirtingais aplinkos ir genetiniais veiksniais (27). Plokščialąstelinė karcinoma priskiriama epitelinių navikų grupei, nes ji kyla iš nago guolio arba aplink nagą esančios srities keratinocitų. Šis piktybinis epitelinis navikas pasižymi invaziniu augimu ir metastazavimu, ypač jei liga diagnozuojama vėlyvoje stadijoje (28).

Etiologija ir rizikos veiksniai

Nagų plokščialąstelinės karcinomos etiologija yra daugialypė ir apima tiek aplinkos, tiek genetinius veiksnius. Vienas svarbiausių rizikos faktorių yra ultravioletinė spinduliuotė, nors nagai natūraliai yra apsaugoti nuo tiesioginės saulės ekspozicijos, ilgalaikis UV poveikis, ypač rankų, gali skatinti piktybinę keratinocitų transformaciją. Lėtinė mechaninė trauma, dažni smūgiai ar spaudimas naginėms falangoms sukelia nuolatinį regeneracinį atsaką, kuris taip pat gali skatinti navikinį augimą (29). Ilgalaikis kontaktas su toksinėmis cheminėmis medžiagomis, tokiomis kaip arsenas ar pramoniniai kancerogenai, taip pat siejami su padidėjusia NPK rizika (25). Kitas reikšmingas veiksnys yra žmogaus papilomos virusas (ŽPV), ypač didelės rizikos jo potipiai, tokie kaip ŽPV-16 ir ŽPV-18, kurie gali sukelti ląstelių displaziją ir transformaciją į piktybinį naviką (26). NPK dažniau nustatoma pacientams, su imunosupresinėmis būklėmis, įskaitant organų transplantacijos

recipientus ir pacientus, sergančius lėtinėmis autoimuninėmis ligomis, nes jų sumažėjęs imuninės sistemos aktyvumas neleidžia efektyviai naikinti mutavusių ląstelių (25). Genetiniai veiksniai taip pat gali turėti įtakos NPK vystymuisi, ypač jei šeimoje kas nors sirgo odos vėžiu.

Klinika

Dažniausi klinikiniai požymiai (3 pav.):

- Lėtiniai nago plokštelės pakitimai - sustorėjimas, deformacija, pigmentacijos pokyčiai ar kraujosruvos (25).
- Nuolatinės opos ar erozijos - ilgai negyjantys pažeidimai, linkę kraujuoti (30).
- Granuliuotas, nelygus paviršius - dažnai atrodo kaip hiperkeratozinis ar karpinis darinys (31).
- Augimas aplink nagą - navikas gali plisti į aplinkinius minkštuosius audinius, infiltruoti kaulą ir sukelti skausmą (30,32).



3 pav. Plokščialąstelinė karcinoma nage (30).

Diferencinė diagnostika

Dėl nespecifinės klinikinės raiškos NPK turi būti diferencijuojama nuo kitų nagų patologijų. Dažniausiai ji painiojama su onichomikoze, kuri sukelia nago plokštelės sustorėjimą ir spalvos pokyčius, tačiau histologiškai nepasižymi invaziniu augimu. Paprastoji karpa (*verruca vulgaris*) gali imituoti hiperkeratozinį, karpinį augimą, tačiau ji neinvazuoja į gilesnius audinius. Taip pat NPK gali būti supainiota su lėtinėmis nagų traumomis ar hematomomis, kurios ilgainiui regresuoja, priešingai nei piktybiniai navikai. Reikėtų atskirti ir Bovenio ligą - intraepiderminį plokščialąstelinės

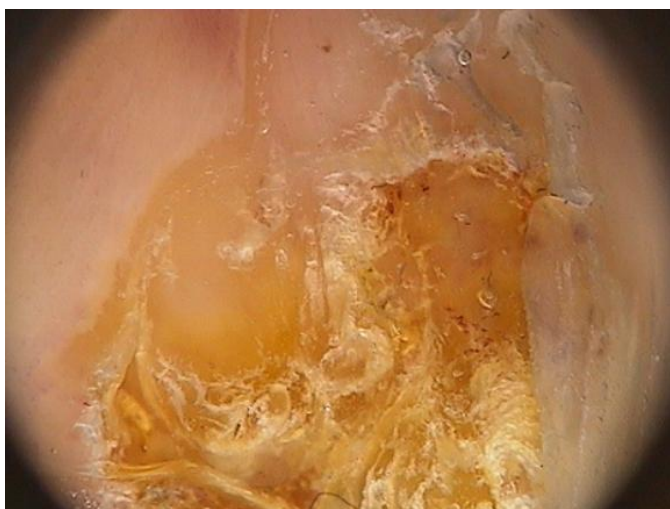
karcinomos pirmtaką, kuris pasireiškia ilgai negyjančiomis nago deformacijomis. Be to, pigmentuota NPK gali būti klaidingai diagnozuojama kaip subungualinė melanoma, todėl tiksliam diferenciniam ištyrimui reikia atlikti histologinį ištyrimą (25,27).

Diagnostika

Įvertinus klinikinius simptomus svarbu panaudoti ir kitus tyrimo metodus:

1. Dermatoskopiniai požymiai (4 pav.)

- Opėjimas ir hiperkeratozė - plokštelastelinė karcinoma dažnai pasireiškia kaip ilgai negyjanti opa su sustorėjusia ragine danga (30).
- Nelygi paviršiaus struktūra - dermatoskopijoje matomos netaisyklingos baltos plokštelės su erozijomis (31).
- Netipinės kraujagyslės - matomos susuktos ar plėviškos kraujagyslės, rodančios angiogenezę (33).



4 pav. Plokščialastelinė karcinoma nage, dermatoskopija (30).

2. Histologiniai kriterijai

- Netvarkingas keratinocitų augimas - NPK ląstelės linkusios formuoti gūbrius ir skverbtis gilyn į dermą (31).
- Periferinių ląstelių palisadinis išsidėstymas - tai tvarkingas ląstelių išsidėstymas naviko pakraščiuose, padedantis diferencijuoti NPK nuo Bovenio ligos (32).

- ŽPV testai - kai kurie NPK atvejai yra susiję su ŽPV infekcija, todėl gali būti atliekami virusologiniai tyrimai (26).

3.2.3 Bovenio liga

Paplitimas ir epidemiologiniai duomenys

Nagų Bovenio liga yra *in situ* plokščiakūstelinė karcinoma, pažeidžianti nagus ir galinti progresuoti į invazinę plokščiakūstelinę karcinomą, jei nebus laiku diagnozuota ir gydoma. Literatūros duomenimis ši liga sudaro mažiau nei 5 proc. visų Bovenio ligos atvejų ir dažniausiai pasireiškia vyresniems nei 60 metų pacientams (34). Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad vyrai serga dažniau nei moterys ir ligos rizika didėja su amžiumi. Dėl nespecifinių simptomų ir retumo, nagų Bovenio liga dažnai diagnozuojama pavėluotai, o tai gali lemti didesnę invazinės plokščiakūstelinės karcinomos išsivystymo riziką (35).

Etiologija ir rizikos veiksniai

Nagų Bovenio ligos vystymuisi įtaką daro įvairūs egzogeniniai ir endogeniniai veiksniai. Didelės rizikos žmogaus papilomos viruso potipiai, ypač ŽPV-16 ir ŽPV-18, yra susiję su piktybinės transformacijos procesais nagų epitelyje, nes jie gali sukelti DNR pažeidimus ir skatinti nekontroliuojamą ląstelių proliferaciją (36). Kitas svarbus veiksnys - ilgalaikis ultravioletinės spinduliuotės poveikis, kuris gali skatinti kancerogenezę, ypač pacientams, kurių rankos yra nuolat veikiamos saulės. Literatūros duomenimis imunosupresija yra reikšmingas rizikos veiksnys - pacientai, kuriems atlikta organų transplantacija ar sergantys lėtinėmis imunodeficitinėmis ligomis, turi didesnę Bovenio ligos išsivystymo riziką (34). Taip pat cheminiai kancerogenai, tokie kaip arsenas, yra siejami su ląstelių mutacijomis ir piktybine transformacija (37).

Klinika

Dažniausi klinikiniai požymiai (5 pav.):

- Ilgai neišnykstančios eriteminės plokštelės ar pleiskanojančios plokštumos ant odos aplink nagą ar po nagu (34).
- Nago deformacijos - plokštelė gali sustorėti, atsiskirti nuo guolio arba deformuotis.
- Hiperkeratoziniai ar karpų pavidalo pažeidimai (35).
- Lėtinis opėjimas ar periodiškasis kraujavimas, kas gali rodyti progresuojantį piktybinį procesą (34).

- Pigmentacija - kai kuriais atvejais gali pasireikšti netolygi rusvos ar juodos spalvos pigmentacija, klaidingai primenanti subungualinę melanomą (38).



5 pav. Bovenio liga po nago plokštele (39).

Diferencinė diagnostika

Dėl savo klinikinių požymių nagų Bovenio liga gali būti lengvai supainiojama su kitomis nagų patologijomis, todėl diferencinė diagnostika yra būtina. Viena iš svarbiausių diferencijuotinų ligų yra plokščiialąstelinė karcinoma, kuri dažniausiai auga greitai, ardo nagų audinius ir gali išplisti į limfmazgius ar kitus organus (36). Pigmentuotos Bovenio ligos formos gali imituoti ponaginę melanomą, kuri dažniausiai pasireiškia kaip netaisyklingos formos, tamsiai pigmentuotas darinys su juostomis ar dėmėmis nago plokštelėje (2). Bovenio liga gali būti supainiojama, yra lėtinė onichomikozė - grybelinė infekcija, sukelianti nagų sustorėjimą, spalvos pokyčius ir atsiskyrimą nuo guolio (8). Psoriazė ar lėtinė egzema taip pat gali sukelti lėtines pleiskanojančias eritemines plokšteles, kurios gali būti klaidingai interpretuojamos kaip Bovenio liga (38).

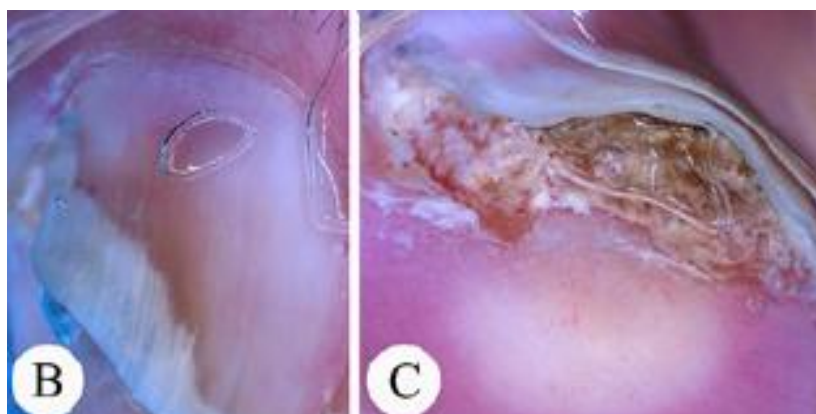
Diagnostika

1. Dermatoskopiniai požymiai

- Rožinis-baltas fonas su paviršiniu pleiskanojimu - šis požymis aprašytas kaip dažniausias ir būdingiausias naguose lokalizuotai Bowenio ligai. Jis dažniausiai išreiškiamas kaip difuziškai išplitęs, blyškiai rožinis arba balkšvas fonas su smulkiu paviršiniu pleiskanojimu nago plokštelėje arba aplinkinėje srityje. Šis vaizdas atspindi epidermio displaziją bei paviršinę hiperkeratozę (40,41).
- Glomerulinės ir taškinės kraujagyslės - apie 50 proc. atvejų dermatoskopiškai stebimos taškinės, o apie 38 proc. - glomerulinės (kilpinės) kraujagyslių struktūros. Pastarosios

laikomos gana specifinėmis in situ plokščialąstelinei karcinomai ir atspindi augančių navikinių ląstelių neoangiogenezę (40).

- Leukoksantonichija su polichromija - pigmentinių ar nepigmentinių Boweno ligos formų metu gali būti stebimi nago spalvos pakitimai. Nago plokštelėje gali būti išilginių balkšvų ar gelsvų dryžių (leukoksantonichija), kraujosruvų, ar net pigmentacijos zonų, turinčių kelias spalvas (polichromija) - juodą, rudą, pilką, raudoną. Tokie vaizdai ypač dažni, kai pažeidžiama nago matrica arba guolis (40,41).
- Homogeniška pigmentacija be kraujagyslių struktūrų - retais atvejais pigmentuota Boweno ligos forma gali pasireikšti kaip homogeniškas juodos ar rudos spalvos plotas be kraujagyslinių darinių. Tokia dermatoskopinė išraiška gali būti klaidingai interpretuojama kaip subungualinė melanoma (41).
- Ponaginė hiperkeratozė ir onicholizė - dalis atvejų pasižymi nago plokštelės atšokimu nuo guolio ir ryškia ponagine hiperkeratoze, dažnai lokalizuota viename nago kvadrante, kartais su pigmentacijos elementais (40,41).



6 pav. Bovenio liga po nago plokšte, dermatoskopija (39).

