

## Рак Педжета молочной железы (обзор литературы)

Е.А. Никитина, М.И. Нечушкин, А.В. Тригolosов, Я.В. Вишневецкая  
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

**Контакты:** Екатерина Андреевна Никитина [katiwa689@yandex.ru](mailto:katiwa689@yandex.ru)

Рак Педжета (РП) — редко встречающееся заболевание молочной железы, характеризующееся такими клиническими симптомами, как эритема, мацерация и экзематозные изменения сосково-ареолярного комплекса. Несмотря на значительный прирост числа вновь выявленных случаев рака молочной железы, статистика по РП остается стабильной — 0,5–5,0 % от общего числа заболевших в мире. Болеют женщины 24–90 лет (средний возраст 50–60 лет), преимущественно менопаузального возраста (70 %), хотя выявлены случаи РП и у подростков.

В настоящее время актуальность темы РП соска сохраняется, до сих пор ведутся споры о возможных способах его лечения. На данный момент нет выделенных международных рекомендаций по объему хирургического лечения, необходимости облучения и проведения таргетной или химиотерапии при данном заболевании. Редкость РП обуславливает малое количество крупных рандомизированных исследований, посвященных этой тематике, поэтому дальнейшее накопление материала, использование современных методов инструментальной и молекулярной диагностики позволяют и дальше оптимизировать алгоритм лечения данной нозологии, что положительно скажется на отдаленных результатах.

В данном обзоре литературы освещены этиология, особенности клинического течения и современные подходы к диагностике и возможному лечению РП соска.

**Ключевые слова:** рак Педжета соска, рак Педжета молочной железы

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-4-37-46

### Paget's disease of the breast (a review of literature)

E.A. Nikitina, M.I. Nechushkin, A.V. Trigolosov, Ya.V. Vishnevskaya

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Paget's disease (PD) of the nipple is a rare form of breast cancer, characterized by erythema, an scaling of the skin and eczematous changes of the nipple-areolar complex. Despite a significant increase in newly detected cases of breast cancer, PD is accounting for 0.5–5.0 % of all breast tumors in the world. In female patients with PD ages range from 24 to 90 years (average age range 50–60 years), predominantly menopausal age in 70 % of cases. But cases of PD in young person were reported.

Currently, the relevance of the PD of the nipple is preserved. There are different methods of treatment, but we haven't specific international recommendations for treatment PD in surgery, irradiation and chemotherapy or target therapy. There are small numbers of randomized studies of PD. The use of modern methods of instrumental and molecular diagnostics can help designed algorithm the treatment of PD.

In this literature review the etiology, clinical features and current approaches to diagnosis and possible treatment of PD of the nipple.

**Key words:** Paget's disease of the nipple, Paget's disease of the breast

### Введение

Рак Педжета (РП) — редко встречающееся заболевание молочной железы (МЖ). Впервые РП был охарактеризован в 1856 г. S. Velpeau, который описал характерные для этого заболевания эритему, мацерацию, экзематозные изменения соска [1]. Прошло 18 лет, прежде чем J. Paget доказал на 15 пациентках связь вышеописанных изменений с внутритротоковой карциномой МЖ [2]. Классический термин «болезнь (рак) Педжета соска МЖ» ввел в 1876 г. G. Erichsen. До этого определения данного состояния были разнообразны и клиническая картина интерпретировалась по-разному: «рак апокриновых потовых желез»

(А. Krogius, 1904; Н. Weiner, 1937), «первичный эпидермальный рак» (М.А. Членов, 1903; R. Willis, 1960), «метастаз рака МЖ в эпидермис соска» (M. Costello, 1945), «рак МЖ» (R. Muir, 1939; С. Haagensen, 1956; Г.Н. Хаханашвили, 1967; А.П. Баженова, 1975) [3, 4].

Впервые в России о данном заболевании сообщил А.И. Поспелов в 1894 г. [5]. Со временем научный интерес к РП лишь возрастал, и клиническая картина была дополнена следующими патогномоничными симптомами: втяжение соска на ранних стадиях (L. Wickham, 1890; М.А. Членов, 1903); выделения из соска различного характера, а именно кровянистые (А. Velpeau, 1841; M. Eisen, R. Taft, 1951; U. Veronesi,

C. Sirtori, 1955), серозные (L. Pautrier, 1928; U. Veronesi, 1955; И.В. Шмелев, 1957), гнойные (C. Sirtori, U. Veronesi, 1955) [6].

В настоящее время актуальность темы РП соска сохраняется, до сих пор ведутся споры о возможных способах его лечения.

### Эпидемиология рака Педжета

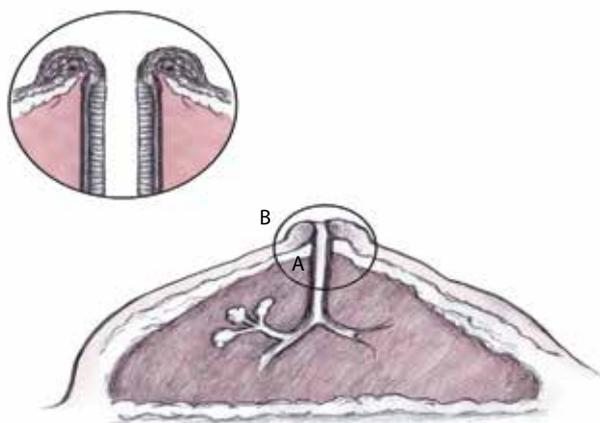
Несмотря на значительный прирост числа вновь выявленных случаев рака МЖ, статистика по РП остается стабильной – 0,5–5,0 % от общего числа заболевших в мире [7–9]. Болеют женщины 24–90 лет (средний возраст 50–60 лет) [10, 11], преимущественно менопаузального возраста (70 %), хотя выявлены случаи РП и у подростков [12].

### Патогенез

Существуют 2 патогенетические теории возникновения РП. R. Muir в 1935 г. выдвинул следующее предположение о внутриэпителиальном распространении опухолевых клеток по выводным протокам в эпидермис, что послужило основой для теории эпидермотропизма [13]: озлокачествленные клетки инфильтрируют и пролиферируют в эпидермис, вызывая утолщение сосково-ареолярного комплекса (САК); далее клетки Педжета распространяются по млечным выводным протокам в ткань МЖ (рис. 1). На сегодняшний день большинство исследователей придерживаются именно этого механизма [14, 15].

Другая теория – трансформационная. В ней предполагается малигнизация или дегенерация уже существующих клеток, а клетки Педжета определяются как злокачественные кератиноциты, возникающие *in situ* [7–9, 17].

