

Рак. Новий підхід у дослідженні хвороби

Джейсон Фанг — канадський нефролог (лікар, який займається хворобами нирок). Однак його спеціалізація ще глибша: у своїх книжках Фанг розповідає, як сприятливе для адекватної роботи нирок харчування та здоровий спосіб життя здатні покращити стан хворих на цукровий діабет чи ожиріння. У цій же книзі він пішов ще далі у своїх дослідженнях, тепер зосередившись на одній з найбільш смертоносних хвороб — на раку.

Війна проти раку ще не виграна. До того ж ми й досі мало що знаємо про нього та зовсім не уявляємо, як його зупинити. Лікар Фанг разом із читачами розбирається в цьому питанні та наводить приклад нових методик з профілактики та лікування раку, в центрі яких — те, як ми харчуємося, адже харчові продукти по-різному впливають на інсулін, а він, своєю чергою, на процес формування ракових клітин.

ДЖЕЙСОН ФАНГ

Перекладачка – Наталія Яцюк

РАК



Новий підхід
у дослідженні
х в о р о б и



Рак

Новий підхід

у дослідженні хвороби

Jason Fung

The Cancer Code

A New Paradigm
for Understanding Cancer

Harper Wave
New York
2020

Джейсон Фанґ

Рак

Новий підхід
у дослідженні хвороби

Переклала з англійської
Наталія Яцюк

Лабораторія
Київ
2021

УДК 616
Ф21

Фанг Джейсон

Ф21 Рак. Новий підхід у дослідженні хвороби / пер. з англ. Наталія Яцюк. — К. : Лабораторія, 2021. — 320 с.

ISBN 978-617-7965-34-2 (м'яка обкладинка)

ISBN 978-617-7965-35-9 (електронне видання)

Що спричиняє рак? Відповідь на це запитання неоднозначна. Це, безперечно, одна з тих хвороб, про яку нам відомо ще так мало. Лікар Джейсон Фанг вирішив зібрати основні теорії щодо походження раку і його природи, а також проаналізувати, наскільки рак залежить від харчування й особливостей метаболізму та як можна взяти під контроль і вчасно виявити розвиток ракових пухлин.

Ця книжка збирає воедино провідні дослідження щодо раку, які зроблять цю хворобу трохи зрозумілішою. А що більше ми знаємо свого ворога, то краще можемо підготуватися до боротьби супроти нього.

УДК 616

Перекладено за виданням:

Jason Fung, *The Cancer Code. A New Paradigm for Understanding Cancer*
(Harper Wave, New York, 2020, ISBN 978-0-06-289400-7)

Літературна редакторка *Ольга Дубчак*. Коректорка *Інна Іванюс*. Верстальниця *Олена Білохвост*. Технічний редактор *Микола Климчук*. Художня редакторка *Оксана Гаджій*. Дизайнерка обкладинки *Ольга Пожарська*. Відповідальний за випуск *Антон Мартинов*. Дякуємо за допомогу в підготовці видання *Настасії Осідач*.

Підписано до друку 06.01.2021. Формат 60×90/16. Друк офсетний.
Тираж 2000 прим. Замовлення № 0000000004.

Надруковано в Україні видавництвом «Лабораторія» у ТОВ «Конві Прінт»,
вул. Антона Цедіка, 12, м. Київ, 03680. Свідоцтво ДК № 6115 від 29.03.2018.
Термін придатності необмежений.

ТОВ «Лабораторія», вулиця Січових Стрільців, 23-А, м. Київ, Україна, 04053,
тел. (097) 975-52-23, info@laboratoriya.pro. Свідоцтво ДК № 7100 від 14.07.2020.
Висновок Держ. сан.-епідем. експертизи № 12.2-18-1/28536 від 17.12.2020.

Науково-популярне видання

ISBN 978-617-7965-34-2 (м'яка обкладинка)
ISBN 978-617-7965-35-9 (електронне видання)

Усі права застережено. All rights reserved
© 2020 by Jason Fung
© Яцюк Н., пер. з англ., 2020
© ТОВ «Лабораторія», виключна ліцензія
на видання, оригінал-макет, 2021

Зміст

Частина I. РАК ЯК НАДМІРНИЙ РІСТ КЛІТИН

1. Позиційна війна

2. Історія раку

3. Що таке рак?

4. Канцерогени

5. Вірусна природа раку

Частина II. РАК ЯК ГЕНЕТИЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ. Парадигма раку 2.0

6. Теорія соматичних мутацій

7. Прокрустове ложе раку

8. Проблема знаменника

9. Хибна надія

Частина III. ТРАНСФОРМАЦІЯ. Парадигма раку 3.0

10. Насіння та ґрунт

11. Походження життя й походження раку

12. Пухлинна еволюція

13. Ракова трансформація

Частина IV. ПРОГРЕСУВАННЯ. Парадигма раку 3.0

14. Харчування і рак

15. Гіперінсулінемія

16. Чинники росту

17. Сенсори поживних речовин

Частина V. МЕТАСТАЗУВАННЯ. Парадигма раку 3.0

18. Відродження теорії Варбурґа

19. Інвазія та метастазування

20. Дивна історія раку

Частина VI. ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

21. Профілактика та скринінг раку
22. Визначальні дієтичні чинники раку
23. Імуноterapia

Епілог

Примітки

Частина I

РАК ЯК НАДМІРНИЙ РІСТ КЛІТИН

Парадигма раку 1.0

1. Позиційна війна

Якось я брав участь у лікарняній нараді, під час якої керівник нової програми доповідав про досягнення за минулий рік. На цю програму, для втілення якої громада збрала понад мільйон доларів, покладали великі надії. Я не належав до тих, на кого справили враження оголошені результати, проте мовчав — адже насправді це була не моя справа. До того ж мама вчила мене, що коли немає сказати чогось суттєвого, краще не говорити нічого. І все ж я не міг не думати, що ця програма марнує дорогоцінний час і ресурси.

Навколо мене решта учасників наради висловлювали свою підтримку. «Чудова робота! Вітання! Відмінна робота!» Хоча всім було зрозуміло, що за минулий рік не відбулося майже нічого значущого, більшість присутніх медиків удавали, що все просто чудово. Ніхто, навіть я сам, не підвівся з місця й не вигукнув: «Король голий!».

Подібна проблема властива не лише моїй лікарні — вона охоплює всю систему охорони здоров'я, бо саме так функціонує будь-яка бюрократія. Тримати критичні зауваження при собі зазвичай корисно в особистих стосунках, однак це не дає ніякої користі, коли йдеться про розвиток науки. Щоб розв'язувати проблеми, потрібно знати про їх існування. Лише такий підхід дає змогу зрозуміти, чому поточні рішення не справджують надій та як можна їх удосконалити. Зрештою, від цього залежить життя людей. Однак у галузі медичних досліджень не вітають поглядів, що відхиляються від заданого наративу. Ця проблема охоплює цілі галузі науки, зокрема вивчення ожиріння, діабету 2 типу та раку.

Ожиріння

Ми є свідками наймасштабнішої епідемії ожиріння за всю історію людства. Проаналізувавши будь-яку статистику щодо ожиріння у світі, ви зрозумієте, що ситуація безрадісна. У 1985 році в жодному штаті США поширеність ожиріння не перевищувала 10 відсотків. У 2016 році, за даними Центрів з контролю та профілактики захворювань США, поширеність ожиріння в жодному штаті не була нижчою за 20 відсотків, і лише в трьох штатах цей показник був нижчим за 25 відсотків⁽¹⁾. Овва! Не можна просто звинувачувати погану генетику, адже ситуація змінилася за останні 30 років, тобто впродовж одного покоління. Зрозуміло, що потрібно знайти способи втручання, стійкі рішення, спрямовані на те, щоб допомогти людям схуднути, а згодом підтримувати здорову вагу.

