

ДЖЕЙСОН ФАНГ

эндокринолог, нефролог



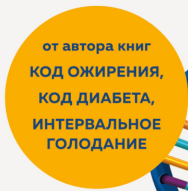
КОД ЖИЗНИ

●
ГЕНЕТИКА
И ЭПИГЕНЕТИКА:
КАК ТРИГГЕРЫ
ЗАПУСКАЮТ
БОЛЕЗНИ

●
КЛЕТКИ И АПОПТОЗ:
ПОЧЕМУ НАШИ
ТЕЛА БУНТУЮТ
НА КЛЕТОЧНОМ
УРОВНЕ

●
ВИРУСЫ, БАКТЕРИИ
И ГРИБЫ: ЧТО
ЭФФЕКТИВНО
ПРОТИВ НИХ

КАК ЗАЩИТИТЬ СЕБЯ
ОТ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ
И СОХРАНИТЬ ТЕЛО ЗДОРОВЫМ
ДО ГЛУБОКОЙ СТАРОСТИ



от автора книг
КОД ОЖИРЕНИЯ,
КОД ДИАБЕТА,
ИНТЕРВАЛЬНОЕ
ГОЛОДАНИЕ



Джейсон Фанг

**Код жизни. Как защитить себя
от развития злокачественных
новообразований и
сохранить тело здоровым
до глубокой старости**
Серия «Открытия века:
Джейсон Фанг рекомендует»

http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=67953524

*Код жизни. Как защитить себя от развития злокачественных
новообразований и сохранить тело здоровым до глубокой старости:*

Эксмо; Москва; 2022

ISBN 978-5-04-173175-5

Аннотация

В этой книге автор рассматривает причины появления мутаций в клетках тела человека и предлагает новую парадигму понимания этого явления. Онкология – способ клеток «выжить любой ценой» в состоянии хронического стресса. Она развивается не из-за генетической предрасположенности, а из-за триггеров в окружающей среде. Эпигенетические факторы

тут играют ключевую роль. Джейсон Фанг рассказывает, как функционирует организм на клеточном уровне, какие способы защиты существуют и почему клетки охватывает «безумие» при развитии мутаций. А еще он предлагает четкую систему правил, позволяющих избежать появления рака, даже если он есть в семейном анамнезе.

В формате PDF A4 сохранен издательский макет книги.

Содержание

| | |
|---|----|
| Часть первая рак как избыточный рост | 8 |
| 1 окопная война | 8 |
| Ожирение | 9 |
| Диабет 2-го типа | 11 |
| Рак | 13 |
| Новый рассвет | 24 |
| 2 история рака | 27 |
| Хирургические операции | 34 |
| Радиотерапия | 37 |
| Химиотерапия | 40 |
| Парадигма рака 1.0 | 45 |
| 3 что такое рак? | 46 |
| Характерные особенности рака | 48 |
| Особенность № 1. Поддержка пролиферативных сигналов | 49 |
| Особенность № 2. Избегание супрессоров роста | 51 |
| Особенность № 3. Сопротивление клеточной смерти | 52 |
| Особенность № 4. Достижение репликационного бессмертия | 54 |
| Особенность № 5. Вызывание ангиогенеза | 57 |

Джейсон Фанг
Код жизни. Как защитить
себя от развития
злокачественных
новообразований и
сохранить тело здоровым
до глубокой старости

THE CANCER CODE: A Revolutionary New Understanding
of a Medical Mystery
by Dr. Jason Fung

Copyright © 2020 by Fung Health Consultants, Inc. All rights reserved.

© Захаров А.В., текст, 2022

© ООО «Издательство «Эксмо», 2022

Эта книга содержит советы и информацию, связанные со здоровьем. Они призваны дополнять, а не заменять советы вашего врача или иного квалифицированного медицинско-

го специалиста. Если вы подозреваете или знаете, что у вас проблемы со здоровьем, рекомендуем сначала обратиться к своему врачу, прежде чем прибегать к каким-либо медицинским программам или методам лечения. Были предприняты все возможные попытки убедиться в том, что информация, содержащаяся в этой книге, точна на момент публикации. Однако организм каждого человека уникален и требует персонализированного подхода, а потому издатель и автор отказываются от ответственности за какие-либо медицинские результаты, которые могут стать следствием применения методов, предложенных в книге.

Часть первая рак как избыточный рост (парадигма рака 1.0)

1 окопная война

Однажды я побывал на собрании в больнице, на котором директор новой программы презентовал ее достижения за последний год. Удалось собрать более \$1 млн пожертвований, на программу возлагали большие надежды. На меня на самом деле результаты, которыми хвалился директор, особенно впечатления не произвели, но я молчал, потому что на самом деле это было не мое дело и потому, что мама учила меня, что, если не можешь сказать ничего хорошего, лучше вообще промолчать. Тем не менее я не мог не думать о том, что программа стала просто тратой драгоценного времени и ресурсов.

Остальные участники, окружавшие меня, выражали свою поддержку. *«Отличная работа! Поздравляем! Все замечательно!»* Хотя всем было очевидно, что ничего особенно ценного за год добиться не удалось, большинство профессионалов-медиков подыгрывали основной продвигавшейся идее: все здорово, просто здорово. Никто, в том числе и я,

не воскликнул: «А король-то голый!»

Эта проблема не уникальна только для моего госпиталя – она пронизала всю систему публичного здравоохранения. Так работает любая бюрократия. Держать критическое мнение при себе, бесспорно, бывает полезно в личных отношениях, но вот для научного прогресса это не слишком полезно. Чтобы решать проблемы, мы должны в первую очередь знать об их существовании. Только тогда мы сможем понять, по какой именно причине не работают нынешние решения и как их улучшить. В конце концов, от этого зависят жизни. Но в медицинских исследованиях мнения, которые отклоняются от общепринятых, не приветствуются. От этой проблемы страдают целые дисциплины – в частности, изучение ожирения, диабета 2-го типа и – да, рака.

Ожирение

Мы наблюдаем величайшую эпидемию ожирения за всю историю человечества. Посмотрите любые статистические данные и поймете, что новости очень печальны. Еще в 1985 году ни в одном американском штате распространенность ожирения не превышала 10 %. В 2016 же году Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) объявили, что распространенность ожирения во всех штатах *выше* 20 %, и лишь в трех из них она ниже 25 %¹. Ничего се-

¹ <https://www.cdc.gov/obesity/data/prevalence-maps.html>.

бе! На плохие гены такое не спишешь, потому что ситуация изменилась буквально за 30 лет – это жизнь одного поколения. Нам явно нужно вмешаться – найти устойчивые решения, которые помогут людям сбросить лишние килограммы, а потом поддерживать здоровый вес.

Много десятилетий мы обманывали себя, считая, что у нас есть отличный рецепт против ожирения: подсчет калорий. В рекомендациях CDC² говорится: «Чтобы сбросить вес, вы должны расходовать больше калорий, чем употребляете. Поскольку 1 фунт жира (450 г) содержит примерно 3500 калорий, нужно уменьшить калорийность потребляемой пищи на 500–1000 калорий, чтобы сбрасывать по 1–2 фунта в неделю». Это довольно стандартный совет, который повторяют врачи, диетологи, журналы, учебники и газеты всего мира. Этот же совет я слышал, когда и сам учился в медицинском институте. Врача, который упоминает любые другие способы сбросить вес, чаще всего считают шарлатаном. Но несмотря на всю одержимость медицинского сообщества подсчетом калорий, успеха в борьбе с эпидемией ожирения добиться не удалось. Если мы не найдем сил признаться себе, что наши решения совершенно недостаточны, то ничего не сможем поделать с эпидемией ожирения.

Очень немногие готовы согласиться, что совет «Меньше ешьте и больше двигайтесь» не работает. Но важнейший пер-

² Центры по контролю и профилактике заболеваний США. – *Здесь и далее прим. науч. ред.*

вый шаг к победе над ожирением – это признать наши недостатки. Совет подсчитывать калории бесполезен и неэффективен. Вместо этого, как я уже не раз заявлял, нужно признать, что ожирение – это дисбаланс гормонов, а не калорий. Давайте смиримся с этой истиной и будем двигаться дальше, чтобы разработать медицинские интервенции, которые реально работают. Только так мы сможем сдержать распространение этого медицинского кризиса. Как однажды выразился великий экономист Джон Мэйнард Кейнс, «труднее всего – не разработать новые идеи, а сбежать от старых».

Диабет 2-го типа

Ужасающая эпидемия диабета 2-го типа распространяется почти так же быстро, как и ожирение. По данным CDC, диабетом 2-го типа болен почти каждый десятый американец – больше 30 млн человек. Хуже того, в последние несколько десятилетий эта цифра лишь растет, и спасения не видно.