Клетки Педжета обладают микроскопическими особенностями железистых клеток. В клетках Педжета



**Рис. 1.** Схематический патогенез рака Педжета молочной железы. Озлокачествленные клетки проникают через млечные выводные протоки в ткань молочной железы (А), далее ретроградным током раковые клетки оседают в эпителии соска (В). Увеличенный рисунок показывает утолщение эпителия соска и выводных протоков [16]

и внутрипротокового рака *in situ* чаще отмечается гиперэкспрессия HER-2/neu. Данный факт позволяет судить о том, что клетки Педжета могут быть предшественниками железистых стволовых клеток или эпидермальных Токер-клеток (Toker cells – железистые клетки эпителия соска) [18]. Токер-клетки находят в эпидермисе здорового соска в 10 % случаев.

Клетки Педжета – это озлокачествленные эпителиальные клетки, которые являются производными протоковой карциномы *in situ*. Токер-клетки – это доброкачественные клетки, которые могут пролиферировать в условиях чистого клеточного папулеза (clear cell papulosis) [19].

S.F. Kuan и соавт. выявили гиперэкспрессию апомуцинов MUC1, MUC2, MUC5AC в клетках Педжета [20]. Такое строение доказывает взаимосвязь РП МЖ и внутрипротокового рака в ткани МЖ, которые имеют схожий фенотип с Токер-клетками.

По данным же других авторов, например L. Morandi и соавт. [21], хромосомные изменения в клетках Педжета, такие как потеря гетерозиготности и замещение D-петли в митохондриальной ДНК, отличаются от изменений в раковых клетках МЖ. Они предположили, что клетки Педжета отличаются по своему генетическому строению от внутрипротоковой карциномы, но эта концепция не нашла сторонников в связи с тем, что основана всего на нескольких наблюдениях.

Так как в большинстве случаев РП соска сочетается с инвазивным раком, все больше авторов склоняются к сродству РП соска и подлежащего внутрипротокового рака. Так, например, в строении клеток Педжета, как и в строении рака МЖ находят низкомолекулярные цитокератины или молекулы клеточной адгезии. Они положительны по опухолевым маркерам раково-эмбриональному антигену, СА 15-3, онкобелкам (TP53, С-реактивному белку), цитокератину 7 и др. [22–24].

Механизм, посредством которого крупные опухолевые клетки железистого происхождения (т.е. клетки Педжета) внедряются и распространяются на вышележащие слои эпидермиса соска и ареолы, индуцирует фактор дифференцировки (херегулин- $\alpha$ ), который действует через рецептор HER-2/neu [25].

Нормальные эпидермальные кератиноциты производят и активируют херегулин- $\alpha$ . Этот фактор играет значительную роль в патогенезе РП. Клетки Педжета экспрессируют херегулин, который имеет сродство к рецепторам HER-2/neu и корецепторам HER-3 и HER-4. Эти рецепторные комплексы оказывают прямое воздействие на клетки Педжета и связывают херегулин- $\alpha$ , что приводит к хемотаксису клеток внутрипротоковой аденокарциномы МЖ. Этот процесс, в свою очередь, вызывает внедрение и инфильтрацию клеток САК [16].



Рис. 2. Клинические проявления рака Педжета соска: а – изъязвление, мацерация; б – кровянистые выделения; в – корочки, втянутость соска, покраснение, изъязвление

Молекулярные исследования показали, что аномальный плакоглобин (один из адгезивных белков клетки) может быть вовлечен в патогенез РП МЖ и наружных половых органов, а снижение экспрессии Е-кадгерина (другой белок межклеточной адгезии) может играть определенную роль в патогенезе РП другой локализации (вульва, руки, пальцы, спина, колени и т. д.) [26].

#### Клинические проявления

С морфологической точки зрения РП соска является внутрипротоковой эпидермотропной опухолью МЖ, возникающий в устье выводных млечных протоков соска. Это единственная форма рака МЖ, которая имеет визуальные клинические проявления в ранней форме, в том числе на стадии рака *in situ*, такие как изъязвление, корочки и мацерация соска и САК (рис. 2а) [10]. Другие часто встречающиеся симптомы данного заболевания – втянутость, гиперпигментация и кровянистые выделения из соска (рис. 2б, в). В 15–25 % случаев пациенты предъявляют жалобы на боль, жжение и зуд в области соска [27]. РП обычно носит односторонний характер, но были отмечены и случаи поражения обеих МЖ [28, 29].

Известно, что в большинстве (67–100 %) наблюдений РП соска сочетается с внутрипротоковой карциномой МЖ [9, 30, 31], но представлены и случаи его сочетания с дольковой карциномой [32]. Изолированное поражение соска встречается реже (7–8 %) [33–35].

В отечественной и зарубежной литературе при описании РП МЖ выделяют 3 основных формы: 1) с преимущественным поражением соска и ареолы без опухолевого узла; 2) узловая и 3) опухолевая форма болезни, когда клинических симптомов поражения соска нет, а пальпаторно в глубине МЖ определяется опухолевый узел, в таком случае диагноз может быть поставлен лишь морфологически [36, 37]. В случае узловой формы клетки РП могут иметь

мультицентрический характер роста и могут быть найдены в любом квадранте МЖ в 32–42 % случаев [38, 39]. Поражение лимфатических узлов (ЛУ) при РП соска в сочетании с инвазивным компонентом встречается в 4 % наблюдений, в сочетании с узловым образованием в МЖ – в 50 % [35].

Нередко диагноз РП соска ставят не сразу. Это связано с тем, что клиническая картина схожа с другими заболеваниями, такими как атопический или контактный дерматит соска (встречается у беременных и кормящих женщин), псориаз (отмечаются также другие локализации данной патологии), эрозивный аденоматоз соска, гиперкератоз соска и САК, болезнь Боуэна, гистиоцитоз Лангерганса и т. д. [40–42]. Эти состояния могут быть подтверждены гистологическими и иммуногистохимическими исследованиями [28, 43].

#### Диагностика

Диагноз РП обычно основывается на клинических данных, тем не менее нельзя исключать из алгоритма обследования и маммографию с ультразвуковым исследованием для определения стадии заболевания и наличия подлежащего опухолевого узла в МЖ [31]. Маммографическая оценка должна включать медиолатеральную и краниокаудальную проекции. На снимках обращают внимание на утолщение, втяжение или уплощение соска и ареолы, которые лучше всего отображаются при цифровой маммографии [8]. Так, например, на рис. 3 представлены маммографические снимки в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, показывающие изменения в области соска, такие как сглаживание (при сжатии МЖ) и множественные микрокальцинаты, располагающиеся как в центре соска, так и по периферии вокруг него.