Протягом десятиліть ми обманювали себе, вважаючи, що підрахунок калорій — це і є рецепт від ожиріння. У рекомендаціях Центрів з контролю та профілактики захворювань сказано: «Для того щоб схуднути, потрібно витратити більше калорій, ніж ви споживаєте. Оскільки 450 грамів жирової тканини містять приблизно 3500 калорій, для зменшення ваги на 450–900 грамів за тиждень потрібно скоротити щоденне споживання на 500–1000 калорій». Цю доволі стандартну рекомендацію повторюють у всьому світі лікарі, дієтологи, журнали, підручники й газети. Про цю саму пораду щодо харчування я дізнався в медичній школі. Будь-якого лікаря, який допускає інший спосіб схуднення, здебільшого вважають шахраєм. Однак одержима зосередженість медичної спільноти на калоріях не забезпечила успіхів у боротьбі з епідемією ожиріння. Не визнаючи того, що наші рішення не дають потрібних результатів, ми будемо безсилі протистояти дедалі більшій хвилі ожиріння.

Мало хто здатен визнати, що порада «менше їсти, більше рухатися» не працює. Однак перший важливий крок до розв'язання проблеми епідемії ожиріння полягає в тому, щоб визнати свої слабкі місця. Порада рахувати калорії не є ні корисною, ні ефективною. Натомість, як я неодноразово стверджував, ми маємо визнати, що ожиріння — це швидше

гормональний дисбаланс, а не дисбаланс калорій. Потрібно усвідомити правду й рухатися далі, щоб можна було розробити справді ефективні способи втручання. Лише в такому разі ми матимемо змогу докорінно змінити перебіг цієї кризи в системі охорони здоров'я. Блискучий економіст Джон Мейнард Кейнс сказав: «Труднощі полягають не стільки в розвитку нових ідей, скільки у відході від старих».

Діабет 2 типу

Жахлива епідемія діабету 2 типу є точним відображенням епідемії ожиріння. За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань, від діабету 2 типу страждає приблизно кожен десятий американець, тобто загалом понад 30 мільйонів осіб. Гірше того, упродовж кількох останніх десятиліть цей показник невпинно підвищувався — і не видно жодного порятунку.



Лікарські засоби для зниження рівня глюкози в крові на зразок інсуліну є стандартним методом лікування діабету 2 типу. Із часом пацієнти зазвичай потребують дедалі більших доз таких ліків. Звісно, якщо ви приймаєте більше інсуліну, це означає, що ваш стан став важчим. Попри це представники медичної спільноти (дослідники, лікарі) продовжують дотримуватися думки, що діабет 2 типу — це хронічне захворювання, яке прогресує, а також що саме так і має бути.

Усе це не відповідає дійсності. Коли пацієнт втрачає вагу, це майже завжди призводить до послаблення симптомів діабету 2 типу. Не потрібно призначати хворим на діабет більше ліків — достатньо налагодити їхнє харчування. Однак ми не готові визнати той факт, що наш підхід до лікування цієї хвороби хибний, адже це означало б відхилитися від загальноприйнятого нарративу щодо успіхів дослідників і лікарів у боротьбі із цим жахливим захворюванням. Визнати існування проблеми? Нізащо. Який результат? Продовження епідемії. Як і в разі ожиріння, не визнаючи того, що поширені протоколи лікування діабету зовсім неприйнятні, ми й далі будемо безсилі допомогти тим, хто страждає від цієї хвороби.

Рак

Розгляньмо, зрештою, питання раку. Напевно, ми досягаємо великих успіхів у боротьбі із цим захворюванням, авжеж? Майже щодня з'являються повідомлення про черговий прорив у лікуванні раку чи про дивовижні медичні відкриття в галузі медицини, які зробили наші вчені-новатори. На жаль, розсудливий аналіз наявних даних свідчить про те, що досягнення в галузі досліджень раку відстають від здобутків майже в усіх інших галузях медицини.

На початку ХХ століття рак не привертав особливої уваги. У ті часи найбільшу загрозу здоров'ю людей становили інфекційні хвороби на кшталт пневмонії, інфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту й туберкульоз. Однак згодом санітарні умови покращилися, а в 1928 році британський дослідник Александер Флемінг зробив відкриття, яке змінило світ, — винайшов пеніцилін. Середня тривалість життя американців почала збільшуватися, тому фокус уваги змістився на інші хвороби, як-от серцево-судинні й рак.

У 40-х роках ХХ століття Американське товариство з контролю за раком (яке згодом отримало назву «Американське онкологічне товариство») підкреслило важливість раннього виявлення й інтенсивного лікування раку. У тих самих 1940-х роках ця

організація відстоювала поширене використання Пап-тесту (мазків Папаніколау) — гінекологічного скринінгу для виявлення раку шийки матки. Це мало приголомшливий успіх: завдяки ранньому виявленню раку шийки матки рівень смертності від цієї хвороби швидко й суттєво знизився. Це був вдалий початок, однак рівень смертності від інших видів раку продовжував зростати.

Дійшовши висновку, що всьому має бути край, у 1971 році тодішній президент Сполучених Штатів Річард Ніксон оголосив війну ракові у своєму зверненні «Про становище країни», запропонувавши розпочати «активну кампанію з пошуку ліків від раку». Він підписав «Національний закон про боротьбу з раком» і виділив близько 1,6 мільярда доларів на онкологічні дослідження. Оптимізм досяг небувалого рівня. Америка щойно відправила людину на Місяць у межах програми «Аполлон». Країна розпочала атомну еру завдяки Мангеттенському проекту. Рак? Безперечно, його також можна подолати. Деякі науковці з ентузіазмом пророкували, що ліки від раку будуть знайдені ще до святкування двохсотріччя Америки в 1976 році.

Двохсотріччя давно минуло, а лікування від раку навіть не наблизилося до реального втілення. У 1981 році, на десяту річницю «війни проти раку» газета New York Times порушила питання, чи десятирічна війна з її широким розголосом «забезпечила реальні успіхи в боротьбі з цією страхітливою хворобою, чи... виявилася марнотратством і провалом, який коштував 7,5 мільярда доларів?»⁽²⁾. Смертність від раку продовжувала невпинно зростати, а все, що було зроблено впродовж минулого десятиліття, навіть не сповільнило цього зростання. На той час війна проти раку завершилася цілковитою поразкою.

Це не стало новиною для фахівців на зразок доктора Джона Байлара-третього з Національного інституту раку, який був також консультантом New England Journal of Medicine і лектором Гарвардської школи охорони здоров'я. У 1986 році доктор Байлар поставив під сумнів ефективність усієї програми

наукових досліджень раку в редакційній статті журналу *New England Journal of Medicine*⁽³⁾. У цій статті доктор Байлар звернув увагу на те, що в період з 1962 по 1982 рік кількість американців, які померли від раку, зросла на 52 відсотки. З урахуванням збільшення чисельності населення це означало *підвищення рівня смертності від раку на 25 відсотків* у ті часи, коли смертність майже від усіх інших хвороб швидко зменшувалася: загальний коефіцієнт смертності від причин, не пов'язаних з раком, знизився на 24 відсотки. Доктор Байлар зазначив: «Наявні дані не містять жодних доказів того, що 35 років активних, дедалі більших зусиль, спрямованих на вдосконалення методів лікування раку, мали значний загальний вплив на найістотніший показник наслідків лікування — смертність. Насправді стосовно раку загалом ми поступово втрачаємо позиції». Доктор Байлар відкрито поставив питання: «Чому рак — це єдина вагома причина смерті, у разі якої рівень смертності з поправкою на вік досі зростає?».

