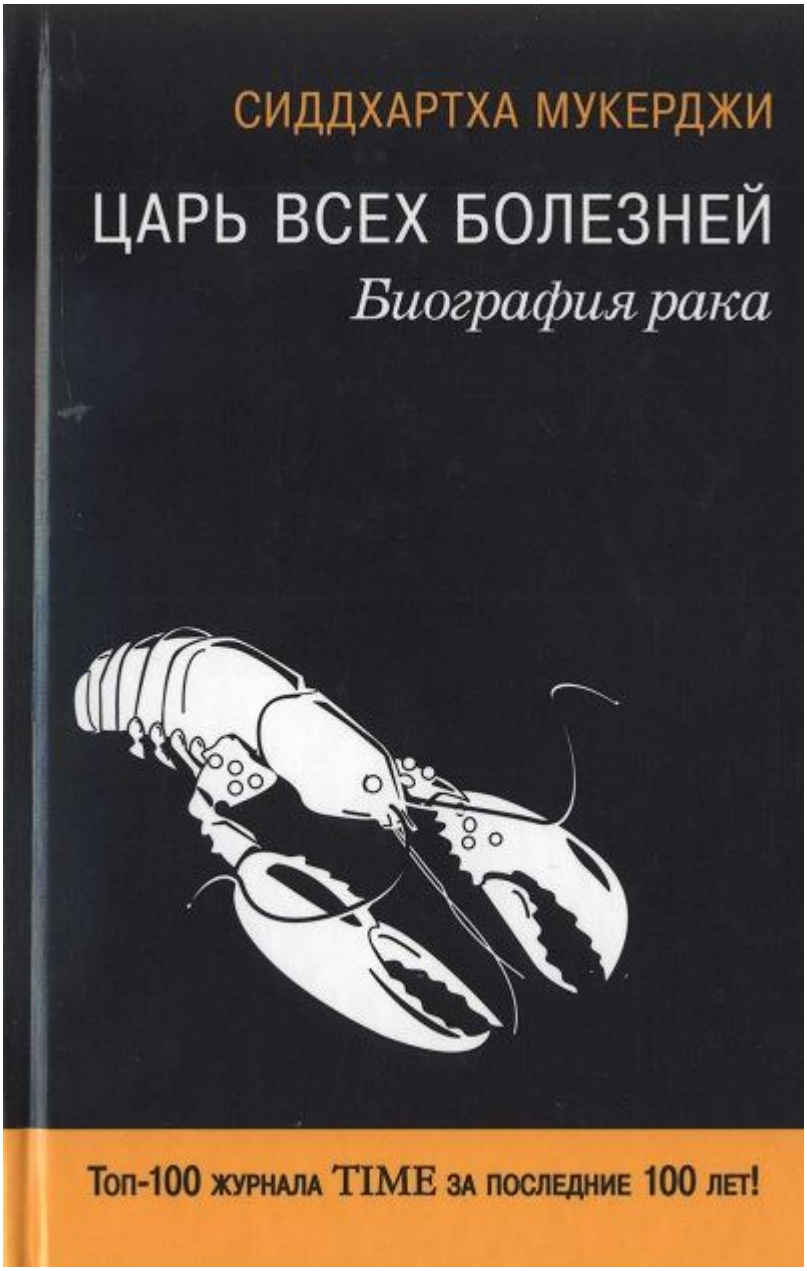
Сиддхартха Мукерджи
Царь всех болезней. Биография рака



«Царь всех болезней. Биография рака»: АСТ; Москва; 2013
ISBN 978-5-17-077569-9

Аннотация

Книга «Царь всех болезней. Биография рака» переведена на 33 языка и удостоена:
— Пулитцеровской премии
— Премии Пен-клуба как лучшее научно-популярное произведение
— Премии за исследования в области онкологии
— Премии «New York Times» как лучшая книга 2010 года
— Премии журнала «Time» как лучшая книга 2010 года. Номинирована на:
— Книжную премию «Los Angeles Times»
— Национальную премию литературных критиков США.
Возрастные ограничения: 16+

Мукерджи Сиддхартха
Царь всех болезней. Биография рака

Посвящается Роберту Сандлеру (1945–1948) и тем, кто был до и после него.

Болезнь — это темная сторона жизни, своего рода другое гражданство. Рождаясь, всяк получает двойное гражданство в царстве здоровья и в царстве недуга. И хотя все мы предпочитаем пользоваться паспортами страны здоровья, рано или поздно каждый из нас вынужден хотя бы на время покинуть ее пределы.

Сьюзен Зонтаг. Болезнь как метафора

В 2010 году примерно шестьсот тысяч американцев и более семи миллионов людей по всему свету умерли от рака. В Соединенных Штатах каждая третья женщина и каждый второй мужчина рано или поздно заболеет раком. Четверть всех смертей в Америке и примерно пятнадцать процентов смертей во всем мире произойдет из-за рака. В некоторых странах рак обгонит сердечные заболевания и станет наиболее частой причиной смерти.

Введение

Эта книга — история рака, хроника древнего недуга: болезни, что когда-то была почти незаметна, о которой лишь перешептывались, но которая переродилась в смертоносную вечно-изменчивую стихию, исполненную такой всепроникающей метафорической, медицинской, научной и политической силы, что рак нередко называют чумой нашего поколения. Эта книга — «биография» в самом точном смысле слова, попытка проникнуть в суть бессмертной болезни, постичь ее природу, развеять окутывающую ее завесу тайны. Но главная моя цель состоит в том, чтобы поднять вопрос, выходящий за рамки биографии: возможно ли в будущем положить конец этому недугу? Возможно ли навсегда искоренить его из наших тел и нашего общества?

Рак — не одна болезнь, а множество разных заболеваний. Мы называем их «рак» потому, что все они обладают фундаментальным общим свойством: аномальным делением клеток. Помимо этой биологической общности, различные инкарнации рака глубоко вплетены в общие культурные и политические проблемы, и это тоже оправдывает объединение их всех в едином повествовании. Подробно ознакомить читателя с каждым из отдельных типов рака не представляется возможным, но я попытался осветить глобальные темы, пронизывающие всю четырехтысячелетнюю историю существования этой болезни.

Проект, при всей его грандиозности, начинался с куда более скромного замысла. Летом 2003 года я прошел медицинскую резидентуру и, защитив выпускную работу по онкологической иммунологии, начал стажировку по узкой специальности (клиническая онкология) в Онкологическом институте Даны и Фарбера и Массачусетской клинической больнице в Бостоне. Изначально я всего лишь хотел вести дневник — так сказать, заметки из окопов. Однако моя затея переросла в настоящую исследовательскую экспедицию, в долгое странствие по дебрям не только науки и медицины, но также культуры, истории, литературы и политики — своего рода экскурс в прошлое и будущее рака.

В центре моего повествования стоят два персонажа — современники, идеалисты, дети послевоенного американского подъема науки и технологии, захваченные водоворотом гипнотического, одержимого желания развязать национальную «войну с раком». Первый из них — Сидней Фарбер, отец современной химиотерапии, случайно обнаружив, что аналог

витамина помогает против рака, загорелся мечтой создать универсальное лекарство от этой болезни. Вторая — Мэри Ласкер, легендарная фигура в светских кругах Нью-Йорка, общественная деятельница, активная участница социальной и политической жизни США, долгие годы энергично поддерживала Фарбера в его исканиях. Ласкер и Фарбер служат ярким примером дерзаний, воображения, изобретательности и оптимизма бесчисленных поколений мужчин и женщин, которые на протяжении четырех тысяч лет вступали в битву с раком. В некотором смысле моя книга — это летопись войны с бесформенным, всепроникающим, бессмертным и изменчивым противником. В этой войне бывают свои победы и поражения, кампании следуют за кампаниями, возникают герои и тщеславные наглецы, проявляются чудеса стойкости и сопротивления — и неизбежно остаются раненые, обреченные, забытые, павшие. Рак, войдя в полную силу, стал, по словам одного хирурга девятнадцатого века, «императором всех недугов, владыкой ужаса».

Сразу предупреждаю: в науке и медицине, где огромную роль играет первенство открытия, мантия изобретателя или первооткрывателя даруется сообществом ученых и исследователей. Хотя в этой книге неоднократно упоминаются всевозможные открытия и изобретения, ни одно из этих упоминаний не является юридическим свидетельством безусловного первенства.

Моя работа основана на материалах книг, исследований, журнальных статей, воспоминаний и интервью, а также на огромном вкладе отдельных лиц, библиотек, коллекций, архивов и документов, с благодарностью перечисленных в конце книги.

Впрочем, одну из благодарностей я должен выразить в самом начале. Этот труд не только странствие в прошлое рака, но еще и мой личный путь становления как онколога. Путь, который был бы невозможен без пациентов, ведь именно они учили и вдохновляли меня превыше всех прочих. Я в неоплатном и вечном долгу перед ними.

Этот долг налагает на меня и определенные обязательства. Описывая в своей книге истории больных, я столкнулся с большой проблемой: как сделать это, не нарушая приватности и не нанося урона достоинству пациентов. В тех случаях, когда о факте болезни было известно широкой общественности (в результате предшествующих интервью или статей), я использовал настоящие имена. В случаях же, когда посторонние не знали о болезни или когда мои собеседники настаивали на сохранении конфиденциальности, я использовал вымышленные имена и нарочно искажал характерные признаки и обстоятельства, чтобы затруднить опознание. Однако все тут — реальные пациенты и реальные обстоятельства, и я прошу читателей уважать их самих и их личное пространство.

Пролог

Одно отчаянное средство может Болезнь отчаянную излечить.

В. Шекспир. Гамлет[1]

Рак начинается с людей и кончается ими же. Среди научных абстракций легко забыть этот основной факт… Врачи лечат болезни — но они врачуют и людей. Эти основополагающие, диаметрально противоположные требования профессии создают конфликт интересов.

Джун Гудфилд

Утром 19 мая 2004 года Карла Рид, тридцатилетняя воспитательница детского сада из массачусетского городка Ипсвич, мать троих малышей, проснулась с головной болью.

— И не просто какой-то там головной болью, — вспоминала она позднее. — Вся голова словно бы онемела. От такого онемения сразу ясно — что-то очень и очень не в порядке.

---

[1] Пер. А. Кронеберга. — *Примеч. пер.*

Что-то было очень и очень не в порядке вот уже почти целый месяц. В конце апреля Карла обнаружила у себя на спине несколько кровоподтеков — они появились как-то утром, внезапно и беспричинно, потом увеличились в размере, но в течение месяца исчезли сами собой, оставив на спине большие следы, похожие на карту неизвестных земель. Десны у Карлы почти незаметно, мало-помалу начали белеть. К началу мая Карла, энергичная и полная жизни женщина, привыкшая проводить многие часы в классной комнате, бегая вперегонки с пяти- и шестилетками, уже с трудом поднималась по лестнице на второй этаж. Иногда по утрам, изнемогая, не в силах встать на ноги, она на четвереньках переползала из одной комнаты в другую. Она спала урывками, зато по двенадцать — четырнадцать часов, а, просыпаясь, ощущала такую неимоверную усталость, что валилась обратно еще немного полежать.

Дважды за эти четыре недели Карла в сопровождении мужа посещала терапевта, но всякий раз возвращалась без диагноза и без каких бы то ни было обследований. Кости то болели, то снова переставали болеть. Врач неловко мямлила какие-то объяснения. Наверное, мигрень, предположила она и велела Карле попить аспирина, от которого побелевшие десны Карлы стали кровоточить сильнее.

Общительная, жизнерадостная и энергичная от природы, Карла была скорее озадачена, чем встревожена этим изнурительным заболеванием. Она никогда серьезно не болела. Больницы были для нее абстракцией, она никогда не посещала врачей-специалистов, а уж тем более онкологов. Она придумывала и воображала самые разные причины, которые объясняли бы все эти симптомы — переутомление, депрессию, несварение, невроз, бессонницу. Какое-то глубинное чутье — седьмое чувство — подсказало Карле: по ее телу бродит неведомая катастрофическая болезнь.

Девятнадцатого мая Карла оставила детей у соседей, а сама отправилась в клинику, настаивая на том, чтобы ей сделали анализ крови. Врач назначила ей обычный клинический анализ. Нацедив из вены пациентки пробирку крови, лаборант заинтриговано пригляделся к ней. Бледная, водянистая жидкость, что текла из вен Карлы, почти и не походила на кровь.

Тем вечером Карла напрасно ждала новостей. Ей позвонили на следующее утро, когда она отправилась на рыбный рынок.

— Надо сделать повторный анализ, — сказала медсестра.

— Когда мне приехать? — спросила Карла, мысленно перекраивая сумбурное расписание на день. Потом она вспоминала, как, разговаривая, покосилась на часы на стене. В сумке с покупками лежало полфунта лосося — если не убрать поскорее в холодильник, чего доброго, испортится.

Первые впечатления Карлы о болезни сложились из обычнейших мелочей: часы, поездка на машине, дети, пробирка с бесцветной кровью, желание принять душ, портящаяся на жаре рыба, напряженный голос по телефону.

— Приезжайте прямо сейчас, — ответила медсестра. — Как можно скорее.

Я узнал о случае Карлы в семь утра двадцать первого мая, в поезде бостонского метро, между станциями «Кендалл-сквер» и «Чарльз-стрит». Фраза, высветившаяся на моем пейджере, была отрывиста и бесстрастна, как все неотложные медицинские вызовы: «Карла Рид/Новая пациентка с лейкемией/14-й этаж/Принять срочно». Поезд выехал из длинного черного туннеля, перед глазами мелькнули стеклянные башни Массачусетской больницы и окна палат четырнадцатого этажа.

Наверняка Карла сейчас сидела в одной из этих палат, испытывая гнетущее одиночество. За пределами палаты кипела лихорадочная деятельность. От поста в лабораторию бегом несли пробирки с кровью. Медсестры со взятыми образцами сновали по коридорам, интерны собирали данные для утренних отчетов, пищали сигналы тревоги, рассылались сообщения. Где-то в недрах больницы включился микроскоп, нацеливая объективы на клетки крови Карлы.

Я хорошо представлял себе все это, потому что после прибытия пациента с острым

лейкозом весь госпиталь будто пробирает дрожь — от онкологического отделения на верхних этажах до клинических лабораторий в глубоких подвалах. Лейкемия — это рак лейкоцитов, белых кровяных телец, рак в одном из его наиболее бурных и смертоносных воплощений. Как любила напоминать пациентам одна из медсестер в отделении, при этой болезни «даже бумагой порезаться — уже смертельно опасно».

Для стажера-онколога лейкемия представляет собой особое воплощение рака. Ее скорость, острота течения, умопомрачительная, безжалостная дуга нарастания, необходимость принимать кардинальные решения — все это ужасно испытать, ужасно наблюдать и ужасно лечить. Порабощенное лейкемией тело подходит к физиологическим пределам напряжения — все системы органов, сердце, легкие, кровь работают на грани возможного. Медсестры рассказали мне то, чего я еще не знал о новой пациентке. Анализы крови, выполненные врачом Карлы, показали критически низкий уровень эритроцитов в крови — втрое ниже нормы. Вместо нормальных лейкоцитов в крови у нее кишели миллионы огромных злокачественных белых клеток — бластов, как они называются в онкологическом словаре. Лечащий врач Карлы, с грехом пополам поставив верный диагноз, направила больную в Массачусетскую клиническую больницу.

Шагая к палате Карлы по длинному пустому коридору в антисептическом блеске только что вымытого хлоркой пола, я перебирал в голове список анализов, которые ей потребуются, и мысленно проигрывал предстоящий разговор. В своем сочувствии я сокрушенно отмечал заученные, механические нотки. Шел десятый месяц моей стажировки — двухлетней программы полного погружения для обучения специалистов-онкологов, — и казалось, я уже достиг самого дна. За десять неописуемо тяжелых и мучительных месяцев умерли десятки пациентов, находившихся на моем попечении. Я чувствовал, как медленно привыкаю к смертям и отчаянию — приобретаю иммунитет против постоянного эмоционального выгорания.

В онкологическом отделении больницы было семь стажеров, включая и меня. На бумаге мы выглядели внушительной силой: выпускники пяти медицинских кафедр и четырех клинических больниц, в общей сложности шестьдесят шесть лет медицинской и научной подготовки и двенадцать дипломов по разным специальностям. Но никакие годы обучения, никакие дипломы не подготовили нас к этой вот программе. Медицинские кафедры, интернатура и резидентура изматывали и физически, и эмоционально, но первые же месяцы стажировки стерли прежние воспоминания, словно весь предыдущий наш опыт был лишь игрой, детским садом медицинского образования.

Рак занял главенствующее место в нашей жизни. Он царил в нашем воображении, заполнял воспоминания, проникал во все разговоры и помыслы. И если мы, врачи, с головой погружались в рак, то жизни наших пациентов были в буквальном смысле слова перечеркнуты болезнью. В романе Александра Солженицына «Раковый корпус» Павел Николаевич Русанов, моложавый мужчина сорока с небольшим, обнаруживает у себя на шее опухоль — и немедленно оказывается в раковом корпусе какой-то безымянной больницы на суровом севере. Диагноз «рак» — не сама болезнь, а просто клеймо ракового больного — становится для Русанова смертным приговором. Болезнь лишает его индивидуальности, облачает в больничную пижаму (трагикомически жестокий наряд, такой же зачумляющий, как арестантская роба). Русанов обнаруживает, что получить диагноз «рак» — все равно что вступить в бескрайний медицинский ГУЛАГ, государство еще более инвазивное и парализующее, чем то, откуда он пришел. (Возможно, Солженицын хотел провести параллели между этой абсурдно-тоталитарной онкологической больницей и абсурдно-тоталитарным государством за ее пределами, однако когда я как-то спросил про эту параллель женщину с инвазивным раком шейки матки, она сардонически ответила: «К несчастью, при чтении этой книги мне метафоры не понадобились. Раковое отделение стало моим местом ссылки, моей тюрьмой».)

Будучи врачом-онкологом, я лишь краем глаза заглядывал за стены этой тюрьмы, но,

даже просто обходя ее по краю, ощущал всю ее силу — могучее, неустанное притяжение, вовлекающее на раковую орбиту все и вся. В первую неделю моей работы коллега, недавно закончивший стажировку, отведя меня в сторону, дал ценный совет.

— Это называется программой полного погружения, — сказал он, понизив голос. — Но погрузиться полностью — значит, утонуть. Не позволяй работе просочиться во все, чем ты занимаешься. Живи хоть какой-то жизнью вне больницы. Тебе это необходимо — не то затянет с головой.

Однако оказалось, что не утонуть невозможно. Вечерами, в ошалелой прострации, я сидел на больничной парковке — в промозглой бетонной коробке, залитой светом неоновых фонарей. В машине невнятно бормотало радио, а я судорожно проигрывал события минувшего дня. Меня одолевали истории пациентов, преследовали принятые мной решения. Стоило ли продолжать очередной раунд химиотерапии шестидесятишестилетнему аптекарю с раком легких, на которого не подействовали все предыдущие лекарства? Что лучше — применить к двадцатишестилетней женщине с болезнью Ходжкина испытанное и заведомо действенное сочетание препаратов, рискуя при этом сделать ее бесплодной, или выбрать экспериментальную методику, которая, возможно, сохранит ей возможность рожать? Стоит ли зачислять на новые клинические испытания испаноговорящую мать троих детей, больную раком толстой кишки, если она не в состоянии толком одолеть формальные и запутанные формулировки формы о согласии?

Изо дня в день, занимаясь прикладными вопросами рака, я наблюдал, как передо мной в красочных и четких подробностях проигрываются жизни и судьбы моих пациентов — словно в телевизоре с высокой контрастностью. Я не мог оторваться от экрана. Я инстинктивно понимал, что все эти отдельные случаи — часть куда большей битвы с раком, однако общие очертания и границы поля битвы находились за пределами моего понимания. Я обладал типичным для новичка стремлением узнать общую историю, но, как типичный новичок, был не в состоянии вообразить ее полный объем.

Однако когда я вынырнул из опустошающего морока двух лет стажировки, вопросы о глобальной истории рака встали передо мной еще более остро. Давно ли появился рак? Куда уходят корни нашей борьбы с этим недугом? Или, как часто спрашивали меня пациенты, где мы сейчас в «войне» с раком? Как к этому пришли? Будет ли конец этой войне? Возможно ли вообще в ней победить?

Книга, которую вы сейчас читаете, выросла из попытки ответить на эти вопросы. Я углублялся в историю рака, стремясь придать форму постоянно меняющему обличья недугу, с которым мне довелось столкнуться. Я обращался к прошлому, чтобы объяснить настоящее. Одиночество и ярость тридцатишестилетней женщины с третьей стадией рака молочной железы отзывались древним эхом страданий Атоссы, персидской царицы, что кутала пораженную недугом грудь в ткань, но потом в приступе пророческой ярости отрицания, по всей видимости, велела рабу отсечь ее ножом. Желание пациентки вырезать охваченный раком желудок — «без всякой пощады», как заявила она мне, — несло память об Уильяме Холстеде: в девятнадцатом веке этот хирург, одержимый стремлением к совершенству, вырезал опухоли все более и более масштабными операциями, уродуя пациента, но надеясь, что чем больше удалишь, тем вернее вылечишь.

Из подобных медицинских, культурных и метафорических аспектов рака рождалось смутное понимание биологических основ болезни — понимание, которое менялось, порой самым радикальным образом, от десятилетия к десятилетию. Как мы теперь знаем, рак вызывается бесконтрольным делением клетки. Запускают этот процесс мутации — изменения в ДНК, специфически затрагивающие гены, которые стимулируют неограниченное деление. В нормальной клетке существует весьма действенный генетический механизм, регулирующий процесс ее деления и смерти. В раковой же клетке этот механизм дает сбой, а в результате клетка, начав делиться, уже не может прекратить процесс.

То, что в основе столь гротескной и многогранной болезни лежит такой на первый взгляд простой механизм — ничем не ограниченное клеточное деление, — неоспоримо свидетельствует о неизмеримой мощи этого простого процесса. Клеточное деление помогает нам расти, приспосабливаться, восстанавливаться, выздоравливать — жить. И оно же, искаженное, сорвавшееся с узды, позволяет раковым клеткам расти, множиться, приспосабливаться, восстанавливаться — жить ценой нашей жизни. Раковые клетки быстрее растут и лучше приспосабливаются. Они — наша усовершенствованная копия.

Очевидно, секрет победы над раком состоит в том, чтобы найти либо способы предотвратить мутации в уязвимых клетках, либо способы уничтожать мутировавшие клетки, не препятствуя при этом нормальному делению. Лаконичность этого утверждения не соответствует грандиозности задачи. Злокачественное и нормальное клеточное деление так переплетены генетически, что расплести их, отделить друг от друга — пожалуй, одна из самых серьезных научных проблем, стоящих перед человечеством. Рак встроен в наш геном: гены, что спускают с цепи бешеное размножение клеток, отнюдь не чужеродны нашим телам, они мутировавшая, искаженная версия тех же самых генов, что исполняют жизненно важные клеточные функции. Само наше общество отмечено клеймом рака: стараясь продлить длительность жизни нашего рода, мы неизбежно спускаем с цепи процессы злокачественного деления (мутации в раковых клетках накапливаются с годами, таким образом, рак от природы связан с возрастом). Если мы стремимся к бессмертию, то к тому же, в некотором извращенном смысле, стремится и рак.

Как именно будущие поколения сумеют разделить переплетенные нити нормального и злокачественного деления, остается загадкой. («Вселенная, — как любил говорить живший в двадцатом веке биолог Дж. Б. С. Холдейн, — не только страннее, чем мы предполагаем, но и куда страннее, чем мы в состоянии предположить». То же относится и к путям науки.) Одно ясно наверняка: в основу любого развития событий лягут непреходящие достижения прошлого, создавая повествование о стойкости, упорстве и изобретательности в борьбе с врагом, которого один писатель назвал самым «безжалостным и коварным» из всех недугов. Однако это будет и рассказ о тщеславии и спеси, патернализме и заблуждениях, о ложной надежде и мошенничестве, расцветших на фоне болезни, про которую всего лишь три десятилетия назад повсюду трубили, что, мол, за считанные годы она станет «излечимой».

В голой больничной палате, куда и воздух-то подавался стерильным, Карла вела свой собственный бой с раком. Когда я появился там, она сидела на кровати с напускным спокойствием — учительница, делающая заметки. («Но какие заметки? — вспоминала она потом. — Я просто писала и переписывала одно и то же, все те же мысли».) Ее мать, заплаканная, с покрасневшими глазами, только что с ночного рейса, ворвалась в комнату и тихонько уселась в кресле-качалке у окна. Бурная деятельность вокруг Карлы сливалась в водоворот: медсестры сновали взад-вперед с растворами, интерны натягивали маски и халаты, на стойку капельницы привешивали пакеты с антибиотиками, чтобы пустить их по венам больной.

Я, как мог, объяснил ситуацию. Предстоящий день будет целиком посвящен разнообразным анализам, сплошной беготне из лаборатории в лабораторию. Я возьму пробу костного мозга, патологи проведут другие обследования. Однако предварительные анализы показывают, что у Карлы острый лимфобластный лейкоз — одна из самых распространенных форм рака у детей, но редкость у взрослых. И — тут я для вящей выразительности выдержал паузу и посмотрел прямо на Карлу — он часто излечим.

Излечим. Услышав это слово, Карла кивнула, взгляд у нее прояснился. В комнате повисли неизбежные вопросы: насколько излечим? Каковы ее шансы выжить? Сколько времени займет лечение? Я выложил все менее приятные подробности. Как только диагноз будет подтвержден, начнется химиотерапия, которая продлится больше года. Шансы Карлы выжить составляют примерно тридцать процентов, то есть чуть меньше, чем один к трем.

Мы говорили около часа — должно быть, немного дольше. Когда я вышел, было уже

девять тридцать утра. Город под нами окончательно пробудился. Дверь за мной захлопнулась, и порыв воздуха вытолкнул меня наружу, запечатав Карлу в палате.

Часть первая
ЧЕРНАЯ ЖЕЛЧЬ

При решении подобных задач очень важно уметь рассуждать ретроспективно. Это чрезвычайно ценная способность, и ее нетрудно развить, но теперь почему-то мало этим занимаются.
Артур Конан Дойл. Этюд в багровых тонах

Нагноение крови

К его постели прикатили
Врачи — светило на светиле.
Но каждый, пряча кошелек,
«Болезнь неизлечима» рек.

Хилэр Беллок

Насущная задача тут — облегчение страданий, а исцеление — лишь трепетная надежда.
Уильям Касл о лейкемии, 1950 г.

В сырой и крошечной (четырнадцать на двадцать футов) лаборатории в Бостоне, декабрьским утром 1947 года, ученый по имени Сидней Фарбер нетерпеливо ждал прибытия посылки из Нью-Йорка. «Лаборатория» размерами была немногим больше аптекарской кладовой — плохо вентилируемая каморка, погребенная в полуподвале Детской больницы, практически на самых задворках. В нескольких сотнях футов от нее медленно пробуждались больничные палаты. Детишки в белых пижамах беспокойно ворочались на маленьких железных койках. Доктора и медсестры деловито сновали между палатами, проверяли медкарты, выписывали рецепты и раздавали лекарства. Одна лаборатория Фарбера оставалась пустой и безжизненной — скопище химикалий и стеклянных колб, соединенное с больницей чередой промерзших коридоров. В воздухе плавала острая вонь формалинового раствора для хранения препаратов. Сюда никогда не попадали пациенты — лишь тела и ткани больных, принесенные через лабиринт переходов для вскрытия и исследования. Фарбер был патологом. В его обязанности входило делать срезы образцов, проводить вскрытия, определять клетки и диагностировать болезни — но не лечить пациентов.

Фарбер специализировался в педиатрической патологии, изучении детских болезней. Он почти двадцать лет провел в этих подвальных комнатах, одержимо глядя в микроскоп и карабкаясь по академической иерархической лестнице к посту главы отделения детской патологии. Но для Фарбера патология стала альтернативной формой медицины, дисциплиной, более занятой мертвыми, чем живыми. Фарбер больше не хотел наблюдать недуги со зрительского места, не касаясь живых пациентов и не занимаясь ими. Он устал от клеток и тканей. Ему казалось, что он попал в капкан, заформалинен в своем собственном стеклянном шкафу.

И потому Фарбер решил кардинально сменить область профессиональной деятельности. Вместо того чтобы щуриться в окуляры микроскопа на безжизненные образцы, он должен проникнуть в жизнь больничных палат наверху, перейти из хорошо известного ему микроскопического мира в увеличенный реальный мир болезней и пациентов и употребить знания, почерпнутые из патологических образцов, на то, чтобы изобрести новые терапевтические подходы. Посылка из Нью-Йорка содержала несколько пузырьков с

желтым кристаллическим веществом под названием «аметоптерин». Фарбер заказал его для своей бостонской лаборатории в смутной надежде, что оно способно остановить развитие лейкемии у детей.

Спроси Фарбер любого из обходящих палаты наверху педиатров, возможно ли создать лекарство от лейкемии, они бы посоветовали ему даже и не пытаться. Детские лейкозы удивляли, обескураживали и ставили в тупик врачей уже более ста лет. Этот недуг был самым скрупулезным образом изучен, классифицирован, подклассифицирован и разделен на группы; в пыльных книгах в кожаных переплетах на библиотечных полках детской больницы — андерсоновской «Патологии» или бойдовской «Патологии внутренних болезней» — страница за страницей были покрыты изображениями лейкозных клеток и их подробнейшими таксономическими описаниями. Однако все эти познания лишь преумножали ощущение беспомощности медицины. Болезнь превратилась в объект пустых увлечений, в манекен из музея восковых фигур, в нечто, изученное и сфотографированное в мельчайших подробностях, но без какого бы то ни было терапевтического или практического подхода. «Это давало докторам массу поводов схватиться на медицинских конгрессах, — вспоминал онколог, — но ничуть не помогало их пациентам». Пациента с острым лейкозом привозили в больницу в вихре всеобщего возбуждения, с профессорской величественностью обсуждали на врачебных заседаниях, а потом, как сухо отмечали медицинские журналы, «ставили диагноз, делали переливание крови — и отсылали домой умирать».

Изучение лейкемии с самого начала погрязло в смятении и отчаянии. В марте 1845 года шотландский врач Джон Беннетт описал необычный случай: двадцативосьмилетнего каменщика с загадочным вздутием в селезенке. «Он смугл, — писал о своем пациенте Беннетт, — и в обычном состоянии здоров и порывист; утверждает, что двадцать месяцев назад начал ощущать сильнейшую вялость и апатию, которая продолжается и по сей день. В июне он заметил с левой стороны живота опухоль, которая постепенно росла, пока через четыре месяца этот рост не остановился».

Возможно, опухоль каменщика и достигла постоянного, окончательного размера, но состояние его продолжало ухудшаться. На протяжении последующих недель пациент Беннетта переходил от симптома к симптому: лихорадка, кровотечения, внезапные приступы боли в животе — сначала постепенные, потом более резкие, быстро нарастающие и частые, практически без перерывов между приступами. Скоро каменщик оказался на краю смерти, а в подмышках, в паху и на шее у него появились новые опухоли. Его лечили пиявками и клизмами, но все без толку. На вскрытии через несколько недель Беннетт убедился, что за всеми этими симптомами стояла реальная причина. Кровь пациента была битком забита лейкоцитами. (Лейкоциты — важнейшая составляющая гноя, типичный сигнал ответа на инфекцию, поэтому Беннетт предположил, что каменщик стал жертвой какой-то заразы.) «Этот случай кажется мне особенно ценным, — самоуверенно писал врач, — поскольку он демонстрирует наличие истинного гноя, универсально образуемого сосудистой системой»[2].

Объяснение звучало бы совершенно удовлетворительно, если бы Беннетту удалось найти источник гноя. Во время посмертного вскрытия он тщательно проверил все тело, ткани и органы больного в поисках следов раны или абсцесса. Но никаких иных признаков инфекции не обнаружилось. Судя по всему, кровь испортилась — загноилась — сама по себе, спонтанно полыхнув истинным гноем. Беннетт назвал этот случай «нагноением крови» и на том успокоился.

Конечно же, Беннетт ошибался относительно спонтанного «нагноения» крови. Примерно через четыре месяца, после того как Беннетт описал болезнь каменщика,

---

[2] Хотя взаимосвязь между микроорганизмами и инфекциями еще только предстояло открыть, но связь между гноем — гноеобразованием — и сепсисом, лихорадкой и смертью, часто являвшимися результатом абсцесса или раны, была хорошо известна Беннетту. — *Здесь и далее, кроме особо оговоренных случаев, примеч. авт.*

двадцатичетырехлетний немецкий исследователь Рудольф Вирхов независимо опубликовал описание клинического случая, поразительно похожего на историю пациента Беннетта. Пациенткой Вирхова стала кухарка пятидесяти с небольшим лет. Лейкоциты стремительно заполонили ее кровь, образуя густые тягучие скопления в селезенке. При вскрытии патологам наверняка даже не понадобился микроскоп, чтобы различить плавающий поверх красного густой молочный слой белых клеток.

Вирхов, знавший о случае Беннетта, не верил его теории. Кровь, возражал он, не станет ни во что превращаться самопроизвольно и беспричинно. Более того, ему не давали покоя необычные симптомы: несоразмерно увеличенная селезенка, отсутствие на теле какой бы то ни было раны или иного источника гноя. Вирхов начал задумываться — а что, если кровь сама по себе была ненормальной? Не в состоянии подобрать универсального объяснения происходящему и ища для этого состояния какое-нибудь название, он в конце концов остановился на *weißes Blut* — белая кровь, белокровие — буквальном описании миллионов белых кровяных телец, видимых в микроскоп. В 1874 году Вирхов сменил это название на более академически звучащее «лейкемия» — от греческого слова «белый» — *leukos.*

Переименование болезни из вычурного «нагноения крови» в невыразительное *weißes Blut,* белокровие, на первый взгляд не выглядит проявлением научного гения, однако оно произвело мощнейший эффект на понимание природы лейкемии. Любая болезнь на момент открытия — лишь хрупкая идея, тепличный цветок, названия и классификации оказывают на нее огромное, непропорциональное влияние. К примеру, более ста лет спустя, в начале 1980-х годов, переименование связанного с гомосексуализмом иммунодефицита (СГИД) на синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) ознаменовало эпохальный сдвиг в понимании этого недуга[3]. Подобно Беннетту, Вирхов не понимал природы лейкемии, однако в отличие от Беннетта не претендовал на то, что ее понимает. Его прозрение состояло исключительно в отрицании. Стерев с письменной таблички все предвзятые и незрелые суждения, он тем самым расчистил место для мысли.

Скромность названия (и кроющееся за ней не менее скромное понимание природы болезни) олицетворяла типичный подход Вирхова к медицине. Молодой профессор Вюрцбургского университета Вирхов не ограничился тем, что дал название лейкемии. Патолог по образованию, он начал проект, которому посвятил всю жизнь: описание болезней простыми клеточными терминами (то есть терминами клеточной биологии).

Проект этот был порожден разочарованием. Вирхов вступил на медицинское поприще в начале 1840-х годов, когда практически любой недуг относили на счет той или иной незримой силы: миазм, неврозов, гуморальных расстройств или истерии. Озадаченный невидимым, Вирхов с революционным пылом устремился к видимому, а именно к изучению клеток под микроскопом. В 1838 году ботаник Матиас Шлейден и физиолог Теодор Шванн заявили, что все живые организмы построены из основных строительных элементов, называемых клетками. Вирхов заимствовал и расширил эту идею, создав «клеточную теорию» биологии человека, основанную на двух фундаментальных постулатах: первый — что человеческое тело, равно как тела всех иных животных и растений, состоит из клеток; и второй — что клетки образуются только от других клеток, или, по его собственному выражению, *omnis cellula e cellula.*

Эти два простейших на первый взгляд постулата позволили Вирхову выдвинуть исключительно важные гипотезы о природе роста человека. Если клетки образуются только от других клеток, то рост организма происходит двумя способами: либо за счет увеличения числа клеток, либо за счет увеличения их размеров. Вирхов назвал две эти модели гиперплазией и гипертрофией. При гипертрофии число клеток не меняется, зато каждая

---

[3] Идентификация ВИЧ как патогена и стремительное распространение вируса по всему земному шару быстро покончили с первоначальными — и несущими негативный оттенок в глазах общества — наблюдениями о предрасположенности к этой болезни именно у гомосексуалистов.

индивидуальная клетка становится больше — как надуваемый воздушный шарик. Гиперплазия же, по контрасту, определяется увеличением числа клеток. Каждая растущая ткань человеческого тела может быть описана в терминах гипертрофии или гиперплазии. У взрослых животных жир и мышцы обычно растут путем гипертрофии. Печень же, кровь, кишечник и кожа растут за счет гиперплазии. Клетки порождают новые клетки, а те снова порождают новые клетки и так далее, *omnis cellula e cellula.*

Объяснение звучало весьма убедительно и предлагало новое понимание не только нормального роста, но и роста патологического. Патологический рост также может происходить путем гиперплазии или гипертрофии. Сердечная мышца, вынужденная проталкивать кровь через перегороженную артерию, нередко адаптируется за счет того, что каждая мышечная клетка становится больше и сильнее, а в результате сердце так увеличивается в размере, что подчас уже не способно нормально функционировать, — это патологическая гипертрофия.

Соответственно — что важно для нашего повествования — Вирхов вскоре заинтересовался основным недугом патологической гиперплазии: раковыми заболеваниями. Изучая раковые опухоли под микроскопом, Вирхов обнаружил бесконтрольное деление клеток — крайнюю форму гиперплазии. По мере того как Вирхов исследовал архитектуру рака, ему все чаще казалось, что опухоли живут своей собственной жизнью, точно клетки одержимы новым и загадочным стремлением расти и размножаться. Это был не обычный рост, но образования совершенно нового типа, нового качества. Вирхов пророчески, хотя и не понимая механизма явления, окрестил его неоплазией — новым, необъяснимым, искаженным ростом, — и слово это прогремело в истории рака[4].

Ко времени смерти Вирхова в 1902 году из всех этих наблюдений постепенно выкристаллизовалась новая теория рака. Согласно ей, рак был болезнью патологической гиперплазии, во время которой клетки начинали автономно делиться по собственной воле. Такое аномальное бесконтрольное клеточное деление создавало тканевые новообразования (опухоли), поражающие различные органы и уничтожающие нормальные ткани. Кроме того, эти опухоли могли распространяться по всему организму, создавая так называемые метастазы в самых различных участках тела, таких как кости, мозг или легкие. Рак приходил в самых разных формах — лейкозы, лимфомы, рак молочной железы, желудка, кожи, шейки матки. В любом случае клетки приобретали одну и ту же характеристику: неконтролируемое патологическое деление.

Вооруженные этим новым пониманием патологи, изучавшие лейкемию в конце 1880-х годов, вернулись к трудам Вирхова. Выходит, лейкемия не нагноение, а неоплазия крови. Первоначальное измышление Беннетта породило необозримое поле для фантазии его последователей, которые искали (и исправно находили) самых разных невидимых паразитов, размножающихся в лейкозных клетках. Но как только патологи перестали искать причины инфекции и навели объективы на сам недуг, обнаружились очевиднейшие аналогии между лейкозными клетками и клетками иных форм рака. Лейкемия была злокачественным разрастанием белых кровяных телец — иначе говоря, текучей, жидкой формой рака.

С этим судьбоносным наблюдением изучение лейкозов внезапно обрело ясность и стремительно рванулось вперед. К началу двадцатого века стало очевидно: болезнь приходит в нескольких формах. Она бывает хронической и вялотекущей, медленно душащей костный мозг и селезенку, как в первом описанном Вирховым случае, впоследствии получившем название хронического лейкоза. Или же совсем другой — стремительной и острой, со вспышками жара, периодическими кровотечениями и ошеломляюще быстрым размножением клеток — как у пациента Беннетта.

Эта вторая форма заболевания, названная острым лейкозом, далее делилась на два подтипа в зависимости от типа задействованных в ней раковых клеток. Нормальные

---

[4] Вирхов не сам придумал это слово, хотя и предложил описательное название неоплазии.

лейкоциты крови в целом делятся на два типа: миелоидные клетки и лимфоидные клетки. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — это рак миелоидных клеток. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — рак незрелых лимфоидных клеток. (Рак более зрелых лимфоидных клеток называют лимфомой.)

У детей чаще всего наблюдались лейкозы типа ОЛЛ — острые лимфобластные лейкозы, — почти всегда быстро приводившие к летальному исходу. В 1860 году ученик Вирхова, Михаэль Антон Бирмер, описал первый известный науке случай этой разновидности лейкоза у детей. Мария Спейер, энергичная, живая и веселая пятилетняя дочка вюрцбургского плотника внезапно попала в больницу потому, что заснула в школе непробудным сном, а на коже у нее проступили синяки. На следующее утро у нее развилась ригидность шеи и начался жар. Бирмера вызвали к ней на дом. Он взял у Марии кровь из вены и при свете свечи у постели девочки посмотрел на мазок в микроскоп. В крови обнаружились миллионы лейкозных клеток. Тем вечером Мария спала урывочно и беспокойно. На следующий день, после полудня, когда Бирмер возбужденно показывал коллегам образцы «exquisite Fall von Leukämie» (превосходного случая лейкоза), Марию вырвало алой кровью, и девочка впала в кому. Вечером Бирмер вернулся навестить пациентку, однако Мария умерла за несколько часов до его прихода. Стремительное и беспощадное заболевание — от первых симптомов до смерти — длилось не более трех дней.

Хотя болезнь Карлы протекала далеко не так агрессивно, как лейкоз Марии Спейер, однако же была удивительна сама по себе. У взрослых в среднем на микролитр крови приходится около пяти тысяч лейкоцитов, в крови Карлы же их оказалось девяносто тысяч — почти в двадцать раз больше нормального уровня. Девяносто пять процентов этих клеток были бластами — злокачественными лимфоидными клетками, размножающимися с неимоверной скоростью, но неспособными образовывать зрелые лимфоциты. При остром лимфобластном лейкозе, как и при некоторых других видах рака, перепроизводство раковых клеток сочетается с загадочной задержкой нормального созревания клеток. Таким образом, лимфоидные клетки образуются в огромном количестве, но, неспособные созреть, не могут исполнять свои нормальные обязанности по борьбе с микробами. В иммунологическом смысле Карла страдала от нищеты при видимом изобилии.

Белые клетки крови производятся в костном мозге. Мазок костного мозга Карлы, каким я увидел его под микроскопом в то утро после первой встречи с ней, показывал глубочайшую патологию. При всей своей кажущейся аморфности костный мозг обладает высокоорганизованной структурой — по сути, является полноценным органом — и вырабатывает всю кровь взрослых людей. В обычном случае полученный при биопсии образец костного мозга содержит костные балки, а между ними — островки растущих клеток крови — как бы ясли для образования новой крови. В костном мозге Карлы эта структура была абсолютно нарушена. Все пространство заполнили слои злокачественных бластов, полностью уничтожившие всю анатомическую архитектуру и не оставляющие места для производства нормальной крови.

Карла находилась на грани физиологической катастрофы. Количество эритроцитов так резко упало, что кровь утратила способность обеспечивать организм кислородом (в ретроспективе стало ясно, что головные боли были первым признаком недостаточности кислорода). Количество тромбоцитов — клеток, ответственных за свертывание крови, понизилось почти до нуля, что и вызывало появление синяков и кровоподтеков.

Лечение Карлы требовало экстраординарной точности. Ей предстояла химиотерапия, чтобы убить лейкозные клетки, но побочный эффект химиотерапии состоит в уменьшении оставшихся нормальных клеток крови. Для спасения Карлы необходимо было подтолкнуть ее к краю бездны, через которую пролегал единственный путь к избавлению от недуга.

Сидней Фарбер родился в городе Буффало, расположенном в штате Нью-Йорк, через год после того как в Берлине скончался Вирхов. Отец его, Саймон Фарбер, бывший лодочник

из Польши, эмигрировал в Америку в конце девятнадцатого века и работал в страховом агентстве. Семья скромно жила на восточной окраине города, в тесной и дружной, но зачастую экономически ненадежной еврейской общине, состоящей из мелких лавочников, фабричных рабочих, книготорговцев и разносчиков. Беспощадно подталкиваемые к успеху, отпрыски Фарберов должны были соответствовать самым высоким образовательным стандартам. В доме говорили на идише, но настаивали, что для повседневного общения следует использовать только немецкий и английский. Отец часто приносил домой учебники и раскладывал на столе, чтобы каждый ребенок выбрал один из них, хорошенько освоил, а потом составил подробнейший отчет о прочитанном.

Сидней, третий из четырнадцати детей, процветал в этой обстановке высоких устремлений. В колледже он изучал биологию и философию и в 1923 году окончил университет штата Нью-Йорк в Буффало, зарабатывая на учебу игрой на скрипке в мюзик-холлах. Свободно владея немецким языком, он обучался медицине в Гейдельберге и Фрейбурге, а затем, добившись больших успехов в Германии, нашел себе место студента второго года в Гарвардской медицинской школе в Бостоне. Окружной путь из Нью-Йорка в Бостон через Гейдельберг был в те времена совершенно обычным делом. В середине 1920-х годов еврейские студенты часто не могли получить место в американском медицинском институте, зато преуспевали в каком-нибудь европейском, зачастую даже в немецком учебном заведении, а потом возвращались доучиваться медицине на родине. Попав таким образом в Гарвард, Фарбер оставался там чужаком. Коллеги считали его невыносимым зазнайкой, а ему мучительно было заново учить давно затверженные уроки. Он держался официально, педантично и манерно, весь словно накрахмаленный, а вдобавок — требовательный и властный. Очень скоро его прозвали Сид-На-Все-Пуговицы, потому что на все занятия он неизменно являлся в строгом костюме.

В конце 1920-х годов Фарбер окончил расширенный курс патологии и стал первым официальным патологом Бостонской детской больницы. Он написал превосходное исследование по классификации детских опухолей и учебник «Посмертное обследование», повсеместно считающееся классикой в этой области. К середине 1930-х годов выдающийся патологоанатом — «доктор по мертвецам» — прочно обосновался на задворках больницы.

Однако Фарбера одолевало неутомимое желание лечить больных. Летом 1947 года, сидя в своей подвальной лаборатории, он загорелся поистине вдохновенной идеей и решил сфокусироваться на самом прихотливом и безнадежном из всех раков — на детской лейкемии. Чтобы понять рак в целом, рассуждал он, надо начать с самого дна, так сказать, с тех же подвалов. Лейкемия, несмотря на многочисленные малоприятные особенности, обладает единственным достоинством: ее можно измерять количественно.

Наука начинается с исчисления. Чтобы понять какой-либо феномен, ученый сперва должен описать его; а чтобы описать объективно, он должен сначала его измерить. Если раковую медицину предстояло превратить в точную науку, в раке надо было найти какие-то параметры для подсчета — то, что можно измерить надежно и воспроизводимо.

Именно этим лейкемия и отличалась от почти всех остальных типов рака. До появления компьютерной томографии и МРТ определить нехирургическими методами количественные изменения размеров внутренней опухоли легких или молочной железы было практически невозможно: нельзя измерить то, чего не видишь. Но лейкемию, свободно струящуюся по крови, можно было измерять легко и просто — по параметрам клеток крови: достаточно всего лишь взять образец крови или костного мозга и рассмотреть его под микроскопом.

Если лейкемию можно посчитать, рассуждал Фарбер, значит, эффективность любого вмешательства — например, введенного в кровь того или иного химического вещества — можно оценить у живых пациентов. Можно наблюдать, как увеличивается или падает число клеток крови, и использовать эти показатели для определения успеха или провала лекарства. На раке можно провести эксперимент!

Эта мысль совершенно заворожила Фарбера. В 1940–1950-е годы молодых биологов будоражила идея объяснения сложных феноменов при помощи простых моделей. Они

считали, что сложную конструкцию проще постичь, если начнешь строить с самых азов. И тогда одноклеточные организмы вроде бактерий расскажут, как функционирует большое многоклеточное животное, например, человек. Что справедливо для микроскопической бактерии *E.coli,* то, как напыщенно заявил в 1954 году французский биохимик Жак Моно, будет верно и для слона.

Для Фарбера эту биологическую парадигму олицетворяла лейкемия: на ее простом нехарактерном примере он собирался делать выводы для всего обширного мира разнообразных онкологических заболеваний. Бактерия, считал он, научит его размышлять о слонах. Стремительный и импульсивный Фарбер инстинктивно принял качественно новое решение. В то декабрьское утро в его лабораторию пришла посылка из Нью-Йорка. Вытаскивая из коробки стеклянные пузырьки с химическими реагентами, он вряд ли осознавал, что открывает совершенно новый подход к постижению рака.

Чудовище ненасытнее гильотины

> *Важность лейкемии для медицины диспропорциональна фактической распространенности недуга… Проблемы, возникающие в системном лечении лейкемии, всегда являлись основным индикатором общего направления онкологических исследований.*
>
> **Джонатан Б. Такер. Элли: девочка, которая сражалась с лейкемией**

> *Лечение диссеминированных опухолей редко заканчивалось успехом… Оставалось лишь бессильно следить, как опухоль постепенно становится все больше и больше, а пациент — все меньше и меньше.*
>
> **Джон Лазло. Лечение детских лейкозов: эпоха чудес**

Адресованная Сиднею Фарберу посылка с химическими реагентами прибыла в один из поворотных моментов истории медицины. В конце 1940-х годов фармацевтические открытия, будто из рога изобилия, сыпались на лаборатории и клиники США. Самыми культовыми из новых лекарств стали антибиотики. Пенициллин, это драгоценное и редкое средство во время Второй мировой войны (в 1939 году пенициллин экстрагировали из мочи принимавших его пациентов, чтобы не потерять ни единой молекулы), в начале 1950-х годов производился тысячелитровыми цистернами. В 1942 году первая порция пенициллина, выпущенная компанией «Мерк» — всего пять с половиной граммов, — составляла половину всего имеющегося в Америке антибиотика. Через десять лет пенициллин производился в массовом количестве, причем столь эффективно, что его цена упала до четырех центов за дозу — восьмая часть стоимости литра молока.

За пенициллином последовали новые антибиотики: хлорамфеникол в 1947 году, тетрациклин в 1948 году. Зимой 1949 года, когда еще один чудодейственный антибиотик, стрептомицин, был выделен из комка плесени с птицефермы, обложка журнала «Тайм» провозгласила: «Исцеление у нас на задворках». На задворках Детской больницы, в кирпичном флигеле, где располагалась лаборатория Фарбера, молодой ученый по имени Джон Эндерс выращивал в пластмассовых колбах полиовирус — первый шаг к разработке полиовакцин Сэбина и Солка. Новые лекарства появлялись с ошеломляющей скоростью: медикаменты, общеупотребительные в 1950 году, были совершенно неизвестны предыдущему десятилетию.

Впрочем, национальную картину заболеваемости изменили не столько новые чудотворные препараты, сколько сдвиг в состоянии общественного здоровья и гигиены. Брюшной тиф — заразная болезнь, способная в считанные недели выкосить целые области, — отступил благодаря масштабной правительственной программе по очистке зараженных водохранилищ. Исчезал даже туберкулез, знаменитая «белая чума»

девятнадцатого столетия: с 1910 по 1940 год частота его уменьшилась вдвое, главным образом в результате улучшения санитарии и общественной заботы о гигиене. Средняя продолжительность жизни американца за полвека выросла от сорока семи до шестидесяти восьми лет — увеличение, несоизмеримое с достижениями предыдущих столетий.

Победоносное шествие послевоенной медицины иллюстрировало могущественную преобразующую роль науки и технологии в американской жизни. Строились новые медицинские учреждения — между 1945 и 1960 годами в США появилось свыше тысячи новых больниц, — а ежегодный прием пациентов вырос больше чем вдвое в период между 1935 и 1952 годами, увеличившись с семи до семнадцати миллионов человек. С улучшением качества медицинского ухода росли и ожидания общественности по части количества излечимых болезней. Как заметил один студент: «Если сообщить пациенту, что его болезнь неизлечима, то он оскорбленно усомнится в способности врача идти в ногу со временем».

В новых, подвергнутых санитарной обработке пригородах новое поколение мечтало о чудо-лекарстве — о жизни без смерти и болезней. Завороженные идеей долгой жизни, молодые люди жадно скупали долговечные товары: «студебеккеры» размером с небольшую яхту, трикотажные спортивные костюмы, телевизоры, радиоприемники, летние домики, гольф-клубы, грили для барбекю, стиральные машины. В пригородном Левиттауне — символической утопии, выстроенной на картофельных полях Лонг-Айленда, — «болезнь» занимала лишь третье место в списке основных поводов для волнений, уступая «финансам» и «воспитанию детей». Фактически воспитание детей превратилось в национальное пристрастие американцев на совершенно беспрецедентном уровне. Рождаемость постепенно увеличивалась — в 1957 году на территории США каждые семь секунд рождался ребенок. Описанное экономистом Джоном Гэлбрейтом «общество изобилия» воображало себя заодно и вечно молодым, с дополнительной гарантией вечного здоровья — иными словами, непобедимым обществом.

В отличие от прочих заболеваний рак решительно отказался отступать перед шествием прогресса. Если опухоль носила чисто местный характер (то есть была ограничена одним-единственным органом или местом, так что ее можно было удалить хирургическим путем), то еще оставался некоторый шанс на излечение путем полного удаления пораженного органа. Эта процедура, получившая название экстирпации, была наследием хирургических достижений девятнадцатого века. Например, одиночное злокачественное образование в груди удаляли путем радикальной мастэктомии, впервые выполненной великим хирургом Уильямом Холстедом в больнице Джонса Хопкинса в 1890-х годах. В начале двадцатого века, после открытия рентгеновских лучей, для уничтожения опухолевых клеток в конкретном месте использовали еще и радиацию.

Однако в научном смысле рак все еще оставался «черным ящиком», загадочной сущностью, которую лучше отрезать целым куском, чем лечить при помощи каких бы то ни было глубинных медицинских прозрений. Для излечения рака (если оно вообще возможно) у врачей существовало лишь две стратегии: удалить опухоль хирургически или выжечь радиацией — выбор между жаром луча и холодом лезвия.

В мае 1937 года, почти за десять лет до того как Фарбер начал эксперименты с химическими препаратами, журнал «Форчун» опубликовал некий «панорамный обзор» раковой медицины. Отчет оказался неутешительным: «Самый поразительный факт состоит в том, что никакого нового принципиального подхода — ни к лечению, ни к профилактике рака — так и не было представлено… Методы лечения стали более эффективными и гуманными. Грубые операции без анестезии и антисептиков сменились современными безболезненными хирургическими методами, выполняемыми с исключительной технической точностью. Щелочи, разъедающие плоть предыдущих поколений раковых больных, уступили место облучению рентгеновскими лучами и радием… Но все это не отменяет того факта, что „лечение“ рака до сих пор включает только два принципа — удаление и уничтожение пораженных тканей (первое — хирургией, второе — облучением). Никакие

иные методы так и не оправдались».

Статья в «Форчун» носила заголовок «Рак: великая тьма» — и тьма, по мнению авторов, означала положение дел не только в медицине, но и в политике. Раковая медицина буксовала не только из-за окружавших ее медицинских загадок, но и из-за систематического пренебрежения исследованиями в области онкологии: «В США существуют всего двадцать фондов, посвященных фундаментальным исследованиям рака. Уставной капитал в них варьируется от пятисот до двух миллионов долларов, но в совокупности их общий акционерный капитал, со всей очевидностью, не сильно превышает пять миллионов долларов… Публика охотно тратит треть этой суммы за вечер — на просмотр футбольного матча».

Инертность исследовательских фондов резко контрастировала со стремительным взлетом значимости самого заболевания. Американская медицина девятнадцатого века имела представление о раке, но ее основные усилия были направлены на борьбу с более распространенными заболеваниями. Когда Розвелл Парк, известный хирург из Буффало, заявил в 1899 году, что в будущем рак, перегнав оспу, брюшной тиф и туберкулез, станет основной причиной смертности в стране, его слова воспринимались скорее «ошеломляющим пророчеством», гиперболическим умопостроением человека, который всю жизнь оперировал только раковых больных. Однако к концу десятилетия слова Парка казались все менее ошеломляющими и все более пророческими. Тиф, если не считать разрозненных вспышек, стал крайне редок. Оспа шла на убыль — ей предстояло окончательно исчезнуть из Америки в 1949 году. К тому времени рак уже перегнал прочие заболевания, проворно поднимаясь по иерархической лестнице главных убийц. Между 1900 и 1916 годами число обусловленных раком смертей выросло на 29,8 процента, обогнав даже смертность от туберкулеза. К 1926 году в США рак стал вторым по распространенности смертельным недугом, уступая только сердечным заболеваниям.