Количество и процент жителей США с диагностированным диабетом, 1958–2015



Источник: CDC's Division of Diabetes Translation, United States Diabetes Surveillance System
<http://www.cdc.gov/diabetes/data>



Стандартный метод лечения диабета 2-го типа – лекарства, снижающие уровень глюкозы в крови, например инсулин. Со временем пациентам требуются все бóльшие и бóльшие дозы этих лекарств. Если вам приходится принимать больше инсулина, чем раньше, это, очевидно, означает, что ваш диабет 2-го типа стал еще тяжелее. Но мы, медицинское сообщество (ученые и врачи), просто придерживаемся позиции, что диабет 2-го типа – это хроническое, прогрессирующее заболевание, и ничего с этим не поделаешь.

Все это неправда. Когда пациент избавляется от лишнего

веса, практически всегда улучшаются и симптомы диабета. Не нужно прописывать диабетикам больше лекарств: нужно просто улучшить их диету. Но мы не желаем признать, что наш подход к лечению неверен – после этого ведь развалится еще и наш прекрасный рассказ о том, как ученые и врачи храбро добиваются прогресса в борьбе с ужасной болезнью. Признать проблему? Ну уж нет. Результат? Продолжающаяся эпидемия. Опять-таки, как и в случае с ожирением, если мы не сможем заставить себя признать, что преобладающие протоколы лечения и близко не помогают справиться с проблемой, то так и останемся бессильными в борьбе с нею.

Рак

Вот мы и добрались до рака. Нам ведь удалось добиться невероятного прогресса в борьбе с ним, правильно? Почти каждый день мы слышим новости о каком-нибудь прорыве в онкологии или медицинском чуде, открытом очередной командой замечательных ученых. К сожалению, если взглянуть на вещи трезво, то доступные данные показывают, что прогресс в исследовании рака отстает практически от всех остальных отраслей медицины.

В начале XX века рак не привлекал особенно ничего внимания. Самой большой угрозой для общественного здоровья были инфекционные заболевания – пневмония, желудочно-кишечные инфекции, туберкулез. Но санитарные

условия постепенно улучшались, а в 1928 году британский ученый Александр Флеминг открыл пенициллин, и это открытие изменило мир. Ожидаемая продолжительность жизни в США начала расти, и основной фокус сместился к хроническим заболеваниям – болезням сердца и раку.

В 1940-х гг. Американское общество по контролю за раком (ASCC, которое позже превратилось в Американское онкологическое общество) всячески подчеркивало важность раннего обнаружения и агрессивного лечения. ASCC, без сомнений, рекомендовало регулярно делать мазок Папаниколау – гинекологический скрининг на рак шейки матки. Результаты были потрясающе успешными: благодаря раннему обнаружению смертность от рака шейки матки быстро и значительно снизилась. Начало вышло превосходным, но вот смертность от других типов рака продолжала расти.

Решив, что дальше это терпеть уже нельзя, в 1971 году тогдашний президент США Ричард Никсон объявил войну раку в своей речи «О положении в стране», предложив провести «интенсивную кампанию по поиску лекарства от рака». Он подписал Национальный закон о раке и выделил почти \$1,6 млрд на онкологические исследования. Тогда все смотрели в будущее с оптимизмом. США только что отправили человека на Луну с помощью программы «Аполло». Атомная эра тоже началась с Америки и «Манхэттенского проекта». Что по сравнению с этим какой-то рак? Его тоже удастся победить. Некоторые ученые даже с энтузиазмом предсказы-

вали, что рак удастся вылечить уже к 200-летнему юбилею США, в 1976 году.

Двухсотлетие пришло и ушло, а вот лекарство от рака так и не появилось. В 1981 году, когда «война против рака» шла уже десятый год, в газете *New York Times* задали вопрос: действительно ли эта широко разрекламированная десятилетняя война «помогла добиться реального прогресса в борьбе с ужасной болезнью, или же... потраченные на нее \$7,5 млрд просто вылетели в трубу?»³ Смертность от рака продолжала безжалостно повышаться, а все предпринятые за десять лет усилия даже не замедлили ее роста. «Война против рака» оказалась полным фиаско.

Это не стало новостью для инсайдеров вроде доктора Джона Бейлара III из Национального института онкологии (NCI), который также служил консультантом *New England Journal of Medicine* и лектором Гарвардской школы здравоохранения. В 1986 году доктор Бейлар поставил под сомнение эффективность всей программы исследования рака в редакторской колонке в *New England Journal of Medicine*⁴. В статье Бейлар отмечал, что с 1962 по 1982 год количество американцев, умерших от рака, увеличилось на 56 %. Даже с поправкой на рост населения это означало, что смертность

³ Max Frankel, "Protracted War on Cancer," *New York Times*, June 12, 1981, <https://www.nytimes.com/1981/06/12/opinion/protracted-war-on-cancer.html>.

⁴ J. C. Bailar III and E. M. Smith, "Progress Against Cancer?" *New England Journal of Medicine* 314, no. 19 (May 8, 1986): 1226–32.

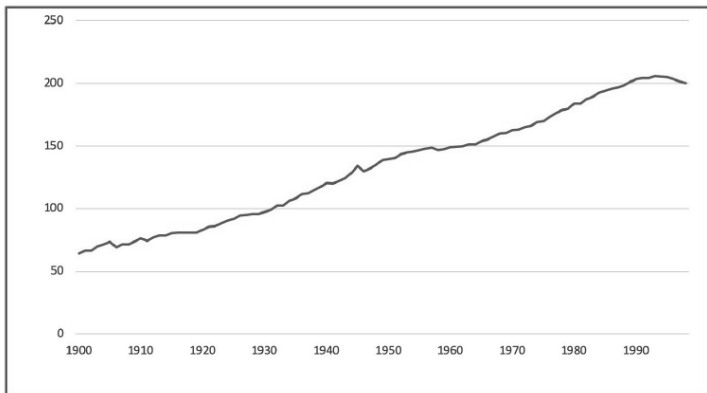
от рака *повысилась на 25 %*, несмотря на то что от всех других заболеваний она быстро снижалась: общая смертность от всех других болезней, кроме рака, уменьшилась на 24 %. Доктор Бейлар отмечал, что данные «не дают никаких доказательств того, что целых 35 лет интенсивных и растущих усилий по улучшению лечения рака возымели сколько-нибудь заметное действие на один из самых фундаментальных показателей клинических результатов – смерть. Собственно говоря, если брать рак в целом, мы вынуждены постепенно отступать перед ним». Он в открытую спросил: «Почему рак – это единственная причина смерти, для которой смертность с поправкой на возраст по-прежнему растет?»

Смертей от рака на 100 тыс. человек

Доктор Бейлар был настоящим инсайдером раковых войн, знакомым с публикациями во всех значимых медицинских журналах мира; по сути, эта статья была восклицанием «А король-то голый!» Он понимал, что оупляющей трясине онкологических исследований, которые превратились в живую мумию, снова и снова повторяющую одни и те же провальные парадигмы, требуется новое, свежее мышление. Признав этот провал медицинского сообщества, доктор Бейлар сделал смелый первый шаг к настоящему прогрессу в войне с раком.

Смертность от рака в США

Смертей от рака на 100 тыс. человек



Год

Смертность от рака, 1900–2000

К сожалению, остальной онкологический истеблишмент еще не был готов признать проблему. Статья доктора Бейлара вызвала шквал критики; в лучшем случае ее называли «ошибочной», в худшем – «достойной осуждения». В вежливом ученом мире такие выражения – это эквивалент самых жутких ругательств⁵. Доктор Бейлар был подвергнут почти полному ostracismу в том самом сообществе, которое когда-то возглавлял. Его мотивация и интеллект постоянно подвергались сомнениям.

Винсент Де Вита-младший, тогда – директор NCI, назвал

⁵ Barron H. Lerner, “John Bailar’s Righteous Attack on the ‘War on Cancer,’” *Slate*, January 12, 2017, <https://slate.com/technology/2017/01/john-bailar-reminded-us-of-the-value-of-evidence.html>.

редакторскую колонку доктора Бейлара безответственной и вводящей в заблуждение и даже намекнул, что сам доктор Бейлар «оторвался от реальности»⁶. Президент Американского общества клинической онкологии назвал доктора Бейлара «великим пессимистом нашего времени». Оскорблений в адрес Бейлара было еще много, но вот статистику никто отрицать не мог. Ситуация с раком становилась хуже, но этого просто никто не хотел признавать. Научное сообщество просто казнило гонца, принесшего дурную весть. «*Все просто замечательно*», – настаивали они, несмотря на растущую гору трупов.

