

Введение

От последней к первой

Я не смогла бы написать эту книгу, когда мне было тридцать. Дело не в том, что я совершила какие-то великие открытия или опубликовала какие-то статьи. Дело в опыте, который я приобрела за эти десятилетия, пока лечила тысячи пациентов и со многими из них была рядом до самой смерти. Болезнь, которую я лечу, в целом смертельна, поэтому любые попытки подбодрить выглядят наигранными, а рассказы о личных достижениях в науке — отвратительным бахвальством. Мое окружение за эти годы не особенно изменилось; иным стало восприятие. Я научилась сомневаться во всем, что раньше считала незыблемым, и искать утешения в странных местах. Я узнала много нового о том, что считала давно известным: например, в чем разница между острой и хронической болезнью, между лечением и исцелением, между отсутствием боли и хорошим самочувствием, о том, как трудно бывает сдержать обещания. В клинике, на научных конференциях я чувствовала себя мошенницей, интеллектуальной самозванкой. Я видела, как тяжело болеют люди, и в сравнении моя жизнь казалась легче; и вот на марше к смерти я решила составить сборник трагических историй выживания. И время от времени даже ощущаю прилив сил безо всяких на то оснований.

Я лечу и изучаю предлейкозное состояние костного мозга под названием “миелодиспластический синдром” (МДС),

а также острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), который возникает у трети больных МДС. Картина лечения ОМЛ за последние полвека осталась примерно прежней, как и большинства распространенных видов рака. Протокол хирургической операции, химиотерапии и облучения — подход к лечению рака, который прозвали “режь-трави-выжигай”, — остается прежним с небольшими вариациями. Стыд и позор. А нагло отрицать этот позор — само по себе позор не меньший. Достижения научно-технического прогресса и испытания методов лечения рака на животных обсуждаются так широко и громко, словно они имеют какое-то отношение к лечению этой болезни у людей. А если удастся увеличить продолжительность жизни больных всего на несколько недель, об этом принято говорить как о “коренном переломе”. Подобный неоправданный оптимизм — вопиющая несправедливость по отношению к пациентам. В войне против рака не побеждает никто. Это по большей части дешевые сенсации — одни и те же самодовольные голоса, одни и те же речи вот уже полвека.

Всего сто лет назад рак лечили примитивно. Лет через пятьдесят историки скажут то же самое о наших методах. Мы хвастаемся великими научно-техническими прорывами, достойными богов, мы ловко редактируем геном, включаем и выключаем гены, когда хотим, но лечение рака по большей части в сравнении с этим остается на первобытном уровне. Дело не в том, что прогресс в исследованиях рака идет медленно — это не так. Вопрос в другом: почему мы настолько мало продвинулись в его лечении? Почему мы не можем воспользоваться данными миллионов статей, опубликованных за последние полвека, где говорится о колоссальных успехах в понимании биологии рака? Четыре десятилетия я слышу одни и те же радужные прогнозы о появлении вот прямо завтра какого-то чудодейственного лекарства, которое удалось создать благодаря новым представлениям об онкогенах, о генах-онкосупрессорах, о человеческом геноме и транскриптом, об иммунной системе или о нарушениях кровоснабже-

ния опухоли. Почти все это у постели больного сдувается, как воздушный шарик. Зияющая пропасть между знаниями о биологии рака и способностью обратить эти знания на пользу пациентам поистине обескураживает.