В объединение и координацию борьбы со смертельным недугом в национальном масштабе свой вклад внес не только панорамный обзор журнала «Форчун». В мае того же года журнал «Лайф» опубликовал подробную статью о трудностях изучения и исследования раковых заболеваний, настаивая на срочности и важности этой проблемы. В газете «Нью-Йорк таймс» появилось два отчета о росте заболеваемости раком, первый в апреле, а второй в июне. В июле 1937 года, когда статья о раке появилась на страницах журнала «Тайм», интерес средств массовой информации к «раковой проблеме» уже превратился в настоящую эпидемию.

В США предложения создать национальную систему борьбы с раком то и дело возникали с самого начала двадцатого века. В 1907 году хирурги, собравшиеся в вашингтонском отеле «Нью-Уиллард», основали Американскую ассоциацию научных исследований в области раковых заболеваний — организацию, которая должна была добиваться от конгресса выделения фондов для исследований в области рака. В 1910 году они убедили президента Тафта выдвинуть предложение конгрессу об открытии государственной лаборатории, посвященной онкологическим исследованиям. Поначалу план вызвал интерес общественности, но не получил поддержки в вашингтонских политических кругах, несмотря на судорожные попытки сторонников претворить его в жизнь.

В конце 1920-х годов, через десять лет после предложения Тафта, исследования в области рака нашли себе нового и неожиданного защитника — Мэтью Нили, упорного и пышущего энергией бывшего адвоката из города Фейрмонт, избранного в сенат от штата Западная Виргиния. Хотя Нили недоставало опыта политической деятельности в сфере науки, от него не укрылся тот факт, что смертность от рака за предыдущее десятилетие возросла с семидесяти тысяч человек в 1911 году до ста пятнадцати тысяч в 1927 году. Нили обратился к конгрессу с просьбой выделить пять миллионов долларов в качестве вознаграждения за любую «информацию, способствующую остановке раковых заболеваний».

Что и говорить, не слишком высокоинтеллектуальная стратегия — научный эквивалент тому, чтобы вывесить в полицейском участке фотографию подозреваемого. Ответ она вызвала соответствующий: через несколько недель кабинет сенатора в Вашингтоне завалили тысячи писем от всевозможных шарлатанов и знахарей, предлагающих мыслимые и немыслимые чудо-средства от рака: притирания, тоники, мази, миропомазанные носовые платки, бальзамы и святую воду. Конгресс, изнуренный подобным откликом, выделил пятьдесят тысяч долларов на представленный Нили законопроект о контроле над раковыми заболеваниями, комически урезав его бюджет до одного процента от изначально затребованной суммы.

В 1937 году неутомимый Нили, переизбранный в сенат, предпринял еще одну попытку организовать общегосударственную атаку на рак, на этот раз совместно с сенатором Гомером Боуном и членом палаты представителей Уорреном Магнусоном. К этому времени интерес к раку в глазах общественности значительно вырос. Статьи в журналах «Форчун» и «Тайм» раздули искры тревоги и беспокойства, и многие политики жаждали продемонстрировать конкретный ответ. В июне состоялось совместное заседание сената и палаты представителей с целью создать законопроект, посвященный этой тематике. После первоначальных слушаний законопроект был одобрен конгрессом и единогласно принят на совместной сессии 23 июля 1937 года. Двумя неделями позже, пятого августа, президент Рузвельт подписал Закон о создании Национального института онкологии (НИО)[5].

Согласно этому закону, новое научное учреждение предназначалось для координирования исследовательской деятельности и просвещения общественности в области раковых заболеваний. В консультационный совет НИО вошли представители различных университетов и больниц. В Бетесде, тихом пригороде Вашингтона, среди парков и садов возникли ультрасовременные лабораторные корпуса со сверкающими конференц-залами. «Страна дружными колоннами выступает на борьбу с раком, величайшей напастью, обрушившейся на род человеческий», — оптимистично заявил сенатор Боун 3 октября 1938 года, выступая на церемонии закладки здания института. Казалось, после почти двадцати лет бесплодных усилий координированный общенациональный ответ на рост числа раковых заболеваний набирает силу.

Этот отважный и решительный шаг в нужном направлении был сделан не в самое удачное время. В начале зимы 1938 года, через несколько месяцев после строительства кампуса НИО в Бетесде, битва против рака отступила на второй план, вытесненная грозными предвестниками совсем иной войны. В ноябре отряды нацистов начали широкомасштабные еврейские погромы в Германии, тысячами сгоняя евреев в концентрационные лагеря. К концу зимы на территории Азии и Европы начались локальные военные действия. К 1939 году эти вспышки обратились в пожар Второй мировой войны, и в декабре 1941 года Америка оказалась втянута в глобальный конфликт.

Война неизбежным образом повлекла за собой резкую смену приоритетов. Больницу военно-морского флота в Балтиморе, которую НИО надеялся переоборудовать под клинический онкологический центр, поспешно преобразовали в военный госпиталь. Финансирование научных исследований прекратилось, средства вкладывались в проекты и разработки военного значения. Ученые, лоббисты, врачи и хирурги исчезли с радаров общественности — «практически умолкли», как вспоминал потом один исследователь, и «вклад их сводился в основном к некрологам».

С таким же успехом некролог можно было писать и Национальному институту онкологии. Обещанные конгрессом фонды для «программного ответа на раковую угрозу» так и не материализовались, и НИО пребывал в небрежении. Оборудованные по последнему слову медицинской техники сверкающие корпуса института превратились в город призраков.

---

[5] В 1944 году НИО стал подразделением Национального института здравоохранения (НИЗ). Это предвосхитило создание в следующие десятилетия ряда институтов, занятых изучением конкретных заболеваний.

Один ученый шутливо охарактеризовал его как «славное тихое местечко за городом». «В те дни, — продолжал рассказчик, — приятно было дремать на солнышке у громадных окон»[6].

Общественная шумиха по поводу рака тоже затихла. После короткой вспышки внимания в прессе рак опять перестали упоминать, будто запретный недуг, о котором тайком перешептываются, но вслух не обсуждают. В начале 1950-х годов Фанни Розенау, общественная деятельница, сама пережившая рак, решила дать в газете «Нью-Йорк таймс» объявление о группе поддержки для женщин с раком молочной железы. Ее долго переключали с одного телефона на другой и наконец соединили с редактором по связям с общественностью. Когда Фанни изложила свою просьбу, последовала долгая пауза.

— Простите, мисс Розенау, но мы не можем опубликовать на страницах нашей газеты слова «молочная железа» или «рак». Если желаете, — продолжил редактор, — мы поместим объявление о встрече, посвященной заболеваниям грудной стенки.

Розенау с отвращением повесила трубку.

* * *

Когда Фарбер в 1947 году вступил в мир рака, общественный интерес к заболеванию угас, а политики и вовсе предпочитали не упоминать о недуге. В просторных палатах Детской больницы врачи и пациенты по-своему сражались с раком, но Фарбер вел особую личную битву, экспериментируя с химическими препаратами в лабиринтах своего подвального убежища.

Уединение стало ключом к первым успехам Фарбера. Вдали от придирчивых взглядов публики он трудился над маленьким и неясным кусочком головоломки. Среди прочих недугов лейкемия занимала положение сироты: у терапевтов не имелось лекарств для ее лечения, а хирургам нечего было вырезать. «До Второй мировой войны, — сказал один врач, — лейкемию раком не считали». Ни ученые, ни исследователи не проявляли особого интереса к недугу, изгнанному в пограничные, окраинные области страны болезней. Чувствовал себя бесприютным изгнанником и сам Фарбер.

Единственной областью, к которой хоть сколько-нибудь относилась лейкемия, была гематология, изучение нормальной крови. Фарбер рассудил: чтобы найти лекарство от лейкемии, надо изучать кровь. Если ему удастся понять способ воспроизводства нормальных клеток крови, то, возможно, найдется и способ блокировать деление аномальных лейкозных клеток. Соответственно стратегия подхода к болезни заключалась именно в том, чтобы идти от нормального к аномальному — атаковать рак с тыла.

Многому из того, что Фарбер знал о нормальной крови, он научился у Джорджа Майнота, худощавого лысеющего аристократа со светлыми пытливыми глазами. В Бостоне Майнот заведовал лабораторией, расположенной в украшенном колоннами особняке недалеко от Харрисон-авеню, в нескольких милях от больничного комплекса на Лонгвуд-авеню. Перед зачислением в штат Детской больницы Фарбер, подобно многим гарвардским гематологам 1920-х годов, прошел краткий курс обучения у Майнота.

У каждого десятилетия есть своя уникальная гематологическая загадка, и в эпоху Майнота такой загадкой была пернициозная анемия — злокачественное малокровие, то есть недостаточность эритроцитов. Наиболее распространенные формы заболевания вызываются нехваткой железа — элемента, жизненно необходимого для образования эритроцитов. Однако злокачественное малокровие, изучаемый Майнотом редкий подвид этой болезни, вызывалось не недостаточностью железа (заболевание не поддается стандартному лечению анемии с помощью железа). Майнот и его группа исследователей кормили пациентов отвратительными смесями — полфунта куриной печенки, полфунта непрожаренного

---

[6] В 1946–1947 годах сенаторы Мэтью Нили и Клод Пеппер выдвинули третий законопроект о борьбе с раковыми заболеваниями. Конгресс отклонил его с небольшим преимуществом голосов в 1947 году.

мясного фарша, сырой свиной желудок и даже унция желудочного сока, взятого у одного из студентов, приправленная сливочным маслом, лимоном и петрушкой, — и наконец в 1926 году продемонстрировали, что злокачественное малокровие вызывается нехваткой жизненно важного микроэлемента, одной-единственной молекулы, впоследствии получившей название витамин B12. В 1934 году Майнот и двое его коллег получили Нобелевскую премию за эти новаторские исследования. Майнот доказал, что данное гематологическое заболевание поддается лечению с помощью этой молекулы, которая полностью восстанавливает нормальность крови. Кровь оказалась системой, действие которой можно включать и выключать при помощи молекулярных переключателей.

Существовала и еще одна форма алиментарной анемии, которой группа Майнота не занималась, анемия столь же «злокачественная» — хотя бы в моральном смысле этого слова. За восемь тысяч миль от лаборатории Майнота, на хлопчатобумажных фабриках Бомбея, принадлежащих английским купцам и управляемых жестокими посредниками из местного населения, рабочим платили так мало, что они жили в крайней нищете, без медицинской помощи, и постоянно недоедая. В 1920-е годы, обследовав рабочих на этих фабриках, английские врачи обнаружили, что у многих, особенно у рожавших женщин, ярко выражены крайние стадии анемии. (Вот еще одна гримаса колониального строя: загнать коренное население в нищету, а потом сделать предметом социальных и медицинских экспериментов.)

В 1928 году Люси Уиллс, выпускница Лондонской медицинской школы для женщин, получила грант на поездку в Бомбей для исследования этой анемии. Среди гематологов Люси выделялась своей неординарностью — предприимчивая молодая женщина, наделенная неиссякаемым любопытством к работе крови и готовая поехать в далекую страну, чтобы разрешить загадку таинственной анемии. Она знала работы Майнота, однако обнаружила, что бомбейская анемия в отличие от описанной им не лечится ни его питательными смесями, ни витамином B12. К своему изумлению, Люси Уиллс выяснила, что бомбейскую анемию можно лечить мармайтом, популярной среди приверженцев здорового образа жизни в Англии и Австралии питательной белковой пастой, изготавливаемой из пивных дрожжей. Уиллс так и не удалось выявить ключевого химического элемента в мармайте. Она назвала его «фактором Уиллс».

Фактор Уиллс оказался фолиевой кислотой, или фолатом, витаминоподобным веществом, содержащимся в овощах и фруктах, а также в изобилии присутствующим в мармайте. Для деления клеткам необходимо сделать копии ДНК — вещества, несущего генетическую информацию клетки. Фолиевая кислота — жизненно необходимый элемент для построения ДНК, а следовательно, и для клеточного деления. Поскольку клетки крови на фоне прочих клеток организма делятся с поистине устрашающей скоростью — за день образуется более 300 миллиардов клеток, — то генезис крови зависит от наличия фолиевой кислоты, без которой (в частности, при недостатке овощей в диете, что и произошло в Бомбее) образование в костном мозге новых клеток крови прекращается. Миллионы недозрелых клеток накапливаются, будто груда деталей на сломанном конвейере. Костный мозг превращается в неисправный завод, истощенный биологический комбинат, странным образом напоминающий пресловутые хлопчатобумажные бомбейские фабрики.

Взаимосвязи между витаминами, костным мозгом и нормальной кровью особенно занимали Фарбера в начале лета 1946 года. Впрочем, первые клинические испытания, навеянные этой зависимостью, обернулись чудовищной ошибкой. Люси Уиллс обнаружила, что фолиевая кислота восстанавливает нормальное кроветворение у пациентов с алиментарной анемией. Поэтому Фарбер задумался, способна ли фолиевая кислота восстанавливать нормальную кровь и у детей, больных лейкемией. Следуя этим смутным догадкам, он раздобыл немного синтетической фолиевой кислоты, набрал группу детей с лейкемией и начал делать им инъекции.

За следующие несколько месяцев он понял, что фолиевая кислота не останавливает лейкемию, а лишь пришпоривает ее. У одного пациента количество лейкоцитов подскочило

вдвое, у другого лейкозные клетки прорвались в кровяное русло и образовали островки злокачественных клеток в коже. Фарбер торопливо прекратил эксперименты. Он назвал этот феномен акселерацией, словно некий опасный объект, перейдя в состояние свободного падения, стремительно движется навстречу неизбежному концу.

Педиатров Детской больницы эксперименты Фарбера привели в ярость. Аналоги фолиевой кислоты не просто подстегивали лейкемию, но и ускоряли смерть детей. Однако Фарбера это заинтриговало. Если фолиевая кислота ускоряет течение лейкемии у детей, быть может, следует перекрыть ее поставку в организм каким-нибудь другим лекарством — антифолатом? Может ли химическое вещество, блокирующее размножение лейкоцитов, остановить лейкемию?

Наблюдения Майнота и Уиллс начали складываться в туманную общую картину. Если костный мозг — активная клеточная фабрика, в которой все начинается, то при лейкемии тот же костный мозг подобен фабрике, работающей на износ, хаотически производящей раковые клетки. Майнот и Уиллс включили производственные линии костного мозга, снабжая организм микроэлементами. Но нельзя ли выключить злокачественный костный мозг, лишив организм этих веществ? Можно ли терапевтическими средствами воспроизвести в больницах Бостона анемию рабочих из Бомбея?

Проделывая пешком неблизкий путь от лаборатории в подвалах Детской больницы до своего дома на Эймори-стрит в Бруклайне, Фарбер неустанно размышлял о подобном лекарстве. Вечерние трапезы в обитой темным деревом столовой проходили холодно и рассеянно. Норма, жена Фарбера, писательница и музыкант, рассуждала об опере и поэзии, Сидней — о вскрытиях, экспериментах и пациентах. Под несущиеся вслед гаммы он возвращался в больницу, неотвязно преследуемый мыслями о лекарстве от рака. Фарбер воображал его себе, ощущал физически, со всем пылом фанатичного энтузиаста. Однако он не знал, ни что это за лекарство, ни как его назвать. Слово «химиотерапия» в том смысле, как мы понимаем его сейчас, для раковой медицины еще не прозвучало[7]. Разработанного инструментария «антивитаминов», о которых столь страстно мечтал Фарбер, не существовало и в помине.

* * *

Фолиевую кислоту для первого катастрофического клинического испытания Фарбер получал из лаборатории своего старого друга, химика Йеллапрагады Суббарао — или, как попросту называли его большинство коллег, Йеллы. Во многих отношениях Йелла был самым настоящим первопроходцем: врач, ставший клеточным физиологом, химик, невзначай заинтересовавшийся биологией. Его блужданиям в науке предшествовали куда более отчаянные и полные приключений настоящие скитания. Он появился в Бостоне в 1923 году, без средств к существованию и слабо представляющий, что ждет его в Америке. Медицинское образование Йелла получил в Индии и добился стипендии для обучения в Гарвардской школе тропической медицины. Как выяснилось, бостонский климат разительно отличался от тропического. Посреди стылой зимы, без лицензии на занятия медициной в США, работу по специальности Йелла найти не мог. Он начал с должности ночного дежурного в Бригхемской больнице: открывал двери, перестилал простыни и выносил судна.

Близость к медицине оправдалась. Суббарао завел друзей и знакомых в больнице и стал научным сотрудником на кафедре биохимии. Его первоначальный проект заключался в выделении из живых клеток отдельных очищенных молекул, то есть химическое препарирование клеток с целью определения их состава — по сути, биохимическое

---

[7] В Нью-Йорке в 1910-х годах Уильям Б. Коли, Джеймс Юинг и Эрнст Кодман лечили костные саркомы смесью бактериальных токсинов — так называемым токсином Коли. Коли наблюдал отдельные случаи положительной реакции на терапию, однако эта реакция была непредсказуемой и, похоже, вызывалась иммунной стимуляцией, поэтому эти труды и не привлекли к себе серьезного внимания онкологов и хирургов.

«вскрытие» живых клеток. Этот подход требовал не воображения, а бесконечного терпения и упорства, однако принес поразительные дивиденды. Суббарао выделил молекулу, получившую название АТФ (аденозинтрифосфат) — источник энергии для всех живых организмов (АТФ переносит химическую «энергию» в клетке), и еще одну молекулу, получившую название «креатин» — переносчик энергии в мышечных клетках. Любого из этих достижений хватило бы, чтобы гарантировать ему место профессора в Гарварде. Однако Суббарао — иностранец с сильным акцентом, нелюдимый полуночник, вегетарианец, обитающий в крохотной квартирке, — водил компанию лишь с другими такими же нелюдимыми полуночниками, в частности с Фарбером. В 1940 году, не добившись ни постоянного контракта, ни признания, Йелла переехал на север штата Нью-Йорк, где возглавил группу химического синтеза в фармацевтической компании «Лаборатории Ледерле», принадлежавшей «Американ цианамид корпорейшн». Он быстро переформулировал свою прежнюю стратегию и сосредоточился на изготовлении синтетических аналогов обнаруженных им в клетках природных соединений, надеясь использовать их как биологически активные добавки. В 1920-е годы другая фармакологическая компания, «Эли Лили», сколотила целое состояние на продаже концентрированной формы витамина B12, недостающего элемента при злокачественном малокровии. Суббарао решил сконцентрироваться на еще одной разновидности малокровия, всеми забытой анемии при недостаточности фолиевой кислоты. Однако в 1946 году, после бесчисленных попыток выделить это вещество из свиной печени, он сменил тактику и при помощи группы ученых, включая молодого химика Харриет Килти, начал синтезировать фолиевую кислоту лабораторными методами.

Химические реакции, используемые при производстве фолиевой кислоты, принесли неожиданный бонус. Поскольку процесс проходил через несколько промежуточных стадий, Суббарао и Килти могли, незначительно изменяя условия, создавать различные вариации фолиевой кислоты. Эти вариации, очень близкие по молекулярному составу, обладали парадоксальными свойствами. Энзимы и рецепторы в клетках, как правило, распознают молекулы по их химической структуре. Однако «обманные» молекулярные структуры, очень похожие на природные молекулы, могут связываться с рецептором или энзимом, блокируя его действие — как поддельный ключ застревает в замке. Некоторые из молекулярных имитаций Йеллы, таким образом, могли служить антагонистами фолиевой кислоты.

Это и были те самые антивитамины, о которых мечтал Фарбер. Он связался с Килти и Суббарао, прося разрешения использовать синтезированные ими антагонисты фолатов для лечения лейкозных больных. Суббарао согласился. В конце лета 1947 года первая посылка с антифолатом покинула «Лаборатории Ледерле» и прибыла во владения Фарбера.

Фарбер бросает вызов

Много веков люди, страдавшие этим недугом, становились объектом всех мыслимых и немыслимых экспериментов. Леса и поля, аптекарские кладовые и храмы обшарили вдоль и поперек в поисках лекарства для облегчения этой несговорчивой болезни. Едва ли найдется зверь, который бы не внес своего вклада — шерстью или шкурой, зубами или когтями, печенью или селезенкой, тимусом или щитовидной железой — в напрасные поиски целительного средства.

Уильям Бейнбридж

Поиски избавления от этой напасти… оставлены на милость беспомощных дилетантов и не связанных между собой исследователей.

«Вашингтон пост», 1946 г.

Всеми милях к югу от Лонгвудских больниц Бостона раскинулся Дорчестер —

типичный пригород Новой Англии, треугольник, втиснутый между чадящими промышленными зонами на западе и серовато-зелеными заливами Атлантического океана на востоке. В конце 1940-х годов волны еврейских и ирландских иммигрантов — кораблестроителей, металлургов, железнодорожников, рыбаков и фабричных рабочих — обосновались в Дорчестере, заселяя ряды кирпичных и дощатых домиков, что обступили вьющуюся вверх по холму Блу-Хилл-авеню. Дорчестер стал квинтэссенцией семейного городка: с парками и детскими площадками вдоль реки, полем для гольфа, церковью и синагогой. Воскресными вечерами семьи стекались во Франклин-парк, гуляли по тенистым дорожкам или любовались страусами, белыми медведями и тиграми в зоопарке.

Напротив зоопарка стоял дом, где 16 августа 1947 года ребенок докера с Бостонских верфей заболел какой-то загадочной хворью с невысокой температурой, которая две недели то падала, то снова поднималась непонятно почему, сопровождаясь все нарастающей сонливостью и бледностью. Роберту Сандлеру было два года. Его брат-близнец Элиот оставался бойким ангелочком с отменным здоровьем.

Через десять дней после первого приступа лихорадки состояние Роберта значительно ухудшилось. Температура поползла вверх, щеки из розовых сделались молочно-белыми, словно призрачными. Малыша привезли в Бостонскую детскую больницу. Его селезенка — вырабатывающий и запасающий кровь орган, в обычном состоянии размером с кулак и едва прощупывающийся под грудной клеткой, была заметно увеличена и, выпирая, свисала, точно набитый мешок. Капля крови под микроскопом показала Фарберу суть болезни — тысячи незрелых лимфоидных лейкобластов лихорадочно делились, хромосомы их конденсировались и деконденсировались, точно крошечные сжимающиеся и разжимающиеся кулачки.

Сандлер попал в Детскую больницу всего через несколько недель после того, как Фарбер получил первую посылку из «Ледерле», и 6 сентября 1947 года Фарбер начал делать Сандлеру инъекции птероиласпартановой кислоты, или ПАА, первого из антифолатов производства «Лаборатории Ледерле». В те времена никакого согласия на испытание того или иного лекарства — даже токсического — обычно не требовалось. Родителям иногда кратко упоминали про испытание, детей же никогда не информировали и не консультировали. Нюрнбергский кодекс — свод правил о проведении экспериментов на людях, — требующий развернутого и добровольного согласия пациента, был вчерне написан 9 августа 1947 года, меньше чем за месяц до начала испытаний ПАА. Сомнительно, чтобы Фарбер в Бостоне слышал о каких-то правилах и необходимости согласия пациента.

ПАА практически не подействовала. В течение следующего месяца Сандлер становился все сонливее и апатичнее. Болезнь пережимала ему позвоночник, так что ребенок начал хромать. Появилась ломота в суставах и сильные мигрирующие боли. Затем лейкемия прорвалась в бедренную кость, вызвав перелом и непрестанную, невыносимую и неописуемую боль. В декабре случай казался совершенно безнадежным. Край селезенки, особенно густо набитый лейкозными клетками, опустился до самого паха. Весь отекший, изнуренный, бледный и беспокойный малыш находился на грани смерти.

Тем не менее 28 декабря Фарбер получил от Суббарао и Килти аметоптерин — новую разновидность антифолата, химическое вещество, по структуре самую малость отличающееся от ПАА. Фарбер торопливо схватил новое лекарство и принялся делать инъекции мальчику, надеясь хотя бы на небольшое улучшение.

Реакция превзошла все его ожидания. Растущее с астрономической скоростью количество белых клеток — десять тысяч в сентябре, двадцать тысяч в ноябре и почти семьдесят тысяч в декабре — внезапно перестало подниматься и вышло на плато. Затем, что еще более примечательно, оно начало опускаться, лейкобласты постепенно выходили в кровь, а потом исчезали. В канун Нового года число их по сравнению с пиком опустилось в шесть раз, достигнув почти нормального уровня. Рак никуда не исчез, под микроскопом в крови обнаруживались все те же злокачественные клетки, однако недуг временно отступил, застыл в гематологической патовой ситуации, точно замороженный стылой бостонской

зимой.

Сандлер вернулся в больницу 13 января 1948 года, впервые за два месяца шагая самостоятельно. Селезенка и печень у него настолько уменьшились, что, по наблюдениям Фарбера, «штанишки сползали с пояса». Кровотечения прекратились. К мальчику вернулся аппетит, и не просто вернулся, а стал волчьим, как будто Роберт пытался наверстать все, утраченное за шесть месяцев потери веса. На месяц или чуть больше Роберт и Элиот Сандлер снова стали одинаковыми, как и положено идентичным близнецам.

Ремиссия Сандлера — беспрецедентная в истории лейкемии — вызвала у Фарбера всплеск бешеной активности. К началу зимы 1948 года в больнице появились новые маленькие пациенты: трехлетний мальчик с больным горлом и девочка двух с половиной лет с опухолями на голове и шее. Обоим в конце концов поставили один и тот же диагноз — ОЛЛ. Фарбер разрывался между изучением действия различных антифолатов Йеллы и необходимостью заботиться об отчаянно нуждавшихся в нем пациентах, поэтому нанял себе помощников-врачей: гематолога по имени Луис Даймонд и группу ассистентов — Джеймса Вульфа, Роберта Мерсера и Роберта Сильвестра.

Руководство Детской больницы невзлюбило Фарбера еще с самого первого клинического испытания, теперь же дело приняло совсем плохой оборот. Больничный персонал принял решение удалить всех интернов-педиатров из отделения химиотерапии лейкозов, сославшись на то, что в лейкозных палатах царит атмосфера отчаяния и безудержного экспериментаторства, противоречащая образовательным целям. Фарберу и его ассистентам пришлось самим осуществлять весь уход за пациентами. Как заметил один хирург, больных раком детей обычно «запихивали в самые дальние закоулки больницы». Педиатры говорили: все равно они уже на смертном одре, добрее и милосерднее будет «дать им спокойно умереть». Когда какой-то хирург предложил использовать новые «препараты» Фарбера лишь в самых крайних случаях, как последнее средство, Фарбер, вспомнив свое прошлое патологоанатома, парировал: «К тому времени им понадобится только раствор для бальзамирования».

Заднюю комнатку возле уборных Фарбер на скорую руку переоборудовал в амбулаторию. Его немногочисленный персонал ютился кто где, в свободных углах по всему отделу патологии — в каморках, на лестничных клетках, в пустующих кабинетах. Помощники Фарбера сами подготавливали иглы для аспирации костного мозга — устаревшая практика, к тому времени сравнимая лишь с предоперационной правкой скальпеля на точильном колесе. Фарберовские ассистенты описывали течение болезни у пациентов, тщательно вникая в результаты каждого анализа, каждое переливание крови, каждый подъем температуры. Все документировалось самым дотошным образом. Если им было суждено победить лейкемию, то Фарбер хотел зафиксировать для потомков каждую минуту этой битвы — пусть даже никто больше не проявлял желания наблюдать за ходом сражения.

Зимой 1948 года на Бостон сошла унылая лютая стужа. Зарядили метели, и в клинике Фарбера наступило временное затишье. Узкую асфальтовую дорогу, что вела к Лонгвуд-авеню, завалило грудами грязного мокрого снега. В подвальных помещениях, где и осенью-то топили еле-еле, стало совсем холодно. Частоту введения антифолатов сократили с ежедневных инъекций до трех раз в неделю. В феврале, когда метели утихли, ежедневное введение препаратов возобновилось.

Тем временем новости о достижениях Фарбера в области детских лейкозов получили распространение, в клинику медленной струйкой потекли новые дети. И так, случай за случаем, невероятная закономерность подтвердилась: антифолаты способны понизить число лейкозных клеток — подчас даже вовсе уничтожить их, — во всяком случае, на какое-то время. Случилось еще несколько ремиссий, столь же ярких и демонстративных, как и в случае Сандлера. Два мальчика, получавших лечение аметоптерином, вернулись в школу.

Малышка двух с половиной лет снова начала бегать и играть после семи месяцев, проведенных в постели. Как только кровь возвращалась к норме, к пациентам возвращалось и нормальное детство.

Однако заканчивалось все и всегда одинаково. После нескольких месяцев ремиссии рак неминуемо возникал снова, рано или поздно преодолевая действие даже самых сильных средств Йеллы. Раковые клетки вновь образовывались в костном мозге, а потом прорывались в кровь, и даже самые активные антифолаты не могли сдержать их деление. Роберт Сандлер умер в 1948 году, после нескольких месяцев успешного лечения.

Однако ремиссии, пусть даже временные, все же были настоящими ремиссиями — и историческим событием. К апрелю 1948 года у Фарбера накопилось достаточно материала на предварительную статью для «Нью-Инглэнд джорнал оф медисин». Группа Фарбера лечила шестнадцать пациентов. Десять из шестнадцати откликнулись на лечение, а пятеро детей — почти треть первоначальной группы — оставались в живых через четыре или даже шесть месяцев после постановки диагноза. При лейкемии шесть месяцев жизни казались вечностью.

В опубликованной 3 июня 1948 года статье Фарбера насчитывалось семь страниц, и она была до отказа набита таблицами, графиками, фотографиями препаратов, лабораторными данными и результатами анализов крови. Написана она была сухим, формальным, отстраненным и очень научным языком, однако, подобно всем великим медицинским статьям, читалась на одном дыхании. Как любая хорошая книга, работа оказалась неподвластна времени. Даже сегодня, читая ее, окунаешься в бурную деятельность бостонской клиники: пациенты цепляются за жизнь, а Фарбер со своими помощниками силится найти новые лекарства от смертоносного недуга, что исчезает на миг, но снова возвращается. Это настоящая драма с полноценным сюжетом: завязка, развитие событий и, к несчастью, конец.

Статью восприняли, как вспоминает один исследователь, «со скептицизмом, недоверием и яростью». Однако для самого Фарбера исследование таило мучительно-дразнящую весть: рак, даже в самой агрессивной форме, поддается медицинскому лечению при помощи химических препаратов. Таким образом, на протяжении шести месяцев на рубеже 1947 и 1948 годов Фарбер видел, как извечно запертая дверь приоткрылась — на миг, на самую щелочку — и снова захлопнулась наглухо. В эту щелочку он разглядел ослепительную возможность. Исчезновение агрессивного системного рака стало беспрецедентным событием во всей истории раковой медицины. Летом 1948 года, взяв биопсию костного мозга у больного лейкозом ребенка, только что прошедшего курс лечения аметоптерином, один из ассистентов Фарбера буквально не поверил глазам. «Костный мозг выглядел до того нормально, — писал он, — что невольно начинаешь мечтать о полном выздоровлении».

Фарбер как раз и мечтал — о специальных антираковых лекарствах, убивающих злокачественные клетки; о том, как нормальные клетки восстанавливаются и снова занимают положенные им места; о целом ряде системных антагонистов, способных уничтожать злокачественные клетки; о том, чтобы лечить лейкемию химическими препаратами, а потом перенести полученный опыт на более распространенные формы рака. Он бросил вызов от имени всей раковой медицины, и новому поколению врачей и ученых предстояло этот вызов принять.

Частная чума

Мы выдаем себя метафорами, которые выбираем для описания космоса в миниатюре.

Стивен Джей Гулд

Три с лишним тысячи лет это заболевание известно медицине. И

три с лишним тысячи лет человечество стучится в двери медицины, алча излечения.

«Форчун», март 1937 г.

Настал черед рака становиться болезнью, что заходит без стука.

Сьюзен Зонтаг. Болезнь как метафора

Мы склонны думать о раке как о «современном» заболевании, поскольку все связанные с ним метафоры очень современны. Это болезнь перепроизводства, болезнь молниеносного размножения — неостановимого, срывающегося в бездну бесконтрольности. Современная биология предлагает нам представить себе клетку как своего рода молекулярный агрегат, механизм. Рак сравним с машиной, неспособной подавить первоначальную команду — расти и размножаться — и тем самым преобразующейся в несокрушимый автономный аппарат.

Мнение, что рак — напасть, парадигматически связанная с двадцатым веком, напоминает о другой болезни, которая некогда считалась эмблемой века девятнадцатого: о туберкулезе. Обе болезни, как справедливо указывает Сьюзен Зонтаг в своей книге «Болезнь как метафора», кажутся в равной степени «непристойными — зловещими, отталкивающими, безобразными и отвратительными». Обе вытягивают из больного все жизненные соки, обе растягивают процесс встречи со смертью: при обеих болезнях слово «умирание» определяет недуг в большей степени, чем слово «смерть».

Однако, несмотря на все эти параллели, туберкулез принадлежит иному веку. Чахотка, как часто называли этот недуг, служила воплощением викторианского романтизма, доведенного до патологической крайности, и была болезнью лихорадочной, безжалостной, удушающей и неотвязной. От этого недуга поэтов медленно угасал Джон Китс в своей каморке, выходившей окнами на Испанские ступени в Риме, а Байрон, одержимый романтик и неутомимый позер, любил воображать свою чахоточную кончину, к вящему ужасу своих возлюбленных. «Болезнь и смерть прекрасны, как… лихорадочный чахоточный расцвет», — писал Торо в 1852 году. В «Волшебной горе» Томаса Манна этот самый «чахоточный расцвет» пробуждает в своих жертвах лихорадочную творческую силу — очистительную, душеспасительную, осветляющую силу, словно бы пронизанную самой сутью эпохи.

Рак связан с более современными образами. Раковые клетки — отчаянные индивидуалисты, «нонконформисты во всех возможных смыслах этого слова», как отмечал писатель-хирург Шервин Нуланд. Термин «метастазы», использующийся для описания миграций рака с одного места на другое, сам по себе является занятным гибридом латинских слов *«meta»* и *«stasis»,* что по-латыни значит «вне покоя» — сорвавшееся с привязи, нестабильное состояние, отражающее особую нестабильность современности. Если в былые времена чахотка убивала жертв патологическим опустошением (бациллы туберкулеза постепенно выедают легкие изнутри), то рак убивает, переполняя человеческое тело излишком клеток. Рак — болезнь экспансии, он захватывает ткани, основывает колонии во враждебном окружении, ища «убежища» в одном органе, а затем перебираясь на следующий. Он живет отчаянно, интенсивно, свирепо, собственнически, искусно и оборонительно — все сразу, словно бы своим примером учит нас, как выживать. Противостояние раку равносильно борьбе с параллельным видом, причем видом более приспособленным к выживанию, чем мы сами.

Этот образ — рак как наш отчаянный, злобный двойник-современник — столь назойливо прилипчив еще и потому, что в какой-то мере это чистая правда. Раковая клетка — поразительное искажение клетки нормальной. Рак — феноменально успешный завоеватель и колонизатор отчасти за счет того, что пускает в ход те самые свойства, что приносят успех нам самим: как виду в целом, так и отдельным организмам.

Подобно нормальной клетке, раковая клетка зависит от размножения в самом основном и элементарном смысле — от деления одной клетки на две дочерних. В нормальных тканях этот процесс жестко регулируется: одна группа сигналов стимулирует деление, а другая —

останавливает. Но при раке деление бесконтрольно, оно порождает поколения за поколениями новых клеток. Биологи используют слово «клон» для описания клеток, обладающих одним генетическим предком. Рак, как мы теперь знаем, клоновое заболевание. Почти все известные типы рака происходят от одной-единственной клетки-предка, которая, приобретя способность к бесконечному делению, дает бесчисленное количество потомков — повторенный до бесконечности принцип Вирхова *omnis cellula e cellula e cellula.*

Однако рак — не просто клоновое заболевание; это клоновое заболевание, способное эволюционировать. Если бы при делении не шло никакой эволюции, раковые клетки не обладали бы столь высокой способностью завоевывать, выживать и метастазировать. В каждом поколении раковых клеток появляется небольшое количество клеток, генетически отличных от родительских. И когда рак атакуют лекарства, используемые при химиотерапии, или иммунная система больного, в рост идут те мутантные клоны, что лучше других могут отразить эту атаку. Происходит выживание наиболее приспособленных раковых клеток. Этот безрадостный и безжалостный цикл мутации, отбора и бесконтрольного деления порождает клетки, все более и более приспособленные к размножению и выживанию. Иногда мутация ускоряет процесс образования новых мутаций. Генетическая нестабильность, как совершенное безумие, дает больший стимул порождать мутантные клоны. Таким образом, рак в отличие от прочих болезней использует фундаментальную логику эволюции. Если мы, как вид, являемся конечным продуктом дарвиновского естественного отбора, то же самое верно и в отношении этого невероятного недуга, притаившегося внутри нас.

Подобные метафорические соблазны могут завести нас довольно далеко, однако, когда речь идет о раке, они неизбежны. Взявшись за эту книгу, я сперва воображал свой проект «историей» рака, однако не мог отделаться от чувства, что пишу не о чем-то, а о ком-то. Предмет моих изысканий с каждым днем менялся, приобретая индивидуальность, превращаясь в личность — загадочное, хотя и искаженное, отражение в зеркале. И то, что задумывалось медицинской историей болезни, стало более личным, более реальным и даже жестоким — биографией недуга.

Итак, приступая к делу, каждый биограф должен коснуться рождения своего героя. Где рак появился на свет? Когда? Кто первым описал его как отдельное заболевание?

В 1862 году Эдвин Смит — весьма незаурядная личность: полуученый, полуторговец, подделыватель антикварных диковин и египтолог-самоучка — купил (или, как поговаривают, украл) у продавца древностей в Луксоре папирус длиной в пятнадцать футов. Папирус находился в удручающем состоянии — крошащиеся желтые страницы, покрытые беглыми египетскими иероглифами. Теперь считается, что он был написан в семнадцатом веке до нашей эры и представлял собой список с древней рукописи, относящейся к двадцать пятому веку до нашей эры. Переписчик, как видно, очень спешил, делал много ошибок и нередко отмечал поправки красными чернилами на полях.

Этот папирус, переведенный в 1930 году, содержит избранные места из учения Имхотепа, великого египетского врачевателя, жившего примерно в 2625 году до нашей эры. Имхотеп, один из немногих известных нам египтян Древнего Царства, не принадлежавших к королевскому роду, по натуре был человеком эпохи Возрождения, волей судеб заброшенный в Возрождение египетское. Будучи визирем при дворе фараона Джосера, он проявлял интерес к нейрохирургии, пробовал себя в архитектуре и занимался астрологией и астрономией. Когда греки, прошедшие по Египту победоносным маршем много веков спустя, столкнулись с испепеляющим интеллектом врачевателя, то сочли Имхотепа древним чародеем и увековечили его черты в образе своего бога-врачевателя Асклепия.

Однако самое удивительное в папирусе Смита не волшебство и религия, а их отсутствие. В мире, полном заклятий, чар и ворожбы, Имхотеп писал о переломах костей и смещении позвоночника отрешенным и стерильно-точным языком, характерным для современных учебников хирургии. Сорок восемь упоминаемых в папирусе случаев —

перелом руки, прорывающиеся абсцессы на теле, раздробленные кости черепа — рассматриваются как медицинские состояния, а не оккультные феномены, и каждый наделен собственным анатомическим словарем, диагнозом, резюме и прогнозом.

Именно в этих четких и ясных наблюдениях древнего хирурга рак впервые выступает как отдельное заболевание. Описывая случай сорок пять, Имхотеп советует: «Когда исследуешь распухающие уплотнения в груди и обнаружишь, что они распространились по всей груди, а ежели положишь руки на грудь, обнаружишь, что жара там нет и на ощупь ткани прохладны и нету в них зернистости или внутренней жидкости или жидких выделений, однако ж при касании они выпукло выступают, то можешь сказать про больного так: „Ныне лечу я разрастание тканей… разросшиеся уплотнения груди означают наличие в груди распуханий, больших, распространяющихся и твердых, а прикоснуться к ним — что пощупать клубок перевязочной ленты, или можно еще сравнить их с неспелым плодом, твердым и прохладным на ощупь…“».

«Распухшие уплотнения в груди» — прохладные, твердые, плотные, как неспелый плод, и распространяющиеся под кожей, — едва ли можно придумать более ясное и живое описание рака молочной железы. Каждый описанный в папирусе случай сопровождался кратким обсуждением методов лечения, пусть даже паллиативных: капать в уши нейрохирургическому пациенту молоко, применять разнообразные припарки для ран и бальзамы для ожогов. Но случай за номером сорок пять Имхотеп обходит совершенно нехарактерным для него молчанием. В разделе «Лечение» он пишет лишь короткую фразу: «Не имеется».

После этого единственного признания значимости рака заболевание исчезает со страниц древней медицинской истории. Прочие болезни свирепствуют по всему земному шару, оставляя загадочные упоминания в легендах и документах. Жестокая чума — скорее всего тиф — опустошила портовый город Аварис в 1715 году до нашей эры. В двенадцатом веке до нашей эры буйствовала оспа, оставившая предательские следы на лице Рамзеса V. Туберкулез расцветал и ослабевал в долине реки Инд подобно сезонным разливам. Но если в промежутках между этими губительными эпидемиями рак все еще продолжал существовать, то он существовал тихо, не оставив явственного следа в медицинской литературе — да и ни в какой литературе вообще.

Через два тысячелетия после первого описания Имхотепа вновь появляются упоминания о раке: заболевание, окутанное молчанием, предстает как тайный позор. В пространном сочинении «История», написанном примерно в 440 году до нашей эры, греческий историк Геродот упоминает персидскую царицу Атоссу, внезапно пораженную необычным недугом. Она была дочерью Кира и женой Дария, успешного ахеменидского императора, о жестокости которого слагали легенды и который правил огромной территорией от Лидии на Средиземном море до Вавилонии на Персидском заливе. Однажды царственная Атосса заметила у себя на груди кровоточащую шишку — вероятно, признак одного из самых злокачественных видов рака молочной железы, то есть воспалительного (при воспалительном раке молочной железы злокачественные клетки проникают в грудные лимфатические железы, образуя там красные раздувшиеся массы).

Пожелай Атосса, полчища врачей от Вавилонии до Греции стеклись бы к ее постели, чтобы предложить лечение, — но она затворилась в яростном и неукоснительном одиночестве. Закутавшись в покрывала, она сама поместила себя в карантин. Лекари при дворе Дария, возможно, и пытались врачевать ее, но тщетно. Наконец раб-грек по имени Демокед убедил ее позволить ему вырезать опухоль.

Вскоре после этой операции Атосса загадочным образом исчезает из текста Геродота, сыграв незначительную роль в развитии сюжета. Неизвестно, вернулась ли опухоль, как и где Атосса умерла, однако ясно, что сама процедура имела по крайней мере временный успех. Царица выжила исключительно благодаря Демокеду. Освобождение от боли и недуга повергло ее в лихорадочную благодарность и привело к возникновению неуемных

территориальных амбиций. Дарий обдумывал кампанию против Скифии, граничащей с его империей на востоке. Подстрекаемая Демокедом, мечтавшим вернуться в родные края, Атосса упросила мужа развернуть кампанию на западе и вторгнуться в Грецию. Этот поворот Персидской империи с востока на запад и последовавшая за ним череда греко-персидских войн ознаменовали один из определяющих моментов ранней истории западного мира. А значит, именно рак Атоссы втихомолку снарядил тысячи кораблей. Рак, даже оставаясь тайным недугом, оставил свою печать на всем древнем мире.

Однако Геродот и Имхотеп — всего лишь рассказчики, и в их повествованиях, как в любых историях, есть пробелы и неувязки. Упоминаемый ими «рак» мог быть истинными злокачественными новообразованиями или нечетко описанными абсцессами, язвами, бородавками или родинками. По-настоящему неоспоримыми случаями рака в древней истории могут считаться лишь те, где злокачественные ткани каким-либо образом сохранились до наших дней. Чтобы встретиться с подобным раком лицом к лицу и посмотреть в глаза древнему недугу, надо посетить тысячелетний могильник в далекой песчаной пустыне на южной оконечности Перу.

Эта пустынная равнина раскинулась на северной границе пустыни Атакамы — выжженной солнцем безжизненной полосы земли длиной в шестьсот миль, что лежит с подветренной стороны от гигантского свитка Анд, тянущихся из южного Перу в Чили. Здесь постоянно веет жаркий иссушающий ветер, а дождя не было с начала письменной истории человечества. Трудно представить, что некогда там жили люди, однако же это так. Равнина усеяна сотнями могил: неглубокие ямки выкопаны в глине, а затем тщательно выложены камнями. На протяжении многих веков собаки, бури и гробокопатели разрывали эти могилки, вытаскивая на свет божий прошлое.

В могилах покоятся мумифицированные останки людей из племени чирибайя. Этот народ не предпринимал никаких специальных усилий, чтобы сохранить тела своих мертвецов, однако местный климат чудесным образом благоприятствует мумификации. Глинистая порода вытягивает из тел воду и прочие жидкости, а ветер высушивает ткани. Таким образом, тела, нередко размещенные в сидячем положении, прекрасно сохраняются.

В 1990 году могильник, содержащий около ста сорока тел, привлек внимание Артура Ауфдерхайда, профессора из университета штата Миннесота в Дулуте. По образованию Ауфдерхайд — патологоанатом, однако специализируется на палеопатологии, изучении древних образцов. В отличие от Фарбера он вскрывает не тела недавно умерших пациентов, а мумифицированные останки, найденные при археологических раскопках. В Миннесоте в огромном, как склеп, хранилище собраны и разложены по стерильным бутылочкам из-под молока почти пять тысяч образцов тканей и десятки образцов биопсий, а в шкафах — сотни переломанных скелетов.

На раскопках могильников чирибайя Ауфдерхайд установил самодельный секционный стол и за несколько недель провел сто сорок вскрытий, сделав на одном из них удивительное открытие. Мумия принадлежала молодой женщине лет тридцати с небольшим, захороненной в сидячем положении с поджатыми ногами в неглубокой яме. Осматривая ее, Ауфдерхайд нащупал твердое «выпуклое образование» слева под мышкой. Складки прекрасно сохранившейся высушенной кожи позволяли добраться до этого образования, пронизанного костными иглами. Это, без сомнения, была злокачественная опухоль костной ткани — остеосаркома, отлично сохранившийся в мумии рак тысячелетней давности. Ауфдерхайд предполагает, что опухоль прорвалась через кожу еще при жизни больной. Даже самые маленькие остеосаркомы необыкновенно мучительны, и судя по всему, женщина испытывала невыносимые страдания.

Ауфдерхайд — не единственный палеопатолог, обнаруживший рак в мумифицированных телах. В наилучшей сохранности, как правило, находятся опухоли костной ткани — они с большей вероятностью способны уцелеть в веках из-за того, что образуют твердые кальцинированные ткани. «В мумиях найдены и другие виды

злокачественных образований с хорошо сохранившейся тканью. Самый древний из них — абдоминальный рак, найденный в останках из египетского оазиса Дахла и датируемый примерно четырехсотым годом нашей эры», — заявил Ауфдерхайд. В других случаях палеопатологи не обнаруживали собственно раковых тканей, но находили следы, оставленные опухолью в теле. Некоторые скелеты изрешечены крохотными дырочками, образованными раком в черепных или плечевых костях — результаты метастаз рака кожи или молочной железы. В 1914 году группа археологов нашла в Александрийских катакомбах мумию двухтысячелетней давности с раком в костях таза. Луис Лики, археолог, откопавший некоторые из самых ранних известных ученым человеческих скелетов, обнаружил на соседних раскопках челюстную кость, датируемую примерно 4000 годом до нашей эры, на которой остались следы определенной разновидности лимфомы, эндемически обнаруживаемой в юго-восточной Африке, хотя природа этого рака так и не была подтверждена патологоанатомами. Если эта находка все же являет собой древние следы злокачественного образования, то рак — отнюдь не «современная» болезнь, а, напротив, один из самых древних недугов человечества.

Впрочем, самым поразительным открытием стало не то, что рак существовал и в далеком прошлом, а то, что он встречался относительно редко. Когда я спросил об этом Ауфдерхайда, тот лишь рассмеялся. «Ранняя история рака, — сказал он, — заключается в том, что ее очень мало». Жители древней Месопотамии страдали от мигреней, у египтян было специальное слово для судорог. Проказоподобное заболевание, *tsara□at,* упоминается в книге Левит. В индусских «Ведах» есть медицинский термин для водянки и богини оспы. Туберкулез был настолько распространен и хорошо известен в античности, что — совсем как в ситуации со льдом и эскимосами — для каждой его разновидности существуют особые слова. Но даже самые частые типы рака — молочной железы, легких и простаты — подозрительно отсутствуют в словарях и в литературе. За немногими примечательными исключениями на всем огромном пространстве медицинской истории нет ни книги о раке, ни специально посвященного ему божества.

Тому сыщется несколько причин. Рак — заболевание, связанное с возрастом, причем связь эта зачастую экспоненциальна. Например, риск рака молочной железы составляет 1:400 для тридцатилетней женщины, но возрастает до 1:9 у семидесятилетней. В большинстве древних культур с невысокой продолжительностью жизни люди становились жертвами туберкулеза, водянки, холеры, оспы, проказы, чумы и пневмонии, а заболеть раком попросту не успевали. Он тонул в море прочих недугов. Действительно, широкое распространение рака в мире — результат двойного отрицания: недуг становится частым гостем только тогда, когда все остальные убийцы уничтожены. Врачи девятнадцатого века нередко связывали рак с цивилизацией. По их мнению, рак вызван спешкой и стремительностью современной жизни, каким-то образом стимулирующей патологический рост клеток в организме. Хотя связь сама по себе правильна, объяснение причин — ошибочно: цивилизация не порождает, а обнаруживает рак ввиду увеличения продолжительности жизни.

В начале двадцатого века долголетие стало важным, однако вряд ли единственным фактором в распространении рака. Тогда же существенно возросла наша способность выявлять рак на все более и более ранних стадиях, а также распознавать его как причину смерти. Гибель ребенка от лейкемии в 1850 году отнесли бы на счет абсцесса или инфекции (или, как сказал бы Беннетт, «нагноения крови»). Вдобавок наше умение диагностировать рак значительно повысила техника хирургических операций, биопсий и аутопсий. Введение маммографии для выявления ранних стадий рака молочной железы резко увеличило частоту его встречаемости — внешне парадоксальный результат, обретающий смысл, если принять во внимание, что рентген делает возможным раннюю диагностику опухолей.

И наконец, изменения в структуре современной жизни радикальным образом сдвинули спектр рака — увеличили частоту одних его разновидностей и уменьшили частоту других.

Например, до второй половины девятнадцатого века в некоторых популяциях самым распространенным видом рака был рак желудка — вероятно, из-за того, что в состав консервантов и приправ для маринования входили определенные канцерогены, да к тому же некоторые эндемичные инфекции также провоцировали возникновение именно этого рака. С появлением современных холодильников — и, вероятно, в связи с переменами в области общественной гигиены, уменьшившими частоту эндемичных инфекций, — эпидемии рака желудка резко сошли на нет. По контрасту встречаемость у мужчин рака легких резко возросла в 1950-х годах в результате повышения табакокурения в начале двадцатого века. Начало массового курения среди женщин приходится как раз на 1950-е годы, и для этой группы частота встречаемости рака легких еще не достигла пика.

Последствия подобных демографических и эпидемиологических перемен были — и остаются — поистине неизмеримы. В 1900-е годы, как отмечал Розвелл Парк, туберкулез являлся самой частой причиной смерти в Америке. По пятам за ним следовала пневмония (Уильям Ослер, знаменитый врач из Университета Джонса Хопкинса, назвал ее «главарем смерти»), диарея и гастроэнтерит. Рак все еще находился на далеком седьмом месте. К началу 1940-х годов он взлетел на второе место в списке, уступая лишь сердечным заболеваниям. За тот же промежуток времени средняя продолжительность жизни американцев увеличилась на двадцать шесть лет. Доля людей старше шестидесяти лет — возраста, когда рак начинает разить со всей беспощадностью — увеличилась почти вдвое.

Однако, несмотря на относительную редкость рака в древности, невозможно забыть найденную профессором Ауфдерхайдом опухоль в кости мумии женщины, скончавшейся в возрасте тридцати пяти лет. Несчастная вряд ли понимала, что за боль гложет ее кости и что за нарост медленно образуется на руке. Глядя на эту опухоль, невозможно отделаться от чувства, что перед нами — младенчество ужасного чудовища.

Onkos

Черная желчь без вскипания вызывает рак.
Гален, 160 г.

А значит, мы так ничего и не узнали о подлинных причинах рака или о настоящей его природе. Мы никуда не ушли от древних греков.
Фрэнсис Картер Вуд, 1914 г.

Дурная желчь. Дурные привычки.
Дурное начальство. Дурные гены.

Мел Гривс. Рак: Наследие эволюции, 2000 г.

В каком-то смысле болезни не существует, пока мы не признали ее существование — заметив ее, дав ей имя и на нее отреагировав.
К. Э. Розенберг

Даже древним чудовищам нужны имена. Назвать болезнь — значит составить конкретное описание страдания, то есть в первую очередь это деяние литературное, а уже потом медицинское. Задолго до того как пациент станет предметом медицинских манипуляций, он становится рассказчиком, повествующим о своем страдании, — путником, забредшим в царство недуга. Лечение болезни начинается с того, что пациент делится тяжким грузом, своей печальной повестью.

Названия древних болезней — сами по себе истории в миниатюре. Тиф, бурное заболевание, протекающее с перемежающейся, непостоянной лихорадкой, называется в честь греческого *tuphon,* отец ветров, — слово, породившее также современное слово

«тайфун». Инфлюэнца (также называемая гриппом) получила имя от латинского *influentia,* «влияние», поскольку средневековые врачи считали, будто циклические эпидемии этой хвори вызываются влиянием звезд и планет, то приближающихся к Земле, то удаляющихся от нее. Туберкулез образован от латинского *tuber,* относящегося к распухшим железам, похожим на небольшие клубни. Скрофула (золотуха или туберкулез лимфатических желез) названа по латинскому слову *scrophula,* «поросенок» — тем самым вызывая удручающий образ разбухших желез, выстроившихся рядком, как поросята-сосунки.

Во времена Гиппократа, около 400 года до нашей эры, в медицинской литературе появилось специальное обозначение рака — *karkinos.* Опухоль, оплетенная клубком распухших кровеносных сосудов, напомнила Гиппократу зарывшегося в песок краба, раскинувшего ноги по кругу. Образ вышел довольно эксцентричным — на краба раковые опухоли похожи редко, — зато ярким и живым. Последующие авторы, как врачи так и пациенты, добавили к нему красочности. Некоторым отвердевшая, плотная поверхность опухоли напоминала панцирь краба (или рака). Другим, по мере того как заболевание медленно расползалось по телу, чудилось, будто у них под кожей ползает краб. Третьим во время внезапных приступов порожденной болезнью боли казалось, будто они попались раку в клещи.

С историей рака связано и греческое слово *onkos,* которое порой использовали для описания опухолей. От этого слова произошло современное название целой дисциплины — онкологии. Греки называли так груз или тяжесть — а рак, опухоль, представляли ношей, отягощающей тело. В греческом театре тем же самым словом обозначали трагическую маску, нередко «отягощенную» тяжеловесным конусом, изображающим психологическую ношу персонажа.

Однако если все эти яркие метафоры и резонируют с нашим современным восприятием рака, то недуг, который Гиппократ называл *karkinos,* и болезнь, известная нам как «рак», по сути — два совершенно разных существа. *Karkinos* Гиппократа были главным образом крупными поверхностными опухолями, легко различимыми взглядом: рак молочной железы, кожи, челюсти, шеи и языка. Гиппократ не знал разницы между злокачественными и доброкачественными образованиями: его *karkinos* включали в себя все возможные формы распуханий: родинки, бородавки, полипы, чирьи, туберкулезные бугорки, прыщи и гнойники, воспаления желез — любое образование немедленно попадало в одну и ту же категорию.