Ничего не изменилось и через 11 лет, когда доктор Бейлар опубликовал продолжение своей колонки под названием «Рак не побежден»⁷. Смертность от рака с 1982 по 1994 год увеличилась *еще* на 2,7 %. Война против рака из простого фиаско превратилась в резню. Тем не менее в мире онкологии так и не желали признавать проблему. Да, удалось добиться некоторых реальных успехов. Детская смертность от рака снизилась на 50 % по сравнению с 1970 годами. Но рак – это типичнейшая «болезнь старости», так что большая победа была одержана в мелкой стычке. Из 529 904 умерших от рака в 1993 году были всего 1699 детей (3 %). Рак наносил

⁶ Clifton Leaf, *The Truth in Small Doses* (New York: Simon & Schuster, 2013), p. 25.

⁷ J. C. Bailar III and H. L. Gornik, “Cancer Undeclared,” *New England Journal of Medicine* 336, no. 22 (May 29, 1997): 1569–74.

нам все новые убойные апперкоты в челюсть, а мы едва-едва сумели испортить ему прическу.

Второй фронт в войне против рака открылся благодаря все новым и новым открытиям в области генетики в 1980-х и 1990-х гг. «Ага, – подумали мы, – *рак – это генетическое заболевание*». Мы сосредоточили усилия на поиске генетических слабостей рака. В 2003 году был завершен международный проект «Геном человека», в который были вложены миллионы долларов. Научное сообщество было совершенно уверено в том, что эта генетическая карта содержит в себе план окончательной победы над раком. Мы получили полную диаграмму всего человеческого генома, но, как ни удивительно, даже это не приблизило нас к победе над раком. В 2005 году запустили еще более амбициозный проект: «Атлас ракового генома». В попытке обнаружить новые слабости рака составляли карты геномов сотен людей. Этот огромный исследовательский проект тоже пришел и ушел, а рак спокойно продолжал свое размеренное шествие.

Ежегодное число смертей

Мы пришли на войну с раком, вооруженные нашей человеческой изобретательностью, огромными исследовательскими бюджетами и программами сбора пожертвований, чтобы создать новое оружие, которое наконец пробьет неуязвимую броню рака. Мы считали, что война против рака будет высокотехнологичной битвой с применением «умного» оружия, а на деле нас ждала окопная война в духе Первой

мировой. Линии фронта никуда не двигались, боевые действия тянулись и тянулись без особого прогресса, а список жертв все рос.

Патовая ситуация в борьбе с раком ярко контрастирует с головокружительными успехами в других отраслях медицины. С 1969 по 2014 год смертность от заболеваний сердца в США снизилась примерно на 17 %, несмотря на рост населения. А как дела с раком? В тот же период времени смертность от рака увеличилась на жуткие 84 %.

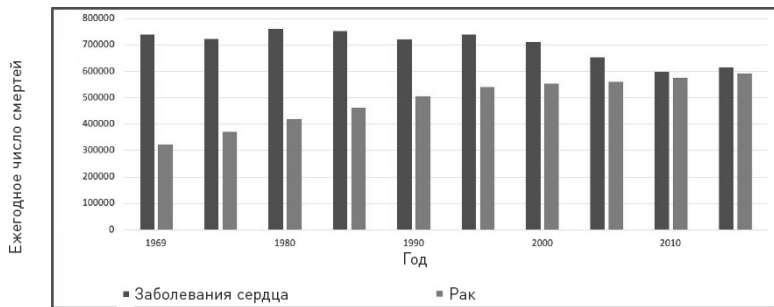
В 2009 году в *New York Times* вышла статья, отражающая эти реалии: «Попытки вылечить рак не увенчались успехом»⁸. В ней отмечалось, что скорректированные показатели смертности от рака с 1950 по 2005 год снизились всего на 5 %; для сравнения смертность от заболеваний сердца понизилась на 64 %, а от гриппа и пневмонии – на 58 %. И снова президент США, на этот раз – Барак Обама, обещал «приложить новые усилия, чтобы победить болезнь, затронувшую жизнь практически любого американца, в том числе и меня, чтобы найти лекарство от рака еще при нашей жизни»⁹. Нобелевский лауреат Джеймс Уотсон, один из первооткрывателей двойной спирали ДНК, с горечью отметил в колонке в *New York Times*, вышедшей в том же 2009 году, что в 2006 году рак убил 560 тыс. американцев – на 200 с лишним тысяч больше, чем в 1970 году, за год до начала «войны

⁸ <https://www.nytimes.com/2009/04/24/health/policy/24cancer.html>.

⁹ <https://www.newyorker.com/tech/annals-of-technology/world-warcancer>.

против рака»¹⁰.

Ежегодная смертность от заболеваний сердца и рака в США



Стагнация в войне против рака вызвана уж точно не недостатком финансирования. Бюджет Национального института онкологии на 2019 год составляет \$5,74 млрд, причем он полностью финансируется деньгами налогоплательщиков¹¹. Некоммерческие организации растут как грибы после дождя. По некоторым подсчетам, некоммерческих организаций, посвященных борьбе с раком, больше, чем посвященных борьбе с болезнями сердца, инсультами и СПИДом вместе взятыми. Американское онкологическое общество ежегодно получает более \$800 млн пожертвований.

¹⁰ <https://www.nytimes.com/2009/08/06/opinion/06watson.html>.

¹¹ <https://slate.com/human-interest/2013/02/where-do-the-millions-of-cancer-research-dollars-go-every-year.html>.

Возможно, читая эти строки, вы думаете: «А как же все эти прорывы в онкологии, о которых мы слышим в новостях? Эти бюджеты ведь тратят, чтобы спасти жизни». Да, верно: прогресса в лечении действительно удалось добиться, и это действительно меняет ситуацию. Но, к сожалению, все эти новые методы спасают не так много жизней, как вам кажется.

Лекарства от рака одобряются Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), если они показывают действенность и минимальную токсичность. Но действенность можно определить многими разными способами – и не во все эти определения входит спасение жизней. К сожалению, 68 % лекарств против рака, одобренных FDA с 1990 по 2002 год, далеко не всегда продлевают жизнь. Но если эти лекарства не помогают выжить, то *как* они вообще помогают? Самая распространенная причина одобрения лекарства называется «скоростью частичного ответа опухоли» – это значит, что лекарства уменьшают размер первичной опухоли более чем на 50 %. Звучит все неплохо – пока вы не узнаете, что этот показатель практически никак не влияет на выживаемость.

Рак смертельно опасен из-за своей склонности к распространению – метастазированию. Рак смертельно опасен потому, что он подвижен, а не потому, что он большой. Опухоли, которые не дают метастазов, называют «доброкачественными», потому что они очень редко вызывают тяжелые забо-

левания. А вот опухоли, которые *дают* метастазы, называют «злокачественными», потому что они убивают.

Например, липома, от которой страдают примерно 2 % людей старше 50 лет, – это доброкачественная опухоль жировых клеток. Липомы бывают огромными – весом до 18 кг. Но несмотря на эти невероятные размеры, опухоль не опасна для жизни. А вот злокачественная меланома (один из видов рака кожи) может весить всего 50 граммов, но при этом она в несколько тысяч раз более смертоносна из-за своей склонности к распространению. После начала метастазов многие виды рака становятся абсолютно неудержимыми.

Именно поэтому локальные методы лечения рака – операции и радиотерапия – имеют лишь ограниченную действенность после того, как рак дал метастазы. Хирурги изо всех сил стараются искоренить рак «полностью». Они вырезают у пациентов огромные куски здоровых тканей, чтобы, не дай бог, не упустить хоть несколько раковых клеток. Раковые опухоли удаляют хирургическим путем, чтобы предотвратить метастазы, а не потому, что они слишком большие. Способность лекарства уменьшить опухоль мало влияет на вероятность выживания пациента. Лекарство, которое уничтожает половину опухоли, эффективно примерно так же, как операция, при которой вырезают только половину опухоли, – иными словами, практически полностью бесполезно. Убить рак наполовину – все равно, что не убить его вообще.

Тем не менее большинство новых лекарств против рака

одобряли только на основании этого сомнительного показателя «действенности». С 1990 по 2002 год было выдано 71 разрешение для 45 новых лекарств. Из этих 45 лишь 12 реально спасали жизни, причем большинство из них продлевали жизнь лишь на несколько недель или месяцев. В то же самое время фраза «cancer breakthrough» («прорыв в онкологии») упоминалась в 691 опубликованной статье. Интересная, однако, математика: 691 прорыв = 71 разрешению на лекарство = 45 новым лекарствам = 12 лекарствам, которые едва продлевают жизнь пациентов.

Все это блестящее новое оружие в войне против рака сильно напоминало изукрашенную драгоценными камнями рукоять сломанного меча. К середине 2000-х гг. надежда выиграть войну стремительно таяла. А потом вдруг произошло нечто странное: мы начали побеждать.

Новый рассвет

Во мраке вдруг забрезжили лучи надежды. Смертность от рака с поправкой на возраст и рост населения вышла на пик в начале 1990-х гг., а потом начала стабильно снижаться. Что изменилось? Отчасти в этом заслуга неустанных кампаний по борьбе с курением, которые начались еще в 1960-х. Но еще произошла революция в самой нашей парадигме понимания рака, которая позволила нам найти новые способы лечения, обеспечившие нынешний прогресс – и остается лишь

надеяться, что он будет продолжаться и дальше.