2. Histologiniai kriterijai

Histologinė biopsija yra aukso standartas, leidžiantis diferencijuoti Bovenio ligą nuo ankstyvos NPK formos:

- Pilna epidermio displazija be bazinės membranos pažeidimo, displastiniai keratinocitai išsidėstę be stratifikacijos - svarbus Bovenio ligos kriterijus, diferencijuojantis ją nuo invazinės NPK (30).
- Viso epidermio storio keratinocitų atipija - ląstelės pasižymi padidėjusiais, hiperchrominiais branduoliais, netipiniu mitoziniu aktyvumu ir netvarkingas jų išsidėstymas (35).
- Parakeratozė dažnai išreikšta paviršinėje epidermio dalyje (41).

- Akantozė - epidermio sustorėjimas su netaisyklingu retų eilių išsidėstymu (40).
 - Dermoje gali būti nežymus limfocitinis infiltratas, tačiau invazija į dermą neaptinkama (tai išskiria nuo invazinės plokščiakąstelinės karcinomos) (41).
3. Vaizdiniai metodai
- MRT ar ultragarsas gali būti taikomas atmetant invaziją į gilesnius audinius, atskiriant nuo plokščiakąstelinės karcinomos nage (24).

3.2.4 Bazinių ląstelių karcinoma

Paplitimas ir epidemiologiniai duomenys

Literatūros duomenimis nagų bazinių ląstelių karcinoma yra itin reta, sudaranti mažiau nei 1 proc. visų odos bazinių ląstelių karcinomos atvejų (15). Nagų bazinių ląstelių karcinoma dažniausiai diagnozuojama vyresniems nei 50 metų pacientams, dažniau randama tiems, kieno rankos ir nagai ilgą laiką buvo veikiami ultravioletinės spinduliuotės ar cheminių medžiagų (42). Bazinių ląstelių karcinoma kyla iš epidermio bazinio sluoksnio ląstelių, pagal histologiją ji priskiriama epitelinių navikų grupei. Šie navikai dažniausiai pasižymi lėtu augimu ir rečiau metastazuoja. Tai iš esmės skiria juos nuo epitelinių melanocitinės kilmės navikų, tokių kaip nagų melanoma, kuri pasižymi agresyvia eiga ir metastazavimu (2,42).

Etiologija ir rizikos veiksniai

Nagų bazinių ląstelių karcinomos vystymuisi įtaką daro tiek aplinkos, tiek genetiniai veiksniai. Vienas svarbiausių išorinių kancerogeninių veiksnių yra ultravioletinė spinduliuotė - ilgalaikis natūralios saulės ar dirbtinių UV šaltinių (pvz., soliariumų) poveikis gali sukelti kumuliacinius deoksiribonukleorūgšties (DNR) pažeidimus, kurie skatina navikinę transformaciją. Šis ryšys yra ypač ryškus asmenims, turintiems didelį profesinį ar rekreacinį fotooksidacinį krūvį (8). Kitas reikšmingas rizikos veiksnys - lėtinė trauma, kuri gali būti susijusi su pasikartojančiais mechaniniais nagų aparato pažeidimais, cheminių medžiagų (pvz., tirpiklių, valiklių) poveikiu ar užsitęsusiomis infekcijomis. Tokie lėtiniai dirgikliai gali skatinti nuolatinį uždegimą, epitelinių ląstelių proliferaciją bei padidina onkogeninių mutacijų tikimybę. Ne mažiau svarbūs yra genetiniai veiksniai. Pacientams, sergantiems Gorlin - Goltz sindromu (dar vadinamu nevoidiniu bazinių ląstelių karcinomos sindromu), nustatomas genetinis polinkis vystyti daugybinėms bazinių ląstelių karcinomos formoms, įskaitant ir lokalizaciją naguose. Šis sindromas susijęs su PTCH1 geno mutacija, kuri trikdo ląstelių augimo ir diferenciacijos reguliaciją (31).

Klinika

Nagų bazinių ląstelių karcinoma dažnai pasireiškia nespecifiniais simptomais, todėl ji neretai diagnozuojama pavėluotai.

Dažniausi klinikiniai požymiai (7 pav.):

- Lėtai augantis odos spalvos ar rausvas mazgas nago plokštelės srityje - dažniausiai lokalizuotas zonoje aplink nagą. Mazgas gali būti lengvai nepastebimas, ypač jei jo spalva nesiskiria nuo aplinkinės odos (42).
- Opėjimas ar kraujavimas - tai vienas iš požymių dėl galimo piktybino proceso. Tokie simptomai dažnai klaidingai vertinami kaip traumos ar infekcijos (31).
- Nagų deformacija, distrofija ar plokštelės atsiskyrimas nuo guolio (onicholizė) - dažnai išsivysto progresuojant navikui, kai pažeidžiama nago matrica arba guolis (41).
- Plinta į aplinkinius minkštuosius audinius ar net kaulą, gali sukelti skausmą, minkštųjų audinių patinimą ar net distalinės falangos destruktiją pažengusiais atvejais (31).



7 pav. Bazinių ląstelių karcinoma nage (43).

Diferencinė diagnostika

Dėl nespecifinių klinikinių požymių nagų bazinių ląstelių karcinoma gali būti klaidingai diagnozuojama kaip kitos nagų ligos. Plokščialąstelinė karcinoma yra viena iš pagrindinių diferencinių diagnozių, nes abi patologijos gali sukelti nago pažeidimus ir destruktinius procesus.

Bazinių ląstelių karcinoma būdinga lėtesnė progresija ir mažesnė metastazių tikimybė (36). Kitas svarbus aspektas - diferencijavimas nuo nagų melanomos, ypač kai bazinių ląstelių karcinoma turi pigmentacijos pakitimo požymių. Histologinis tyrimas yra būtinas norint atskirti šias patologijas (17). Nagų bazinių ląstelių karcinoma kartais klaidingai palaikoma onichomikoze, nes lėtiniai nagų pakitimai gali būti nespecifiniai ir imituoti grybelines infekcijas (8). Taip pat ilgai negyjančios opos ar nago deformacijos gali būti siejamos su lėtiniu mechaniniu poveikiu, tačiau histologiniai tyrimai leidžia patvirtinti piktybinę etiologiją.

Diagnostika

Įvertinus naviko kliniką toliau svarbu atlikti kitus diagnostinius tyrimus:

1. Dermatoskopiniai požymiai (8 pav.)

- Nestruktūruotas, rausvas ar balkšvas fonas, dažnai su telangiektazijomis. Šis požymis ypač būdingas paviršinėms arba išplitusioms bazinėms karcinomoms, kur nėra ryškių pigmentinių darinių (44).
- Šakotos kraujagyslės - vienas svarbiausių klasikinės bazinių ląstelių karcinomos dermatoskopinių požymių. Šios kraujagyslės dažnai būna stambios, šakotos, išsidėsčiusios netaisyklingai, dažnai centrinėje naviko dalyje. Nors jos retai stebimos kai navikas po nago plokšte, gali būti matomos odoje aplink nagą ar per onicholizės plotus (45).
- Blizgantys balti dryžiai (angl. shiny white streaks / crystalline structures), matomi poliarizuotoje dermatoskopijoje, atspindi kolageno sankaupas naviko stromoje (22).
- Pigmentuotuose navikuose - dėmėta pigmentacija, mėlynos-pilkos globulės, lapų formos struktūros ar ratlankio tipo pigmentacija. Šie požymiai gali būti klaidingai interpretuojami kaip melanocitinės kilmės darinių dermatoskopiniai bruožai. Todėl esant pigmentuotam nagų pažeidimui būtina diferencijuoti nuo melanomos (42).
- Erozijs arba šašas, ypač jei nuolat atsikartoja toje pačioje vietoje, gali būti dermatoskopiškai matoma kaip nestruktūruotas gelsvai rudas plotas su hemoraginėmis ar serozinėmis medžiagomis - tai netiesioginis invazijos požymis (22).



8 pav. Bazinių ląstelių karcinoma nage, dermatoskopija (43).

2. Histologiniai kriterijai

- Bazinių ląstelių proliferacija su periferiniu palisadiniu išsidėstymu - navikinės ląstelės formuoja sankaupas arba stulpelius, kurių pakraščiuose branduoliai išsidėsto lygiagrečiai - palisadiškai. Tai vienas svarbiausių požymių, padedantis diferencijuoti bazinių ląstelių karcinomą nuo plokščialąstelinės karcinomos (22).
- Mikrocistinės ir adenoidinės struktūros - Mikrocistinė forma: smulkūs cistine dariniai dermoje, atspindintys degeneraciją. Adenoidinė forma: ląstelės formuoja liaukines struktūras primenančias sankaupas, neturinčias tikros sekrecinės funkcijos. Abi formos gali būti randamos nagų bazinių ląstelių navikuose (42).
- Mažas mitotinis aktyvumas - lyginant su plokščialąsteline karcinoma, bazinių ląstelių karcinoma pasižymi mažesniu mitotiniu aktyvumu, nedideliu branduolių pleomorfizmu ir žemu proliferacijos indeksu (pvz., Ki-67) (45).
- Retrakcijos plyšiai - plyšiai tarp navikinių ląstelių sankaupų ir stromos. Jie laikomi diagnostiniu ženklu, padedančiu atpažinti bazinių ląstelių karcinomą (44).
- Gali būti taikomi imunohistocheminiai žymenys pvz., *Ber-EP4*, kuris dažniausiai teigiamas bazinių ląstelių karcinomos atveju ir neigiamas plokščialąstelinėse karcinomose (22).

3. Vaizdiniai metodai

- Ultragarso tyrimas gali padėti įvertinti naviko plotį ir gylį bei padeda nustatyti ar pažeisti gilieji minkštieji audiniai (45).
- Įtariant peraugimą į distalinės falangos kaulą atliekamas MRT arba rentgenografija (44).

3.3 Nepiktybiniai nagų navikai

3.3.1 Glomus navikas

Paplitimas ir epidemiologiniai duomenys

Glomus navikas - reta, nepiktybinė naviko forma, kilusi iš specializuotų glomus kūnelių, atsakingų už odos termoreguliaciją. Šie navikai pasižymi unikalios histologine bei mikrovaskuliaria struktūra, dėl kurios atsiranda specifiniai klinikiniai požymiai naguose (46). Literatūros duomenimis Glomus navikai sudaro 1 - 5 proc. visų rankų navikų ir iki 10 proc. ponaginių navikų (47). Dažniausiai šie navikai diagnozuojami jaunesniems suaugusiesiems, ypač nuo 20 iki 40 metų amžiaus, o moterims jie pasireiškia dažniau nei vyrams. Histologiškai glomus navikai priskiriami kraujagyslių navikams, jie kildę iš specializuotų perivaskulinių struktūrų - glomus kūnelių, kurie reguliuoja kraujo tekėjimą per arteriovenines anastomozes, dalyvaujančias termoreguliacijoje (47). Jų kraujagyslinis pobūdis paaiškina būdingą naviko kraujotaką ir skausmingą simptomatiką dėl spaudimo aplinkinėms nervinėms struktūroms.

Etiologija ir kilmės mechanizmai

Tikslios glomus navikų atsiradimo priežastys nėra aiškios, jų formavimuisi įtaką daro sutrikęs, tai yra per didelis arba nekontroliuojamas, glomus kūnelių proliferacijos procesas. Glomus kūneliai gali pradėti nekontroliuojamai daugintis dėl genetinių mutacijų ar lokalių mikrotraumų (38). Tyrimai rodo, kad glomus navikų atsiradimas gali būti susijęs su glomulino geno (GLMN) mutacijomis, kurios lemia kraujagyslių perivaskulinio sluoksnio pokyčius ir nenormalų ląstelių proliferacijos procesą. Šios mutacijos veikia glomus kūnelių funkciją, mažindamos jų gebėjimą reguliuoti arterioveninių anastomozėlių tonusą ir skatindamos navikinį augimą. Literatūros duomenimis, genetiniai tyrimai parodė, kad paveldimos GLMN geno mutacijos, perduodamos autosominiu dominantiniu būdu, gali būti atsakingos už daugybinius glomus navikus, dažniausiai pasireiškiančius jaunesniame amžiuje (48). Moterims jie pasireiškia dažniau nei vyrams - galimai dėl skirtumų mikrovaskuliaria struktūroje (didesnio kapiliarų tankio ir jautrumo kraujagyslių išsiplėtimui), taip pat dėl hormoninio poveikio (45). Tikslūs hormoninių mechanizmų įtaka glomus navikų atsiradimui nėra aiški, kai kurie tyrimai rodo, kad estrogeno ir progesterono poveikis gali turėti svarbų vaidmenį (46).

Klinika

Dažniausi klinikiniai požymiai (9 pav.):

- Glomus navikai dažniausiai pasireiškia kaip maži, tamsiai raudoni, violetiniai arba melsvi mazgeliai, lokalizuoti ponaginėje srityje arba odoje aplink nagą (7).
- Jų būdingas simptomas - stiprus, pulsuojantis skausmas, paaštrėjantis esant šalčiui arba spaudžiant pažeistą vietą (47). Pacientai dažnai skundžiasi padidėjusiu jautrumu prisilietimui bei spontaniškai atsirandančiu skausmu be aiškios traumos (48).
- Glomus naviko sukelia nago plokštelės deformacijas, taip pat spalvos pokyčius, atrofiją ar net dalinį nago atsiskyrimą nuo guolio (49).