Доктор Байлар, безпосередній учасник війни проти раку, який опублікував статтю в найвідомішому медичному журналі світу, по суті кричав: «Король голий!». Він розумів, що потрібно заохочувати нове мислення в застійному болоті онкологічних досліджень, вихолощених унаслідок багаторазового застосування парадигм раку, що зазнали нищівної поразки. Визнавши провал медичної спільноти, доктор Байлар зробив перший крок до успіху у війні проти раку.



На жаль, інші представники онкологічної верхівки ще не були готові визнати існування проблеми. Стаття доктора Байлара потрапила під шквал критики: у кращому разі її називали помилковою, а в гіршому — вартою осуду. У ввічливому академічному світі ці слова були рівнозначні найобразливішій лайці⁽⁴⁾. Доктора Байлара почали майже повсюдно ганьбити в спільноті, яку він колись очолював. Його мотиви та інтелект неодноразово ставили під сумнів.

Вінсент Девіта-молодший, який займав тоді посаду директора Національного інституту раку, назвав редакційну статтю доктора Байлара безвідповідальною й помилковою, натякнувши на те, що сам доктор Байлар «відірвався від реальності»⁽⁵⁾. Президент Американського товариства клінічної онкології назвав доктора Байлара «найбільшим скептиком сучасності». Однак, попри численні нападки на доктора Байлара, заперечувати статистику було неможливо. Ситуація з раком погіршувалася, проте ніхто не хотів цього визнавати. Дослідницька спільнота відреагувала на звістку знищенням посланця, який її приніс. «Усе просто чудово», — стверджували представники цієї спільноти, хоча кількість померлих від раку продовжувала зростати.

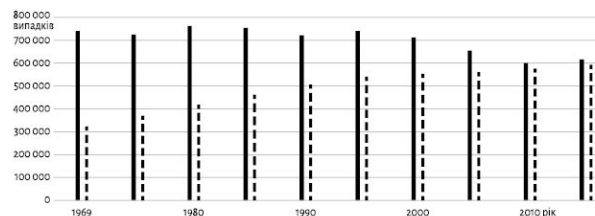
Мало що змінилося через 11 років, коли доктор Байлар опублікував наступну працю, що мала назву «Непереможений рак»⁽⁶⁾. У період з 1982 по 1994 рік рівень смертності від раку підвищився ще на 2,7 відсотка. Війна проти раку завершилася не просто поразкою, а масовим знищенням людей. Попри це світ онкології ніяк не міг визнати існування проблеми. Так, деякі помітні успіхи дійсно були. Починаючи з 1970-х років рівень дитячої смертності від раку знизився на 50 відсотків. Проте рак — типова хвороба похилого віку, тому це була велика перемога в незначній сутичці. У 1993 році серед 529 904 смертельних випадків від раку було лише 1699 (3 відсотки) дітей. Рак завдавав нам важких ударів в обличчя, а ми спромоглися лише скуйовдити його вигадливу зачіску.

Війну проти раку пожвавлювали численні відкриття в галузі вивчення генетики, зроблені протягом 1980-х та 1990-х років.

«Ага, — подумали ми, — рак — це генетична хвороба». У війні проти раку відкрився новий фронт, зосередивши наші зусилля на пошуку генетичних слабих раку. Величезна міжнародна колаборація дослідників з багатомільйонним фінансуванням здійснила проект «Геном людини», завершений у 2003 році. Представники дослідницької спільноти були впевнені в тому, що ця генетична карта дасть можливість скласти план переможної битви з раком. Ми отримали вичерпну схему всього людського геному, проте, хай як дивно, це зовсім не наблизило нас до перемоги над раком. У 2005 році розпочалася реалізація ще амбітнішої програми під назвою «Атлас геному раку». Намагаючись виявити слабкі місця раку, науковці склали карту сотень людських геномів. Ця величезна дослідницька праця також давно завершена, а рак спокійно продовжує невпинний рух уперед.

Ми залучили всю людську винахідливість, величезний дослідницький бюджет та зусилля зі збору коштів до створення нової зброї, яка дозволила б нам прорватися крізь непохитну оборону раку. Нам здавалося, що війна проти раку стане високотехнологічною битвою із застосуванням розумної зброї. Натомість ця війна нагадувала швидше позиційні військові дії під час Першої світової війни. Лінії фронту залишалися незмінними, війна тягнулася без помітних успіхів, а кількість загиблих зростала.

Річні показники смертності від серцево-судинних захворювань у порівнянні зі смертністю від раку



Безвихідне становище в боротьбі з раком різко контрастує із запаморочливими успіхами в інших галузях медицини. У період з 1969 по 2014 рік загальний рівень смертності від серцево-судинних захворювань у Сполучених Штатах Америки знизився

майже на 17 відсотків, незважаючи на збільшення чисельності населення. А як же рак? За той самий період смертність від раку зросла на моторошних 84 відсотки.

У 2009 році газета New York Times опублікувала статтю, заголовок якої відображав цю реальність: «Примарні здобутки у прагненні знайти ліки від раку»⁽⁷⁾. У цій статті зазначено, що в період з 1950 по 2005 рік скоригований рівень смертності від раку знизився всього на 5 відсотків, тимчасом як смертність від серцево-судинних захворювань знизилася на 64 відсотки, а від грипу й пневмонії — на 58 відсотків. Американський президент (цього разу Барак Обама) знову пообіцяв «докласти нових зусиль до перемоги над хворобою, яка торкнулася життя майже кожного американця, зокрема мене, у прагненні знайти ліки від раку в наш час»⁽⁸⁾. Лауреат Нобелівської премії Джеймс Вотсон, який разом з іншими науковцями відкрив подвійну спіраль ДНК, з жalem зазначив у коментарі в New York Times, що у 2006 році рак забрав життя 560 тисяч американців — на 200 тисяч більше, ніж у 1970 році, коли почалася ця «війна»⁽⁹⁾.

Застій у війні проти раку настав не через брак фінансування. Бюджет Національного інституту раку на 2019 рік становив 5,74 мільярда податкових доларів⁽¹⁰⁾. Неприбуткові організації ростуть немов гриби після дощу. За одними підрахунками, чисельність неприбуткових організацій, які займаються раком, перевищує кількість організацій із серцево-судинних захворювань, СНІДу, хвороби Альцгеймера та інсульту загалом. Американське онкологічне товариство щороку залучає понад 800 мільйонів доларів пожертвувань для фінансування цієї «справи».

Можливо, зараз ви думаєте: «Але ж як щодо всіх тих проривів у боротьбі з раком, про які ми постійно чуємо в новинах? Мабуть, усе це фінансування рятує життя, адже так?». Певні успіхи у лікуванні раку дійсно досягнуті; безперечно, нові методи лікування змінили ситуацію на краще. Однак вони, на жаль, рятують не стільки життів, як вам здається.

Управління з контролю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) затверджує лікарський засіб від раку, якщо він забезпечує ефективність лікування з мінімальним токсичним впливом. Однак ефективність можна визначати різними способами, не всі з яких враховують порятунок життя. На жаль, у період з 1990 по 2002 рік цілих 68 відсотків ліків від раку, затверджених FDA, не завжди забезпечували збільшення тривалості життя⁽¹¹⁾. Якщо ліки не покращують шанси на виживання, *що ж вони тоді роблять?* Найпоширеніша підстава для затвердження лікарського засобу позначається терміном «часткова відповідь пухлини на лікування», тобто коли препарат забезпечує зменшення розміру первинної пухлини на 50 відсотків. Виглядає досить добре, якщо не враховувати той факт, що цей показник майже ніяк не стосується виживання.

Рак — це смертельне захворювання, оскільки він здатен поширюватися або утворювати метастази. Рак є смертельним, тому що він рухається, а не тому, що він великий. Пухлини, які не утворюють метастази, називають доброякісними через те, що вони дуже рідко спричиняють серйозні хвороби. Пухлини, які утворюють метастази, називають злоякісними, адже зазвичай вони вбивають людину.