У древних греков не было микроскопов. Они понятия не имели о структурной единице, называемой «клеткой», а уж идея, что *karkinos* являются результатом неконтролируемого деления клеток, им и в голову прийти не могла. Их занимала механика жидкостей — мельничные колеса, поршни, клапаны, цилиндры и шлюзы; революция в гидравлической науке, порожденная трудами по водоснабжению и прокладке каналов, достигла апогея, когда Архимед, лежа в ванне, открыл свой знаменитый закон. Эта одержимость гидравликой отразилась и на древнегреческой медицине и патологической анатомии. Гиппократ изобрел сложную доктрину, объяснявшую болезни — любые болезни — с точки зрения жидкостей и объемов. Он смело прилагал эту доктрину к пневмонии и ожогам, дизентерии и геморрою. Человеческое тело, предполагал Гиппократ, составлено из четырех основных жидкостей, называемых гуморами, или соками: кровь, черная желчь, желтая желчь и слизь. Каждая из гуморов имеет свой характерный цвет (красный, черный, желтый и белый), густоту и природу. В нормальном здоровом теле эти жидкости пребывают в идеальном, хотя и шатком, равновесии. При болезни же оно нарушается избытком какой-либо одной из них.

Врач Клавдий Гален, плодовитый писатель и влиятельный греческий целитель, практиковавший в Риме около 160 года нашей эры, довел гуморальную теорию Гиппократа до наивысшего развития. Подобно Гиппократу, Гален классифицировал все болезни в терминах излишка той или иной жидкости. Воспаление — красное, горячее и болезненное распухание — было отнесено на счет переизбытка крови. Туберкулезные бугорки, гнойники, катары и набухания лимфатических узлов — белые, холодные и мешкообразные —

считались избытком слизи. Желтуху приписывали обилию желчи. Для рака же Гален приберег наиболее зловещую и неприятную из всех четырех жидкостей — черную желчь. С избытком этой маслянистой вязкой жидкости связывали еще одно заболевание, так же обильно оснащенное метафорами, — депрессию. И в самом деле, меланхолия, средневековое название депрессии, происходит от греческих слов *melas,* «черный», и *khole,* «желчь». Таким образом, депрессия и рак — болезнь психики и болезнь тела — оказались тесно связаны между собой. Гален предполагал, что рак — «плененная» черная желчь, застоявшаяся, неспособная найти выход из пораженного места и потому спекающаяся в плотную массу. «От черной желчи, непрорвавшейся, порождается рак, — излагал теорию Галена Томас Гейл, английский хирург шестнадцатого века, — и ежели опухоль остра, то она образует язвы, и в таком случае эти опухоли темнее цветом».

На будущее онкологии это краткое, но образное описание оказало колоссальное влияние — куда большее, чем мог вообразить Гален или Гейл. Рак, по представлениям теории Галена, возникал вследствие систематического злокачественного состояния, внутренней передозировки черной желчи. Опухоли же были местными проявлениями глубоко засевшей поломки организма, физиологическим дисбалансом, растекавшимся по всему телу. Гиппократ однажды высказал расплывчатое мнение, что «рак лучше вообще не лечить, потому что так больной живет дольше». Через пять веков Гален объяснил это афористическое утверждение своего учителя совершенно фантастическим вихрем физиологических домыслов. Проблема в лечении рака хирургическим путем, предположил Гален, состоит в том, что черная желчь находится всюду — жизненно необходимая и всепроницающая, как любая иная жидкость. Можно вырезать рак, но желчь все равно продолжит течь, как древесный сок из надломанной ветки.

Гален умер в Риме в 199 году нашей эры, но его влияние на медицину длилось многие века. Теория происхождения рака от черной желчи, соблазнительная своей метафоричностью, надолго обосновалась в умах врачей. Из-за этого хирургическое удаление опухолей — локальное решение системной проблемы — считалось делом бессмысленным и неразумным. Поколения за поколениями докторов присовокупляли свои наблюдения к наблюдениям Галена, тем самым все более и более укрепляя его теорию. «Не поддавайся соблазну и не назначай операцию, — писал в середине четырнадцатого века Джон Ардерн, — иначе ты лишь опозоришь себя». Леонард из Бертипальи, вероятно, самый влиятельный хирург пятнадцатого столетия, добавил предостережение и от себя: «Кто утверждает, будто исцелил рак иссечением, ампутацией и удалением оного, всего лишь превратил неязвенный рак в язвенный… За всю свою практику я не наблюдал ни единого случая излечения рака ампутацией, равно как и не знал никого, кому бы это удалось».

Очень может быть, что, сам того не желая, Гален оказал будущим жертвам рака большую услугу — по крайней мере временную. В отсутствие анестезии и антибиотиков хирургические операции, выполняемые в сыром средневековом лазарете или в какой-нибудь цирюльне, при помощи ржавого ножа да кожаных ремней для фиксации пациента, ставили под угрозу жизнь пациента и, как правило, заканчивались печально. В шестнадцатом веке хирург Амбруаз Парэ описал методы выжигания опухолей — либо раскаленным на углях железом, либо мазью на основе серной кислоты. Даже обычная царапина, подвергшаяся подобному «лечению», легко становилась источником смертельного заражения крови. Опухоли же обильно кровоточили от малейшего воздействия.

Лоренц Гейстер, немецкий хирург, живший в восемнадцатом веке, однажды описал производимые в его клинике ампутации молочной железы, как ритуальное жертвоприношение: «Многие женщины выдерживают операцию с величайшим мужеством и почти без единого стона. Другие же поднимают такой крик, что способны лишить присутствия духа даже самого неустрашимого хирурга и тем самым помешать операции. Для проведения операции хирург должен держаться стойко и не отвлекаться на вопли пациентки».

Неудивительно, что, столкнувшись с подобными «неустрашимыми лекарями»,

пациенты отдавали предпочтение методам Галена, принимая общетерапевтические лекарства для очищения от черной желчи. Аптеки заполнились огромным выбором всевозможных чудодейственных средств от рака: тинктура свинца, мышьяковая настойка, кабаний клык, лисьи легкие, измельченная слоновья кость, шелушеное семя клещевины, толченый белый коралл, рвотный корень, сенна и груда слабительных и рвотных. Для неустранимых болей существовали спирт и настойка опия. В семнадцатом веке большим спросом пользовалась густая мазь из крабьих глаз, вероятно, из-за принципа «лечись подобное подобным» или «тушить пожар огнем». В состав притираний и мазей стали входить совершенно фантастические ингредиенты: козий помет, лягушки, вороньи лапки, собачья ромашка, черепашья печень. Практиковались также наложение рук, святая вода или сдавливание опухоли свинцовыми пластинами.

Несмотря на заветы Галена, иногда небольшую раковую опухоль удавалось удалить хирургическим путем. По слухам, сам Гален выполнял подобные операции — возможно, в косметических или паллиативных целях. Идея хирургического удаления рака как метода лечения рассматривалась только в самых крайних обстоятельствах. Когда же лекарства и операции не помогали, врачи возвращались к общепринятому способу лечению рака, позаимствованному из учения Галена, а именно к ритуальной череде разнообразных методов очистки желудка и кровопусканий, предназначенной для того, чтобы выдавить соки из тела, словно из отяжелевшей набухшей губки.

Исчезающие соки

На изувеченных телах анатомии не изучить.
Джон Донн

Зимой 1533 года девятнадцатилетний школяр из Брюсселя Андреас Везалий прибыл в Парижский университет, надеясь приобщиться там к Галеновой анатомии и патологии и самому начать практиковаться в хирургии. К полному потрясению и разочарованию Везалия, уроки анатомии в университете пребывали в полнейшем хаосе. В школе медицины не было даже специального помещения для проведения вскрытий. Подвал старейшей парижской больницы «Отельдьё», где проводились анатомические занятия, являл собой поистине жуткую картину — преподаватели расчленяли полуразложившиеся трупы, а псы под столом ловили летящие на пол ошметки тел. «Помимо восьми мышц живота, перепутанных и расположенных в неправильном порядке, мне никто не показывал вовсе никаких мышц, равно как и костей, не говоря уж о последовательности нервов, вен и артерий», — писал Везалий в письме. Не имея схемы расположения человеческих органов, хирурги прокладывали себе путь в теле, точно моряки, отправившиеся в море без лоции, — слепой вел больного.

Удрученный этими бессистемными вскрытиями Везалий решил сам создать анатомическую карту. Тела для вскрытий он брал на кладбищах в предместьях Парижа. На парижской городской виселице в Монфуко, где казнили мелких преступников, частенько болтались тела повешенных. На Кладбище Невинных в полузасыпанных братских могилах покоились скелеты жертв Великой Чумы.

Виселица и погост — магазин самообслуживания для средневекового анатома — исправно снабжали Везалия трупами. Он по нескольку раз в день наведывался к месту казни, тайком срезал образец с болтающегося в цепях тела и препарировал его в своей каморке. В этом мрачном царстве мертвых для него ожила анатомия. В 1538 году, в сотрудничестве с художниками из студии Тициана, Везалий начал создавать подробные анатомические иллюстрации — тщательно выполненные и скрупулезно прорисованные гравюры и офорты, схематично изображающие расположение артерий и вен, нервов и лимфатических узлов; отвернутые один за другим слои тканей, обнажающие нежные хирургические плоскости под ними; серия горизонтальных срезов человеческого мозга, иллюстрирующая связь между

цистернами и желудочками головного мозга, — своего рода компьютерная томография, на века опередившая свое время.

Анатомический проект Везалия начинался как чисто умственное упражнение, однако вскоре начал приносить практическую пользу. Галенова теория, что все заболевания проистекают от избытка в организме одного из четырех основных жизненных соков-гуморов, требовала удаления из тела больного излишних жидкостей путем кровопускания или очищения желудка. Чтобы кровопускание прошло успешно, его надо было проводить в определенной части тела. Для предотвращения недуга практиковалось профилактическое кровопускание, причем отворять кровь следовало подальше от места предполагаемой болезни, чтобы оттянуть оттуда жизненные соки. Однако же если пациент нуждался в терапевтическом кровопускании для лечения уже развившегося заболевания, то вскрывать требовалось ближайший сосуд, ведущий к пораженному органу.

Чтобы хоть как-то прояснить эту невнятную теорию, Гален позаимствовал у Гиппократа туманное выражение και ιευ — что по-гречески значит «прямо в» — для описания отдельных сосудов, ведущих «прямо в» опухоль. Однако терминология Галена ввергла лекарей в еще большее смятение. Что, во имя всего святого, гадали они, подразумевал Гален под «прямо в»? И какой сосуд ведет «прямо в» опухоль или орган, а какой ведет оттуда? Инструкция превратилась в лабиринт недоразумений. Для обсуждения анатомических патологий необходимо было разработать системную анатомическую схему и четкое определение нормы.

Везалий решил эту задачу, сделав системные наброски каждого кровеносного сосуда и нерва и создав тем самым анатомический атлас для хирургов. «В процессе объяснения мнения божественных Гиппократа и Галена, — писал он в письме, — мне случилось зарисовать вены, уповая облегчить наглядность того, что Гиппократ подразумевал под выражением και ιευ, ибо вы знаете, сколь много несогласия и противоречий встречается по поводу кровопускания даже среди ученых мужей».

Приступив к этому проекту, Везалий обнаружил, что не может остановиться. «Мои изображения вен так обрадовали профессоров медицины и всех школяров, что они взмолились ко мне о диаграмме артерий, а также нервов… Я не желал их разочаровывать». Все в человеческом теле оказалось бесконечно взаимосвязано: вены шли параллельно нервам, нервы крепились к спинному мозгу, спиной мозг — к головному, и так далее. Запечатлеть анатомию можно было лишь во всей ее целостности, и проект быстро приобрел такие исполинские размеры и сложность, что для завершения пришлось привлекать новых иллюстраторов.

Однако как бы тщательно и ревностно Везалий ни исследовал человеческое тело, он не находил там Галеновой «черной желчи». Слово «аутопсия», вскрытие, происходит от греческого «искать самому». По мере того как Везалий учился смотреть сам, выяснилось, что его наблюдения не совпадают с мистическими воззрениями Галена. Лимфатическая система содержала бледную водянистую жидкость, по кровеносным сосудам, как и ожидалось, текла кровь. Желтая желчь обнаруживалась в печени. А вот черной желчи — Галенова переносчика рака и депрессии — обнаружить не удалось нигде.

Везалий оказался в очень странном положении. Выросший на традициях Галенова учения, он штудировал, редактировал и издавал труды Галена. Однако черной желчи — блистательного средоточия всей Галеновой физиологии — не было и в помине. Везалий, обеспокоенный своим открытием и охваченный чувством вины, принялся изо всех сил прославлять достижения давно усопшего Галена. Тем не менее, будучи эмпиристом, на рисунках он отобразил все так, как видел, предоставив читателям самим делать выводы. Черной желчи не существовало. Везалий затеял свой проект, чтобы спасти теорию Галена, но в результате тихо похоронил ее.

В 1793 году Мэтью Бейли, лондонский анатом, опубликовал учебник под названием «Патологическая анатомия некоторых наиболее важных частей человеческого тела». Книга

Бейли, написанная для хирургов и анатомов, была противоположностью проекту Везалия: Везалий создавал схему человеческого тела в «нормальном» состоянии, а Бейли — в «ненормальном», патологическом. Бейли словно преломил труды Везалия через оборотную призму. Фантастические домыслы Галена о природе болезней вновь оказались под угрозой. Если черной желчи так мало, что в нормальных тканях ее не обнаружить, то уж в опухолях ее должно быть предостаточно. Однако и там найти черную желчь не удалось. Бейли описал рак легкого («размером с апельсин»), желудка («губчатое образование») и яичек («глубокая гноящаяся язва») — и предоставил выразительные изображения этих опухолей. Однако нигде ему не удалось найти источника черной желчи — ни в опухоли размером с апельсин, ни в самых глубоких полостях «гноящейся язвы». Если Галенова система невидимых гуморов и существовала в природе, то явно за пределами опухолей, за пределами мира патологической анатомии, за пределами нормального анатомического исследования — словом, за пределами медицинской науки. Подобно Везалию, Бейли зарисовывал анатомические детали и раковые опухоли ровно в том виде, в каком наблюдал их. Наконец-то из сознания врачей исчез трагический образ черной желчи, расползающейся по пораженным сосудам, и прочих гуморов, вызывающих опухоли.

Отрешенное сострадание

Отметим, что при лечении рака средствам, принимаемым внутрь, доверия мало, а то и вовсе никакого, так что не остается ничего, кроме полного удаления пораженной части.
Словарь практикующего хирурга, 1836 г.

«Патологическая анатомия» Мэтью Бейли заложила мировоззренческую основу для удаления опухолей хирургическим путем. Если, как обнаружил Бейли, никакой черной желчи в организме не существует, то хирургическое удаление опухоли и в самом деле может избавить организм от болезни. Однако хирургия как медицинская дисциплина была еще не готова к подобным операциям. В 1760-е годы шотландский хирург Джон Хантер, родной дядя Мэтью Бейли, негласно бросив вызов учению Галена, в своей лондонской клинике начал удалять опухоли хирургически. Однако скрупулезные исследования Хантера — опробованные на животных и на трупах в домашней лаборатории — вскоре выявили слабое место его методики. Он сноровисто добирался до опухолей и, если они оказывались «подвижны» (как он называл поверхностные их разновидности), извлекал их, не потревожив хрупкой архитектуры подлежащих тканей. «Если опухоли не только подвижны, но и состоят из нескольких частей, — писал Хантер, — их также можно безопасно удалить. Однако требуется величайшая осторожность, чтобы понять, можно ли и в самом деле добраться до этих частей, ибо тут мы склонны ошибаться в суждении».

Последняя фраза касалась жизненно важного вопроса. Хантер начал — в весьма грубом приближении — классифицировать опухоли по «стадиям». «Подвижные» опухоли были типичны на ранней стадии болезни, при локализованном раке. «Неподвижные» представляли собой более продвинутую стадию, инвазивную и даже метастазирующую. Хантер пришел к выводу, что хирургическим путем удалять следует только подвижные опухоли. Для более прогрессирующих стадий рака он предложил лишь одно, зато честное средство — леденящее душу «отрешенное сострадание», чем-то напоминающее вердикт Имхотепа.

Хантер был безупречным анатомом, но его острый ум намного опережал его хирургическое мастерство. Безрассудный и неудержимый исследователь с почти маниакальной энергией, спавший всего по четыре часа в сутки, Хантер бесконечно оттачивал свои практические умения на трупах всех представителей животного царства — на обезьянах, акулах, моржах, фазанах, медведях и утках. Основным препятствием стала разница между холодным бескровным трупом и живым пациентом, пусть даже и одурманенным алкоголем и опием до полубесчувственного состояния. Хотя Хантер работал с головокружительной быстротой, любое хирургическое вмешательство грозило не только

болью и болевым шоком во время операции, но и послеоперационными инфекциями. Те, кто выдерживал изнурительное испытание на операционном столе, часто умирали мучительной смертью от заражения, так и не встав с постели.

В короткий промежуток времени между 1846 и 1867 годами два открытия устранили эти две основные трудности, бывшие проклятием хирургии, и тем самым позволили врачам вернуться к новаторским мерам хирургического вмешательства, над которыми работал Хантер в Лондоне.

Первое из этих открытий — анестезия была продемонстрирована общественности в переполненном хирургическом театре Массачусетской клинической больницы, в десяти милях от того места, где веком позже расположится подвальная лаборатория Сиднея Фарбера. Около десяти часов утра 16 октября 1846 года группа докторов собралась в тесном лекционном зале в центре больницы. Бостонский дантист Уильям Мортон извлек небольшой стеклянный испаритель, содержавший около кварты эфира и снабженный ингалятором. Открыв выпускное отверстие ингалятора, он попросил пациента, печатника Эдуарда Эббота, несколько раз глубоко вдохнуть газ. Эббот погрузился в глубокий сон, а хирург быстро вышел на середину амфитеатра и несколькими стремительными взмахами ланцета произвел ловкий разрез на шее Эббота, а потом быстрыми стежками закрыл разбухший и деформированный кровеносный сосуд (называемый в отчетах «опухолью» — что может равно относиться как к злокачественным, так и доброкачественным образованиям). Проснувшись через несколько минут, Эббот заметил: «Я не ощущал ни малейшей боли, хотя все это время и осознавал, что операция идет своим ходом».

Анестезия — возможность проводить операции без боли — позволила хирургам браться за продолжительные операции, нередко длившиеся по несколько часов. Однако угроза послеоперационных инфекций так и оставалась неустраненной. Вплоть до второй половины девятнадцатого века эти инфекции были делом совершенно обычным, однако природа их оставалась неизвестной. «Наверное, все дело в трудноуловимой первопричине, содержащейся в самой ране, но ускользающей от нашего зрения», — писал в 1819 году один хирург.

В 1865 году шотландский врач Джозеф Листер выдвинул необычное предположение о том, как обезвредить эту «трудноуловимую первопричину», содержащуюся в ране, но ускользающую от зрения. Листер отталкивался от древних клинических наблюдений: в неперевязанной, оставленной на открытом воздухе ране быстро развивается гангрена, тогда как закрытая и перевязанная рана часто остается чистой и незараженной. В послеоперационных палатах больницы в Глазго Листер неоднократно наблюдал, как грозная красная граница воспаления расползается вокруг раны, кожа внутри этой границы начинает словно бы гнить изнутри, а дальше возникает гной, жар и следует быстрая смерть (подлинное «нагноение крови»).

Листеру вспомнился один на первый взгляд никак не связанный с этой проблемой эксперимент. В Париже Луи Пастер, великий французский химик, показал, что мясной бульон, оставленный на открытом воздухе, быстро мутнеет и начинает бродить, но если его запечатать в стерильный вакуумный сосуд, он останется чистым. Основываясь на этих наблюдениях, Пастер выдвинул смелую гипотезу: помутнение бульона вызывается ростом невидимых микроорганизмов — бактерий, попавших в бульон из воздуха. Листер развил гипотезу Пастера дальше. Открытая рана — сочетание запекшейся крови и обнаженной плоти — является чем-то вроде мясного бульона Пастера, естественной чашкой Петри для роста бактерий. Могли ли бактерии, очутившиеся во французских культурах Пастера, попасть из воздуха в раны шотландских пациентов Листера?

Листер сделал еще один вдохновенный прорыв в логике рассуждений. Если послеоперационные инфекции вызываются бактериями, то, вероятно, какие-либо антибактериальные процессы или химические вещества способны обуздать эти инфекции. «Мне пришло в голову, — писал он в клинических записках, — что можно избежать

разложения пораженной части, даже не исключая доступа к ней воздуха, а применяя в виде перевязочного средства какие-либо материалы, способные уничтожать жизнь этих парящих частиц».

Листер заметил, что в расположенных под Карлайлем очистных канализационных сооружениях нечистоты обрабатывают при помощи сладко пахнущей жидкости, содержащей карболовую кислоту, и решил покрыть послеоперационные раны специальной мазью на основе карболовой кислоты, нимало не смущаясь тем, что применяет к пациенту средство для очистки канализационных отходов.

В августе 1867 года в больницу Листера поступил тринадцатилетний мальчик, поранивший руку на одном из ярмарочных аттракционов в Глазго. Открытую рану покрывал слой грязи — прямая предпосылка для гангрены. Однако вместо того чтобы ампутировать пораженную конечность, Листер опробовал на ней свою карболовую мазь, надеясь сохранить руку и не допустить заражения. Состояние раны грозило опасной инфекцией, способной перерасти в абсцесс, но Листер не сдавался и упорно увеличивал количество мази с карболовой кислотой. Несколько недель все его старания казались тщетными. Однако затем рана начала подсыхать стремительно, как распространяется огонь по фитилю. Через месяц, когда повязки сняли, кожа под ними полностью зажила.

Прошло совсем немного времени, и изобретение Листера пополнило собой развивающийся арсенал раковой хирургии. В 1869 году Листер удалил опухоль молочной железы своей сестре Изабелле Прим, используя эфир для анестезии и карболовую кислоту в качестве антисептика. Изабелла перенесла операцию без осложнений и инфекций, однако три года спустя умерла от метастаз в печени. Затем Листер провел еще одну обширную ампутацию на раковом пациенте, скорее всего с саркомой в бедре. К середине 1870-х годов удаление опухоли молочной железы стало для Листера рутинной операцией, а вдобавок он научился удалять пораженные раком подгрудные лимфатические узлы.

Анестезия и антисептика — два этих открытия-близнеца стали технологическими прорывами, освободившими хирургию из тесного кокона Средневековья. Вооружившись эфиром и карболовой кислотой, новое поколение хирургов повело атаку на устрашающе сложные анатомические процедуры, некогда отработанные Хантером и его коллегами на трупах. Начался сияющий век хирургии: в последующее столетие хирурги увлеченно атаковали рак, бесстрашно вскрывая тела пациентов и удаляя опухоли.

Эмблемой этой эры мог бы служить преуспевающий венский хирург Теодор Бильрот. Рожденный в 1821 году, он проявлял талант и к музыке, и к хирургии. Эти профессии до сих пор нередко идут бок о бок. Обе требуют необычайного мастерства рук, обе совершенствуются годами, обе зависят от точности, быстроты реакции и гибкости пальцев. В 1867 году, будучи профессором в Берлине, Бильрот взялся за систематическое изучение методов вскрытия брюшной полости с целью удаления злокачественных образований. До тех пор смертность пациентов после внутриполостных операций была пугающей. Бильрот подошел к проблеме тщательно и методично: почти десять лет он методично вскрывал и зашивал брюшные полости животных и трупов, определяя наиболее безопасные способы проникнуть внутрь, и к началу 1880-х годов разработал методы внутриполостных операций. «Само по себе это уже достаточное доказательство того, что такая операция возможна, — писал он. — Следующей нашей заботой и предметом исследований должно стать определение показаний и развитие техники для всех возможных ситуаций. Надеюсь, мы сделали еще один шаг к тому, чтобы исцелять несчастных, чьи недуги до сих пор считались неизлечимыми».

В Венской клинической больнице, где Бильрот получил место профессора, он со своими студентами начал осваивать и активно применять на практике множество различных техник по удалению опухолей из желудка, толстого кишечника, яичников и пищевода, надеясь тем самым полностью избавить весь организм от рака. Переход от исследования к лечению обнаружил непредвиденные трудности. Задачей ракового хирурга было удалить

злокачественные участки, оставив нетронутыми нормальные ткани и органы. Однако вскоре Бильрот осознал, что это требовало поистине божественной изобретательности и вдохновения.

Со времен Везалия хирургия уделяла пристальное внимание анатомии человека. К сожалению, рак так часто выходил за пределы нормальной человеческой анатомии, так искажал и уродовал ее, что для его обуздания приходилось изобретать новые, ненормальные рамки. Например, для удаления дистального конца пораженного раком желудка Бильроту пришлось соединить оставшуюся после операции часть желудка с ближайшим отделом тонкого кишечника; при удалении всей нижней половины желудка остаток прикреплялся к тощей кишке. К середине 1890-х годов Бильрот, пользуясь этими новейшими анатомическими модификациями, провел сорок одну операцию по удалению гастрокарциномы. Девятнадцать пациентов выжили.

Эти процедуры представляли важнейшие на тот момент достижения в лечении рака. К началу двадцатого века многие локально ограниченные разновидности рака (то есть первичные опухоли без метастаз) можно было удалить хирургическим путем. Сюда относился рак матки и яичников, молочной железы и простаты, прямого кишечника и легких. Если эти опухоли удавалось вырезать до того, как болезнь распространится на другие органы, то операции приносили исцеление значительному числу пациентов.

Однако вопреки этим выдающимся достижениям некоторые виды рака — причем с виду тоже носящие местный характер — повторно возникали после операции, понуждая врачей предпринимать вторые и третьи попытки удаления опухоли. Хирурги снова и снова возвращались за операционные столы и резали, словно играя с раком в кошки-мышки, пока тот медленно, кусок за куском опустошал тело больного.

Но что, если весь рак можно выкорчевать из организма при помощи решительной и обширной хирургической операции? Что, если рак, неизлечимый методами обычной местной хирургии, можно исцелить радикальной и агрессивной процедурой, при которой его корни будут извлечены целиком и полностью, так что не останется ни малейших следов? В эпоху, завороженную могуществом и изобретательностью хирургов, сама мысль о том, как нож хирурга вырезает рак на корню, манила чудесными обещаниями. Она сулила взорвать и без того близкий к взрыву мир онкологии — точно петарда, брошенная в пороховой погреб.

Радикальная идея

Профессор, радуясь поводу
Объяснить фундаментальные принципы,
Подходит и говорит мне:
«Ампутируй грудь».
«Простите, — скорбно отзываюсь я, —
я не помню, как это делается».

Родольфо Фигуроа. Сборник «Поэты-медики»

Все закончено: она одета, аккуратно и скромно спускается со стола, ищет взглядом Джеймса; а затем, повернувшись к хирургу и студентам, делает реверанс — и глубоким, чистым голосом просит прощения, если вела себя неподобающим образом. Студенты — мы все, до единого — плакали, точно дети; хирург обнял ее.

Джон Браун, описание мастэктомии в XIX веке

Уильям Стюарт Холстед, чье имя неразрывно связано с концепцией радикальной хирургии, не добивался подобной известности. Напротив, он получил ее практически по умолчанию — подобно тому как вкладывают скальпель в протянутую руку хирурга. Холстед

не изобретал радикальной хирургии, а развил до предела и логического совершенства идею своих предшественников — и она навсегда осталась соединена с его именем.

Холстед родился в 1852 году в семье зажиточного текстильного коммерсанта в Нью-Йорке. Он окончил престижную Филлипсовскую академию в Эндовере и поступил в Йельский университет, где внимание учителей и наставников привлекали скорее его атлетические способности, нежели академические достижения. В мир хирургии он забрел почти случайно — выбрав медицинскую школу не потому, что мечтал стать хирургом, а потому, что карьера коммерсанта его не прельщала. В 1874 году Холстед поступил в Колледж врачей и хирургов при Колумбийском университете. Его тут же заворожила анатомия. И это увлечение, подобно многим иным интересам Холстеда в последующие годы — чистокровные собаки, лошади, крахмальные скатерти, льняные рубашки, парижские кожаные ботинки и безупречные хирургические швы, — быстро переросло в одержимость. Он глотал один учебник по анатомии за другим, а когда с книгами было покончено, со столь же ненасытной жадностью перешел к живым пациентам.

В середине 1870-х годов Холстед сдал вступительный экзамен в интернатуру хирургического отделения в нью-йоркской больнице Бельвю, где не было недостатка в пациентах. Он делил свое время между учебой в колледже и работой и метался по Нью-Йорку между больницей и университетским кампусом, отстоящими друг от друга на несколько миль. Неудивительно, что к моменту окончания колледжа у него развилось нервное истощение. Несколько недель он приходил в себя на Блок-Айленде, а затем, встряхнувшись, возобновил исследования с прежними энергией и пылом. Эта же схема — героическое, сверхчеловеческое усердие, а затем полное опустошение и коллапс — стала фирменной чертой подхода Холстеда к любой проблеме. Она оставила заметный отпечаток на его подходе к хирургии, хирургическому образованию — и раку.

Холстед вступил в хирургию в переходный момент ее истории. Кровопускание, банки, пиявки и клистиры были самыми распространенными процедурами. В 1850-е годы судороги и жар послеоперационной инфекции пытались излечить совершенно варварскими методами хирургического вмешательства. «Я произвел по большому разрезу в каждой руке пациентки, — писал хирург, весьма гордый собой, — а кроме того, вскрыл обе височные артерии и не препятствовал крови течь свободно, твердо решив продолжать кровопускание, покуда судороги не прекратятся». Другой врач, описывая лечение рака легких, писал: «Небольшие кровопускания дают временное облегчение, хотя, конечно, не стоит проводить их слишком часто». В Бельвю интерны носились по коридорам с тазами для кровопусканий, на бегу расплескивая содержимое. Сделанный из кетгута хирургический шовный материал смачивали слюной, чтобы вдеть в иголку, а закрыв шов, оставляли обрывки нитей болтаться на воздухе. Хирурги засовывали скальпель в карман халата, да так и ходили, а если инструмент падал на залитый кровью пол, его небрежно отряхивали и засовывали обратно в карман — или втыкали в тело очередного пациента на операционном столе.

В октябре 1877 года, покинув это жутковатое медицинское царство клистиров, кровопусканий, тазиков с гноем и знахарских снадобий, Холстед отправился в Европу, дабы посетить клиники Лондона, Парижа, Берлина, Вены и Лейпцига, куда молодых американских хирургов обычно отправляли набраться утонченных методов европейской хирургии. Момент оказался удачным: Холстед прибыл в Европу как раз тогда, когда раковая хирургия наконец выпорхнула из кокона. В высоких, выдержанных в стиле барокко демонстрационных залах Венской клинической больницы Теодор Бильрот учил студентов новейшим техникам вырезания желудка и уверял, что до полного удаления рака хирургическим путем остается всего лишь «один смелый шаг». В Галле, расположенном в нескольких сотнях миль от Вены, немецкий хирург Рихард фон Фолькман разрабатывал методику оперирования рака молочной железы. Холстед познакомился с гигантами европейской хирургии: Гансом Киари, скрупулезно исследующим анатомию печени, и Антоном Бельфлером, трудившимся вместе с Бильротом и отрабатывающим операцию по удалению щитовидной железы.

Для Холстеда стремительный тур через Берлин, Галле, Цюрих, Лондон и Вену послужил интеллектуальным крещением. Когда он вернулся к практике в Нью-Йорке в начале 1880-х годов, его буквально распирало от почерпнутых в путешествии новых идей: карболовые мази Листера, первые попытки Фолькмана на поприще онкологической хирургии, чудесные полостные операции Бильрота. Вдохновленный, исполненный новой энергии Холстед очертя голову нырнул в работу, оперируя пациентов в больнице Рузвельта, в Колледже врачей и хирургов при Колумбийском университете, в больнице Бельвю и в больнице на Чамберс-стрит. Отважный, изобретательный и дерзкий, он все более и более оттачивал свое мастерство. В 1882 году он удалил инфицированный желчный пузырь у своей матери прямо на кухонном столе — одна из первых успешных операций такого рода в США. Срочно вызванный к сестре, истекавшей кровью после родов, он перелил ей собственную — по счастью, она оказалась совместимой, хотя о группах крови в то время еще не было известно.

В 1884 году, в самый расцвет своей карьеры в Нью-Йорке, Холстед прочел статью, где описывалось новое хирургическое анестезирующее средство под названием «кокаин». В Галле, в клинике Фолькмана, он уже видел, как немецкие хирурги проводили операции, пользуясь этим веществом: оно было недорого, легкодоступно, просто в обращении и в дозировке — своеобразный ширпотреб хирургической анестезии. Охваченный любопытством и экспериментаторским пылом, перед тем как использовать новое лекарство на пациентах во время своих честолюбивых операций, Холстед принялся делать инъекции себе самому. Оказалось, кокаин не только временно обезболивает пациента, но и многократно умножает силы, подстегивая и без того маниакальную энергию неутомимого Холстеда. Разум хирурга, по описанию одного из свидетелей этого процесса, «становился все яснее и яснее, не знал ни усталости, ни желания или хотя бы способности спать». Казалось, Холстед преодолел все несовершенства, свойственные обычным смертным людям: потребность во сне, усталость и ипохондрию. Неугомонная личность нашла себе идеальную фармакологическую пару.

Следующие пять лет, несмотря на все возрастающее пристрастие к кокаину, Холстед продолжал строить головокружительную карьеру молодого нью-йоркского хирурга. Героическим самоотречением и самодисциплиной ему удалось вернуть себе некоторый контроль над своей зависимостью. По слухам, он даже оставлял на прикроватной тумбочке закрытый флакон с кокаином, испытывая силу воли в условиях, когда наркотик всегда под рукой. Тем не менее Холстед часто и бурно срывался, не в силах окончательно преодолеть пагубную привычку, и потому добровольно отправился в Провиденс, где в санатории Батлера пристрастие к кокаину пытались излечить при помощи морфия — по сути, подменяя одну зависимость на другую. В 1889 году, мечась между двумя наркотиками, вызывающими крайне сильное привыкание, но при этом продолжая плодотворно работать в своей нью-йоркской хирургической клинике, он получил от знаменитого патологоанатома Уильяма Генри Уэлша приглашение занять пост главы хирургического отделения в новой больнице Хопкинса.

Новое назначение должно было преобразить Холстеда, вырвать его из нью-йоркского мира изоляции, переутомления и наркотической зависимости. Задача была успешно выполнена: общительный гуляка стал затворником в уединенной и закрытой для посторонних империи, где правили стерильность, чистота и порядок. Он создал великолепную учебную программу для молодых хирургов, предназначенную сделать из них подобие самого Холстеда — своеобразное посвящение сверхлюдей в сверхпрофессию, требующую героизма, самоотречения, усердия и неутомимости. «Мне возразят, что в столь долгом ученичестве молодые хирурги застоятся и выдохнутся, — писал он в 1904 году, — но это ремесло не для тех, кто слишком скоро устанет его постигать». Он женился на Кэролайн Хэмптон, своей бывшей старшей медсестре, и жил в просторном трехэтажном особняке — «холодном как камень и практически не пригодном для жизни», если верить словам одного

из студентов Холстеда, — причем супруги обитали на разных этажах. Бездетные, чуждающиеся общества, чопорные и прославившиеся нелюдимостью Холстеды выращивали чистокровных лошадей и породистых такс. Холстед все еще не преодолел пристрастия к морфию, однако принимал его в таких строго контролируемых дозах и по столь жесткой схеме, что даже самые преданные и приближенные к нему студенты ничего не подозревали. Супруги усердно избегали балтиморского общества, а если на вершину холма все же забредал незваный гость, горничной было велено отвечать, что хозяев нет дома.

Теперь, когда большой мир вокруг словно бы исчез, скрытый жестко контролируемым распорядком, Холстед с новой силой и неиссякаемой энергией повел наступление на рак молочной железы. В клинике Фолькмана в Галле он видел, как немецкие хирурги выполняют все более и более проработанные и агрессивные операции по удалению опухолей молочной железы. Однако Фолькман зашел в тупик: хотя его операции становились все масштабнее и радикальнее, рак груди все равно возникал заново через несколько месяцев или даже лет после операции.

Что вызывало эти рецидивы? В 1860-е годы английский хирург Чарльз Мур, работавший в лондонской больнице Святого Луки, также заметил это досадное возвращение рака на прежние позиции. Удрученный повторными неудачами Мур начал документировать анатомию каждого рецидива, отмечая черными точками на схеме груди область изначальной опухоли, точные границы операции и место появления повторного рака — словно бы вычерчивая на мишени карту рецидивов рака. К удивлению Мура, точка за точкой проступил определенный узор. Места повторной локализации собирались строго по границам исходной операции, будто оставшиеся неудаленными крошечные следы рака разрослись снова. «Рак молочной железы требует тщательного удаления целого органа, — заключил Мур. — Возвращение рака в прежней локализации после операции происходит вследствие постоянного роста краев исходной опухоли».

Из гипотезы Мура следовал естественнейший вывод. Если рак возвращается потому, что во время первой операции удалили слишком мало, значит, впредь надо удалять больше. А раз все проблемы возникают вокруг границ вырезанной части, почему бы эти самые границы не расширить? Мур утверждал, что хирурги, пытаясь спасти женщину от калечащей и часто опасной для жизни операции, проявляют «ложную доброту» и позволяют раку одержать верх над скальпелем. В Германии Фолькман удалял не только всю грудь целиком, но и расположенную под ней тонкую веерообразную малую грудную мышцу, надеясь тем самым вычистить мельчайшие оставшиеся частицы раковых тканей.

Холстед довел эту логическую идею до следующего неизбежного шага. Пусть Фолькман зашел в тупик — он, Холстед, найдет выход! Не ограничиваясь тонкой малой грудной мышцей, играющей относительно небольшую роль, он решил углубиться в грудную полость значительно дальше, взрезая большую грудную мышцу, ответственную за движение плеча и руки. В этом начинании он был не одинок: в 1890-е годы нью-йоркский хирург Уилли Мейер независимо от Холстеда пришел к идее точно такой же операции. Холстед назвал эту процедуру «радикальной мастэктомией», используя слово «радикальный» в исходном латинском значении — «корень»: он выкорчевывал рак из самых глубин организма.

Глубоко презирая «ложную доброту», Холстед не остановился на большой грудной мышце. Видя, что рак все равно возвращается, несмотря на радикальную мастэктомию, он начал врезаться еще глубже. К 1898 году мастэктомия, выполняемая Холстедом, приобрела, по его выражению, «еще более радикальный» поворот. Он углубился за ключицу, чтобы добраться до лежащего сразу под ней скопления лимфатических узлов. «Мы вычищаем надключичную ямку, за исключением редких случаев», — возвестил он на хирургической конференции, с жаром высказывая мнение, что консервативная, нерадикальная хирургия оставляет грудь в каком-то смысле «нечистой».

В больнице Хопкинса ревностные ученики Холстеда со скальпелями в руках соревновались, кто обгонит учителя. Джозеф Бладгуд, один из первых учеников Холстеда,

вырезая цепочку желез над ключицей, расширил поле операции до шеи пациентки. Харви Кушинг, еще один подающий надежды ученик, «вычистил переднее средостение», скопление лимфатических узлов глубоко под грудью. «Весьма вероятно, — отмечал Холстед, — что в ближайшем же будущем мы будем удалять содержимое средостения как одну из первичных операций». Зловещий марафон набирал ход. Холстед и его верные сподвижники предпочли бы выпотрошить тело целиком и полностью, чем столкнуться с повторным раком. В Европе один хирург удалил женщине с раком молочной железы три ребра и часть грудной клетки, а также ампутировал плечо и ключицу.

Холстед сознавал, сколь велика «физическая расплата» за его операции: столь обширные мастэктомии навеки обезображивали и калечили его пациенток. После удаления большой грудной мышцы плечи словно бы проваливались внутрь, так что рукой было невозможно двинуть ни вбок, ни вперед. Удаление подмышечных лимфатических узлов зачастую нарушало лимфоток, вызывая отеки руки от избытка жидкости — это явление Холстед образно окрестил «послеоперационной слоновьей болезнью». Восстановление после операции нередко занимало месяцы, а то и годы. Однако Холстед относился ко всем этим последствиям как к неизбежным ранениям, полученным на поле боя в вечной войне. «Пациентка — юная девушка, и мне отчаянно не хотелось уродовать ее», — с искренним состраданием признавался он, описывая выполненную им в 1890-х годах операцию, затронувшую даже шею. В его хирургических заметках звучат мягкие, почти отцовские нотки, а сообщения о результатах пронизаны личными чувствами. «Свободно владеет рукой. Может колоть дрова… никаких отеков», — написал он в конце одной из историй болезни. «Замужем, четверо детей», — приписано на полях другой.

Спасали ли жизни эти мастэктомии? В самом ли деле радикальная хирургия исцеляла рак? Пошла ли операция на пользу юной девушке, которую Холстеду «отчаянно не хотелось уродовать»?

Прежде чем ответить на подобные вопросы, представим себе условия, в которых расцвела радикальная мастэктомия. В 1870-е годы, когда Холстед устремился в Европу перенимать опыт великих мастеров своего дела, хирургия, как дисциплина, едва-едва вышла из подросткового возраста. К 1898 году она уже превратилась в профессию, исполненную самоуверенности, — дисциплину, столь гордую и восхищенную своими техническими достижениями, что великие хирурги ничтоже сумняшеся воображали себя великими артистами. Операционные величались операционным театром, а сами операции являли собой хорошо продуманные представления и зачастую проводились на публику — взволнованные, притихшие зрители наблюдали за происходящим через круговые окна наверху. Смотреть операцию Холстеда, писал один из таких зрителей в 1898 году, было все равно что любоваться «творчеством художника, сходным с кропотливой работой венецианского миниатюриста или флорентийского гравера или же мастера-мозаичника». Холстед радовался технически изощренным операциям, утверждая, что чем сложнее случай, тем проще его излечить. «Ничего не имею против больших размеров опухоли», — писал он, будто вызывая рак на дуэль.

Однако непосредственные технические успехи хирургии не служили залогом ее долговременного успеха и снижения частоты рецидивов. Возможно, мастэктомии Холстеда и напоминали работу флорентийского художника, однако если рак и впрямь обладал склонностью постоянно возвращаться, то даже при тончайшей технике Холстеда одного удаления было мало. Чтобы определить, в самом ли деле Холстед избавлял пациентов от рака молочной железы, необходимо было собрать не данные о краткосрочном выживании, а информацию о выживании через пять — десять лет.

Методику следовало проверить, проследив за пациентами на протяжении длительного периода. Поэтому в середине 1890-х годов, на пике своей хирургической карьеры, Холстед начал собирать долгосрочную статистику с целью доказать, что его операция дает наилучшие результаты. К тому времени радикальная мастэктомия применялась уже более

десяти лет. Количество проведенных операций и удаленных опухолей позволило Холстеду создать в стенах больницы Хопкинса то, что он называл «хранилищем рака».

Наверное, следовало бы признать правоту Холстеда в отношении его теории радикальной хирургии: действительно, агрессивная хирургия при даже самой небольшой опухоли — лучший способ добиться излечения. Однако в подобных рассуждениях крылась и глубокая концептуальная ошибка. Представьте себе популяцию, в которой рак молочной железы встречается с определенной частотой, например, один процент в год, причем опухоли демонстрируют весьма широкий спектр поведения. У части женщин к моменту постановки диагноза рак распространился за пределы груди, появились метастазы в костях, легких и печени. У других пациенток рак ограничен самой грудью или грудью и несколькими лимфатическими узлами, то есть и в самом деле является местным заболеванием.

А теперь поместите в эту популяцию Холстеда со скальпелем и шовным материалом наготове, рвущегося применить радикальную мастэктомию к любой женщине с раком молочной железы. Совершенно очевидно, что способность хирурга излечить такую пациентку зависит от того, с каким типом и с какой стадией заболевания ему довелось столкнуться. Женщине с метастазами радикальная мастэктомия не поможет, как бы агрессивно и тщательно Холстед ни вырезал опухоль, потому что в данном случае рак перестал быть проблемой местного характера. И наоборот, женщине с небольшой опухолью, ограниченной лишь местом первичной локализации, радикальная хирургия принесет пользу — равно как и менее агрессивная операция, локальная мастэктомия. Таким образом, мастэктомия Холстеда в обоих случаях ущербна: в первом — недооценивает всей масштабности задачи, а во втором — переоценивает ее. В итоге женщину подвергают калечащей, уродующей и мучительной операции — либо чрезмерной и преждевременной для пациентки с локальным раком, либо запоздалой и неадекватной для женщины с метастазами.

Ежегодная конференция Американской хирургической ассоциации в Новом Орлеане началась 9 апреля 1898 года. На второй день, вооруженный цифрами и таблицами, демонстрирующими долгожданные результаты, Холстед поднялся на подиум перед притихшей толпой жадно внимающих хирургов. На первый взгляд результаты потрясали: в отношении местных рецидивов эффективность мастэктомии Холстеда намного превзошла операции любых прочих хирургов. В Балтиморе Холстед снизил частоту местных рецидивов до нескольких процентов — значительное улучшение показателей Фолькмана или Бильрота. Казалось, Холстед, как и обещал, вырезал рак на корню.

Но если приглядеться, корни все-таки оставались. Доказательства подлинного излечения рака были вовсе не радужными. Из семидесяти шести пациенток с раком молочной железы, которым была проведена «радикальная мастэктомия», лишь сорок прожили более трех лет. Тридцать шесть, то есть почти половина исходного числа, скончались в течение трех лет после операции — подкошенные болезнью, «укоренившейся» где-то в организме.

Однако Холстед и его ученики оставались невозмутимы. Вместо того чтобы задать себе очевидный вопрос — в самом ли деле радикальная мастэктомия спасает жизни? — они лишь крепче цеплялись за свои теории. «Хирург всегда должен расширять операцию до шеи», — подчеркивал Холстед в Новом Орлеане. Там, где иные видели повод проявить осторожность, Холстед усматривал лишь новые возможности: «Решительно не вижу, почему бы распространение операции до шеи само по себе было серьезнее, чем до подмышечной области. Шею необходимо вычищать так же тщательно, как и подмышку».

Летом 1907 года на конференции в Вашингтоне Холстед представил Американской хирургической ассоциации новые данные. Он разделил пациенток на три группы — в зависимости от того, успел ли рак до операции распространиться на лимфатические узлы в подмышке или на шее. В обнародованных таблицах выживаемости вырисовывалась

совершенно очевидная закономерность. Из шестидесяти пациенток с нетронутыми раком лимфатическими узлами в подмышке или на шее значительное большинство — сорок пять человек — на протяжении пяти лет не проявляло признаков недуга. А вот из сорока больных с пораженными узлами выжило только три.

Коротко говоря, итоговая выживаемость пациенток с раком молочной железы не имела отношения к масштабу хирургического вмешательства, а целиком зависела от изначальной степени распространения рака в организме. Как позднее сформулировал Джордж Крайл-младший, один из наиболее рьяных критиков радикальной хирургии: «Если болезнь прогрессировала настолько, что невозможно убрать опухоль, не затрагивая мышц, то она уже распространилась по всему организму», — а значит, операция становилась неактуальной.

Однако если Холстед и начал это осознавать, к 1907 году он категорически отгородился от правды, прячась за избитыми высказываниями. «Даже и без предлагаемых нами доказательств я совершенно уверен, что хирург обязан в большинстве случаев выполнять операцию в надключичной зоне», — писал он в одной из своих статей. Однако к этому времени ему надоел беспрестанно меняющийся подход к проблеме рака молочной железы. Испытания, таблицы и графики его мало интересовали — он был хирургом, а не бухгалтером. «В отношении рака молочной железы особенно справедливо утверждение, — писал он, — что хирург, заинтересованный в подборе наилучших статистических данных, прекрасно может этого добиться вполне благопристойными методами». В этом вульгарном для Холстеда высказывании отразилось скептическое отношение хирурга к идее проверить успешность своих операций статистическими способами. Он инстинктивно чувствовал, что дошел до предела своего понимания бесформенной, безликой болезни, постоянно ускользающей от скальпеля.

Статья 1907 года стала последним и самым исчерпывающим заявлением Холстеда по поводу рака молочной железы. Он мечтал о новых анатомических просторах, на которых сможет тихо и спокойно оттачивать технику своих блестящих операций, а не дискутировать об измерении и уточнении конечного итога хирургического вмешательства. Так и не овладев в полной мере идеальным врачебным тактом, он вновь отступил в уединенную операционную и огромную, холодную библиотеку своего особняка. Он уже перешел к операциям на других органах — грудной клетке, щитовидной железе, крупных артериях — и продолжал разрабатывать экстраординарные хирургические нововведения. Однако он так и не написал подробного аналитического обзора той величественной и безупречной операции, которую впоследствии назвали его именем.

Первый дебют радикальной мастэктомии в Балтиморе и ее триумфальное шествие по многолюдным хирургическим конференциям национального масштаба разделяли шестнадцать лет. В этот промежуток времени — между 1891 и 1907 годами — поиски исцеления от рака сделали огромный скачок вперед и столь же огромный шаг назад. Холстед безусловно доказал, что при раке молочной железы технически возможны обширные и тщательные операции, которые кардинально уменьшают риск местного рецидива смертельной болезни. Однако особую важность приобрело то, чего Холстед так и не смог доказать. После почти двух десятилетий сбора данных превосходство радикальной хирургии в «излечении» рака — восхваленное и неоднократно проанализированное на многочисленных конференциях — все еще опиралось на шаткую почву. Увеличение масштаба операционного вмешательства не повышало эффективности лечения.

Впрочем, подобная неопределенность не мешала хирургам проводить столь же агрессивные операции. «Радикализм» принял форму психологической одержимости, проник в самые недра онкологической хирургии. Слово «радикальный» стало весьма соблазнительной концептуальной ловушкой. Холстед использовал его в латинском значении «корень», поскольку предполагалось, что такие операции должны вырезать из организма глубоко спрятанные корни рака. Однако «радикальный» означает еще и «агрессивный», «инновационный» и «дерзкий» — и именно это значение оставило след на восприятии

пациентов. Какой больной, столкнувшись с раком, добровольно выберет нерадикальную, то есть консервативную хирургию?

И в самом деле, радикализм стал ключевым понятием не только во взглядах хирургов на проблему рака, но и в их представлениях о себе самих. Один историк пишет: «Не встречая на своем пути ни возражений, ни преград, практика радикальной хирургии быстро закаменела и превратилась в догму». Когда героическая хирургия не оправдала возложенных на нее ожиданий, хирурги попытались снять с себя ответственность за излечение болезни в целом. «Разумеется, правильно проведенная операция по возможности излечит локализованный недуг, и это единственное, за что хирург несет ответственность», — заявил один из последователей Холстеда на конференции в Балтиморе в 1931 году. Иными словами, большее, что может хирург, — это провести технически безупречную операцию, а уж само лечение рака — не его забота.

Это стремление к смелым и агрессивным операциям — «чем радикальнее, тем лучше» — отражало общие тенденции хирургической мысли в начале 1930-х годов. Для лечения рака шейки матки чикагский хирург Александр Бруншвиг изобрел операцию под названием «полное удаление содержимого тазовой полости» — столь утомительную и долгую, что даже самые холстедоподобные хирурги вынуждены были устраивать посреди процедуры перерыв, чтобы передохнуть. Нью-йоркский хирург Джордж Пэк получил прозвище Пэк-Нож (в честь популярной песенки «Мак-Нож»), как будто они с его любимым инструментом слились в единое существо — этакий своеобразный зловещий кентавр.

Возможность исцеления стала задачей для решения в далеком будущем. «Даже в самом широком смысле, — писал в 1929 году один английский хирург, — мера операбельности зависит от ответа на простой вопрос „Возможно ли удалить пораженные ткани?“, а не на вопрос „Излечит ли пациента удаление пораженных тканей?“». Зачастую хирурги считали, что им повезло, если пациенты переживали саму операцию. «Старинная арабская пословица гласит, — написала в результате особенно леденящей душу дискуссии о раке желудка группа хирургов, — тот не хирург, кто не зарезал многих больных. Хирурги, оперирующие рак желудка, должны всегда помнить эту пословицу».

Чтобы прийти к такого вот рода логике — клятве Гиппократа, вывернутой наизнанку, — требуется либо предельное отчаяние, либо предельный оптимизм. В 1930-е годы маятник раковой хирургии раскачивался между двумя этими полюсами. Холстед, Бруншвиг и Пэк настаивали на масштабных операциях, искренне считая, будто тем самым уничтожают жуткие симптомы рака. Однако сторонникам радикальной хирургии не хватало формальных доказательств, и по мере того как они поднимались на уединенные вершины своих убеждений, доказательства и формальные научные испытания значили для них все меньше и меньше. Чем истовее хирурги верили в неотъемлемую пользу своих операций, тем незначительнее становилась идея подвергать эти операции проверке. В замкнутом круге этой зашоренной логики радикальная хирургия добровольно блуждала почти сто лет.

Блеск и очарование радикальной хирургии настолько слепили глаза, что за этим совершенно терялись успехи и достижения в разработке менее агрессивных хирургических методов и приемов лечения рака. Ученики Холстеда взялись за изобретение новых способов удаления раковых тканей. Каждому из них был «назначен» свой орган. Холстед питал такую уверенность в успехе своей героической программы обучения, что не сомневался: его студенты способны сразиться с раком в любой системе органов и выйти из схватки победителями. В 1897 году, столкнувшись в коридорах больницы Хопкинса с молодым хирургическим резидентом Хью Хэмптоном Янгом, Холстед предложил ему возглавить новое отделение оперативной урологии. Янг возразил, что ничего не смыслит в оперативной урологии. «Знаю, что не смыслите, но мы верим, что вы способны научиться!» — отрезал Холстед и зашагал прочь.

Окрыленный доверием Холстеда, Янг с головой ушел в изучение операций для лечения онкологических заболеваний мочеполовой системы — рака простаты, почек и мочевого

пузыря. В 1904 году, взяв в ассистенты самого Холстеда, Янг успешно провел операцию по удалению рака простаты путем вырезания всей предстательной железы. Хотя в традициях Холстеда эта операция получила название «радикальная простатэктомия», по сути она была гораздо консервативнее. Хэмптон не удалял ни мышц, ни лимфатических узлов, ни костей. Он позаимствовал из радикальной хирургии идею удаления всего пораженного органа целиком, однако вовремя остановился и не стал вырезать содержимое всего таза или даже уретру или мочевой пузырь. Модификация этой процедуры до сих пор используется для удаления локализованного рака простаты — и приносит излечение значительной части больных таким раком.

Харви Кушинг, ученик и старший хирургический резидент Холстеда, сосредоточил усилия на мозге. К началу 1900-х годов Кушинг нашел поистине гениальные методы хирургического удаления опухолей мозга, включая знаменитые глиобластомы — опухоли, настолько пронизанные кровеносными сосудами, что в любой миг грозят сильными кровотечениями, — и менингиомы, чехлами обвивающие жизненно важные структуры мозга. Подобно Янгу, Кушинг унаследовал скрупулезную технику Холстеда — «медленное отделение мозга от опухоли, попеременно, немного тут, немного там, оставляя маленькие плоские подушечки из горячей выжатой ваты, чтобы контролировать кровотечение», — но не склонность к радикальной хирургии. И в самом деле, при опухолях мозга радикальная хирургия немыслима: при всем желании в данном случае удалить весь орган нельзя.

В 1933 году в больнице Барнса в Сент-Луисе еще один хирург-новатор, Эвартс Грэхем, провел авангардную операцию по удалению пораженного раком легкого, объединив существующие и применявшиеся ранее методы по удалению легкого при туберкулезе. Грэхем также сохранил дух холстедской хирургии: тщательное удаление пораженного органа целиком и вырезание большого участка вокруг опухоли, чтобы предотвратить местный рецидив. Однако он попытался обойти скрытые на этом пути ловушки. Не поддаваясь искушению вырезать все близлежащие ткани — лимфатические узлы грудной клетки, крупные кровеносные сосуды или соединительно-тканные оболочки вокруг трахеи и пищевода, — он удалил только само легкое, стараясь как можно меньше затрагивать окружающие ткани и органы.

Тем не менее большинство хирургов, завороженных теорией Холстеда и не способных видеть что-либо за ее пределами, сурово осуждали какие бы то ни было попытки нерадикальной хирургии. Хирургическое вмешательство, не ставившее целью начисто вырезать из тела все раковые клетки, презрительно называли «кустарщиной» и «ремесленничеством». Проведение такой «примитивной» операции приравнивали к старому греху «ложной доброты» — греху, который новые поколения хирургов ревностно старались искоренить.