Нередко выявляются микрокальцинаты, которые могут быть локализованы в области САК (см. рис. 3) или в ткани МЖ. Также следует обращать внимание на наличие других очагов на снимках, поскольку в 41 и 34 % случаев соответственно инвазивный протоковый

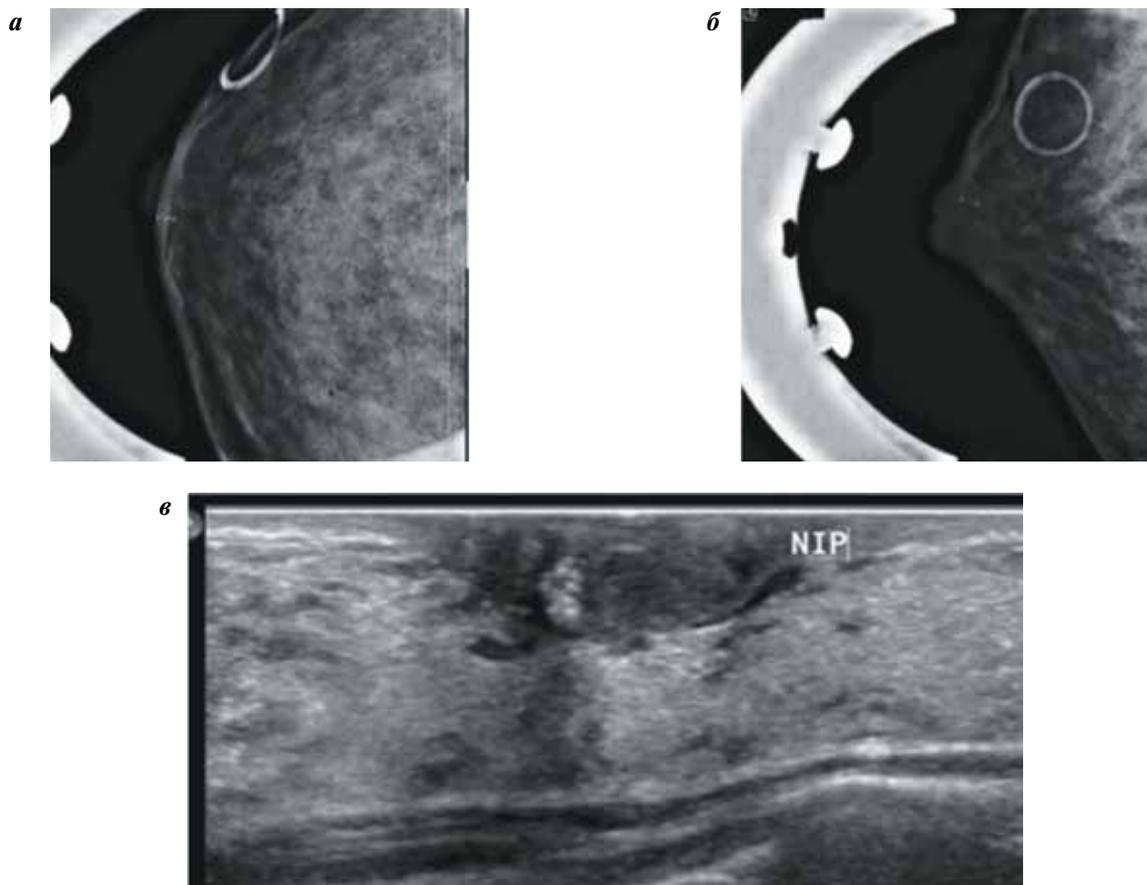


Рис. 3. Маммография + ультразвуковое исследование молочных желез при раке Педжета соска: а, б – изменения в области соска; в – ультразвуковое исследование молочных желез (кластеры микрокальцинатов в области соска) [44]

компонент РП носит мультицентрический характер роста [41]. В то же время не исключено отсутствие каких-либо изменений на маммографических снимках (22–71 % больных) [8, 41, 31], и маммография может серьезно недооценивать степень болезни [45, 46].

Ультразвуковое исследование не является высокоточным методом для постановки диагноза РП. Тем не менее оно позволяет выявить расширенные протоки, микрокальцинаты, уплощение или утолщение САК [31, 45, 46]. Кроме того, с помощью ультразвукового исследования можно более точно выполнить core-биопсию САК.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) МЖ может использоваться как дополнительный метод диагностики РП соска в случае, когда маммография с ультразвуковым исследованием дают отрицательные результаты, или для подтверждения внутрипротокового компонента. Чем выше чувствительность магнитно-резонансного сигнала в области соска, тем выше вероятность распространения рака по протокам МЖ [8, 45, 46]. Характерными признаками являются асимметричная форма, утолщение, уплощение или втяжение соска, а также асимметричный и повышенный магнитно-резонансный сигнал в этой области (рис. 4) [31,

45, 46]. Кроме того, МРТ дает больше информации для отбора пациентов на органосохраняющее лечение [8, 46, 47]. Так, например, в исследовании М. Morrogh и соавт. (2007) были отобраны 34 пациента для предоперационной диагностики РП соска, всем больным была выполнена маммография, у 12 из 34 она была дополнена МРТ. По данным маммографии у 23 пациентов не было данных за злокачественный процесс, у 11 был выявлен рак (2 случая – инвазивная дольковая карцинома, 2 – с микроинвазией, 7 – протоковая карцинома *in situ*) и у 21 не удалось идентифицировать рак (положительная прогностическая значимость – 100 %; отрицательная прогностическая значимость – 9 %; чувствительность – 34 %; специфичность – 100 %). В 82 % (9 из 11) случаев удалось маммографически уточнить стадию заболевания. По данным МРТ рак выявлен у 7 из 12 пациентов (1 случай – инвазивный рак, 6 – протоковая карцинома *in situ*), у 5 идентифицировать рак не удалось (положительная прогностическая значимость – 100 %; отрицательная прогностическая значимость – 54 %; чувствительность – 54 %; специфичность – 100 %). По данным маммографии 4 больных были Rg-негативны, но при МРТ был выявлен РП МЖ. По данным МРТ точная стадия



Рис. 4. Маммография (а, б): отсутствие изменений в области соска. Магнитно-резонансная томография молочных желез (в): изменения в области левого соска [44]

заболевания была установлена у 6 пациентов из 7, при этом 3 из них была показана мастэктомия, у остальных была подтверждена целесообразность органосохраняющего лечения [46].