9 pav. Glomus tumoras naginėje falangoje. Doc. M.Minderio nuotrauka.

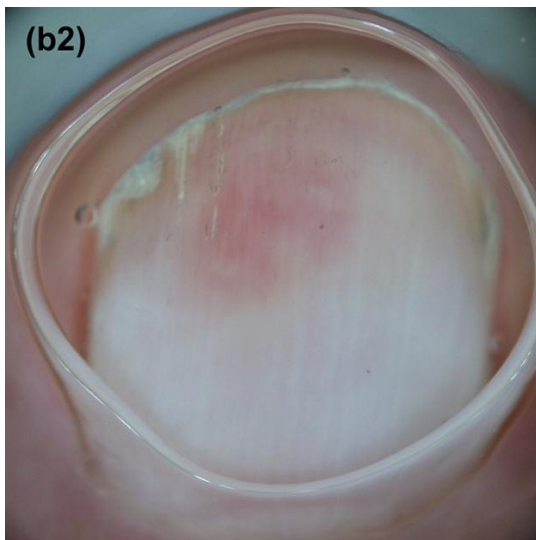
Diferencinė diagnostika

Diferencinėje diagnostikoje būtina atskirti šią ligą nuo mukoidinių cistų, kurios pasireiškia kaip minkšti, permatomi dariniai be skausmo. Ponaginė eksostoze gali sukelti nago deformacijas, tačiau jai nebūdingas intensyvus skausmas, o radiologinis tyrimas parodo susiformavusią kaulinę ataugą. Hemangiomos ir kiti kraujagyslių navikai kliniškai gali atrodyti panašiai, tačiau jos dažnai būna difuziškai išplitusios, be ryškaus mechaninio skausmo sindromo. Glomus navikas pasižymi reguliariu kraujagyslių tinklu ar telangiektazijomis, kas padeda atskirti jį nuo melanocitinių pažeidimų ar hemangiomų. Neuromos, ypač trauminės kilmės, taip pat sukelia stiprų skausmą, tačiau joms nėra būdinga tipiška glomus naviko lokalizacija ir pulsuojantis skausmo pobūdis (48).

Diagnostika

1. Dermatoskopiniai požymiai (10 pav.)

- Aiškiai ribota naviko struktūra - Glomus navikas paprastai yra gerai apribotas, inkapsuluotas darinys, lokalizuotas dermoje ar po epidermiu, dažnai šalia kraujagyslių struktūrų. Neinfiltuoja aplinkinių audinių, skirtingai nei piktybiniai navikai (7).
- Purpurinė, rausva ar rausvai melsva dėmė - tai dažniausias vizualus paviršinis požymis. Spalva priklauso nuo naviko vaskuliarizacijos ir naviko gylio audinyje (50).
- Melsvai pilkšvas ar homogeniškas rausvas fonas - matomas per nago plokštelę, dažnai lokalizuotas centrinėje arba šoninėje nago guolio srityje (24).
- Reguliarus kraujagyslių tinklas ar telangiektazijos - kai kuriais atvejais, ypač kai navikas paviršinis, matomas smulkių kraujagyslių tinklas, kartais - taškinės ar šakotos kraujagyslės (11,51).
- Pagrindinių dermatoskopinių struktūrų nebuvimas - daugeliu atvejų glomus navikas dermatoskopiškai pasireiškia kaip nestruktūruotas, vienalytis spalvinis darinys be specifinių pigmentinių ar keratininių požymių. Šis požymis padeda atskirti jį nuo pigmentuotų navikų ar onichomikozės (52).
- Nago plokštelės pakitimai - kai navikas ilginiui spaudžia matricą, gali būti matoma nago plokštelės išilginė distrofija, onicholizė, šviesos refleksų iškraipymas arba net dėmėtas ponaginis hemoraginis komponentas (12,53).



10 pav. Glomus navikai nage, dermatoskopija (54).

2. Histologiniai kriterijai

- Mažos, tamsiai mėlynos, apvalios ląstelės su aiškiai matoma citoplazma.
- Kapiliarų tinklą supančios monomorfinės, apvalios arba ovalios glomus ląstelės - ląstelės turi aiškias ribas, eozinofilinę citoplazmą, apvalius branduolius be ryškaus pleomorfizmo.

Branduoliai dažniausiai be išreikštų mitozinių figūrų, o chromatinas - smulkus ir tolygus (12).

- Kraujagyslinė stroma - naviko struktūrą sudaro glomus ląstelių salelės, glaudžiai susijusios su kapiliarinio tipo kraujagyslėmis. Ši bendra struktūra primena glomus kūnelių architektūrą, iš kurios ir kyla navikas (24).
- Naviko tipai pagal histologinį vyraujančių komponentų pobūdį:
 - Solidinis (klasikinis) tipas - vyrauja glomus ląstelių masės, mažai kraujagyslių, tai dažniausia forma;
 - Angiomatozinis tipas - dominuoja gausi kapiliarų tinklą primenanti stroma;
 - Mišrus tipas - įvairaus laipsnio solidinių ir angiomatozinių komponentų derinys (52).
- Mažas mitozinis aktyvumas - dažniausiai glomus navikuose mitozės retos arba visai neaptinkamos, o nekrozė nebūdinga.
- Glomus ląstelės dažniausiai teigiamai dažosi:
 - SMA (angl. smooth muscle actin) - stipriai teigiamas, atspindi lygiųjų raumenų diferenciaciją;
 - Vimentinas - teigiamas visose glomus ląstelėse;
 - CD34 - neigiamas glomus ląstelėse, bet žymi kraujagysles;
 - S-100 ir desminas - dažniausiai neigiami, padedant atskirti nuo kitų minkštųjų audinių navikų (52).

3. Vaizdiniai metodai

- MRT yra aukso standartas diagnozuojant glomus navikus (12).
- Ultragarsas ypač naudingas pacientams, kuriems negalima atlikti MRT arba kai navikas yra paviršinis (7). Matomas mažas, aiškiai ribotas, hipoechogeniškas mazgelis su padidinta kraujotaka spalviniame Doplerio režime.
- Glomus navikas nesidiferencijuoja ir nemetastazuoja, tačiau retais atvejais, kai lieka ilgia nediagnozuotas dėl mechaninio spaudimo gali sukelti kaulo eroziją, ypač kai yra lokalizuotas po nagu (angl. pressure erosion). Tokiu atveju taikomas rentgeno tyrimas. (52).

3.3.2 Keratoakantoma

Paplitimas ir epidemiologiniai duomenys

Keratoakantoma yra greitai augantis, nepiktybinis odos navikas, pasižymintis specifine keratino sankaupa centre. Dažniausiai ji aptinkama saulės paveiktose odos vietose, retais atvejais gali pasireikšti ir naguose. Literatūroje aprašyti atvejai rodo, kad šis navikas dažniausiai pasireiškia vyresniems nei 50 metų pacientams, retai diagnozuojama jaunesniems asmenims (55). Histologiškai keratoakantoma priskiriama epiteliniams navikams, ji kyla iš epiderminių keratinocitų ir pasižymi ryškiu hiperkeratoziniu centru. Navikas formuojasi dėl nenormalios epitelio ląstelių proliferacijos, kuri panaši į plokščialąstelinės karcinomos procesus, tačiau keratoakantoma dažniausiai regresuoja savaime ir nėra invazinė (56).

Etiologija ir kilmės mechanizmai

Tiksli subungualinės keratoakantomos etiologija nėra visiškai aiški. Ilgalaikis saulės poveikis, kiti išoriniai veiksniai, pavyzdžiui, deguto ar pesticidų poveikis, traumos ar lėtinis odos dirginimas (nuolatinė trintis, spaudimas) bei genetinis polinkis laikomi svarbiausiais veiksniais, galinčiais sukelti nenormalią epiderminio audinio proliferaciją. Kartais naviko atsiradimą gali skatinti onkogeniniai žmogaus papildomos viruso potipiai, ypač susiję su epidermio ląstelių hiperplazija (9). Literatūroje aprašomi atvejai, kai pasikartojančios mikrotraumos ar ilgalaikis mechaninis spaudimas paskatino šios būklės vystymąsi, pažeidžiant epitelinį audinį ir sukeliant ląstelių proliferacijos signalus (57).

Klinika

Dažniausi klinikiniai požymiai (11 pav.):

- Ponaginė keratoakantoma greitai augantis, mazginis darinys aiškiomis ribomis, kuris lokalizuojasi nago guolyje ar po nago plokštele (55).
- Gali sparčiai didėti per kelias savaites ar mėnesius, o centrinėje dalyje dažnai susidaro hiperkeratozinė masė, kuri gali atrodyti kaip pleiskanojanti ar suragėjusi struktūra (55).
- Pacientai skundžiasi lengvu arba vidutinio stiprumo skausmu, kurį sukelia naviko spaudimas į aplinkinius audinius, ypač jei jis išsivysto po nago plokštele.
- Gali būti stebima nago plokštelės deformacija, įskaitant jos sustorėjimą, onicholizę ar net visišką nago destrukciją (55).
- Ponaginė keratoakantoma gali sukelti apynagės odos paraudimą, vietinį patinimą bei jautrumą, tačiau šie požymiai paprastai būna nespecifiniai ir gali būti painiojami su kitomis uždegiminėmis ar neoplastinėmis būklėmis (58).

- Savaiminė naviko regresija, skirtingai nuo kitur kūne lokalizuotų keratoakantomų, naginėse falangose jų regresija įvyksta retai (56).



11 pav. Nago keratoakantoma (55).

Diferencinė diagnostika

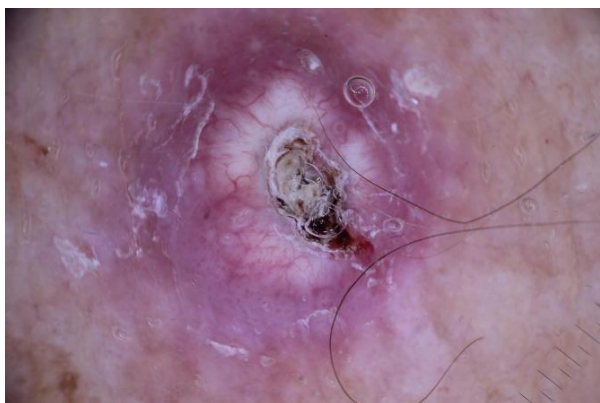
Atliekant diferencinę diagnostiką, ponaginę keratoakantomą būtina atskirti nuo kitų dažnų po nagu ir aplink nagus pasireškančių būklių. Plokščialąstelinė karcinoma yra dažniausia piktybinė būklė, galinti imituoti keratoakantomą, abi ligos pasižymi greitu augimu ir keratininėmis sankaupomis, priešingai nei plokščialąstelinė karcinoma, keratoakantoma dažniausiai nesukelia invazinio augimo į aplinkinius audinius ir metastazių (58). Kita dažna diferencijuojama būklė yra verukozinė karcinoma, kuri gali turėti hiperkeratotinius iškilimus ir lėtą augimą. Tačiau verukozinei karcinomai būdingas lėtesnis progresavimas ir mažesnė regresijos tikimybė, palyginti su keratoakantoma (55). Ponaginę keratoakantomą gali būti supainiota su onichomikoze, ypač jei stebima nagų sustorėjimas, spalvos pokyčiai ir onicholizė. Tačiau grybelinė infekcija paprastai progresuoja lėčiau, nėra susijusi su staigiu naviko augimu ir nesukelia būdingos centrinės keratino sankaupos (8).

Diagnostika

1. Dermatoskopiniai požymiai (12 pav.)

- Centrinė keratinizuota struktūra (*keratin plug*) - dažniausias ir būdingiausias dermatoskopinis radinys. Tai gelsvai rudos spalvos centrinė hiperkeratozė, dažnai primenanti kraterį ar įdubą. Ji atspindi masyvų keratino kaupimąsi pažeidimo centre (59,60).

- Taškinės ir glomerulinės kraujagyslės - dažnai išsidėsčiusios periferiškai aplink keratininę struktūrą. Glomerulinės kraujagyslės - tankūs kapiliarų dariniai - dažniau matomi plokščialąstelinėje karcinomoje, bet jų gali būti ir keratoakantomose, ypač aktyvios proliferacijos stadijoje (61).
- Šviesiai rausvas ar balkšvas fonas - dėl dermos uždegiminės reakcijos ir navikinio proceso dažnai stebimas nehomogeniškas, rausvas arba balkšvas fonas, kuriame išryškėja pavienės kraujagyslės ir folikulinės struktūros (62).
- Pleiskanojimas ir periferinė deskvamacija - dažnai pastebimi paviršiniai pleiskanojimo požymiai, ypač esant auglio regresijos ar stabiliam etapui (55).



12 pav. Keratoakantoma, dermatoskopija (63).