Примитивно и то, как мы говорим о раке. За последние десятилетия я побывала на тысячах научных лекций и выслушала бесчисленное множество популярных выступлений исследователей рака на *YouTube*. Последние почти всегда начинались с того, что страсть к исследованиям пробудилась у выступающего еще в юности, потом оратор рассказывал историю своих дальнейших упорных трудов и временных неудач, а потом сообщал, как добился личного успеха и почему, собственно, оказался на лекторской кафедре. К концу доклада любой онколог излагает хотя бы одну историю излечения пациента, красочно и оптимистично подводит итоги — достигнут явный прогресс, пусть лишь очень скромный, количественный, а не качественный, но все же прогресс, — и в завершение сулит еще более масштабные успехи. Сохраняйте оптимизм — вот рефрен таких выступлений, как будто грех говорить о невыносимой боли и страданиях больных раком. Почему нам так страшно рассказывать историю большинства — тех, кто умирает? Почему мы упорно пропагандируем единичные оптимистические истории? Зачем миндальничать?! Не надо считать своих слушателей хрупкими, ранимыми, гиперчувствительными, обидчивыми и нервными недорослями, которых нужно оберегать от неприятных подробностей: это несправедливо, недальновидно и в конечном итоге нецелесообразно для всех участников.

Общество и культура, помешанные на победах, считают, что, если человек умер от рака, это поражение, а следовательно, предпочитают эту тему обходить. Смерть — не поражение. Поражение — это отрицание смерти. Западное сознание, по крайней мере, такое, каким его описывает классическая литература, не всегда считало нужным отрицать все плохое. Древнегреческие трагедии описывали страдания, чтобы обес-

печить зрителям парадоксальный катарсис. Когда все видели, как на сцене открыто разыгрываются их самые страшные кошмары и честно обсуждаются последствия поступков, и отождествлялись с героями пьесы, это смягчало страх страданий и смерти. Жизненные коллизии, показанные в крайне преувеличенной форме, помогали выявить глубоко подавленные истоchnики тревог и неуверенности. Истории о раке, в отличие от греческих трагедий, не нужно искусственно преувеличивать, чтобы показать всю драму боли и всю тяжесть труднейших решений. Те, кто представляет себя на месте другого и сочувствует его смертельным испытаниям, переживает катарсис при чтении и тех и других историй.

Такие рассказы пробуждают у нас глубокое ощущение чуда, срывают завесы, мешающие разглядеть жизнь во всей ее сложности, подчеркивают неожиданно прекрасные интерлюдии, делают нас свидетелями маленьких подвигов в безвыходных на первый взгляд положениях и заставляют острее ценить все доброе и светлое. “Без отчаяния в жизни нет и любви к ней”, как писал Альбер Камю. Ясность приходит, когда представляешь себя на месте другого. Изучая чужой опыт, мы лучше понимаем собственную жизнь, выбираем себе другую смерть, заранее записываем свои пожелания. Джеймс Болдуин в эссе “Письмо из закоулков сознания” с пугающим красноречием рассказывает, какой будет наша общая участь:

Жизнь трагична просто потому, что земля вращается и солнце неумолимо встает и садится — и для каждого из нас настанет день, когда солнце сядет в последний раз. Вероятно, корень наших бедствий, всех бедствий человечества, в том и состоит, что мы жертвуем всем самым прекрасным в жизни, сковываем себя по рукам и ногам тотемами, табу, крестами, кровавыми жертвами, колокольнями, мечетями, расами, армиями, флагами, державами — лишь бы отрицать сам факт смерти, единственный непреложный факт в нашем распоряжении. Думается мне, факту смерти надо радоваться, то есть

надо решить, что смерть надо заслужить, а для этого со страстью решать головоломку жизни. Мы в ответе перед жизнью: это маячок в ужасающей тьме, откуда мы пришли и куда вернемся. Этот сложный переход нужно совершить как можно благороднее ради тех, кто идет за нами.

И так уж вышло, что лишь немногие из нас имеют хотя бы смутное представление о том, как подготовиться и что делать, когда смерть нанесет удар.