На рис. 4 представлены снимки пациентки 69 лет, которая предъявляла жалобы на шелушение, зуд и покраснения в области соска. По данным маммографии в краниальной и медиолатеральной проекциях изменений в области соска не обнаружено (см. рис. 4а, б). По данным МРТ выявлены асимметричные изменения в области левого соска с распространением на кожу медиальнее (см. рис. 4в). МРТ также позволяет судить о наличии поражения лимфатического коллектора подмышечной области.

#### Лечение рака Педжета

Множественные проспективные рандомизированные исследования при РП МЖ продемонстрировали целесообразность выполнения органосохраняющего лечения при ранних формах рака МЖ [48–50]. Долгое время стандартом лечения РП соска считалась мастэктомия [51, 52] с подмышечной лимфодиссекцией или без нее. Связано это с наличием «скрытых» комплексов рака в удаленной железе, не выявленных на дооперационных обследованиях [29, 53].

Существует несколько способов выполнения органосохраняющего лечения: иссечение только САК в комбинации с центральной сегментэктомией или без нее, с подмышечной лимфодиссекцией или без нее. Такие виды операции обычно выполняют с использованием достаточно больших поперечного и эллиптического разрезов кожи, включающих САК полностью или его часть. Разрез продляют вглубь ткани железы, отступая на 1–2 см от опухолевой ткани. Всем пациентам с инвазивным раком объем оперативного вмешательства расширяют до подмышечной лимфодиссекции I или II порядка.

**Хирургическое лечение.** Долгое время органосохраняющие операции выполняли пациентам с поражением только соска, без пальпируемого опухолевого узла. А. R. Dixon и соавт. в 1991 г. представили данные о 10 больных с отсутствием опухолевого узла или каких-либо изменений на маммограмме, которым было выполнено только удаление САК. Несмотря на то, что у всех пациенток при гистологическом исследовании в удаленных тканях МЖ не было выявлено узловых образований, у 4 (40 %) был зарегистрирован местный рецидив в течение 8–19 мес после хирургического вмешательства, у 2 – отдаленные метастазы; 1 больная умерла от прогрессирования заболевания [50].

Еще одним немаловажным условием успешного выполнения органосохраняющей операции является объем удаляемой ткани [38, 54]. В исследование, проведенное в Токио в 2010 г., были включены 59 пациенток с гистологически подтвержденным РП соска, пролеченные в объеме мастэктомии в период с 1963 по 2009 г. В 93 % наблюдений РП соска сочетался с внутритротоковым компонентом и/или карциномой МЖ. Клинически у 27 (46 %) пациенток не было данных за наличие злокачественного образования в ткани МЖ, тем не менее после операции протоковый компонент был подтвержден у 23 (85 %) из 27 больных. Размер опухоли был 5 см и меньше (73 %), стадии T1 и Tis (77 %). В 66 % случаев медиана выживаемости составила больше 5 лет, в 32 % – больше 10 лет. Из них общая выживаемость составила 87,6 и 84,8 % соответственно. У 44 из 59 пациенток была отслежена безрецидивная выживаемость, у 15 был выявлен рецидив заболевания (из них 8 умерли от прогрессирования заболевания, 6 – от других причин, 1 пациентка выжила, несмотря на рецидив). Данное исследование не опровергает возможность выполнения органосохраняющего лечения, но при адекватном объеме удаляемой ткани: при радиусе удаленной ткани 2 см успех составил бы

52 %, 3 см – 74 %, 4 см – 85 %. Таким образом, можно предположить, что объем удаляемой ткани играет важную роль при данном виде лечения [55].

**Комплексное лечение.** Со временем все больше публикаций посвящалось комплексному лечению РП. Многие авторы стали задумываться о дополнении хирургического лечения лучевой терапией (ЛТ). Например, в исследовании А. Fourquet и соавт. (1987) в институте Curie с 1960 по 1984 г. было пролечено 58 пациенток, у 20 из них выявлено изолированное поражение соска. Больным была проведена ЛТ как самостоятельный метод (17 наблюдений) или в комплексе с хирургическим лечением (1 – операция в объеме иссечения только соска, 2 – с иссечением САК). Все пациентки получили облучение на ткань МЖ в стандартном режиме. Облучали МЖ, аксиллярные, внутригрудные и надключичные ЛУ в течение 5–6 нед с использованием Co-60. В течение 1 нед было подведено 9 Гр за 4 фракции. Для равномерного распределения разовой нагрузки по поверхности САК у 5 пациенток использовали болюс. У 18 из 20 больных в дополнение был подведен буст на САК: Co-60 ( $n = 5$ ), 200 кВ Rg-облучения ( $n = 2$ ) и энергия электронов ( $n = 11$ ) с использованием болюса через прямое поле. На аксиллярные ЛУ подвели дозу 55 Гр, на внутригрудные и надключичные – 40–45 Гр. Медиана выживаемости составила 7,5 года. Ни одна пациентка не умерла от основного заболевания. Общая 7-летняя выживаемость достигла 93 %. У 3 пациенток был выявлен продолженный рост опухоли через 21, 27 и 49 мес. Всем выполнили радикальную мастэктомию – ни у одной больной не были поражены регионарные ЛУ. Неизвестно, связано ли это с наличием злокачественного компонента в краях резекции или наличием дополнительных очагов в оставшейся ткани МЖ. Общая безрецидивная выживаемость составила 81 %. У 2 пациенток был выявлен рак противоположной МЖ спустя 3 года и 10 лет после лечения РП соска [56].

В исследовании J. K. Marshall и соавт. (2003) всем пациенткам выполняли комбинированное химиолучевое лечение. В исследование вошли 38 больных, 36 из которых имели выживаемость свыше 12 мес, они и послужили объектом изучения. В 94 % случаев было проведено хирургическое лечение в объеме полного или частичного иссечения САК, дополненное ЛТ на всю оставшуюся МЖ в средней дозировке 50 Гр (45–54 Гр). В дополнение к указанному лечению 97 % пациенток был подведен буст на ложе удаленной опухоли (удаленного соска) в средней дозировке 61,5 Гр (50,4–70,0 Гр). При медиане выживаемости 113 мес у 11 % ( $n = 4$ ) был выявлен местный рецидив спустя 21–69 мес. У других пациенток безрецидивная 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составила 97 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 90–100 %), общая выживаемость была отмечена в 93 % случаев (95 % ДИ

84–100 %) при 5-летней выживаемости и в 90 % (95 % ДИ 78–100 %) при 10- и 15-летней. Таким образом, данное исследование доказывает необходимость проведения ЛТ при наличии внутривнутрипротокового компонента [57].