Наприклад, дуже поширена ліпома, яка вражає близько 2 відсотків людей віком 50 років, — це доброякісна пухлина жирових клітин. Вага такої пухлини може досягати 18 кілограмів. Однак, незважаючи на такий величезний розмір, ця доброякісна пухлина не становить загрози життю. З іншого боку, злоякісна меланома (різновид раку шкіри) може мати вагу лише 45 грамів, проте вона в тисячі разів смертельніша через свою здатність поширюватися. Після початку поширення багато видів раку стають непереможними.

Саме тому методи місцевого лікування раку (на зразок хірургічного втручання чи променевої терапії) мають обмежену ефективність, щойно рак утворює метастази. Хірурги докладають великих зусиль до того, щоб видалити всю пухлину.

Вони вирізають у хворих на рак величезні фрагменти нормальної тканини, аби усунути навіть найменші сліди ракових клітин. Операцію з видалення пухлини виконують, щоб запобігти утворенню метастазів, а не через те, що пухлина занадто велика. Здатність ліків від раку зменшувати пухлину не має суттєвого значення для загального виживання пацієнтів. Лікарський препарат, який руйнує половину пухлини, не кращий за операцію, яка видаляє половину пухлини, — іншими словами, такий препарат майже не дає користі. Позбутися половини раку нічим не краще, ніж не позбутися його зовсім.

Попри це більшість нових ліків від раку були затверджені виключно на основі цього спірного показника «ефективності». У період з 1990 по 2002 рік 45 нових препаратів отримали 71 дозвіл. Звісно, лише 12 лікарських засобів довели свою здатність рятувати життя, тимчасом як більшість препаратів продовжували життя лише на декілька тижнів чи місяців. Однак за той самий час словосполучення «прорив у лікуванні раку» з'явилося в 691 опублікованій статті. Ось така дивна математика: 691 прорив = 71 дозвіл на застосування ліків від раку = 45 нових препаратів = 12 препаратів, які ледь продовжили життя пацієнтів.

Уся ця блискуча нова зброя у війні проти раку виявилася лише руків'ям зламаного меча, оздобленим коштовностями. У середині 2000-х надія на перемогу у війні проти раку швидко згасала. А потім трапилося дещо дивне. Ми почали перемагати.

Нова доба

Серед усього цього песимізму й зневіри з'явилися обнадійливі ознаки. На початку 1990-х з урахуванням віку й зростання чисельності населення рівень смертності від раку досяг максимуму, після чого почав поступово знижуватися. Що змінилося? Потрібно віддати належне керівникам системи охорони здоров'я, які з 1960-х років докладали великих зусиль до боротьби з палінням. Однак наша парадигма розуміння раку також поступово змінювалася, що сприяло появі нових методів

лікування, стимулюючи наш нещодавній і, сподіватимемося, тривалий прогрес.

У галузі онкологічних досліджень найважче відповісти на вкрай важливе запитання: що таке рак? У цій війні, що затягнулася на десятки років, ми просто не знали свого давнього ворога. Мангеттенський проект мав чітку мету: розщепити атом. Перед проектом «Аполлон» стояло конкретне завдання: висадити людину на Місяць і, якщо пощастить, повернути її додому живою. Під час Другої світової війни був безсумнівний ворог: Адольф Гітлер. Але що таке рак? Це безформний ворог, що має сотні різних проявів. Однак війни, базовані на розпливчастих ідеях (як-от боротьба з бідністю, наркотиками і тероризмом), зазвичай завершуються розчаруванням.

Підхід до проблеми під неправильним кутом не дає шансів на її розв'язання. Якщо ви обрали хибний напрямок, вам не вдасться дістатися пункту призначення, хай як швидко ви рухатиметеся. Ця книжка містить дослідження історії раку. Вона не має на меті запропонувати лікування, адже це досі залишається значною мірою неможливим. Натомість моє завдання полягає в тому, щоб скласти літопис нашої дивовижної подорожі на шляху до осмислення найбільшої таємниці людських хвороб. Можливо, це найдивніша та найцікавіша історія в науці. Що таке рак? Як він утворився?

За останні сто років відбулися три серйозні зміни парадигми розуміння раку. Спочатку ми вважали його захворюванням надмірного росту клітин. Безсумнівно, проте це не пояснювало, чому рак розростається. Згодом ми почали дотримуватися думки, що рак — це захворювання накопичених генетичних мутацій, які спричиняють надмірний ріст клітин. Така думка також правильна, але вона не пояснювала, чому саме відбувається накопичення генетичних мутацій. А нещодавно з'явилося порівняно нове розуміння раку.

Хоч це й здається неймовірним, але рак — це захворювання, не схоже на жодну відому нам хворобу. Це не інфекційне захворювання. Це не аутоімунне захворювання. Це не судинне захворювання. Це не захворювання, викликане токсинами. Рак із

самого початку утворюється з наших клітин, однак перетворюється на чужорідний вид. Така парадигма розуміння раку привела до виникнення лікарських препаратів, які можуть покласти край цій позиційній війні.

2. Історія раку

Рак — це дуже давня хвороба, відома з часів стародавніх єгиптян. Папірус Едвіна Сміта, перекладений у 1930 році, містив медичні вчення єгипетського лікаря Імхотепа, який жив близько 2625 року до н. е. У цьому папірусі є опис випадку «набряклої маси в грудях», холодної й твердої на дотик.

Інфекції та абсцеси зазвичай запалені, а також теплі й болісні, якщо їх торкнутися. Натомість у папірусі йшлося про дещо значно гірше — про тверду, прохолодну масу, що не завдавала болю. Стосовно методу лікування в автора не було жодних рекомендацій. Давньогрецький історик Геродот, який писав свої твори близько 440 року до н. е., розповідає про царицю Персії Атоссу, яка, ймовірно, страждала від запального раку грудної залози. Муміфіковані останки, знайдені в тисячолітньому похованні в Перу, містять пухлину кісток, яка добре збереглася в засушливому кліматі пустелі. На щелепній кістці віком 2 мільйони років, яку розкопав археолог Луїс Лікі, виявлені ознаки лімфоми — рідкісного виду раку крові⁽¹²⁾. Рак виник щонайменше на початку історії людства.

Рак ходить по Землі як наш усюдисущий ворог щонайменше стільки ж, скільки й ми самі. Ця довговічність робить його унікальним захворюванням. Інші хвороби з'являлися й зникали. Віспа й чума колись спустошили світ, однак майже зникли із сучасного пантеону проблем зі здоров'ям. Але рак? Рак існував на початку. Він існував згодом. Він існує й досі, гірший, ніж будь-коли.

Незважаючи на декілька тисячоліть поглиблення медичних знань, рак досі знищує нас. Найімовірніше, у прадавні часи рак був рідкісною хворобою, оскільки це захворювання похилого віку,

а тоді тривалість життя була малою. Якщо люди гинуть від голоду, чуми та війни, рак не така вже й велика проблема.

Давньогрецький лікар Гіппократ (460–370 рік до н. е.), якого часто називають батьком сучасної медицини, влучно позначив нашого давнього ворога словом *karkinos*, що означає «краб». Це на диво проникливий і точний опис раку. Якщо подивитися на пухлину під мікроскопом, можна помітити, що вона випускає з основної маси численні спікули (голкоподібні вирости), для того щоб активно захоплювати прилеглі тканини. Подібно до крихітної версії краба, від якого походить його назва, рак відрізняється від інших смертельних хвороб здатністю розповзатися по тілу, пересуваючись з одного місця на інше. Поріз на стегні не поширюється, утворюючи поріз на голові, тоді як рак легенів може легко перетворитися на рак печінки.