Я еженедельно принимаю тридцать-сорок больных — и все равно у меня возникло ощущение нереальности происходящего, когда я была вынуждена сказать загорелому сорокатрехлетнему красавцу Генри У., отцу троих маленьких детей, большому любителю тенниса и мужу художницы Розы, что странные синяки, которые сами собой появились у него во время отдыха на Бермудах, вызваны ОМЛ. Исследование костного мозга показало, что лейкоз возник на фоне тяжелой дисплазии. Наличие множества хромосомных повреждений и мутации гена *p53*, он же *TP53*, показывали, что этот случай особенно опасный и контролировать болезнь невозможно. Единственным шансом выжить для Генри было сначала попытаться вывести лейкоз в ремиссию несколькими курсами интенсивной химиотерапии, а затем, если химиотерапия окажется успешной, сразу же провести пересадку костного мозга. Супруги были обаятельно-наивными, и их реакция прошла все ожидаемые этапы: то приступы недоверия и ужаса, то попытки восстановить силы, найдя себе занятие — исследовать болезнь, обращаться за вторым мнением, изучать новейшие варианты лечения, проверять кровь братьев и сестер на совместимость в поисках подходящего донора.

Во время второго визита, когда они сидели напротив меня в смотровой после особенно тяжелого разговора о серьезности состояния Генри, Роза призналась, что они с мужем не могут решить, что и как сказать троим детям, от пяти до десяти лет, которые почувствовали неладное и испугались. Дети ин-

туитивно чувствуют тревогу родителей и оценивают нервное напряжение — подобно птицам, они слышат инфразвук, предвещающий катастрофу. Накануне после ужина, когда дети устроились в гостиной с мороженым, Роза воспользовалась случаем и завела разговор. Начала она с того, что у папы заболевание крови, ему надо лечиться, поэтому им придется много времени проводить в больнице. По вечерам с детьми обычно будет бабушка — мама Генри. Роза добавила, что Генри сейчас хорошо бы правильно питаться и остерегаться инфекций. Двое мальчиков вытарасили глаза, оцепенели от ужаса, старший выглядел так, будто сейчас упадет в обморок. Обсуждать подробности они явно не хотели. Роза не могла продолжать. Генри поперхнулся. Неловкую тишину нарушила пятилетняя дочь. Она подошла к мусорному ведру, бросила туда мороженое и спокойно произнесла:

— Я не буду есть сладкого, пока папе нельзя.

Генри даже не успел начать интенсивную химиотерапию, которая потребовала бы госпитализации на срок от четырех до шести недель, как попал в больницу с высокой температурой, из-за которой он обливался потом и трясся в ознобе. Его обследовали на миллион долларов, но никакой конкретной причины не нашли. Начали вливать внутривенно три антибиотика параллельно с противогрибковой и противовирусной терапией. Жар неизвестной природы не спадал и по-прежнему мучил его. Генри осмотрела трансплантологическая бригада, для него нашли несколько потенциальных доноров. Сначала нам нужно было снизить число лейкозных клеток в костном мозге Генри с 80 до максимум 5%, иначе пересадка была бы бесполезной. Поскольку лейкоз прогрессировал, врачи были вынуждены начать химиотерапию, несмотря на очень высокую температуру. В костном мозге Генри не осталось кроветворных клеток, что привело к опасному снижению показателей крови. Следующие три недели он провел как тумане, ослабленный двойным ударом — и высокодозной химиотерапией, и потенциально летальным сепсисом. Потом положе-

ние постепенно исправилось. После шести бесконечных недель госпитализации Генри отправился домой — но лишь для того, чтобы через три недели вернуться в жару и ознобе. Лейкоз нахлынул снова. От диагноза до смерти прошло меньше полугода. Генри получал ту же комбинацию из двух препаратов для химиотерапии, какую я применяла с 1977 года.

Раковая зима продолжается.



Считать все виды рака одной болезнью — все равно что считать всю Африку одной страной. Даже у одного пациента в разных местах и в разное время это не одна и та же болезнь. Злобная и самовлюбленная, она с каждым делением клеток учится расти быстрее, становится сильнее, умнее и опаснее. Превосходный пример разумности на молекулярном уровне: рак способен оценивать среду и предпринимать действия, предельно повышающие его шансы выжить. Петля обратной связи — опора на успехи и неудачи в прошлом с целью увеличить КПД — позволяет болезни вести себя на сторонний взгляд прямо-таки целеустремленно. Со временем раковые клетки учатся делиться активнее, захватывают новые участки, мутируют, чтобы включать и выключать экспрессию нужных генов, все лучше и лучше приспособляются к окружению и оптимизируют кооперацию семени с почвой. Мы своими глазами наблюдаем все эти метаморфозы, когда терапия вызывает регресс опухоли в одной области, но при этом в другой появляются новые нарушения, с новым генотипом, подобранном именно в ответ на примененное лечение: эти мини-франкенштейны появляются, будто бог из машины, полные решимости уничтожить своего создателя.