Светящиеся трубки

В рентгене мы обрели исцеление недуга.
«Лос-Анджелес таймс», 6 апреля 1902 г.

Для иллюстрации разрушительной силы рентгеновских лучей давайте вспомним, что почти все первопроходцы в медицинских рентгеновских лабораториях Соединенных Штатов умерли от рака, индуцированного облучением.
«Вашингтон пост», 1945 г.

В конце октября 1895 года, через несколько месяцев, после того как Холстед в Балтиморе явил миру радикальную мастэктомию, Вильгельм Рентген, лектор Вюрцбургского института в Германии, работал с электронной трубкой — вакуумной трубкой, в которой электроны шли от одного электрода к другому, — как вдруг заметил странное явление. Некая светящаяся энергия, сильная и незримая глазом, легко пронизывала слои затемненного

картона и оставляла белое фосфоресцирующее свечение на бариумном экране, случайно оставленном на столе в той же комнате.

Рентген позвал в лабораторию свою жену Анну и поместил ее руку между источником лучей и фотопластинкой. Лучи прошли сквозь руку женщины и оставили на пластинке силуэт костей и металлического обручального кольца — внутренняя анатомия руки предстала на снимке, словно увиденная через магическое стекло. «Я видела свою смерть», — сказала Анна, однако ее муж увидел совсем другое: новую форму излучения, столь мощною, что оно было способно проходить через большинство живых тканей. Рентген назвал эту форму излучения икс-лучами.

Первое время рентгеновские лучи считались побочным излучением, генерируемым электронными трубками. Однако в 1896 году, через несколько месяцев после открытия Рентгена, Анри Беккерель, французский химик, знавший о трудах Рентгена, обнаружил, что определенные природные элементы — например, уран — сами по себе испускают незримые лучи, по свойствам очень похожие на рентгеновские. В Париже друзья Беккереля, молодые ученые Пьер и Мария Кюри, начали прочесывать природный мир в поисках еще более мощного химического источника рентгеновских лучей. Пьер и Мария (тогда еще Склодовская, польская иммигрантка без гроша в кармане, живущая в парижской мансарде) встретились в Сорбонне, их притянуло друг к другу общее увлечение свойствами магнитов. В середине 1880-х годов Пьер Кюри при помощи крошечных кристаллов создал инструмент, который назвал электрометром — для измерения очень малых доз энергии. При помощи этого прибора Мария показала, что даже самую незначительную радиацию, испускаемую урановой рудой, можно измерить количественно. Вооружившись этим новым инструментом для измерения радиоактивности, Мария и Пьер пустились на поиски новых источников рентгеновских лучей. Таким образом, количественные измерения стали двигателем еще одного великого путешествия по миру научных открытий.

В местечке Иоахимсталь (Яхимов), среди лесов и торфяников на территории современной Чешской Республики, в рудниках добывали серебро и урановую руду для лакокрасочной промышленности. В отходах добычи — смоляной урановой обманке — Кюри обнаружили следы нового элемента, гораздо радиоактивнее урана. Супруги начали дистилляцию черного шлама, пытаясь выделить источник радиации в максимально чистом виде. Из нескольких тонн смоляной обманки, четырехсот тонн воды на промывку и сотен ведер дистиллированного шлама они к 1902 году получили примерно одну десятую грамма нового элемента. Металл, занявший место на дальнем конце периодической таблицы элементов, испускал рентгеновские лучи с такой силой, что в темноте светился гипнотически-голубоватым светом, пожирая сам себя. Нестабильный элемент казался странным гибридом вещества и излучения — вещество, превращающееся в излучение. Мари Кюри назвала новый элемент радием, от греческого слова «свет».

Мощность излучения радия выявила еще одно новое и неожиданное свойство рентгеновских лучей: энергия излучения не только проникала сквозь ткани человеческого тела, но и накапливалась в них. Благодаря первому свойству Рентгену удалось сфотографировать руку его жены: лучи прошли сквозь кости и мягкие ткани и оставили на пленке теневое отображение скелета. Для Марии Кюри руки стали мучительным доказательством второго эффекта: после продолжительной работы с урановой обманкой в погоне за чистым источником радиации кожа рук начала сходить почерневшими слоями, словно обуглившись изнутри. Несколько миллиграммов радия в пробирке, хранившейся в нагрудном кармане Пьера, прожгли дыру в плотном твидовом жилете и оставили незаживающий шрам на груди. Фокусник, демонстрировавший на ярмарке «магические трюки» при помощи незащищенного прибора с радием, получил такую дозу радиации, что на губах у несчастного образовались пузыри, щеки ввалились, а ногти выпали. Радиация постепенно добралась и до костного мозга Марии Кюри, вызвав хроническое малокровие.

Биологам потребовалось не одно десятилетие для понимания механизма, лежащего в основе всех этих эффектов, однако сам спектр поврежденных тканей — кожа, губы, кровь,

десны и ногти — давал важное указание: радий атакует ДНК. ДНК — инертная молекула, удивительно устойчивая к большинству химических реакций, поскольку ее задача состоит в сохранении стабильности генетической информации. Однако рентгеновские лучи способны разрушать нити ДНК или создавать токсичные химические вещества, разъедающие эти нити. Клетки отвечают на подобные повреждения тем, что умирают или перестают делиться. Таким образом, рентгеновские лучи выборочно убивают наиболее быстро делящиеся клетки организма, а именно клетки кожи, ногтей, десен и крови.

Это свойство рентгеновских лучей не осталось незамеченным — особенно исследователями рака. В 1896 году, через год после открытия Рентгеном Х-лучей, Эмилю Груббе, двадцатилетнему студенту-медику из Чикаго, пришла в голову вдохновенная мысль использовать рентгеновские лучи для лечения рака. Пылкий, предприимчивый и бесконечно изобретательный Груббе работал на чикагском заводе, производящем вакуумные рентгеновские трубки, и смастерил для своих экспериментов кустарную версию такого прибора. Груббе много раз замечал, что у подвергавшихся облучению рабочих сходили ногти и облезала кожа, да и у самого него от многократных облучений руки опухли и шелушились, — поэтому для него не составило труда распространить логику этой клеточной гибели и на опухоли.

На заводе, располагавшемся на Холстед-стрит (название не имеет никакого отношения к хирургу Холстеду) в Чикаго, 29 марта 1896 года Груббе при помощи самодельной рентгеновской трубки начал облучать Розу Ли, пожилую женщину, страдавшую от рака молочной железы. Ли перенесла мастэктомию, но рак вернулся болезненной опухолью на груди. Эксперимент Груббе был для Розы Ли последней соломинкой, а для исследователя — скорее способом удовлетворить экспериментаторское любопытство, чем надеждой достичь каких-либо клинических успехов. Чтобы предохранить незатронутую опухолью часть груди от излучения, Груббе прикрыл грудь Ли фольгой, выстилавшей ящик с чаем. Сеансы облучения проводились восемнадцать дней кряду, каждый вечер. Лечение оказалось болезненным, однако отчасти успешным. Опухоль на груди у Ли пошла язвами, затвердела и съежилась — первый официально задокументированный локальный результат лечения в истории лучевой терапии. Через несколько месяцев после первоначального лечения у Ли начались головокружение и тошнота. Рак дал метастазы в позвоночник, мозг и печень, и больная вскоре скончалась. Таким образом, Груббе наткнулся на еще одно важное наблюдение: рентгеновские лучи могут использоваться только для лечения местных форм рака, а на уже давших метастазы опухолях не имеют практически никакого эффекта[8].

Вдохновленный первым результатом, пусть даже и временным, Груббе принялся использовать лучевую терапию для лечения других пациентов с местными разновидностями рака. Так возникло новое направление раковой медицины — радиационная онкология. Клиники, лечащие рентгеновскими лучами, появлялись по всей Европе и Америке, точно грибы после дождя. К началу 1900-х годов, меньше чем через десять лет после открытия Рентгена, врачи пребывали в полном экстазе от возможностей излечения рака посредством облучения. «Я верю, что это лечение является абсолютной панацеей для всех форм рака, — заметил один чикагский врач в 1901 году. — Оно дарит нам неограниченные возможности».

После того как в 1902 году супруги Кюри открыли радий, хирурги смогли облучать опухоли тысячекратно более сильными дозами излучения. В лихорадочном восторге они проводили конференции по высокодозному облучению и создавали новые медицинские общества. Радий вплавляли в золотую проволоку и вшивали непосредственно в опухоли, чтобы обеспечить еще более высокий уровень местного облучения. Хирурги помещали в опухоли брюшной полости специальные радоновые гранулы. К 1930–1940-м годам в США образовался избыток радия, его начали продавать населению, размещая рекламу на задних страницах журналов. Параллельно развивались технологии производства лучевых трубок: к

[8] Участки метастаз иногда удается лечить лучевой терапией, хотя и с весьма ограниченным успехом.

середине 1950-х годов эти трубки были способны обрушивать на раковые ткани испепеляющие дозы облучения.

Лучевая терапия катапультировала раковую медицину в ее атомную эру — эру, до предела насыщенную не только надеждами, но и опасностями. Соответственно и словарь эпохи — со всеми ее образами и метафорами — отражал могущественную символику атомной энергии, нацеленной на борьбу с раком. Встречались и «циклотроны», и «высоковольтные лучи», и «линейные ускорители», и «нейтронные пучки». Пациентам рекомендовали представлять себе лучевую терапию как «миллионы крохотных снарядов». В другом отчете о процедуре облучения слышатся напряжение и ужас отчета о космическом путешествии: «Пациент уложен на носилки в кислородной камере. Команда из шести докторов, медсестер и техников хлопочет над камерой, а радиолог тем временем выставляет бетатрон в исходное положение. Наглухо захлопнув крышку люка в конце камеры, лаборанты пускают внутрь кислород. Через пятнадцать минут при полном давлении… радиолог включает бетатрон и стреляет лучами по опухоли. После процедуры больному производят декомпрессию, как подводникам, и увозят в послеоперационную палату».

Пациентов, которых запихивали в камеры и запирали на засовы, держали под прицельным взглядом мониторов и помещали под давление, подвергали воздействию избытка кислорода и процедуре декомпрессии, а потом отправляли в послеоперационные палаты, — эти самые больные воспринимали агрессивную лучевую терапию, будто незримое благословение.

Для некоторых разновидностей рака она и впрямь стала благословением. Как и хирургия, облучение было крайне эффективно для уничтожения местных опухолей. Под воздействием рентгеновских лучей опухоли молочной железы исчезали, бугры лимфом таяли, точно снег. Пациентка с опухолью головного мозга вышла из годичной комы и как ни в чем не бывало смотрела телевизор в больничной палате.

Впрочем, так же как и хирургия, лучевая терапия столкнулась с внутренними, встроенными ограничениями. Эмиль Груббе обнаружил первые из них в самых ранних экспериментах: поскольку рентгеновские лучи можно было направить лишь на одно определенное место, облучение не годилось для борьбы с раком, давшим метастазы[9]. Увеличение дозы энергии облучения вдвое или вчетверо не делало излечение успешнее. Напротив, радиация действовала без разбора, так что после доз, превышающих порог выносимости, пациенты выходили с ужасными шрамами, ослепшие и облысевшие.

Второе ограничение оказалось куда более вероломным: радиация сама по себе вызывала рак. Тот самый эффект рентгеновских лучей, что убивал быстроделящиеся клетки — путем повреждения ДНК, — приводил и к образованию генетических мутаций, порождающих рак. В 1910 году, вскоре после того как Кюри открыли радий, нью-джерсийская компания «Ю-Эс радиум корпорейшн» начала примешивать радий к краске. Продукт, светившийся в темноте зеленовато-белым светом, получил торговое наименование «Андарк». Хотя и сознавая многие опасные эффекты радия, «Ю-Эс радиум корпорейшн» использовала «Андарк» для изготовления циферблатов, широко рекламируя часы, которые светятся в темноте. Рисование циферблатов требовало точности и мастерства, и занимались этим обычно юные девушки с проворными и ловкими руками. Их не предупреждали ни о каких предосторожностях, и, работая, они частенько облизывали кончик кисточки, чтобы буквы и цифры выходили почетче.

Скоро эти работницы начали жаловаться на боль в челюстях, утомляемость, проблемы с зубами и кожей. В конце 1920-х годов медицинские исследования показали, что у таких больных некротизированы кости челюсти, языки опалены облучением, а у многих развилась хроническая анемия — признак острого повреждения костного мозга. Поднесенные к

---

[9] В раде случаев радиацию можно использовать для контроля или паллиативного лечения опухолей, давших метастазы, однако в таких ситуациях, как правило, рак неизлечим.

пациенткам счетчики радиоактивности едва не зашкаливало. В последующие десятилетия у работниц, подверженных действию радия, возникли дюжины опухолей — саркомы и лейкомы, рак костной ткани, опухоли языка, шеи и челюсти. В 1927 году пять пострадавших — пресса окрестила их «радиевыми девушками» — подали в суд на «Ю-Эс радиум корпорейшн». Все пять страдали от острых последствий токсичности радия — некроза челюстей, кожи и зубов, — хотя рака у них не обнаружили. Через год суд вынес постановление выплатить каждой из них по десять тысяч долларов, а также ежегодно выплачивать по шестьсот долларов на покрытие расходов на жизнь и лекарства. Однако «компенсации» выплачивать почти не пришлось: «радиевые девушки», от слабости неспособные поднять руку, давая присягу в суде, скончались от лейкемии или иных форм рака вскоре после принятия решения по их делу.

Мария Кюри умерла от лейкемии в июле 1934 года. Эмиль Груббе, подвергшийся меньшим дозам рентгеновского излучения, также стал жертвой смертоносного воздействия хронического облучения. К середине 1940-х годов ему один за другим ампутировали пальцы, удаляя кости, пораженные некрозом и гангреной, а лицо его покрывали многочисленные шрамы — последствия операций по удалению вызванных радиацией опухолей и предраковых бородавок. Он скончался в 1960 году в Чикаго в возрасте восьмидесяти пяти лет, сраженный распространившимися по его телу разнообразными формами рака.

Столь сложные взаимосвязи между радиацией и раком — излечение в одних случаях, провокация рака в других — приглушили первоначальный энтузиазм ученых. Радиация могла служить мощным невидимым скальпелем — но не более чем скальпелем. А в битве против рака скальпель, каким бы точным ни был и как бы глубоко ни проникал, все же способен дойти лишь до определенных пределов. Требовалась более избирательная терапия, особенно для нелокализованных типов рака.

В 1932 году Уилли Мейера, нью-йоркского хирурга, одновременно с Холстедом разработавшего радикальную мастэктомию, попросили выступить с обращением на ежегодной встрече Американской хирургической ассоциации. Мейер не мог сделать этого сам, поскольку был серьезно болен и прикован к постели, однако передал на встречу короткую речь — всего из шести абзацев. Через шесть недель после смерти Мейера, 31 мая, эту речь зачитали вслух перед полным залом. В ней содержалось недвусмысленное признание: раковая медицина достигла логического предела, ей нужно какое-то новое направление. «Мы считаем, что если бы к операционным достижениям всякий раз добавлялось бы эффективное и системное послеоперационное лечение, — писал Мейер, — то после должным образом проведенной радикальной операции у большинства пациентов не случалось бы рецидивов».

Мейер распознал очень важный принцип развития рака: даже если недуг начинается в виде местной опухоли, он неизменно поджидает случая вырваться из заточения. К тому времени как пациент обращается к доктору, болезнь успевает распространиться, выйти за пределы хирургического контроля, разлиться по всему телу подобно черной желчи, которую ярко живописал Гален две тысячи лет назад.

Приходится признать, что афористичные заявления Галена случайно оказались справедливыми, подобно рассуждениям Демокрита о строении атома или размышлениям Эразма Роттердамского о теории Большого взрыва за много веков до открытия галактик. Конечно, Гален ошибался касательно подлинной природы рака. В организме нет никакой черной желчи, которая, накапливаясь и бурля от переизбытка, прорывается наружу опухолями. Однако, сам того не зная, Гален своей туманной и примитивной метафорой уловил суть рака. Рак часто является гуморальным недугом, болезнью телесных жидкостей. Крадущийся, пребывающий в постоянном движении, он способен пробираться по незримым каналам от одного органа к другому. Это и в самом деле «системное заболевание» — как и постановил когда-то Гален.

Красители и целители

Люди, не сведущие в химии и медицине, вероятно, просто не представляют, до чего же сложна проблема лечения рака. Это почти так же трудно — не совсем, но почти, — как найти вещество, которое, скажем, будет растворять левое ухо, а правое оставлять в целости и сохранности. Различие меж раковой клеткой и ее нормальным предшественником примерно столь же невелико.

Уильям Воглом

Жизнь — это химическая случайность.

Пауль Эрлих, будучи школьником, 1870 г.

Системное заболевание требует системного же лечения — но какая системная терапия способна исцелить рак? Может ли лекарство, подобно микроскопическому хирургу, провести идеальную фармакологическую мастэктомию — удалить раковые клетки, но при этом пощадить нормальные ткани? Не только Уилли Мейер, но и поколения врачей до него грезили о таком волшебном средстве. Однако способен ли лекарственный препарат пройтись по всему телу, специфически атакуя лишь пораженный орган?

Термин «специфичность» тут относится к способности лекарства отличать цель, против которой оно направлено, от самого хозяина. Убить рак в пробирке — не такая уж и сложная задача: химический мир полон всевозможных сильных ядов, которые даже в малой дозе расправляются с раковой клеткой за считанные минуты. Проблема состоит в том, чтобы найти яд, действующий избирательно, — средство, которое убивает рак, не уничтожая при этом пациента. Неспецифическая системная терапия — все равно что оружие массового уничтожения. Мейер осознавал, что антираковый препарат станет полезным лекарством только в том случае, если яд будет действовать как фантастически ловкий скальпель — достаточно острый, чтобы убить рак, и достаточно избирательный, чтобы не трогать самого пациента.

Охоту за таким специфическим системным ядом для рака спровоцировали поиски совершенно другого химического вещества. История начинается с колониализма и его главной добычи: хлопка. В середине 1850-х годов в английские порты поступало огромное количество хлопка из Индии и Египта, и производство текстиля в Англии стало необыкновенно прибыльным делом. Новая индустрия развивалась и процветала, поддерживая широкий спектр вспомогательных отраслей промышленности. В индустриальном районе центральных графств, протянувшемся через Глазго, Ланкашир и Манчестер, выросла огромная сеть фабрик. Экспорт текстильных товаров сделался доминирующей отраслью британской экономики. За промежуток с 1851 по 1857 год экспорт набивных тканей вырос более чем в четыре раза — с шести до двадцати семи миллионов рулонов ткани в год. В 1784 году хлопчатобумажные товары составляли всего шесть процентов общего британского экспорта, а к 1850 году эта цифра подскочила до пятидесяти процентов.

Хлопчатобумажный бум вызвал бум в красильной промышленности, однако две эти промышленности — ткань и краска — в технологическом отношении удивительно не соответствовали друг другу. В отличие от производства ткани ее окраска была все еще доиндустриальным занятием. Красители для ткани выделялись из скоропортящихся растительных источников — ржаво-красный кармин из привозимого из Турции сушеного корня марены, темно-синий индиго из индигоноски — с применением устаревших процессов, требовавших терпения, опыта и постоянного присмотра. Окраска набивных тканей такими красителями (например, при производстве популярных расцветок ситца) была еще сложнее и многоступенчатее — для нее применялись специальные загустители, протравы и растворители. На весь цикл окраски уходило несколько недель. Текстильной промышленности требовались профессиональные химики, которые бы растворяли

отбеливатели и очистители, присматривали за выделением красителей и искали способы ускорить процесс и повысить стойкость окраски ткани. В Лондоне спешно возникали учреждения и институты, посвященные новой дисциплине, названной практической химией и сосредоточенной на синтезе соединений для окраски текстиля.

В 1856 году Уильям Перкин, восемнадцатилетний студент одного из таких институтов, наткнулся на решение, ставшее Святым Граалем этой промышленности: недорогой химический краситель, получаемый из подручных материалов. В импровизированной однокомнатной лаборатории у себя в квартирке в лондонском Ист-Энде («половина длинной комнатушки с рабочим столом и несколькими полками для бутылок») Перкин кипятил азотную кислоту и бензол в утащенных с работы колбах — и в результате неожиданной реакции получил странный осадок. В сосудах образовалось какое-то вещество фиалкового цвета. В эпоху одержимости крашением тканей любое цветное вещество рассматривалось как потенциальный краситель — и, наскоро макнув в колбу кусочек хлопчатобумажной ткани, Перкин убедился: новое вещество годится на эту роль. Более того, краска не подтекала и не выцветала. Перкин назвал ее «анилиновый фиолетовый».

Открытие Перкина оказалось благословением для текстильной промышленности. Анилиновый фиолетовый был дешев и стоек — несравненно проще в изготовлении и хранении, чем растительные красители. Перкин вскоре обнаружил, что исходные компоненты могли служить молекулярной основой и для иных красителей — химическим скелетом, на который привешивались разные боковые цепочки, тем самым образуя широкий спектр ярких красок. К середине 1860-х годов текстильные фабрики Европы затопило огромное количество новых синтетических красителей разнообразных оттенков сиреневого, синего, пурпурного, аквамаринового, красного и фиолетового. В 1857 году Перкину, которому едва исполнилось девятнадцать лет, присвоили полноправное членство в Лондонском химическом обществе.

Анилиновый фиолетовый синтезировали в Англии, однако изготовление искусственных красителей достигло зенита не там, а в Германии. В конце 1850-х годов Германия, страна стремительно развивающейся промышленности, мечтала потягаться за первенство на текстильных рынках как Европы, так и Америки. Однако в отличие от Англии у Германии практически не имелось доступа к натуральным красителям: к тому времени как эта держава вступила в борьбу за обладание колониями, мир уже раскроили на множество мелких кусочков и делить было нечего. Поэтому немецкие промышленники рьяно бросили силы на развитие искусственных красителей, надеясь укрепить свои позиции в этой ранее недоступной для них отрасли индустрии.

В Англии изготовление красителей быстро превратилось в сложный и хорошо развитый химический бизнес. В Германии же синтетическая химия — подстрекаемая текстильной промышленностью, обласканная государственными субсидиями и подпираемая могучим экономическим ростом страны — претерпела еще более колоссальный рост. В 1883 году количество произведенного в Германии ализарина, ярко-красного искусственного красителя, цветом имитирующего природный кармин, достигло двенадцати тысяч тонн, многократно превзойдя количество красителей, изготовленных на фабрике Перкина в Лондоне. Немецкие химики наперебой пытались производить красители ярче, стойче и дешевле — и пробивали для них дорогу на текстильные фабрики Европы. К середине 1880-х годов Германия стала чемпионом гонки производства химических красителей — предшественницей куда более мрачной гонки вооружений — и стала «красильной бадьей» Европы.

Изначально немецкие химики, занимавшиеся синтетическими веществами, существовали в тени красильной промышленности. Однако, окрыленные успехом, они начали синтезировать не только красители и закрепители, но целую вселенную новых молекул: фенолы, спирты, бромиды, алкалоиды, ализарины и амиды — молекул, которых не существовало в природе. К концу 1870-х годов они создали столько новых веществ, что уже и сами не знали, где их применять. «Практическая химия» превратилась в свое карикатурное

воплощение и отчаянно пыталась найти практическое применение изобретенным веществам.

Раннее взаимодействие между синтетической химией и медициной в общем и целом сводилось к глубокому разочарованию. Гидеон Гарвей, врач, живший в семнадцатом веке, однажды назвал химиков «самыми бесстыжими, невежественными, напыщенными, жирными и тщеславными людьми на свете». Взаимное презрение и вражда между двумя этими дисциплинами сохранялись не одну сотню лет. В 1849 году Август Гофман, учитель Уильяма Перкина в Королевском колледже, мрачно признавал пропасть между медициной и химией: «Ни одно из этих веществ до сих пор так и не нашло какого-либо применения в жизни. Нам не удается использовать их… для исцеления недугов».

Впрочем, Гофман догадывался, что граница между синтетическим и природным рано или поздно исчезнет. В 1828 году берлинский ученый по имени Фридрих Вёлер вызвал целую метафизическую бурю в науке, когда в результате выпаривания цианата аммония, простой неорганической соли, получил мочевину, химическое вещество, вырабатываемое почками. Эксперимент Вёлера — внешне совсем непритязательный — имел огромное значение для науки. Мочевина считалась «природным» веществом — но ее предшественником оказалась простая неорганическая соль. Тот факт, что вырабатываемое живым организмом соединение можно запросто создать в колбе, грозил уничтожить существующие представления о живых организмах: на протяжении многих веков считалось, что химия жизни наделена мистическими свойствами, жизненной силой, которую невозможно воссоздать в лаборатории. Эта теория носила название «витализм», и эксперимент Вёлера ее опроверг, доказав, что органические и неорганические вещества взаимосвязаны. По сути, биология — тоже химия: возможно, даже человеческое тело — не более чем сосуд бурно реагирующих между собой химических веществ, этакая пробирка с ногами, руками, глазами, мозгом и душой.

Со смертью витализма эта логика неминуемо должна была распространиться и на медицину. Если в лаборатории можно синтезировать химические вещества, характерные для живых существ, то будут ли такие вещества работать в живых системах? Если биология и химия тесно сплетены меж собой, то способна ли молекула, полученная из колбы, влиять на внутреннюю работу биологического организма?

Вёлер, врач по образованию, вместе с учениками и соратниками попытался перейти из мира химии в мир медицины. Однако синтезированные ими вещества были слишком примитивными, а для вмешательства в живые клетки требовались куда более сложные молекулы.

И все же такие многофункциональные химические соединения уже существовали: лаборатории красильных фабрик во Франкфурте буквально ломились от них. Чтобы построить желанный мост между биологией и химией, Вёлеру только и надо было, что предпринять однодневную поездку из своей геттингенской лаборатории во Франкфурт. К сожалению, ни сам Вёлер, ни его студенты так и не сделали этот последний необходимый шаг. Широчайшая линейка молекул, без дела хранившихся на полках химических лабораторий текстильной промышленности, с тем же успехом могла располагаться на другом континенте.

Только через пятьдесят лет со времен эксперимента Вёлера продукты красильной индустрии наконец физически соприкоснулись с живыми клетками. В 1878 году в Лейпциге двадцатичетырехлетний студент-медик Пауль Эрлих, ища себе тему для работы, предложил использовать текстильные красители — анилин и его разноцветные производные — для окраски животных тканей. Эрлих надеялся, что в самом лучшем случае красители помогут детальнее рассмотреть ткани под микроскопом. Но, к своему изумлению, обнаружил, что эти красители красят отнюдь не все подряд и без разбора. Производные анилина окрашивали лишь определенные части клетки, обрисовывая одни структуры и не затрагивая остальных. Складывалось впечатление, что они способны различать внутриклеточные химические

вещества — связываться с одними и не связываться с другими.

Эта молекулярная специфичность, столь ярко выраженная в реакции между красителем и клеткой, не давала Эрлиху покоя. В 1882 году, работая с Робертом Кохом, он обнаружил еще одну современную химическую краску, на этот раз для микобактерий — микроорганизмов, которые, как установил Кох, вызывают туберкулез. Через несколько лет Эрлих открыл, что если инъецировать животным определенные токсины, то у них образуются антитоксины, связывающие и нейтрализующие эти яды с удивительной избирательностью (впоследствии эти антитоксины получили название антител). Он выделил из лошадиной крови сильнодействующую сыворотку против дифтерийного токсина, а затем перебрался в Институт разработки и контроля сывороток в Штеглице, где наладил промышленное производство этой сыворотки, после чего основал во Франкфурте собственную лабораторию.

Однако чем шире Эрлих исследовал биологический мир, тем чаще возвращался к изначальной своей идее. Биологическая вселенная полна молекул, избирающих себе партнеров, — совсем как хороший замок, который открывается только определенным ключом: токсины неразделимо связываются с антитоксинами, красители обрисовывают только определенные части клетки, химические краски ловко выделяют из смеси микробов только один класс микроорганизмов. Если биология, рассудил Эрлих, — всего лишь изощренная игра химических соединений в «найди пару», то вдруг какое-либо химическое вещество способно отличать бактериальные клетки от животных и убивать болезнетворные микроорганизмы, не причиняя вреда больному?

Однажды вечером, возвращаясь с конференции в набитом вагоне ночного поезда из Берлина во Франкфурт, Эрлих живо описал свою идею двум коллегам по науке. «Мне пришло в голову, что… возможно найти искусственные соединения, которые бы могли по-настоящему и избирательно лечить от тех или иных недугов, а не просто приносили бы временное облегчение для того или иного симптома… Такие лечащие средства — *a priori* — должны уничтожать болезнетворных микробов непосредственным образом, не „действуя на расстоянии“, а лишь когда химическое вещество прикрепляется к паразиту. Паразитов можно убить только в том случае, когда препарат имеет с ними определенное сродство, специфичное соответствие».

К тому времени остальные пассажиры уже подремывали или вовсю клевали носом. Однако этот мимолетный разговор в вагоне содержал в себе одну из важнейших медицинских идей в ее чистом, первичном виде. Концепция химиотерапии, использования специфических химических веществ для лечения больного организма, родилась среди ночи.

* * *

Эрлих принялся искать свои «лечащие средства» в знакомом источнике: сокровищнице красильной химической промышленности, сыгравшей огромную роль в его юношеских биологических экспериментах. Лаборатория Эрлиха находилась поблизости от процветающих красильных цехов Франкфурта — Франкфуртской анилиновой фабрики и фирмы «Леопольд Каселла и К°», — и ему не составляло труда достать химические красители и их производные: всего-то и надо было прогуляться через долину. Теперь, когда Эрлиху стали доступны тысячи соединений, он затеял серию экспериментов, чтобы проверить биологический эффект этих веществ на животных.

Начал он с поисков антимикробных препаратов отчасти потому, что уже знал о способности химических красителей связываться с микробными клетками. Он заражал мышей и кроликов *Trypanosoma brucei,* паразитом, вызывающим смертельную сонную болезнь, а потом колол животным различные химические вещества, стараясь определить, способна ли какая-либо из них остановить инфекцию. Испытав несколько сотен препаратов, Эрлих с сотрудниками получили первый антибиотик: производную ярко-рубинового красителя. Эрлих назвал ее «трипановый красный». Это название — болезнь плюс краска —

вместило в себя почти век истории медицины.

Вдохновленный этим открытием Эрлих разразился залпом химических экспериментов. Перед ним открылась целая вселенная биологической химии: молекулы с уникальными свойствами, космос, живущий по своим собственным законам. Одни компоненты, попав в кровь, превращались из инертных предшественников в активные вещества, другие, напротив, из активно действующих лекарств становились совершенно бездействующими соединениями. Некоторые выводились с мочой, другие откладывались в желчи или же распадались на части уже в крови. Какая-нибудь молекула сохранялась в организме животного в неизменном виде на протяжении многих дней, а ее химический собрат, отличающийся всего на несколько атомов, исчезал из тела за считанные минуты.

19 апреля 1910 года в переполненном зале конгресса по внутренним болезням в Висбадене Эрлих объявил, что открыл еще одну молекулу со «специфическим сродством» и ее значение трудно будет переоценить. Новое лекарство, загадочно названное «препарат 606», активно действовало против микроба *Treponema pallidum* , возбудителя сифилиса. В эпоху Эрлиха сифилис, «тайный недуг» Европы восемнадцатого века, был любимцем бульварных газет. Лекарство от сифилиса мгновенно стало сенсацией — и Эрлих к этому подготовился. Препарат 606, втайне испытанный на пациентах в больничных палатах Санкт-Петербурга и повторно проверенный на нейросифилитиках в магдебургской больнице, показал поразительные результаты. Компания «Хёхст кемикал воркс» выстроила огромную фабрику, где готовилась производить препарат в коммерческом масштабе.

Успешное применение трипанового красного и препарата 606 — впоследствии названного «салварсаном», от слова *«salvation»,* «спасение», — доказало, что болезни можно рассматривать как неисправные замки, ждущие, чтобы к ним подобрали правильные молекулярные ключи. Недуги, ставшие теперь потенциально излечимыми, словно бы сами выстраивались в очередь. Эрлих окрестил свои лекарства «волшебными пулями» — «пулями» из-за их способности убивать, а «волшебными» из-за высокой специфичности. Эта фраза, насыщенная древними алхимическими оттенками смысла, еще не раз прозвучит в будущем онкологии.

Волшебные пули Эрлиха не попадали лишь в одну мишень: в раковые заболевания. Сифилис и сонная болезнь — недуги, вызываемые микробами. Эрлих медленно подбирался к своей главной и высшей цели: злокачественным человеческим клеткам. Между 1904 и 1908 годами он опробовал несколько хитроумных способов отыскать лекарство от рака среди огромного арсенала химических соединений. Он испытал амиды, анилины, производные сульфамидов, мышь-яки, бромиды и спирты. Ничто не срабатывало. Эрлих обнаружил: все, что является ядом для раковых клеток, неизбежно убивает и клетки нормальные. Разочарованный, он выдумывал новые, все более фантастические стратегии. Пытался уморить клетки саркомы голодом, перекрыв к ним доступ метаболитов, или же вызвать их гибель, используя «молекулы-ловушки» (на полвека предвосхитив антифолатные производные Суббарао). Однако поиски абсолютного избирательного антиракового средства оказались бесплодны. Фармакологические, однако совсем не волшебные пули действовали либо слишком неизбирательно, либо недостаточно сильно.

В 1908 году, вскоре после того как Эрлих получил Нобелевскую премию за открытие принципа специфического сродства, германский кайзер Вильгельм пригласил его к себе во дворец на личную аудиенцию — для консультации. Кайзер, известный ипохондрик, страдающий от множества настоящих и воображаемых недугов, надеялся выяснить, существует ли лекарство от рака.

Эрлих отвечал уклончиво. Раковая клетка, объяснил он, принципиально отличается от бактериальной клетки. Специфическое сродство, как ни парадоксально звучит, основывается вовсе не на «сродстве», а на полной его противоположности — на различии. Химические средства Эрлиха так безошибочно выбирают бактерии потому, что бактериальные белки радикальным образом отличаются от человеческих. Однако при раке именно сходство

раковой клетки с нормальными клетками и не позволяет лекарствам действовать избирательно.

Эрлих продолжал в том же ключе, практически размышляя вслух. Он все ходил вокруг да около глобального вывода, зачатка новой идеи: чтобы нацелиться на аномальную клетку, надо сперва разгадать биологию нормальной. И так, через несколько десятилетий после своих первых опытов с анилином, он вновь вернулся к проблеме специфичности: биологическим кодам, скрытым в каждой живой клетке.

Кайзер, потеряв нить рассуждений Эрлиха, а заодно и интерес к этому безрадостному хождению по кругу, прервал аудиенцию.

В 1915 году Эрлих заболел туберкулезом, заразившись им еще в период работы в лаборатории Коха. Он отправился в Бад-Гомбург — в лечебницу, знаменитую целительными солевыми ваннами. Из своей комнаты, выходящей окнами на простирающиеся далеко внизу равнины, он с горечью наблюдал, как Германию охватывает пожар Первой мировой войны. Красильные фабрики — в том числе «Байер» и «Хёхст», — некогда поставлявшие ему лекарственные препараты, теперь производили препараты, которые стали предшественниками химического оружия. Одно из этих отравляющих веществ — бесцветная, вызывающая волдыри жидкость, получаемая при реакции раствора тиодигликоля (промежуточного продукта при изготовлении красителей) с кипящей соляной кислотой, — издавало особый резкий запах, напоминающий запах горчицы, жженого чеснока или горелого хрена. Этот газ получил название «горчичного».

Туманной ночью 12 июля 1917 года, через два года после смерти Эрлиха, на позиции британских войск, расположенные близ маленького бельгийского городка Ипр, обрушился град артиллерийских снарядов, помеченных желтыми крестами. Содержавшаяся в снарядах жидкость быстро испарялась, образуя, по описаниям одного солдата, «густое желто-зеленое облако», быстро расплывавшееся в холодном ночном воздухе. Бойцы, спящие в бараках и окопах, просыпались от едкой вони, которую немногие выжившие с ужасом вспоминали долгие годы спустя — удушливый запах хрена, ползущий над меловыми полями. Через несколько секунд поднялась паника, солдаты носились в поисках укрытия, кашляя и чихая, вслепую ползли по грязи среди мертвецов. Горчичный газ проникал сквозь кожу и резину, просачивался через плотные слои ткани. Он ядовитым облаком висел над полем битвы еще много дней, так что трупы пропахли горчицей. В ту ночь горчичный газ убил две тысячи человек. За год к ним прибавились сотни тысяч жертв.

Сильные и мгновенные последствия действия азотистого иприта — поражение дыхательных путей, ожоги, волдыри, слепота — были столь чудовищны и многочисленны, что за всем этим врачи совершенно проглядели отложенное, долгосрочное его воздействие. В 1919 году американские патологоанатомы Эдуард и Хелен Крумбхаар исследовали последствия воздействия иприта у горстки пациентов, которым посчастливилось пережить газовую атаку. В результате этих исследований обнаружилась неизвестная ранее патология костного мозга. Нормальные кроветворные клетки словно бы иссохли — костный мозг пациентов был столь же иссушен и выжжен, как само поле битвы. У больных развилась анемия, им требовались частые, иногда ежемесячные переливания крови. Пациенты легко становились жертвами всевозможных инфекций, а количество белых кровяных телец было гораздо ниже нормы.

В мире, менее озабоченном прочими ужасами, эти новости вызвали бы сенсацию среди онкологов. Оказывается, несмотря на всю свою высокотоксичность, иприт избирательно поражал костный мозг, уничтожая в нем только определенную популяцию клеток, — то есть обладал специфическим сродством. Однако в 1919 году Европа тонула в ужасающих новостях, и это известие ничем не выделялось на общем фоне. Крумбхаары опубликовали статью о своем наблюдении в каком-то второсортном медицинском журнале, и в военной горячке о ней быстро забыли.

Химики военного времени вернулись в лаборатории, чтобы изобретать новые

отравляющие вещества для новых битв, а наследники Эрлиха отправились искать его специфические препараты в иных местах. Они высматривали волшебную пулю, способную избавить организм от рака, а не отравляющий газ, оставляющий жертвы в полумертвом состоянии, слепыми, обожженными и анемичными. Мысль, что желанная пуля в конце концов появится именно из этого химического оружия, показалась бы им извращением самой идеи специфического сродства, уродливым искажением мечты Эрлиха.

Отравленная атмосфера

Что, если не подействует питье?..
Что, если это яд?..

В. Шекспир. Ромео и Джульетта

Мы так отравим атмосферу в первом акте, что ни одному приличному человеку не захочется досматривать пьесу до конца.
Джеймс Уотсон о химиотерапии, 1977 г.

Еще в шестнадцатом веке знаменитый врач Парацельс как-то сказал, что любое лекарство, в сущности, — замаскированный яд. Раковая химиотерапия, обуреваемая яростным желанием изничтожить раковые клетки, выросла из обратной логики: каждый яд может оказаться замаскированным лекарством.

Четверть века спустя после газовой атаки на Ипр, 2 декабря 1933 года эскадрилья самолетов Люфтваффе совершила налет на группу американских кораблей в гавани близ южноитальянского городка Бари и обрушила на них град снарядов. В считанные минуты корабли охватило пламя. В трюме транспортного судна «Джон Харви» хранилось семьдесят тонн горчичного газа, однако команда корабля не знала, что за груз находится на борту. Когда «Джон Харви» взорвался, то же произошло и с его ядовитым грузом. Фактически союзники бомбардировали сами себя.

Налет немцев увенчался неожиданным и ужасающим успехом. Рыбаки и жители окрестностей Бари жаловались на долетающий с моря неприятный запах жженого чеснока и хрена. Из воды вытаскивали молодых американских моряков, перемазанных чем-то маслянистым, обезумевших от боли и ужаса, с распухшими глазами. Их поили чаем и закутывали в одеяла — тем самым усиливая воздействие ядовитого вещества на тело. Из шестисот семнадцати спасенных восемьдесят три умерли в первую же неделю. Газ стремительно распространялся по заливу, оставляя за собой гибельный шлейф. В последующие месяцы от отравления скончалось около тысячи человек.

«Инцидент в Бари», как его окрестили средства массовой информации, нанес огромный удар по политическому реноме союзников. Пострадавших военнослужащих быстро перевезли в Штаты, а на место происшествия тайно хлынул поток медицинских экспертов, чтобы провести вскрытие погибших гражданских лиц. Вскрытия подтвердили то же самое, что когда-то отметили Крумбхаары: у мужчин и женщин, переживших саму бомбежку, но скончавшихся от последствий отравления, практически отсутствовали лейкоциты в крови, а костный мозг оказался иссушен и истощен. Газ специфически поражал клетки костного мозга — гротескной молекулярной пародией лекарственных препаратов Эрлиха.

Инцидент в Бари подстегнул лихорадочные попытки исследовать природу военных газов и их воздействия на солдат. Для этого было создано специальное секретное подразделение под названием «Химическая часть», входящее в Управление научных исследований и разработок — правительственного органа, действующего на нужды военного времени. Правительство в срочном порядке заключало контракты на исследование различных токсичных компонентов с научно-исследовательскими институтами и лабораториями ГИТА. Азотистый иприт достался Луису Гудману и Альфреду Гилману из

Йельского университета.

Гудмана и Гилмана не интересовали «кожно-нарывные» свойства горчичного газа — его способность обжигать кожу и слизистые оболочки. Их заворожил эффект Крумбхааров — способность газа уничтожать лейкоциты. А нельзя ли воспользоваться этим эффектом — или каким-нибудь его более чахлым собратом — для того, чтобы контролируемо, в больничных условиях, крохотными, тщательно отмеренными дозами выбирать злокачественные клетки крови?

Для проверки этой концепции Гилман и Гудман начали исследования на животных. Выяснилось, что если вводить кроликам и мышам иприт внутривенно, он вызывает почти полное исчезновение нормальных лейкоцитов крови и костного мозга, не производя притом никаких неприятных кожно-нарывных последствий — то есть эти фармакологические эффекты не связаны между собой. Ободренные Гилман и Гудман перешли к исследованиям на людях, сосредоточившись на лимфомах — раках лимфатических желез. В 1942 году они убедили торакального хирурга Густава Линдскога испробовать на страдающем от лимфомы сорокавосьмилетнем нью-йоркском ювелире десять последовательных доз иприта внутривенно. Это был всего лишь единичный эксперимент — однако он сработал. У людей, как и у мышей, лекарство вызывало чудодейственную ремиссию. Распухшие железы исчезли. Врачи описали этот феномен как неведомое «размягчение» рака — будто неожиданно растаял жесткий раковый панцирь, столь образно описанный Галеном почти две тысячи лет назад.

Однако за ремиссиями неизбежно следовали рецидивы. Размягчившиеся опухоли снова отвердевали и появлялись на прежнем месте — точно так же, как фарберовские лейкемии, на время исчезнув, возвращались с новой яростью. Во время войны Гудмана и Гилмана связывали соображения секретности, но в 1946 году они опубликовали свои наблюдения за несколько месяцев до появления в прессе статьи Фарбера об антифолатах.

* * *

Всего в нескольких сотнях миль от Йеля, в нью-йоркских лабораториях компании «Берроуз Уэлком», биохимик Джордж Хитчингс также обратился к методу Эрлиха в попытке найти молекулы, обладающие специфическим сродством к раковым клеткам. Вдохновленный антифолатами Йеллы Суббарао, Хитчингс сосредоточился на синтезе обманных молекул, убивающих клетки, с которыми связываются. Первыми его мишенями стали предшественники ДНК и РНК. Академическая общественность презрительно восприняла подход Хитчингса, окрестив его «рыбалкой наугад». «Ученые из академических кругов избегали подобных затей, — вспоминал один из коллег Хитчингса. — Они утверждали, что любые попытки химиотерапии преждевременны в отсутствие базовых знаний о биохимии, физиологии и фармакологии. По правде говоря, после трудов Эрлиха к этой области медицины никто не притрагивался в течение тридцати пяти лет».

К 1944 году рыбалке Хитчингса еще только предстояло принести хотя бы одну химическую рыбку. Чашки Петри с бактериальными посевами громоздились вокруг него, точно кадки в заплесневелом, пришедшем в запустение саду — без малейшего намека на вожделенное лекарство. Доверившись интуиции, он нанял молодую помощницу по имени Гертруда Элайон, чье будущее казалось еще более неопределенным, чем будущее самого Хитчингса. Дочь литовского иммигранта, от рождения наделенная острым умом ученого, жаждой знания и интересом к химии, в 1941 году Элайон получила степень магистра по химии в Нью-Йоркском университете, днем преподавая химию старшеклассникам, а научной работой для диплома занимаясь ночью и по выходным. Несмотря на весь свой талант, энтузиазм и образование, она так и не смогла найти работу в академической лаборатории. Разочарованная постоянными отказами, Труди Элайон устроилась контролером качества в супермаркет и работала в пищевой лаборатории, где проверяла кислотность маринованных огурцов и цвет яичных желтков, идущих на приготовление майонеза, даже не догадываясь,

что в скором времени станет известнейшим химиком и лауреатом Нобелевской премии.

Спасенная от прозябания Гертруда Элайон с энтузиазмом погрузилась в мир синтетической химии. Подобно Хитчингсу, она начала с поисков препаратов, которые останавливали бы размножение бактерий, ингибируя ДНК, — однако вскоре добавила свой собственный стратегический подход. Вместо того чтобы перелопачивать целые груды неизвестных химических соединений, Элайон сфокусировалась на одном классе веществ, называемых пуринами. Пурины — это циклические молекулы с основой из шести атомов углерода. К тому времени уже было известно, что они участвуют в строительстве ДНК. Элайон решила, что стоит попробовать добавить к каждому из шести атомов углерода какую-либо боковую цепь, тем самым получая дюжины новых вариантов пуринов.

Собранная Элайон коллекция новых молекул напоминала причудливую карусель с диковинными зверями. Одна молекула — 2,6-диаминопурин — даже в мельчайших дозах была чрезвычайно токсична. Другая молекула пахла как чеснок, только в тысячу раз сильнее. Многие оказывались нестабильны или бесполезны — или и то, и другое сразу. Однако в 1951 году Элайон удалось найти вариант, получивший название 6-меркаптопурин, или 6-МП.

Препарат 6-МП плохо проявил себя в предварительных испытаниях на животных — лекарство оказалось неожиданно токсично для собак — и был почти заброшен, однако успехи горчичного газа в уничтожении раковых клеток придали первым химиотерапевтам уверенности. В 1948 году Корнелиус «Дасти» Роудс, бывший армейский офицер, ушел с поста главы Химической части и стал директором Мемориальной больницы (и принадлежащего ей исследовательского института), тем самым скрепив связь между химическими боями на полях сражений и в человеческом организме. Заинтригованный способностью отравляющих веществ убивать рак, Роудс активно сотрудничал с лабораторией Хитчингса и Элайон в «Берроуз Уэлком». Наконец после многомесячных испытаний на клетках в чашках Петри 6-МП был готов к проверке на настоящих больных.

Первой мишенью нового лекарства, что вполне предсказуемо, стал острый лимфобластный лейкоз — редкое заболевание, на тот момент занимавшее умы онкологов. В начале 1950 годов врачи-клиницисты Джозеф Бурченал и Мэри Лоис Мерфи начали клинические испытания по лечению детей с ОЛЛ 6-меркаптопурином.

Исследователей потрясла скорость ремиссий, вызываемых препаратом: лейкозные клетки гибли и исчезали из костного мозга и крови порой уже через несколько дней после начала лечения. Однако, подобно бостонским ремиссиям, эти улучшения тоже оказывались удручающе краткосрочными — всего несколько недель. Как и в случае антифолатов, это было еще не излечение, а лишь проблеск надежды на то, что оно возможно.

Великодушие шоу-бизнеса

В Новой Англии «Джимми» — привычное, расхожее имя. Имя паренька по соседству.

Дом, который построил Джимми

Я совершил дальнее путешествие и побывал в странном краю, я видел черного человека вблизи.

Томас Вулф

Наблюдаемые в Бостоне и Нью-Йорке ремиссии лейкозов, пусть и недолговечные, зачаровали Фарбера. Если лимфобластный лейкоз, одну из самых смертоносных форм рака, можно остановить — хотя бы на месяц-другой — с помощью двух различных химических веществ, то, вероятно, речь идет о более глубинном принципе. Возможно, в химическом мире спрятаны сонмы подобных ядов, идеально убивающих раковые клетки, но не трогающих нормальных тканей. Проблески этой идеи настойчиво мелькали у него в мыслях, пока он вечер за вечером обходил больничные палаты, делая пометки, а потом изучая под микроскопом мазки крови. Возможно, ему приходили и более провокационные мысли — что

рак следует лечить исключительно химическими препаратами. Но как их найти? Как подстегнуть открытие этих невероятных лекарств? Поле деятельности Фарбера в Бостоне было слишком мало. Как же создать более основательную стартовую площадку, чтобы с нее устремиться навстречу полному излечению детских лейкозов — да и всего рака в целом?

Ученые сплошь да рядом всматриваются в глубину веков столь же одержимо, как историки, — ведь мало какая иная профессия так остро зависит от своего прошлого. Каждый новый эксперимент — это ответ предшествующему эксперименту, каждая новая теория — опровержение прежней. Вот и Фарбер пристально изучал прошлое медицины — мысленно снова и снова возвращаясь к национальной кампании против полиомиелита. В 1920-е годы, будучи студентом Гарварда, Фарбер своими глазами наблюдал, как по городу прокатилась эпидемия полиомиелита, оставив за собой множество парализованных детей. В острой форме болезни вирус подчас парализует диафрагму, так что больной не способен дышать самостоятельно. Даже десять лет спустя, в середине 1930-х годов, единственным доступным средством от этого паралича был аппарат искусственного дыхания, известный как «железные легкие». Когда Фарбер, еще в бытность резидентом Детской больницы, обходил палаты, эти аппараты тяжело ухали где-то на заднем плане, а несчастные дети проводили в них недели, ожидая конца. Эти прикованные к железной громадине пациенты символизировали то парализованное забвение, в котором пребывали исследования в области полиомиелита. О природе вируса и механизме действия инфекции было практически ничего не известно, а компания по контролю над распространением болезни была организована из рук вон плохо и почти не замечена широкой общественностью.

В 1937 году Франклин Рузвельт наконец пробудил исследования полиомиелита от спячки. Жертва предыдущей эпидемии, парализованный ниже пояса, Рузвельт еще в 1927 году основал в Джорджии фонд Уорм-спрингс, куда входили больница для лечения полиомиелита и научно-исследовательский центр. Сперва политические советники Рузвельта старались, чтобы его образ не ассоциировался с болезнью, считая, что образ парализованного президента, старающегося вывести страну из депрессии, приведет к полной катастрофе. Все публичные появления Рузвельта были тщательнейшим образом отрежиссированы так, чтобы скрыть нижнюю половину туловища президента. Однако после переизбрания в 1936 году Рузвельте новыми силами вернулся к прежнему начинанию и основал Национальный фонд борьбы с детским параличом, организацию, которая должна была продвигать исследования в этой области и поднимать общественный интерес к проблеме полиомиелита.

Этот фонд — крупнейшая в истории США ассоциация, посвященная конкретной болезни, — вдохнул в исследования полиомиелита новую жизнь. Через год после основания фонда актер Эдди Кантор организовал в пользу фонда «Марш медяков» — широкомасштабную и прекрасно организованную кампанию по сбору средств: каждому гражданину предлагалось послать Рузвельту десять центов на поддержку просвещения общественности и исследований в области полиомиелита. Голливудские знаменитости, звезды Бродвея и ведущие самых знаменитых радиопрограмм вскоре присоединились к движению — и оно увенчалось оглушительным успехом. За несколько недель Белый дом получил два миллиона шестьсот восемьдесят тысяч десятицентовиков. Повсюду распространялись информационные листки и рекламные плакаты, в область исследований полиомиелита потекли деньги — и внимание общественности. К концу 1940-х годов Джону Эндерсу, частично финансируемому всеми этими кампаниями, почти удалось вырастить полиовирус в своей лаборатории, а Сэбин и Солк, вдохновленные трудами Эндерса, уверенно шли к изготовлению первой полиовакцины.

Фарбер мечтал о подобной кампании по поводу лейкемии — или даже рака в целом. Он грезил о фонде для борьбы с раком у детей, об организации, которая возглавит и ускорит общие усилия. Однако для основания такого фонда ему требовался союзник, причем лучше — вне больницы. В больнице союзников у него было не много.

Фарберу не пришлось долго искать единомышленников. В начале мая 1947 года, когда

испытание аметоптерина еще шло полным ходом, его лабораторию посетила группа членов «Варьете-клуба» из Новой Англии под предводительством Билла Костера.

«Варьете-клуб», основанный в 1927 году в Питтсбурге группой представителей шоу-бизнеса — продюсеров, актеров, артистов эстрады и владельцев кинотеатров, — изначально брал за образец светские клубы Нью-Йорка и Лондона. Однако в 1928 году, через год после образования, члены клуба неосторожно заняли более социально-активную позицию.

Зимой 1928 года, когда город тонул в бездне депрессии, какая-то женщина оставила ребенка у дверей кинотеатра на Шеридан-сквер. На приколотой к одеяльцу записке было сказано: «Пожалуйста, позаботьтесь о моей малютке. Ее зовут Кэтрин. Сама я больше не могу ее прокормить. У меня еще восемь. Мой муж потерял работу. Девочка родилась в День благодарения. Я слышала о великодушии шоу-бизнеса и молю Господа о том, чтобы вы за ней приглядели».

Совершенно кинематографическая мелодраматичность этого эпизода, равно как и душераздирающее воззвание к «великодушию шоу-бизнеса» произвели глубокое впечатление на членов новоявленного клуба. Усыновив сиротку, клуб оплатил ее воспитание и образование. Она получила имя Кэтрин Варьете Шеридан — среднее имя в честь клуба, а фамилия в честь кинотеатра, рядом с которым ее нашли.

История Кэтрин Шеридан, широко отраженная в средствах массовой информации, привлекла к клубу огромное внимание. Представ в глазах широкой общественности филантропической организацией, клуб решил и впредь продолжать заботу о детях. В конце 1940-х годов на волнах послевоенного кинематографического бума в шоу-бизнес потекли новые доходы и по всей стране начали открываться новые филиалы клуба. И во всех них висели фотографии Кэтрин Шеридан. Девочка стала неофициальным талисманом, эмблемой клуба.

Приток денег и внимания публики заставил членов клуба пуститься на поиски новых благотворительных проектов. Билл Костер приехал в Бостонскую детскую больницу на разведку, не окажется ли там подходящего проекта. Его провели по всей больнице, по лабораториям и клиникам ведущих врачей. На вопрос о том, что необходимо больнице, глава отделения детской гематологии с примерной осторожностью заметил: «Ну, мне бы не помешал новый микроскоп».

Однако в лаборатории Фарбера Билл Костер обнаружил оживленного и разговорчивого ученого, с неподдельным энтузиазмом мыслящего глобальными категориями — этакого карманного мессию. Фарберу требовался не микроскоп — он вынашивал смелый дальновидный план, совершенно пленивший Билла Костера. Фарбер попросил клуб помочь ему в организации нового фонда для строительства крупной исследовательской клиники, посвященной раковым заболеваниям детей.

Фарбер и Костер не стали откладывать дело в долгий ящик. В начале 1948 года они основали Фонд исследования рака у детей, для поддержки научной работы и привлечения внимания общественности к проблеме детского рака. В марте 1948 года они устроили лотерею для сбора средств и сумели набрать свыше сорока пяти тысяч долларов — весьма впечатляюще для начала, но все же гораздо меньше, чем надеялись Фарбер с Костером. Исследования рака, считали они, нуждаются в более эффективном средстве выражения, в стратегии, которая поможет им снискать широкую известность. Той весной, памятуя об успехе с малюткой Шеридан, Билл Костер возгорелся идеей найти «эмблему» и для исследовательского центра Фарбера — своего рода Кэтрин Шеридан от рака. Костер и Фарбер отправились в палаты Детской больницы и клиники Фарбера в поисках фотогеничного ребенка, который олицетворял бы фонд в глазах широкой общественности.