В 2001 г. было проведено исследование с включением 61 пациентки, среди которых у 97 % опухолевый узел пальпаторно не определялся, но при гистологическом изучении у 93 % был выявлен инвазивный компонент и лишь 7 % имели изолированное поражение соска. Лечение включало лампэктомию с резекцией САК и последующим облучением ткани МЖ (50 Гр за 25 фракций). Медиана наблюдения составила 6,4 года. За это время у 4 больных был выявлен рецидив (3 пациентки с выявленным инвазивным компонентом и 1 – с изолированным РП). Одна пациентка умерла от прогрессирования заболевания. Местные рецидивы за 5 лет были зарегистрированы в 5,2 % случаев [58].

В 2002 г. в Будапеште было проведено исследование, в которое вошли 62 женщины, страдающие РП *in situ*, 33 из них была выполнена только центральная сегментэктомию без адьювантной ЛТ. Оценивали 6-летнюю выживаемость, частоту локального рецидивирования и общую выживаемость. Рецидивы были выявлены в 33,3 % случаев [49]. Это свидетельствует о том, что выполнения только органосохраняющей операции без дальнейшего лечения недостаточно для больных РП.

Таким образом, доказано, что при РП проведение ЛТ необходимо в случае, если тактикой выбора является органосохраняющее лечение.

Другим прогностически важным фактором является состояние регионарных ЛУ. Поражение аксиллярных ЛУ значительно ухудшает прогноз. Центральная резекция должна быть обязательно дополнена либо биопсией сигнального ЛУ при клинически негативных случаях, либо полноценной аксиллярной лимфаденэктомией, если ЛУ клинически позитивные [34, 58, 59].

В Швейцарии в 2008 г. было проведено проспективное исследование, в которое вошли 223 пациентки с гистологически подтвержденным РП, получившие лечение в 13 клиниках в период с 1976 по 2001 г. Хирургическое лечение получили 212 больных (мастэктомию – 169, органосохраняющее – 43), консервативную терапию без операции – 11 (в связи с сопутствующими заболеваниями и возрастом старше 83 лет), среди них 9 имели положительные по рецепторам эстрогенов опухоли и принимали тамоксифен, 2 пациенткам выполнена полихимиотерапия по схеме CMF. Была прослежена 10-летняя выживаемость: в группе с органосохраняющим лечением она составила 87 %, при мастэктомии – 82 %, в группе с консервативным лечением – 37 %. Рецидив был выявлен в 8–9 % случаев в группе мастэктомии и у 16 % пациенток после органосохраняющего лечения. Риск прогрессирования

и смерти был выше у больных с наличием инвазивного компонента в МЖ по сравнению с пациентками, у которых был рак *in situ* и пальпируемый узел [53].

В другом исследовании, проведенном в Милане в 2008 г., были пролечены 114 пациенток, разделенные на 2 группы: мастэктомия ( $n = 71$ ) и центральная резекция ( $n = 43$ ) с лимфодиссекцией или без и/или с биопсией сторожевого ЛУ. У пациенток с заболеванием *in situ* ( $n = 7$ ) и отсутствием инвазивного компонента ( $n = 11$ ) при биопсии сторожевого ЛУ метастазов не найдено. Лимфодиссекция была выполнена при положительной биопсии сторожевого ЛУ либо при клинически определяемых метастазах в ЛУ. У 35 из 85 больных, которым выполняли подмышечную лимфодиссекцию, диагностированы метастазы в ЛУ. При выборе дальнейшего лечения учитывали гистологический тип опухоли, лимфоваскулярную инвазию, поражение регионарных ЛУ, гормональный статус (рецепторы эстрогенов и прогестерона), Ki-67 и экспрессию HER-2/neu. Большинство пациенток были негативны по рецепторам эстрогенов (58,7 %) и прогестерона (68,3 %), гиперэкспрессивны по HER-2/neu-статусу (3+) (87,7 %) и имели низкую степень дифференцировки (65,4 %), Ki-67 > 20 % (74,3 %). В адъювантном режиме больным проводили химиотерапию ( $n = 30$ ); эндокринотерапию ( $n = 14$ ) и комплексное химиогормональное лечение ( $n = 26$ ). После органосохраняющего лечения у 18 пациенток был выявлен инвазивный компонент и к лечению добавлена ЛТ: 72 % проведена ЛТ, дополненная бустом на ложе удаленной опухоли, 22 % – в стандартном режиме, 1 пациентка отказалась от ЛТ. При отсутствии инвазивного компонента 2 больным выполнена интраоперационная ЛТ электронами ELIOT, 14 – ЛТ в стандартном режиме, у 2 – дополненная бустом и 7 отказались от проведения ЛТ. В группе мастэктомии ЛТ проводилась 4 пациенткам (низкая степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия и т.д.). Медиана выживаемости составила 73 мес. У 5 пациенток зафиксировано прогрессирование заболевания в виде локальных и отдаленных рецидивов. У 2 из них зарегистрирована степень дифференцировки G<sub>3</sub> и выявлены метастазы в ЛУ [60]. Таким образом, прогноз зависел от характеристик опухоли, наличия инвазивного компонента и метастазов в ЛУ, но не от объема хирургического лечения.

В исследование, проводившееся в НИИ онкологии им Н.Н. Петрова в период с 2010 по 2015 г., вошли 45 пациенток с диагностированным РП. Наиболее часто выполнялась операция – удаление МЖ (в различных модификациях), если присутствовали инвазивный компонент и опухолевый узел в МЖ, и органосохраняющее лечение (центральная резекция) в тех случаях, когда процесс не имел инвазии и был ограничен только САК. Всем пациенткам была выполнена аксиллярная лимфодиссекция. Наличие инвазивного

компонента отмечено в 63 % случаев. В данном исследовании в большинстве случаев удавалось определить HER-2/neu-статус и у 62,5 % больных была выявлена его амплификация 3+. Рецептор-позитивные и рецептор-негативные опухоли распределились примерно поровну: 49,5 и 50,5 % соответственно, что согласуется с данными литературы [61] и подчеркивает необходимость проведения адъювантного лекарственного лечения.