Рак — заболевание фантастически сложное. Еще более фантастично упрощенческое представление о том, будто рак можно лечить каким-то одним таргетным лекарством, направленным на какую-то одну генетическую аномалию. Это

представление о “волшебной пуле” укоренилось особенно глубоко, поскольку поначалу удалось достичь единичных успехов: в случае хронического миелоидного лейкоза хромосомная транслокация в злокачественной клетке кодирует аномальный гибридный белок, подверженный воздействию лекарства — иматиниба мезилата, что приводит к потрясающим результатам. Острый промиелоцитарный лейкоз — особенно смертоносное заболевание — также вызывается одной-единственной аномалией. Сейчас его лечат витамином А. Эти две истории успеха, как видно, закрепили мысль, что от рака, вызванного генетической мутацией, можно найти лекарство.

Увы, самые распространенные виды рака оказались более сложными, и злокачественный фенотип складывается из множества биологических отклонений одновременно. Пути распространения раковых клеток так безнадежно переплетены и запутаны, в них столько узлов и непроходимых самопересечений — куда там лондонской подземке. Клетка постоянно трансформируется, проходит все этапы своего жизненного цикла в считанные часы, отбрасывает гены и целые хромосомы, приобретает новые мутации, возвращает органеллы в рудиментарное состояние, уродует белки, нейтрализует сигналы о самоуничтожении, бешено ломится вперед, движимая безжалостным механизмом злобы и уничтожения, внезапно выплескивает едкое содержимое на беззащитные органы, оплодотворяет их своим мощным злокачественным семенем и беспощадно крушит все на своем пути. Рак правит своим воинством самодержавно и деспотично.

Чтобы разработать стратегии лечения такой архисложной болезни, ученые пытались имитировать ее сложность в линиях клеточных культур или на животных, и эта затея увенчалась полным крахом. Лекарства, полученные на основе таких доклинических платформ, не проходят клинические испытания в 95 % случаев. Те 5 %, которые получают одобрение, в сущности, тоже не выдерживают испытаний, поскольку про-

длеают жизнь больных в лучшем случае на несколько месяцев. В 2005 году оказалось, что 70 % одобренных лекарств дают нулевое увеличение продолжительности жизни и при этом до 70 % лекарств на самом деле вредят больным.

Такие понятийные заблуждения с неизбежностью принесут завтра даже больше вреда, чем сегодня. Доступные данные показывают, что в 2018 году во всем мире выявлено около 18 миллионов новых случаев рака и зарегистрировано примерно 9 миллионов смертей от уже диагностированного рака. Американское онкологическое общество сообщает, что к 2030 году это число вырастет до 21,7 миллиона новых случаев рака на планете и до 13 миллионов смертей от рака, поскольку население Земли растет и стареет. Согласно часто цитируемой статистике, смертность от рака в США за период между 1980 и 2014 годом снизилась на 20 %: в 1980 году смертей от рака было 240 на каждые 100 000, а в 2014 году лишь 192 на 100 000. Однако это снижение вызвано не совершенствованием методов лечения, а ранней диагностикой и отказом от курения. Более того, смертность от некоторых видов рака пугающе возросла, как в целом по США, так и в определенных регионах. Смертность от рака печени с 1980 по 2014 год возросла по стране на 88 %. Смертность от агрессивного рака груди у женщин, рака предстательной железы у мужчин, как и смертность от рака поджелудочной железы, толстого кишечника и прямой кишки, стремительно растет среди низших слоев общества и в бедных районах, где высок процент ожирения. И хотя лимфомы в целом по США сохраняют стабильный показатель 8 смертей на 100 000, смертность от них в отдельных регионах Огайо, Западной Вирджинии и Кентукки выросла до 74 %.