Поиски оказались не особенно успешными. Фарбер уже лечил нескольких детей аметоптерином, а палаты наверху переполняли несчастные малыши — обезвоженные, страдающие от последствий химиотерапии, еле способные поднять голову… Ни о каких выступлениях на публике оптимистичной эмблемой успехов в лечении рака и речи быть не

могло. Лихорадочно просматривая списки пациентов, Фарбер и Костер нашли единственного ребенка, пригодного для воплощения нужной им идеи, — худенького голубоглазого и светловолосого ангелочка по имени Эйнар Густафсон. Лейкемии у него не было, он страдал редкой разновидностью лимфомы кишечника.

Густафсон был тихим и серьезным, не по годам уверенным в себе мальчиком из городка Нью-Сведен в штате Мэн. Внук шведских иммигрантов, он жил на ферме, где выращивали картофель, и посещал крохотную деревенскую школу. В конце лета 1947 года, когда отошла черника, он начал жаловаться на тянущую и резкую боль в животе. Доктора из Льюистона, подозревая аппендицит, хотели удалить мальчику аппендикс, но обнаружили у него лимфому. Уровень выживаемости при этой болезни составлял менее десяти процентов. Решив, что химиотерапия пусть и слабый, но все же шанс спасти ребенка, врачи отправили Густафсона на лечение в Бостонскую клинику Фарбера.

Правда, выговорить имя Эйнар Густафсон было сложно. В приливе вдохновения Фарбер и Костер переименовали мальчика в Джимми.

* * *

И вот Билл Костер принялся вовсю раскручивать Джимми. Теплым субботним вечером 22 мая 1948 года Ральф Эдвардс, ведущий радиопрограммы «Правда или последствия», прервал обычное вещание из Калифорнии и соединился с радиостанцией в Бостоне.

«Помимо всего прочего, — начал Эдвардс, — наша передача создана для того, чтобы познакомить с этой старинной салонной игрой тех, кто не может прийти к нам в студию… Сегодня мы поведем вас к маленькому радиослушателю по имени Джимми. Фамилию его называть не станем — подобно тысячам своих юных товарищей по несчастью, мальчиков и девочек, томящихся в домах и больницах по всей стране, Джимми страдает от рака. Он славный парнишка, и хотя не понимает, отчего не может бегать и играть, как другие дети, но любит бейсбол и отслеживает каждый шаг своей любимой бейсбольной команды „Бостон брэйвз“. А теперь волшебная сила радио перенесет нас через всю ширь Соединенных Штатов, прямо к больничной кровати Джимми, в один из великих городов США, Бостон, что расположен в штате Массачусетс, и в одну из знаменитых американских больниц, Бостонскую детскую больницу, персонал которой столь самоотверженно трудится на ниве исследования рака. Похоже, Джимми нас уже слышит… Соедините нас, пожалуйста, с Джимми…»

Сквозь треск помех из приемников донесся голос Джимми.

Джимми : Здрасьте.

Эдвардс : Привет, Джимми! Это Ральф Эдвардс из радиопрограммы «Правда или последствия». Говорят, ты любишь баскетбол. Это правда?

Джимми : Ага, это мой любимый спорт.

Эдвардс : Твой любимый спорт! А как ты думаешь, кто в этом году выиграет вымпел?

Джимми : Конечно, «Бостон брэйвз».

После легкой болтовни в том же роде Эдвардс проделал обещанный «салонный трюк».

Эдвардс : А ты лично встречался с Филом Мейзи?

Джимми : Неа.

Фил Мейзи *(входя в палату*): Привет, Джимми. Меня зовут Фил Мейзи.

Эдвардс : Что? Кто это, Джимми?

Джимми *(ахает):* Фил Мейзи!

Эдвардс : Где?

Джимми : В моей палате!

Эдвардс : Да что ты! У тебя в больнице — Фил Мейзи из города Берлина, штат Иллинойс! А кто лучший подающий в команде, а, Джимми?

Джимми : Джефф Хит.

(Хит входит в комнату.)

Эдвардс : Кто это, Джимми?

Джимми : Джефф… Хит.

Пока Джим ми охал и ахал, в палату один за другим вошли все игроки: Эдди Стэнки, Боб Эллиотт, Эрл Торгесон, Джонни Сейн, Алвин Дарк, Джим Рассел и Томми Холмс. Спортсмены принесли с собой форменные майки, подписанные бейсбольные мячи, билеты на игру и кепки. За ними втащили пианино на колесиках. «Бостон брэйвз» затянули свой гимн, а Джимми — громко, пылко и ужасно фальшиво — выводил вместе с ними:

Позови меня поутру,
Возьми меня на игру,
Купи мне орешков — и пусть
Домой я уже не вернусь…

Слушатели в студии Эдвардса зашумели. Многие отметили многозначительность последней фразы. Иные чуть не плакали. В конце передачи связь с Бостоном прервалась. Эдвардс чуть помолчал, а потом понизил голос:

— Так я вот что хочу сказать… Джимми ведь нас сейчас не слышит, правда? Мы не используем его фотографии, не называем его полное имя — специально, чтобы он ничего не узнал. Давайте поможем Джимми и тысячам других мальчишек и девчонок, страдающих от рака. Надо поддержать исследования, направленные на поиски способов лечения детей от рака. Ведь исследуя механизмы рака у детей, мы тем самым помогаем и взрослым. Юный Джимми больше всего хочет телевизор — чтобы не только слушать репортажи с бейсбольных матчей, но и смотреть их. Если вы со своими друзьями сегодня отправите на адрес Джимми в Фонд исследований детского рака ваши четвертаки, доллары и десятки — и если мы наберем на это благое начинание не меньше двухсот тысяч, — то Джимми обязательно получит свой телевизор.

Передача Эдвардса длилась восемь минут. Джимми сказал двенадцать фраз и спел одну песню. О раке Джимми почти не упоминалось: недуг призраком маячил на заднем плане больничной палаты. Программа вызвала беспрецедентный общественный резонанс. Не успели бейсболисты покинуть палату Джимми, как перед вестибюлем Детской больницы выстроились жертвователи. Почтовый ящик Джимми ломился от писем и открыток. На некоторых вместо адреса красовалась надпись «Джимми, Бостон, Массачусетс». Многие посылали в письмах долларовые купюры или чеки, дети отправляли свои карманные деньги, четвертаки и десятицентовики. Бейсболисты «Бостон брэйвз» тоже не остались в стороне. К маю 1948 года назначенная Костером сумма в двести тысяч была давно перекрыта — в фонд Джимми поступило более двухсот тридцати тысяч. У входов на стадионы, где проводились бейсбольные матчи, стояли сотни красно-белых жестяных банок для пожертвований. Такие же банки передавались по рядам в кинотеатрах для сбора мелочи, а игроки «Маленькой лиги» в бейсбольной форме летними вечерами ходили с ними от двери к двери. В городках Новой Англии проводили Дни Джимми. Обещанный мальчику телевизор — деревянный корпус с черно-белым двенадцатидюймовым экраном — был торжественно водружен на белую тумбочку между больничных коек.

В стремительно развивающемся и всепоглощающем мире медицинских исследований собранные Фондом Джимми двести тридцать тысяч были суммой впечатляющей, но относительно скромной: хватало на постройку нового здания в Бостоне, но недостаточно для основания национального научно-просветительского оплота против рака. Для сравнения — в 1944 году на Манхэттенский проект в Оук-Ридже ежемесячно тратилось по сто миллионов долларов. В 1948 году на одну только кока-колу американцы потратили более ста двадцати шести миллионов долларов.

Однако измерять успех и гениальность кампании во имя Джимми в долларах и центах — значит полностью упустить главное. Для Фарбера она сделалась первым экспериментом, постройкой новой модели. Кампания против рака, как понял Фарбер, почти не отличается от

стандартной политической кампании: для нее требуются символы, талисманы, плакаты и лозунги — не только научный инструментарий, но и рекламные стратегии. Чтобы болезнь приобрела политическое значение, ей нужен грамотный маркетинг — точно так же, как любому политическому движению. Прежде чем заболевание попадет в большую науку, оно должно попасть в большую политику.

Антифолаты стали первым открытием Фарбера в онкологии, а эта жизненная правда — вторым. Она вызвала кардинальную трансформацию всей его карьеры, неизмеримо превосходящую прежнюю трансформацию из патологоанатома во врача. Это второе преображение — из врача в активного пропагандиста раковых исследований — отражало преображение самого рака. Выход рака из подвалов — во всех смыслах — под слепящие прожектора общественного внимания привел к изменению хода этой истории. Эта метаморфоза и стала сердцевиной моей книги.

Дом, который построил Джимми

Слово «больной» происходит от слова «боль». И не боли как таковой мы больше всего боимся, а связанной с ней деградации.
Сьюзен Зонтаг. Болезнь как метафора

Вся цель жизни Сиднея Фарбера заключается только в «безнадежных случаях».
«Медикал уорлд ньюс», 25 ноября 1966 г.

Было время, когда Сидней Фарбер подшучивал над своей крохотной лабораторией. «Один ассистент и десять тысяч мышей», — говорил он. Фактически всю его медицинскую жизнь можно было выразить в однозначных цифрах. Одна комната размером с химическую кладовку, в самой глубине больничных подвалов. Одно лекарство, аметоптерин, иногда ненадолго продлевающий жизнь ребенка с лейкемией. Одна ремиссия на пять случаев, да и то не дольше одного года от силы.

В самом начале 1951 года объем работы Фарбера нарастал в геометрической прогрессии и вышел далеко за пределы старой лаборатории. Приемную для приходящих пациентов, переполненную родителями с детьми, пришлось перенести из больницы в большее помещение в жилом доме на углу Бинни-стрит и Лонгвуд-авеню. Но все равно новая клиника скоро оказалась перегружена. Палаты для больничных пациентов Фарбера тоже стремительно переполнялись. Педиатры Детской больницы считали Фарбера чужаком и самозванцем и не намеревались расширять его отделение за счет больницы. «Он казался врачам самодовольным педантом», — вспоминал один из работавших в больнице добровольцев. Возможно, в Детской больнице и нашлось бы место для его больных — но вместить его самомнение она не могла.

Оказавшийся в одиночестве, сердитый и раздосадованный Фарбер активно бросился собирать средства. Ему нужно новое здание — такое, чтобы вместило всех его пациентов. Разочаровавшись в попытках заставить медицинскую школу построить новый центр для лечения больных раком детей, он взялся за эту задачу сам. Он построит новую больницу на виду у старой!

Ободренный прежними успехами по сбору денег и заручившись поддержкой своих соратников в лице голливудских звезд, политических баронов, спортивных знаменитостей и дельцов, Фарбер затеял еще более масштабное движение по поиску средств. В 1953 году, когда «Бостон брэйвз» переехали из Бостона в Милуоки, Фарбер и Костер сумели сделать Фонд Джимми официальным объектом благотворительности другой команды, «Бостон ред сокс».

Скоро Фарбер нашел себе в волонтеры и еще одну знаменитость, Теда Уильямса — популярного бейсболиста, только что вернувшегося с корейской войны. В августе 1953 года Фонд Джимми устроил для Уильямса прием под девизом «С возвращением, Тед!» —

крупное благотворительное мероприятие со званым ужином, пригласительный билет на который стоил сто долларов. Вечеринка принесла фонду сто пятьдесят тысяч долларов. К концу года Уильямс сделался завсегдатаем клиники Фарбера — и зачастую по пятам за ним следовала толпа фотографов, не устающих снимать знаменитого игрока в обществе детей, больных раком.

Фонд Джимми прочно вошел в повседневную жизнь бостонцев. Перед отелем «Статлер» была установлена огромная копилка в форме бейсбольного мяча. На рекламных щитах по всему городу пестрели объявления о Фонде исследований раковых заболеваний. Рядом с кинотеатрами появилось бесчисленное количество красно-белых контейнеров для сбора мелочи — их так и назвали «жестянки Джимми». Средства стекались из любых источников, больших и малых: сто тысяч долларов от Национального онкологического института, пять тысяч — с благотворительного ужина в Бостоне, сто одиннадцать долларов от лимонадного ларька, несколько долларов от детского цирка в Нью-Хэмпшире.

К началу лета 1952 года новое здание Фарбера — внушительный куб на углу Бинни-стрит, недалеко от Лонгвуд-авеню — было почти готово. Оно вышло аскетическим, функциональным и современным — и никаких мраморных колонн и горгулий окрестных госпиталей. Во всех деталях чувствовалась одержимая рука Фарбера. Дитя 1930-х годов, Фарбер был бережлив до скупости («Можно вытащить ребенка из депрессии, но нельзя вытащить депрессию из ребенка», — заметил про свое поколение Леонард Лаудер), но с клиникой Джимми он дал себе полную волю. Широкие ступени, ведущие в парадный вестибюль — высотой всего в дюйм, чтобы малышам было легко взбираться, — оснастили системой подогрева на случай суровых морозов, которые чуть не остановили работу Фарбера пять зим назад.

Наверху, в чистой и залитой светом приемной стояли карусели и коробки, доверху набитые игрушками. Игрушечный электрический поезд деловито пыхтел, пробираясь по рельсам, вделанным в каменную «гору», в которую вмонтировали телевизор. «Если какая-нибудь девчушка не сможет расстаться с куклой, пусть берет, — писал в 1952 году журнал „Тайм“. — Там, откуда она взялась, найдется и еще». Полки в библиотеке ломились от сотен книг, рядом ждали своих наездников три лошадки-качалки и два велосипеда. Со стен соседних больниц на посетителей угрюмо взирали портреты усопших профессоров. Фарбер нанял художника, разрисовавшего стены изображениями сказочных персонажей: Белоснежки, Пиноккио, Говорящего Сверчка. Это был Диснейленд пополам с Онколендом.

Возможно, при виде всей этой пышности и мишуры сторонний наблюдатель решил бы, что Фарбер уже практически нашел лекарство от лейкемии, а новенькая больница — это своеобразная дань успеху. На самом же деле конечная цель — лекарство от лейкемии — все так же ускользала от исследователя. Бостонская группа Фарбера добавила к спектру антираковых средств новое вещество — стероид, — так что теперь, при тщательном подборе сочетания стероидов и антифолатов, ремиссии растягивались до нескольких месяцев. Однако вопреки даже самой агрессивной терапии лейкозные клетки рано или поздно обретали устойчивость к лечению и снова принимались делиться, подчас с удвоенной скоростью. Дети, игравшие куклами и игрушечными поездами в светлых комнатах первого этажа, неизменно в конце концов попадали в мрачные больничные палаты — в жару, в беспамятстве или в предсмертной агонии.

Одна женщина, ребенка которой лечили от рака в клинике Фарбера в начале 1950-х годов, писала: «Осознав, что почти все дети, которых я вижу вокруг, обречены умереть в ближайшие же месяцы, я не переставала удивляться царящей вокруг жизнерадостной атмосфере. Правда, если присмотреться, можно было заметить, что глаза родителей подозрительно ярко сверкают от пролитых и непролитых слез, а иные из самых румяных и круглощеких ребятишек стали такими от вызывающих отеки антираковых препаратов. А сколько кругом детей со шрамами, с уродливыми опухолями на самых разных местах, детей без рук или ног, детей с выбритыми головами, бледных и чахлых после недавней операции, хромых детей и детей в инвалидных креслах, кашляющих и изнуренных детей!»

Эта реальность не могла укрыться от внимательного взгляда наблюдателя. В новом просторном здании, окруженный ассистентами, ловящими каждое его слово, Фарбер не мог отделаться от тех же мыслей. Он томился в своем кабинете, как в западне, стараясь отыскать очередное средство, которое дало бы больным детям несколько месяцев ремиссии. Его пациенты, поднимавшиеся по теплой лестнице, весело катавшиеся на музыкальной карусели и окруженные блеском нарисованного счастья, были обречены на неизбежную смерть — от того же рака, что убивал детей в 1947 году.

Однако для Фарбера продление ремиссий несло и несколько иной смысл: надо прилагать больше стараний, надо дать лейкемии бой по всем фронтам сразу. «Острый лейкоз, — писал в он 1953 году, — несравненно в большей степени, чем многие иные формы рака, отвечает на новые препараты, разработанные в последние годы. Они несут с собой продление жизни пациентов, смягчение симптомов и возвращение на недели и многие месяцы куда более счастливой и даже нормальной жизни».

Фарберу требовались средства на исследования и разработку еще более сильнодействующих антилейкозных лекарств. «Мы продвигаемся со всей возможной скоростью», — писал он в другом письме. Однако этого было недостаточно. Деньги, собранные им в Бостоне, «уменьшились до пугающе малой суммы», отмечал он. Нужно было более масштабное движение, более надежная платформа — и, вероятно, более масштабный подход к самой проблеме рака. Фарбер перерос дом, который построил Джимми.

Часть вторая
НЕТЕРПЕЛИВАЯ ВОЙНА

А может быть, есть только один основной грех: нетерпение. Из-за нетерпения мы изгнаны из рая, из нетерпения не возвращаемся.

Франц Кафка

Триста двадцать пять тысяч раковых больных, которые умрут в этом году, не могут ждать — для решения проблемы излечения рака вовсе не требуется полного решения всех проблем фундаментальных исследований…

…история медицины изобилует примерами лекарств, которые с успехом применялись в течение многих лет, десятилетий и даже веков, прежде чем был понят механизм их действия.

Сидней Фарбер

Почему бы не победить рак к двухсотой годовщине Америки? Вот это был бы праздник!

Объявление, размещенное ласкеритами, «Нью-Йорк таймс», декабрь 1969 г.

Они образуют общество

Вот почему так мало ученых занимают руководящие посты в политически значимых организациях, пользующихся доверием общественности. Выработанная привычка к тщательному изучению проблемы сужает поле зрения. Для того чтобы внедрить достижения науки в жизнь, требуется человек более широких взглядов.

Майкл Шимкин

Научное сообщество выражает ряд опасений, связанных с

выделением раковых заболеваний… в единственный объект президентской инициативы, что якобы может привести к распаду Национального института здоровья. Я этих опасений не разделяю… Мы ведем войну с коварным и безжалостным врагом. Мы вправе требовать решительных действий — а не бесконечных заседаний, бесконечных обзоров и привычных оправданий существующего положения дел.

Листер Хилл

В 1831 году французский аристократ Алексис де Токвиль, посетив Соединенные Штаты, поражался стремлению местных жителей образовывать всевозможные организации. «Американцы любого возраста, общественного положения и нрава постоянно образуют всевозможные… общества — религиозные, моральные, серьезные, пустячные, общедоступные или элитарные, огромные или крошечные, — писал Токвиль. — Американцы образуют общества для организации увеселений, устройства школ, строительства гостиниц, возведения церквей, распространения книг, отправки миссионеров к антиподам… Если требуется внедрить какую-либо истину или же пробудить какие-либо чувства, подав массовый пример, они образуют общество».

Более века после визита Токвиля в Америку, вознамерившись преобразовать ситуацию с раком, Фарбер инстинктивно ухватил самую суть токвилевских наблюдений. Если общественную парадигму проще всего изменить при помощи общества, организованного группой частных граждан, то именно такая коалиция и требовалась Фарберу для организации общегосударственной борьбы против рака. Начинание подобного размаха в одиночку невыполнимо, необходима поддержка огромных сил — сил, многократно превышающих Фонд Джимми влиянием, организованностью и средствами. Настоящие деньги и настоящая сила находились в распоряжении конгресса, однако отворить бездонные федеральные сундуки могла только влиятельнейшая организация частных граждан. Фарбер понимал: такой масштаб ему не по плечу.

Впрочем, он знал одну особу, у которой хватило бы предприимчивости и страсти на подобный проект: энергичную жительницу Нью-Йорка, открыто заявившую, что ее цель — изменить состояние американского здоровья путем создания обществ, лоббирования и политических действий. Богатая, чувствующая себя в политике как рыба в воде, обладающая нужными связями, она обедала с Рокфеллерами, танцевала с Трумэнами, ужинала с Кеннеди и дружила с женой Линдона Б. Джонсона. Фарбер слышал о ней от своих бостонских друзей и пожертвователей, а также встречал во время первых вылазок в мир большой вашингтонской политики. Ее обезоруживающая улыбка и пышно взбитая прическа были равно известны в политических кругах Вашингтона и салонах Нью-Йорка. Так же известны, как и ее имя: Мэри Вудард Ласкер.

Мэри Вудард родилась в 1900 году в штате Висконсин, в маленьком городке Уотертаун. Ее отец, Фрэнк Вудард, был процветающим местным банкиром. Мать, Сара Джонсон, в 1880-е годы эмигрировала из Ирландии, работала продавщицей в универсальном магазине Карсона в Чикаго и быстро поднялась по профессиональной лестнице, став одной из самых высокооплачиваемых работниц магазина. Умение торговать, как потом писала Ласкер, было «природным талантом» Сары Джонсон. Позднее она занялась продвижением благотворительных начинаний и общественных проектов — вместо одежды стала продавать идеи. Как однажды сформулировала Ласкер, она «могла продать все, что хотела».

Мэри Ласкер начала изучать искусство продаж в 1920-е годы, когда, окончив Рэдклифф-колледж, устроилась на первую работу в нью-йоркской галерее. Продавать европейскую живопись за комиссионные — профессия, требующая в равной степени умения общаться и деловой хватки. В середине 1930-х годов Ласкер оставила работу в галерее и основала предприятие под названием «Голливуд паттернс» — продавала сетевым магазинам выкройки и дешевые модели готовых платьев. И снова безошибочные инстинкты

подкрепились умением правильно выбрать момент. Поскольку в 1940-х годах все больше и больше женщин выходило на работу, поставляемые Ласкер товары массового потребления пользовались огромным спросом. Депрессия и Вторая мировая война не задели ее финансовой независимости, и к концу 1940-х годов Ласкер стала влиятельной предпринимательницей, известной фигурой нью-йоркского общества и восходящей звездой светского небосклона.

В 1939 году Мэри Вудард познакомилась с Альбертом Ласкером, шестидесятилетним президентом чикагского рекламного агентства «Лорд энд Томас». Подобно Мэри Вудард, Альберт Ласкер считался прирожденным гением своей профессии. Возглавляя «Лорд энд Томас», он изобрел и отработал новую стратегию рекламы, которую назвал «продажа через печать». Успешная реклама, утверждал Ласкер, это не просто сочетание бойких стишков и картинок, направленных на то, чтобы завлечь покупателей и заставить их приобрести товар, — нет, это мастерская работа, искусство объяснить покупателям, почему они должны покупать именно этот товар. Реклама — всего лишь носитель информации, и чтобы публика ухватила суть, информация должна подаваться в самой первичной, простой форме. Каждая из успешных рекламных кампаний Ласкера — среди прочих апельсины «Санкист», зубная паста «Пепсодент» и сигареты «Лаки страйк» — подчеркивала его стратегию. Со временем разновидность этой идеи — реклама как средство передачи информации, преподносимой в максимально упрощенном виде, — оказала глубокое и длительное воздействие на кампанию по борьбе с раком.

Головокружительное ухаживание Альберта за Мэри закончилось свадьбой всего через пятнадцать месяцев после первой встречи. Для Мэри это был второй брак, для Альберта третий. К тому времени Мэри Ласкер исполнилось сорок лет. Богатая, великодушная и предприимчивая, она решила найти себе благотворительный проект, повторяя путь, проделанный ее матерью: от деловой женщины к общественной деятельнице.

Эти поиски заставили Мэри Ласкер заглянуть в свою личную историю. Со времен детства и юности ей запомнились три случая. Однажды, придя в себя во время какой-то ужасной болезни — то ли чуть не сгубившей ее дизентерии, то ли воспаления легких, — она услышала, как друг семьи говорит ее матери, что выходить девочку вряд ли удастся. В другой раз она вместе с матерью поехала в Уотертаун навестить прачку, работавшую на их семью. Женщина страдала раком молочной железы, и ей в результате радикальной мастэктомии удалили обе груди. В темной хижине вокруг низкой кровати носились семеро ребятишек. Все кругом дышало удручающей бедностью и запустением. Мысль о том, что грудь отрезали, чтобы остановить рак, поразила девочку. «Совсем-совсем отрезали?» — спросила она у матери, осознавая, что жестокий недуг не обязательно смертелен. И наконец, будучи студенткой колледжа, Мэри попала в больницу с жестоким гриппом. Смертоносная пандемия «испанки» в 1918 году опустошала города и села. Ласкер выжила, но в тот год грипп унес жизни шестисот тысяч американцев и почти пятидесяти миллионов человек по всему миру.

Сквозь все эти воспоминания красной нитью проходило одно и то же: противостояние грозной опустошительной болезни и медицины, способной изредка вставать на пути недуга, преобразовывать жизни людей. Ласкер мечтала высвободить еще не реализованную, не понятую до конца мощь медицинских исследований и направить ее на борьбу с болезнями. В 1939 году жизнь Мэри снова соприкоснулась с недугом: ее мать, жившая в Висконсине, перенесла сердечный приступ, а потом инсульт и паралич. Ласкер написала главе Американской медицинской ассоциации, стремясь как можно больше узнать о методах лечения. Ее возмутили нереализованные возможности медицины и недостаточные знания врачей: «Это казалось оскорбительным. Другие болезни поддавались лечению… например, сульфамидными препаратами. Витаминную недостаточность — цингу и пеллагру — тоже научились лечить. И я подумала, что наверняка возможно успешное лечение инсультов — ведь люди не всегда от них умирают… должно быть какое-то существенное и важное звено».

В 1940 году, после продолжительного, но малоуспешного курса реабилитации, Сара

Джонсон умерла в Уотертауне. В Мэри с новой силой вскипели копившиеся годами и десятилетиями гнев и возмущение. Она нашла свою высшую цель, свою миссию. «Я решила дать отпор сердечным заболеваниям и раку, — сказала она позже одному репортеру, — так же как иные дают отпор греху». Мэри Ласкер решила искоренять болезни как грех — проповедью. Если люди не верят в важность общенациональной стратегии борьбы с недугами, она обратит их в свою веру, пустив в ход все имеющиеся в ее распоряжении средства.

Первым обращенным стал ее муж. Заразившись энтузиазмом Мэри, Альберт Ласкер сделался ее партнером, советником, стратегом и сообщником. «Финансовые возможности практически безграничны, — сказал он ей. — Я научу тебя, как раздобыть средства». Идея преобразования панорамы медицинских исследований в Америке при помощи политического лоббирования и сбора средств на беспрецедентно высоком уровне вдохнула в Мэри новую жизнь. Ласкеры были профессиональными социалистами — точно так же, как бывают профессиональные ученые или профессиональные спортсмены. Они потрясающе умели продвигать нужные им идеи, писать письма, устраивать приемы, убеждать, привлекать к себе сторонников, вести переговоры, вовремя произносить нужные имена, заключать сделки. Умение собирать средства — и, что еще важнее, обзаводиться друзьями — было у них в крови, а глубина и разветвленность их социальных связей позволяли проникать глубоко в разум — и карман — как частных пожертвователей, так и правительства.

«Если зубная паста… достойна рекламной кампании стоимостью в два-три, а то и четыре миллиона в год, — рассуждала Мэри Ласкер, — то исследования болезней, увечащих людей как в Америке, так и по всему земному шару, и подавно достойны сотен миллионов долларов». Всего за несколько лет она, как подметил журнал «Бизнес уик», превратилась в «крестную фею медицинских исследований».

В одно прекрасное утро «крестная фея» ворвалась в мир противораковых исследований с силой и энергией внезапно налетевшего урагана. В апреле 1943 года Мэри Ласкер посетила нью-йоркский офис доктора Кларенса Кука Литтла, директора Американского общества по контролю раковых заболеваний (АОКРЗ). Ласкер хотела выяснить, что именно делает его общество для продвижения исследований рака и как ее фонд может в этом помочь.

Визит ее не вдохновил. Общество, профессиональная организация врачей и немногочисленных ученых, оказалось закоснелым манхэттенским светским клубом, замкнутым, ограниченным и тихо загнивающим. Из бюджета в четверть миллиона долларов на исследования почти ничего не тратилось. Сбор средств был перепоручен организации под названием «Женская армия», представительницы которой в совет директоров общества не входили. Мэри Ласкер, привыкшей к обширным рекламным кампаниям и постоянному вниманию средств массовой информации — к «продаже через печать», — все это казалось убогим, плохо организованным, неэффективным, неуклюжим и непрофессиональным. Она жестоко раскритиковала увиденное. «Врачи, — писала она, — понятия не имеют, как распоряжаться крупными суммами. Бизнесмены из них, как правило, никудышные… непрофессиональные». Горе-бизнесменам не хватало систематического подхода к проблеме рака. Мэри пожертвовала в фонд АОКРЗ пять тысяч долларов и пообещала прийти еще раз.

Затем Ласкер взяла дело в свои руки. Первая ее задача состояла в привлечении к раку внимания общественности. Обойдя самые известные газеты и журналы, она начала с издания, которое, по ее мнению, глубже всего проникало в окопы духовного мира американцев, — журнал «Ридерс дайджест». В октябре 1943 года Ласкер убедила своего приятеля из редакции журнала начать серию статей о диагностике и выявлении рака. В следующие за выходом статьи недели редакцию затопил поток открыток, телеграмм и писем, нередко сопровождаемых денежным пожертвованием, личной историей или фотографией. Солдат, оплакивающий смерть матери, прислал небольшой взнос с запиской: «Моя мать умерла от рака несколько лет назад… направляем посильную помощь с тихоокеанского театра военных действий». Школьница, у которой от рака умер дедушка, вложила в конверт

долларовую купюру. В последующие месяцы «Ридерс дайджест» получил тысячи писем и около трехсот тысяч долларов пожертвований, превысив годовой бюджет Американского общества по контролю раковых заболеваний.

Окрыленная пылкими откликами, Ласкер принялась тщательно пересматривать работу Общества по контролю раковых заболеваний, в глобальной надежде превратить эти вялые трепыхания в организованную атаку на рак. В 1949 году друг писал ей: «Наступление на национальное невежество в вопросах здоровья следует вести одновременно как широкомасштабными объединенными усилиями профессионалов и общественности… так и узкой инициативной группой». Американскому обществу по контролю раковых заболеваний и предстояло стать этой инициативной группой. Альберт Ласкер, вступивший в совет директоров общества, призвал себе на помощь Эмерсона Фута, выдающегося специалиста в области рекламы. Фут, возмущенный устаревшими методами деятельности общества, создал план немедленных действий: он превратит закоснелый клуб в высокоорганизованную группу влияния. Для этого требовались не столько биологи, эпидемиологи, исследователи и врачи, сколько люди действия: бизнесмены, продюсеры, администраторы, специалисты по сбыту лекарственной продукции и юристы — друзья и знакомые, найденные в обширной сети полезных связей Ласкеров. К 1945 году представители немедицинских профессий заняли почти все места в совете директоров АОКРЗ. «Общественная группа», как назвали новоприбывших, переименовала организацию в Американское онкологическое общество (АОО).

Программа и направление деятельности общества также менялись — медленно, но верно. Под руководством Литтла АОКРЗ тратило всю энергию на составление невыносимо подробных меморандумов по стандартам лечения рака для практикующих врачей. Поскольку лечения как такового фактически не существовало, меморандумы никакой пользы не приносили. С приходом Ласкеров в деятельности общества возобладали реклама и организация сбора средств. За год общество распространило девять миллионов «просветительских» листовок, пятьдесят тысяч плакатов, полтора миллиона наклеек на окна, установило сто шестьдесят пять тысяч коробок для сбора мелочи, двенадцать тысяч плакатов для рекламы в общественном транспорте и три тысячи плакатов для витрин. «Женская армия» — «клуб любителей садоводства», как презрительно охарактеризовал ее один из сторонников Ласкеров — постепенно сошла со сцены, а на смену ей возникла отлаженная и хорошо смазанная машина по сбору средств. Пожертвования стремительно нарастали: свыше восьмиста тысяч долларов в 1944 году, свыше четырех миллионов долларов в 1945 году и двенадцать миллионов долларов в 1947 году.

Приток денег и смена курса вызывали неизбежные конфликты между прежними и новыми членами общества. Кларенс Литтл, президент АОКРЗ, некогда приветствовавший присоединение Ласкера к группе, теперь чувствовал, что его потихоньку оттесняют в сторону. Он жаловался, что лоббисты и сборщики средств действуют слишком «агрессивно, напористо и непродуманно». В 1945 году на ежегодном собрании АОКРЗ под давлением «общественной группы» он неохотно объявил об уходе в отставку.

После переизбрания совета директоров Фута и Ласкера было уже не остановить. Устав и конституцию общества переписали от начала и до конца с почти мстительной быстротой, отражая произошедшие перемены и подчеркивая приоритеты общества по части лоббирования и сбора средств. Джим Адамс, президент «Стандард корпорейшн» (и один из заправил «общественной группы»), в одной из телеграмм, отправленных Мэри Ласкер, изложил новые правила — весьма необычные для научно-исследовательской организации: «В комитет должно входить не более четырех профессиональных медиков и ученых. Президентом должен быть представитель общественности».

В этих двух фразах Адамс резюмировал экстраординарные перемены, произошедшие в АОО. Общество превратилось в безжалостную неумолимую силу под предводительством «общественной группы», ставящей своей целью широкомасштабную кампанию по сбору средств и привлечению внимания общественности. Центром этого коллектива, его

источником силы была Мэри Ласкер. Все вместе активисты движения получили в средствах массовой информации прозвище «ласкеритов» — и носили его с гордостью.

За пять лет Мэри Ласкер возродила Общество по борьбе с раковыми заболеваниями. Ее «инициативная группа» работала в полную силу. Ласкериты выбрали себе и более далекую цель: конгресс. Если бы им удалось получить поддержку на федеральном уровне, то масштаб затеянной ими «битвы с раком» возрос бы до астрономических размеров.

«Должно быть, вы первой из всех поняли, что битву с раком следует начинать в залах конгресса, чтобы потом продолжить ее в лабораториях и больницах», — восхищенно обращаясь к Ласкер, писала Роуз Кушнер, активистка движения, перенесшая рак груди. Однако Мэри Ласкер осознала еще одну неизбежную истину: борьба все же должна начаться в лабораториях и лишь затем развернуться в конгрессе. Ей требовался еще один союзник — представитель научного мира, способный инициировать движение за выделение фондов на развитие науки. Помимо рекламщиков и лоббистов, битве с раком требовался надежный научный спонсор — подлинный доктор, который узаконил бы присутствие докторов от пиара. Такому союзнику, имеющему незыблемый и неоспоримый авторитет в мире науки, требовалось интуитивное и практическое понимание ласкеритской системы политических приоритетов. В идеале он должен был заниматься исследованиями раковых заболеваний и в то же время стремиться к выходу на государственную арену. Именно таким человеком — вероятно, единственно возможным кандидатом — и оказался Сидней Фарбер.

В сущности, они идеально подходили друг другу: Фарберу требовались политические деятели, а ласкеритам — ученый стратег. Встреча была подобна встрече двух одиноких путников, у каждого из которых есть только половина карты.

Фарбер и Мэри Ласкер встретились в Вашингтоне в конце 1940-х годов, вскоре после того как антифолаты Фарбера снискали ему известность по всей стране. Зимой 1948 года, всего через несколько месяцев после выхода фарберовской статьи об антифолатах, Джон Хеллер, директор Национального онкологического института, сообщил Ласкер о химиотерапии и о бостонском враче. Идея химиотерапии — лекарства, которым можно лечить рак («пенициллин для рака», как говорил онколог Дасти Роудс из Мемориальной больницы), — заворожила Ласкер. В начале 1950-х годов Мэри Ласкер регулярно переписывалась с Фарбером, который слал ей пространные письма, изобилующие отклонениями от основной темы, — «научные трактаты», как он выражался, — сообщая о положении дел в бостонской лаборатории.

Самому Фарберу быстро развивающиеся отношения с Ласкер дарили новую ясность и чистоту — «катарсис», как говорил он. Он не только щедро делился с ней своими научными знаниями, но и возложил на нее свои научные и политические упования — к вящему удовлетворению Мэри, которая поддерживала и приумножала подобные честолюбивые устремления. К середине 1950-х годов темы их переписки заметно расширились: Фарбер и Ласкер обсуждали, возможна ли массивная координированная атака на рак. «Необычайно быстро вырисовывается схема развития активных действий», — писал Фарбер, упоминая о своих поездках в Вашингтон, где он пытался преобразовать Национальный онкологический институт в могучую и действенную силу, направленную против рака.

Ласкер стала «завсегдатаем на Капитолийском холме», как назвал ее один врач. Ее улыбчивое лицо, пышная взбитая прическа, знаменитый серый костюм и нитка жемчуга сделались непременной принадлежностью каждого комитета и каждой рабочей группы по вопросам здравоохранения. Фарбер тоже превратился в местного «завсегдатая». Облачившись в безупречно отглаженный черный костюм и нахлобучив на кончик носа очки, он являлся в глазах конгрессменов воплощением типичного медика-клинициста. При встрече с ним люди отмечали, что о медицине он говорил с «миссионерским жаром».

Миссионерским проповедям Фарбера с неуемным энтузиазмом вторила Мэри Ласкер. Она страстно и уверенно вещала о великой цели, обильно уснащая речи цитатами и

риторическими вопросами. Ее многочисленные помощники в Нью-Йорке просматривали все газеты и журналы и вырезали статьи, где хотя бы мельком упоминалось о раке. Мэри читала все эти вырезки, делая на полях замечания и комментарии мелким аккуратным почерком, и каждую неделю передавала статьи ласкеритам.

«Я столько раз писал вам мысленно, что телепатия скоро станет моим любимым методом общения, — писал ей Фарбер, — но такие письма невозможно отправить адресату». Простое знакомство переросло в приятельство, приятельство в дружбу. Фарбер и Ласкер стали партнерами, подпитывающими друг друга энергией. Этому партнерству суждено было длиться несколько десятков лет. В 1950-е годы Фарбер начал называть их противораковую кампанию «крестовым походом» — глубоко символичное выражение. Для Сиднея Фарбера и Мэри Ласкер кампания по борьбе с раковыми заболеваниями стала крестовым походом, научной битвой, насыщенной столь яростным фанатизмом, что описать всю страсть, вкладываемую ими в любимое дело, можно было бы лишь религиозной метафорой. Их окрыляло незыблемое, сверкающее видение желанного исцеления, и к этому видению они мечтали привести страну.

Новые друзья химиотерапии

Смерть подобна упадку великой державы:
Были когда-то доблестные армии, вожди и пророки,
Богатые гавани, корабли по всем океанам.
Теперь же ни город осажденный не спасти,
Ни союз заключить.

Чеслав Милош. Падение

«Недавно я заметил, что далекие от науки события, вроде коктейлей у Мэри Ласкер или „Фонда Джимми“ Сиднея Фарбера, имеют непосредственное отношение к формированию всей научной политики».

Роберт Морисон

В 1951 году, когда Фарбер и Ласкер с «телепатической» интенсивностью обсуждали кампанию против рака, одно судьбоносное событие самым драматическим образом изменило весь настрой и актуальность их стремлений. У Альберта Ласкера диагностировали рак толстой кишки. Нью-йоркские хирурги пытались удалить опухоль, но лимфатические узлы вокруг кишечника оказались сильно поражены, так что хирургическое вмешательство было бесполезно. В феврале 1952 года Альберт, сломленный известиями, ожидал смерти, не покидая больничной палаты.

Горькая ирония подобного оборота событий не избежала внимания ласкеритов. В конце 1940-х годов, стремясь привлечь внимание общества к проблеме рака, они писали во всех листовках и объявлениях, что из каждых четырех американцев один падет жертвой этой болезни. Альберт стал «одним из четырех» — сраженный тем самым недугом, с которым так упорно боролся. «Несправедливо, — сдержанно писал один из его близких чикагских друзей, — что человек, столько сделавший на этом поприще, страдает лично».

В обширной коллекции личных документов — восемьсот коробок с мемуарами, письмами, записками и интервью — Мэри Ласкер оставила совсем немного свидетельств своей реакции на трагедию. Несмотря на свою одержимость, она подчеркнуто молчала о телесных аспектах заболевания, о вульгарности умирания. Лишь изредка попадаются следы горя: визиты в нью-йоркскую больницу Харкнесс-павильон, где медленно угасал Альберт, или письма к онкологам — в том числе и Фарберу — с отчаянными вопросами, не найдется ли еще какого самого современного лекарства. В последние месяцы перед смертью Альберта

Ласкера письма приобрели совершенно маниакальный, настойчивый характер. У Альберта пошли метастазы в печени, и Мэри тайно, но неустанно искала любую возможную терапию, пусть самую маловероятную и неопробованную, способную остановить болезнь. Однако по большей части документы хранят молчание — непроницаемое и невозможно одинокое. Мэри Ласкер избрала затворничество в одиночестве своего горя.

Альберт умер 30 мая 1952 года, в восемь часов утра. Скромная церемония похорон состоялась в нью-йоркском особняке Ласкеров. В некрологе чикагская газета «Таймс» отмечала: «Альберт Ласкер был не просто филантропом, ибо отдавал своему делу не только свое состояние, но и весь свой опыт, свой талант и силу».

В 1953 году Мэри Ласкер вернулась к общественной жизни, вошла в привычные будни сбора средств, балов и бенефисов. Ее социальный календарь был переполнен: танцы в пользу всевозможных медицинских фондов, прощальный прием в честь Гарри Трумэна, сбор средств для больных артритом. Она казалась невозмутимой, решительной и энергичной — пылающим метеором на фоне изнеженных нью-йоркских знаменитостей.

Однако женщина, столь стремительно вернувшаяся в нью-йоркское общество, кардинальным образом отличалась от той, что оставила его год назад. В ней что-то сломалось и закалилось заново. Омраченная гибелью Альберта, антираковая кампания Мэри Ласкер приобрела еще большую настойчивость и упорство. Мэри не просто проповедовала крестовый поход против рака, она искала способы возглавить и провести его. «Мы ведем войну с коварным и безжалостным врагом», — заметил ее друг, сенатор Листер Хилл, и война такого масштаба требовала полной, беспрекословной и незыблемой самоотверженности. Науке следовало не столько черпать вдохновение в соображениях целесообразности, сколько глубоко проникнуться и руководствоваться ими. Для борьбы с раком ласкериты хотели полностью перестроить раковые учреждения — переделать Национальный институт онкологии (НИО) от начала и до конца, устранить бюрократические излишества, пересмотреть использование фондов, взять под жесткий контроль и превратить в организацию, подчиненную единой цели — обнаружению лекарства от рака. Общегосударственная программа по борьбе с раком, по мнению Мэри, стала бессистемной, расплывчатой и абстрактной. Чтобы вдохнуть в нее новую жизнь, требовалось духовное наследие Альберта Ласкера — узконаправленная, четко нацеленная стратегия, позаимствованная из мира бизнеса и рекламы.

Жизнь Фарбера также соприкоснулась с раком — столкновение, которое он, должно быть, предвидел за десять лет до того, как оно произошло. В конце 1940-х годов у него развилось загадочное хроническое воспалительное заболевание кишечника — должно быть, язвенный колит, изнуряющее предраковое состояние, которое часто приводит к раку толстой кишки и желчного протока. В середине 1950-х годов — точная дата неизвестна — в бостонской больнице Маунт-Оберн Фарберу провели операцию по удалению воспаленного участка толстой кишки. Должно быть, он выбрал эту частную кембриджскую клинику за Чарльз-ривер, чтобы скрыть и диагноз, и саму операцию от коллег и друзей в Детской больнице. В ходе операции было обнаружено не просто «предраковое состояние» — в последующие годы Мэри Ласкер упоминала, что Фарбер «перенес рак», не уточняя характера этого рака. Гордый, скрытный и охраняющий свое личное пространство, не желающий объединять личное сражение против рака и великую битву с недугом, Фарбер упорно отказывался обсуждать свое здоровье на публике. Томас Фарбер, его сын, также не затрагивал этой темы. «Не стану ни подтверждать, ни опровергать», — сказал он, хотя и признал, что его отец «последние годы жил в тени болезни». Единственным свидетельством операции на толстом кишечнике стал калоприемник, который Фарбер во время больничных обходов искусно скрывал под белой рубашкой и застегнутым на все пуговицы костюмом.

Личное столкновение Фарбера с раком, окутанное завесой тайны и молчания, фундаментально изменило характер и настойчивость его кампании. Для Фарбера и Ласкер рак превратился из абстракции в реальность, в ощутимое касание черной тени. «Для решения проблемы излечения рака вовсе не требуется полного решения всех проблем

фундаментальных исследований… история медицины изобилует примерами лекарств, которые с успехом применялись в течение многих лет, десятилетий и даже веков, прежде чем был понят механизм их действия», — писал он.

«Раковые больные, которые умрут в этом году, не могут ждать», — настаивал Фарбер. Ни он, ни Мэри Ласкер тоже не могли ждать.

Мэри Ласкер знала, как велики ставки в этой игре: предложенная ласкеритами стратегия борьбы с раком шла вразрез с общепринятой в 1950-х годах моделью биомедицинских исследований. Главным творцом существующей модели был Ванневар Буш — высокий и тощий инженер, выпускник Массачусетского технологического института, глава Управления научных исследований и разработок (УНИР). Эта организация, созданная в 1941 году, сыграла огромную роль во время войны — главным образом направив научные умы США на изобретение новых военных технологий. Для этого агентство набирало специалистов по фундаментальным исследованиям для работы над проектами с упором на «программные разработки». Фундаментальные исследования — расплывчатые и бесконечные изыскания в области основополагающих вопросов науки — были роскошью мирного времени. Война требовала насущной и целенаправленной деятельности по созданию новых видов оружия и разработке новых технологий, помогающих солдатам на поле битвы. Современные военные действия во многом зависели от военных технологий — недаром газеты писали о «войне чародеев». Для победы в этой войне Америке требовался непрерывный поток ученых с чрезвычайными способностями.

Чародеи-ученые сотворили потрясающую технологическую магию. Физики разработали ультразвуковые локаторы, радары, радиоуправляемые бомбы и танки-амфибии. Химики создали высокоэффективное смертоносное химическое оружие, в том числе знаменитые отравляющие газы. Биологи изучали возможность выживания на большой высоте и воздействие морской воды на организм. Нашлось занятие даже надменным магистрам оккультной науки — математикам: расшифровка вражеских военных кодов.

Венцом этих целенаправленных усилий стала атомная бомба, результат Манхэттенского проекта, проводимого под эгидой УНИР. Наутро после бомбежки Хиросимы, 7 августа 1945 года, «Нью-Йорк таймс» восторженно писала об ошеломительном успехе проекта: «Теперь университетским профессорам, выступающим против организации, планирования и управления научными исследованиями на манер промышленных лабораторий, найдется о чем подумать. Самая важная часть исследований во благо армии проводилась теми же средствами, что приняты в промышленных лабораториях. Всего за три года мир получил изобретение, на разработку которого примадонны от науки в одиночку потратили бы не меньше полувека. Проблему сформулировали и решили четко спланированные совместные усилия команды и компетентного руководства, а не праздное желание удовлетворить собственное любопытство».

Хвалебный тон статьи отражал настроения, витавшие тогда по всей Америке. Манхэттенский проект перевернул бытовавшую прежде модель научного исследования. Как насмешливо подчеркивала статья, бомбу создали не «примадонны» из числа университетских профессоров в твидовых пиджаках, рассеянно блуждающие в поисках неясных истин и руководствующиеся «праздным желанием удовлетворить собственное любопытство», а коллектив исследователей, собранных под конкретное задание. В этом проекте родилась новая модель государственного руководства научной работой — модель исследований, проводимых со строго заданными целями, временными рамками и критериями, — наука «лобовой атаки», как назвал ее один ученый. Именно эта модель и обеспечила заметный технологический скачок во время войны.

Однако Ванневара Буша это не убеждало. В 1945 году он направил президенту Трумэну свой знаменитый отчет, озаглавленный «Бескрайние рубежи науки», где изложил концепцию послевоенных исследований, которая, по его мнению, должна была сменить военную модель. «Фундаментальные исследования, — писал он, — проводятся без мыслей о

практическом применении. Результатом их становится общее знание и понимание законов природы. Это общее знание дает возможность найти ответ на огромное количество важных практических задач, хотя может и не давать полного и конкретного ответа ни по одной из них… Фундаментальные исследования ведут к новому знанию, обеспечивают научный капитал, формируют фонд, из которого впоследствии можно черпать практические применения этого знания… Фундаментальные исследования задают темп всему техническому прогрессу. В девятнадцатом веке технический гений американцев, опираясь на фундаментальные открытия европейских ученых, продвинул технику далеко вперед. Теперь ситуация изменилась. Нация, рассчитывающая на фундаментальные знания других народов, будет отставать в индустриальном прогрессе и, вне зависимости от своих технологических талантов, проиграет состязания на поприще мировой торговли».

Узконаправленные, односторонние исследования — «запрограммированная наука», — получившие столь широкий резонанс в военные годы, по мнению Буша, не могли стать жизнеспособной моделью будущей американской науки. В его понимании широкое распространение модели Манхэттенского проекта погубило бы на корню все достоинства фундаментальных исследований. Да, бомба стала плодом технического гения американцев, но этот технический гений опирался на научные открытия фундаментального характера о свойствах атома и заключенной в нем энергии — исследований, проведенных без государственных распоряжений или заказов на создание атомной бомбы. Хотя бомба и обрела физическое воплощение в Лос-Аламосе, в интеллектуальном смысле она явилась результатом достижений европейской довоенной физики и химии. Заветный венец американской науки военного времени в философском смысле был импортным товаром.

Из всего этого Буш сделал следующий вывод: узконаправленную стратегию, столь полезную в военное время, в мирные годы следует использовать весьма ограниченно. «Лобовые атаки» незаменимы на фронте, но послевоенная наука по заказу не делается. Таким образом, Буш проталкивал радикально измененную модель научного развития, в которой исследователям предоставлялась полная автономия, а приоритетом становилось познание ради познания.

Этот план оказал на политиков глубокое и длительное воздействие. Основанный в 1950 году Национальный научный фонд (ННФ) был создан в поддержку научной самостоятельности и со временем превратился, по выражению одного историка, в настоящее «воплощение великого замысла Буша о сочетании правительственных средств и научной независимости». Новая культура исследований — «долгосрочные фундаментальные научные исследования, а не узконаправленный поиск лечения и способов предотвратить заболевание» — быстро укоренилась в ННФ, а оттуда перекочевала и в Национальный институт здравоохранения (НИЗ).

Для ласкеритов все это предвещало глубинный конфликт. По их мнению, для войны с раком требовалась та же узконаправленная целеустремленность, что так эффективно проявила себя в Лос-Аламосе. За время Второй мировой войны медицинские исследования столкнулись с новыми проблемами и новыми решениями — получили развитие и новейшие реанимационные технологии, и исследования крови и замороженной плазмы, и изучение роли выделяемых надпочечниками стероидов при стрессе, и анализ мозгового и сердечного кровообращения… Как сказал А. Н. Ричардс, председатель Комитета по медицинским исследованиям, «в истории никогда еще не бывало такой координации всех медицинских научных трудов».

Ощущение общей цели и сотрудничества окрыляло ласкеритов, мечтавших о Манхэттенском проекте для раковых заболеваний. Более того, они решили, что для начала всеобщей атаки на рак вовсе не обязательно ждать, пока будут получены ответы на все связанные с ним фундаментальные вопросы. В конце-то концов ведь Фарбер сумел провести первые клинические испытания в области лейкемии, не имея практически никакого понятия о том, как аметоптерин действует даже на нормальные клетки, не говоря уж о раковых.

Оливер Хевисайд, английский математик, как-то шутливо описывал размышления ученого: «Следует ли воздержаться от обеда на основании того, что я не понимаю, как устроена пищеварительная система?» К вопросу Хевисайда Фарбер мог бы добавить свой вопрос: стоит ли отказаться от борьбы с раком на основании того, что я не разрешил еще все его фундаментальные клеточные загадки?

Разочарование Фарбера разделяли и другие ученые. Выдающийся патологоанатом из Филадельфии Стенли Рейман писал: «Всем, кто трудится в области рака, следует организовать свою работу в соответствии с конкретными целями — не из праздной заинтересованности, но потому, что тем самым они помогают в решении проблемы рака». Бушевский культ свободного исследования, порожденного лишь любопытством — «науки из интереса», — закостенел и превратился в догму. Для успешной битвы с раком необходимо было отринуть эту догму.

Первым и самым важным шагом в нужном направлении стало создание специальной группы, направленной на поиски новых антираковых препаратов. В 1954 году ласкеритам удалось протолкнуть через сенат законопроект, поручающий Национальному институт онкологии разработать программу по целенаправленному и эффективному поиску лекарств для химиотерапии. Благодаря этому к 1955 году Национальный центр онкологической химиотерапии (НЦОХ) действовал в полную силу. В период между 1954 и 1964 годами это подразделение протестировало около восьмидесяти трех тысяч синтетических веществ, сто пятнадцать тысяч продуктов ферментации и свыше семнадцати тысяч веществ растительного происхождения. В испытаниях, направленных на поиски идеального лекарства, ежегодно использовали около миллиона мышей.

Фарбер пылал восторгом — и нетерпением.

«Энтузиазм… новых друзей химиотерапии окрыляет и кажется вполне искренним, — писал он в 1955 году Ласкер. — Тем не менее дело движется с удручающей медлительностью. Надоело наблюдать, как новые исследователи, приходящие в программу, один за другим радостно открывают Америку».

Тем временем Фарбер и сам не бросал попыток найти новые лекарственные средства. В 1940-х годах почвенный микробиолог Зельман Ваксман систематически обшаривал мир почвенных бактерий и выделял различные серии антибиотиков. (Точно так же, как плесень *Penicillium* вырабатывает пенициллин, бактерии производят антибиотики для химической защиты от других микробов.) Один из таких антибиотиков был получен от палочковидного микроба, называющегося *Actinomyces.* Ваксман окрестил выделенное им лекарство дактиномицином. Как впоследствии выяснилось, огромная молекула дактиномицина, формой напоминающая греческую статую богини Ники — безголовый торс и два распростертых крыла, — связывала, а потом и уничтожала ДНК. Антибиотик очень действенно убивал бактериальные клетки — но, к несчастью, и человеческие тоже, что ограничивало его возможности в роли антибактериального агента.

Любой клеточный яд всегда будоражит воображение онколога. Летом 1954 года Фарбер убедил Ваксмана послать ему большое количество разнообразных антибиотиков, включая и дактиномицин, для испытания их в качестве антираковых агентов. Как обнаружил Фарбер, на мышах дактиномицин оказался крайне эффективен. Всего лишь несколько доз побеждали многие виды рака у мышей, в том числе лейкозы, лимфомы и рак молочных желез. «Не могу назвать это „исцелениями“, — осторожно писал Фарбер, — но и не знаю, как еще эти результаты классифицировать».

В 1955 году, вдохновленный «исцелениями» у животных, он приступил к серии испытаний для оценки эффективности лекарства на людях. На детях с лейкемией дактиномицин не дал ровным счетом никакого эффекта. Не дрогнув, Фарбер испробовал препарат на двухстах семидесяти пяти детях с разнообразными видами рака: лимфомами, мышечными и почечными саркомами, нейробластными опухолями. Испытания превратились в фармацевтический кошмар. Дактиномицин был до того токсичен, что его приходилось

сильно разбавлять физраствором. Если же из вены просачивалось хоть несколько капель, кожа вокруг этого места некротизировалась и чернела. Детям с тонкими венами новое лекарство зачастую подавали через внутривенный катетер, введенный в кровеносный сосуд головы.

Единственной формой рака, давшей в этих первых испытаниях положительный результат, стала опухоль Вильмса, редкая разновидность рака почек, чаще всего диагностируемая у младенцев. Обычно ее лечили хирургическим удалением пораженной почки с последующим облучением. Однако опухоли Вильмса не всегда поддавались местному лечению. Порой их удавалось обнаружить только после того, как они дали метастазы — как правило, в легкие. В таких случаях обычно пытались применять облучение и разнообразные лекарства, однако надежды на положительную реакцию практически не оставалось.

Фарбер обнаружил, что дактиномицин, введенный внутривенно, заметно ингибировал рост метастаз в легких, нередко обеспечивая ремиссию на целые месяцы. Заинтригованный, Фарбер продолжил эксперименты. Раз уж и облучение, и дактиномицин оказывают на метастазы опухоли Вильмса хоть какой-то эффект, то что будет, если объединить их действие? В 1958 году он поручил работу над этим проектом двум молодым радиологам, Одри Эванс и Джулио Д□Анджио, а также онкологу Дональду Пинкелю. За несколько месяцев эта команда подтвердила: облучение и дактиномицин действуют синергически, во много раз усиливая токсический эффект друг друга. У детей с метастазами наблюдалась быстрая реакция на это сочетание методов лечения. «За три недели легкие, до того усеянные метастазами Вильмса, совершенно очистились, — вспоминал Д□Анджио. — Только представьте себе восторг тех дней, когда мы впервые смогли сказать с определенной долей уверенности: тут дело поправимо!»