2. Histologiniai kriterijai

- Simetriška, aiškiai apribota kraterio formos struktūra - keratoakantoma dažniausiai pasižymi aiškiai ribotu, pusiau apvaliu ar simetrišku augimu, kurio centre matomas kraterio pavidalo įdubimas, užpildytas keratinu. Tai vienas iš svarbiausių morfologinių bruožų, skiriančių ją nuo plokščialąstelinės karcinomos, kuri dažniausiai yra asimetriška ir infiltracinė (60,64).
- Centrinis keratino kištukas (angl. keratin plug) - pažeidimo centre matoma tanki parakerotinė keratino masė, dažnai su neutrofilų priemaišomis. Ši struktūra atitinka kliniškai ir dermatoskopiškai stebimą gelsvai rudą kraterį pažeidimo paviršiuje (59).
- Platus epidermio išplitimas su akantozėmis, be tikros invazijos į dermą - navikas sudarytas iš plačių epidermio ataugų, kurios skverbiasi į paviršinę dermą, bet nesukelia tikros invazijos ar destrukcijos. Ląstelės sudaro lopinėlius ar saleles, tačiau jos aiškiai atskirtos nuo aplinkinio audinio - nėra infiltruojančio augimo pobūdžio (60,61).
- Mažai pakitusios (gerai diferencijuotos) ląstelės, nedidelis mitozinis aktyvumas - keratinocitai atrodo vienodi, branduoliai ovalūs, be ryškaus pleomorfizmo ar netipinių mitozinių figūrų. Ląstelių išsidėstymas struktūruotas, mitozės retos. Šie bruožai padeda

diferencijuoti keratoakantomą nuo plokščialąstelinės karcinomos, kur dažnai matoma žymi ląstelių atipija ir gausios mitozės (61,65).

- Periferinis uždegiminis infiltratas dermoje - aplink naviką dažnai matomas mišrus uždegiminis infiltratas, sudarytas iš limfocitų, histiocitų, kartais neutrofilų (59).
- Galimi regresijos požymiai - jei pažeidimas vertinamas vėlyvoje stadijoje, gali būti matomi regresijos požymiai - fibrozė, sumažėjęs keratinocitų aktyvumas, stromos hialinizacija ar net dalinis naviko sunykimas (62).

3. Vaizdiniai metodai

- Keratoakantomoms vaizdiniai tyrimai dažniausiai nereikalingi, nes diagnozė nustatoma remiantis klinika, dermatoskopija ir histologiniu tyrimu. Tačiau jie gali būti taikomi norint įvertinti gilesnių audinių pažeidimą arba naviko gylį, tam naudojamas ultragarsas arba MRT (24).

3.3.3 Fibrokeratoma

Paplitimas ir epidemiologiniai duomenys

Fibrokeratoma yra reta, nepiktybinė jungiamojo audinio hiperplazija, dažniausiai pasireiškianti naguose, ypač srityse aplink nagą ir po nagu. Šis navikas dažniausiai diagnozuojamas 30 -60 metų amžiaus pacientams, tačiau literatūroje aprašyti atvejai ir tarp jaunesnių asmenų (66).

Epidemiologiniai duomenys rodo, kad fibrokeratoma dažniau pasitaiko vyrams, kas gali būti susiję su dažnesniu mechaniniu dirginimu ir mikrotraumomis kasdienėje veikloje (67). Ponaginės fibrokeratomos pasitaiko rečiau nei apynagėje, jos sukelia nagų augimo ir struktūros pokyčius. Dažniausiai fibrokeratomos nustatomos kojų naginėse falangose (apie 80 proc. atvejų), rečiau - rankose (apie 20 proc.) (66). Histologiškai fibrokeratoma priklauso mezenchiminiam navikams, nes ji kyla iš jungiamojo audinio ir yra sudaryta iš fibroblastų bei kolageno skaidulų. Šis histologinis pobūdis lemia jos standžią konsistenciją, elastingumą bei lėtą augimą (68).

Etiologija ir kilmės mechanizmai

Tikslios fibrokeratomos susidarymo priežastys nėra aiškios. Dažniausiai fibrokeratoma išsivysto dėl ilgalaikio mechaninio dirginimo, mikrotraumų ar lėtinio spaudimo, kurie gali skatinti fibroblastų proliferaciją ir jungiamojo audinio peraugimą (66). Išnagrinėtoje literatūroje rasta iškelta hipotezė, kad fibrokeratomos gali turėti genetinį komponentą, tačiau nėra aiškių įrodymų, jog ši būklė yra paveldima (66). Literatūroje aprašyti atvejai, kai fibrokeratomos išsivystė po ankstesnių operacijų ar

lėtinių uždegiminių būklių, leidžia manyti, kad vietiniai uždegiminiai procesai gali skatinti jungiamojo audinio hiperplaziją (69). Tačiau nors ir kai kurie tyrimai aptaria galimą fibrokeratomos ryšį su virusinėmis infekcijomis, šiuo metu nėra įrodymų, kad onkogeniniai virusai ar kiti neoplastiniai procesai būtų susiję su šio naviko vystymusi (66).

Klinika

Dažniausi klinikiniai požymiai (13 pav.):

- Fibrokeratoma pasireiškia kaip mažas, lėtai augantis, odos spalvos arba šiek tiek rausvas darinys, kuris gali būti su koteliu arba plačiu pagrindu. Jo paviršius gali būti lygus arba padengtas hiperkeratozine danga, priklausomai nuo lokalizacijos ir trinties poveikio (67).
- Ponaginės fibrokeratomos gali sukelti nagų plokštelės deformacijas, tokias kaip onicholizė, išilginės vagelės ar nago sustorėjimą (68).
- Kai kuriais atvejais darinys gali augti po nagu, sukeldamas mechaninį spaudimą ir diskomfortą (68).
- Klinikiniai simptomai dažniausiai apsiriboja estetiniu diskomfortu ar mechaniniais pažeidimu, tačiau jei darinys yra srityje aplink nagą ar veikiamas trinties, gali atsirasti nedidelis skausmas ar padidėjęs jautrumas (66).



Figure 1a: Rod-shape AUFG (Acquired ungual fibrokeratoma)



Figure 1b: Dome-shaped AUFG



Figure 1c: Flat AUFG



Figure 1d: Branching AUFG

13 pav. Fibrokeratoma (a) nuotr. strypo formos; b) nuotr. kupolo formos; c) nuotr. plokščia; d) nuotr. išsišakojusi) (67).

Diferencinė diagnostika

Fibrokeratoma turi būti diferencijuojama nuo kitų nagų ir apynagės srities darinių. Dažniausiai fibrokeratomą tenka diferencijuoti su apynagių karpomis (*verruca vulgaris*). Karpos dažnai turi hiperkeratozinį paviršių ir gali būti dauginės, skirtingai nei fibrokeratoma, kuri dažniausiai būna solitarinė (70). Svarbu atskirti fibrokeratomą nuo keratoakantomos, kuri taip pat gali turėti hiperkeratozinį paviršių, tačiau paprastai yra greitai auganti ir turi būdingą centrinę keratino sankaupą. Taip pat būtina diferencijuoti nuo plokščialąstelinės karcinomos, kuri gali pasireikšti panašiais klinikiniais požymiais, tačiau jai būdinga didesnė invazija į aplinkinius audinius ir citologinė atipija (67). Fibrokeratoma taip pat gali būti supainiota su apynagės hemangiomomis ar glomus navikais, kurie dažniausiai yra skausmingi ir turi ryškų kraujagyslinį komponentą (69).

Diagnostika

1. Dermatoskopiniai požymiai

- Centrinė pleiskanojanti ar keratinizuota sritis - dažniausiai matomas balkšvas, sausas, pleiskanojantis ar net šiek tiek ragėjantis darinys pažeidimo centrą. (69).
- Išilginės baltos atspalvio linijos (fibrozinės struktūros) - matomos dermatoskopijoje kaip ryškios, baltos, lygiagrečios ar apvaliai išsidėsčiusios linijos, einančios nuo pagrindo link viršūnės. Jos atspindi kolageninį pluoštą naviko stromoje (67,71).
- Centrinė į viršų išsikišusi ašis (*central stalk*) - kai kuriais atvejais stebimas aiškus centrinis iškilimas arba „stiebelio“ struktūra. Šis požymis gana būdingas fibrokeratomai (72).
- Simetriška, reguliari architektūra - be chaotiškų pigmentacijos ar kraujagyslių darinių (73).
- Kapiliarinės kraujagyslės ar punkciniai taškai (būna ne visais atvejais) - matomos smulkios, taškinės ar linijinės kraujagyslės, tačiau jos nėra vyraujantis požymis ir gali būti nepastebimos esant storesnei keratino dangai (73).
- Trūksta pigmentinių struktūrų - fibrokeratomos paprastai neturi pigmento, todėl neturi melanocitiniams dariniams būdingų tinklų, globulių ar spalvų perėjimų (11).

2. Histologiniai kriterijai

- Hyperkeratozė ir akantozė - paviršinė epidermio dalis dažniausiai rodo ryškią hiperkeratozę ir lengvą epidermio sustorėjimą (akantozę). Epidermis dažniausiai išlieka tvarkingas, be ląstelinės atipijos (69).
- Padidėjęs fibroblastų kiekis - dermos viduje dažnai matomos padaugėjusios verpstės formos fibroblastinės ląstelės, kurios išsidėsto tarp kolageno pluoštų. Ląstelės monomorfiškos, be atipijos ar mitotinio aktyvumo (72).

- Kapiliarai ir smulkūs kraujagyslių tinklai - tarp kolageno pluoštų kartais matomi kapiliarai ar smulkios kraujagyslės, tačiau be reikšmingos neovaskuliarizacijos ar hemoraginių komponentų (72).
- Nėra ląstelių atipijos, mitozinių figūrų ar infiltracinio augimo (66).
- Kai kuriais atvejais - epidermio invaginacija į dermą - kai kuriose fibrokeratomos formose stebima epidermio „įlinkimas“ ar invaginacija į paviršinę dermą, tačiau tai nėra destruktinis reiškinys ir nesukelia invazijos (69).

3. Vaizdiniai metodai

- Dažniausiai vaizdiniai metodai fibrokeratomų diagnostikoje nėra taikomi, tačiau tokiais atvejais kai reikalinga diferencinė diagnostika arba navikas auga po nagu vertėtų atlikti ultragarso arba MRT tyrimus. Jie taip pat naudojami nustatyti naviko gylį prieš chirurginį pašalinimą (66).

3.3.4 Onichomatricoma

Paplitimas ir epidemiologiniai duomenys

Onichomatricoma yra reta, nepiktybinė nagų matricos naviko forma. Tai epitelinis navikas, pasižymintis nagų matricos keratinocitų proliferacija ir išilginėmis invaginacijomis į nagų plokštelę, dėl ko susidaro būdingi klinikiniai požymiai (74). Šis navikas dažniausiai diagnozuojamas vidutinio ir vyresnio amžiaus pacientams - dažniausiai nuo 50 iki 70 metų. Vyrams ir moterims onichomatricoma pasitaiko panašiu dažniu, tačiau epidemiologiniai duomenys apie jos paplitimą yra riboti dėl retos diagnozės ir dažnos netinkamos diagnostikos (75). Onichomatricoma yra nepiktybinis navikas, bet dėl savo proliferacinių savybių ji kartais gali būti supainiota su plokščiakūsteline karcinoma ar kitais epiteliniais navikais. Histologinė analizė patvirtina epitelinės kilmės struktūrą - naviką sudaro pailgėję epidermio išaugimai su keratinizacijos požymiais, o vidinėje dalyje yra jungiamojo audinio stromos komponentas. Dėl šių savybių onichomatricoma priskiriama epiteliniams navikams, nes ji kyla iš nagų matricos keratinocitų ir pasižymi hiperkeratozės bei onichocitų proliferacija (76).

Etiologija ir kilmės mechanizmai

Tiksli onichomatricomos etiologija nėra aiški, literatūros duomenimis ją sukelia nagų matricos epitelinių ląstelių proliferaciniai pokyčiai. Lėtinis mechaninis dirginimas ar mikrotraumos gali

skatinti keratinocitų hiperplaziją ir sukelti struktūrinius nagų pokyčius (74). Naujausi tyrimai rodo, kad uždegiminė reakcija gali atlikti svarbų vaidmenį onichomatricos patogenezėje. Nors šis navikas nėra uždegiminės kilmės, aplinkiniai audiniai gali reaguoti į nuolatinę ląstelių proliferaciją ir mechaninį spaudimą, sukeldami lėtinį uždegimą (76).

Klinika

Dažniausi klinikiniai požymiai (14 pav.):

- Išilginė nagų distrofija - dažniausiai pasireiškia kaip nagų plokštelės sustorėjimas ir išilginės juostos (77).
- Ksantochromija - nagų plokštelė įgauna gelsvą arba rusvą atspalvį dėl padidėjusios keratino gamybos (77).
- Distaliniai hiperkeratoziniai taškai - proksimalinėje arba distalinėje nago dalyje gali būti matomi mažyčiai keratino kanalai, atsirandantys dėl onichomatricos struktūros (77).
- Nago deformacijos - distalinės plokštelės atsiskyrimas nuo guolio arba nago trapumas, susijęs su matricos proliferacija (77).
- Minimalus skausmas arba jo nebuvimas - dažniausiai pacientai nejaučia skausmo, tačiau kai kuriais atvejais dėl deformuotos nago plokštelės gali atsirasti diskomfortas ar antrinis uždegimas (77,78). Uždegiminė reakcija taip pat gali paaiškinti kai kuriuos kliniškai pastebimus simptomus, tokius kaip vietinis jautrumas ar kartais pastebima eritema aplink pažeistą nagą. Nors dauguma pacientų nejaučia skausmo, kai kuriais atvejais uždegiminis procesas gali sukelti diskomfortą ar net antrinį audinių patinimą (77).