Самый главный вопрос в исследованиях рака – одновременно самый простой и самый трудный. *Что такое рак?* В этой войне, которая длится вот уже полвека, мы просто по-настоящему не знали своего древнего врага. У «Манхэттенского проекта» была четкая цель: расщепить атом. У проекта «Аполло» она тоже была: отправить человека на Луну, а потом, если повезет, вернуть его оттуда живым. Во Второй мировой войне был очевидный враг: Адольф Гитлер. Но что такое рак? Это очень туманный враг, который проявляет себя сотнями разновидностей. Войны с расплывчатыми идеями – с нищетой, наркотиками, терроризмом, – обычно заканчиваются разочарованием.

Если подойти к проблеме не с той стороны, вы ни за что не сможете ее решить. Если вы бежите не в ту сторону, то, как бы быстро вы ни бежали, до финиша добраться не сможете. Эта книга – исследование истории рака. В ней нет громких заявлений о том, что рак можно полностью излечить. Это пока что далекая и малодостижимая цель. Моя цель – всего лишь составить хронику нашего полного сюрпризов путешествия к пониманию величайшей тайны человеческих болезней. Пожалуй, это самая странная и интересная история во всей науке. Что такое рак? Как он появляется?

В последние 100 лет в нашем понимании рака случилось три значительных сдвига парадигмы. Сначала мы считали рак болезнью избыточного роста. Это абсолютно верно, но

при этом никак не объясняет, *почему* он растет. Затем мы стали считать рак болезнью накопившихся генетических мутаций, которые вызывают избыточный рост. Это опять-таки абсолютно верно – и опять-таки не объясняет, *почему* генетические мутации накапливаются. Наконец, в последнее время появилась совершенно новая концепция рака.

Рак, как бы невероятно это ни прозвучало, не похож ни на какую другую известную нам болезнь. Это не инфекционное заболевание, не иммунное, не сосудистое, не токсическое. Рак развивается в наших собственных клетках, но потом превращается в нечто совершенно чуждое. Благодаря этой парадигме появились новые лекарства, которые впервые дают нам надежду на победу в этой затянувшейся окопной войне.

2 история рака

Рак терзает людей с доисторических времен; о нем знали уже в Древнем Египте. В папирусе Эдвина Смита, переведенном в 1930 году, изложены медицинские учения египетского врача Импхотепа, жившего примерно в 2625 году до н. э. Там описывается случай «набухшей массы в груди», которая была холодной и твердой на ощупь.

Инфекции и абсцессы обычно воспаляются; на ощупь они теплые, а при прикосновении вызывают боль. Эта же масса была твердой, холодной и не вызывала боли – она была чем-то намного худшим, чем воспаление. Автор папируса не смог предложить никакого метода лечения. Греческий историк Геродот, живший около 440 года до н. э., описывает в своем труде персидскую царицу Атоссу, которая, вероятно, страдала воспалительным раком груди. В тысячелетнем могильнике в Перу в одном из мумифицированных тел нашлась опухоль на кости, хорошо сохранившаяся в сухом пустынном климате. Даже на человеческой челюсти возрастом 2 млн лет, найденной археологом Луисом Лики, обнаружались следы перенесенной лимфомы, необычного рака крови¹². Рак сопровождает человечество с самого его зарождения.

¹² Siddhartha Mukherjee, *The Emperor of all Maladies* (New York: Simon & Schuster, 2010), p. 6.

Рак – это наш враг, который, если можно так сказать, «был всегда», что делает его настоящим уникамом среди болезней. Недуги приходили и уходили. Оспа и «Черная смерть» когда-то свирепствовали, выкашивая целые поселения, но сейчас практически исчезли из современного пантеона опасностей. А что же рак? Рак был с нами с самого начала, сопровождал нас все время и никуда не делся и сегодня – сейчас ситуация вообще хуже, чем когда-либо.

Несмотря на то что наши медицинские познания постоянно расширяются вот уже не одну тысячу лет, рак по-прежнему терзает нас. Скорее всего, в древние времена рак был редкостью, потому что это возрастная болезнь, а ожидаемая продолжительность жизни при рождении была невысокой. Если большинство людей умирают молодыми из-за голода, болезней и войн, то рак вряд ли их сильно беспокоит.

Древнегреческий врач Гиппократ (ок. 460 года до н. э. – ок. 370 года до н. э.), которого часто называют отцом современной медицины, нашел очень удачное название для нашего древнего врага: *каркинос* (это греческое слово означает «рак»). Это просто невероятно емкое и точное описание рака. Если рассматривать рак под микроскопом, то видно, как опухоль выпускает многочисленные спикулы (похожие на шипы отростки), хватаясь за окружающие ткани. Словно миниатюрная версия своего вооруженного клешнями тезки, рак отличается от других болезней тем, что умеет переползти из одного места организма в другое. Рана на бедре не

может дать метастазы, превратившись в рану на голове, но вот рак легкого может легко превратиться в рак печени.

Во II в. н. э. другой греческий врач, Гален, впервые использовал термин *онкос* («опухоль») для описания рака: часто его обнаруживали в виде твердого узелка. Именно от этого корня происходят слова *онкология* (наука о раке), *онколог* (специалист по лечению рака) и *онкологический* (связанный с раком). Кроме того, именно Гален стал обозначать раковые опухоли суффиксом –*ома*. Гепатома – это рак печени, саркома – рак мягких тканей. Меланома – рак клеток кожи, содержащих меланин. Цельс (ок. 25 года до н. э. – ок. 50 года н. э.), римский энциклопедист и автор текста «*De Medicina*», перевел греческий термин *каркинос* на латынь, получив *cancer* – именно так слово попало в английский язык. Слово *опухоль* означает любой локализованный рост ненормальных клеток; опухоли бывают доброкачественными или злокачественными.

Первым определением рака было следующее: обильный, нерегулируемый и неконтролируемый рост тканей. У нормальных тканей есть четко определенные закономерности роста. Нормальная почка, например, растет с рождения до взрослого возраста, а затем останавливается. После этого она лишь поддерживает уже существующий размер, если, конечно, не вмешиваются болезни. Здоровая почка не растет в течение всей жизни, пока не становится настолько огромной, что полностью занимает всю брюшную полость. А вот рако-

вые клетки продолжают расти до тех пор, пока кто-то не умирает – либо они, либо вы.

Опухоли обычно делятся на доброкачественные и злокачественные. Доброкачественные опухоли растут, но не дают метастазов. Примеры – липома и базалиома. Они могут достигать довольно больших размеров, но доброкачественные опухоли особенно нас не беспокоят, потому что они редко бывают смертельно опасными. Убивают чаще всего те виды рака, которые умеют передвигаться и распространяться – метастазировать.

Именно злокачественные опухоли называются раком, и в этой книге мы будем говорить только о них. Многочисленные виды рака (груди, кишечника, простаты, легких, миелома и т. д.) обычно называются по тем клеткам, из которых они появились. Скорее всего, видов рака существует столько же, сколько в организме есть видов клеток. Злокачественные опухоли бесконтрольно растут и умеют покидать место образования, чтобы обосноваться на новом, удаленном месте.

Опухоли делятся на доброкачественные и злокачественные. Первые растут, но не дают метастазов. А вторые способны передвигаться по организму и прорасти в новых местах.

Любая раковая опухоль развивается из нормальных клеток. Рак груди начинается в здоровых клетках груди. Рак простаты – в здоровых клетках простаты. Рак кожи – в здоровых клетках кожи. Это особенно неприятное и необычное

свойство рака: источником болезни служим мы сами. Рак – это не захватчик, приходящий извне; его скорее можно сравнить с восстанием внутри страны. Война против рака – это война против нас самих.

Безусловно, все типы рака разные, но в этой книге мы попробуем обсудить происхождение рака в целом, обращая внимание в первую очередь на сходство между видами рака, а не их различия. Фундаментальный вопрос, который задается в этой книге, следующий: что превращает здоровые клетки в раковые у некоторых людей в некоторых ситуациях, а у других людей в других ситуациях не превращает? В чем причина рака?

Опухоли делятся на доброкачественные и злокачественные. Первые растут, но не дают метастазов. А вторые способны передвигаться по организму и прорасти в новых местах.

Древние греки верили в гуморальную теорию заболеваний, которая утверждает, что все болезни вызываются дисбалансом четырех «влаг»: крови, флегмы, желтой желчи и черной желчи. Воспаление – это результат избытка крови, гнойники – флегмы, желтуха – желтой желчи. Причиной рака считали переизбыток в организме черной желчи. Локальные скопления черной желчи превращались в опухоли, которые можно было прощупать. Но вот сама болезнь считалась результатом системного переизбытка желчи во всем организме.