У II столітті нашої ери давньогрецький лікар Гален позначив рак терміном *oncos* (що означає «пухлина»), оскільки його часто виявляли як твердий вузлик. Від цього кореня походять терміни «онкологія» (наука про рак), «онколог» (фахівець з раку) та «онкологічний» (пов'язаний з раком). Крім того, Гален використовував для позначення раку суфікс *-oma*. Таким чином, гепатома — це рак печінки, саркома — рак м'яких тканин, а меланома — рак клітин шкіри, які містять меланін. Давньоримський енциклопедист Цельс (25 рік до н. е. — 50 рік н. е.), автор медичного трактату «Про медицину», переклав грецький термін *karkinos* англійським словом *cancer* («рак»). Слово *tumor* («пухлина») використовується для позначення локалізованого росту аномальних клітин, які можуть бути доброякісними або злоякісними.

Спочатку рак розуміли як надмірне, нерегульоване й неконтрольоване розростання тканин. Нормальні тканини мають чітко визначені моделі росту. Наприклад, нормальні нирки ростуть від народження до повноліття, а потім ріст припиняється. Після цього нирки просто зберігають свій розмір, якщо не втрутяться інші хвороби. Нормальні нирки не розростаються до розміру черевної порожнини. Однак ракові клітини продовжують рости, поки не загинуть або вони, або ви.

Пухлини зазвичай ділять на доброякісні та злоякісні. Доброякісні пухлини ростуть, але не утворюють метастазів. Певні пухлини, до яких належить лімфома й базальноклітинна карцинома шкіри, можуть бути величезними, однак ми не дуже переймаємося щодо них, оскільки вони рідко бувають смертельними. Саме здатність пухлини рухатися й поширюватися, тобто утворювати метастази, відповідає за більшість випадків смерті від раку.

Злоякісна пухлина — це і є те, що ми зазвичай вважаємо раком. У цій книжці йдеться лише про злоякісні пухлини. Багато різновидів раку (рак молочної залози, колоректальний рак, рак простати, рак легенів, мієлома тощо) отримують свою назву від клітин, з яких утворюються. Імовірно, існує стільки видів раку, скільки й видів клітин у тілі. Злоякісні пухлини продовжують необмежено розростатися, а також здатні покинути місце утворення й відновитися у віддаленій частині тіла.

Усі види раку походять від нормальних клітин. Рак молочної залози утворюється з нормальних клітин молочної залози. Рак простати утворюється з нормальних клітин простати. Рак шкіри утворюється з нормальних клітин шкіри. Особливо прикрий і незвичайний аспект раку полягає в тому, що пухлина утворюється з нас самих. Рак — це не зовнішня агресія, а внутрішнє повстання. Отже, війна з раком — це війна із самими собою.

Хоча всі види різні, ця книжка є спробою обговорити походження раку загалом, дослідивши спільні риси різних видів, а не відмінності між ними. Саме в цьому полягає головне питання цієї книжки: що перетворює нормальні клітини в ракові у деяких людей у певних ситуаціях, але не в інших? Що спричиняє рак?

Стародавні греки вірили в гуморальну теорію захворювань, яка стверджувала, що всі хвороби виникають унаслідок дисбалансу чотирьох рідин, як-от кров, слиз, жовта жовч і чорна жовч. Запалення було результатом надмірної кількості крові, пустули — надмірної кількості слизу, жовтяниця — надмірної кількості жовтої жовчі. Вважалося, що рак утворюється внаслідок

надлишку чорної жовчі в організмі. Локальне накопичення чорної жовчі проявлялося у вигляді пухлин, які можна було відчутти на дотик як вузлики. Однак саме захворювання вважалося системним надлишком у всьому тілі.

З урахуванням цього лікування раку було спрямоване на видалення надлишку чорної жовчі й включало в себе старе добре кровопускання, прочищення кишківника й застосування проносних засобів. Місцеве видалення пухлини не практикувалося, оскільки рак вважали системним захворюванням. Це було ще одне на диво проникливе спостереження стародавніх лікарів, що позбавляло багатьох хворих на рак від хірургічного втручання, яке в давнину було жахливим. За відсутності антисептиків, анестетиків та анальгетиків можна було швидше померти від самого хірургічного втручання, ніж від раку.

Гуморальна теорія раку панувала протягом кількох століть, однак вона мала одну велику проблему. Три з чотирьох рідин (кров, лімфа й жовта жовч) були визначені, але де ж чорна жовч? Хоч би як шукали, лікарі не могли знайти чорної жовчі. Вони досліджували пухлини, які вважали місцевим виходом чорної жовчі, але рідини ніде не було. Якщо чорна жовч спричиняє рак, то де ж вона сама?

У XVIII столітті лімфатична теорія витіснила гуморальну. Вважалося, що рак виникає внаслідок ферментації й дегенерації застійної лімфи, яка не циркулює належним чином. Ця теорія також була помилковою, однак містила на диво проникливі спостереження щодо природи раку. По-перше, лімфатична теорія визнала, що ракові клітини утворюються з клітин самого організму, які чомусь зазнали спотворень. По-друге, ця теорія встановила природну схильність раку до поширення через лімфодренажні шляхи та лімфатичні вузли.

Створення мікроскопів і надійних барвників для маркування зразків тканин забезпечило черговий значний науковий прорив. У 1838 році вчені зосередилися на клітинах, а не на рідинах, розробивши теорію бластеми. Німецький патолог Йоганнес Мюллер продемонстрував, що рак не спричинений лімфою, а

походить від клітин. Він вважав, що рак утворюється із зародкових елементів (бластем) між клітинами. Того самого року патолог Роберт Карсвелл, який вивчав низку поширених видів раку, одним з перших припустив, що рак може пересуватися через кровотік.

Рак вважали просто скупченням клітин (хоча й химерних) з нерегульованим ростом. Рак — це захворювання надмірного росту клітин: саме це я називаю парадигмою раку 1.0, першою сучасною парадигмою розуміння раку. Якщо проблема полягає в занадто активному розмноженні клітин, тоді очевидне рішення — знищити їх. Ця логіка дала нам хірургічне втручання, променеву терапію та хіміотерапію, що досі становлять основу багатьох протоколів лікування раку.

Хірургічне втручання

Хірургічне лікування раку з'явилося в II столітті нашої ери, коли Леонід Олександрійський описав логічний, покроковий процес проведення операції з приводу раку молочної залози шляхом видалення всієї ракової тканини й прилеглої здорової тканини. Однак такі хірургічні операції були вкрай небезпечні, навіть коли лікарі застосовували припікання, аби припинити можливу кровотечу. Хірургічні інструменти не стерилізували. Якщо у хворого виникла післяопераційна інфекція, антибіотиків для її лікування не було. Більшість з нас не дозволили б цим стародавнім хірургам-цирульникам навіть стригти волосся, не кажучи вже про різати тіло. Одним особливо моторошним винаходом 1653 року була гільйотина для грудей, призначена для ампутації уражених раком молочних залоз.

Поява сучасної анестезії та антисептиків перетворила хірургічні операції з варварської ритуальної жертви в прийнятну медичну процедуру. Стародавні греки лікували рак як системне захворювання, однак лікарі XIX століття дедалі частіше розглядали його як місцеве, що підлягає хірургічному лікуванню. У такому разі очевидним рішенням було просто видалити пухлину, що й робили тодішні лікарі. З розвитком хірургічних

технологій і накопиченням знань щодо проведення хірургічних операцій місцеве видалення пухлини стало стандартним методом лікування раку майже в усіх випадках. Чи дає така процедура користь — це вже була зовсім інша річ.