14 pav. Nago onichomatricoma (79).

Diferencinė diagnostika

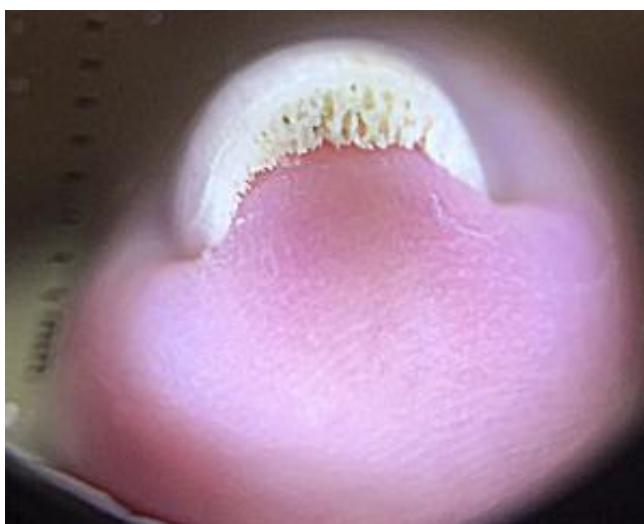
Diferencinė onichomatricomos diagnostika yra sudėtinga, nes šis nagų matricos navikas gali imituoti įvairias nepiktybines ir piktybines nagų patologijas. Dažnai jis klaidingai diagnozuojamas kaip onichomikozė, nes abiem atvejais pastebimi nago plokštelės sustorėjimas, pakitusi spalva ir ponaginė hiperkeratozė. Onichomikozės atveju nėra būdingų nagų matricos invaginacijų ir specifinių histologinių pokyčių, kuriuos galima aptikti atliekant biopsiją ar mikroskopinį tyrimą (74). Kita svarbi diferencinė diagnozė yra plokščiialąstelinė karcinoma, kuri gali pasireikšti kaip lėtai augantis darinys su nago plokštelės destrukcija ir deformacija. Skirtingai nei onichomatricoma, plokščiialąstelinė karcinoma pasižymi invaziniu augimu, gali sukelti opėjimą ir dažnai yra susijusi su ilgalaikiu ultravioletinių spindulių poveikiu arba žmogaus papilomos viruso infekcija. Šiai diferencinei diagnostikai svarbus histologinis tyrimas, kur onichomatricoma yra aiškiai skiriasi nuo karcinomos, nes ji neturi piktybiniam augimui būtingos citologinės atipijos ar invazijos į gilesnius audinius (77). Onichomatricoma gali būti supainiota su fibrokeratoma, nes abu dariniai gali sukelti nagų plokštelės deformacijas ir turėti hiperkeratozinį paviršių. Tačiau fibrokeratoma dažniausiai būna solitarinis, aiškiai apibrėžtas, dažniau su koteliu darinys, kuris auga lėtai ir nėra susijęs su nagų matricos proliferacija. Priešingai, onichomatricomai būdingos invaginacijos į nagų plokštelę, o tai yra svarbus diagnostinis požymis (78). Taip pat būtina atskirti onichomatricomą nuo glomus navikų, kurie pasireiškia intensyviu skausmu ir mėlynai raudonu odos ar nagų spalvos pokyčiu, susijusiu su kraujagyslių komponentu. Skirtingai nei glomus navikai, onichomatricoma nėra kraujagyslių kilmės navikas ir paprastai nesukelia ryškių skausmo simptomų (76). Galiausiai, svarbu diferencijuoti onichomatricomą nuo verukozinių darinių, tokių kaip apynagės karpa, kuri gali sukelti hiperkeratotinius pakitimus aplink nagą. Tačiau karpos dažnai būna daugialypės, jų paviršius nelygus, o onichomatricoma paprastai būna vienintelė ir pasižymi specifiniais histologiniais požymiais. Diferencijuojant šiuos darinius, gali būti naudinga dermatoskopija ir histologinis tyrimas, leidžiantis įvertinti epitelinės kilmės augimą bei keratino kanalų formavimąsi, būdingą onichomatricomai (74).

Diagnostika

1. Dermatoskopiniai požymiai (15 pav.)

- Išilginės baltos juostos (angl. *longitudinal white streaks*) - tai vienas dažniausiai aprašomų požymių. Baltos, skaidrios juostos driekiasi išilgai nago plokštelės - jos atspindi hiperproliferacinę ir storėjančią matricą, formuojančią pluoštines struktūras nago viduje (80).

- Geltonos išilginės linijos ar plotai - matomos kaip geltoni dryžiai ar difuziškai gelsvas atspalvis, dažnai tarp baltų juostų. Tai siejama su keratino kaupimu ir kanalų formavimu nago storyje (77).
- Hematomos ar hemoraginiai taškai (angl. *splinter hemorrhages*) - dažnai stebimi rudos ar juodos linijinės dėmelės nago plokštelėje - jie atsiranda dėl kapiliarinių plyšimų onichomatricos kanalėliuose. Tai vienas iš požymių, dėl kurių onichomatrica gali būti klaidingai palaikyta ponagine melanoma (81).
- Distalinės nago dalies perforacijos (angl. *woodworm-like cavities*) - distaliniam nago plokštelės krašte dermatoskopiškai gali būti matomos mažos skylutės, tarsi „medieną graužusio kirmino angos“ (82).
- Distalinė onicholizė - nagas gali atsiskirti nuo guolio, ypač toje srityje, kur auga navikas. Tai gali pasireikšti gelsvu atspalviu ar kitais spalvos pasikeitimais (83).
- Išilginė nago deformacija ar iškilimas - dermatoskopiškai gali būti matoma deformuota plokštelė, su išgaubimu ar pakilimu, kuris matoma išilgai nago augimo krypties (84).



15 pav. Nago onichomatrica, dermatoskopija (79).

2. Histologiniai kriterijai

- Papilomatinė architektūra - navikui būdinga karpą primenanti augimo struktūra su daugybinėmis epidermio spenelinėmis ataugomis. Šios spenelinės struktūros išklotos dvisluoksniu epitelinio dangalu (80).
- Daugiasluoksnis plokščias arba nagą formuojantis epitelis - epitelis dažniausiai yra matricai būdingas, t. y. daugiasluoksnis plokščias epitelis su keratinizacija be granuluotojo sluoksnio, o tai skiria jį nuo įprasto odos epitelio (85).

- Fibrilinių stiebelių (fibroepitelinių papilių) formavimasis - naviką sudaro epitelio ir dermos stiebelių (angl. *digitations*) sistema. Šios struktūros - tai ilgos, siaurėjančios, į nagų plokštelę įsikišančios epitelinės ataugos su centrine jungiamojo audinio stroma, kuri aprūpinta smulkiomis kraujagyslėmis (82).
- Angų ar kanalo struktūros nago plokštelėje - mikroskopiškai nago plokštelėje matomos kanalo formos ertmės, kurios atitinka klinikinės „skylutes“ ar perforacijas distalinėje dalyje. Šie kanalai dažnai būna užpildyti keratinu (81).
- Naviko jungiamasis audinys (stroma) yra fibrozinė, kolagenu turtinga, be ląstelinės atipijos ar mitotinio aktyvumo. Jame nėra infiltracinio augimo, o naviko ribos aiškios (77).

3.3.5 Koeneno navikai

Paplitimas ir epidemiologiniai duomenys

Koeneno navikai yra nepiktybiniai hamartominiai navikai, susidarantys iš normalių, bet netvarkingai augančių audinių komponentų, paprastai randami toje pačioje anatomicinėje srityje, dažniausiai pasireiškiantys pacientams, sergantiems tuberozine skleroze (*tuberous sclerosis complex, TSC*) (86). Šie navikai gali išsivystyti tiek vaikystėje, tiek suaugus, dažniausiai atsiranda paauglystėje ar ankstyvame suaugusiųjų amžiuje. Literatūros duomenimis, Koeneno navikai aptinkami maždaug 50 - 80 proc. pacientų, sergančių tuberozine skleroze, ir gali būti vienas iš pagrindinių šios ligos diagnostinių kriterijų (87). Epidemiologiniai duomenys rodo, kad Koeneno navikai pasireiškia rankų ir kojų pirštų nagų srityje, pažeisdami audinius aplink nagus ar po jais. Šie navikai gali būti pavieniai, daugumoje atvejų jie būna daugybiniai, ilgainiui didėjantys ir sukeliantys kosmetinių bei funkcinių problemų (88). Histologiškai Koeneno navikai priskiriami mezenchiminių navikų grupei, nes jie sudaryti iš fibroblastų ir kolageno skaidulų, būdingų jungiamajam audiniui.

Etiologija ir kilmės mechanizmai

Koeneno navikų atsiradimas glaudžiai susijęs su tuberozine skleroze, autosominiu dominantiniu būdu paveldima genetinė liga, kurią sukelia TSC1 ir TSC2 genų mutacijos. Šie genai koduoja baltymus hamartiną ir tuberiną, kurie dalyvauja mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) signaliniame kelyje, reguliuojančiame ląstelių augimą ir proliferaciją. TSC1 arba TSC2 genų mutacijos sukelia nekontroliuojamą fibroblastų proliferaciją, dėl kurios išsivysto įvairūs hamartominiai dariniai, įskaitant Koeneno navikus (87). Dauguma Koeneno navikų yra susiję su

tuberozine skleroze, nors kai kuriais atvejais jie gali atsirasti ir sporadiškai, be aiškios genetinės predispozicijos. Literatūros duomenimis kartais šie dariniai formuojasi kaip atsakas į lėtinį mechaninį dirginimą, mikrotraumas ar uždegiminius procesus, tačiau šie teiginiai nėra pagrįsti plačiais epidemiologiniais tyrimais (89).

Klinika

Dažniausi klinikiniai požymiai (16 pav., 17 pav.):

- Lėtai augantys mazgeliai, dažniausiai pasireiškiantys srityje aplink nagą ar po nagu (90).
- Spalva gali būti odos atspalvio, rausva ar balkšva, priklausomai nuo pažeistos vietos (90).
- Navikų forma įvairi: jie gali būti su koteliu arba augti plačiu pagrindu (90).
- Nago plokštelės deformacijos- išilginiai įtrūkimai, nago sustorėjimas ar onicholizė (90).
- Paprastai neskausmingi, tačiau, jei navikai yra didesni arba nuolat spaudžiami (po nagu arba trinties veikiamose vietose), gali sukelti diskomfortą, kraujavimą ar antrinę infekciją (90).
- Kai kuriais atvejais stebima uždegiminė reakcija, pasireiškianti paraudimu aplink nagą ir jautrumu (90).



16 pav. Rankų nagų koeneno navikai (86).



17 pav. Kojų nagų koeneno navikai (86).

Diferencinė diagnostika

Dėl savo klinikinės išvaizdos Koeneno navikai gali būti supainioti su įvairiomis kitomis nagų srities ligomis. Viena dažniausių diferencinių diagnozių yra fibrokeratoma, kuri taip pat yra nepiktybinis jungiamojo audinio navikas, ji dažniausiai atsiranda po nagais, turi lygesnį paviršių, tuo tarpu Koeneno navikai dažniausiai pasireiškia aplink nagą ir dažnai susiję su tuberozine skleroze (91). Kita svarbi diferencinė diagnozė yra karpa, kuri gali turėti panašų hiperkeratotinį paviršių. Tačiau karpos dažnai turi grubų paviršių su smulkiais taškinėmis hemoragijomis ir nėra susijusios su genetiniais sindromais. Histologinis tyrimas leidžia aiškiai diferencijuoti šiuos darinius - Koeneno navikai yra sudaryti iš fibroblastų ir kolageno, o karpos pasižymi epidermio hiperplazija su koilocitoze, būdinga žmogaus papilomos viruso infekcijai (92). Taip pat būtina atskirti Koeneno navikus nuo glomus navikų, kurie dažnai pasireiškia stipriu skausmu ir mėlynai raudonu odos atspalviu. Skirtingai nuo Koeneno navikų, glomus navikai turi gausią kraujagyslių struktūrą ir dažnai būna labai jautrūs temperatūros pokyčiams (87). Galiausiai, diferencijuojant Koeneno navikus, reikia nepamiršti plokščiakūstelinės karcinomos, kuri gali pasireikšti kaip mazgelis naginėje falangoje su destruktviu augimu. Skirtingai nei nepiktybiniai jungiamojo audinio navikai, plokščiakūstelinė karcinoma būna invazyvi, gali sukelti opinius pokyčius ir pasižymi citologine atipija histologiniame tyrime.

Diagnostika

1. Dermatoskopiniai požymiai (18 pav.)

- Balti dryžiai arba balti radialiniai spinduliai - dažnai matomi kaip baltos, iš centro besiskleidžiančios linijos, atspindinčios naviko stromos fibrozinį komponentą (87).
- Ryškus kraujagyslių tinklas - dermatoskopiškai matomos centrinės ar periferinės kraujagyslės, dažnai linijinės arba netaisyklingos, ryškiai kontrastuojančios su šviesiu fonu (86).
- Homogeniškas rausvas ar balkšvas fonas - dažniausiai vienalytis rausvas atspalvis, kuris gali turėti gelsvų ar baltų elementų, priklausomai nuo hiperkeratozės lygio (89).
- Hiperkeratozė ar pleiskanojimas - kai kuriuose navikuose matoma plokščialąstelinė hiperkeratozė, pasireiškianti kaip sausos, balkšvos plokštelės ar paviršiaus pleiskanojimas (93).
- Simetriška, išilginė struktūra (ypač ponaginėje srityje) - dermatoskopiškai matoma vienalytė, centrinė, išilginė struktūra, sukelianti nago pakilimą ar distrofiją (90).