Лечение рака, соответственно, состояло в избавлении от

этого избытка черной желчи и включало в себя старые недобрые методы: кровопускание, рвотные и слабительные средства. К местному удалению опухолей не прибегали – уже тогда рак считался системным заболеванием. Еще одно на удивление пронизательное наблюдение античных врачей, которое наверняка спасло многих больных раком от хирургического вмешательства – в древние времена это была жуткая процедура. В отсутствие антисептиков, анестезии и обезболивающих вы бы скорее умерли от самой операции, чем от рака.

Гуморальная теория рака продержалась не одно столетие, но с ней была одна большая проблема. Три из четырех «влаг» удалось обнаружить: кровь, лимфу и желтую желчь. Но где была черная желчь? Врачи искали и искали, да так ничего и не нашли. Они исследовали опухоли, которые считались локальными скоплениями черной желчи, но никакой черной желчи в них не нашли. Если она вызывает рак, то где же она прячется?

В XVIII в. на смену гуморальной теории пришла лимфатическая. Рак стали считать результатом ферментации и дегенерации застоявшейся лимфы, которая не циркулировала по организму как должно. Опять-таки, пусть сама теория и была неверна, в ней тоже содержались на удивление пронизательные наблюдения по поводу природы рака. Во-первых, она утверждала, что раковые клетки развиваются из собственных здоровых клеток организма, которые поче-

му-то перестают работать как надо. Во-вторых, там отмечалась склонность раковых клеток распространяться по лимфатическим сосудам и узлам.

Изобретение микроскопов и надежных красителей для окраски образцов тканей позволило сделать еще один большой скачок вперед. В 1838 году жидкостную теорию сменила клеточная – так называемая теория бластем. Немецкий патолог Иоганнес Мюллер показал, что рак не вызывается лимфой: он появляется из клеток. По его мнению, раковые опухоли развивались из зарождающихся элементов, «бластем», расположенных между клетками. В том же году патолог Роберт Карсвелл, который изучал несколько случаев широко распространившегося рака, одним из первых предположил, что рак может распространяться по кровеносной системе.

Раковые опухоли – это клетки, правда, странного вида и с нерегулируемым ростом. Это я называю «парадигмой рака 1.0», первой великой современной парадигмой понимания рака. Это болезнь избыточного роста. Если проблема состоит в том, что клетки слишком много растут, очевидное решение – убить их. Эта логика подарила нам хирургию, радиотерапию и химиотерапию, которые до сих пор лежат в основе многих протоколов лечения рака.

Хирургические операции

Хирургическое лечение рака впервые описано во II в. н. э.: Леонид Александрийский описывал пошаговую, вполне логичную хирургическую операцию по удалению рака груди, при которой удалялась вся опухолевая ткань и здоровые ткани на ее границе. Раны уже тогда умели прижигать, чтобы остановить кровотечение, но операция все равно была чревата большой опасностью. Хирургические инструменты не стерилизовали. Если после операции у вас начиналась инфекция, антибиотиков для ее лечения не было. Большинство из нас сейчас не доверило бы цирюльникам, которые в те стародавние времена делали операции, даже подстричь нам волосы, не то что резать какую-нибудь часть тела. В 1653 году изобрели и вовсе жуткое устройство: гильотину для ампутации пораженной груди.

С появлением современной анестезии и антисептики хирургия превратилась из чего-то больше похожего на варварское ритуальное жертвоприношение в довольно разумную медицинскую процедуру. Древние греки считали рак системным заболеванием, но вот врачи XIX века все чаще думали, что рак – это локализованная болезнь, поддающаяся оперативному лечению. Соответственно, решение казалось вполне очевидным: вырезать опухоль целиком, и так они и поступали. С развитием хирургических технологий и знаний

местное удаление опухолей стало возможным практически при всех видах рака. Другой вопрос – а всегда ли эта процедура была полезной?

Рак неизбежно возвращался, обычно – прямо на месте операции. Рак действительно вел себя как рак, хватаясь невидимыми микроскопическими клешнями за соседние ткани. Эти крохотные остатки опухоли неизменно приводили к рецидиву. Так что у врачей возникла новая теория: если небольшая операция – это хорошо, значит, большая операция, возможно, даже еще лучше.

В начале 1900-х гг. доктор Уильям Холстед стал предлагать все более радикальные операции, чтобы «вырвать рак груди с корнем». Само слово *радикальный*, например «радикальная мастэктомия» или «радикальная простатэктомия», происходит от латинского слова, означающего «корень». Кроме самой пораженной груди, Холстед удалял немало здоровой ткани – в том числе почти всю грудную стенку, грудные мышцы и лимфатические узлы, в которых могли содержаться «семена» рака. Осложнения были ужасными, но тогда считалось, что это того стоит. Радикальная мастэктомия была болезненной и сильно уродовала тело, но альтернативой был рецидив рака и смерть. Менее инвазивные операции, как считал Холстед, делаются, конечно, из добрых побуждений, но это ошибочный метод. Операции по Холстеду стали стандартом для лечения рака груди в следующие 50 лет; по сравнению с ними даже гильотина для груди выгля-

дела почти гуманной.

Результаты, полученные Холстедом, были одновременно очень хорошими и очень плохими. Пациентки, у которых рак был локализован, после операции жили очень хорошо. А вот если рак уже дал метастазы, то им было очень плохо. После того как рак дает метастазы, уже практически неважно, сколько именно тканей вы вырежете вместе с опухолью: это в любом случае будет локальное лечение системной болезни. К 1948 году ученые показали, что менее инвазивные операции позволяют добиться такого же локального контроля над заболеванием, как и операции Холстеда, но при этом осложнений возникает гораздо меньше.

В 1970-х гг. метастазы стали обнаруживать на ранних сроках с помощью предоперационной рентгенографии и компьютерной томографии, и это предотвращало необязательные операции. Кроме того, теперь стало возможным точно определить расположение опухоли и необходимую степень хирургического вмешательства еще даже до того, как врач возьмет в руки скальпель. Сегодня мы знаем, что подобные таргетированные операции могут полностью вылечить рак – если его обнаружили на ранних сроках. Благодаря достижениям современной технологии осложнений после операций становится все меньше, и послеоперационная смертность по сравнению с 1970 годами снизилась более чем на 90 %¹³. Хи-

¹³

<https://www.cbc.ca/news/health/anesthesia-death-rates-improve-over-50-years-1.1200837>.

рургические операции остаются важным оружием в борьбе с раком, но только в нужное время и в нужной ситуации.

Радиотерапия

В 1895 году немецкий физик Вильгельм Рентген открыл икс-лучи, электромагнитное излучение высокой энергии; за это открытие в 1901 году он был удостоен Нобелевской премии. Невидимые икс-лучи могли повреждать и даже убивать живые ткани. Буквально через год американский студент-медик Эмиль Груббе стал первопроходцем радиотерапии в онкологии, облучив рентгеновскими лучами пациентку с раком груди на поздней стадии¹⁴. Груббе, занимавшийся также производством электронных ламп, подверг воздействию рентгеновских лучей свою руку, на ней образовалась воспалительная сыпь, и с ней он обратился к одному из старших врачей. Отметив повреждение тканей, врач сказал ему, что эти «икс-лучи», возможно, могут стать полезны и в терапевтических целях, например против волчанки или рака. И так уж вышло, что Груббе именно тогда ухаживал за пациенткой, которая болела и волчанкой, и раком груди. 29 января 1896 года он подверг опухоль в груди воздействию рентгеновских лучей на целый час. *Цельный час!* Современные радиотерапевтические процедуры длятся буквально несколь-

¹⁴ E. H. Grubbe, "Priority in the Therapeutic Use of X-rays," *Radiology* 21 (1933): 156–62.

ко секунд. Вспомнив о том, как пострадала его рука, Груббе защитил кожу вокруг груди свинцовыми пластинками из китайского чайного сундучка. Можно лишь с содроганием предполагать, что бы случилось с пациенткой, если бы Груббе не любил чай.

Тем временем в том же году во Франции физик Анри Беккерель совместно с легендарными учеными Мари и Пьером Кюри открыл спонтанную радиоактивность; за эту работу все трое разделили Нобелевскую премию. В 1901 году Беккерель нес в нагрудном кармане пробирку с чистым радием (ой-ой-ой!) и обнаружил у себя на груди сильный ожог. Ученые из парижского госпиталя Святого Людовика воспользовались этим радием для разработки более сильных и точных методов рентгеновской терапии. В 1903 году появилось сообщение об излечении рака шейки матки с помощью радия¹⁵. В 1913 году благодаря «горячей катодной лампе», контролирующей качество и количество радиации, впервые стала возможна дозировка, а не просто беспорядочное облучение опухолей.