Кроме того, встает финансовый вопрос. Препарат “Тарцева” (*Tarceva*), увеличивающий продолжительность жизни при раке поджелудочной железы на 12 дней, стоит 26 000 долларов. Курс цетуксимаба, который назначают при раке легких, рассчитанный на 18 недель, стоит 80 000 долларов. Почти по-

ловина (42,4 %) из 9,5 миллиона пациентов, у которых впервые диагностировали рак за период в 14 лет в США, в первые два с небольшим года лишились всех сбережений. В целом лечение рака обошлось в 2010 году в 125 миллиардов долларов, а к 2020 году эта сумма, вероятно, составит 156 миллиардов. И это только счета, выставленные пациентам и страховым компаниям, сюда не входят вливания денег из других источников — например из благотворительных фондов, частных организаций, некоммерческих финансовых институтов, от университетов, промышленных предприятий и Управления по контролю качества продуктов и лекарств. Исследование литературы показывает, что на сегодня опубликовано более 3 миллионов статей о раке: база данных *PubMed* показывает 3 843 208 публикаций, причем за один только 2018 год их было 165 567. Результаты добрых 70 % описываемых исследований невоспроизводимы.

Сегодня все согласны, что профилактика лучше лечения. Однако действия, направленные на воплощение этого консенсуса в жизнь, до непристойного вялы. А пока теряются драгоценные жизни и впустую тратятся ресурсы. Наша задача как онкологов — сопровождать своих пациентов от диагноза до смерти и обеспечивать им терапию, которая улучшает качество их жизни и помогает преодолеть боль и страдания. Удастся ли нам решить эту задачу, а если нет, то почему, и что можно сделать, чтобы улучшить перспективы будущих пациентов? Действительно ли мы понимаем глубокую трагедию рака на сугубо личном уровне, осознаем ли, какие страшные психологические травмы наносит рак, как губителен он для семьи, каковы его социальные и финансовые последствия? А главное — извлекаем ли мы все возможное из доступных средств и не стоит ли нам поставить под сомнение целесообразность некоторых драконовских мер, которые мы применяем? Насколько хороши предлагаемые решения, если нам постоянно приходится задаваться вопросом, что убьет больного — рак или лечение, которое мы назначаем? Что из двух

вариантов хуже? Когда мы применяем для лечения рака химиотерапию, иммунную терапию и трансплантацию стволовых клеток, это, по чьему-то меткому выражению, все равно что избивать собаку бейсбольной битой, чтобы вывести у нее блох. Почему мы не можем предложить ничего лучше?



Надеяться, что мы найдем хорошие лекарства, опираясь на уже существующие платформы исследований или даже еще более искусственные модели — генетически модифицированных животных, — столь же реалистично, как препарировать мозг в надежде найти сознание. Мы пытались разработать лекарства от рака подобными методами уже пятьдесят лет. Не пора ли пересмотреть эту доклиническую модель?

Нет.

Пора полностью отказаться от этой стратегии. Нет никакого смысла рвать на себе волосы, если сетованиям не сопутствует новая стратегия.

И вот какой должна стать новая стратегия: вместо того чтобы гоняться за последней раковой клеткой, надо поставить себе цель уничтожить первую. А лучше — предотвратить появление первой раковой клетки, обнаружив ее первые предвестники.

Началом конца для рака станет конец его начала. А единственным универсальным лечением, учитывающим интересы пациента, станет профилактика.