Рак неминуче виникав знову, зазвичай на місці розтину. Пухлина нагадує краба, який запускає невидимі мікроскопічні клешні в прилеглу тканину. Ці крихітні залишки невблаганно призводять до рецидиву. З огляду на це лікарі почали дотримуватися нової теорії: якщо невелике хірургічне втручання дає користь, тоді значне хірургічне втручання може дати ще більше користі.

На початку ХХ століття доктор Вільям Голстед першим почав застосовувати дедалі радикальніше хірургічне втручання, аби знищити рак молочної залози «до самого кореня». Слово *радикальний* (як у разі радикальної мастектомії або радикальної простатектомії) походить від латинського слова, що означає «корінь». Окрім молочної залози, ураженої раком, Голстед видаляв великі ділянки нормальної тканини, зокрема майже всю стінку грудної порожнини, грудні м'язи та відповідні лімфовузли, які могли містити насіння раку. Це призводило до жахливих ускладнень, однак вважалося, що воно того варте. Радикальна мастектомія могла спотворити жінку й завдавала величезного болю, проте в разі повернення хвороби альтернативою була смерть. Голстед вважав, що менш інвазивне хірургічне втручання — це добро, яке може обернутися злом. Протягом наступних 50 років такий підхід став стандартним хірургічним лікуванням раку грудей, хоча порівняно з ним гільйотина для грудей видавалася майже гуманною.

Голстед отримав водночас і дуже хороші, і дуже погані результати. Пацієнти з локалізованим раком дуже добре справлялися зі своєю хворобою. Пацієнтам з метастатичним раком це вдавалося значно гірше. Після утворення метастазів масштаб хірургічного втручання здебільшого не грав особливої ролі, оскільки це було місцеве лікування системного захворювання. У 1948 році дослідники продемонстрували, що менш інвазивне хірургічне втручання дозволяє досягти такого

самого місцевого контролю над хворобою, що й підхід Голстеда, однак призводить до значно меншої кількості хірургічних ускладнень.

У 70-х роках ХХ століття передопераційні рентгенологічні дослідження та комп'ютерна томографія забезпечили можливість раннього виявлення метастазів, що дозволяло запобігти непотрібним хірургічним операціям. Крім того, з'явилася можливість визначити точне розташування пухлини та ступінь необхідного втручання, перш ніж хірурги візьмуться за скальпелі. Зараз нам відомо, що цілеспрямоване хірургічне втручання дійсно може вилікувати рак, діагностований на ранній стадії. Сучасні технологічні досягнення незмінно скорочують кількість післяопераційних ускладнень; починаючи з 1970-х років рівень смертності внаслідок хірургічного втручання знизився більш ніж на 90 відсотків⁽¹³⁾. Хірургія залишається важливою зброєю в боротьбі проти раку, однак лише в належний час у відповідній ситуації.

Променева терапія

У 1895 році німецький фізик Вільгельм Рентген виявив Х-промені — високоенергетичне електромагнітне випромінювання, за відкриття якого отримав Нобелівську премію 1901 року. Ці невидимі Х-промені могли пошкоджувати й знищувати живу тканину. Лише через рік американський студент-медик Еміль Груббе започаткував радіаційну онкологію, застосувавши променеву терапію у випадку пацієнтки з раком молочної залози на пізній стадії⁽¹⁴⁾. Груббе, який був також виробником електровакуумних ламп, опромінив власну руку за допомогою нової рентгенівської технології, що викликало в нього запальний висип, який він показав старшому лікареві. Звернувши увагу на ушкодження тканини, лікар висловив припущення, що ці новомодні Х-промені можуть мати інше терапевтичне застосування, вказавши на вовчак і рак як на можливих кандидатів. За збігом обставин Груббе якраз доглядав за пацієнткою, яка саме в той період страждала і від вовчака, і від

раку грудей. Двадцять дев'ятого січня 1896 року Ґруббе впродовж 1 години опромінював пухлину цієї жінки X-променями. *Цілу годину!* Сучасне лікування рентгенівським випромінюванням триває декілька секунд. Пам'ятаючи про те, як ці промені пошкодили його руку, Ґруббе розсудливо захистив ділянки тіла пацієнтки навколо пухлини за допомогою свинцевої фольги з розташованого поблизу ящика для транспортування чаю. Страшно й подумати, що трапилося б, якби Ґруббе не був любителем чаю.

Тим часом того самого року у Франції фізик Анрі Беккерель разом з легендарними вченими Марією і П'єром Кюрі відкрив спонтанне випромінювання (вони втрьох отримали за цю працю Нобелівську премію). У 1901 році Беккерель носив у кишені жилета пробірку з чистим радієм (овва!), після чого помітив на шкірі під пробіркою важкий опік. Дослідники з Лікарні Святого Людовіка в Парижі використали радій Беккереля для розробки дієвіших і точніших методів лікування шляхом радіаційного опромінення. У 1903 році дослідники заявили, що вилікували рак шийки матки за допомогою радієвої терапії⁽¹⁵⁾. У 1913 році для здійснення контролю над якістю та кількістю випромінювання почали використовувати так звану лампу з гарячим катодом, яка вперше зробила можливим дозоване застосування рентгенівських променів замість безсистемного опромінення ділянки можливого ураження.

Протягом раннього періоду радіаційної онкології, з 1900 по 1920 рік, домінували обізнані у своїй справі німці, які схилилися до низки великих, руйнівних доз опромінення. Було декілька випадків разючої ремісії та низка випадків значних побічних ефектів, однак тривале зцілення траплялося дуже рідко. Опіки та пошкодження тіла були неминучими. У 1927 році французькі лікарі зрозуміли, що одна величезна доза радіаційного опромінення завдає шкоди поверхневому шару шкіри, майже не впливаючи на пухлину під ним. Натомість невеликі дози опромінення впродовж декількох днів (цей метод позначають терміном «фракційна променева терапія») могли влучити в

приховану ціль, не завдаючи значної супутньої поверхневої шкоди. Це пояснюється тим, що ракові клітини чутливіші до ушкодження рентгенівськими променями, ніж прилегла нормальна тканина.

Фракційна променева терапія використовує цю відмінність між чутливістю тканин, щоб вибірково знищувати ракові клітини, лише пошкодивши нормальні клітини, здатні відновитися. Цей метод променевої терапії досі має велике поширення. У 1970-х роках війна проти раку, яку започаткував президент Ніксон, забезпечила вкрай необхідне фінансування розробки цього високотехнологічного методу.

Однак найбільша проблема хірургічного втручання та радіаційного опромінення полягає в тому, що це, безперечно, методи місцевого лікування. Якщо рак залишається локалізованим, тоді ці методи дуже ефективні, однак у разі утворення метастазів місцеве лікування дає мало надії на одужання. На щастя, одночасно із цим тривала розробка системного методу лікування раку з використанням хімічних речовин (ліків).

Хіміотерапія

У разі поширеного раку логічним рішенням було провести процедуру хіміотерапії, тобто застосувати системний, селективний токсин для руйнування ракових клітин, де вони ховатимуться, залишивши нормальні клітини відносно неушкодженими. У 1935 році Управління з досліджень раку, яке згодом увійшло до складу Національного інституту раку, розробило методичну програму скринінгу ліків, що охопила понад 3 тисячі хімічних сполук. Лише два препарати дійшли до етапу клінічних випробувань, однак зрештою обидва зазнали невдачі через надмірну токсичність. Знайти селективний токсин було не так просто.

Прорив прийшов з несподіваного джерела — смертельних отруйних газів, що застосовувалися під час Першої світової війни. Азотистий гірчичний газ (іприт), який отримав таку назву

через слабкий їдкий запах, уперше використала Німеччина в 1917 році. Розроблений талановитим фізиком і лауреатом Нобелівської премії Фріцом Габером, цей смертельний газ усмоктується через шкіру, вкриваючи пухирями легені й обпалюючи їх. Жертви помирали повільно — часом проходило шість тижнів, перш ніж вони закінчували свій життєвий шлях.