В первый период существования радиотерапии, с 1900 по 1920 год, в отрасли доминировали немцы, которые предпочитали лечение несколькими длительными, едкими дозами радиации. Им удалось добиться впечатляющих ремиссий и не менее впечатляющих побочных эффектов,

¹⁵ M. A. Cleaves, "Radium: With a Preliminary Note on Radium Rays in the Treatment of Cancer," *Medical Record* 64 (1903): 601–6.

но вот полностью излечить болезнь удавалось очень редко. Ожоги и повреждения тела были неизбежны, и в 1927 году французские ученые поняли, что одна большая доза радиации обжигает кожу, но при этом практически не действует на опухоль. Вместо этого они стали использовать несколько небольших доз в течение нескольких дней (это называется фракционной радиотерапией) – такой метод позволял добраться до скрытой цели, но при этом не так сильно повреждать поверхность кожи. Все потому, что раковые клетки более чувствительны к повреждению от рентгеновских лучей, чем окружающая их нормальная ткань.

Первое излечение рака с помощью облучения было зафиксировано в 1903 году. Пациентке помог радий.

При фракционной радиотерапии используется эта разница в чувствительности: она убивает в основном раковые клетки, а нормальные только повреждает, и у них есть шанс на восстановление. Даже сейчас этот метод радиотерапии остается предпочтительным. В 1970-х гг. благодаря «войне против рака», объявленной президентом Никсоном, наконец удалось получить достаточное финансирование для полноценного развития этого высокотехнологичного метода.

Но самая большая проблема и с операциями, и с радиотерапией состоит в том, что это, по сути, своей локальные методы. Если рак остается локализованным, то эти методы эффективны, но вот если рак дает метастазы, то локальное лечение практически не дает надежды на выздоровление. К

счастью, одновременно с радиотерапией шло и развитие системного метода лечения с использованием химических веществ (лекарств).

Первое излечение рака с помощью облучения было зафиксировано в 1903 году. Пациентке помог радий.

Химиотерапия

Логичное решение проблемы распространения рака по организму – так называемая «химиотерапия», использование системных избирательных токсинов, которые уничтожают раковые клетки везде, где они прячутся, но при этом оставляют относительно невредимыми нормальные клетки. В 1935 году Управление исследований рака, которое позже вошло в состав Национального института онкологии США, запустило методичную программу поиска лекарства для лечения рака, в которой были задействованы более 3 тыс. химических соединений. Лишь два из них добрались до стадии клинических испытаний, но оба потерпели неудачу из-за слишком сильной токсичности. Найти избирательный токсин оказалось нелегким делом.

Прорыв пришел, откуда не ждали – благодаря ядовитому газу, который использовали в Первую мировую войну. Иприт, или горчичный газ, который так называли из-за неприятного острого запаха, впервые использовала в качестве химического оружия Германия в 1917 году. Смерто-

носный газ, разработанный Фрицем Хабером, великолепным химиком и лауреатом Нобелевской премии 1918 года, проникает через кожу, обжигая легкие. Жертвы умирали медленно – путешествие на тот свет иной раз занимало до шести недель.

Что интересно, у иприта есть занимательное свойство: он уничтожает только определенные части костного мозга и лейкоцитов¹⁶. Иными словами, это избирательный яд. В 1929 году израильский ученый Ицхак Беренблум, изучавший канцерогенный эффект дегтя, решил добавить к смеси иприт, надеясь спровоцировать развитие рака с помощью его раздражающего действия, но как ни парадоксально это прозвучит, опухоль уменьшилась¹⁷.

Два врача из Йельского университета предположили, что этот избирательный яд можно использовать в терапевтических целях, чтобы убивать ненормальные лейкоциты, которые развиваются при раке, известном как неходжкинская лимфома. После успешных испытаний на животных они проверили свою теорию на добровольце – человеке, известном лишь под инициалами J.D. 48-летний мужчина страдал от поздней стадии лимфомы, не поддававшейся радиотера-

¹⁶ E. B. Krumbhaar, "Role of the Blood and the Bone Marrow in Certain Forms of Gas Poisoning: I. Peripheral Blood Changes and Their Significance," *JAMA*, 72 (1919): 39–41.

¹⁷ I. Berenblum et al., "The Modifying Influence of Dichloroethyl Sulphide on the Induction of Tumours in Mice by Tar," *Journal of Pathology and Bacteriology* 32 (1929): 424–34.

пии; опухоли в нижней челюсти и груди были такими большими, что он не мог ни глотать, ни сложить руки на груди. Больше вариантов у него не оставалось, так что он согласился на секретное экспериментальное лечение.

В августе 1942 года J.D. получил первую дозу иприта, который тогда называли «вещество X»¹⁸. На четвертый день начались признаки улучшения. На десятый день рак уже практически исчез¹⁹. Выздоровление казалось почти чудесным, но через месяц наступил рецидив, и 1 декабря 1942 года в медицинской карте J.D. появилась короткая запись: «Умер». Тем не менее начало было очень хорошим – оно показало, что идея в принципе может быть эффективной. Так родился метод лечения, ныне называемый химиотерапией, хотя из-за ограничений военного времени результаты разрешили опубликовать лишь в 1946 году. Производные иприта, в частности хлорамбуцил и циклофосфамид, до сих пор используются в химиотерапии.

Другая форма химиотерапии использовала особенности метаболизма фолиевой кислоты. Фолиевая кислота – один из витаминов группы В, она необходима для производства новых клеток. Когда в организме возникает дефицит фолиевой кислоты, он не производит новые клетки, и это стано-

¹⁸ <https://scienceblog.cancerresearchuk.org/2014/08/27/mustard-gas-from-the-great-war-to-frontline-chemotherapy/>.

¹⁹ R. J. Papac, “Origins of Cancer Therapy,” *Yale Journal of Biology and Medicine* 74 (2001): 391–98.

вится серьезным ударом для быстрорастущих клеток, например рака. В 1948 году Сидни Фарбер, патолог из Гарвардской школы медицины, первым использовал лекарства, блокирующие фолиевую кислоту, для лечения некоторых видов детской лейкемии²⁰. Ремиссии были потрясающими – раковые опухоли в буквальном смысле растворялись. К сожалению, позже они всегда возвращались.

Развитие химиотерапии продолжалось. В 1950-х гг. удалось добиться заметных успехов в борьбе с некоторыми редкими видами рака. Доктор Мин Чиу Ли, ученый из Национального института онкологии, в 1958 г. сообщил, что с помощью режима химиотерапии удалось вылечить несколько случаев хориокарциномы, рака плаценты²¹. Ему поверили очень немногие коллеги, и, когда он стал настаивать на дальнейшем применении своего «безумного» метода лечения, его настоятельно попросили уволиться из NCI. Он вернулся на работу в госпиталь имени Слоуна – Кеттеринга в Нью-Йорке, и позже ему все же удалось отстоять достоинства своего метода лечения, который оказался подходящим не только для хориокарциномы, но и для метастатического рака яичек.

²⁰ S. Farber et al., “Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin),” *New England Journal of Medicine* 238 (1948): 787–93.

²¹ M. C. Li, R. Hertz, and D. M. Bergenstal, “Therapy of Choriocarcinoma and Related Trophoblastic Tumors with Folic Acid and Purine Antagonists,” *New England Journal of Medicine* 259 (1958): 66–74.

Разработка нескольких видов химиотерапевтических препаратов дала врачам больше вариантов. Если одного яда недостаточно, почему бы не попробовать соединить сразу несколько ядов в химический коктейль, от которого уж точно не выживет ни одна раковая клетка? В середине 1960-х гг. доктора Эмиль Фрейрих и Эмиль Фрей разработали сочетание из четырех лекарств для лечения лейкемии у детей, и им удалось добиться немыслимого для тех времен процента ремиссии – 60 %²². Процент ремиссии для поздней стадии лимфомы Ходжкина взлетел с почти нуля до 80 %²³. Уже к 1970 году лимфома Ходжкина стала считаться практически излечимой болезнью. Все смотрели в будущее с оптимизмом. Химиотерапия стала более респектабельной – уже считалась не «ядом», а «медикаментозным лечением».

Большинство химиотерапевтических лекарств – это избирательные яды, убивающие в основном быстрорастущие клетки. Поскольку раковые клетки растут быстро, они особенно уязвимы для химиотерапии. Если вам везло, то рак погибал быстрее, чем ваш пациент. Быстрорастущие здоровые клетки, например волосяные фолликулы и слизистая оболочка желудка и кишечника, тоже страдали – именно поэто-

²² E. J. Freireich, M. Karon, and E. Frei III, “Quadruple Combination Therapy (VAMP) for Acute Lymphocytic Leukemia of Childhood,” *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 5 (1964): 20.

²³ V. T. DeVita, A. A. Serpick, and P. P. Carbone, “Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin’s Disease,” *Annals of Internal Medicine* 73 (1970): 881–95.