В Бостоне в 2012 г. опубликованы результаты лечения 51 больной РП соска с 1998 по 2010 г. Во всех случаях хирургическое лечение было дополнено химиолучевой и гормональной терапией. При медиане выживаемости 29 мес у 36 пациенток клинически не выявлялся опухолевый узел в МЖ. В этой группе с практически одинаковой частотой выполнены органосохраняющие операции ( $n = 19$ ) и мастэктомии ( $n = 17$ ). В другую группу вошли 15 пациенток с пальпируемым опухолевым узлом, которым была проведена мастэктомия. Лимфодиссекция выполнена в 33 случаях, биопсия сигнального ЛУ – в 26, из них в 6 объем вмешательства был увеличен до радикальной лимфодиссекции. При гистологическом исследовании у 20 больных выявлен изолированный РП соска, а у 31 – в сочетании с внутритротоковой карциномой. Что немаловажно, в 12 случаях отмечен мультицентрический характер роста опухоли. У 18 пациенток была зарегистрирована гиперэкспрессия HER-2/neu, у 11 – положительный эстроген-рецепторный статус, у 8 – положительный прогестерон-рецепторный статус. В 7 случаях выявлены метастатически измененные ЛУ. Адъювантная ЛТ выполнена 17 пациенткам после органосохраняющего лечения и 4 после мастэктомии. Эндокринотерапию получили 24 % больных. Химиотерапию проводили в 29 % случаев, в том числе трастузумабом – 8 пациенткам. Ни у одной больной не выявлено местных рецидивов. У 1 пациентки после органосохраняющего лечения и у 1 после мастэктомии были обнаружены отдаленные метастазы [34]. Предложен алгоритм лечения таких больных (рис. 5).

Похожую группу риска выделили S.M. Wong и соавт. (2015). Они представили ретроспективный анализ 2631 пациентки из базы данных SEER за период с 2000 по 2011 г. У 185 (7,0 %) поражение соска было изолированным, у 953 (36,2 %) сочеталось с протоковой карциномой *in situ*, у 1493 (56,7 %) – с инвазивной протоковой карциномой. Мастэктомия была выполнена в 47,0; 69,0 и 88,9 % случаев соответственно. Отмечено, что в группе поражения соска в сочетании с инвазивным раком доля органосохраняющих вмешательств увеличилась с 8,5 % в 2000 г. до 15,7 % в 2011 г. ( $p = 0,01$ ), т.е. в 2 раза. Также выросло число больных, которым выполнялось вмешательство на аксиллярных ЛУ. Более пожилой возраст (старше 80 лет), центральная локализация, низкая или промежуточная

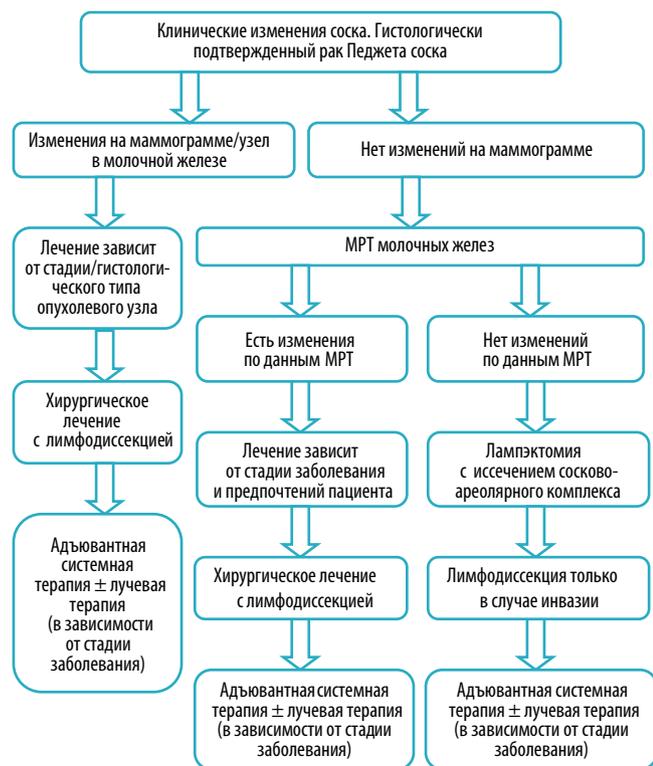


Рис. 5. Алгоритм лечения рака Педжета соска [34]. МРТ – магнитно-резонансная томография

степень злокачественности, размер опухоли менее 2 см после 2006 г. больше ассоциировались с назначением пациентам органосохраняющих операций [35]. В предыдущих исследованиях отдельную группу составил клинически не выявленный РП соска (15–46 %), диагноз в данном случае был установлен микроскопически после выполненной мастэктомии по поводу других локализаций [34, 37, 38, 62].

К сожалению, в данном исследовании не проводилось адъювантное гормональное и химиотерапевтическое лечение, исходя из характеристик опухоли, таких как степень злокачественности, рецепторный статус, HER-2/neu-статус, что при раке МЖ значительно улучшает прогноз.

В рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2015 г. [63] и European

Society for Medical Oncology (ESMO) 2015 г. [64] нет выделенных положений по лечению изолированного РП соска. Рекомендуется проводить лечение согласно стадии заболевания и морфологическому типу опухоли, а мастэктомию считать стандартом хирургического лечения. В рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016 г. (v. 2) предлагается выполнять биопсию сигнального ЛУ. При изолированном РП соска допускается использование следующих методов лечения: центральная лампэктомия с последующим облучением всей МЖ; центральная лампэктомия с/без биопсии сторожевого ЛУ и без ЛТ; мастэктомия с/без биопсии сторожевого ЛУ и без последующего облучения. В случае наличия опухолевого узла лечение проводится согласно клинико-морфологическим характеристикам и наличию или отсутствию инвазивного компонента [65]. При выполнении мастэктомии биопсия сигнального ЛУ должна являться обязательным компонентом вмешательства.

### Заключение

Таким образом, для достижения наилучших результатов лечения РП соска необходима своевременная диагностика и определение распространенности опухолевого процесса исходя из клинико-инструментальных данных. На прогноз влияют следующие факторы:

- 1) стадия заболевания;
- 2) пальпируемая опухоль в МЖ;
- 3) наличие инвазивного компонента;
- 4) метастатически измененные ЛУ;
- 5) мультицентрический характер роста опухоли.

В целом, исходя из данных литературы, органосохраняющее лечение РП соска в сочетании с химиолучевой терапией является оптимальным методом, не уступающим по радикализму мастэктомии, но существенно улучшающим качество жизни больных.