Энтузиазм, вызванный этими открытиями, оказался заразителен. Хотя сочетание облучения и химиотерапии не всегда приносило долговременное исцеление, опухоль Вильмса стала первой метастазирующей плотной опухолью, отвечающей на химиотерапию. Фарбер совершил долгожданный прорыв из мира рака жидких тканей к твердым, так называемым солидным, опухолям!

В конце 1950-х годов Фарбер пылал безудержным оптимизмом. Однако посетители больницы Фонда Джимми видели куда более сложную и комплексную реальность. Двухлетнего Дэвида Голдштейна в 1956 году лечили химиотерапией от опухоли Вильмса. Его матери Соне казалось, что больница подвешена между двумя полюсами, в одно и то же время «удивительна и трагична… полна невыразимого горя и неописуемой надежды». «Заходя в раковое отделение, — писала она, — я ощущаю подводный ток возбуждения, чувства (неослабевающего, несмотря на постоянные разочарования), будто мы стоим на краю открытия — и это почти внушает мне надежду. Просторный вестибюль украшает картонная модель поезда. Посередине коридора стоит светофор, совсем как настоящий, попеременно мигая красным, желтым или зеленым. На паровоз можно залезть и позвонить в колокольчик. На другом конце отделения стоит модель бензоколонки в натуральную величину, даже с указанием цены и количества проданного топлива… Первое мое впечатление — неугомонная, бурлящая, лихорадочная активность».

В отделении действительно бурлила активность, исполненная надежды и отчаяния. В уголке малютка Дженни, лет четырех, увлеченно перебирала цветные мелки. Ее мать, привлекательная, нервная женщина, не выпускала дочку из виду, впиваясь в нее напряженным взглядом всякий раз, как Дженни замирала, выбирая новый цвет. Никакое занятие не выглядело невинным — любое действие или движение могло означать новый симптом, предвещать что-нибудь недоброе. Дженни, как узнала Голдштейн, «болела лейкемией, а в госпиталь попала потому, что у нее развилась желтуха. Белки глаз у нее до сих пор оставались желтыми», что предвещало скорую гибель печени. Как и многие другие обитатели отделения, малышка не осознавала, что означает ее болезнь. Ее больше всего

привлекал алюминиевый чайничек, которым она полюбила играть.

«У стены в тележке сидит маленькая девочка — на первый взгляд кажется, что у нее синяк под глазом… Люси, двух лет от роду, страдает формой рака, поражающей пространство за глазами и вызывающей там кровоизлияния. Она не очень симпатичная малютка, беспрестанно хнычет. Хнычет и Дебби — похожая на ангелочка четырехлетняя крошка с бледным, искаженным болью личиком. У нее тот же тип рака, что и у Люси, — нейробластома. Тедди лежит в палате один. Я не сразу решаюсь зайти к нему — у ослепшего мальчугана крайняя степень истощения, а чудовищно-безобразная опухоль, начавшаяся за ухом, постепенно поглотила половину головы, уничтожив нормальные черты. Ребенка кормят через трубку в ноздрях, он в полном сознании».

По всему отделению виднелись разнообразные приспособления для удобства пациентов — зачастую придуманные самим Фарбером. Изнуренные дети не могли ходить, и для них соорудили специальные деревянные тележки со стойками для капельниц — чтобы проводить химиотерапию в любое время дня. «Одним из самых невыносимых зрелищ, — вспоминает Голдштейн, — для меня стали эти миниатюрные тележки и их крохотные пассажиры, над которыми высится стойка капельницы с бюреткой… Будто кораблики с мачтой, но без парусов, безнадежно скользящие по бурному неизведанному морю».

Каждый вечер Фарбер обходил отделение, решительно ведя свой корабль по этому бурному неизведанному морю. Он останавливался у каждой кроватки, делал пометки и обсуждал течение болезни, нередко при этом отдавая короткие отрывистые инструкции. За ним следовала целая свита: молодые врачи-резиденты, медсестры, социальные работники, психиатры, специалисты по питанию и фармацевты. Рак, как не уставал твердить Фарбер, — это комплексное заболевание, поражающее пациента не только физически, но и психически, социально и эмоционально. В битве против этого недуга шанс на победу имеет лишь разносторонняя, многоуровневая атака. Фарбер называл это «комплексным уходом за больным».

Однако несмотря на все старания врачей обеспечить этот комплексный уход, смерть безжалостной рукой косила ряды маленьких пациентов. Зимой 1956 года, через несколько недель, после того как Дэвид попал в больницу, по отделению прокатилась волна смертей. Первой стала Бетти, малышка с лейкемией. Второй — Дженни, четырехлетняя девочка с алюминиевым чайничком. Следующим — Тедди с ретинобластомой. Через неделю еще один ребенок с лейкемией, Аксель, истек кровью от открывшейся во рту язвы. Голдштейн писала: «Смерть обретает форму, внешний облик и привычный распорядок. Родители выходят из палаты своего ребенка — точно так же, как выходили уже много дней ненадолго перевести дух. Медсестра провожает их в кабинет, врач заходит следом и плотно затворяет за собой дверь. Потом сиделка приносит кофе. А еще чуть позже вручает родителям бумажный пакет, куда сложены личные вещи ребенка. И вот, в очередной раз выйдя в коридор, видишь еще одну опустевшую постель. Конец».

Зимой 1956 года, после долгой и жестокой борьбы с недугом, Дэвид Голдштейн скончался в больнице Фонда Джимми от метастазирующей опухоли Вильмса, проведя последние несколько часов под кислородной маской, в бреду и лихорадке. Соня Голдштейн покинула больницу, унося в бумажном пакете вещи своего малыша.

Фарбер оставался невозмутим. Арсенал раковой химиотерапии, многие века пустовавший, наполнялся новыми лекарствами, несущими огромные возможности: новые препараты можно было видоизменять, пробовать их разные сочетания, варьировать дозы и схемы приема, проводить клинические испытания с одновременным использованием двух-, трех- и четырехлекарственных режимов. Наконец-то — хотя бы в принципе — появилась возможность в случае провала одного препарата испробовать новый или же комбинацию средств. Это, как Фарбер твердил самому себе с гипнотической убежденностью, был еще не «конец». Это было лишь начало массированной атаки.

В больничном отделении на четырнадцатом этаже Карла Рид все еще пребывала «в изоляции» — даже воздух поступал в прохладную стерильную палату через дюжину фильтров. Запах антисептического мыла пропитал одежду больной. Телевизор на стене то вспыхивал, то снова гас. На подносе Карле приносили еду с бодрыми оптимистичными названиями — «котлета по-киевски», «домашний картофельный салат», — однако все было одинаково пресным, точно любые продукты вываривали до полной потери вкуса и аромата. Так на самом деле и происходило — еду тщательно стерилизовали. Муж Карлы, инженер-компьютерщик, каждый вечер сидел у ее постели. Джинни, мать Карлы, целые дни проводила в кресле-качалке, точно так же как в самое первое утро. А когда появлялись дети Карлы, в стерильных масках и перчатках, больная тихо плакала, отворачиваясь к окну.

Для самой Карлы физическая изоляция тех дней стала неприкрытой метафорой глубокого и жгучего одиночества — психологического карантина, более мучительного, чем реальное заточение. «В те две недели я сделалась другим человеком, — вспоминала она. — В палату вошла одна женщина, а вышла из нее совершенно другая. Я постоянно обдумывала свои шансы выжить. Тридцать процентов. Я повторяла себе это число по ночам. Даже не одна треть! Я просыпалась ночами, смотрела на потолок и думала — что такое тридцать процентов? Что происходит в тридцати процентах случаев? Мне тридцать лет — почти тридцать процентов от девяноста. Рискнула бы я, если бы мне предложили тридцатипроцентный шанс выиграть что-нибудь?»

В то утро, когда Карла приехала в больницу, я вошел в ее палату со стопкой бумаг — формы согласия на применение химиотерапии, позволение немедленно начать вливание ядовитых препаратов в тело Карлы, чтобы убить раковые клетки.

Химиотерапию предстояло проводить в три фазы. Первая занимает примерно месяц. Препараты, вводимые в быстрой последовательности, должны вывести лейкемию в стадию устойчивой ремиссии. Эти лекарства наверняка уничтожат и нормальные лейкоциты крови, резко и решительно сведя их уровень почти до нуля. На несколько критических дней Карла окажется в уязвимом состоянии, без иммунной системы, а ее тело станет совершенно беззащитным против любых воздействий окружающей среды.

Если недуг войдет в ремиссию, ее нужно «закрепить» и растянуть на несколько месяцев — что означает новую химиотерапию, в меньших дозах и через более длительные интервалы. Тогда Карла сможет покинуть больницу и вернуться домой, каждую неделю приходя за новой порцией химиотерапии. Закрепление и усиление ремиссии продлятся восемь недель, а то и дольше.

Но самое худшее остается под конец. У острого лимфобластного лейкоза есть отвратительная склонность затаиваться в мозгу. Внутривенная химиотерапия, даже самая сильнодействующая, не в состоянии проникнуть в цистерны и желудочки, омывающие мозг. Гемоэнцефалический барьер превращает ткани мозга в «святилище» (неудачный термин, будто организм поклоняется раку) лейкозных клеток. Чтобы направить лекарства в эти ткани, препараты следует вводить в спинномозговую жидкость Карлы посредством серии спинномозговых пункций. Также будет применено профилактическое тотальное облучение головного мозга — высокоинтенсивное излучение, направленное через кости черепа. А следом — новый курс химиотерапии, растянутый на два года, для «поддержки» достигнутой ремиссии.

Индукция. Закрепление. Поддержка. Исцеление. Карандашные стрелочки на листе бумаги — от одного пункта к другому. Карла кивала.

Я перечислял вереницу химиотерапевтических препаратов, которыми мы будем лечить Карлу на протяжении двух лет, и она эхом повторяла за мной эти названия — точно ребенок, узнающий новые сложные слова: «Циклофосфамид, цитарабин, преднизон, аспарагиназа, адриамицин, тиогуанин, винкристин, 6-меркаптопурин, метотрексат».

Лавка мясника

Рандомизированные диагностирующие испытания крайне утомительны. Ответ на вопрос можно получить лишь в ходе масштабного долгосрочного проекта. Но других вариантов просто нет.

Х. Дж. де Конинг. Анналы онкологии, 2003 г.

Лучшие врачи словно бы наделены шестым чувством в отношении болезни — они ощущают ее присутствие, знают, где она таится, представляют себе степень ее тяжести еще до того, как она официально описана, диагностирована и облечена в слова. Пациенты наделены подобным же шестым чувством в отношении такого врача: они осознают, что он внимателен, бдителен и готов действовать, что ему не безразлично. Студенту-медику просто необходимо видеть подобное взаимодействие врача и больного. Во всей медицине нет ничего более насыщенного драмой, подлинным чувством и историей.

Майкл Лакомб. Анналы медицины внутренних заболеваний, 1993 г.

Новый арсенал онкологии решили опробовать на пациентах в Бетесде, том самом институте, что в 1940-х годах напоминал загородный гольф-клуб.

В апреле 1955 года, в самый разгар мэрилендской весны, Эмиль Фрейрих, новый исследователь Национального института онкологии, подошел к своему кабинету в красном кирпичном здании Клинического центра и, к немалой своей досаде, обнаружил, что его имя на дверной табличке написано неправильно — последние буквы пропали. Табличка на двери гласила: «Доктор Эмиль Фрей».

«Я сразу же решил, — вспоминал Фрейрих, — что это типичная бюрократическая ошибка».

В кабинете оказался высокий худощавый человек, представившийся Эмилем Фреем. Кабинет Фрейриха, подписанный совершенно правильно, находился чуть дальше по коридору.

Несмотря на сходство имен, два Эмиля совершенно не походили друг на друга характерами. Тридцатипятилетний Фрейрих, только что закончивший гематологическую стажировку в Бостонском университете, был жизнерадостен, вспыльчив и предприимчив. Говорил он быстро, будто захлебываясь, гулким и зычным голосом. Громкие речи нередко заканчивались раскатами гулкого смеха. Медицинскую интернатуру он проходил в динамичной атмосфере 55-го отделения больницы округа Кук в Чикаго, но не поладил с начальством, так что его досрочно освободили от контракта. В Бостоне Фрейрих работал с Честером Кифером, одним из коллег Майнота, блистательно организовавшим во время войны производство пенициллина. Антибиотики, фолиевая кислота, витамины и антифолаты вызывали в душе Фрейриха горячий отклик. Он восхищался Фарбером — не только вдумчивым ученым, но и непочтительным, резким, импульсивным человеком, умевшим наживать врагов так же быстро, как и очаровывать спонсоров. «Я никогда не видел Фрейриха спокойным», — говорил впоследствии Фрей.

Будь Фрейрих персонажем из фильма, ему непременно понадобился бы кинематографический антагонист, полная противоположность — Лорел для Харди, Феликс для Оскара. Высокий худощавый коллега, встреченный им в первый же день работы, и оказался именно такой противоположностью. Там, где Фрейрих был пылок и резок, до неосторожности импульсивен и страстен в каждой мелочи, Фрей проявлял хладнокровность, сосредоточенность и осторожность: здравомыслящий дипломат, предпочитающий работать в тени. Эмиль Фрей, известный большинству коллег под прозвищем Том, в 1930-е годы поступил в сент-луисское художественное училище, медицинский институт окончил в конце 1940-х годов, служил во флоте в Корейскую войну и снова вернулся в Сент-Луис, но уже медицинским резидентом. Он был очарователен, мягок и учтив — человек немногих, зато

тщательно выбранных слов. Наблюдать, как он общается с тяжелобольными детьми и их измученными, изнервничавшимися родителями, было все равно что любоваться скользящим по воде пловцом: он поднялся до таких высот искусства, что само искусство отступило в тень.

Оба Эмиля попали в Бетесду благодаря Гордону Зуброду, новому директору клинического центра Национального института онкологии. Импозантный, осмотрительный интеллектуал, врач и ученый, знаменитый своими вальяжными манерами, Зуброд во время Второй мировой войны занимался разработкой лекарств от малярии, а затем перешел в систему Национального института здравоохранения. Накопленный опыт повлиял на возрождение интереса Зуброда к клиническим испытаниям в области рака.

Особенно интересовала ученого детская лейкемия — та самая разновидность рака, которую Фарбер выдвинул на передний план клинических испытаний. Однако Зуброд понимал, что при изучении лейкемии следует принять во внимание непредсказуемость, свирепость и прихотливую внезапность заболевания. Можно испытывать лекарства — но в первую очередь надо бороться за детские жизни. Зуброд, идеально распределявший обязанности и отдававший распоряжения, — «Эйзенхауэр раковых исследований», как называл его Фрейрих, — отрядил на передовые рубежи больничных палат двух молодых врачей, только что прошедших резидентуру: Фрейрих в Бостоне, а Фрей в Сент-Луисе. Фрей приехал в Бетесду на видавшем виды «студебеккере». Фрейрих объявился на несколько недель позже, в обшарпанном «олдсмобиле», вместившем его беременную жену, девятимесячную дочь и все имущество семьи.

Затея могла обернуться полным крахом — однако прекрасно сработала. С самого начала два Эмиля обнаружили, что вдохновляют друг друга. Их сотрудничество символизировало глубокие различия в отношении к передовым методам онкологии: чрезмерная осторожность противостояла безудержному экспериментаторству. Каждый раз, как Фрейрих увлекался экспериментальным подходом, приводя пациента на грань катастрофы, Фрей вводил всевозможные ограничения и тщательно продуманные меры предосторожности применительно к новым, идеалистическим и часто крайне токсичным методам лечения. Отношения Фрея и Фрейриха вскоре сделались олицетворением разногласий в рядах Национального института онкологии. «Задача Фрея в те дни, — вспоминал один исследователь, — сводилась к тому, чтобы удержать Фрейриха от создания лишних проблем».

У Зуброда имелись свои способы оберегать исследования лейкемии от лишних проблем. По мере того как росло количество новых препаратов, комбинированных методов лечения и проводимых испытаний, у Зуброда возникли опасения, что столкновение интересов разных исследовательских организаций вызовет бессмысленные споры о регламенте процедур и лечебном режиме, а совместная борьба с раком отойдет на второй план. Бурченал в Нью-Йорке, Фарбер в Бостоне, Джеймс Холланд в Онкологическом институте Розвелла Парка и два Эмиля в Национальном институте онкологии — все они горели желанием начать клинические испытания. Острый лимфобластный лейкоз — заболевание редкое, поэтому каждый пациент становился драгоценным материалом для исследования. Во избежание конфликтов Зуброд предложил создать «консорциум» исследователей и делиться пациентами, клиническими испытаниями, их результатами и полученными знаниями.

Это предложение разительно изменило положение дел в онкологии. «Зубродова модель объединенной группы оживила исследования раковых заболеваний, — вспоминает Роберт Мейер, впоследствии ставший председателем одной из подобных групп. — Впервые в истории ученый-онколог ощутил, что он не один. Специалист по раковым заболеваниям перестал быть изгоем, шарлатаном, отравителем из больничных подвалов». Первая же встреча такой рабочей группы под предводительством Фарбера прошла с огромным успехом.

Исследователи решили как можно скорее выполнить серию общих испытаний.

Далее Зуброд приступил к разработке стандарта проведения испытаний. По его мнению, онкологические клинические исследования велись хаотично и вразнобой. Онкологам следовало проводить самые объективные, беспристрастные и безукоризненные клинические испытания, придерживаясь самого строгого регламента, существующего в медицине. А для этого необходимо изучить историю развития антибиотиков.

В 1940-х годах, когда на горизонте появились новые антибиотики, врачи столкнулись с проблемой объективной оценки эффективности данного лекарства. Для Совета по медицинским исследованиям в Великобритании этот вопрос приобрел особую остроту и злободневность. Открытый в начале 1940-х годов стрептомицин, новый антимикробный препарат, вызвал бурю оптимизма и надежд на то, что наконец найдено средство от туберкулеза. Стрептомицин убивал возбудителя туберкулеза — микобактерии — в лабораторных условиях, однако эффективность препарата на людях оставалась неизвестна. Количество стрептомицина было строго ограничено, так что докторам приходилось вымаливать жалкие миллиграммы на лечение целого ряда инфекционных заболеваний. Для использования стрептомицина в лечении туберкулезных больных требовалось провести объективный эксперимент и выяснить, насколько препарат эффективен при туберкулезе.

Однако что это должен быть за эксперимент? Брэдфорд Хилл, английский статистик, сам перенесший туберкулез, предложил необычное решение. Он начал с признания того факта, что врачи не в состоянии провести беспристрастный эксперимент. В каждом биологическом эксперименте должна быть «контрольная группа» — организмы, не подвергающиеся воздействию. Именно по сравнению с этой группой и оценивается эффективность лечения. Однако если предоставить врачей самим себе, они (пусть даже бессознательно) начнут по своему усмотрению подбирать определенные типы больных, а потом оценивать эффект лекарства на этой избранной группе при помощи субъективных критериев, громоздя необъективность на необъективность.

Предложенное Хиллом решение состояло в том, чтобы избавиться от необъективности, произвольным образом выбирая, кому из пациентов будут давать стрептомицин, а кому плацебо. Такая «рандомизация» пациентов покончит с врачебной необъективностью в подборе групп.

Рандомизированные исследования Хилла прошли успешно. Группа пациентов, получившая стрептомицин, продемонстрировала лучший результат, чем группа, получившая плацебо. Семейство антибиотиков обогатилось новым антитуберкулезным препаратом. Однако самым важным оказалось методологическое новшество Хилла, получившее повсеместное распространение. Для медицинских исследователей рандомизированные испытания стали самым точным и беспристрастным методом оценки эффективности любого вмешательства.

Пример клинических испытаний антимикробных препаратов вдохновил Зуброда. В конце 1940-х годов он применил эту методику для проверки антималярийных препаратов и впоследствии предложил взять ее за основу для принципов, по которым Национальный институт онкологии отныне и впредь будет проверять новые протоколы. Клинические испытания под эгидой НИО должны стать систематическими: каждое должно проверять какую-либо существенную часть логических рассуждений или гипотезы и давать однозначный — положительный или отрицательный — результат. Кроме того, их надо проводить последовательно, каждый новый эксперимент планировать на основе предыдущих и так далее и так далее — создавая поступательное движение вперед, к успешной разработке лекарства от лейкемии. Испытания должны быть объективными, по возможности рандомизированными, а также обладать четкими критериями отбора пациентов и оценки результатов лечения.

Методика проведения испытаний была не единственным важным уроком, который Зуброд, Фрей и Фрейрих вынесли из мира микробиологов. «Мы всесторонне обдумывали

аналогию с эффектом лекарственной устойчивости к антибиотикам», — вспоминал Фрейрих. Как обнаружили Фарбер в Бостоне и Бурченал в Нью-Йорке, лейкемия быстро приобретает устойчивость к лечению каким-либо одним препаратом, что приводит к краткосрочной и неустойчивой ремиссии, вскоре сменяющейся губительным рецидивом.

Это весьма напоминало ситуацию с туберкулезом. Подобно раковым клеткам, микобактерии также становились устойчивы к антибиотикам, которые применялись по одному. Бактерии, выжившие при первоначальном воздействии препарата, делились, мутировали и приобретали устойчивость, после чего антибиотик на них уже не действовал. Для борьбы с этим эффектом при лечении туберкулеза использовалась тактика молниеносного наступления, одновременное введение в организм двух или трех антибиотиков — своеобразное фармацевтическое одеяло, способное затушить деление клеток и не допустить возникновения устойчивости, тем самым максимально уничтожая инфекцию в организме.

Но можно ли применять одновременно два или три противораковых препарата — или их токсичность окажется настолько высока, что в первую очередь погибнут сами пациенты? Чем дольше Фрейрих, Фрей и Зуброд изучали растущий список лекарств, тем яснее им становилось: несмотря на токсичность, для уничтожения лейкемии понадобится сочетание двух или более препаратов.

Первый же испытанный ими протокол проверял различные дозы фарберовского метотрексата в сочетании с бурчеловским 6-МП — то есть комбинацию двух наиболее активных противолейкозных средств. Принять участие в испытаниях согласились три больницы: Национальный институт онкологии, Онкологический институт Розвелла Парка и Детская больница в Буффало (штат Нью-Йорк). Для этой серии испытаний сознательно поставили простейшие цели. В первой группе пациентов предполагалось применять высокие дозы метотрексата, а во второй — более низкие и щадящие. В клинических испытаниях приняли участие восемьдесят четыре пациента. В день прибытия их родителям вручили белые запечатанные конверты, в которых содержалось случайным образом выбранное распределение в ту или иную группу.

Несмотря на то что в испытания было вовлечено сразу несколько научных центров и множество научных самолюбий, все прошло на удивление гладко. Да, сочетание двух препаратов увеличивало токсичность, однако группа интенсивного применения метотрексата дала лучшие результаты, ремиссии в ней оказались дольше и устойчивее. Впрочем, до исцеления было далеко: у детей, получивших интенсивное лечение, в скором времени развился рецидив, и все они умерли в течение года.

Тем не менее этот первый протокол создал важный прецедент. Вынашиваемая Зубродом и Фарбером модель объединенной команды специалистов-онкологов наконец заработала. Десятки врачей и медсестер из трех разных больниц взялись следовать одному и тому же распорядку в лечении группы пациентов — и каждый, наступив на горло собственным предпочтениям, свято соблюдал все инструкции. «Эта работа — одно из первых сравнительных исследований по химиотерапии злокачественного неопластического заболевания», — отмечал Фрей. В мир импровизируемых и зачастую отчаянных стратегий наконец пришла согласованность.

Зимой 1957 года рабочая группа по лейкемии запустила еще один проект, модификацию первого. На этот раз одна группа больных получала комбинированное лечение двумя препаратами, а две другие группы — только по одному. Таким образом, вопрос исследования ставился в более явном виде, а полученный результат был еще нагляднее. Каждое из лекарств само по себе давало лишь очень слабый ответ, всего пятнадцать — двадцать процентов ремиссий. Однако при совместном применении метотрексата и 6-МП этот уровень подскочил до сорока пяти процентов.

Следующий протокол химиотерапии, запущенный к испытанию в 1959 году, выдвинулся на более опасную территорию. Все пациенты получали оба препарата до выхода в полную ремиссию, затем половина группы продолжала дополнительное лечение еще

несколько месяцев, а вторая получала плацебо. И снова выявилась та же закономерность: в группе более агрессивного лечения ответ был продолжительнее и устойчивее.

Проводя испытание за испытанием, рабочая группа по изучению лейкемии медленно, но неуклонно продвигалась вперед — точно постепенно распрямляющаяся пружина. За шесть лет исследователи пришли к тому, чтобы давать пациентам не одно и не два, а четыре лекарства, последовательно, одно за другим. К зиме 1962 года направление развития исследований по борьбе с лейкемией определилось окончательно. Если два лекарства лучше, чем одно, а три лучше, чем два, то что будет, если давать сразу четыре препарата одновременно — как при туберкулезе?

И Фрей, и Фрейрих чувствовали — все идет именно к тому, и тем не менее, осознавая эту необходимость, подбирались к идее многие месяцы, медленно и осторожно. «Сопротивление будет яростным», — писал Фрейрих. К тому времени лейкозные палаты НИО получили прозвище «лавки мясника». «Идея испробовать на детях три или четыре высокотоксичных вещества казалась жестокой и безумной. Даже Зуброду не под силу убедить консорциум пойти на такой шаг. Никому не хотелось превращать Национальный институт онкологии в Национальный институт мясников».

Первая победа

> *Однако я подписываюсь под той точкой зрения, что слова несут в себе крайне могущественные смыслы и подтексты. Слово «война» обозначает уникальное состояние и несет в себе совершенно особое значение. Оно подразумевает, что молодых людей ставят под угрозу смерти. Такую метафору недопустимо применять к научным исследованиям — особенно во время настоящей войны. Национальный институт онкологии — сообщество ученых, нацеленных на получение знаний, на улучшение здоровья населения. Это великая цель. Но это — не война.*
>
> **Сэмюэль Броудер, директор Национального института онкологии**

В самый разгар мучительных раздумий об использовании терапии, сочетающей в себе сразу четыре препарата, Фрей и Фрейрих узнали потрясающую новость. Всего за несколько дверей от кабинета Фрейриха в НИО два исследователя, Мин Чу Ли и Рой Герц, проводили эксперименты на хориокарциноме, раке плаценты. Еще более редкое заболевание, чем лейкемия, хориокарцинома подчас прорастает сквозь ткань плаценты при патологической беременности, а затем быстро и смертоносно метастазирует в легкие и мозг. В таких ситуациях хориокарцинома становится двойной трагедией: патологическая беременность переходит в смертельный недуг, рождение превращается в смерть.

Если в 1950-е годы раковые химиотерапевты считались в медицинских сообществах изгоями, то Мин Чу Ли был изгоем из изгоев. Он приехал в Соединенные Штаты из Мукденского университета в Китае, недолго проработал в Нью-йоркской мемориальной больнице, а потом, стараясь избежать призыва во время Корейской войны, устроился к Герцу помощником акушера по двухгодичному контракту. Ли интересовался исследовательской работой (или изображал интерес к ней), однако считалось, что он слишком разбрасывался, не сосредотачиваясь на тщательном изучении предмета. Его тайный план состоял в том, чтобы переждать войну в Бетесде.

Однако то, что начиналось притворством, превратилось для Ли в самую настоящую одержимость. Перемена произошла за один-единственный вечер в августе 1956 года, когда Ли, неожиданно вызванный к больной, пытался стабилизировать женщину с метастазировавшей хориокарциномой. Рак перешел в запущенную стадию, пациентка за три часа истекла кровью. Ли слышал об антифолатах Фарбера и инстинктивно связал быстро делящиеся лейкозные клетки костного мозга бостонских детей и быстро делящиеся клетки

плаценты у жительницы Бетесды. Никто и никогда не пробовал лечить хориокарциному антифолатами… Но что, если вдруг они принесут облегчение, подобное приостановке развития агрессивного лейкоза?

Ли не пришлось долго ждать. Через несколько недель после первого случая в отделение поступила еще одна пациентка, молодая женщина по имени Этель Лонгория, в точно таком же ужасающем состоянии, как и первая. Опухоль проросла у нее в легких огромными кровоточащими гроздями. Остановить кровопотерю было практически невозможно. «Она настолько стремительно истекала кровью, — вспоминал один гематолог, — что мы решили вливать эту кровь ей обратно. Врачи поспешно установили трубки, которые собирали вытекавшую из больной кровь и закачивали ее обратно, как насос». Это решение несло на себе характерную печать стиля Национального института онкологии. Переливание больному вытекающей из него крови где угодно считалось бы мерой экстраординарной и даже недопустимой, но в НИО такая стратегия — да и любая стратегия — была в порядке вещей. «Пациентку стабилизировали и начали лечение антифолатами. Врачи ввели первую дозу и разошлись, не рассчитывая, что пациентка доживет до утра. В НИО никогда ни на что не рассчитывали. Просто ждали, наблюдали и смотрели, какие сюрпризы преподнесет новый день».

Этель Лонгория не сдавалась. Следующим утром она была все еще жива и дышала медленно, но глубоко. Кровотечение снизилось, и врачи решили ввести еще несколько доз. В конце четвертого раунда химиотерапии Ли и Герц ожидали увидеть небольшие изменения в размерах опухолей. Однако представшая их взорам картина просто ошеломляла. «Опухолевые массы исчезли, рентген грудной клетки показал улучшение, пациентка выглядела нормально», — писал Фрейрих. Уровень хориогонадотропина, гормона, вырабатываемого раковыми клетками, стремился к нулю. Опухоли практически растаяли. Никто и никогда не видел подобного результата. Решив, что рентгеновские снимки перепутали в лаборатории, Ли и Герц проверили все еще раз — и результат подтвердился снова. Метастазировавшая, солидная опухоль исчезла в результате применения химиотерапии. Вне себя от восторга, Ли и Герц ринулись публиковать свои наблюдения.

Однако оставалось досадное обстоятельство — столь мелкое, что от него хотелось отмахнуться. Клетки хориокарциномы вырабатывают некий маркер, гормон хориогонадотропин — белок, уровень которого можно измерить определенным высокочувствительным анализом крови (вариант этого теста используется для выявления беременности). В самом начале экспериментов Ли решил использовать уровень этого гормона для отслеживания ответа болезни на лечение метотрексатом. Уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) являлся показателем рака, его характерным признаком.

Проблема состояла в том, что в конце назначенного курса химиотерапии уровень ХГЧ падал до пренебрежимо малых единиц, однако, к великой досаде Ли, так никогда и не достигал нормального уровня. Ли проводил у себя в лаборатории все новые и новые измерения, однако ситуация оставалась прежней: крохотный зазор в цифрах не исчезал.

Эти цифры постепенно превратились для Ли в навязчивую идею. Гормон в крови, считал он, является признаком рака — и если гормон остается, значит, и рак прячется где-то в теле, даже если видимых опухолей нет. Поэтому, несмотря на исчезновение опухолей, Ли не считал своих пациенток выздоровевшими. Складывалось впечатление, что он лечит уже не людей, а показатели: не обращая внимания на увеличивающуюся токсичность очередных раундов химиотерапии, Ли упорно вводил больным дозу за дозой, пока наконец уровень ХГЧ не упал до нуля.

Узнав о решении Ли, руководители Национального института онкологии пришли в полную ярость, поскольку считали, что его пациентки исцелились от рака. Видимых опухолей у больных не обнаруживалось, давать им дополнительную химиотерапию казалось

ненужной жестокостью — все равно что сознательно травить непредсказуемыми дозами высокотоксичных препаратов. Начальство сочло Ли непокорным отступником и бунтарем, преступившим черту дозволенного. В середине июля его вызвали на заседание совета директоров и без лишних слов сняли с поста.

«Ли обвинили в проведении экспериментов на людях, — рассказывал Фрейрих. — Но что уж тут, все мы их проводили: Фрей, Зуброд, да и остальные. Не проводить экспериментов означало следовать старым правилам, просто-напросто бездействовать. Ли не намеревался сидеть сложа руки, наблюдать и ничего не делать. Его уволили за то, что он поступил согласно своим убеждениям».

Фрейрих и Ли вместе проходили резидентуру в Чикаго. В НИО между ними, двумя бунтарями, успела завязаться дружба. Услышав про увольнение Ли, Фрейрих немедленно помчался к другу и попытался утешить, однако безуспешно. Через несколько месяцев Ли уехал в Нью-Йорк и устроился на работу в Мемориальный онкологический центр Слоуна-Кеттеринга. В НИО он больше никогда не вернулся.

Однако это еще не конец истории. Как и предсказывал Ли, после нескольких дополнительных доз метотрексата тщательно отслеживаемый уровень гормона все-таки упал до нуля. Пациентки закончили дополнительные циклы химиотерапии. А затем мало-помалу выявилась показательная закономерность. Больные, рано прекратившие лечение, одна за другой снова становились жертвами рака, зато пациентки, получавшие лечение по протоколу Ли, оставались здоровы — даже спустя многие месяцы после окончания приема метотрексата.

Так Ли наткнулся на фундаментальный принцип онкологии: рак требует длительного систематического лечения и после того, как исчезнут все видимые проявления заболевания. Уровень ХГЧ — гормона, выделяемого хориокарциномой, — и в самом деле оказался четким критерием, маркером заболевания. В последующие десятилетия испытания за испытаниями вновь и вновь подтверждали все тот же принцип. Однако в 1960-е годы онкология оказалась еще не готова к этому. Лишь через несколько лет, после того как совет директоров опрометчиво уволил Ли, до ученых дошло, что у пациенток, которых опальный врач лечил по удлиненному протоколу, рецидивов не случалось уже никогда. Стратегия, стоившая Мин Чу Ли работы, в итоге привела к первой победе химиотерапии: первому излечению рака у взрослых.

Мыши и люди

Модель — это ложь, которая помогает увидеть правду.
Говард Скиппер

Эксперименты Мин Чу Ли с хориокарциномой послужили для Фрея и Фрейриха философским побуждением к действию. «Клинические исследования ждать не могут», — утверждал Фрейрих. Для больного лейкемией ребенка неделя промедления означала разницу между жизнью и смертью. Академическая обстоятельность консорциума по лейкемии — настойчивое желание продвигаться без спешки, методично и систематически переходя от одного сочетания препаратов к другому — теперь так же методично и систематически доводила Фрейриха до бешенства. Для испытания трех препаратов руководство настаивало на необходимости проверить «все возможные сочетания трех, а потом перейти ко всем возможным сочетаниям четырех лекарств, с различными дозами и схемами приемов для каждого сочетания». Фрейрих решительно возражал: с такой скоростью продвижения пройдет не один десяток лет, прежде чем в лечении лейкемии будет достигнут хоть какой-то прогресс. «Палаты были забиты умирающими детьми. Ребенок с уровнем лейкоцитов около трех сотен, привезенный в больницу вечером, не доживал до утра… А потом приходилось общаться с родителями. Попробуйте объяснить Зубродову стратегию последовательных, систематических и объективных испытаний женщине, дочь которой только что впала в кому

и умерла», — вспоминал Фрейрих.

Количество сочетаний возможных препаратов и доз увеличилось еще больше, когда в 1960-е годы в Клиническом центре появилось очередное антираковое лекарство — винкристин. Новое средство, ядовитый алкалоид растительного происхождения, добывалось из мадагаскарского барвинка — низкорослого, похожего на сорняк растеньица с фиолетовыми цветами и пружинистым вьющимся стеблем. Название «винкристин» происходит от латинского слова *vinca,* «связывать». Винкристин был обнаружен в 1958 году в ходе программы по поиску лекарственных средств, проводимой фармацевтической компанией «Эли Лилли». Исследователи изучили тонны растительных материалов и испробовали полученные экстракты во всевозможных биологических направлениях. Хотя изначально предполагалось использовать винкристин для лечения диабета, оказалось, что в малых дозах он убивает лейкозные клетки. Быстроделящиеся клетки, в том числе и лейкозные, строят — из специальных белковых образований, называемых микротрубочками, — скелетный каркас, позволяющий двум дочерним клеткам отделиться друг от друга. Винкристин связывает концы этих микротрубочек, тем самым парализуя цитоскелет и буквально оправдывая свое латинское название.

Когда в копилку лекарственных средств добавился еще и винкристин, исследователи, занимающиеся лейкемией, столкнулись лицом к лицу с парадоксом избытка: как скомпоновать четыре независимо действующих лекарства — метотрексат, преднизон, 6-МП и винкристин — и сложить их в одну эффективную схему лечения? А поскольку каждое из этих веществ и само по себе — сильный яд, то можно ли найти сочетание, которое уничтожит лейкемию, но сохранит жизнь ребенка?

Если десятки вариантов возникали уже с двумя лекарствами, то с четырьмя препаратами консорциуму по лейкемии на проведение всех необходимых испытаний потребовалось бы не пятьдесят, а сто пятьдесят лет. Дэвид Натан, в то время только начавший работу в Национальном институте онкологии, вспоминал ступор, в который повергли всех достижения новой медицины: «Фрей и Фрейрих хватали первые попавшиеся лекарства и добавляли их в разных сочетаниях… Число разнообразных сочетаний четырех или пяти препаратов в разных дозах и схемах приема казалось бесконечным. Исследователи трудились годами, подбирая верные комбинации». Последовательный, систематический и объективный подход Зуброда зашел в тупик. Требовалось нечто совершенно противоположное — интуитивный и вдохновенный шаг наугад в смертельную бездну смертоносных препаратов.

Выход из этого тупика Фрею и Фрейриху указал Говард Скиппер, ученый из Алабамы — педантичный и тихий исследователь, любивший называть себя «мышиным доктором». В НИО Скиппер был чужаком. Если считать лейкемию «модельным образцом» рака, то Скиппер, по сути, построил «модель модели», изучая искусственно вызванную лейкемию у мышей. Он использовал особую клеточную культуру, Л-1210, выделенную из мышей с лимфоидным лейкозом. Введение лабораторным мышам этой культуры вызывало лейкоз — этот процесс получил название «приживление», за сходство с пересадкой нормальной ткани от одного животного к другому.

Скиппер думал о раке не как о болезни, но как об абстрактной математической сущности. Подсаженные мышам клетки Л-1210 делились с безудержной стремительностью, норой дважды в сутки — немыслимая скорость даже для раковых клеток. Одиночная лейкозная клетка, подсаженная живой мыши, таким образом, воспроизводилась в безумной прогрессии: 1,4, 16, 64, 256, 1024, 4096, 16 384, 65 536, 262 144, 1 048 576… итак далее до бесконечности. За шестнадцать-семнадцать дней из одиночной клетки получали более двух миллиардов потомков — больше, чем клеток крови в одной мыши.

Скиппер обнаружил, что химиотерапия способна остановить такое избыточное клеточное деление у мышей. Изучая и методично сводя в единое целое картину жизни и смерти лейкозных клеток при применении разных препаратов на мышах, Скиппер сделал два ключевых открытия.

Во-первых, выяснилось, что химиотерапия в каждый момент убивает определенный процент от общего числа клеток, вне зависимости от того, сколько их в организме. Для каждого лекарства этот процент был величиной уникальной и принципиально важной. Другими словами, если взять мышь, у которой сто тысяч лейкозных клеток, и применить вещество, убивающее за один раз девяносто девять процентов этих клеток, то каждый новый прием будет убивать ровно эту долю, а в результате после каждого раза таких клеток будет оставаться все меньше и меньше: сто тысяч, тысяча, десять — и, наконец, после четвертого цикла упадет до нуля. То есть уничтожение лейкемии — процесс постепенный, все равно что разрубить чудище пополам, потом еще пополам, и еще, и еще…

Во-вторых, Скиппер обнаружил, что при комбинированном применении лекарства работают синергически, усиливая действие друг друга. Поскольку различные средства задействовали различные механизмы и обладали различными типами токсичности, то их сочетание сильно понижало шансы клеток обзавестись устойчивостью к лечению. Поэтому, как правило, два лекарства оказывались лучше одного, а три лучше двух. При использовании нескольких препаратов и нескольких повторных циклов химиотерапии с малыми промежутками между ними Скипперу удавалось на своей мышиной модели добиться полного исцеления от лейкемии.

Эти наблюдения Скиппера привели Фрея и Фрейриха к закономерному, хотя и пугающему, заключению. Если человеческая лейкемия похожа на мышиную модель Скиппера, то детей надо лечить по схеме, предусматривающей не одно и не два, а сразу несколько лекарств. Более того, одного курса лечения недостаточно. Нужна химиотерапия «максимальная, периодическая, интенсивная, действующая на опережение», причем проводимая с безжалостной, неуклонной настойчивостью, доза за дозой, на пределе переносимости организма. Конца быть не может — даже после того, как лейкозные клетки исчезнут из крови и покажется, что дети «вылечились».

Фрейрих и Фрей приготовились к интуитивному шагу в бездну и решили испробовать схему, сочетающую в себе четыре лекарства: винкристин, аметоптерин, меркаптопурин и преднизон. Эта схема получила сокращенное название по первым буквам каждого лекарства: ВАМП.

Название имело множество оттенков смысла, как намеренного, так и непреднамеренного плана. Слово «вамп» в английском языке может значить сразу очень много всего: необходимость импровизировать; сбор в общее целое чего-то такого, что в любую секунду может рассыпаться на куски; коварную соблазнительницу, которая много обещает, но мало дает; а заодно — носок ботинка, то есть именно ту часть, на которую приходится вся ударная сила при пинке.

ВАМП

Врачи раздают лекарства, о которых знают мало, чтобы вылечить болезни, о которых знают еще меньше, людям, о которых не знают совсем ничего.
Вольтер

Если мы не убивали рак, то убивали пациента.
Уильям Молони о ранних днях химиотерапии

ВАМП — опасная для жизни химиотерапия, сочетающая четыре крайне ядовитых препарата в высоких дозах, — быть может, и имела для Скиппера, Фрея и Фрейриха несомненный смысл, но их коллегам идея такого лечения казалась отвратительной и чудовищной. Фрейрих обратился к Зуброду: «Я хочу испытать на больных высокие дозы винкристина и аметоптерина, в сочетании с 6-МП и преднизоном». «И» в этой фразе были нарочито выделены, чтобы привлечь внимание Зуброда.

Зуброд был ошеломлен. «Яд — вопрос дозы», — гласит старинная медицинская

поговорка: все лекарства в той или иной степени ядовиты, их разбавляют до нужной концентрации. Однако химиотерапия даже в правильной дозировке[10] была ядом. Больной лейкозом ребенок и без того находился на грани выживания, его жизнь висела на тонком волоске. Сотрудники НИО нередко шутливо называли то или иное лекарство из разряда химиотерапии «ядом месяца». А если каждый день вливать в ребенка сразу по четыре яда месяца, нет никакой гарантии, что пациент перенесет хотя бы первый цикл такого лечения, не говоря уж о многих неделях.

На национальной конференции, посвященной раку крови, Фрей и Фрейрих представили свой предварительный план применения ВАМП. Аудитория яростно воспротивилась. Даже Фарбер предпочитал давать только по одному лекарству, а второе добавлять лишь после ремиссии — и так далее, следуя медленному, но упорному методу консорциума: вводить новые лекарства осторожно и последовательно. Фрейрих вспоминал о той конференции: «У нас вышло катастрофическое, жалкое выступление! Над нами сперва посмеялись, а потом назвали безумцами и обвинили в жестокости и некомпетентности». При ограниченном количестве пациентов и сотнях различных комбинаций лекарственных препаратов, которые требовалось проверить, каждое новое испытание в области лейкемии требовало всеобщего одобрения рабочей группы. Коллеги считали, что Фрей и Фрейрих сделали неоправданный и безрассудный количественный шаг. Консорциум отказался спонсировать ВАМП — по крайней мере покуда не завершатся прочие испытания.

Однако в последний момент Фрею удалось выцарапать компромисс: испытания ВАМП состоятся, но вне зоны деятельности консорциума. «Немыслимая, нелепая идея! — рассказывал Фрейрих. — Для проведения испытаний мы должны отделиться от той самой группы, в образовании которой сыграли такую важную роль!» Зуброда компромисс тоже не радовал, поскольку ставил под удар излюбленную модель сотрудничества. Вдобавок провал испытаний ВАМП означал бы ужасный политический скандал. «Если бы дети умерли, нас бы обвинили в проведении экспериментов на людях», — рассказывал Фрейрих. Все понимали, на сколь зыбкую почву они вступают. Запутавшись в противоречиях, Фрей вышел из состава рабочей группы по лейкемии. Много лет спустя Фрейрих признавал, каким риском была чревата вся эта затея: «Мы запросто могли бы убить этих ребятишек».

Испытания режима ВАМП начались в 1961 году и сразу же показались катастрофической ошибкой — ровно тем кошмаром, которого Зуброд старался избежать.

Первые дети, попавшие на испытания, «находились в жутком состоянии, — вспоминал Фрейрих. — Мы начали ВАМП, и к концу недели многим пациентам сделалось гораздо хуже. Это была катастрофа». Четырехлекарственная химиотерапия наносила удар по всему организму, уничтожая нормальные клетки. Некоторые дети практически впали в кому, их пришлось поместить в респираторы. Фрейрих одержимо навещал своих пациентов, уже не надеясь их спасти. «Можете представить себе царившее напряжение, — писал он. — Я мысленно представлял себе возмущенный хор голосов: „Мы же предупреждали, что этот ребенок умрет“». Он бродил по отделению, изводя персонал вопросами и предложениями. В нем проснулись отцовские, собственнические инстинкты. «Это были мои дети. И я старался помочь им».

Все сотрудники НИО напряженно следили за ходом испытаний — ведь для института в целом это был вопрос жизни и смерти. «Я хватался за всякие мелочи, — писал Фрейрих. — Старался устроить малышей поудобнее, приносил аспирин, сбивал температуру, накрывал одеялом». Брошенные на передовые рубежи онкологии, жонглирующие самыми токсичными и футуристическими сочетаниями лекарств, доктора НИО вернулись к своему

---

[10] Поскольку большинство первых антираковых средств обладало цитотоксическим эффектом — то есть убивало клетки, — то зазор между терапевтической дозой (той, которая убивает рак) и токсичной дозой оказывался чрезвычайно узок. Многие лекарства приходилось дозировать крайне осторожно, чтобы избавиться от этой нежеланной, но неизбежной токсичности.

первоначальному принципу — заботе об удобстве пациентов. Врачи нянчились с пациентами, сосредоточились на уходе и поддержке, взбивали подушки.

Прошло три изнурительных недели. Немногочисленные пациенты Фрейриха все еще держались на плаву. А потом внезапно — когда уже стало совсем невыносимо — все переменилось. Нормальные клетки костного мозга начали восстанавливаться, лейкемия вышла в ремиссию. Один за другим приходили результаты биопсии костного мозга — и все без лейкозных клеток. Эритроциты, лейкоциты и тромбоциты активно воспроизводились выжженным лекарствами костным мозгом — но лейкемия не возвращалась. Повторная биопсия через несколько недель подтвердила то же самое — ни единой лейкозной клетки! Это была ремиссия, наставшая после почти полного краха — да такая, какой никто в НИО и ожидать не мог!

Через несколько недель сотрудники Национального института онкологии решили попробовать ВАМП на еще одной группе пациентов. И снова сперва почти катастрофическое падение количества всех клеток — «все равно что спрыгнуть с обрыва, привязав к ноге веревку», охарактеризовал этот период один из исследователей. А потом костный мозг начал регенерировать, а лейкемия исчезла. Через несколько дней костный мозг восстановился и Фрейрих робко сделал биопсию, чтобы взглянуть на клетки. Лейкемии не было, вернулась нормальная структура образующихся в костном мозге клеток крови.

К 1962 году Фрей и Фрейрих испробовали разные дозы ВАМП на шести пациентах. Ремиссии каждый раз оказывались достоверными и стойкими. Клинический центр снова наполнился привычным щебетанием детишек в париках и платках на голове. Эти пациенты перенесли уже по два или три цикла химиотерапии — небывалый прецедент в истории лечения лейкемии. Критики протокола мало-помалу перекочевывали в стан сторонников. Другие клинические центры по всей стране присоединились к экспериментальному протоколу Фрея и Фрейриха. Пациент «изумительным образом восстановился», писал в 1964 году бостонский гематолог, лечивший одиннадцатилетнего ребенка. Изумление медленно сменялось приподнятым настроением. Даже Уильям Дамешек, безапелляционный гематолог старой гарвардской школы, один из самых решительных противников режима ВАМП, писал: «В среде педиатров-онкологов настроения буквально за одну ночь сменились с сочувственного фатализма на агрессивный оптимизм».

Оптимизм прожил недолго. В сентябре 1963 года, вскоре возвращения Фрея и Фрейриха с очередной триумфальной конференции, празднующей неожиданный успех ВАМП, несколько детей, вышедших ранее в ремиссию, вернулись в больницу с незначительными жалобами: головная боль, судороги, периодические покалывания лицевого нерва.

«Поначалу этому не придали особого значения, — вспоминает один гематолог. — Мы были уверены, что симптомы уйдут сами собой». Однако Фрейрих, почти десять лет изучавший порядок распространения лейкозных клеток по организму, знал: головные боли никуда не денутся. К октябрю в клинику вернулись еще дети, на сей раз с онемениями, покалыванием в нервах, судорогами и лицевым параличом. Фрей и Фрейрих забеспокоились.

Еще в 1880-е годы Вирхов заметил, что лейкозные клетки могут распространяться в мозг. Проверяя, не произошло ли так и в этом случае, Фрей и Фрейрих сделали детям пункции спинного мозга для взятия спинномозговой жидкости — позвоночник прокалывают длинной тонкой иглой и берут несколько миллилитров жидкости из спинномозгового канала. Циркулирующая по каналу и непосредственно сообщающаяся с мозгом прозрачная жидкость в определенных случаях заменяет исследования самого мозга.

В околонаучном фольклоре нередко описывают момент какого-нибудь судьбоносного открытия: участившийся пульс, обычный факт, внезапно предстающий ярко и выпукло, секунда прозрения, когда наблюдения выкристаллизовываются и складываются в единый узор, подобно стекляшкам в калейдоскопе. Яблоко падает с дерева. Философ выскакивает из ванны. Запутанное уравнение вдруг решается само собой.

Однако бывают и моменты иных открытий — полная противоположность первым. О них говорят мало, это открытие неудачи. Такие мгновения ученые, как правило, переживают в одиночестве. Компьютерная томография больного показывает возвращение лимфомы. Клетки, казалось бы, убитые лекарством, появляются опять. Ребенок поступает в больницу с головной болью.

Картина, которую Фрейрих и Фрей узрели в спинномозговой жидкости пациентов, заставила ученых похолодеть от ужаса: лейкозные клетки размножились в безумном количестве, наводняя мозг. Головные боли и онемение был и лишь первыми предвестниками грядущих ужасов. В последующие месяцы все прежние пациенты один за другим вернулись в больницу с разнообразным спектром нейрологических жалоб — головные боли, мурашки, неожиданные вспышки в глазах — и один за другим впали в кому. Биопсии костного мозга оставались чисты. В теле никаких следов рака не обнаружилось. Однако лейкозные клетки захватили нервную систему, вызывая быструю и неожиданную гибель.

Все это было последствиями работы защитных систем организма, внезапно ставших помехой антираковому лечению. Спинной и головной мозг запечатаны плотной клеточной печатью, называемой гемоэнцефалическим барьером. Она предотвращает попадание в мозг посторонних веществ. Эта древняя биологическая система развилась для того, чтобы уберечь мозг от ядов. Однако, судя по всему, та же самая система не допустила до нервной системы и ВАМП, создав для рака естественное «святилище» внутри организма. Лейкемия ударила именно туда, захватила единственное место, недостижимое для химиотерапии. Дети гибли один за другим — сраженные той самой защитой организма, которая должна была оберегать их.

Эти рецидивы тяжело ударили по Фрею и Фрейриху. Сердцу клинического исследователя его испытание дорого, точно родное детище. И видеть, как столь напряженное, важнейшее дело чахнет и гибнет — все равно что перенести утрату собственного ребенка. Один врач, посвятивший себя лейкемии, писал: «Я знаю пациентов, знаю их братьев и сестер, знаю клички их домашних животных… Это так же больно, как конец настоящей любви».

После семи напряженных испытаний — то обнадеживающих, то глубоко трагичных — любовь НИО и впрямь закончилась. Мозговые осложнения, возникшие в результате применения ВАМП, довели атмосферу внутри института до точки надрыва. Фрей, потративший столько сил на поддержку протокола ВАМП в самые тягостные моменты, после двенадцати месяцев переговоров, манипуляций, уламываний и лести понял, что опустошен до предела. Даже неутомимый Фрейрих утратил запал, ощущая все нарастающую враждебность сотрудников института. Достигнув вершины своей карьеры, он чувствовал, что устал от бесконечных институтских ссор, которые когда-то так его вдохновляли.

Зимой 1963 года Фрей перешел из НИО в Андерсоновский онкологический центр в Хьюстоне, штат Техас. Испытания были временно приостановлены и позднее возобновились уже в Техасе. Хрупкая экосистема, поддерживающая Фрейриха, Фрея и Зуброда, за несколько месяцев развалилась окончательно.

Однако история лейкемии, история рака — это отнюдь не история врачей, которые борются и выживают, переходя из одного института в другой. Это история больных, которые борются и выживают, переходя от одних рубежей недуга к другим. Стойкость, находчивость и несгибаемость — качества, часто приписываемые великим целителям, — в первую очередь исходят от тех, кто борется с болезнью, а уж во вторую очередь отражаются в тех, кто этих больных лечит. Если историю медицины и рассказывают через истории врачей, то лишь потому, что их вклад зиждется на фундаменте беспримерного героизма их пациентов.

Почти все дети, принявшие участие в испытаниях, снова заболели и умерли. Лишь несколько человек по неведомым причинам не пали жертвами лейкемии в нервной системе. Примерно пять процентов от общего числа детей, прошедших лечение в НИО и нескольких других институтах, рискнувших испробовать протокол ВАМП, благополучно завершили свое долгое путешествие. Они оставались в ремиссии долгие годы, снова и снова

возвращались и нервно сидели в приемных исследовательских центров США. Голоса у них становились глубже. Волосы отрастали. Им проводили биопсию за биопсией — и не обнаруживали никаких видимых признаков рака.

Однажды летним днем я проехал через западную часть штата Мэн к маленькому городку Уотерборо. На фоне низкого, затянутого облаками неба вырисовывались живописные сосновые и березовые леса, отражающиеся в хрустальных озерах. На дальней окраине городка я свернул на проселочную дорогу. В густом сосновом лесу стоял крохотный дощатый домик. Дверь открыла пятидесятишестилетняя женщина в голубой футболке. Для нашей встречи потребовалось семнадцать месяцев и бесчисленное количество звонков, расспросов, интервью и справок. Как-то вечером, блуждая по просторам Интернета, я нащупал путеводную нить. Помню, как, сам не свой от волнения, набирал номер, как слушал нескончаемые длинные гудки, пока наконец в трубке не раздался женский голос. Я назначил встречу через неделю и опрометью понесся через Мэн. Приехав, я осознал, что явился на двадцать минут раньше срока.

Не помню уже, что я сказал — или что попытался сказать — в виде вступительных слов. Но помню свое потрясенное благоговение. В дверях предо мной, нервно улыбаясь, стояла одна из участниц первых испытаний ВАМП — пациентка, исцелившаяся от лейкемии.

Подвал дома затопило, отсыревший диван заплесневел, так что мы сели на веранде, глядя, как снаружи вьются слепни и москиты. Моя собеседница — буду называть ее Эллой — приготовила к нашей встрече стопку медицинских записей и фотографий. Она протянула их мне и задрожала: даже через сорок пять лет после перенесенного испытания воспоминания о пережитых ужасах все еще преследуют ее.

Элле диагностировали лейкемию в июне 1964 года, примерно через восемнадцать месяцев после начала испытаний ВАМП. Тогда ей было одиннадцать лет. На фотографиях, снятых до болезни, она выглядит типичной школьницей с челкой и брекетами. На фотографиях, сделанных полгода спустя, сразу после химиотерапии, ее не узнать — облысевшая, смертельно бледная от анемии, невероятно истощенная, неходячая девочка, поникшая в инвалидном кресле.