18pav. Nago koeneko navikas, dermatoskopija (87).

2. Histologiniai kriterijai

- Pluoštinė stroma su padidintu kolageno kiekiu - naviko stroma sudaryta iš tankaus, storo kolageno pluoštų tinklo, dažnai be aiškos kapsulės. Šie pluoštai išsidėsto dermos paviršiuje, o dermoepiderminis jungties paviršius dažnai išlieka nelygus ar net šiek tiek papilomatinis (87).
- Fibroblastai - stromoje randamos verpstės formos fibroblastinės ląstelės, kurios išsidėsčiusios tarp kolageno skaidulų. Ląstelės monomorfiškos, be branduolių atipijos ar mitotinio aktyvumo (93).
- Ryški vaskulizacija - gausus kapiliarų tinklas, išsidėstęs dermoje, tarp kolageno pluoštų. Šios kraujagyslės paprastai būna be atipijos ar trombozės požymių (86).

- Epidermio pokyčiai - epidermis virš naviko gali būti hiperplastiškas su akantozė ir hiperkeratoziniu paviršiumi (89).

3. Vaizdiniai metodai:

- Ultragarso tyrimas naudojamas norint įvertinti naviko gylį ir ribas, ryšį su nago matrica ar guoliu, kartais - kraujotaką (naudojant spalvinį Doplerį) (89).

3. Nagų navikų gydymo metodai

Nagų navikų gydymas priklauso nuo jų histologinio tipo, agresivumo, išplitimo ir paciento būklės. Gydymo metodai apima chirurginius, sisteminius, lokalius ir destruktivinius gydymo metodus, kurie gali būti taikomi vieni arba derinami tarpusavyje siekiant optimalaus gydymo rezultato.

3.4.1 Chirurginis gydymas

Chirurgija yra pagrindinis gydymo metodas tiek nepiktybiniais, tiek piktybiniais nagų navikams. Ji leidžia visiškai pašalinti navikinį audinį ir sumažinti recidyvo riziką.

Plačioji ekscizija

Plačioji ekscizija taikoma daugeliui piktybinių navikų, tokių kaip nagų melanoma, plokščialąstelinė karcinoma, bazinių ląstelių karcinoma ir Bovenio liga. Šis metodas apima naviko pašalinimą su saugiu sveikų audinių rezervu (dažniausiai 3-5 mm melanomos atveju) (76). Histologinis audinių ištyrimas po ekscizijos leidžia patvirtinti naviko kraštų svarumą ir sumažina recidyvų tikimybę.

Mohso mikrochirurgija

Mohso mikrochirurgija dažniausiai taikoma bazinių ląstelių karcinomai ir paviršinėms plokščialąstelinėms karcinomoms, ypač jei jos yra sudėtingose vietose, kur svarbu išsaugoti kuo daugiau sveikų audinių. Dažniausiai taikoma galvos ir kaklo srityse, tačiau retais atvejais ši technika pritaikoma ir kitose anatomicinėse srityse, įskaitant nagines falangas, ypač kai reikalingas tikslus naviko ribų nustatymas ir funkcijos išsaugojimas (94). Operacijos metu audiniai šalinami sluoksniais, kiekvieną jų tiriant mikroskopu, kol pasiekiamas sveikas audinys (75).

Nagų matriksektomija

Šis metodas dažnai naudojamas fibrokeratomoms, onichomatricomoms, Bovenio ligai ir kai kurioms bazinių ląstelių karcinomoms, jei jos pažeidžia nagų matricą. Operacijos metu pašalinama dalis ar visa nago matrica, taip išvengiant naviko atsinaujinimo (74).

Naginės falangos amputacija

Jei piktybinis navikas prasiskverbia į kaulą ar giluminius audinius (pvz., nagų melanomos atvejais), atliekama distalinės falangos amputacija. Šis metodas naudojamas agresyvioms plokščialąstelinėms karcinomoms, nagų melanomoms, ypač jei jos pasiekia kaulinį audinį ar sausgysles (95).

3.4.2. Sisteminis gydymas

Sisteminis gydymas taikomas išplitusiems ar agresyviems piktybiniams naginių falangūnavikams. Jis apima chemoterapiją, tikslinę terapiją ir imunoterapiją, jų tikslas - sumažinti naviko dydį, sunaikinti metastazes ar užkirsti kelią naviko augimui ir plitimui.

Chemoterapija

- Veikimo mechanizmas: chemoterapiniai vaistai veikia slopindami DNR ir RNR sintezę arba mitozę, taip stabdydami vėžinių ląstelių dalijimąsi.
- Poveikis navikui: sukelia navikinių ląstelių apoptozę arba nekrozę, tačiau gali paveikti ir sveikus, greitai besidauginančius audinius (pvz., kaulų čiulpus, virškinamojo trakto epitelį, plaukų folikulus) (3).

Vaistai ir jų taikymas:

- Cisplatina: sąveikauja su DNR, sukelia grandinių kryžminimąsi dėl kurio sutrinka ląstelių dalijimasis ir suaktyvėja apoptozė. Taikoma plokščialąstelinei karcinomai ir nagų melanomai gydyti (89).
- Paklitakselis: stabilizuoja mikrovamzdelius (tai struktūros sudarančios ląstelės dalijimuisi būtinas verpstes), užkertant kelią mitozei, todėl vėžinės ląstelės nebegali normaliai dalytis. Naudojamas nagų melanomos ir plokščialąstelinės karcinomos gydymui (3).
- Doksorubicinas: veikia kaip topoizomerazės II inhibitorius, slopina DNR replikaciją, skatina laisvųjų radikalų susidarymą ir vėžinių ląstelių žūtį. Naudojamas nagų melanomai gydyti (89).

Tikslinė terapija

Veikimo mechanizmas: slopina specifinius naviko augimą reguliuojančius signalinius kelius, kurie lemia nekontroliuojamą ląstelių proliferaciją.

Poveikis navikui: stabdo vėžinių ląstelių dalijimąsi ir išgyvenimą, neveikdamas sveikų audinių (18).

Vaistai ir jų taikymas:

- Vismodegibas, Sonidegibas: inhibuoja Hedgehog signalizacijos kelią, kuris yra hiperaktyvus bazinių ląstelių karcinomoje, todėl navikinės ląstelės nebegali augti (75).
- Dabrafenibas, Trametinibas: inhibuoja mutavusią BRAF kinazę, kuri sukelia nevaldomą melanomos ląstelių augimą, todėl sustabdomas naviko progresavimas (74).

Imunoterapija

- Veikimo mechanizmas: skatina organizmo imuninę sistemą atpažinti ir sunaikinti navikines ląsteles, blokuodama imuninio slopinimo signalus.
- Poveikis navikui: didina T limfocitų aktyvumą prieš naviko ląsteles, užkertant kelią jų proliferacijai (23).

Vaistai ir jų taikymas:

- Nivolumabas, Pembrolizumabas: PD-1 inhibitoriai blokuoja imuninio atsako slopinimą, todėl T ląstelės gali efektyviai naikinti melanomos ląsteles. Taikoma nagų melanomai gydyti (74).

3.4.3 Lokalus gydymas

Lokalūs metodai taikomi paviršinėms naviko formoms arba kaip pagalbinė terapija po chirurginio gydymo.

5-Fluorouracilas (5-FU)

- Taikomas Bovenio ligai, paviršinei plokščialąstelinei karcinomai.
- Veikimo mechanizmas: veikia kaip antimetabolitas, kuris blokuoja timidilato sintezę, reikalingą DNR replikacijai.
- Poveikis navikui: sustabdo vėžinių ląstelių dauginimąsi ir sukelia jų apoptozę (28).

Imikvimodas

- Taikomas Bovenio ligai, plokščialąstelinei karcinomai (68).
- Veikimo mechanizmas: aktyvina vietinį imunologinį atsaką per TLR-7 signalinį kelią, skatina citokinų ir interferono gamybą (41).
- Poveikis navikui: didina priešnavikinį imunitetą ir skatina vėžinių ląstelių žūtį.

3.4.4 Destrukciniai gydymo metodai

Naudojami paviršiniams navikams ar nepiktybiniais dariniams naikinti, dažnai kaip alternatyva chirurgijai.

Krioterapija

- Skysto azoto (-196 °C) naudojimas sukelia ląstelių užšalimą, membranų suardymą ir baltymų denatūravimą. Taikomas Bovenio ligos, paviršinės plokščialąstelinės karcinomos ir fibrokeratomų gydymui.
- Poveikis navikui: ląstelės žūsta dėl kriogeninės nekrozės (9).

Elektrokauterizacija

- Taikoma fibrokeratomoms ir Bovenio ligai. Aukšto dažnio elektros srovė sudegina naviko audinį, sukeldama koaguliacinę nekrozę.
- Poveikis navikui: sukelia ląstelių destruktiją ir užkerta kelią recidyvui (66).

Lazerinė terapija (CO₂, Nd:YAG)

- Naudojama Bovenio ligai ir fibrokeratomoms. Lazerio energija sukelia audinių garavimą ir koaguliaciją, sunaikindama navikines ląsteles. Sukelia vietinę nekrozę be mechaninio pažeidimo. (41).

Fotodinaminė terapija (PDT)

- Taikomas Bovenio ligai, plokščialąstelinei karcinomai. 5-aminolevulino rūgštis (ALA) virsta fotocitotoksišku junginiu, kuris aktyvuojamas šviesa ir sunaikina vėžines ląsteles.
- Poveikis navikui: selektyviai naikina navikines ląsteles, minimaliai veikiant sveikus audinius (28).

4. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Naginių falangų navikai sudaro mišrią patologijų grupę, apimančią tiek piktybinius, tiek nepiktybinius darinius. Tyrimo duomenys rodo, kad piktybiniai navikai, tokie kaip subungualinė melanoma, plokščialąstelinė karcinoma ir bazinių ląstelių karcinoma, pasižymi agresyvia eiga, dideliu invazyvumu ir didele recidyvo rizika. Šie navikai reikalauja ankstyvos diagnostikos ir radikalaus chirurginio gydymo, siekiant sumažinti metastazių riziką bei pagerinti paciento ligos prognozę.

Nepiktybiniai naginių falangų navikai, įskaitant glomus navikus, fibrokeratomas, onichomatricomas ir Koeneno navikus, paprastai neturi polinkio piktybėti, tačiau gali sukelti skausmą, nagų deformacijas ir estetinius defektus. Jų diagnostika dažnai sudėtinga, nes simptomai gali imituoti kitas nagų patologijas, tokias kaip grybelinės infekcijos ar trauminiai pažeidimai.

Diagnostikos metodų analizė parodė, kad klinikinė apžiūra, dermatoskopija, histologinis ištyrimas ir vaizdiniai tyrimai (MRT, KT) yra pagrindiniai diagnostiniai įrankiai, leidžiantys tiksliai nustatyti naviko tipą ir jo piktybiškumą. Tačiau pastebėta keletas reikšmingų trūkumų:

- Vėlyva diagnostika - dėl nespecifinių simptomų ir navikų retumo dažnai liga nustatoma pavėluotai, kas blogina prognozę, ypač piktybinių navikų atvejų.
- Diferencinė diagnostika - nepiktybiai ir piktybiniai navikai gali imituoti kitas nagų patologijas (pvz., grybelines infekcijas, traumas), todėl būtina taikyti išsamesnius histologinius ir vaizdinius tyrimus.
- Metodų prieinamumas - kai kuriose medicinos įstaigose trūksta specializuotos įrangos (pvz., aukštos skiriamosios gebos MRT, specifinių imunohistocheminių tyrimų), o tai gali apsunkinti tikslią diagnostiką.

Gydymo metodų analizė atskleidė, kad chirurginė ekscizija išlieka pagrindiniu tiek piktybinių, tiek nepiktybinių nagų navikų gydymo metodu. Tačiau aptikti keli pagrindiniai gydymo apribojimai:

- Chirurginio gydymo agresyvumas - kai kuriais atvejais dėl naviko lokalizacijos gali būti reikalinga naginės falangos amputacija, o tai lemia funkcinius ir estetinius trūkumus.

- Recidyvo rizika - nepaisant radikalaus gydymo, kai kurie navikai (pvz., subungualinė melanoma, plokščialąstelinė karcinoma) pasižymi dideliu recidyvo dažniu.
- Sisteminės terapijos efektyvumas - chemoterapija, imunoterapija ir tikslinė terapija nėra visada veiksmingos dėl genetinių mutacijų ar atsparumo gydymui, ypač pažengusios melanomos atvejais.
- Lokalios terapijos ribotumas - tokie metodai kaip 5-Fluorouracilas, imikvimodas ar fotodinaminė terapija veiksmingi tik ankstyvose stadijose, tačiau nepakankami pažengusiems navikams.