Редкость заболевания обуславливает малое количество крупных рандомизированных исследований, поэтому дальнейшее накопление материала, использование современных методов инструментальной и молекулярной диагностики позволит и дальше оптимизировать алгоритм лечения РП, что положительно скажется на отдаленных результатах.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Velpeau S. A treatise on diseases of the breast and mammary region. London: Sydenham Society, 1856. P. 3.
2. Valdes E.K., Feldman S.M. Paget's disease of the breast. Breast J 2006;12(1):83. PMID: 16409595.
3. Погодина Е.М. Рак Педжета молочной железы: клиника, диагностика, лечение

- Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 1995;6(2):32–7. [Pogodina E.M. Paget's disease of the breast: clinical aspects, diagnostics and treatment. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina = Bulletin of the N.N. Blokhin RCRC 1995;6(2):32–7. (In Russ.)].
4. Баженова А.П., Островцев Л.Д., Хаханашвили Г.Н. Рак молочной железы.

- М., 1985. [Bazhenova A.P., Ostrovtshev L.D., Khakhanashvili G.N. Breast cancer. Moscow, 1985. (In Russ.)].
5. Пospelov A.I. О болезни Педжета. Протоколы Московского венерологического и дерматологического общества 1894;(4):89. [Pospelov A.I. About Paget's disease. Protokoly Moskovskogo venerologicheskogo i dermatologicheskogo obshchestva 1894;(4):89.

- logicheskogo obshchestva = Reports of the Moscow Venerological and Dermatological Society 1894;(4):89. (In Russ.).
6. Трапезников Н.Н., Летагин В.П., Алиев Д.А. Лечение опухолей молочной железы. М., 1989. [Trapeznikov N.N., Letyagin V.P., Aliev D.A. Treatment of breast tumors. Moscow, 1989. (In Russ.).]
7. Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog* 2011;10:31. DOI: 10.4103/1477-3163.90676. PMID: 22279416.
8. Lim H.S., Jeong S.J., Lee J.S. et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2011;31(7):1973–87. DOI: 10.1148/rg.317115070. PMID: 22084182.
9. Sek P., Zawrocki A., Biernat W., Piekarski J.H. HER2 molecular subtype is a dominant subtype of mammary Paget's cells. An immunohistochemical study. *Histopathology* 2010;57(4):564–71. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03665.x. PMID: 20955381.
10. Lohsiriwat V., Martella S., Rietjens M. et al. Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19(6):1850–5. DOI: 10.1245/s10434-012-2226-5. PMID: 22322949.
11. Meibodi N.T., Ghoyunlu V.M., Javidi Z., Nahidi Y. Clinicopathologic evaluation of mammary Paget's disease. *Indian J Dermatol* 2008;53(1):21–3. DOI: 10.4103/0019-5154.39736. PMID: 19967013.
12. Martin V.G., Pelletiere E.V., Gress D., Miller A.W. Paget's disease in an adolescent arising in a supernumerary nipple. *J Cutan Pathol* 1994;21(3):283–6. PMID: 7962832.
13. Muir R. Pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions. *Br J Surg* 1935;22:728–37.
14. Inglis K. Paget's disease of the nipple: with special reference to changes in the ducts. *Am J Pathol* 1946;22(1):1–33. PMID: 19970857.
15. Yim J.H., Wick M.R., Philpott G.W. et al. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997;4(4):287–92. PMID: 9181226.
16. Elston C.A., Elston D.M. Mammary Paget disease. Medscape reference. Drugs, diseases and Procedures. 2015.
17. Погодина Е.М., Высоцкая И.В., Сосновских И.А., Зикиряходжаев А.Д. Рак Педжета молочной железы. *Маммология* 2006;(1):65–70. [Pogodina E.M., Vysotskaya I.V., Sosnovskikh I.A., Zikiryakhodzhaev A.D. Paget's carcinoma of the breast. *Mammologiya = Mammology* 2006;(1):65–70. (In Russ.).]
18. Marucci G., Betts C.M., Golouh R. et al. Toker cells are probably precursors of Paget cell carcinoma: a morphological and ultrastructural description. *Virchows Arch* 2002;441(2):117–23. DOI: 10.1007/s00428-001-0581-x. PMID: 12189500.
19. Toker C. Clear cells of the nipple epidermis. *Cancer* 1970;25(3):601–10. PMID: 4313654.
20. Kuan S.F., Montag A.G., Hart J. et al. Differential expression of mucin genes in mammary and extramammary Paget's disease. *Am J Surg Pathol* 2001;25(12):1469–77. PMID: 11717535.
21. Morandi L., Pession A., Marucci G.L. et al. Intraepidermal cells of Paget's carcinoma of the breast can be genetically different from those of the underlying carcinoma. *Hum Pathol* 2003;34(12):1321–30. PMID: 14691919.
22. Marczyk E., Kruczak A., Ambicka A. et al. The routine immunohistochemical evaluation in Paget disease of the nipple. *Pol J Pathol* 2011;62(4):229–35. PMID: 22246908.
23. Liegl B., Horn L.C., Moinfar F. Androgen receptors are frequently expressed in mammary and extramammary Paget's disease. *Mod Pathol* 2005;18(10):1283–8. DOI: 10.1038/modpathol.3800437. PMID: 15920545.
24. Ellis P.E., Fong L.F., Rolfe K.J. et al. The role of p53 and Ki67 in Paget's disease of the vulva and the breast. *Gynecol Oncol* 2002;86(2):150–6. PMID: 12144821.
25. Schelfhout V.R., Coene E.D., Delaey B. et al. Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(8):622–8. PMID: 10772679.
26. Ellis P.E., Cano S.D., Fear M. et al. Reduced E-cadherin expression correlates with disease progression in Paget's disease of the vulva but not Paget's disease of the breast. *Mod Pathol* 2008;21(10):1192–9. DOI: 10.1038/modpathol.2008.50. PMID: 18469796.
27. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007;21(5):581–90. PMID: 17447970.
28. Kanwar A.J., De D., Vaiphei K. et al. Extensive mammary Paget's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(3):326–7. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02326.x. PMID: 17397359.
29. Ucar A.E., Korukluoglu B., Ergul E. et al. Bilateral Paget disease of the male nipple: first report. *Breast* 2008;17(3):317–8. DOI: 10.1016/j.breast.2007.11.007. PMID: 18171616.
30. Fu W., Mittel V.K., Young S.C. Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol* 2001;24(4):397–400. PMID: 11474272.
31. Newell M.S., Birdwell R.L., D'Orsi C.J. et al. ACR Appropriateness Criteria® on non-palpable mammographic findings (excluding calcifications). *J Am Coll Radiol* 2010;7(12):920–30. DOI: 10.1016/j.jacr.2010.07.006. PMID: 21129682.
32. Sahoo S., Green I., Rose P.P. Bilateral Paget disease of the nipple associated with lobular carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(1):90–2. DOI: 10.1043/0003-9985(2002)126<0090:BP-DOTN>2.0.CO;2. PMID: 11800657.
33. Chen C.Y., Sun L.M., Anderson B.O. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer* 2006;107(7):1448–58. DOI: 10.1002/cncr.22137. PMID: 16933329.
34. Dominici L.S., Lester S., Liao G.S. et al. Current surgical approach to Paget's disease. *Am J Surg* 2012;204(1):18–22. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.07.010. PMID: 22036205.
35. Wong S.M., Freedman R.A., Stamell E. et al. Modern trends in the surgical management of Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 2015;22(10):3308–16. DOI: 10.1245/s10434-015-4664-3. PMID: 26202552.
36. Kao G.F., Graham J.H., Helwig E.B. Paget's disease of the ectopic breast with an underlying intraductal carcinoma: report of a case. *J Cutan Pathol* 1986;13(1):59–66. PMID: 3009569.
37. Sakorafas G.H., Blanchard K., Sarr M.G., Farley D.R. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev* 2001;27(1):9–18. PMID: 11237774.
38. Kollmorgen D.R., Varanasi J.S., Edge S.B., Carson W.E. 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998;187(2):171–7. PMID: 9704964.
39. Kothari A.S., Beechey-Newman N., Hamed H. et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 2002;95(1):1–7. DOI: 10.1002/cncr.10638. PMID: 12115309.
40. Barnes P.J., Dumont R.J., Higgins H.G. Acinar pattern of mammary Paget's disease: a case report. *Breast J* 2007;13(5):520–6. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2007.00477.x. PMID: 17760678.
41. Mobini N. Acantholytic anaplastic Paget's disease. *J Cutan Pathol* 2009;36(3):374–80. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2008.01053.x. PMID: 19220635.
42. Mrhalova M., Kodet R. Paget's disease of the nipple: a copy number of the genes ERBB2 and CCND1 versus expression of the proteins ERBB-2 and cyclin D1. *Neoplasma* 2009;50(6):396–402. PMID: 14689059.
43. Oiso N., Kawara S., Inui H., Kawada A. Pigmented spots as a sign of mammary Paget's disease. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(1):36–8. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.02876.x. PMID: 18627392.
44. Sandoval-Leon A.C., Drews-Elger K., Gomez-Fernandez C.R. et al. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141(1):1–12.