Эллу лечили ВАМП. Бостонские онкологи в Бостоне, услышав о поразительных результатах в НИО, отважно решили рискнуть и самостоятельно лечить ее по той же четырехлекарственной схеме. Сперва казалось, дело пошло хуже некуда. Высокие дозы винкристина нанесли такой ущерб периферической нервной системе, что у девочки постоянно жгло ноги и пальцы. Преднизон вызывал у нее жар и бред, ночами она с криками бегала по больничным коридорам. Медсестры, неспособные справиться с пациенткой, привязывали ее за руки к изголовью кровати. Прикованная к постели, она сворачивалась в позе зародыша, мышцы слабели, нейропатия нарастала. В двенадцать лет она пристрастилась к морфию, которым ей снимали боль. Впоследствии она сумела избавиться от зависимости одной лишь силой воли, «переживая все муки синдрома отмены». С нижней губы у нее так и не сошли шрамы — наследие жутких месяцев, когда девочка отчаянно кусала ее, дожидаясь следующего приема морфия.

Однако, как ни удивительно, основное, что вспоминает Элла, — это всепреодолевающее чувство, что она уцелела, болезнь пощадила ее. «Мне казалось, я ускользнула чудом», — призналась Элла, пряча документы обратно в конверты. Она отвернулась, смахивая воображаемую мушку, и я заметил, что глаза у нее наполнились слезами. Из других детей, больных лейкемией, не выжил никто. «Не знаю, чем я заслужила болезнь, но не знаю и того, чем я заслужила исцеление. Такова уж лейкемия. Она наполняет жизнь тайной. Меняет ее». Мне вспомнились древняя мумия племени чирибайя, царица Атосса и юная пациентка Холстеда, ожидающая мастэктомии.

Сидней Фарбер никогда не встречался с Эллой, но видел других пациентов, переживших после применения ВАМП. В 1964 году, когда Элла начала химиотерапию, Фарбер победоносно принес фотографии этих пациентов в Вашингтон — показать их конгрессу в

доказательство того, что химиотерапия способна победить рак. Теперь путь стал для ученого несравненно яснее. Исследованиям рака требовались новые деньги, исследования, гласность, а также — целенаправленное движение. В словах, обращенных Фарбером к конгрессу, звучал исступленный, почти мессианский пыл. Один из присутствовавших на заседании говорил потом, что после фотографий и выступления Фарбера никакие иные доказательства «были уже не нужны». Фарбер приготовился перейти от лейкемии к несравненно более распространенным видам рака. «Мы пытаемся разработать лекарства, которые бы воздействовали на неизлечимые иными путями опухоли груди, яичников, матки, легких, почек, кишечника, а также высокозлокачественные опухоли кожи, такие как черный рак, меланома», — писал он. Фарбер знал: излечение «солидных» опухолей у взрослых людей произведет революцию в онкологии, даст самое надежное доказательство того, что в этой войне можно победить.

Опухоль анатома

Для того чтобы быть химиотерапевтом в 1960-е годы, требовалось не только обычное мужество, но и мужество убеждения, что рак рано или поздно поддастся лекарствам.

Винсент Де Вита, исследователь Национального института онкологии (впоследствии директор НИО)

Промозглым февральским утром 2004 года двадцатичетырехлетний спортсмен Бен Орман обнаружил какую-то шишку у себя на шее. Он сидел дома, читал газету и, рассеянно проводя рукой мимо лица, задел пальцами небольшое вздутие размером с изюмину. При глубоком вздохе она уходила обратно в грудную полость. Бен не обратил на это внимания. Подумаешь, опухоль — со спортсменами постоянно что-то такое случается: мозоли, распухшие колени, волдыри, синяки и ссадины то возникают, то проходят, никто и не замечает. Он вернулся к газете, мимолетная тревога растаяла без следа. Непонятное вздутие, без сомнений, тоже скоро растает.

Однако шишка все росла и росла — сперва незаметно, потом более решительно. Через месяц она стала размером со сливу. Бен ощущал, как она сидит во впадинке рядом с ключицей. Встревожившись, он отправился в поликлинику, стесняясь беспокоить врачей такой ерундой. Медсестра в регистратуре написала на направлении «опухоль на шее» — поставив рядом вопросительный знак.

С этой фразой Орман и вступил в незнакомый ему мир онкологии — был проглочен, совсем как его опухоль, суматошной, сворачивающейся вокруг вселенной рака. Двери больницы открылись и сомкнулись за ним. Врач в синей униформе вышла откуда-то из-за занавесей и прощупала ему шею сверху донизу. Не успел Бен опомниться, ему сделали анализ крови, потом рентген, потом — компьютерную томографию и еще какие-то исследования. Результаты томографии показали, что опухоль на шее — крохотная верхушка зловещего айсберга. Под этим сигнальным образованием тянулась, уходя вниз по шее в грудь, целая цепь опухолей, оканчивающаяся образованием величиной с кулак, прямо за грудиной. Как знают все студенты-медики, большие новообразования в передней части груди, как правило, являются одним из четырех Т — почти как зловещий детский стишок-запоминалка разных типов рака: тироидный рак (рак щитовидной железы), тимома, тератома или треклятая лимфома. Болезнь Ормана, учитывая его возраст и сжатую, плотную структуру опухоли, почти наверняка была последней из четверки, лимфомой — раком лимфатических желез.

Я увидел Бена Ормана через два месяца после его первого визита в больницу. Он сидел в приемной и читал — одержимо, яростно, точно с кем-то соревнуясь, проглатывая по роману в неделю. За восемь недель, прошедших после первого визита, он сделал позитронно-эмиссионную томографию, посетил хирурга и ему взяли биопсию образования

на шее. Как и подозревали, это оказалась лимфома — относительно редкий вариант, называемый болезнью Ходжкина.

За этими известиями последовали и другие: рак Ормана был ограничен только одной стороной верхней половины туловища. У пациента не проявилось ни одного из мрачных вторичных симптомов — потери веса, лихорадки, озноба, ночного пота, — зачастую сопровождающих болезнь Ходжкина. По шкале оценки стадий от первой до четвертой (с добавлением А или В для обозначения наличия или отсутствия неясных симптомов), он попадал на стадию ПА — относительно ранняя стадия заболевания. Да, в целом новости невеселые, но из всех пациентов, что прошли за то утро через приемную, у Ормана, пожалуй, были самые благоприятные прогнозы. При применении интенсивного курса химиотерапии казалось вероятным, что он выздоровеет — около восьмидесяти пяти процентов вероятности.

«Под интенсивным курсом, — сказал я ему, — подразумевается несколько месяцев, а очень может статься, что и полгода. Мы будем давать вам лекарства циклами, а в промежутках надо будет регулярно являться для анализа крови». Каждые три недели, как только кровь более-менее нормализуется, весь цикл начнется заново — своеобразный сизифов труд химиотерапии.

За время первого цикла Орману предстояло облысеть. Ему угрожала почти стопроцентная вероятность бесплодия. В периоды, когда лейкоциты в крови будут падать почти до нуля, он мог легко подхватить какую-нибудь серьезную инфекцию. Что еще опаснее, сама химиотерапия могла вызвать в будущем вторичный рак. Бен машинально кивал. Сказанное постепенно проникало в мозг пациента, пока он не осознал все, что это значит.

— Нам предстоит забег на длинную дистанцию. Марафон, — виновато промямлил я, отчаянно подыскивая понятную ему аналогию. — Но мы доберемся до финиша.

Бен молча кивнул, как будто заранее знал, что так оно и будет.

В среду утром, вскоре после встречи с Орманом, я отправился на автобусе через весь Бостон навестить пациентов в Онкологическом институте Даны и Фарбера. Большинство из нас называло институт просто Фарбером. Великий при жизни, после смерти Сидней Фарбер обрел еще большее величие: институт теперь представляет собой раскинувшийся во все стороны шестнадцатиэтажный бетонный лабиринт, переполненный учеными и врачами, огромный комплекс — две тысячи девятьсот тридцать четыре сотрудника, десятки конференц-залов и лабораторий, отделение химиотерапии, аптека, собственная прачечная, четыре вестибюля с лифтами и множество библиотек. Место, где располагалась первоначальная подвальная лаборатория Сиднея, съежилось под напором массивного комплекса зданий. Институт, будто огромный, перегруженный украшениями средневековый храм, давным-давно поглотил свой алтарь.

В фойе, напротив входа в новое здание, висит портрет основателя: Фарбер встречает новых посетителей своей характерной насупленной улыбкой. Да и повсюду о нем напоминают какие-нибудь детали. Коридор, ведущий к комнате стажеров, все еще украшен рисунками, некогда заказанными Фарбером для Фонда Джимми: Белоснежка, Пиноккио, Говорящий Сверчок, слоненок Дамбо. Иглы для взятия костного мозга, которыми мы выполняли биопсии, будто явились из другой эпохи — возможно, их затачивал сам Фарбер или кто-то из его учеников полвека назад. Бродя по этим клиникам и лабораториям, невольно испытываешь чувство, будто в любую минуту столкнешься с живой историей рака. Однажды со мной так и случилось: как-то утром, спеша к лифту, я налетел на старика в инвалидном кресле, которого сперва принял за пациента. Это был Том Фрей, теперь почетный профессор, направляющийся к своему кабинету на шестнадцатом этаже.

В ту среду моей пациенткой была семидесятишестилетняя женщина по имени Беатрис Соренсон. Беа, как она представлялась, напоминала крошечное хрупкое насекомое или

зверька — из тех, что, по утверждению учебников биологии, способны переносить тяжести в десять раз больше собственного веса или прыгать впятеро выше собственного роста. Она казалась миниатюрной до невероятности — весом чуть меньше сорока килограммов, росточком метр сорок, с легкими косточками-прутиками, словно птичка. Однако к этому прилагалась поразительная сила личности, а крохотный рост уравновешивался силой духа. Беа служила в военно-морском флоте и прошла две войны. Я возвышался над диагностическим столом, но смиренно признавал ее превосходство, будто она возвышалась надо мной духовно.

У Соренсон был рак поджелудочной железы. Опухоль обнаружили почти случайно в конце лета 2003 года, когда у нее случился приступ боли в животе и диарея. Томография показала плотный узелок размером в четыре сантиметра — маленькую опухоль, свисающую с хвоста поджелудочной железы. Как потом выяснилось, возможно, диарея была никак не связана с опухолью. Хирург попытался удалить опухоль, однако за границами удаленной части все еще оставались опухолевые клетки. Даже в онкологии — которая сама по себе уже очень мрачная дисциплина — неудаленный рак поджелудочной железы считается воплощением самого худшего.

Жизнь Соренсон перевернулась с ног на голову. «Я буду сражаться до конца», — заявила она. И мы попытались. Все начало осени опухолевые клетки облучали радиацией, за радиацией последовала химиотерапия 5-флюорацилом. Однако опухоль продолжала расти, несмотря на лечение. Зимой мы переключились на новый препарат, гемцитабин, или гемзар. Опухолевые клетки просто-таки отмахнулись от нового лекарства — напротив, словно в насмешку, выстрелили по печени очередью болезненных метастаз. Временами казалось — уж лучше бы мы вообще никаких лекарств не применяли.

В то утро Соренсен пришла в клинику узнать, можем ли мы предложить ей что-нибудь еще. На ней были белые брючки и белая рубашка. Истонченную, точно бумага, кожу, прорезали сухие следы морщин. Наверное, она плакала, но сейчас лицо ее было шифром, прочитать который я не мог.

— Она испробует что угодно, — умолял меня муж Беа. — Она сильнее, чем кажется.

Но какой бы силой духа она ни обладала, попробовать было больше нечего. Я уныло смотрел себе под ноги, не находя мужества встретить следующий напрашивающийся вопрос. Штатный врач больницы неуютно ерзал на кресле.

Наконец Беатрис нарушила неловкое молчание:

— Простите. — Она неловко пожала плечами, невидящим взглядом смотря куда-то мимо нас. — Я понимаю, что мы дошли до конца.

Мы пристыженно склонили головы. Должно быть, не первый раз в истории медицины пациент утешал докторов из-за неэффективности лечения.

Два утра, две разные опухоли. Два совершенно разных воплощения рака: один наверняка излечимый, второй — стремительная спираль к неизбежной смерти. Казалось, что даже сейчас — через две с половиной тысячи лет после того, как Гиппократ наивно выдвинул всеобъемлющий термин *karkinos,* — современная онкология едва ли стала намного изощреннее в таксономии рака. И лимфома Ормана, и рак поджелудочной железы Соренсон, конечно, были «раками», результатом злокачественной пролиферации клеток. Однако сами по себе два этих заболевания являлись полными противоположностями друг другу по характеру и ходу развития. Уже то, что их называли одним и тем же названием, раком, казалось медицинским анахронизмом — все равно что средневековая манера называть апоплексией и удары, и кровоизлияния, и судороги. Как будто и мы, подобно Гиппократу, наивно свалили все опухоли в одну кучу.

Однако сколь бы наивным это ни выглядело на первый взгляд, именно неколебимая и истовая вера в то, что в основе всего разнообразия онкологических заболеваний лежит один и тот же механизм, и вдохновляла ласкеритов в 1960-е годы. Онкология была походом за связующими истинами — «универсальным лекарством», как выразился Фарбер в 1962 году.

Онкологи тех лет грезили об универсальном лекарстве от всех видов рака лишь потому, что рак представлялся им единой, универсальной болезнью. Они верили: если найти способ лечить один тип рака, то будет возможно лечить и все остальные — и так далее, цепной реакцией, пока все зловещее здание недуга не рухнет, точно выстроенные в ряд костяшки домино.

Эта уверенность — что монолитный топор рано или поздно разнесет монолитное заболевание — заряжала врачей, ученых и общественных активистов энергией и жизненной силой. Для ласкеритов в этом заключался организующий принцип, постулат веры, единственный маяк определенности. И в самом деле, политическая консолидация борьбы с раком, которую ласкериты пытались создать в Вашингтоне (единый институт с единым источником финансирования, возглавляемый одним ученым или врачом), основывалась на глубочайшей убежденности в медицинской консолидации всех типов рака в единый недуг — монолитное, единое представление. Без этого величественного и всеобъемлющего представления о недуге ни Мэри Ласкер, ни Сидней Фарбер не могли бы и помыслить о систематической и целенаправленной войне.

Болезнь, что привела Бена Ормана в больницу, лимфома Ходжкина, сама по себе появилась в мире раков относительно недавно. Ее первооткрыватель, Томас Ходжкин, тощий невысокий английский анатом девятнадцатого века, с окладистой бородой и поразительно загнутым носом, словно бы вышел из лимериков Эварда Лира. Ходжкин родился в 1798 году в семье квакеров, жившей в Пентонвилле, деревушке близ Лондона. Не по годам развитый ребенок быстро вырос в еще более развитого юношу, чьи интересы варьировались от геологии к математике, а от математики к химии. Некоторое время он учился на геолога, потом на аптекаря, а в результате окончил Эдинбургский университет со степенью доктора медицины.

Случайное событие подтолкнуло Ходжкина в мир патологической анатомии, к открытию заболевания, получившего его имя. В 1825 году раздор в рядах профессоров Лондонской больницы Гая и Святого Фомы разбил это почтенное учреждение на две враждующие половины: больницу Гая и нового ее соперника, больницу Святого Фомы. За разводом, как нередко случается при супружеских стычках, немедленно последовала яростная дележка имущества. Спорная «собственность» представляла собой мрачное сокровище — драгоценную анатомическую коллекцию больницы: хранящиеся в банках с формалином мозги, сердца, желудки и скелеты — экспонаты, используемые для обучения студентов-медиков. Больница Святого Фомы отказалась расстаться со столь ценными экземплярами, так что больнице Гая пришлось спешно организовывать собственный анатомический музей. Ходжкин как раз вернулся из второй своей поездки в Париж, где обучился препарировать и расчленять трупы, поэтому его рекрутировали на приготовление образцов для новой коллекции. Должно быть, самым изобретательным академическим штрихом в его работе было название новой должности Ходжкина: хранитель музея и инспектор по мертвецам.

Ходжкин проявил себя выдающимся инспектором по мертвецам и одержимым музейным хранителем, за несколько лет собравшим сотни образцов. Однако собирательство было делом рутинным, настоящий гений Ходжкина заключался в организации образцов. Он стал не только патологом, но и библиотекарем — и изобрел собственную систематику патологических состояний. Первоначальное здание, где хранилась его коллекция, было разрушено, однако новый музей, где все еще выставлены экземпляры Ходжкина, являет собой удивительное зрелище: разделенный на четыре части внутренний дворик, расположенный в глубине большего строения, словно огромный сделанный из стекла и железа ларец с диковинками. Внутренняя лестница ведет на верхний этаж серии галерей, что ярусами спускаются вниз. Вдоль стен стоят ряды заполненных формалином сосудов: в одной галерее легкие, в другой сердца, мозги, почки, кости и так далее. Этот метод организации образцов патологической анатомии — по системам органов, а не по дате поступления или

болезни — стал настоящим откровением, новаторским подходом. Тем самым концептуально «обжив» тело — бродя по нему, куда пожелает, подмечая связи между органами и системами, — Ходжкин вдруг обнаружил, что узнает скрытые в закономерностях новые закономерности, инстинктивно, порой даже не осознавая их присутствия.

В начале зимы 1832 года Ходжкин объявил, что собрал серию трупов — по большей части молодых мужчин — с одним и тем же странным системным заболеванием. Болезнь характеризовалась, как он сформулировал, «своеобразным увеличением лимфатических желез». На первый взгляд это увеличение казалось признаком сифилиса или туберкулеза — наиболее типичных причин распухания желез в то время. Однако Ходжкин был твердо убежден, что столкнулся с совершенно новым заболеванием, неизвестной патологией, наблюдаемой только у этих мужчин. Он описал семь трупов и представил свою статью «О некоторых посмертных аномалиях лимфатических узлов и селезенки» на заседании Медицинского и хирургического общества.

Рассказ ревностного молодого врача, разложившего обычные опухоли по необычным патологическим склянкам, не вызвал особого энтузиазма. Судя по протоколу, на лекцию явилось всего восемь членов общества. Они и удалились так же молча, не удосужившись даже отметить свои имена в пыльном списке присутствующих.

Ходжкин и сам был сконфужен своим открытием. «Статья по патологии, пожалуй, кажется не слишком-то ценной, ежели не сопровождается хоть какими-нибудь предположениями о лечении, будь то результативном или паллиативном», — писал он. Простое описание болезни, без попытки предложить какую-либо терапию, выглядела пустым академическим умствованием, своеобразным интеллектуальным упражнением. Вскоре после этой статьи он начал отдаляться от медицины. В 1837 году, в пух и прах разругавшись с руководством, он ушел из больницы Гая и ненадолго обосновался хранителем музея в больнице Святого Фомы — чистейшей воды демонстрация, заранее обреченная на провал. В 1844 году Ходжкин отказался и от академической практики. Его анатомические исследования постепенно прекратились.

В 1898 году, примерно через тридцать лет после смерти Ходжкина, австрийский патолог Карл Штернберг, рассматривая под микроскопом железы одного пациента, обнаружил в них какие-то странные клетки: гигантские, деформированные, с расщепленным двухлопастным ядром — «совиные глаза», мрачно взирающие из лимфатической чащи, как описал он их. Замеченные Ходжкином анатомические особенности получили характеристику на клеточном уровне. «Совиные глаза» оказались злокачественными лимфоцитами, лимфатическими клетками, приобретшими способность к безостановочному делению. Болезнь Ходжкина являлась злокачественным поражением лимфатических узлов — лимфомой.

Возможно, сам Ходжкин и был разочарован тем, что сумел лишь описать открытую им болезнь. Однако он недооценил достоинства тщательного наблюдения — а ведь благодаря ревностному изучению анатомии он наткнулся на самое важное качество этой разновидности лимфомы: болезнь Ходжкина поражает лимфатические узлы последовательно и поочередно, один за другим. Прочие формы рака ведут себя менее предсказуемо — более «своенравно», как сказал один онколог. Например, рак легкого может начаться шипастым узелком в легком, затем сняться с якоря и неожиданно объявиться в мозгу. Рак поджелудочной железы печально известен тем, что рассылает отряды злокачественных клеток в самые отдаленные места организма, например, в кости и печень. Однако болезнь Ходжкина — открытие анатома — анатомически отличается от них от всех: она размеренным и упорядоченным шагом движется от одного пораженного лимфатического узла к следующему, от области к области.

Именно это свойство распространяться местно, от одного узла к другому, поставило болезнь Ходжкина на уникальное место в истории рака. Недуг оказался еще одним гибридом среди злокачественных заболеваний. Если лейкемия Фарбера стояла на границе между жидкостью и плотной тканью, то болезнь Ходжкина заняла еще одну странную границу:

местное заболевание на грани перехода в системное — Холстедова модель рака на пути к Галеновой.

В начале 1950-х годов на коктейльном приеме в Калифорнии Генри Каплан, профессор радиологии из Стэнфорда, случайно услышал обрывок разговора о том, что для стэнфордских физиков собираются построить линейный ускоритель. Линейный ускоритель — это лучевая трубка в максимальной форме. Подобно обычной лучевой трубке, линейный ускоритель стреляет электронами в цель, создавая тем самым высокоинтенсивное излучение. Однако в отличие от обычной трубки ускоритель придает электронам огромную энергию, и они, перед тем как удариться о металлическую поверхность, развивают головокружительную скорость. Получаемые таким образом рентгеновские лучи обладают повышенной проницающей способностью, достаточной не только для прохода через ткань, но и для уничтожения клетки.

Каплан проходил практику в Национальном институте онкологии, где научился при помощи облучения лечить лейкемию у животных, однако со временем его интерес сместился к солидным опухолям человека — раку легких, молочных желез, а также лимфомам. Он знал, что такие опухоли можно лечить радиацией, но для уничтожения всех раковых клеток следует проникнуть вглубь, за внешний слой — словно бы пробить панцирь настоящего рака. Линейный ускоритель с концентрированным и острым, точно лезвие ножа, лучом как раз и позволил бы Каплану добраться до опухолевых клеток, спрятанных в самой глубине тканей. В 1953 году он уговорил группу физиков и инженеров из Стэнфорда переделать ускоритель исключительно для нужд больницы. В 1956 году ускоритель установили в пустующем складе на окраине Сан-Франциско, куда Каплан лично привез на автомобильном прицепе, одолженном у хозяина соседнего гаража, огромную кипу свинцовых пластин для защиты.

Сквозь крохотные отверстия в свинцовой пластине он теперь мог направлять маленькие, тщательно контролируемые дозы неимоверно сильного потока рентгеновских лучей — миллионы электронвольт энергии, заключенных в концентрированных вспышках и вырезающих напрочь любой участок злокачественной ткани. Но за какую именно форму рака взяться? В НИО Каплан усвоил, что, сосредоточившись на микроскопических особенностях одного заболевания, можно экстраполировать полученные сведения на целую вселенную подобных недугов. Он выбирал мишени по совершенно четким и ясным критериям. Поскольку смертоносный луч ускорителя можно сфокусировать только на определенных местах, значит, рак должен быть местным, а не системным. Соответственно лейкемия сразу же отпадала. Рак легких и рак молочной железы тоже казались завидными объектами для исследования, однако оба отличались непредсказуемостью и переменчивостью, им свойственно было неожиданное и системное распространение. Обозревая мир злокачественных опухолей, могучие окуляры каплановского интеллекта в конце концов остановились на самой естественной мишени для эксперимента: болезни Ходжкина.

* * *

«Генри Каплан сам и воплощал болезнь Ходжкина», — откинувшись на спинку кресла, заявил мне Джордж Канеллос, бывший врач-консультант Национального института онкологии. В своем кабинете из груды рукописей, монографий, статей, книг, каталогов и документов он извлек на свет старые фотографии: Каплан в галстуке-бабочке, проглядывающий бумаги в НИО; в белом халате рядом со стэнфордским ускорителем, чуть ли не уткнув нос в датчик на пять миллионов вольт.

Каплан не первый, кому пришло в голову лечить болезнь Ходжкина облучением, но, безусловно, самый упорный, методичный и целеустремленный из всех. В середине 1930-х годов швейцарский радиолог Рене Жильбер продемонстрировал, что характерные для этой

болезни распухшие лимфатические узлы можно эффектно и резко уменьшить воздействием радиации. Однако впоследствии у пациентов Жильбера, как правило, случался рецидив, причем зачастую — в лимфатических узлах, непосредственно прилегающих к зоне облучения. В клинической больнице Торонто канадский хирург Вера Питерс продолжила исследования Жильбера, расширив радиационное поле — направляя лучи не только на сам опухший узел, но на целую область вокруг. Питерс называла свою стратегию «облучением широкого поля». В 1958 году, анализируя результаты, полученные по всей выборке своих пациентов, Питерс заметила, что широкопольное облучение значительно увеличивало долгосрочную выживаемость больных с ранними стадиями болезни Ходжкина. Однако ее данные были ретроспективными — основанными на анализе историй болезни пациентов уже после проведения лечения. Ей требовался более строгий медицинский эксперимент, рандомизированное клиническое испытание. В таких ситуациях данные, рассматриваемые ретроспективно, могут быть необъективны за счет того, что врач сам подбирает для того или иного метода лечения наиболее перспективных больных или же учитывает только наилучшие результаты.

Независимо от Питерс Каплан осознал, что облучение широкого поля способно увеличить долгосрочную выживаемость пациентов, а возможно, даже привести к полному выздоровлению больных с ранними стадиями болезни Ходжкина. Однако ему недоставало формальных доказательств. В 1962 году, поддавшись на подначки одного из своих студентов, Генри Каплан решил доказать эту теорию на практике.

Задуманные им испытания до сих пор считаются классикой грамотно спланированного исследования. На первом этапе экспериментов Каплан набрал две одинаковые группы пациентов — одним проводили облучение широкого поля, а другим лишь «ограниченного» поля (или «поля поражения») — и по результатам построил для каждой группы графики продолжительности безрецидивного периода. Ответ оказался совершенно однозначен. Облучение широкого поля — или, по выражению одного из врачей, «тщательная радиотерапия» — существенно уменьшило скорость возникновения рецидивов болезни Ходжкина.

Однако Каплан сознавал, что уменьшение скорости и частоты возникновения рецидивов еще не означает полного излечения. Поэтому он двинулся дальше. Через два года коллектив Стэнфорда разработал систему для облучения обширной области, включающей лимфатические узлы вокруг аорты — широкого изогнутого кровеносного сосуда, выходящего из сердца. Каплан понимал: такая терапия способна помочь лишь пациентам со строго ограниченной локализацией болезни. Для достоверного испытания эффективности лучевой терапии ему нужна была столь же строго ограниченная выборка пациентов, у которых болезнь затронула лишь несколько смежных лимфатических узлов. Чтобы исключить из испытания больных с более диссеминированной лимфомой, он разработал серию интенсивных тестов для определения стадии заболевания пациентов. Туда входили анализы крови, тщательный медицинский осмотр, процедура под названием лимфоангиография (примитивный предшественник компьютерной томографии лимфатических узлов) и биопсия костного мозга. Но даже это не удовлетворяло Каплана: вдвойне осторожный, он начал проводить диагностические операции на брюшной полости и биопсию внутриполостных узлов, допуская до своих испытаний лишь тех пациентов, у кого заболевание еще не успело широко распространиться.

Дозы используемой радиации стали рискованно высоки, однако и отклики больных на лечение тоже воспарили. Каплан документировал все более и более длительные интервалы ремиссий, растягивающиеся на долгие месяцы, а то и на годы. Когда у первой группы пациентов прошло пять лет без рецидивов, появилась надежда, что кого-то из них облучение широкого поля вылечило окончательно Экспериментальная идея Каплана наконец-то пробилась из заброшенного сан-францисского склада в основное русло медицинского мира.

Впрочем, в свое время Холстед делал ставки на тот же принцип — и проиграл. Да и радикальная хирургия, попавшая в силки подобной логики, требовала удаления все больших

участков пораженных раком тканей и в конце концов признала поражение в борьбе с недугом. Почему же Каплан преуспел там, где другие потерпели крах?

Во-первых, потому что он тщательно отбирал для лучевой терапии больных только с ранней стадией заболевания. Каплан не жалел трудов на то, чтобы определить стадию болезни пациента перед тем, как воздействовать на него радиацией. Уже одним только сужением круга пациентов Каплан значительно увеличил вероятность успеха.

Во-вторых, он победил потому, что выбрал подходящее заболевание. Болезнь Ходжкина, как правило, носит местный характер. «Фундаментальным во всех попытках лечения болезни Ходжкина, — проницательно подметил обозреватель в „Нью-Ингленд джорнал оф медисин“ в 1968 году, — является предположение, что в значительном большинстве случаев болезнь локализована в строго определенной части тела». Каплан отнесся к характерным особенностям болезни Ходжкина с максимальной серьезностью. Если бы лимфома распространялась по организму более прихотливо и менее предсказуемо, да еще и со скрытыми очагами, как, например, нередко бывает при раке молочной железы, то стратегия Каплана, невзирая на всю хитроумность и скрупулезность, была бы обречена на провал. Вместо того чтобы пытаться приспособить заболевание под метод лечения, Каплан сумел привязать метод лечения к подходящей болезни.

Этому простейшему принципу — подгонке конкретной терапии под конкретную разновидность и стадию рака — начали воздавать по заслугам. Каплан осознал, что ранние, местные стадии рака зачастую принципиально отличаются от рака, успевшего распространиться и дать метастазы, даже если речь идет об одной и той же форме болезни. Сотни различных случаев болезни Ходжкина, по медицинским показателям относившиеся к одному и тому же недугу, были сотнями вариаций, сыгранными вокруг основной темы. Каждое заболевание обладало своим темпераментом, своим характером. Каждое вело себя по-своему. А биологическая разнородность требовала и разнородности медицинской — нельзя применять одно и то же лечение ко всем случаям без разбора. Хотя Каплан еще в 1963 году осознал этот принцип и проиллюстрировал его на примере болезни Ходжкина, новое поколение онкологов пришло к такому же выводу только несколько десятилетий спустя.

Армия на марше

Теперь мы — армия на марше.
Сидней Фарбер, 1963 г.

Следующий шаг — полное излечение — уже не за горами.
Кеннет Эндикотт, директор НИО, 1963 г.

Роль агрессивной множественной лекарственной терапии в поисках долгосрочного выживания для раковых больных отнюдь не ясна.
Р. Штейн, ученый, 1969 г.

На исходе лета 1963 года Джордж Канеллос, тогда работавший старшим научным сотрудником Национального института онкологии, войдя в Клинический центр, увидел, как Том Фрей лихорадочно пишет что-то мелом на доске. Облаченный в длинный белый халат Фрей составлял перечень химических веществ и вычерчивал стрелки между ними. С одной стороны доски шел список цитотоксических средств — цитоксан, винкристин, прокарбазин, метотрексат. С другой — список новых разновидностей рака, которые Зуброд и Фрей хотели избрать мишенями: лимфомы, рак молочной железы, рак матки и рак легких. Две половины доски соединялись меж собой меловыми линиями, соотносящими сочетания цитотоксических лекарств с раками, против которых их собирались применять. Казалось, Фрей выводил чисто математические уравнения: A + B убивает C, E + F уничтожает G.

Лекарства из списка Фрея происходили главным образом из трех основных источников.

Некоторые, как аметоптерин или метотрексат были результатами вдохновенных догадок ученых (Фарбер открыл метотрексат, сообразив, что антифолаты могут блокировать деление лейкозных клеток). Другие, как азотистый иприт или дактиномицин, пришли в онкологию случайным образом. Однако третьи, такие как 6-МП, стали результатами целенаправленных поисков, в ходе которых из многих тысяч перепробованных молекул выявилась горсточка таких, что способны убивать раковые клетки.

Примечательным общим свойством всех этих веществ была способность неизбирательно подавлять клеточное деление. Азотистый иприт, например, повреждает ДНК и убивает практически все делящиеся клетки, но раковые клетки страдают больше других — из-за того, что наиболее активно делятся. Для создания идеального антиракового средства требовалось выявить в раковых клетках специфические молекулярные мишени и получить вещество, атакующее именно их. Однако фундаментальная биология рака в 1960-е годы была настолько плохо изучена, что это представлялось немыслимым. Впрочем, даже и без таких мишеней Фрей и Фрейрих вылечили некоторых пациентов от лейкемии. Клеточные яды общего действия, дозированные с разумной отвагой, могли в конце концов уничтожить рак.

Лихая удаль этой логики действовала гипнотически. Винсент Де Вита, еще один сотрудник НИО, писал: «Новые исследователи рака в 1960-х годах рассматривали общий вопрос: способна ли химиотерапия при помощи цитотоксических препаратов вылечить пациента с каким-нибудь типом злокачественного заболевания?» Для Фрея и Зуброда существовал лишь один метод ответа на подобный «общий вопрос»: обратить растущий арсенал комбинированной химиотерапии против какого-нибудь другого опухолевого заболевания — на этот раз уже не кровеносной системы — и шаг за шагом повторить путь, пройденный с лейкемией. Если еще один тип рака откликнется на эту стратегию, то можно будет не сомневаться, что онкология наконец набрела на общее решение общих проблем. Появится надежда на лечение любого рака.

Но на каком именно типе заболевания лучше всего испытывать этот принцип? Зуброд, Де Вита и Канеллос сосредоточились, как и Каплан, на болезни Ходжкина — опухоли, балансирующей на размытой границе между жидкой и более плотной консистенции, промежуточным звеном между лейкемией и, скажем, раком молочной железы или легкого. К тому времени Каплан в Стэнфорде уже продемонстрировал, что лимфому Ходжкина возможно точно диагностировать и распределить по стадиям и что это местное заболевание поддается лечению интенсивной лучевой терапией широкого поля. Каплан решил уравнение наполовину: использовал местную терапию для лечения местной формы болезни Ходжкина. Если теперь удастся вылечить метастазирующую стадию болезни Ходжкина при помощи агрессивной комбинированной химиотерапии, то «общее решение» Зуброда начнет выглядеть вполне правдоподобно. Уравнение будет решено полностью.

Откровенный, задиристый и дерзкий, уроженец городка Йонкерса в штате Нью-Йорк, бульдозером пробивший себе путь через колледж и медицинский институт, Винсент Де Вита пришел в Национальный институт онкологии в 1963 году и тотчас же попал в головокружительную орбиту Зуброда, Фрея и Фрейриха. Нешаблонность их подхода — он называл их «маньяками, взявшимися исследовать рак» — мгновенно заворожила его. Это были сорвиголовы медицинских исследований, акробаты, изобретающие новые лекарства, которые едва не убивали пациентов, смельчаки, играющие со смертью. «Кто-то должен наконец показать скептиками, что рак и в самом деле можно вылечить правильным подбором препаратов», — считал Де Вита. В начале 1964 года он затеял серию экспериментов, твердо вознамерившись доказать скептикам, как они ошибаются.

Первое проводимое Де Витой испытание интенсивного сочетания лекарств для поздних стадий болезни Ходжкина использовало четыре препарата — метотрексат, винкристин (также называемый онковином), азотистый иприт (или мустарген) и преднизон — высокотоксичный коктейль с аббревиатурой МОМП. В испытании принимали участие только четырнадцать пациентов. Все четырнадцать, как и следовало ожидать, переносили

лечение очень тяжело. Всех положили в больницу в одиночные палаты, чтобы предотвратить инфекции в период катастрофического снижения количества клеток крови. Опять же, как и следовало ожидать, руководители НИО решительно не одобрили подобной схемы лечения — ведь она стала еще одним шагом в смертельный мир сочетания ядов. Однако вмешательство Фрея заставило недоброжелателей умолкнуть, и программа продолжилась.

В 1964 году Де Вита усовершенствовал схему лечения, заменив метотрексат на более сильнодействующее средство прокарбазин и увеличив продолжительность терапии с двух с половиной месяцев до шести. При помощи молодых единомышленников из числа сотрудников института он начал набирать пациентов с поздними стадиями болезни Ходжкина для испытания этого нового коктейля, получившего название МОПП. Как и лимфобластный лейкоз, болезнь Ходжкина встречается достаточно редко, однако исследователям не пришлось долго искать пациентов. Поздние стадии этой болезни, зачастую сопровождаемые симптомами группы В (лихорадка, потеря массы тела, потливость), считались неизлечимыми. Молодые мужчины и женщины (этот недуг чаще всего развивается в возрасте двадцати — тридцати лет), как правило, числились в НИО безнадежными случаями, а потому были идеальными подопытными для экспериментов. За три года Де Вита и Канеллос сформировали группу из сорока трех пациентов. Девятерых уже подвергали массированному облучению все более и более широкого поля, но болезнь продолжала развиваться и распространяться, давая метастазы. Других лечили одиночными лекарствами, но никто не продемонстрировал сколько-нибудь выраженного ответа на эти препараты.

И вот точно так же, как при проводимых ранее исследованиях лейкоза, в институте каждые две недели появлялась новая группа испытуемых. Они занимали пластиковые кресла Клинического центра, выстраивались в очередь за бесплатными печеньями и ждали сокрушительной атаки экспериментальных лекарств. Самой младшей из больных исполнилось двенадцать, но клетки лимфомы уже оккупировали ее печень и легкие. У тринадцатилетнего мальчика болезнь Ходжкина затронула плевральную полость. Злокачественные клетки выстилали пространство между стенками грудной полости и легкими, мешая ему дышать. Самой старшей пациентке исполнилось шестьдесят девять. Болезнь Ходжкина пережимала ей начало кишечника.

Если кошмаром ВАМП была смерть от инфекций — дети чахли на вентиляторах, практически без единого лейкоцита в крови, зато с массой бактерий, то кошмар МОПП оказался более жестоким: смерть от тошноты. Лечение сопровождалось чудовищной тошнотой. Она накатывала внезапно, резкая и сильная почти до потери рассудка, а потом так же неожиданно проходила. Многие пациенты каждые две недели прилетали в клинику из других городов. Обратная дорога, когда в крови бурлили лекарства, а самолет трясся в воздухе, для них становилась ужасом похуже самой болезни.

Тошнота была лишь началом. По мере того как Де Вита продолжал комбинированную химиотерапию, у пациентов проявлялись все новые, более масштабные побочные эффекты. Химиотерапия вызывала пожизненное бесплодие у мужчин и некоторых женщин. Уничтожение иммунной системы провоцировало распространение характерных инфекций: первый зафиксированный у взрослых случай заболевания редкой формой пневмонии, вызываемой *Pneumocystis carinii* (PCP), был описан у пациента, получавшего МОПП (та же самая разновидность пневмонии, спонтанно вспыхнувшая среди иммунонедостаточных гомосексуальных мужчин в 1981 году, дала знать о стремительном распространении ВИЧ в США). Пожалуй, самый пугающий побочный эффект химиотерапии проявился только десятилетие спустя. Несколько молодых мужчин и женщин, излеченных от болезни Ходжкина, стали жертвами другого рака — у большинства это была лейкемия, агрессивная и устойчивая к лекарствам, вызванная предшествующим лечением МОПП. Как и облучение, цитотоксическая химиотерапия превратилась в обоюдоострый меч: с одной стороны, лекарство от рака, а с другой — причина его повторного возникновения.

Однако, несмотря на мрачный перечень побочных эффектов, уже на ранних стадиях лечения стало ясно: игра стоит свеч. У многих молодых пациентов за считанные недели заметно уменьшились распухшие лимфатические узлы. Двенадцатилетнего мальчика из Иллинойса болезнь изнурила настолько, что он весил не больше двадцати трех килограммов — а через три месяца лечения набрал почти половину этого веса и подрос на шестьдесят сантиметров. У других болезнь разжимала мертвую хватку, которой сдавливала органы. Выстилка в плевральной полости постепенно исчезала, уходили и узлы в кишечнике. По прошествии нескольких месяцев никто уже не сомневался: комбинированная терапия снова напала на золотую жилу. Через полгода тридцать пять из сорока пяти пациентов достигли полной ремиссии. В испытаниях МОПП не было контрольной группы, но для того, чтобы оценить эффект, ее и не требовалось. Для поздних стадий болезни Ходжкина подобный ответ на лечение и количество ремиссий был совершенно беспрецедентен. В долгосрочном аспекте тоже наблюдался заметный успех — более половины изначального количества испытуемых выздоровели окончательно и бесповоротно.

Даже Каплан, прежде не веривший в химиотерапию, был потрясен. «Многие пациенты, страдавшие запущенными стадиями болезни Ходжкина, достигли ремиссии без рецидивов, — писал он. — Успехи комбинированной химиотерапии разительным образом изменили прогнозы пациентов с ранее неизлечимыми III и даже IV стадиями болезни Ходжкина».

Испытания МОПП увенчались непредсказуемой победой в мае 1968 года, и тогда же появились неожиданные вести из мира лимфобластных лейкозов.

Разработанная Фреем и Фрейрихом схема лечения с применением ВАМП забуксовала, столкнувшись с удручающими и непредвиденными сложностями. Комбинированная терапия вылечила лейкоз в крови и костном мозге большинства детей, однако рак вспыхнул снова, уже в головном мозге, причем с яростной и убийственной силой. Спустя несколько месяцев после клинических испытаний ВАМП в 1962 году большинство детей вернулись в больницу с незначительными на первый взгляд жалобами неврологического характера, однако каждый раз их состояние резко ухудшалось и в течение одной-двух недель наступала смерть. ВАМП, прежде широко разрекламированный как история успеха, превратился в сплошной кошмар. Из пятнадцати пациентов, прошедших лечение по первоначальному протоколу, остались в живых только двое. Амбиции и бравада, пришпоривавшие первые исследования в НИО, быстро остыли, сменившись осознанием печальной действительности. Казалось, что критики Фарбера правы и лимфобластный лейкоз в лучшем случае можно лишь вывести в краткосрочную ремиссию, но нельзя вылечить окончательно. Возможно, лучше всего просто использовать паллиативные методы.

Однако многие онкологи, вкусив успеха высокодозной химиотерапии, не могли унять оптимизма. А вдруг ВАМП недостаточно интенсивен? Может быть, схему химиотерапии можно усилить еще больше, подтолкнуть еще ближе к пределу переносимости?

Предводителем этого гладиаторского стана был протеже Фарбера, тридцатишестилетний онколог Дональд Пинкель, приехавший из Бостона в Теннесси[11], чтобы начать программу по борьбе с лейкемией в Мемфисе. Мемфис во многих отношениях являлся прямой противоположностью Бостона. Сотрясаемый острыми межрасовыми конфликтами и раскатами рок-н-ролла, мечущийся меж золотисто-розовой роскошью поместья Грейсленд на юге и мрачно сегрегированными черными кварталами на севере — Мемфис был неспокоен, непредсказуем, красочен и зноен. В медицинском смысле город представлял собой совершенно неосвоенные территории. Новая больница, где предстояло работать Пинкелю, довольно уместно названная в честь Иуды, покровителя безнадежных

[11] Пинкель проходил практику в Бостоне под руководством Фарбера, а перед тем как переехать в Теннесси, провел несколько лет в Онкологическом институте Розвелла Парка в Нью-Йорке.

случаев, высилась бетонной громадой посреди голого поля, словно выброшенная на берег гигантская морская звезда. К приезду Пинкеля в Мемфис в 1961 году больница находилась в нерабочем состоянии — «ни опыта, ни надежного источника финансирования, ни персонала. Даже здание, и то недостроено».

Пинкель сумел поднять на ноги отделение химиотерапии, и оно заработало как положено — с медсестрами, сотрудниками и ординаторами, обученными вводить пациентам опасные ядовитые лекарства. Вдалеке от нью-йоркских и бостонских центров противолейкемических исследований команда Пинкеля была исполнена решимости превзойти все прочие клинические испытания — будто провинция, соревнующаяся со столицей, — и довести логику высокодозной комбинированной химиотерапии до немыслимого предела. Пинкель затевал испытание за испытанием, упорно пробиваясь к пределам переносимости человеческого организма, и вместе со своими сотрудниками внес четыре принципиально важных поправки в уже принятую схему лечения[12].

Во-первых, Пинкель рассудил, что если для выхода в ремиссию и в самом деле необходимо сочетание нескольких лекарств, то для полного исцеления самих сочетаний еще мало. Возможно, требуется сочетание сочетаний — шесть, семь или даже восемь разных химических ядов, смешанных и дополняющих друг друга для максимального эффекта.

Во-вторых, поскольку рецидивы заболевания в нервной системе скорее всего происходят из-за того, что эти высокоэффективные препараты не в состоянии преодолеть гемоэнцефалический барьер, то, наверное, следует вводить лекарства непосредственно в нервную систему, через спинномозговую жидкость.

В-третьих, вполне возможно, что и этого недостаточно. Поскольку облучение способно проникать в мозг, невзирая на гемоэнцефалический барьер, то к схеме лечения следует добавить интенсивное облучение черепа, чтобы окончательно расправиться с остаточными клетками в мозгу.

И наконец, подобно тому, что наблюдал на примере хориокарциномы Мин Чу Ли, возможно, химиотерапию следует продолжать не просто недели и месяцы, как делали Фрей и Фрейрих, а месяц за месяцем, растянув курс терапии на два или три года.

Протокол лечения, ставший результатом всех этих принципиальных поправок, можно было описать лишь словами одного из коллег Пинкеля, назвавшего эту схему «боем до последнего». Для начала пациенту в быстрой последовательности давали стандартные противолейкемические препараты. Потом в спинномозговую жидкость с определенными интервалами методом спинномозговой пункции вводили метотрексат. Мозг облучали высокими дозами рентгеновских лучей. Затем химиотерапия выходила на новый уровень — высокие («максимально переносимые») дозы лекарств с меняющимися интервалами между приемами. Как правило, параллельно с этим требовались антибиотики и переливания крови — зачастую многонедельными курсами. Лечение продолжалось до двух с половиной лет, включало в себя многократные облучения, десятки анализов крови, дюжины спинномозговых пункций и множество капельниц с внутривенными препаратами — стратегия настолько сложная и требующая такого безукоризненного исполнения, что один медицинский журнал отказался публиковать на своих страницах развернутое описание методики, усомнившись в том, что ее возможно осуществить, не убив по дороге нескольких пациентов. Даже в больнице Святого Иуды протокол считался неизмеримо токсичным, поэтому проведение испытаний доверяли младшим сотрудникам под руководством Пинкеля, потому что старшие, понимая весь риск, не хотели в этом участвовать. Пинкель называл это тотальной терапией.

А мы, сотрудники, — тотальным адом.

---

[12] Группа из Онкологического института Розвелла Парка, возглавляемая Джеймсом Холландом, и группа Джозефа Бурченала из Мемориальной больницы Бостона продолжали сотрудничать с Пинкелем в разработке протоколов лечения лейкемии.

Карла Рид вступила в этот ад летом 2004 года. Химиотерапия и облучение шли след в след, одна черная волна сменяла другую. В иные дни она возвращалась домой поздно вечером (дети уже в постелях, муж ждет с ужином) лишь для того, чтобы утром снова отправиться в клинику. Она лишилась сна, волос и аппетита, а следом и кое-чего еще, несравненно более важного и трудноописуемого, — души, воли к жизни, внутренней энергии. Она передвигалась по больнице точно зомби — пошатываясь, шаркая ногами, переходила маленькими шажочками от синей виниловой кушетки, где ей ставили капельницы, к автомату с водой в центральном коридоре, а потом обратно к кушетке — теми же размеренными, монотонными движениями. «Последней соломинкой стало облучение, — вспоминала она потом. — Лежа на операционном столе, неподвижно, как мертвая, с маской на лице, я нередко гадала, проснусь ли вообще». Даже мать Карлы, то и дело прилетавшая в Бостон весь первый месяц лечения дочери, выдохлась и, заплаканная, с покрасневшими глазами, вернулась во Флориду.

Карла все глубже уходила в свой собственный мир. Ее горе отвердело, стало плотным, непроницаемым коконом. Она инстинктивно затворилась внутри себя, отгородившись от всего и ото всех, теряла друзей. На первые приемы Карла частенько приводила с собой подругу, жизнерадостную молодую женщину. Однажды утром та не пришла.

— Сегодня без спутников? — спросил я Карлу.

Моя пациентка отвернулась и пожала плечами.

— Мы поссорились. — В голосе ее зазвучало что-то стальное, механическое. — Ей нужно быть нужной, а я не могу ей этого дать. Сейчас — не могу.

К стыду своему, я поймал себя на том, что сочувствую пропавшей подруге. Мне, как доктору Карлы, тоже требовалось быть нужным, требовалось признание моей роли — хотя бы как и незначительного участника ее битвы. Однако у Карлы едва хватало эмоциональных сил на то, чтобы держаться самой, делиться с другими ей было нечем. Для нее борьба с лейкемией стала настолько глубоко личным делом, настолько внутренним процессом, что все остальные воспринимались призрачными наблюдателями где-то в стороне, превратились в зомби, бродящих за пределами того, что происходило у Карлы в голове. Регулярные посещения больницы начинались и заканчивались неловкими паузами. Каждое утро я шел по расчерченным зимним светом больничным коридорам, чтобы взять у пациентки очередную биопсию костного мозга, и казалось, что во мне вот-вот поселится страх, свинцовая тяжесть на грани сопереживания.

Анализы и тесты шли сплошной чередой. За семь месяцев Карла посетила клинику шестьдесят шесть раз, ей сделали пятьдесят восемь анализов крови, семь костномозговых пункций и несколько биопсий костного мозга. Одна писательница, бывшая медсестра, описала типичный курс «тотальной терапии» в терминах проведенных обследований: «С момента постановки диагноза болезнь Ерика длилась уже шестьсот двадцать восемь дней. Четверть этого времени он провел либо на больничной койке, либо на приемах у врачей. Ему сделали восемьсот анализов крови, множество костномозговых пункций и биопсий костного мозга, тридцать рентгенов, сто двадцать анализов на биохимию и более двухсот капельниц. В его лечении приняли участие не меньше двадцати докторов — гематологов, пульмонологов, невропатологов, хирургов и прочих специалистов, — не говоря уже о психологе и десятке медсестер».

Как Пинкель со своей командой умудрился убедить мемфисских четырех- и шести леток пройти эту невыносимую рутину до конца — осталось великой тайной. Однако ему это удалось. В 1968 году группа сотрудников из больницы Святого Иуды опубликовала предварительные данные по результатам наиболее продвинутого варианта тотальной терапии. В период с 1968 по 1979 год команда Пинкеля провела еще восемь последовательных испытаний, в каждом из которых к основной схеме добавлялась какая-то новая модификация. Самое раннее испытание, проверявшее эффективность исходного варианта протокола, было нерандомизированным и небольшим — в рамках всего одного госпиталя и единственной группы пациентов. Однако, несмотря на все это, результаты

прямо-таки восхищали. Всего в тот раз в Мемфисе прошел лечение тридцать один пациент. Двадцать семь из них вышли в полную ремиссию. Среднее время ремиссии (мера эффективности лечения) увеличилось почти до пяти лет — в двадцать раз больше самых длинных ремиссий у первых пациентов Фарбера.

Однако, что еще важнее, у тринадцати пациентов, то есть примерно у трети изначальной группы, рецидива не случилось никогда. Химиотерапия окончилась, а дети оставались живы. Месяц за месяцем они приезжали в клинику на осмотр. Самая длинная известная ремиссия достигла шести лет — полжизни этого ребенка.

В 1979 году Пинкель и его команда подвели итог по результатам всех пациентов, которые за эти годы прошли лечение методом тотальной терапии. Всего было проведено восемь последовательных испытаний, в которых приняли участие двести семьдесят восемь пациентов, на момент написания обзора уже закончивших курс лечения и химиотерапии. Примерно у пятой части больных произошел рецидив. Остальные восемьдесят процентов не проявляли никаких признаков болезни — то есть, насколько можно было судить, «излечились». «Острый лимфобластный лейкоз у детей, — писал Пинкель обзорную статью, — более нельзя считать неизлечимым заболеванием. Паллиативное лечение отныне не может считаться приемлемым подходом к этой болезни».

Конечно, он обращался к будущему, но в каком-то мистическом смысле слова его относились и к прошлому, к тем врачам, что скептически восприняли попытки найти способ лечения лейкемии и некогда уговаривали Фарбера дать детям «тихо и спокойно умереть».

Лошадь и телега

Я не то чтобы противник оптимизма, но побаиваюсь той его разновидности, что проистекает из самообмана.

Мартин Дэвис об «исцелении» от рака, «Нью-Ингленд джорнал оф медисин»

Железо горячо, и пора ковать без колебаний и промедлений.

Сидней Фарбер в письме к Мэри Ласкер, сентябрь 1965 г.

Одна ласточка весны не делает, а две уже что-то да значат.

К осени 1968 года, когда Бетесда и Мемфис объявили о выдающихся успехах последних испытаний, тектонические плиты онкологии претерпели сейсмические сдвиги. В конце 1950-х годов, по воспоминаниям Де Виты, «для того, чтобы быть химиотерапевтом, требовалось не только обычное мужество, но и мужество убеждения, что рак рано или поздно поддастся лекарствам. Доказательства были насущной необходимостью».

Спустя десять лет ситуация резко изменилась. Случаи излечения лимфобластных лейкозов высокодозной химиотерапией еще можно было счесть причудой природы, но успех той же стратегии при лечении болезни Ходжкина наводил на мысли о глобальном принципе. «Революция началась», — писал Де Вита. Ему вторил Кеннет Эндикотт, директор Национального института онкологии: «Следующий шаг — полное излечение — уже не за горами».

В Бостоне Фарбер решил отметить великолепные новости в привычной для него манере: закатить грандиозный прием. Найти символический повод для праздника оказалось нетрудно. В сентябре 1968 года Фонду Джимми исполнился двадцать один год[13].

Фарбер обыграл это событие как символический двадцать первый день рождения Джимми, совершеннолетие «ребенка, больного раком». Банкетный зал отеля «Стэтлер», рядом с которым клуб «Варьете» в 1950-е годы выставлял сделанный в форме бейсбольного

[13] Фонд Джимми был основан в мае 1948 г., а в сентябре 1968 г. двадцать первый год еще не закончился. Фарбер назначил дату «дня рождения» Джимми произвольно.

мяча ящик для пожертвований в Фонд Джимми, сиял роскошным убранством в честь колоссального празднества. Список гостей включал череду блистательных друзей Фарбера — врачей, ученых, филантропов и политиков. Мэри Ласкер приехать на прием не смогла, но послала Элмера Бобста представлять Американское онкологическое общество. Национальный институт онкологии представлял Зуброд. Из Бетесды прибыл Кеннет Эндикотт.

Что характерно, в перечне гостей не хватало одного имени — Эйнара Густафсона, известного всем как Джимми. Фарбер знал о его судьбе, расплывчато сообщил прессе, что Джимми жив и здоров, но совершенно намеренно окружил остальное завесой тайны. По утверждению Фарбера, Джимми воплощал идею. Настоящий пациент вернулся к уединенной жизни на ферме в сельском районе Мэна, где поселился с женой и тремя детьми — стал совершенно обычным человеком, что само по себе могло считаться доказательством победы над раком. На тот момент ему исполнилось тридцать два года. Вот уже почти двадцать лет никто не фотографировал его и не приставал с расспросами.

К концу вечера кофейные чашечки унесли прочь, и Фарбер поднялся на сцену в лучах прожекторов. Клиника Джимми, отметил он, сейчас переживает «самое счастливое время в истории науки и медицины». Институты и люди по всей стране — «клуб „Варьете“, киноиндустрия, бейсбольные команды „Бостон брэйвз“ и „Ред сокс“, мир спорта, пресса, телевидение, радио» — все сплотились вокруг рака. И празднуется сегодня в этом зале не день рождения отдельного человека, подчеркнул Фарбер, а сплочение некогда разрозненных сил в одно дружное сообщество, борющееся с болезнью.

Это сообщество с необычайной остротой ощущало, что оно на грани прорыва. Как сформулировал Де Вита, «нашелся недостающий кусочек терапевтической головоломки — эффективная химиотерапия для лечения системного рака». Высокодозная комбинированная химиотерапия сулила излечить все разновидности рака — знай подбирай правильные сочетания. «Химический арсенал, находящийся нынче в руках выписывающих рецепты врачей, — заметил один писатель, — дает им такое же могущество… каким обладал в начале века героический хирург со скальпелем».