му самыми знаменитыми побочными эффектами от химиотерапии стали облысение, тошнота и рвота. Более новые лекарства, в частности многие таргетированные антитела, часто даже не называют «химиотерапией» из-за негативных коннотаций, связанных с классическими медикаментами.

Парадигма рака 1.0

Первая великая парадигма рака, которую я называю «парадигмой 1.0», дает следующее определение: рак – это нерегулируемый рост клеток. Если проблема – в избыточном росте, значит, для ее решения растущие клетки нужно убить. А чтобы убить клетки, вам понадобится оружие массового клеточного поражения: их нужно вырезать (операция), сжечь (радиация) или отравить (химиотерапия). Для локализованного рака используются локальные методы разрушения (хирургическое удаление или радиотерапия). Для метастатического рака уже требуются системные яды (химиотерапия).

Парадигма рака 1.0 стала огромным шагом вперед для медицины, но она не ответила на самые фундаментальные вопросы: что вызывает этот неконтролируемый рост клеток? Какова глубинная причина рака? А чтобы понять это, нужно ответить на самый важный вопрос: что такое рак?

3 что такое рак?

Легендарный биолог Чарльз Дарвин считается первым ученым, обсуждавшим так называемую «проблему ламперов и сплиттеров»²⁴. В начале XIX в. классификация была фундаментальной частью любых естественнонаучных исследований. Биологи объехали весь мир в поисках новых животных и растений. После тщательных наблюдений эти живые существа разделяли на научные категории: вид, семейство, тип, царство.

Ламперы и сплиттеры были двумя соперничающими фракциями в деле классификации. Что делать с теми или иными животными: объединять (*lump*) в одну категорию или разделять (*split*) на разные? Например, людей, медведей и китов можно объединить в одну категорию млекопитающих, но при этом разделить на наземных и водных животных. Лампинг уменьшает количество категорий, сплиттинг – увеличивает. И тот, и другой процесс дают разную, но важную информацию. Сплиттинг подчеркивает индивидуальные различия, лампинг – сходства.

Термин *рак* описывает не одно-единственное заболевание, а целый ряд болезней, сходных друг с другом опреде-

²⁴ Письмо Чарльза Дарвина Джозефу Долтону Гукеру, 1 августа 1857 г., DCPLETT-2130, Darwin Correspondence Project, <https://www.darwinproject.ac.uk/letter/?docId=letters/DCP-LETT-2130.xml;query=DCP-LETT-2130;brand=default>.

ленными качествами. В зависимости от определений можно идентифицировать по крайней мере 100 разных типов рака. Онкологические биологи ведут себя как сплиттеры – они считают каждый вид рака отдельным заболеванием в зависимости от вида клеток, в которых он зародился. Раковые клетки происходят от обычных человеческих клеток и, соответственно, сохраняют немало свойств исходных клеток. Например, у клеток рака груди могут быть гормональные рецепторы для эстрогена или прогестерона, как и у здоровых клеток молочной железы. Клетки рака простаты вырабатывают простатический специфический антиген (ПСА), как и здоровые клетки простаты, и уровень этого антигена в крови можно измерить.

Практически каждый тип клеток в человеческом организме может стать местом зарождения рака. Существуют раки внутренних органов и тканей, самые распространенные из них – рак легких, груди, толстой кишки, простаты и кожи. Существуют также раки крови, которые иногда называют «жидкими» раками, потому что они не дают одной большой опухоли (массы раковых клеток). В этот список входят, например, лейкемия, миелома и лимфома. Каждый вид клеток дает собственный вид рака с собственной естественной историей и прогнозом. Рак груди ведет себя совершенно не так, как, скажем, острая лейкемия, и лечится тоже совсем иначе. Соответственно, разделение всех видов рака на отдельные болезни может быть полезно при лечении, но при этом мы

делаем акцент на их различиях, а не сходстве. Если мы фокусируемся на уникальных характеристиках отдельных видов рака, то никак не сможем раскрыть тайну рака как явления.

Знаменитые ученые-онкологи Дуглас Ханахан и Роберт Вейнберг понимали, что рак – это категория различных болезней, объединенных определенными свойствами. Но что это за свойства? Во всей обширной литературе, посвященной раку, никто еще так и не составил списка принципов, объясняющих, чем все виды рака сходны между собой. В 2000 году Ханахан и Вейнберг решили изложить принципы злокачественного преобразования, опубликовав в журнале *Cell* важнейшую статью под названием «Характерные особенности рака»²⁵. Авторы ничего особенного от этой статьи не ожидали, считая, что их работа быстро забудется.

Но было в этой статье что-то особенное – настолько, что она быстро превратилась в наиболее влиятельную работу за всю историю онкологии. Она заложила основы понимания рака как единой болезни, а не множества специфических заболеваний. Ханахан и Вейнберг оказались ламперами, окруженными океаном сплиттеров. Они задали самый важный вопрос из всех: что делает рак... раком?

Характерные особенности рака

²⁵ D. Hanahan and R. A. Weinberg, “The Hallmarks of Cancer,” *Cell* 100, no. 1 (January 2000): 57–70.

В исходной статье 2000 года были перечислены шесть особенностей, характерных для большинства видов рака. В 2011 году удалось идентифицировать и добавить к списку еще две²⁶. Несмотря на то, что различных видов рака существует не одна сотня, практически все они обладают восемью нижеперечисленными свойствами, которые важны для выживания раковых клеток. Если бы клетки не обладали этими восемью свойствами (или, по крайней мере, большинством из них), они не были бы раковыми.

Восемь характерных особенностей рака

1. Поддержка пролиферативных сигналов
2. Избегание супрессии роста
3. Соппротивление клеточной смерти
4. Достижение репликационного бессмертия
5. Вызывание ангиогенеза
6. Активирование инвазии и метастаза
7. Дерегулирование клеточной энергетики
8. Избегание иммунного разрушения

Особенность № 1. Поддержка пролиферативных сигналов

Первая особенность, пожалуй, самая фундаментальная из

²⁶ D. Hanahan and R. A. Weinberg, "Hallmarks of Cancer: The Next Generation," *Cell* 144, no. 5 (March 4, 2011): 646–74, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

всех, состоит в том, что раковые клетки продолжают делиться и расти постоянно, а здоровые клетки – нет. В человеческом организме содержатся триллионы клеток, так что рост должен тщательно контролироваться и координироваться. В детстве и юности новые клетки рождаются быстрее, чем отмирают старые, поэтому дети вырастают. Во взрослом возрасте количество создаваемых клеток в точности равно количеству отмирающих клеток, так что общий рост организма прекращается.

А вот рак теряет этот сложный баланс – он постоянно растет, что приводит к ненормальному накоплению раковых клеток и образованию опухолей. Нормальный рост клеток тщательно регулируется гормональными сигнальными путями, которые, в свою очередь, контролируются генами. Существуют гены, которые ускоряют рост (они называются протоонкогенами), и гены, которые его замедляют – гены-супрессоры опухолей. Два этих вида генов работают подобно педалям газа и тормоза в автомобиле. Протоонкогены ускоряют рост, а супрессоры замедляют. Обычно работа этих генов уравновешивает друг друга.

Ненормальный рост может начаться при избыточной активации протоонкогенов (организм словно выжимает педаль газа) или недостаточной активации супрессоров опухолей (организм не нажимает на тормоз, когда это нужно). В некоторых нормальных ситуациях, например при заживлении ран, сигнальные пути роста на короткое время активируют-

ся. После того как рана заживает, рост должен вернуться обратно к нейтральному положению. Но раковые клетки поддерживают пролиферативные сигналы, вызывая рост клеток даже тогда, когда это не полезно для организма. Когда генетические мутации вызывают избыточную активацию протоонкогенов, их называют уже просто онкогенами. Первый онкоген, который называли *src*, потому что он вызывает рак мягких тканей (саркому), открыли в 1970-х гг.

Рак – это не просто гигантская «капля» из растущих клеток, которая пожирает все на своем пути, словно главный персонаж одноименного фантастического фильма «Капля». Раковым клеткам приходится преодолеть немало трудностей, прежде чем вырасти в большую опухоль, и еще больше – чтобы дать метастазы. В разное время раковая опухоль должна расти, отращивать новые кровеносные сосуды и отрываться от основной массы, чтобы дать метастазы. Одной-единственной генетической мутации для такого обычно недостаточно, поэтому необходимы и другие особенности.

Особенность № 2. Избегание супрессоров роста

Многие нормальные гены в нашем организме активно подавляют рост клеток. Первый ген-супрессор опухоли (*Rb*) был обнаружен в ретинобластоме, редком виде рака глаза у детей. Генетическая мутация, которая деактивирует ген *Rb*,

отключает «педаль тормоза» роста клеток, что приводит к их избыточному росту и, соответственно, развитию рака.