- DOI: 10.1007/s10549-013-2661-4.  
PMID: 23929251.
45. Nicholson B.T., Harvey J.A., Cohen M.A. Nipple-areolar complex: normal anatomy and benign and malignant processes. *Radio-graphics* 2009;29(2):509–23.  
DOI: 10.1148/rg.292085128. PMID: 19325062.
46. Morrogh M., Morris E.A., Liberman L. et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg* 2008;206(2):316–21.  
DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.046.  
PMID: 18222386.
47. Kim H.S., Seok J.H., Cha E.S. et al. Significance of nipple enhancement of Paget's disease in contrast enhanced breast MRI. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282(2):157–62.  
DOI: 10.1007/s00404-009-1244-4.  
PMID: 19838723.
48. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227–32.  
DOI: 10.1056/NEJMoa020989.  
PMID: 12393819.
49. Polgár C., Orosz Z., Kovács T., Fodor J. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2002;94(6):1904–5. PMID: 11920556.
50. Dixon A.R., Galea M.H., Ellis I.O. et al. Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 1991;78(6):722–3. PMID: 1648987.
51. Ashikari R., Park K., Huvos A.G., Urban J.A. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970;26(3):680–5. PMID: 4318756.
52. Chaudary M.A., Millis R.R., Lane E.B., Miller N.A. Paget's disease of the nipple: a ten-year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat* 1986;8(2):139–46.  
PMID: 2434164.
53. Dalberg K., Hellborg H., Warnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(2):313–9.  
DOI: 10.1007/s10549-007-9783-5.  
PMID: 17952590.
54. Singh A., Sutton R.J., Baker C.B., Sacks N.P. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast* 1999;8(4):191–4.  
DOI: 10.1054/brst.1999.0025.  
PMID: 14731439.
55. Onoe S., Kinoshita T., Tamura N. et al. Feasibility of breast conserving surgery for Paget's disease. *Breast* 2011;20(6):515–8.  
DOI: 10.1016/j.breast.2011.05.010.  
PMID: 21689938.
56. Fourquet A., Campana F., Vielh P. et al. Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: conservative management with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13(10):1463–5. PMID: 3040645.
57. Marshall J.K., Griffith K.A., Haffty B.G. et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 2003;97(9):2142–9.  
DOI: 10.1002/cncr.11337. PMID: 12712465.
58. Trebska-McGowan K., Terracina K.P., Takabe K. Update on the surgical management of Paget's disease. *Gland Surg* 2013;2(3):137–42.  
DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.08.03.  
PMID: 24386631.
59. Siponen E., Hukkinen K., Heikkilä P. et al. Surgical treatment in Paget's disease of the breast. *Am J Surg* 2010;200(2):241–6.  
DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.07.044.  
PMID: 20678619.
60. Caliskan M., Gatti G., Sosnovskikh I. et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(3):513–21.  
DOI: 10.1007/s10549-007-9880-5.  
PMID: 18240020.
61. Иванов В.Г., Жильцова Е.К., Иванова О.А. и др. О влиянии характера хирургического лечения на частоту встречаемости рака Педжета соска. *Злокачественные опухоли* 2015;(4-2):157–8. [Ivanov V.G., Zhil'tsova E.K., Ivanova O.A. et al. Effect of surgical treatment type on the frequency of Paget's disease of the nipple. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2015;(4-2):157–8. (In Russ.)].
62. Ling H., Hu X., Xu X.L. et al. Patients with nipple-areola Paget's disease and underlying invasive breast carcinoma have very poor survival: a matched cohort study. *PLoS One* 2013;8(4):e61455.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0061455.  
PMID: 23620755.
63. Стенина М.Б., Владимирова Л.Ю., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли* 2015;(4 спецвыпуск):99–115. [Stenina M.B., Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for breast cancer pharmacotherapy. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2015;(4 Spec Issue):99–115. (In Russ.)].
64. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v8–30.  
DOI: 10.1093/annonc/mdv298.  
PMID: 26314782.
65. NCCN Guidelines Version 2.2015. Breast cancer updates. Special situations: Paget's disease. 2015. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (last access date 25.12.2016).