Цікаво те, що гірчичний газ має особливу властивість руйнувати лише певні частини кісткового мозку й білих кров'яних тілець⁽¹⁶⁾. Інакше кажучи, це селективна отрута. У 1929 році ізраїльський дослідник Іцхак Беренблум, який вивчав канцерогенний вплив смоли, застосував гірчичний газ, аби спричинити рак завдяки його подразнювальній дії, але рак парадоксальним чином відступав⁽¹⁷⁾.

Два доктори Єльського університету висунули гіпотезу стосовно того, що цю селективну отруту можна застосовувати з терапевтичною метою для знищення атипівних лімфоцитів у разі раку, відомого як негоджкінська лімфома. Після успішних випробувань на тваринах дослідники перевірили свою теорію на добровольцеві, відомому зараз за ініціалами Дж. Д. Цей чоловік віком 48 років страждав від лімфоми на стадії прогресування, стійкої до радіаційного опромінення. У його щелепах та в грудній клітці утворилися такі великі пухлини, що він не міг ковтати й схрещувати руки. За відсутності інших варіантів цей чоловік згодився на таємне експериментальне лікування.

У серпні 1942 року Дж. Д. отримав першу дозу гірчичного газу, відомого тоді лише як «речовина Х»⁽¹⁸⁾. На четвертий день у нього почали з'являтися ознаки покращення. На десятий день рак майже зник⁽¹⁹⁾. Одужання Дж. Д. було майже дивом, однак через місяць його лімфома повернулася, а історія хвороби за 1 грудня 1942 року містила лише один запис: «Помер». Проте це був хороший початок, який довів ефективність самої концепції. Так з'явився метод лікування під назвою «хіміотерапія», хоча через зумовлені війною обмеження результати були опубліковані лише в 1946 році. Похідні гірчичного газу, а саме хлорамбуцил і

циклофосфамід, досі застосовуються як хіміотерапевтичні препарати.

Ще один різновид хіміотерапії полягав у використанні переваг метаболізму фолієвої кислоти. Фолієва кислота — це один з життєво необхідних вітамінів групи В, який бере участь в утворенні нових клітин. У разі дефіциту фолієвої кислоти в організмі нові клітини не можуть утворюватися, що впливає на клітини, які швидко ростуть, зокрема на ракові клітини. У 1948 році патолог Гарвардської медичної школи Сідні Фарбер уперше застосував препарати для блокування фолієвої кислоти, щоб лікувати певні види дитячої лейкемії⁽²⁰⁾. Таке лікування приводило до дивовижної ремісії: рак просто зникав. Але, на жаль, він завжди повертався.

Розвиток хіміотерапії невпинно тривав. У 1950-х роках були досягнуті помітні успіхи в боротьбі з деякими рідкісними видами раку. Доктор Мінь Цзю Лі, дослідник Національного інституту раку, повідомив у 1958 році, що курс хіміотерапії вилікував декілька випадків хоріокарциноми (пухлини плаценти)⁽²¹⁾. Мало хто з науковців повірив цьому, однак він уперто продовжував застосовувати ці «божевільні» новітні методи лікування, тому його звільнили з посади в Національному інституті раку. Мінь Цзю Лі повернувся до лікарні Слоуна–Кеттерінґа в Нью-Йорку, де його ідеї стосовно хіміотерапії згодом отримали підтвердження під час лікування хоріокарциноми і метастатичного раку яєчок.

Створення численних видів хіміотерапевтичних препаратів відкрило ще більше можливостей. Якщо однієї отрути недостатньо, чому б не поєднати декілька отрут у хімічну суміш, якої не витримає жодна пухлина? Доктори Еміль Фрайріх та Еміль Фрай застосували комбінацію з чотирьох препаратів для лікування дітей з лейкемією, зрештою підвищивши рівень ремісії до нечуваних у ті часи 60 відсотків⁽²²⁾. У разі хвороби Годжкіна на стадії прогресування рівень ремісії різко підвищився від майже нуля до близько 80 відсотків⁽²³⁾. Ситуація покращувалася. Хіміотерапія зробила стрибок поважності від «отрути» до «медикаментозного лікування».

Більшість хіміотерапевтичних препаратів — це селективні отрути, які вибірково знищують клітини, що швидко ростуть. Оскільки ракові клітини саме такі, вони особливо сприйнятливі до хіміотерапії. Якщо пощастить, можна знищити рак до того, як загине пацієнт. Однак хіміотерапія завдає супутньої шкоди нормальним клітинам, які швидко ростуть (а саме клітинам волосяних фолікул та слизової оболонки шлунка й кишківника), що спричиняє відомі побічні ефекти на кшталт облісіння та нудоти (блювання). Сучасніші ліки (зокрема, багато препаратів на основі цільових антитіл) часто зараховують до хіміотерапевтичних засобів через негативну конотацію, пов'язану з класичними ліками.

Парадигма раку 1.0

Перша значна парадигма раку, яку я називаю парадигмою 1.0, розглядає рак як нерегульований ріст клітин. Якщо проблема полягає в надмірному рості клітин, тоді її розв'язання зводиться до того, щоб знищити ці клітини. Для цього потрібна зброя масового клітинного знищення, спрямована на видалення (хірургічне втручання), спалення (променева терапія) та отруєння (хіміотерапія) ракових клітин. У разі локалізованого раку можна застосовувати методи локального ураження (як-от хірургічне втручання чи променева терапія). Для лікування метастатичного раку знадобляться системні отрути (хіміотерапія).

Парадигма раку 1.0 була величезним досягненням у галузі медицини, однак вона не відповідала на найважливіші запитання: що спричиняє неконтрольований ріст клітин? У чому полягає головна причина раку? Аби зрозуміти це, нам потрібно знати, що таке рак.

3. Що таке рак?

Легендарного біолога Чарльза Дарвіна вважають першим науковцем, який обмірковував так звану «проблему ламперів і сплітерів»⁽²⁴⁾. На початку XIX століття класифікація була невіддільною частиною досліджень у галузі природничих наук. Біологи подорожували світом у пошуках нових зразків тварин і рослин, які після ретельного вивчення відносили до наукових категорій, як-от вид, рід, тип і царство.

Лампери (об'єднувачі) й сплітери (розділювачі) дотримувалися протилежних позицій щодо утворення категорій. Чи потрібно об'єднувати певних тварин в одну категорію — чи варто розділити їх на окремі категорії? Наприклад, людей, ведмедів та китів можна віднести до категорії ссавців, однак їх можна також розділити на категорії в залежності від того, де вони живуть — на суші чи у воді. Об'єднання зменшує кількість категорій, тимчасом як розділення збільшує її. Обидва процеси дозволяють отримати різну, проте важливу інформацію. Тоді як розділення підкреслює індивідуальні особливості, об'єднання висвітлює спільні риси.

Термін *рак* позначає не окреме захворювання, а сукупність багатьох різних хвороб, пов'язаних певними характерними рисами. Залежно від ужитого визначення, можна виділити щонайменше 100 різних видів раку. Фахівці з біології раку зазвичай належали до числа сплітерів, бо вважали кожен вид раку окремою хворобою, яку називали за клітиною походження. Ракові клітини утворюються з нормальних клітин людини, тому зберігають багато властивостей клітини походження. Наприклад, клітини раку молочної залози можуть мати рецептори гормонів (а саме естрогену й прогестерону), як і здорові клітини молочної залози. Подібно до здорових клітин простати, клітини раку

простати виробляють простат-специфічний антиген, рівень якого в крові можна виміряти.