Aptikti naginių falangų navikų diagnostikos ir gydymo metodų trūkumai rodo būtinybę toliau plėtoti ankstyvos diagnostikos algoritmus bei optimizuoti gydymo strategijas. Tyrimo rezultatai patvirtina, kad ankstyva diagnostika ir tinkamai parinkta gydymo taktika yra esminiai veiksniai, lemiantys paciento prognozę ir gyvenimo kokybę.

5. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

- Piktybiniai nagų navikai, tokie kaip ponaginė melanoma ir plokščialąstelinė karcinoma, pasižymi agresyvia eiga, jiems būtina ankstyva diagnostika ir radikalus gydymas.
- Nepiktybiniai nagų navikai dažnai sukelia estetinį ir funkcinį diskomfortą, ypač jei ilgai lieka nediagnozuoti.
- Ankstyva diagnostika yra esminė piktybinių navikų atvejais. Dermatoskopija ir histologinis tyrimas- svarbiausi diferencinėje diagnostikoje.
- Chirurgija išlieka pagrindiniu gydymo metodu, ypač piktybinių darinių atvejais, tačiau vis dažniau akcentuojama kompleksinio, individualizuoto gydymo svarba.
- Naginių falangų navikų epidemiologiniai duomenys yra riboti, nes dauguma literatūros šaltinių apsiriboja pavieniais klinikiniais atvejais ar nedidelės apimties analizėmis. Dėl to navikų paplitimo, klinikinės eigos ir rizikos veiksnių supratimas vis dar nepakankamas.

Remiantis tyrimo išvadomis, siūlomos šios rekomendacijos:

1. Ankstyvos diagnostikos gerinimas

- Didinti gydytojų, ypač dermatologų, onkologų bei plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos gydytojų, informuotumą apie naginių falangų navikų klinikinius požymius, kad būtų išvengta klaidingų diagnozių ir uždelsto gydymo.

- Skatinti dermatoskopijos, histologijos ir vaizdinių tyrimų (MRT, KT) taikymą kaip standartines diagnostikos priemones, siekiant užtikrinti tikslesnę navikų diferenciaciją.
- Sukurti aiškius algoritmus, padedančius šeimos gydytojams ir pirminės sveikatos priežiūros specialistams laiku nukreipti pacientus tolimesniam ištyrimui.

2. Epidemiologinių duomenų rinkimas ir analizė

- Integruoti naginių falangų navikus į odos vėžio registravimo sistemas, kad būtų galima sekti jų dažnį ir gydymo sėkmę.

3. Gydymo strategijų optimizavimas

- Plėtoti mažiau invazines gydymo strategijas, įskaitant lokalią chemoterapiją, fotodinaminę terapiją ir imunoterapiją, kurios galėtų būti naudojamos kaip alternatyva ar papildoma priemonė chirurginiam gydymui.
- Gerinti multidisciplininį bendradarbiavimą, užtikrinant glaudesnę dermatologų, onkologų, patologų bei plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos gydytojų bendradarbiavimą kiekviename gydymo etape.

4. Pacientų informuotumo didinimas

- Šviesti visuomenę apie naginių falangų navikų simptomus ir ankstyvos diagnostikos svarbą, kad pacientai anksčiau kreiptųsi į gydytojus dėl įtartinų pažeidimų.
- Parengti informacinius leidinius ir skaitmenines platformas, kurios padėtų pacientams atpažinti galimus ligos požymius ir suprasti gydymo galimybes.

5. Mokslinių tyrimų plėtra

- Skatinti mokslinius tyrimus, orientuotus į naginių falangų navikų patogenezės, genetinių žymenų ir molekulinį mechanizmų tyrimą, siekiant sukurti inovatyvius diagnostikos ir gydymo metodus.
- Plėtoti klinikinius tyrimus, vertinančius naujų sisteminių ir lokalių terapijų efektyvumą, kad būtų optimizuotas individualizuotas gydymo planavimas.

Šių rekomendacijų įgyvendinimas gali reikšmingai pagerinti naginių falangų navikų diagnostiką, gydymo rezultatus ir pacientų gyvenimo kokybę.

6. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Acuña Pinzon CL, Nieves Condoy JF, Rivera Marquez DA, Collazo Moreno ARJ, Cethorth Fonseca RK, Zúñiga Vázquez LA. Nail Cancer: Review of the Two Main Types of an Underestimated Disease. *Cureus* [Internet]. 2022 Apr 5 [cited 2025 Apr 14]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/90305-nail-cancer-review-of-the-two-main-types-of-an-underestimated-disease>
2. Conway J, Bellet JS, Rubin AI, Lipner SR. Adult and Pediatric Nail Unit Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Cells*. 2023 Mar 22;12(6):964.
3. Ito T, Hashimoto H, Kaku-Ito Y, Tanaka Y, Nakahara T. Nail Apparatus Melanoma: Current Management and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2023 Mar 12;12(6):2203.
4. Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministerija. ODOS MELANOMA: PREVENCIJA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS [Internet]. 2022. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Asmens_sveikatos_prieziura/Metodiniai%20dokumentai/ODOS%20MELANOMA.pdf
5. Lin W, Ling F, Xiao L, Xiao C. Subungual Melanoma: A case report and literature review. *Asian J Surg*. 2023 Aug;46(8):3101–3.
6. Lu H, Chen LF, Chen Q. Rupture of a subungual glomus tumor of the finger. *BMC Cancer*. 2018 Dec;18(1):505.
7. Mravic M, LaChaud G, Nguyen A, Scott MA, Dry SM, James AW. Clinical and Histopathological Diagnosis of Glomus Tumor: An Institutional Experience of 138 Cases. *Int J Surg Pathol*. 2015 May;23(3):181–8.
8. Wollina U, Nenoff P, Haroske G, Haenssle HA. The Diagnosis and Treatment of Nail Disorders. *Dtsch Ärztebl Int* [Internet]. 2016 Jul 25 [cited 2025 Apr 14]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0509>
9. Starace M, Rubin AI, Di Chiacchio NG, Pampaloni F, Alessandrini A, Piraccini BM, et al. Diagnosis and surgical treatment of benign nail unit tumors. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2023 Feb;21(2):116–29.

10. Jin A, Haynes D, Rodriguez O, Park JH, Jellinek N, Rubin AI. A Review of the Histopathology of Nail Unit Tumors Including Selection of the Optimal Surgical Sampling. *Skin Appendage Disord.* 2024 Jul 15;10(6):443–58.
11. Grover C, Jayasree P, Kaliyadan F. Clinical and onychoscopic characteristics of subungual glomus tumor: a cross-sectional study. *Int J Dermatol.* 2021 Jun;60(6):693–702.
12. Falcone MO, Asmar G, Chassat R. Subungual glomus tumor. *Hand Surg Rehabil.* 2024 Apr;43:101607.
13. Grover C, Bansal S. Nail biopsy: A user’s manual. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(1):3.
14. Bob Kronemyer. Key clinical features differentiate nail tumor types. *Dermatol Times* [Internet]. 2017; Available from: <https://www.dermatologytimes.com/view/key-clinical-features-differentiate-nail-tumor-types>
15. Lee DK, Lipner SR. Optimal diagnosis and management of common nail disorders. *Ann Med.* 2022 Dec 31;54(1):694–712.
16. Basurto-Lozada P, Molina-Aguilar C, Castaneda-Garcia C, Vázquez-Cruz ME, Garcia-Salinas OI, Álvarez-Cano A, et al. Acral lentiginous melanoma: Basic facts, biological characteristics and research perspectives of an understudied disease. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021 Jan;34(1):59–71.
17. Silva-Feistner M, Ortiz E, Alvarez-Véliz S, Wortsman X. Amelanotic Subungual Melanoma Mimicking Telangiectatic Granuloma: Clinical, Histologic, and Radiologic Correlations. *Actas Dermosifiliogr.* 2017 Oct;108(8):785–7.
18. Newell F, Johansson PA, Wilmott JS, Nones K, Lakis V, Pritchard AL, et al. Comparative Genomics Provides Etiologic and Biological Insight into Melanoma Subtypes. *Cancer Discov.* 2022 Dec 2;12(12):2856–79.
19. Duarte AF, Correia O, Barros AM, Ventura F, Haneke E. Nail Melanoma In Situ: Clinical, Dermoscopic, Pathologic Clues, and Steps for Minimally Invasive Treatment. *Dermatol Surg.* 2015 Jan;41(1):59–68.
20. Mole RJ, MacKenzie DN. Subungual Melanoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482480/>

21. Lallas A, Paschou E, Manoli SM, Papageorgiou C, Spyridis I, Liopyris K, et al. Dermatoscopy of melanoma according to type, anatomic site and stage. Ital J Dermatol Venereol [Internet]. 2021 Jul [cited 2025 Apr 14];156(3). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R23Y2021N03A0274>
22. Weber P, Tschandl P, Sinz C, Kittler H. Dermatoscopy of Neoplastic Skin Lesions: Recent Advances, Updates, and Revisions. Curr Treat Options Oncol. 2018 Nov;19(11):56.
23. Zhang Y, Lan S, Wu D. Advanced Acral Melanoma Therapies: Current Status and Future Directions. Curr Treat Options Oncol. 2022 Oct;23(10):1405–27.
24. Mundada P, Becker M, Lenoir V, Stefanelli S, Rougemont AL, Beaulieu JY, et al. High resolution MRI of nail tumors and tumor-like conditions. Eur J Radiol. 2019 Mar;112:93–105.
25. Ning AY, Levoska MA, Zheng DX, Carroll BT, Wong CY. Treatment Options and Outcomes for Squamous Cell Carcinoma of the Nail Unit: A Systematic Review. Dermatol Surg. 2022 Mar;48(3):267–73.
26. Riva HR, Yoon T, Mohammad K, Shalabi M, Hussain A, Khachemoune A. Benefits and challenges of Mohs micrographic surgery for human papilloma virus-associated cutaneous malignancies: a systematic review. Arch Dermatol Res. 2024 Sep 14;316(9):617.
27. Chang MJ, Schwartz Kahn M, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the nail in patients with Fitzpatrick phototypes IV–VI : a systematic review. Int J Dermatol. 2024 Oct;63(10):1302–7.
28. Barone H, Schaeffer M, Buckland M, LaFond AA, Krach K. Squamous Cell Carcinoma in Situ of the Nail Unit: Current Evidence and Recommendations for Patient Centered Treatment. J Cutan Med Surg. 2023 Jan;27(1):51–9.
29. Wong HS, Li F, Jiang JY, Huang S dai, Ji X, Zhu P, et al. Recurrence rates after functional surgery *versus* amputation for nail squamous cell carcinoma not involving the bone: A systematic review. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2024 Jul 27;91:31–9.
30. Starace M, Alessandrini A, Dika E, Piraccini BM. Squamous cell carcinoma of the nail unit. Dermatol Pract Concept. 2018 Jul;8(3):238–44.
31. Iorizzo M, Vollono L, Richert B. Diagnosis and Management of Malignant Epithelial Nail Unit Tumors. Diagnostics. 2024 Oct 25;14(21):2379.

32. Kaksi SA, Ozdemir M, Balevi A, Cakir A, Tavh Y. Early diagnosis of subungual squamous cell carcinoma of the hallux. *Dermatol Online J*. 2015 Jul 15;21(7):13030/qt428217hj.
33. Wong KY, Ching DLH, Gateley D. Subungual squamous cell carcinoma. *BMJ Case Rep*. 2015 Jan 7;bcr2014207565.
34. Pradhan S, Xue SL. A rare case of pigmented Bowen disease of the nail fold. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Jun 20;133(12):1503–4.
35. Dika E, Chessa M, Fanti P, Alessandrini A, Starace M, Piraccini B. An annoying mass of the nail bed. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(2):244.
36. Khullar G, Singh S, Saikia U, Kumar A, Singh M, Kanwar A. Squamous cell carcinoma of the nail fold masquerading as pyogenic granuloma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(5):555.
37. Gavioli CFB, Festa Neto C, Tyring SK, Silva LLDC, Oliveira WRPD. High-risk mucosal HPV types associated with squamous cell carcinoma on the nose tip in an immunocompetent young man. *An Bras Dermatol*. 2018 Oct;93(5):716–8.
38. Bertanha L, Noriega LF, Di Chiacchio NG, Matter A, Di Chiacchio N. Differential diagnosis of pigmented nail lesions. *An Bras Dermatol*. 2024 Nov;99(6):799–814.
39. Haenssle HA, Blum A, Hofmann-Wellenhof R, Kreusch J, Stolz W, Argenziano G, et al. When all you have is a dermatoscope—start looking at the nails. *Dermatol Pract Concept*. 2014 Oct 31;11–20.
40. Ishizuki S, Nakamura Y, Maruyama H, Okiyama N, Tanaka R, Oya K, et al. Pigmented Bowen's disease on the proximal nail fold with extensive, parallel pigmented lines in dermoscopy. *J Dermatol [Internet]*. 2021 Feb [cited 2025 Apr 14];48(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.15704>
41. Wollina U. Bowen's disease of the nail apparatus: a series of 8 patients and a literature review. *Wien Med Wochenschr*. 2015 Oct;165(19–20):401–5.
42. Pollo T, Rabay FM de O, de Lima EMA, Gonçalves F da R, Mandelbaum SH. Subungual Basal Cell Carcinoma: A Rare Nail Tumor with a Challenging Diagnosis. *Skin Appendage Disord*. 2019;5(4):251–3.