Гены-супрессоры опухолей при раке страдают едва ли не чаще всего; например, мутации в гене *p53* обнаруживаются чуть ли не в 50 % всех случаев рака у людей. Мутации в хорошо известном супрессоре опухолей, гене рака груди 1 и 2 (обычно их сокращают до *BRCA1* и *BRCA2*), по некоторым оценкам, вызывают от 5 до 10 % всех случаев рака груди.

Особенность № 3. Сопротивление клеточной смерти

Общий рост тканей – это просто разница между количеством создаваемых и отмирающих клеток. Когда нормальные клетки стареют или получают необратимые повреждения, они проходят процесс запрограммированной клеточной смерти, известный как апоптоз. Благодаря тому, что каждая клетка имеет «срок годности», наш организм работает гладко и вовремя обновляет все свои клетки. Эритроциты, например, в среднем живут всего три месяца, после чего им на смену приходят новые красные кровяные тельца. Клетки кожи обновляются каждые несколько дней. Процесс, если угодно, похож на замену масла в двигателе. Прежде чем налить туда новое масло, нужно сначала слить старое. В организме старые или поврежденные клетки уничтожаются, чтобы дать возможность вырасти новым клеткам. Апоптоз – это

упорядоченное уничтожение клетки, которая уже не способна приносить пользу.

Клетка может умереть двумя способами: путем некроза или апоптоза. Некроз – это незапланированная, неконтролируемая клеточная смерть. Если вы случайно хватите себе молотком по пальцу, то ваши клетки погибнут бессистемно и беспорядочно. Содержимое клетки расплескается, как желток яйца, брошенного из окна на тротуар. Начнется большой беспорядок, который вызовет сильное воспаление, и организму придется очень тяжело работать, чтобы все исправить. Некроз – это токсичный процесс, которого нужно всеми силами избегать.

Апоптоз – это активный процесс, для которого требуется энергия. Контролируемое уничтожение клетки настолько важно для выживания, что эволюция сохранила процесс апоптоза в самых разных живых существах – от мушек и червей до мышей и людей²⁷. Разница между апоптозом и некрозом – примерно как между званым ужином, на который заранее разослали приглашения, и толпой из 20 шумных коллег вашей второй половины, заявившихся к вам на ужин без спроса. И то, и другое можно назвать ужином за большим столом, только вот один из них – тщательно контролируемый, приятный процесс, а другой – хаотичный, в комнате постоянно кто-то орет, и кого-то неизбежно приходится пристраивать

²⁷ A. G. Renahan et al., “What Is Apoptosis, and Why Is It important?” *BMJ* 322 (2001): 1536–38.

ночевать на диване.

Апоптоз, механизм контролируемой клеточной смерти, встречается у всех многоклеточных организмов. Давая старым клеткам (например, кожи) умереть и заменяя их новыми, организм обновляет себя, хотя, конечно, отдельным клеткам для этого приходится погибнуть. Чтобы избежать избыточного роста, количество уничтоженных старых клеток и заменяющих их новых клеток должно быть тщательно сбалансировано. А вот раковые клетки сопротивляются апоптозу; это меняет баланс между клеточным делением и смертью и способствует избыточному росту²⁸. Если отмирает меньше клеток, чем нужно, то ткань в целом начинает расти, создавая благоприятные условия для рака.

Особенность № 4. Достижение репликационного бессмертия

В 1958 году ученые еще считали, что человеческие клетки, выращенные в лаборатории, бессмертны, потому что могут делиться сколько угодно раз. В конце концов, грибок или бактерия в питательной среде делятся вечно. Но Леонард Хейфлик, ученый из Вистарского института, входящего в состав Пенсильванского университета, не смог заставить чело-

²⁸ J. F. Kerr, A. H. Wyllie, and A. R. Currie, "Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics," *British Journal of Cancer* 26, no. 4 (August 1972): 239–57.

веческие клетки жить дольше определенного срока, что бы ни делал. Поначалу Хейфлик считал, что просто совершил какую-то глупую ошибку. Может быть, он дает недостаточно питательных веществ или не вычищает отходы как надо? Но что бы он ни делал, клетки не желали жить дольше.

После трех лет изнурительных экспериментов он предложил радикальную новую идею: клетки могут делиться лишь ограниченное количество раз, а после этого прекращают²⁹. Это открытие, которое фундаментально изменило понимание и старения, и рака, научное сообщество приняло не сразу – для этого, по словам Хейфлика, понадобилось «10 или 15 мучительных лет». Хейфлик с горечью вспоминал: «Торпедировать укоренившуюся за 50 лет идею нелегко – даже в науке»³⁰. Сейчас мы знаем, что человеческие клетки действительно смертны и не могут делиться вечно. Ограничение клеточного долголетия получило название предела Хейфлика.

Клетки обычно могут делиться лишь 40–70 раз, после чего останавливаются. Хейфлик интуитивно понял, что это форма клеточного старения, которое происходит в ядре, где содержатся хромосомы. Лауреатки Нобелевской премии Элизабет Блэкберн и Кэрол Грейдер позже продемонстри-

²⁹ J. W. Shay et al., “Hayflick, His Limit, and Cellular Ageing,” *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 1, no. 1 (October 2000): 72–76, doi: 10.1038/35036093.

³⁰ G. Watts, “Leonard Hayflick and the Limits of Ageing,” *The Lancet* 377, no. 9783 (June 18, 2011): 2075, doi: 10.1016/S0140–6736(11)60908–2.

ровали, как клетки, продвигаясь к пределу Хейфлика, «подсчитывают» количество делений с помощью теломер, «крышечек» на концах хромосом. Теломеры защищают ДНК во время деления клеток, и каждый цикл деления укорачивает теломеры. Когда теломера становится слишком короткой, клетка больше не может делиться и запускает апоптоз – процесс запрограммированной клеточной смерти. Этот процесс обеспечивает естественную защиту от нерегулируемого размножения раковых клеток. Клеточный возраст измеряется не годами, а количеством делений клетки.

Нормальные клетки смертны, а вот раковые – бессмертны: они, как и бактерии, не ограничены пределом Хейфлика и могут делиться сколько угодно. Раковые клетки вырабатывают специальный фермент – теломеразу, увеличивающую длину теломер на концах хромосом. Поскольку теломерная «крышечка» не изнашивается, клетки могут делиться так долго, как им хочется. Теломераза блокирует и естественное клеточное старение (одряхление), и запрограммированную клеточную смерть (апоптоз). В клеточной культуре раковые клетки можно выращивать как угодно долго.

Сейчас эта история уже хорошо известна, но все равно стоит напомнить, что онкология находится в огромном долгу перед женщиной по имени Генриэтта Лэкс. 4 октября 1951 года 31-летняя Лэкс умерла от рака шейки матки в госпитале Джонса Хопкинса. Раковые клетки, извлеченные из ее тела – стоит отметить, что без ее согласия, – произвели насто-

ящую революцию в медицине. Ученым впервые удалось получить линию человеческих клеток, неограниченно размножающихся вне организма. Клетки HeLa, названные в честь Лэкс, использовались для изучения вакцин, генетики, новых лекарств и рака. За все время было выращено более 50 млн т клеток HeLa; эти клетки были использованы при написании 60 с лишним тысяч научных статей³¹.

Здоровые клетки, достигнув предела Хейфлика, не могут делиться дальше. А вот раковые клетки размножаются точно так же, как компьютерные файлы. Вы можете передавать и копировать их сколько угодно со 100-процентной точностью. С точки зрения организма убивать дефектные или старые клетки полезно. Когда в вашей одежде со временем протираются дырки, вы выбрасываете ее и покупаете новую. Это ведь лучше, чем до сих пор носить старые, выцветшие, порванные джинсы клеш, купленные еще в в 1970-х годах? Когда клетки перестают приносить организму пользу, они отмирают и заменяются новыми. Раковые клетки умеют обходить процесс апоптоза, достигая репликационного бессмертия.

Особенность № 5. Вызывание ангиогенеза

Ангиогенез – это процесс роста новых кровеносных сосудов, которые поставляют кислород и питательные вещества и

³¹ <https://www.theguardian.com/world/2010/apr/04/henrietta-lacks-cancer-cells>.

выводят из клеток отходы. Когда опухоль растёт, новые клетки появляются вдали от кровеносных сосудов – примерно как новые дома в пригороде строятся далеко от главной дороги. Новым домам требуются новые дороги, а новым раковым клеткам – кровеносные сосуды.

Ангиогенез требует тщательной координации сигналов роста для клеток многих разных типов. Опухоль в груди, например, не может просто создавать новые клетки рака груди вдалеке от существующих кровеносных сосудов. Опухоль должна каким-то образом заставить существующие кровеносные сосуды отрастить новые ответвления – примерно как при присоединении новых домов к системе канализации. Для этого нужно вырастить новые клетки гладких мышц, соединительную ткань и эндотелий (внутреннюю поверхность сосудов); чтобы опухоль росла, ей необходимо выполнить эту невероятно сложную задачу.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.