И речь не о профилактике при помощи здорового образа жизни. Рак бывает и у тех, кто щепетильно придерживается правильного питания и регулярно занимается спортом, — просто потому, что мутации, вызывающие рак, накапливаются естественным образом как следствие воспроизведения и старения клеток. Новая стратегия должна выйти за рамки ранней диагностики в ее нынешнем виде — маммографии и других рутинных скрининговых исследований. Профилактика,

о которой я сейчас говорю, — это выявление и уничтожение трансформированных раковых клеток при их зарождении, до того, как они получают возможность самоорганизоваться в злокачественную опухоль, являющуюся неизлечимым заболеванием. Может показаться, будто это недостижимая, утопическая мечта, но на самом деле этого вполне можно добиться в обозримом будущем. Мы уже применяем хитроумные высокотехнологичные методы, чтобы выявить остатки болезни, затаившиеся после лечения, — последнюю раковую клетку. Что мешает нам обратить порядок вещей и применить те же методы, чтобы выявить первую?

Именно по этой причине я и начала изучать предлейкоз — МДС. Это было 35 лет назад. Даже тогда, в 1984 году, мне было ясно, что ОМЛ — болезнь слишком сложная и упрямая и вряд ли я доживу до того дня, когда ее научатся лечить. Поэтому я сделала ставку на исследование предлейкозной стадии, искала способы предотвратить переход МДС в ОМЛ. И придерживалась такой стратегии все эти годы. Сторонников этой точки зрения среди исследователей немного, и среди них — Берт Фогельштейн из Университета Джонса Хопкинса, который изучал переход доброкачественных аденом в злокачественные опухоли толстого кишечника и в итоге пришел к тому же заключению: лучшая стратегия — это профилактика и ранняя диагностика. Его рабочая группа решает эту задачу для рака молочной железы, толстого кишечника, поджелудочной железы и легких; они применяют жидкостные биопсии для выявления ранних биомаркеров злокачественной опухоли в биологических жидкостях. Фогельштейн неоднократно показывал, что 30–40% всех случаев рака в наши дни можно вылечить, если применять методы раннего обнаружения маркеров рака, например соматических драйверных мутаций ДНК, эпигенетических изменений, онкоспецифических РНК и белков, онкоспецифических метаболитов в плазме, слюне, моче и стуле обследуемых, а также применять методы молекулярной визуализа-

ции. Чувствительность диагностических методов для выявления злокачественных опухолей женской репродуктивной системы вырастает с примерно 40 % до 80 %, просто если искать маркеры ДНК, вызванные раком, в мазках по Папаниколау. Фогельштейн утверждает, что через пятьдесят лет смертей от рака может стать меньше на 75 % просто благодаря профилактике, ранней диагностике и разработке новых методов лечения болезни на ранних, а не на поздних стадиях.

Как только я настроилась на выявление первых лейкозных клеток у больного МДС и на их уничтожение при зарождении, передо мной встала сугубо практическая задача. Мне нужны были лейкозные клетки, чтобы их изучать. Это навело на мысль о создании банка образцов, которые я брала каждый раз, когда делала биопсию костного мозга своим пациентам. Так возникло «Хранилище тканей МДС-ОМЛ». Это хранилище — самое конкретное и осязаемое доказательство моей многолетней работы по изучению рака на самой ранней стадии, обнаружению первой клетки и искоренению этого бедствия в зародыше. Я создала его в 1984 году, и теперь это самое старое в мире хранилище образцов клеток МДС и ОМЛ, собранных одним врачом. В нем нет ни одной клетки, полученной от другого онколога. Сегодня в хранилище около шестидесяти тысяч образцов от нескольких тысяч пациентов.

Каждая бутылочка в этих холодильниках пробуждает горькие воспоминания, каждая пробирка рассказывает свою историю. Только я была свидетельницей мучений, которые выпадали на долю каждого пациента во время этой процедуры, а ведь некоторым приходилось за время болезни проходить ее больше десяти раз. Поэтому все это имеет для меня сугубо личное значение — все это священо. В некоторых пробирках в холодильниках хранятся частички тел пациентов, которые можно разморозить и оживить в чашках Петри спустя десятилетия после того, как самих пациентов не стало. В том числе и Харви. Разве я вправе подвести их?