Клітини майже всіх типів, присутні в тілі людини, можуть бути раковими. Існують різні види раку солідних органів і тканин, найпоширенішими з яких є рак легенів, молочної залози, товстої кишки, простати та шкіри. Є також різні види раку крові, які іноді називають рідкими, оскільки вони не представлені однією великою пухлиною (масою ракових клітин). До таких видів раку належать захворювання на зразок лейкемії, мієломи та лімфоми. Кожен тип клітин спричиняє особливий вид раку зі своїм природним розвитком і прогнозом. Рак молочної залози поводитьсь й лікується зовсім інакше, ніж, скажімо, гостра лейкемія. Таким чином, розділення раку на окремі захворювання може бути корисним з погляду лікування, однак це підкреслює відмінності між захворюваннями, а не їхні спільні риси. Зосереджуючи увагу на унікальних особливостях різних видів раку, ми не наближаємося до розкриття таємниці раку як єдиної сутності.

Видатні дослідники раку Дуг' Ганаган та Роберт Вайнберг зрозуміли, що рак — це сукупність різних захворювань, об'єднаних певними рисами. Однак що це за риси? На той час у численних працях на тему раку ще ніхто не виділив низку принципів, які допомогли б пояснити, що є спільного між різними видами раку. У 2000 році Ганаган і Вайнберг вирішили систематизувати принципи злоякісної трансформації клітин, опублікувавши в журналі *Cell* надзвичайно важливу статтю «Характерні ознаки раку»⁽²⁵⁾. Автори не очікували від цього нічого особливого і вважали, що невдовзі їхня праця піде в забуття.

Однак дещо привертало увагу в цій статті, яка швидко стала найвпливовішою працею за всю історію досліджень раку. Ця праця створила основу для розуміння раку як одного захворювання, а не багатьох специфічних захворювань. Ганаган і Вайнберг стали ламперами в океані сплітерів. Вони порушили головне запитання: що робить рак... раком?

Характерні ознаки раку

Оригінальна стаття 2000 року містила перелік шести ключових ознак, властивих більшості видів раку⁽²⁶⁾. У 2011 році автори роботи визначили й додали ще дві ознаки. Існують сотні видів раку, однак усі вони мають більшість із восьми спільних рис, у край важливих для виживання ракових клітин. Без більшої частини цих восьми характерних ознак рак не був би раком.

Вісім характерних ознак раку

1. Підтримка проліферативної сигналізації.
2. Уникнення супресорів росту.
3. Резистентність до загибелі клітин.
4. Можливість реплікативного безсмертя.
5. Індукування ангиогенезу.
6. Активація інвазії та метастазування.
7. Порушення регулювання клітинної енергетики.
8. Уникнення імунного руйнування.

Характерна ознака № 1: підтримка проліферативної сигналізації

Перша і, ймовірно, найважливіша ознака раку полягає в тому, що ракові клітини продовжують відтворюватися шляхом поділу й росту, тимчасом як нормальні клітини — ні. Організм людини містить трильйони клітин, тому їхній ріст потрібно жорстко регулювати й координувати. У дитинстві й підлітковому віці народження нових клітин випереджає смерть старих, тому дитина росте. У дорослому віці кількість нових клітин збігається з кількістю відмерлих клітин, тому загальний ріст припиняється.

Цей крихкий баланс втрачається у разі раку, який безперервно розростається, внаслідок чого утворюється пухлина — аномальна сукупність ракових клітин. Контрольовані генами гормональні шляхи жорстко регулюють ріст нормальних клітин. Існують гени, які пришвидшують ріст клітин (їх позначають терміном «протоонкогени»), а також гени, що сповільнюють ріст клітин (вони мають назву «гени-супресори пухлин»). Ці два види генів діють як акселератор і гальма в автомобілі. Протоонкогени

пришвидшують ріст клітин. Гени-супресори пухлин гальмують ріст клітин. Зазвичай ці гени функціонують у рівновазі один з одним.

Аномальний ріст клітин відбувається в разі надмірної активації протоонкогенів (як тоді, коли ви натискаєте педаль газу), або в разі пригнічення генів-супресорів пухлин (як тоді, коли ви прибираєте ногу з педалі гальма). У певних нормальних ситуаціях (приміром, коли потрібно загоїти рану) шляхи росту активуються на короткий проміжок часу. Відразу після загоєння рани ріст клітин має знову сповільнитися. Однак ракові клітини підтримують цю проліферативну сигналізацію, забезпечуючи ріст клітин, навіть якщо це вже не дає користі. Коли надмірну активацію протоонкогенів спричиняють генетичні мутації, їх називають просто онкогенами. Перший підтверджений онкоген, який позначають як *src*, оскільки він спричиняє рак м'яких тканин (саркому), було відкрито в 1970-х роках.

Рак — це не просто величезний клубок ракових клітин, які ростуть і поглинають усе, що трапляється на їхньому шляху, подібно до головного персонажа класичного фантастичного фільму «Крапля» (The Blob). Ракові клітини зустрічають багато труднощів у формуванні великої пухлини, і навіть ще більше труднощів — коли утворюють метастази. У різні моменти часу пухлина має проліферувати, виростити нові кровоносні судини й розділитися, утворюючи метастази. Одна генетична мутація зазвичай не здатна виконати всі ці завдання, що обумовлює потребу в інших характерних ознаках раку.

Характерна ознака № 2: уникнення супресорів росту

Багато нормальних генів у нашому тілі активно стримують ріст клітин. Перший ген-супресор пухлин (*Rb*) був виявлений у ретинобластомі — рідкісному виді раку очей у дітей. Генетична мутація, яка інактивує ген *Rb*, відпускає гальма росту клітин, що сприяє продовженню цього процесу й розвитку раку.

У разі раку найчастіше зазнають ураження саме гени-супресори пухлин, зокрема ген *p53*, мутація якого відбувається майже в 50 відсотках видів раку людини. За деякими

підрахунками, добре відомий ген-супресор пухлин, який позначають як «ген раку молочної залози 1 й 2 типу» (скорочено BRCA1 й BRCA2), відповідає за 5–10 відсотків від загальної кількості випадків раку молочної залози.

Характерна ознака № 3: резистентність до загибелі клітин

Загальний ріст тканини — це просто різниця між кількістю утворених і відмерлих клітин. Коли нормальні клітини старіють чи зазнають таких ушкоджень, що відновлення стає неможливим, відбувається запрограмована смерть цих клітин шляхом апоптозу. Такий термін дії нормальних клітин забезпечує стійке функціонування організму, підтримуючи природний цикл оновлення клітин. Наприклад, червоні кров'яні тільця живуть у середньому близько трьох місяців, перш ніж загинути, звільнивши місце новим червоним кров'яним тільцям. Клітини шкіри змінюються кожних кілька днів. Це схоже на заміну мастила в двигуні вашого авто. Перш ніж залити нове мастило, потрібно спочатку злити старе. У тілі людини старі чи пошкоджені клітини потрібно відбракувати, щоб звільнити місце для нових клітин. Апоптоз — це впорядкована утилізація клітини після завершення терміну придатності.

Загибель клітин відбувається шляхом некрозу або апоптозу. Некроз — це ненавмисна, неконтрольована загибель клітин. Якщо ви випадково вдарите палець молотком, ваші клітини гинуть хаотичним і невпорядкованим чином. Вміст клітин виплескується назовні немов яйце, що впало на підлогу. Це створює величезний безлад, спричиняючи значне запалення, для усунення якого організмові доведеться добре попрацювати. Некроз — це токсичний процес, якого слід уникати за будь-якої нагоди.

Кінець безкоштовного уривку. Щоби читати далі, придбайте, будь ласка, повну версію книги.

Рекомендована література



[Код ожиріння. Секрети втрати ваги](#)

ridmi
ТВІЙ УЛЮБЛЕНИЙ КНИЖКОВИЙ

КУПИТИ