43. Martinez-Ortega JI, Perez Hernandez FDJ, Reyes Garcia LN. Basal Cell Carcinoma in the Periungual Region: A Rare Case and Pathogenesis Insights. *Cureus* [Internet]. 2023 Sep 25 [cited 2025 Apr 25]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/187318-basal-cell-carcinoma-in-the-periungual-region-a-rare-case-and-pathogenesis-insights>
44. Patel PV, Pixley JN, Dibble HS, Feldman SR. Recommendations for Cost-Conscious Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Ther*. 2023 Sep;13(9):1959–71.
45. Tavares LL, Costa JCMD, Delcourt NC, Rodrigues NCDS. Periungual basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2018 Feb;93(1):114–5.
46. Geoghegan L, Knowles BG, Nikkhah D. A patient with chronic fingertip pain. *J Surg Case Rep*. 2020 Nov 1;2020(11):rjaa477.
47. Szmyd B, Malicki M, Blaszczyk M, Karuga FF, Braun M, Sołek J, et al. Glomangioma in the hand: diagnosis, treatment, and challenges. *Neurol Neurochir Pol*. 2023 Aug 31;57(4):387–91.
48. Lee WQ, Li Y, Yeo NEM. Glomus tumour: an institutional experience of 31 cases. *J Orthop Surg*. 2023 Sep 30;18(1):741.
49. Smith DW. An Unusual Case of Periosteal Glomus Tumor at the Metacarpal Base Presenting as Type II CRPS: Case Report. *HAND*. 2021 Jan;16(1):NP1–4.
50. Da Silva DR, Gaddis KJ, Hess S, Rubin AI. Nail Unit Glomus Tumor with Myxoid and Symplastic Change Presenting with Longitudinal Erythronychia. *Dermatopathology*. 2018 Jun 1;5(2):74–8.
51. Sprinkle RLB, Sanguenza OP, Schwartz GA. Glomus Tumor of the Toe. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017 May 1;107(3):257–60.
52. Pilný J, Švarc A, Vodová H, Kletenský J, Tichá P, Sukop A. HAS A GLOMUS TUMOR ALWAYS A QUICK DIAGNOSIS? *Acta Chir Plast*. 2017;59(2):82–4.
53. Park YU, Han J, Seo YW. Nail-preserving excision of glomus tumor in the second toe: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Mar 15;103(11):e37398.
54. Álvarez-Salafranca M, Bañuls J, Thomas L, Hirata SH, Argenziano G, Medina C, et al. Dermoscopy of glomus tumour: a cross-sectional study of 86 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Nov;36(11):2016–24.

55. Figueroa-Ramos G, Gatica-Torres M, López-López KE, Domínguez-Cherit J. Subungual Keratoacanthoma: Typical and Atypical Presentations of an Uncommon Nail Tumor. *Skin Appendage Disord.* 2023;9(4):291–5.
56. Nerad JA. Diagnosis of Malignant and Benign Lid Lesions Made Easy. In: *Techniques in Ophthalmic Plastic Surgery* [Internet]. Elsevier; 2021 [cited 2025 Apr 14]. p. 419–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323393164000119>
57. Renan Minotto¹ Liliam Dalla Corte² Ana Letícia Boff³ Mariana Vale Scribel de Silva² Marina Resener de Moraes. Subungual keratoacanthoma: a case report. 2014; *Surg Cosmet Dermatol* 2014;6(4):3779. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/07/820/2014_377_ingles.pdf
58. Miroux Catarino A, Catorze MG, Viana I. Subungual Keratoacanthoma: A Rare Variant of Keratoacanthoma. *J Port Soc Dermatol Venereol.* 2018 Dec 27;76(4):425–8.
59. Fernandez-Flores A, García-Paíno L, Perón ÁS, Cassarino D. Ungual Keratoacanthoma With Features of Regression. *Am J Dermatopathol.* 2023 Feb;45(2):113–6.
60. Lambertini M, Piraccini BM, Fanti PA, Dika E. Mohs micrographic surgery for nail unit tumours: an update and a critical review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Oct;32(10):1638–44.
61. Göktay F, Kaynak E, Güneş P, Yaşar Ş, Küçükodacı Z, Aytakin S. Relationship between Human Papilloma Virus and Subungual Keratoacanthoma: Two Case Reports and the Outcomes of Surgical Treatment. *Skin Appendage Disord.* 2016;2(3–4):92–6.
62. Azulay V, Carranza K, Iorizzo M, Souza MAJ, Canella C, Werner H, et al. Subungual keratoacanthoma: surgical procedure with a 3D biomodel. *Int J Dermatol.* 2024 Jan;63(1):127–9.
63. Pyne JH, Windrum G, Sapkota D, Wong JC. Keratoacanthoma versus invasive squamous cell carcinoma: a comparison of dermatoscopic vascular features in 510 cases. *Dermatol Pract Concept.* 2014 Jul 31;37–41.
64. Simmons BJ, Baker JA, Zaiac M, Cho-Vega JH, Tosti A. Subungual Keratoacanthoma in a Patient With Yellow Nail Syndrome. *Dermatol Surg.* 2016 Jul;42(7):900–2.

65. Le-Bert M, Soto D, Vial V, Bentjerodt R, Wortsman X. Unusual Ultrasound Appearance of Subungual Keratoacanthoma With Clinical and Histological Correlation. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed*. 2016 Jun;107(5):442–4.
66. Ballan A, Zeinaty P, Tomb R, Kechichian E, El Hachem L, Nasr M, et al. Acquired ungual fibrokeratoma: a systematic review of the literature. *Int J Dermatol*. 2021 May;60(5):533–9.
67. Hwang S, Kim M, Cho B, Park H. Clinical characteristics of acquired ungual fibrokeratoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(3):337.
68. Moriue T, Yoneda K, Moriue J, Nakai K, Kubota Y. Multibranched Acquired Periungual Fibrokeratoma. *JAMA Dermatol*. 2014 Apr 1;150(4):456.
69. Lencastre A, Richert B. Flat-Pan Nail-Wide Acquired Epiungual Fibrokeratoma: Report of 4 Cases. *Skin Appendage Disord*. 2019 Feb;5(2):111–3.
70. Mocellin S. Acquired Digital Fibrokeratoma. In: *Soft Tissue Tumors* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cited 2025 Apr 14]. p. 55–6. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-58710-9_9
71. Urbina F. Transungual fibrokeratoma. *J Dermatol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2025 Apr 14];44(12). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.14024>
72. Jahan N, Ashwini P, Chethana S, Betkerur J, Shastry V. Horn on the nail: Acquired ungual fibrokeratoma. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2021;14(1):121.
73. Mir M, Vathulya M, Mahakalkar S, Manohar N. Acquired periungual fibrokeratoma looks like a supernumerary digit: An uncommon soft tissue tumor. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2020;13(3):261.
74. Joo HJ, Kim MR, Cho BK, Yoo G, Park HJ. Onychomatricoma: A Rare Tumor of Nail Matrix. *Ann Dermatol*. 2016;28(2):237.
75. Onychomatricoma: Clinical presentation and management. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May 1;72(5):AB115.
76. Miyamoto J, Kawashima Y, Hayakawa M, Fusumae T, Yoshida T, Saito M. Successful treatment of onychomatricoma with minimally invasive surgical procedures based on its pathogenesis: A case report. *J Dermatol*. 2024 May;51(5):719–21.

77. Mello CDBF, Noriega LF, Gioia Di Chiacchio N, Ocampo-Garza J, Di Chiacchio N. Onychomatricoma of the Nail Bed. *Skin Appendage Disord.* 2019;5(3):165–8.
78. d’Almeida LFV, Jeunon T, Leverone AP, Nakamura R. Onychocytic matricoma*. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2):214–6.
79. Oak ASW, Elewski BE, Pavlidakey PG, Mayo TT. Honeycomb-like cavities in a single fingernail plate. *JAAD Case Rep.* 2020 Feb;6(2):89–91.
80. Cinotti E, Veronesi G, Labeille B, Cambazard F, Piraccini BM, Dika E, et al. Imaging technique for the diagnosis of onychomatricoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Nov;32(11):1874–8.
81. Grover C, Gaurav V, Sharma S, Sinha S. Pigmented Onychomatricoma Presenting as Pachymelanonychia Striata: A Case Report and Review of Literature. *Skin Appendage Disord.* 2023;9(5):366–72.
82. Luce MCA, Jardim MML, Kakizaki P, Valente NYS. Giant onychomatricoma. *An Bras Dermatol.* 2018 Feb;93(1):160–1.
83. João AL, Richert B, André J, Lencastre A. Onychomatricoma in a Patient With Extensive Vitiligo. *Am J Dermatopathol.* 2020 Jan;42(1):68–68.
84. Peruilh-Bagolini L, Dossi MT, Wortsman X, Montero T. Pigmented onychomatricoma: A clinical simulator that could not mislead ultrasound. *Acta Biomed Atenei Parm.* 2021 Apr 30;92(S1):e2021158.
85. Rushing CJ, Ivankiv R, Bullock NM, Rogers DE, Spinner SM. Onychomatricoma: A Rare and Potentially Underreported Tumor of the Nail Matrix. *J Foot Ankle Surg.* 2017 Sep;56(5):1095–8.
86. Reddy IS, Somani VK. Giant periungual and subungual fibromas (Koenen’s tumor) of tuberous sclerosis complex. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021 May 8;89:290–1.
87. Jindal R, Dvivedi S, Sethi S. Giant Koenen tumors involving 20 nails. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021 Feb 1;87:734–5.
88. Prof. Dr. med. Peter Altmeyer. Koenen tumour Q85.1. 2020; Available from: <https://www.altmeyers.org/en/dermatology/koenen-tumour-123651#therapy>

89. Viswanath V, Gupte JD, Prabhu N, Gour NL. Multiple Koenen Tumors, a Rare Entity: Combination Treatment with 1% Topical Sirolimus Electrofulguration and Excision. *Skin Appendage Disord.* 2021;7(1):66–70.
90. Aryal E*, Bastakoti S, Bhatarrisa S, Shrestha SB and Pokhrel G. Koenen Tumors 20 Nail Involvement: A Rare Case Report. 2017; Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.anncaserep.com/open-access/koenen-tumors-20-nail-involvement-a-rare-case-report-4305.pdf>
91. N* D, S B. Koenen Tumors Predisposing to Recurrent Onychomycosis: An Interesting Case. *Clin Dermatol Open Access J* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 14];9(4). Available from: <https://medwinpublishers.com/CDOAJ/koenen-tumors-predisposing-to-recurrent-onychomycosis:-an-interesting-case.pdf>
92. Olvera-Rodríguez V, Barrera Garibay AC, Domínguez-Cherit J. Giant Koenen Tumors as the Presenting and Only Clinical Sign of Tuberous Sclerosis Complex in a 56-Year-Old Man and Its Surgical Management. *Skin Appendage Disord.* 2022;8(6):492–6.
93. Liebman JJ, Nigro LC, Matthews MS. Koenen Tumors in Tuberous Sclerosis: A Review and Clinical Considerations for Treatment. *Ann Plast Surg.* 2014 Dec;73(6):721–2.
94. Gou D, Nijhawan RI, Srivastava D. Mohs Micrographic Surgery as the Standard of Care for Nail Unit Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg.* 2020 Jun;46(6):725–32.
95. Wang L, Gao T, Wang G. Nail bed onychomatricoma. *J Cutan Pathol.* 2014 Oct;41(10):783–6.

7. PRIEDAI

Studijų laikotarpiu atspausdintų straipsnių bibliografiniai aprašai:

1. Zakšauskaitė G, Druta JP. Gydytojų odos ligos ir jų gydymo(si) patirtys. In: Studentų mokslinės veiklos LXXV konferencija: pranešimų tezės; 2023 gegužės 15–19 d.; Vilnius. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2023. p. 239. Available from: <https://doi.org/10.15388/SMVK.2023>
2. Raudonis T, Grigaitytė AG, Zakšauskaitė G. Psoriazės gydymas IL-17 inhibitoriais. *Lietuvos gydytojo žurnalas.* 2024;(2):173. Available from: <https://zurnalai.emedicina.lt/product/lietuvos-gydytojo-zurnalas-ekspertu-rekomendacijos-2024-m-nr-2-173/>

3. Gustė Zakšauskaitė, Miglė Zabarauskaitė, Robertas Adomaitis. Gydytojų patirtys ir žinių vertinimas konsultuojant pacientus lytiškumo klausimais. bandomasis tyrimas. Public Health [Internet]. 2025 Mar 26 [cited 2025 Apr 25];108(1). Available from: <https://visuomenessveikata.hi.lt/ojs/index.php/zurnalas/article/view/64>
4. Gustė Zakšauskaitė, Aistė Lengvenytė. Ilgalaikė hormoninė kontracepcija ir depresijos rizika: sisteminė apžvalga ir metaanalizė. Public Health [Internet]. 2025 Mar 20 [cited 2025 Apr 25];108(1). Available from: <https://visuomenessveikata.hi.lt/ojs/index.php/zurnalas/article/view/60>