Перспектива обрести системное решение для всех типов рака сразу опьяняла онкологов. Равно опьяняла она и сплотившиеся вокруг рака политические силы. Суть могучей, ненасытной и набирающей обороты антираковой кампании воплотилась в слове «война». Для войны требуются противники, оружие, солдаты, раненые, уцелевшие, сторонние наблюдатели, союзники, стратеги, часовые и победы — метафорические аналоги оказалось нетрудно подобрать для всех.

Вдобавок любой войне требуется четкое определение врага. Тогда даже бесформенный противник обретает форму. Рак, меняющее обличье заболевание с колоссальным разнообразием форм и разновидностей, был представлен в виде единой и монолитной общности. Одно универсальное заболевание. Как говорил хьюстонский онколог Исайя Фидлер, по общему мнению, рак имел «одну причину, один механизм и одно лекарство».

* * *

Онкологи-клиницисты предлагали в качестве универсального средства от рака многолекарственную химиотерапию, однако у онкологов-ученых имелась своя теория о единой причине рака: вирусы. Родоначальником этой теории был Пейтон Раус, сутулый и седовласый куриный вирусолог, тихонько гнездившийся в своей лаборатории нью-йоркского Рокфеллеровского института, пока в 1960-х годах его не вытащили из забвения.

В 1909 году (обратите внимание на дату: Холстед уже сворачивает свои исследования по мастэктомии, а Нили еще не предлагает награду за лекарство от рака) тридцатилетнему Пейтону Раусу, основавшему лабораторию в Рокфеллеровском институте, принесли курицу черно-белой породы плимутрок с опухолью на спине. Кто другой не обратил бы особого внимания на редкий пример опухоли у кур, однако неутомимый Раус заручился грантом в

двести долларов на изучение куриного рака. Вскоре он диагностировал эту опухоль как саркому, заболевание соединительной ткани, при котором в сухожилиях и мышцах появляются многослойные пласты ромбовидных клеток.

Сперва никто не соотнес труды Рауса о саркоме у кур с проблемой человеческого рака. В 1920-е годы единственными известными причинами возникновения рака у людей были факторы окружающей среды, такие как радий (вспомните лейкемию Марии Кюри) или органические химические вещества (например, парафин или побочные продукты процесса крашения), вызывающие солидные опухоли. В конце восемнадцатого века английский хирург Персиваль Потт предположил, что характерный для трубочистов рак мошонки вызывается хроническим воздействием каминной сажи и дыма. (Мы еще встретимся с Поттом на страницах нашей книги.)

Все эти наблюдения породили новую теорию происхождения рака, получившую название гипотезы соматических мутаций. Эта теория гласила, что канцерогены из окружающей среды, такие как сажа или радий, могут каким-то образом необратимо изменять структуру клеток, тем самым вызывая рак. Однако природа этого изменения оставалась неясной. Очевидно, сажа, парафин и радий обладали способностью вызывать в клетке какие-то фундаментальные нарушения, приводящие к образованию злокачественных клеток. Однако как столь разные факторы окружающей среды могут приводить к одной и той же патологии? Должно быть, не хватало какого-то более системного объяснения — более глубокой фундаментальной теории канцерогенеза.

В 1910 году Раус, сам того не желая, поставил соматическую теорию под сомнение. Экспериментируя с веретеноклеточной саркомой, он инъецировал одной курице клетки опухоли, полученные от другой курицы, и обнаружил, что рак может передаваться от птицы к птице. «Я распространил веретеноклеточную саркому у кур в четырех поколениях, — писал он. — Опухоль быстро растет, проникает в другие ткани, метастазирует и сохраняет всю ту же природу».

Это было любопытное наблюдение — но вполне объяснимое. Рак — заболевание клеточной природы, так что вполне ожидаемо, что он переносится от одного организма к другому вместе с клетками. Однако потом Раус наткнулся на еще более странный факт. В процессе передачи рака от птицы к птице он пропускал клетки через серию фильтров, все более и более мелких клеточных сит, пока собственно клеток-то в растворе уже и не оставалось, а оставалась лишь жидкость, из этих клеток полученная. Раус ожидал, что тут-то рак перестанет передаваться, однако опухоль продолжала образовываться с мрачным упорством, а уровень передачи при исчезновении клеток подчас даже возрастал.

Раус сделал из этого вывод: агентом, передающим рак, является не клетка и не канцерогены из окружающей среды, а какие-то крохотные частицы, таящиеся внутри клеток, — настолько маленькие, что способны пройти через любые фильтры и по-прежнему вызывать у подопытных животных рак. Единственными биологическими частицами, обладающими всеми этими свойствами, были вирусы. Открытый Раусом вирус впоследствии в честь него получил название вируса саркомы Рауса, сокращенно ВСР.

Открытие ВСР, первого вызывающего рак вируса, нанесло сокрушительный удар по теории соматических мутаций и стало сигналом к лихорадочным поискам других вирусов с такими же свойствами. Кое-что найти удалось. В 1935 году Ричард Шоуп, коллега Рауса, сообщил о папилломавирусе, вызывающем бородавчатую опухоль у американских кроликов. Десять лет спустя, в середине 1940-х, стало известно о вирусе, вызывающем лейкемию у мышей, а потом о таком же вирусе для кошек — но по-прежнему не обнаруживалось никаких следов вирусов, вызывающих рак у людей.

В 1958 году, после тридцати лет изысканий, охота наконец увенчалась успехом. Ирландский хирург Денис Беркитт обнаружил агрессивную разновидность лимфомы — впоследствии получившей название лимфомы Беркитта, — эндемически встречающуюся у детей в пораженных малярией областях Центральной Африки. Характер распространения

этой болезни заставлял предположить ее инфекционную природу. Проанализировав клетки африканской лимфомы, два британских вирусолога обнаружили в них возбудителя инфекции — причем не малярийного паразита, а вирус рака человека. Этот новый вирус получил название вируса Эпштейна-Барр, или сокращенно ВЭБ, более известный сегодня как возбудитель инфекционного мононуклеоза.

Таким образом, общее количество известных вирусов, вызывающих человеческий рак, теперь равнялось одному. Невзирая на скромность этой цифры, вирусная теория происхождения рака расцвела пышным цветом — отчасти еще и потому, что вирусы были на знамени современности в медицине. Вирусные заболевания, считавшиеся неизлечимыми на протяжении многих веков, нынче стали потенциально предотвратимыми: противополиомиелитная вакцина, предъявленная миру в 1952 году, имела ошеломительный успех, а потому теория, что рак и инфекционные заболевания с медицинской точки зрения являются одним и тем же, оказалась чрезвычайно соблазнительна.

«Рак может быть заразен!» — заявлялось на обложке журнала «Лайф» в 1962 году. Раус получил сотни писем от встревоженных граждан, спрашивавших, как передаются вызывающие рак бактерии или вирусы. Беспочвенные умопостроения вызвали панику и всеобщую истерию. Если рак заразен, утверждали одни, то следует организовать карантин, чтобы предотвратить распространение болезни и отправлять раковых больных в специальные изоляторы, подобно тому как прежде изолировали от общества больных туберкулезом и оспой. Одна женщина, считавшая, что имела контакт с человеком, кашлявшим из-за рака легких, писала: «Можно ли чем-то убить возбудителя рака? Поможет ли окуривание помещений или лучше переехать?»

«Возбудители рака» и в самом деле распространяли заразу, в первую очередь — в умах широкой общественности, а потом и в умах исследователей. Одним из самых пылких приверженцев новой теории стал Фарбер. В начале 1960-х по его настоянию Национальный институт онкологии разработал специальную программу, предназначенную выявлять вирусы, вызывающие злокачественные опухолевые заболевания у людей. По общему стилю и направленности эта программа в точности копировала программу поиска лекарств для химиотерапии. Проект, широко разрекламированный в глазах общественности, получил огромную поддержку. Сотни обезьян в финансируемых НИО лабораториях были инфицированы разнообразными человеческими опухолями в надежде превратить их в вирусные инкубаторы для разработки вакцин. Хотя ни одного канцерогенного вируса из обезьян получить не удалось, оптимизм ученых не убывал. В последующее десятилетие эта программа обошлась НИО в десять процентов бюджета — почти пятьсот миллионов долларов. По контрасту, институтская программа, предназначенная оценить роль диеты в возникновении и протекании рака — вопрос по меньшей мере той же степени значимости, — получила в двадцать раз меньше.

Пейтон Раус угодил на передовые рубежи науки и, превозносимый общественным мнением, после пятидесяти пяти лет забвения получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине. На церемонии награждения в Стокгольме 10 декабря 1966 года он поднялся на сцену подобно воскресшему мессии. В своей речи Раус признал, что вирусной теории происхождения рака недостает ясности. «К образованию опухоли имеет отношение лишь небольшое количество вирусов», — сказал он. Однако, упрямо не желая признавать поражение, он отринул идею, что рак может вызываться каким-либо внутриклеточным фактором, например, генетической мутацией. «Прежде любимое объяснение состояло в том, что онкогены вызывают изменения в генах организма — это называли соматическими мутациями. Однако совокупность многочисленных фактов решительно опровергла эти предположения. Ну и что вышло из этой теории соматических мутаций? — брюзжал он. — Самым серьезным ее результатом стало воздействие на исследовательские работы — она действует на своих последователей, как успокоительное».

У Рауса имелось собственное успокоительное: единая гипотеза, что рак вызывается вирусами и ничем иным. Многие его приверженцы, не настроенные воспринимать

сложности и исключения, так и рвались проглотить лекарство Рауса. Теория соматических мутация умерла. Ученым, все еще изучавшим воздействие на организм канцерогенов, предлагалось придумать иное объяснение, почему радий или сажа вызывают рак. Возможно, говорили сторонники вирусной теории, эти воздействия провоцируют активацию эндогенных вирусов.

* * *

Таким образом две поверхностные теории были отважно — и, заметим, преждевременно — сшиты в единое целое. Одна теория предлагала причину: вирусы вызывают рак (хотя подавляющее большинство таких вирусов оставалось еще неоткрытым). Вторая предлагала метод лечения: специфические комбинации цитотоксических ядов способны этот рак исцелить (хотя такие комбинации для подавляющего большинства раков еще оставались неоткрытыми).

Однако вирусный канцерогенез требовал более глубокого объяснения: каким образом вирусы — простейшие микробы, передающиеся от клетки к клетке, — вызывают столь глобальное изменение физиологии клетки, ее переход к злокачественности? Успех цитотоксической химиотерапии вызывал не менее фундаментальные вопросы: почему набор ядов общего действия лечит одни формы рака, а на другие никак не влияет?

Очевидно, за всем этим маячило какое-то более фундаментальное объяснение, объяснение, связывающее причину болезни и метод ее лечения. Поэтому некоторые исследователи просили терпения, усердия и времени. «Программа, начатая Национальным институтом онкологии, осмеяна теми, кто утверждает, будто она ставит телегу вперед лошади и ищет лекарство, не найдя причину болезни, — признавал в 1963 году Кеннет Эндикотт, директор НИО. — Мы, безусловно, не нашли еще лекарства от рака. У нас есть десяток препаратов, превышающих качеством те, что были известны нам до начала программы, однако эта разница не очень существенна. Они продлевают жизнь пациента и в какой-то мере облегчают его самочувствие, но только и всего».

Однако ласкеритам было не до нюансов: телега должна была тащить за собой лошадь. «Пора ковать железо, пока горячо», — настаивал Фарбер в письме к Мэри Ласкер. Плацдарм для всесторонней битвы был готов. Оставалось только надавить на конгресс, чтобы тот выделил фонды. «До сих пор не было организовано ни единой большой кампании или целенаправленной работы, получившей адекватную финансовую поддержку», — заявила Мэри Ласкер в открытом письме конгрессу в 1969 году.

Высказанным Ласкер мыслям вторил Соломон Гарб, малоизвестный профессор фармакологии из Миссурийского университета, в 1968 году привлекший внимание общественности книгой «Лекарство от рака: национальная цель». «Основная идея этой книги, — писал Гарб, — состоит в том, что пришла пора поближе приглядеться к исследованиям в области рака и объединить усилия в попытках обрести способ лечить или контролировать этот недуг… Основным препятствием на пути к этой цели до сих пор была хроническая нехватка финансирования — ситуация, о которой обычно молчат. Однако недостаточно только назвать проблему — пусть даже и неоднократно. Очень важно объяснить, как будут использованы дополнительные средства, какие проекты они оплатят, почему эти проекты заслуживают поддержки и откуда возьмутся умелые ученые и технические сотрудники, способные эту работу выполнить».

Книгу Гарба называли «трамплином к успеху» — и ласкериты охотно ею воспользовались. Как и в случае Фарбера, с предписаниями врача не спорили. Гарб прописал именно ту стратегию, что продвигали ласкериты, и потому в их глазах мгновенно превратился в мессию. Его книга стала их библией.

Религиозные культы и движения всегда основаны на четырех основных элементах: пророк, пророчество, книга и откровение. К лету 1969 года крестовый поход против рака приобрел три из четырех необходимых компонентов. Пророком была Мэри Ласкер,

женщина, что вывела общественность из темной глуши 1950-х годов на общегосударственный уровень 1970-х. Пророчеством стало осознание возможности лечить лейкемию у детей. Начало этому осознанию положили эксперименты Фарбера в Бостоне, а окончательное подтверждение дал ошеломительный успех Пинкеля в Мемфисе. Книгой стал труд Гарба «Лекарство от рака». Недоставало лишь одного элемента: откровения — знака, что предвосхитит будущее и поразит воображение широкой общественности. И, как случается со всеми великими откровениями, появиться ему предстояло нежданно и таинственно, из ниоткуда. Точно небесное видение в буквальном смысле слова.

В воскресенье 20 июля 1969 года, в 16 часов 17 минут по восточному летнему времени пятнадцатитонный космический корабль безмолвно прорезал разреженную атмосферу Луны и приземлился в скалистом базальтовом кратере. Во все стороны от корабля простирался безбрежный и безжизненный пейзаж — «величественное запустение». «До меня вдруг дошло, — вспоминал один из космонавтов, — что крохотная голубая горошинка — это Земля. Я поднял вверх руку, зажмурил один глаз — и планета исчезла, скрытая кончиком пальца».

Для крохотной, как горошина, голубой планеты, мерцавшей на горизонте, наступил момент подведения итогов. «Это потрясающее научное и интеллектуальное свершение, — писал журнал „Тайм“ в июле 1969 года, — для существа, которое за несколько миллионов лет — что для эволюции всего лишь короткий миг — вырвалось из первобытных дебрей и устремилось к звездам… Блистательное подтверждение оптимистической уверенности в том, что человек способен добиться всего, чего ни пожелает».

Воители крестового похода против рака не могли и мечтать о более ярком примере и символе. Вот оно, столь желанное «запрограммированное усилие» — тщательно спланированное, целеустремленное, размеченное и интенсивно разрабатываемое, — которое достигло поставленной цели в рекордный срок. Когда Макса Фаже, знаменитого конструктора программы «Аполлон», позднее попросили прокомментировать главные научные трудности, которые представляла посадка на Луне, он ответил одним-единственным словом: «Тяга». Складывалось впечатление, что полет на Луну превратился в простенькую технологическую задачку, не сложнее проектирования чуть более мощного, чем обычно, реактивного самолета: увеличьте его в несколько раз, поставьте вертикально и нацельте на Луну, вот и все.

Ласкериты, зачарованно прилипшие к экранам телевизоров в Бостоне, Вашингтоне и Нью-Йорке, первыми ухватились за эту аналогию. Как и Фаже, они верили, что для крестового похода против рака недостает только тяги, толчка вверх, что преобразит размах их усилий и направит ученых прямиком к цели.

Впрочем, они верили, что такая тяга уже найдена. Успехи в лечении детских лейкозов и болезни Ходжкина в их глазах стали доказательством общего принципа, первыми робкими шагами в неизведанном космическом пространстве. Подобно лунному пейзажу, рак тоже являлся воплощением «величественного запустения», однако человечество уже приблизилось к тому, чтобы освоить этот нехоженый край. Мэри Ласкер в письмах отзывалась о войне с раком как о покорении «внутреннего космоса» (в противоположность внешнему космосу), тем самым связывая два этих проекта.

Таким образом, высадка человека на Луне ознаменовала поворотный момент в жизненном цикле крестового похода против рака. В прошлом ласкериты основные усилия направляли на политическое лоббирование в Вашингтоне. Все плакаты и объявления, предназначенные широкой публике, носили просветительский характер. Сами же ласкериты предпочитали действовать за кулисами, манипулировать политиками, а не общественностью.

Однако к 1969 году ситуация в политике переменилась. Листер Хилл, сенатор от штата Алабама и один из самых преданных соратников Мэри Ласкер, проведший в сенате несколько десятков лет, ушел в отставку. Сенатор Эдвард Кеннеди, бостонский союзник Фарбера, с головой погряз в чаппаквидикском скандале (в июле 1969 года машина, которую

он вел, потеряла управление на мосту и ушла под воду; находившаяся вместе с Кеннеди секретарша утонула, сенатора признали виновным в бегстве с места аварии и приговорили к условному сроку) и в смысле законодательства фактически канул в небытие. Ласкериты вдвойне осиротели. «Мы оказались в самом худшем положении, — вспоминала Мэри Ласкер. — Фактически вернулись туда же, где были в начале 1950-х, когда… у нас не было друзей в сенате. Нам неизменно сочувствовали, но сочувствовали бездеятельно».

Теперь, лишившись голоса в Вашингтоне и друзей в сенате, ласкериты вынуждены были пересмотреть стратегию своего крестового похода — от закулисных политических интриг к прямой мобилизации населения. Как оказалось, лучшего времени для такого поворота выбрать было нельзя. Успех «Аполлона-11» разительно изменил взгляды ласкеритов на их проект, но, что куда важнее, точно так же резко изменил и взгляды простых граждан на науку. Теперь уже никто не сомневался: если человек сумел покорить Луну, точно так же покорят и рак. Ласкериты даже сочинили лозунг: «Ракета против рака».

Ракета против рака

Все дело в отношении правительства к науке в послевоенные годы. Взявшись за дело всерьез, но без лишней шумихи, мы всего лишь за десять с небольшим лет подняли науку на уровень необычайного влияния на государственную политику — и вот теперь не знаем, что нам с ней делать.

Уильям Кэри, 1963 г.

А что нам подарил Санта-Никсон?

«Нью-Йорк таймс», 1971 г.

Промозглым воскресным утром 9 декабря 1969 года в «Вашингтон пост» появилось большое, на целую страницу, объявление:

> Господин Никсон, Вы можете искоренить рак.
>
> Если на небесах слышат наши молитвы, то чаще всего туда доносится эта: «Боже милостивый, молю, только не рак!»
>
> И все же в прошлом году от рака умерло более трехсот восемнадцати тысяч американцев.
>
> В этом году, господин Президент, в Ваших силах начать процесс, который покончит с этим проклятием.
>
> Мы умоляем Вас: страдая над бюджетом, помните о страданиях трехсот восемнадцати тысяч американцев — и их семей.
>
> …Мы просим о лучшей перспективе, о лучшем способе применить наши деньги на спасение сотен тысяч жизней каждый год.
>
> …Доктор Сидней Фарбер, бывший президент Американского онкологического общества, считает: «Мы на пороге того, чтобы найти метод лечения рака. Нам не хватает только той же силы желания, только тех же денег и разумного планирования, что отправили человека на Луну».
>
> …Господин Президент, вот что произойдет, если Вы не оправдаете наших надежд:
>
> — тридцать четыре миллиона человек, или каждый шестой из ныне живущих американцев, умрут от рака, если не будет разработано новых методов лечения;
>
> — пятьдесят один миллион человек, или каждый четвертый из ныне живущих американцев, в будущем заболеет раком.
>
> Мы не можем этого допустить!

Текст сопровождался весьма выразительной иллюстрацией. В нижней части страницы громоздилось скопление раковых клеток. Некоторые из них выползали из общей массы и тянули длинные пальцы — метастазы — через весь текст, проедая буквы насквозь, как рак

проедает кость.

Незабываемая картинка, открытый вызов. Клетки движутся через страницы, лихорадочно обгоняя друг друга, делятся с завораживающей скоростью, дают метастазы в воображении читателя. Рак в самой наглядной его форме — жуткой, неприкрытой, бесстыдной.

Обращение в «Вашингтон пост» ознаменовало судьбоносный перекресток в истории рака. Этим обращением рак возвещал свой окончательный переход из мрачных медицинских подполий под яркие прожектора общественного внимания, свой новый статус болезни общегосударственного и международного значения. Новое поколение уже не перешептывалось о раке. Он был повсюду — в газетах и книгах, театрах и кинофильмах: в четырехстах пятидесяти статьях, опубликованных газетой «Нью-Йорк таймс» в 1971 году; в «Раковом корпусе» Александра Солженицына, мучительном повествовании об онкологической больнице в Советском Союзе; в «Истории любви», вышедшем в 1970 году фильме об умирающей от лейкемии двадцатичетырехлетней девушке; в «Бей в барабан медленно», фильме 1973 года об игроке в бейсбол, у которого диагностирована болезнь Ходжкина; в телефильме «Песнь Брайана», истории звезды футбольной команды «Чикаго беарз» Брайана Пикколо, умершего от рака яичек. В разделы «Письма в редакцию» всевозможных газет и журналов хлынул поток корреспонденции. Один подписчик рассказывал «Уолл-стрит джорнал», как его семья «погрузилась в бездну немой агонии», когда у его сына диагностировали рак. Женщина, перенесшая мастэктомию, писала: «Рак меняет жизнь… накладывает отпечаток на привычки. Все словно бы приобретает новый масштаб».

Теперь, в ретроспективе, видно, что в этом изменении масштаба было нечто заранее предопределенное, глубокий резонанс — как будто рак ударил по туго натянутым струнам тревоги, уже и без того дрожавшим в душе общественности. Когда недуг столь сильно поражает воображение целой эпохи, нередко причина кроется в том, что он затрагивает ее болевые точки. СПИД запугал поколение 1980-х годов, одержимое сексуальной свободой и раскрепощенностью; атипичная пневмония вызвала волну паники и страхов перед глобальной пандемией и массовым заражением в тот период, когда Запад волновали вопросы глобализма и «социального заражения». Каждая эпоха выбирает недуг по себе. Общество, как обобщенный образ психосоматического больного, приурочивает свои медицинские проблемы к психологическим кризисам — и когда та или иная болезнь задевает столь жизненно важную струну, нередко это происходит потому, что струна уже дрожала сама по себе.

То же и с раком. Как сказала писательница и философ Рената Салецл, в 1970-е годы «произошла радикальная перемена в восприятии объекта ужаса», переход от внешнего к внутреннему. В 1950-е годы, в судорогах холодной войны, американцев осаждал страх уничтожения опасностями извне: гибели от бомб и боеголовок, от отравленных вод, коммунистических полчищ и пришельцев из космоса. Угроза обществу воспринималась внешней, зловещей силой. Фильмы ужасов — термометры уровня тревожности в масс-культуре — рисовали вторжения инопланетян, захват мозга паразитами и кражу тел: «Пришелец из космоса», «Человек с планеты Икс».

Однако к началу 1970-х фокус тревожности — «предмет ужаса», как называет это Салецл, — резко сместился с внешнего на внутреннее. Гниль и ужас — биологическое увядание и сопутствующее ему увядание духа — переместились внутрь общественного организма, а по аналогии и внутрь человеческого тела. Американское общество все еще находилось под угрозой, но теперь угроза шла изнутри. И эта перемена отразилась в названиях фильмов ужасов: «Изгоняющий дьявола», «Судороги».

Рак олицетворял собой глубинный ужас, являлся предельным воплощением внутреннего врага — мародерствующие клетки, выползающие из твоего собственного тела, захватывающие его изнутри, этакие внутренние «чужие». Страх перед «Бомбой», как писали обозреватели, сменился ужасом перед «Буквой „Р“».

«В 1950-е годы, когда я был маленьким, мы боялись „Бомбы“. Она принадлежала поколению детей войны… Но мы непостоянны даже в страхах. Похоже, теперь мы забыли прежнюю бомбофобию, хотя причин к тому вроде бы и нет. Нынче зловещий парад ужасов возглавляет рак. Знакомые мне дети, кажется, уверены, что смерть приходит не взрывом, а опухолью… Рак становится навязчивой идеей людей, осознающих, что катастрофа может быть результатом не целенаправленной политики, а слепого случая».

Ласкериты и представить себе не могли, какими могучими, вездесущими и влиятельными окажутся эти сдвиги метафор. Объявление в «Вашингтон пост» представляло собой стратегическое перераспределение сил. Адресовав письмо президенту во имя «миллионов американцев», ласкериты осуществили тактически безупречный разворот на сто восемьдесят градусов. В прошлом они просили у народа средств для раковых фондов. Теперь же, попросив более координированного наступления на рак ради народа, обнаружили, что неизмеримо выросли в глазах публики. Лекарство от рака вплелось в ткань великой американской мечты. «Пойти против трат на антираковые программы, — сказал один обозреватель историку Джеймсу Паттерсону, — все равно что ополчиться на материнство, яблочный пирог и американский флаг». В Америке даже сам президент не останется безучастным к силе этого триумвирата.

Нетерпеливый, напористый и целеустремленный президент Ричард Милхауз Никсон питал пристрастие к нетерпеливым, напористым и целеустремленным проектам. Концепция науки как бесконечного поиска неясных истин раздражала его и ставила в тупик. Никсон нередко сетовал, что ученые «ничего не смыслят» в научном менеджменте, и не любил финансирования бесконечных научных изысканий. Он считал, что вскормленные и жиреющие на вольных хлебах щедрых правительственных грантов ученые — в его администрации их называли чудиками или придурками — только и делают, что задаются и важничают. Никсон хотел «привести их в форму».

Процесс «приведения в форму» состоял для Никсона в том, чтобы вырвать контроль над наукой из рук академических «чудиков» и передать новым кадрам научной бюрократии — менеджерам, которые привнесут в науку дисциплину и строгую отчетность. Ли Дюбриджа, атомного физика старой школы из Калифорнийского технологического института, сняли с поста президентского советника по науке и назначили вместо него Эда Дэвида, импульсивного и динамичного управленца, бывшего инженера в исследовательской лаборатории Белла. Предполагалось, что это назначение послужит для всего научного сообщества сигналом «пора приходить в форму». Дэвид стал первым президентским советником по науке, поднявшимся на этот пост из промышленной лаборатории и не имевшим никаких прямых связей с академическими институтами. Его задачей было добиться эффективного управления наукой, перенаправить энергию науки на достижение четко поставленных государственных целей. Что требовалось сейчас ученым и чего жаждала публика — не «бесконечная граница», за которую ратовал Ванневар Буш, а дисциплина с прагматичными пределами и точно заданными конечными результатами.

Следовательно, Мэри Ласкер осталось лишь укрепить веру уверовавших. В 1969 году, проявляя свой фирменный стратегический гений, Ласкер предложила создать «нейтральный» комитет специалистов под названием «Комиссия по покорению рака». Комитету предлагалось давать президенту советы по наиболее эффективным стратегиям организации систематической борьбы с раком. Комитет, писала Мэри Ласкер, «должен включать ученых, промышленников, администраторов, специалистов по планированию и специалистов в области онкологических исследований… компетентных любой ценой очерчивать для конгресса возможности по борьбе с раком».

Разумеется, Ласкер позаботилась о том, чтобы среди членов комитета — впоследствии его стали называть консультационной группой — не нашлось равнодушных. Все участники группы тщательно отбирались из числа друзей, единомышленников и сторонников Ласкер, уже и без того завербовавшихся на войну с раком. Сиднея Фарбера избрали сопредседателем

совместно с сенатором Ральфом Ярборо из Техаса (как и Листер Хилл, Ярборо был одним из самых первых союзников Ласкер в конгрессе). Соломона Гарба назначили в комитет благодаря его основополагающему труду. Из Мемориальной больницы привлекли Джозефа Бурченала, из Онкологического института Розвелла Парка — Джеймса Холланда, из Стэнфорда — Генри Каплана. Кроме того, к группе присоединился Бенно Шмидт, партнер крупной нью-йоркской инвестиционной фирмы и основной жертвователь Мемориальной больницы. За организаторские способности и неиссякаемую энергию Шмидту в скором времени предложили возглавлять группу вместо Фарбера и Ярборо. Не помешало и то, что он был республиканцем и близким другом президента Никсона. Таким образом, политика, наука, медицина и финансы сошлись вместе, чтобы обеспечить национальный подъем. Для поддержания видимости нейтралитета летом 1970 года Ярборо направил Мэри Ласкер письмо «с просьбой» присоединиться к группе — хотя и подписал внизу своего послания: «Мне следовало бы обратиться к вам в первую очередь. Ведь все это — благодаря вашему гению, энергии и желанию помочь».

Итоговый отчет консультационной группы, озаглавленный «Национальная программа покорения рака», был выпущен зимой 1970 года. Выводы оказались вполне предсказуемы: «В прошлом, когда федеральное правительство хотело обозначить наивысший приоритет какого-либо глобального научного проекта такого масштаба и значения, как борьба с раком, значительный успех приносило решение передать ответственность за проект независимому агентству». По сути, консультационная группа очень осторожно намекала, что требуется создать независимое онкологическое агентство — своего рода НАСА от онкологии.

Для начала предлагалось выделить новой организации бюджет в четыреста миллионов долларов, а потом повышать эту сумму на сто — сто пятьдесят миллионов в год, с тем чтобы к середине 1970-х годов она достигла одного миллиарда. Когда Шмидта спросили, считает ли он, что страна может «позволить себе такую программу», он без колебаний ответил: «Мы не только можем позволить себе эту программу, мы не можем позволить себе обойтись без нее».

Воплощая в жизнь рекомендации консультационной группы, 9 мая 1971 года Тед Кеннеди и Джейкоб Джавиц предложили на рассмотрение сената законопроект S1828 — Акт о Преодолении рака. Целью законопроекта было создание Национального онкологического управления, независимого агентства для проведения исследований в области рака. Директор управления должен был назначаться президентом и утверждаться сенатом — что опять-таки подчеркивало экстраординарный уровень автономии. (Как правило, институты, посвященные тому или иному конкретному заболеванию, например, Национальный институт сердечных заболеваний, находились в ведомстве Национального института здравоохранения.) Комитет из восемнадцати членов должен был отчитываться перед конгрессом о прогрессе, достигнутом в области борьбы с раком. Консультационную группу предполагалось составить из ученых, администраторов, политиков, врачей и — как это ни парадоксально, — отдельных «представителей общественности» вроде Ласкер, Фута и Бобста, чьей единственной задачей являлось бы непрестанное поддержание интереса широкой публики к войне с раком. Уровень финансирования, общественного внимания и автономии был бы беспрецедентен в истории Национального института здравоохранения — и, пожалуй, в истории всей американской науки.

Мэри Ласкер не покладая рук манипулировала за кулисами, стараясь обеспечить поддержку законопроекту Кеннеди — Джавица. В январе 1971 года она разразилась залпом писем своим многочисленным друзьям, прося их выступить за образование независимого онкологического агентства. В феврале она совершила очередной блистательный маневр, уговорив свою подругу Эппи Ледерер, популярную светскую обозревательницу, под псевдонимом Энн Ландерс ведущую колонку советов в национальной прессе, посвятить целый выпуск раку и законопроекту — как раз в то время, когда в сенате близилось голосование.

Колонка Ландерс вышла 20 апреля 1971 года. Начиналась она торжественно и серьезно: «Дорогие читатели! Если сегодня вы настроены посмеяться, лучше сразу пропускайте раздел Энн Ландерс. Если же хотите внести свой вклад в движение, которое, возможно, спасет миллионы жизней — а быть может, и вашу жизнь, — пожалуйста, оставайтесь со мной… Сколь многие из нас в эти дни задаются вопросом: „Если наша великая страна способна отправить человека на Луну, почему мы не можем найти способ лечить рак?“».

Ландерс, вторя ласкеритам, отвечала на этот вопрос так: раку недостает не только и не столько медицинского лечения, сколько политического попечения. «Если достаточное количество граждан даст знать своим сенаторам, что хочет принятия законопроекта S34 в сенате, то законопроект примут… Голосуйте за S34, — просила она. — И пожалуйста, указывайте свое имя».

Ландерс и Ласкер были потрясены обрушившимся шквалом писем. «Я своими глазами видела, как к зданию сената подъезжают грузовики», — вспоминала журналистка Барбара Уолтерс. Письма — всего около миллиона — везли сумками и мешками, канцелярия сената не успевала их обрабатывать. Один сенатор рассказывал, что получил шестьдесят тысяч писем. Секретарша, на долю которой выпало разбирать почту, вывесила у себя над столом табличку «Долой Энн Ландерс!». Стюарт Саймингтон, сенатор от штата Миссури, написал Ландерс, умоляя ее в очередной колонке объяснить читателям, что писем больше не нужно. «Пожалуйста, Эппи! — взывал он. — Я все понял».

Сенат тоже все понял. В июне 1971 года модифицированная версия законопроекта Кеннеди — Джавица поступила на рассмотрение. В среду, 7 июля, после нескольких десятков свидетельств специалистов и врачей, законопроект наконец поставили на голосование. В половине шестого вечера голоса были подсчитаны: семьдесят девять за и один против.

Быстрая и решительная победа в сенате — именно то, что и планировали ласкериты. Теперь законопроекту предстояло пройти утверждение в палате представителей — однако тут ожидалось гораздо больше сложностей. В нижней палате у ласкеритов было меньше влияния и почти не имелось союзников. Палата представителей затребовала новые показания, причем не только от членов консультационной группы, тщательно отобранной ласкеритами, но и от других врачей, ученых, администраторов и политиков. Оказалось, что эти мнения резко отличаются от взглядов тех, кто свидетельствовал в сенате. Филип Ли, бывший помощник министра здравоохранения США, сетовал: «Рак — это не просто необитаемый остров, ждущий, пока ударная программа сметет его с лица земли. Нынешняя затея никоим образом не сравнима с полетом на Луну, с программами „Аполлон“ или „Джемини“, для которых требуются главным образом деньги, люди и технические средства, объединенные в одном глобальном пакете уже имеющихся у нас научных знаний». Миссия «Аполлон» и Манхэттенский проект, две модели, выбранные войной с раком за образец, были в первую очередь технологическими достижениями, базирующимися на давних и глубоких научных открытиях и наработках (атомная физика, гидромеханика и термодинамика). Напротив, в ситуации с раком не было достигнуто еще даже приблизительного понимания процесса озлокачествления нормальной здоровой клетки. Сол Шпигельман, онколог из Колумбийского университета, бил ласкеритов их же излюбленной метафорой: «Предпринимать сейчас развернутую атаку на рак было бы все равно, что пытаться отправить человека на Луну, не зная ньютоновского закона всемирного тяготения». Джеймс Уотсон, открывший структуру ДНК, обрушил на законопроект яростные тирады. «Достоверные исследования — еще не означает „хорошие исследования“, — писал он позже. — В частности, никак нельзя надеяться, что уж нам-то непременно повезет… Скорее мы станем свидетелями массового распространения благонамеренной посредственности».

Другие оппоненты ласкеритов указывали, что идея войны, узконацеленной на одно конкретное заболевание, непременно нарушит естественное сотрудничество между разными областями исследований, так что онкологи поневоле будут мыслить узко и ограниченно.

Один администратор Национального института здравоохранения жаловался: «В общем и целом законопроект постулирует, что внутри системы Национального института здравоохранения все институты равны, но один — Национальный институт онкологии — равнее прочих». Многие утверждали, что сравнение с войной неизбежно будет отвлекать от настоящего дела и подхлестывать накипь истерии и надежды, а откат обманутых ожиданий станет подлинной катастрофой. «Боюсь, что онкологов ждут большие проблемы, — писал Ирвин Пейдж, редактор известного научного журнала. — Как только людям покажется, что затея не приносит плодов, они потеряют терпение. Уже зная на примере прогулки по Луне, каких высот можно достигнуть системным анализом, целенаправленными исследованиями и координацией усилий, обыватели слишком охотно верят, что и рак одолеть будет так же просто». Если бы раковый проект забуксовал на месте или завершился неудачей, то все восторженные построения провалились бы с громким треском.

Тем временем чаша терпения Никсона переполнилась. Стремительно приближались выборы 1972 года. Ранее в тот же год политические комментаторы, среди них и Боб Видрих, обозначили ситуацию следующим образом: «Если Ричард Милхауз Никсон… сумеет выполнить эти две исполинские задачи — покончить с войной во Вьетнаме и одолеть ужасы рака, — то он займет в истории нации примерно такую же нишу, как Линкольн, ибо сделает больше, чем просто отправка человека на Луну».

Войне во Вьетнаме конца и краю видно не было, зато кампания против рака казалась реальной, и Никсон горел решимостью провести антираковый законопроект — любой антираковый законопроект — через конгресс. Когда вездесущий Шмидт осенью 1971 года напросился на встречу с президентом в Овальном кабинете (в частности, чтобы предложить компромисс), Никсон заверил его, что добьется решения не мытьем, так катаньем: «Не волнуйтесь, я все улажу».

В ноябре 1971 года Пол Роджерс, сенатор-демократ от штата Флорида, создал компромиссный вариант антиракового законопроекта. В соответствии с концепцией ласкеритов этот проект предусматривал значительное увеличение бюджета на онкологические исследования. Но по контрасту с законопроектом Кеннеди — Джавица автономия Национального института онкологии резко ограничивалась — никаких «НАСА в области онкологии». Однако, учитывая огромное увеличение средств, пристальное внимание на государственном уровне и лихорадочный взлет надежды и рвения, риторика войны с раком была вполне оправдана, а значит, и ласкериты, и их противники, и сам президент Никсон — все разойдутся довольные и счастливые.

В декабре 1971 года палата представителей наконец поставила модифицированный вариант законопроекта Роджерса на голосование. Результат оказался практически единогласным: триста пятьдесят голосов «за» и всего пять — «против». Через неделю на совместном заседании сената и палаты представителей были улажены небольшие расхождения, и окончательный вариант отправился на утверждение президента.

«Национальный закон о раке» Никсон подписал 23 декабря 1971 года на скромной церемонии в Белом доме. Двери в парадную столовую были распахнуты настежь, президент восседал за небольшим письменным столом. Фотографы сражались за выгодную позицию для съемки. Никсон склонился над бумагами и размашистым росчерком подписал акт. Ручку он подарил Бенно Шмидту, главе консультационной группы. Мэри Ласкер вымученно улыбалась со своего места. Фарбер предпочел не приходить.

Для ласкеритов эта дата соединила сладость победы с горечью поражения. Приток средств, запланированных на онкологические изыскания — четыреста миллионов долларов в 1972 году, пятьсот миллионов в 1973 году и шестьсот миллионов в 1974 году, то есть полтора миллиарда долларов за три года, — стал монументальнейшим достижением. Если, как часто говаривала Мэри Ласкер, деньги являлись «замороженной энергией», то вот он, горшок, которому пора закипать.

Однако процесс прохождения законопроекта по инстанциям стал и сверкой с

реальностью. Общее мнение ученых (помимо консультационной группы) гласило: вести масштабную атаку на рак еще рано. Мэри Ласкер отзывалась о конечном итоге с горечью. Новый закон, сообщила она репортерам, «не сохранил ничего полезного, ничего, что придавало смысл законопроекту, прошедшему через сенат».

Униженные этим поражением, Мэри Ласкер и Сидней Фарбер вскоре после голосования в палате представителей удалились с политической арены. Фарбер вернулся в Бостон, где зализывал раны в одиночестве, а Ласкер затворилась в похожей на музей нью-йоркской квартире на Бикмен-плейс — в белоснежных комнатах с белоснежной мебелью — и переключилась с борьбы против рака на проекты городского благоустройства. Она продолжала вести в Вашингтоне активную кампанию по принятию законопроектов в области здравоохранения и учредила ежегодную премию Ласкера за прорывы в области медицины и биологии. Однако настойчивый и неустанный пыл, питавший ее на протяжении двадцати лет войны с раком, неутомимая энергия, способная покорить любую государственную инстанцию и уничтожить сопротивление на корню, — все это медленно угасало. В апреле 1974 года журналист пришел к Ласкер брать у нее интервью по поводу ее предложения разбить клумбы с тюльпанами на улицах и площадях Нью-Йорка. В конце беседы он спросил, как она, одна из самых влиятельных женщин в стране, относится к своему положению. «Влиятельная? Не знаю! — отрезала Ласкер. — Нет, будь я и в самом деле влиятельна, я бы добилась большего».

Ученые тоже удалились с этой войны — отчасти потому, что им было нечего в нее вложить. Риторика войны предполагала, что все инструменты, орудия, войска, цели и стратегии уже укомплектованы. Наука же, открытие неизвестного, была оттеснена на периферию битвы. Приоритеты отдавались глобальным и щедро спонсируемым клиническим испытаниям сочетаний различных клеточных ядов. Столь же щедро финансировались поиски универсальной причины рака и универсального подхода к его лечению — в том числе теория вирусного происхождения рака. «За относительно короткий период мы очень сильно продвинемся вперед в проблеме рака», — объявил Фарбер конгрессу в 1970 году. И его войско было «на марше», даже если он сам и Мэри Ласкер ушли с передовой.

Таким образом, законопроект Роджерса оказался сплошным парадоксом: предназначенный ублаготворить всех заинтересованных лиц, он не потрафил никому. Национальный институт здравоохранения, ласкериты, ученые, лоббисты, администраторы и политики — у всех нашлись причины считать, что компромисс дал или слишком много, или слишком мало. Самую мрачную оценку проекту дали на страницах газеты «Чикаго трибьюн»: «Ударная программа ударила по всем».

Вечером 30 марта 1973 года по коридорам здания Фонда Джимми прокатился тревожный сигнал — код, означающий высшую степень медицинской срочности. Он пролетел через открытые двери детской клиники, пронесся по коридорам с изображениями сказочных персонажей на стенах, по палатам с белыми простынями и детьми под капельницами и наконец добрался до больницы, где Фарбер когда-то проходил обучение. Фактически этот тревожный сигнал воспроизвел в обратном порядке всю жизнь Фарбера.

Врачи и медсестры бросились к лестнице. Путь занял чуть больше времени, чем обычно, ибо пункт назначения медиков находился в самом дальнем конце больницы, на восьмом этаже. Там, в кабинете с высокими окнами они нашли Фарбера, лежащего лицом на письменном столе. Он умер от остановки сердца. Последние его часы прошли в обсуждениях будущего Фонда Джимми и направления войны с раком. На полках вокруг были аккуратно сложены бумаги — начиная с первого журнала вскрытий до самой последней, вышедшей только на этой неделе, статьи о прогрессе в лечении лейкемии.

Со всех концов земного шара хлынули изъявления скорби. Самым проникновенным и емким стала заметка, написанная Мэри Ласкер, потерявшей не только друга, но и частицу души. «Без него, — писала она, — мир уже никогда не станет прежним».

Я позвонил Карле Рид из ординаторской Онкологического института Даны и Фарбера, расположенного всего в паре сотен метров от кабинета, где скончался Сидней Фарбер. Дело было в августе 2005 года, теплым и туманным бостонским утром. Детский голос в трубке попросил меня подождать. На заднем плане слышался шум дома, живущего полной жизнью: шорохи, звонки в дверь, шаги, утренние новости по радио. Наконец Карла взяла трубку. Когда она узнала меня, голос у нее дрогнул.

— У меня для вас новости, — сказал я. — Хорошие новости.

Только что пришли результаты анализов ее костного мозга. Среди пересекающихся балок костной и жировой ткани начало отрастать несколько островков нормальных кровяных клеток — признак восстановления костного мозга. Лейкемии не оказалось и следа. Под микроскопом видно было, как медленно приходит в норму все то, что когда-то уничтожил рак. Это была первая веха из тех, что нам предстояло пройти вместе, первый момент торжества.

— Поздравляю, Карла, — произнес я. — У вас полная ремиссия.

Часть третья
ДОКТОР, ВЫ ПРОГОНИТЕ МЕНЯ, ЕСЛИ МНЕ НЕ СТАНЕТ ЛУЧШЕ?

И тут же между тем блистательно сбывались
Те ожидания, где беспредельный страх
И гнет отчаянья надежды рушил в прах.

У. Шекспир. Конец всему делу венец[14]

И как погас мой звездный час, не вспыхнув, помню,
И Вечный Страж заржал, подав пальто мне,
Короче говоря, я не решился

Т. С. Элиот. Песнь любви Дж. Альфреда Пруфрока[15]

Вы абсолютно правы, считая, что нельзя снова просить денег у президента, пока мы не продемонстрируем хоть какой-нибудь прогресс.

Фрэнк Раушер, директор Национального института онкологии, в письме к Мэри Ласкер, 1974 г.

На Бога мы уповаем
Все прочие пусть предъявляют доказательства

В науке идеология часто ведет к коррупции. Абсолютная идеология — к абсолютной коррупции.

Роберт Нисбет

---

[14] Пер. П. Вейнберга. — *Примеч. пер.*

[15] Пер. В. Топорова. — *Примеч. пер.*

Ортодоксия в хирургии подобна ортодоксии в любой иной области разума — ...почти что религия.
Джеффри Кейнс

Значит, мне сделали мастэктомию напрасно?
Роуз Кашнер

Фарберу повезло жить в правильное время, но, пожалуй, еще больше повезло в правильное время умереть. Год его смерти — 1973-й — ознаменовал начало периода разброда и шатания в истории онкологии. Теории пошатнулись, поиски лекарств зашли в тупик, испытания захирели, а академические собрания выродились в сплошные междоусобные свары. Радиотерапевты, химиотерапевты и хирурги ожесточенно сражались за власть и информацию. Казалось, война с раком превратилась в войну внутри рака.

Развал начался с самого центра онкологии. Радикальная хирургия, любимое наследие Холстеда, в 1950–1960-е годы пережила настоящий бум. На хирургических конференциях по всему свету преемники Холстеда — влиятельные и громогласные хирурги вроде Кашмана Хаагенсена и Джерома Урбена — во всеуслышание заявляли, что превзошли великого мастера в радикализме. «Поведя атаку на карциному груди, — писал Хаагенсен в 1956 году, — я исходил из фундаментального принципа, что заболевание даже на ранней стадии — враг до того зловещий, что мой долг состоит в том, чтобы выполнить операцию настолько радикальную… насколько позволяет анатомия».

Таким образом радикальная мастэктомия превратилась в «суперрадикальную», а потом и в «ультрарадикальную» — в высшей степени отвратительную и обезображивающую процедуру, в ходе которой хирурги удаляли молочные железы, грудные мышцы, подмышечные лимфатические узлы, грудную стенку, а иной раз ребра, часть грудины и ключицы, а также лимфатические узлы, расположенные в грудной клетке.

Холстед тем временем вознесся до уровня святого покровителя раковой хирургии, божества, парящего над своей всеобъемлющей «теорией» рака. Обладая поистине шекспировским чутьем на звонкую фразу, он назвал ее «центробежной теорией». Основная идея состояла в том, что рак имеет тенденцию распространяться по телу из единого центра — все расширяющейся спиралью, точно злокачественный водоворот. Рак молочной железы, постулировал Холстед, бросается из груди в подмышечные лимфатические узлы (опять же ударившись в поэзию, он назвал эти лимоузлы «сторожевыми»), а оттуда злокозненно отправляется с кровью в печень, легкие и кости. А значит, задача хирурга состоит в том, чтобы остановить это центробежное движение, вырезав из тела каждый кусочек пораженной плоти — образно говоря, поймать и уничтожить набирающее обороты колесо. Поэтому лечить ранние стадии рака молочной железы надо решительно и агрессивно. Чем больше удалит хирург, тем вероятнее исцеление.

Для пациенток это маниакальное рвение стало своеобразной терапией. Женщины с восторженным благоговением писали своим хирургам, умоляя не жалеть усилий, как будто операция была анагогическим ритуалом, мгновенно избавляющим от рака и возносящим к полному здоровью. Хаагенсен превратился из хирурга в шамана. «Без сомнения, — писал он о своих пациентках, — они в какой-то степени перекладывают груз (недуга) на меня». Другой хирург вспоминал — скорее обескураживающе, — что иной раз «оперировал рак молочной железы единственно ради морального эффекта». Он же в частном письме высказывал такое мнение: «Я не отчаиваюсь и надеюсь, что в будущем карциному все же научатся лечить, но притом глубоко уверен: это благословенное исцеление придет не от ножа хирурга».

Возможно, стараниями Холстеда целое поколение американских хирургов и поверило в «благословенное исцеление» посредством скальпеля. Однако по мере удаления от Балтимора сила центробежной теории словно бы утихала: Джеффри Кейнс, молодой врач из лондонской

больницы Святого Варфоломея, вовсе не разделял всеобщей святой уверенности.

В августе 1924 года Кейнс обследовал больную с раком молочной железы — хрупкую изнуренную сорокасемилетнюю женщину с изъязвленной опухолью в груди. В Балтиморе или Нью-Йорке такую пациентку немедленно подвергли бы самой радикальной мастэктомии. Однако Кейнс посчитал, что она слишком слаба и вряд ли перенесет операцию. Поэтому он предпочел более консервативные методы. Памятуя, что такие радиотерапевты, как Эмиль Груббе, продемонстрировали эффективность облучения в лечении рака молочной железы, Кейнс вшил в грудь пациентки пятьдесят миллиграммов радия и принялся наблюдать за эффектом воздействия, надеясь, что это по меньшей мере послужит паллиативом и облегчит симптомы. Однако, к своему изумлению, хирург обнаружил заметное улучшение. «Язва быстро зажила, — писал он, — и вся опухолевая масса уменьшилась, стала мягче и не такой жесткой». Опухоль уменьшалась так быстро, что Кейнс счел, что, возможно, сумеет удалить ее путем не слишком радикальной операции.

Ободренный успехом, в период между 1924 и 1928 годами он испробовал новые варианты этой стратегии. Самым удачным из них оказалось аккуратное сочетание хирургии и облучения, причем и то, и другое в относительно щадящем объеме. Кейнс удалял злокачественные опухоли местно (то есть не прибегая к радикальной или ультрарадикальной хирургии). После операции наставал черед облучения. Никакого выдирания узлов, выпиливания ключиц, никаких шести-восьмичасовых копаний в теле больной. Ничего радикального — но тем не менее Кейнс и его коллеги раз за разом убеждались: при их методе частота рецидивов по меньшей мере сравнима с результатами Нью-Йорка и Балтимора — причем достигается без калечения больных безжалостными методами радикальной хирургии.

В 1924 году в отчете (скорее, технического характера) своему отделению Кейнс суммировал опыт сочетания местной хирургии с облучением. Для некоторых случаев рака молочной железы, писал он, по английскому обыкновению, слегка приуменьшая значимость своих данных, «не обязательно требуется более масштабная операция помимо местного удаления опухоли». Фраза, выстроенная осторожно, с тщательной, почти хирургической точностью, значила невероятно много. Если местная хирургия дает такой же результат, что и радикальная, то выходит, центробежную теорию пора пересматривать. Кейнс застенчиво — булавочным уколом — объявил войну радикальной хирургии.

Однако американские последователи Холстеда смеялись над всеми усилиями Кейнса. Они нанесли ответный удар, дав его методике название «шишкоэктомия» — низкопробная шутка, своего рода карикатура, где хирург в белом халате извлекает из тела пациента какой-нибудь орган, именуя его шишкой. Подавляющее большинство американских хирургов игнорировали теорию и операции Кейнса. В Европе он снискал себе кратковременную славу во время Первой мировой войны как первопроходец в области переливания крови — но его вызов радикальной хирургии был предан забвению.

Наверное, американские хирурги так и не вспомнили бы о нем, когда б не череда судьбоносных событий. В 1953 году коллега Кейнса по больнице Святого Варфоломея, посетивший Кливлендскую клиническую больницу в штате Огайо, прочел там лекцию по истории лечения рака молочной железы, сделав особый упор на наблюдения Кейнса по поводу щадящей хирургии. В тот вечер среди слушателей присутствовал молодой хирург по имени Джордж Барни Крайл. Крайл и Кейнс никогда не встречались лично, но их связывала причудливая нить интеллектуальных заимствований. Отец Крайла, Джордж Крайл-старший, был пионером переливания крови в Америке и написал на эту тему популярное пособие. Во время Первой мировой войны Кейнс учился переливать кровь при помощи стерильных стеклянных сосудов — аппарата, в изобретении которого принял участие и Крайл-старший.

Политические революции, по утверждению писателя Амитава Гоша, часто берут начало на задворках королевских резиденций, в местах схождения сил, на стыке — ни внутри, ни снаружи. Научные же революции, напротив, чаще всего зарождаются в подвалах и тайных склепах, далеких от основных коридоров научной мысли. Однако хирургические

революции по сути своей исходят изнутри, из святая святых хирургии, ибо эта профессия — в силу необходимости — закрыта от внешнего мира. Вход в операционную освящен мылом, водой и традициями хирургии. Изменить хирургию может только хирург.

Крайлы, отец и сын, служат примером полной погруженности в закрытый хирургический мир. Крайл-старший, современник Холстеда, был приверженцем радикальной хирургии. Младший учился проводить операции у самого Холстеда. Крайлы погрязли в холстедовских традициях, поколениями несли знамена радикальной хирургии. Однако у Крайла-младшего, как и у Кейнса в Лондоне, начали зарождаться сомнения. Исследования на мышах — в том числе и алабамские труды Скиппера — продемонстрировали, что вызванные у животных опухоли ведут себя не так, как предполагал Холстед. Когда в одном месте вырастала большая опухоль, поток ее микроскопических метастазирующих частиц нередко обходил ближайшие лимфатические узлы стороной, проявляясь в отдаленных участках тела, например, в печени и селезенке. Рак не распространялся центробежно, все расширяющимися спиралями — его движение было гораздо хаотичнее. По мере того как Крайл изучал данные Кейнса, для него внезапно обрели смысл результаты, полученные много лет назад. Еще Холстед отметит, что через четыре-пять лет после радикальной хирургии больные умирают от метастаз «неясного происхождения». Возможно, у таких больных раковые клетки метастазировали из молочной железы в удаленные органы еще до операции.

Из всех этих наблюдений постепенно вырисовывался огромный пробел в логике. Если с самого начала опухоль ограничивается только одним участком организма, рассуждал Крайл, то ее вполне можно удалить при помощи местной операции и облучения, а маниакальное выдирание дополнительных лимфатических узлов и мышц никаких дополнительных плюсов не добавит. Напротив, если рак молочной железы уже распространился за пределы груди, то операции будут бессмысленны, а более агрессивные операции будут бессмысленны агрессивнее. Рак молочной железы, понял Крайл, является либо изначально местным заболеванием, которое излечимо щадящей мастэктомией, либо изначально системным недугом — и тогда с ним не справиться даже самыми обширными операциями.

Вскоре Крайл прекратил практиковать радикальную мастэктомию и начал оперировать по примеру Кейнса, с проведением минимальных операций, окрестив этот метод «простой мастэктомией». За шесть лет он обнаружил, что «простые» операции по результату удивительно похожи на кейнсовское сочетание «шишкоэктомии» и облучения: уровень выживаемости больных, которым проводили местные операции, практически не отличался от уровня выживаемости тех, кому делали радикальную мастэктомию. Разделенные океаном и сорока годами клинической практики, Кейнс и Крайл наткнулись на одну и ту же медицинскую истину.

Но истину ли? У Кейнса не было никаких способов доказать свою правоту. До 1930-х годов клинические испытания обычно проводились в доказательство положительных результатов: лечение A лучше лечения B, а лекарство X превосходит лекарство Y. Однако для доказательства отрицательного результата — что радикальная хирургия ничем не лучше традиционной — требовался новый набор статистических критериев.

Изобретение таких критериев оказало огромное влияние на всю историю онкологии, отрасль медицины, особенно пропитанную надеждой, а потому склонную к необоснованным претензиям на успех. В 1928 году, через четыре года после того как Кейнс начал проводить щадящие операции в Лондоне, два статистика, Ежи Нейман и Эгон Пирсон, создали систематический метод оценки отрицательного статистического утверждения. Для оценки достоверности отрицательного утверждения Нейман и Пирсон ввели статистический термин «мощность» критерия. Говоря по-простому, «мощность» — это мера способности теста или испытания опровергнуть гипотезу. Нейман и Пирсон интуитивно рассудили, что способность ученого опровергнуть ту или иную гипотезу сильнее всего зависит от того, насколько интенсивно он ее испытывал, — а значит, от количества независимо испытанных образцов. Если сравнить результаты пяти радикальных мастэктомий с результатами пяти щадящих

мастэктомий и не обнаружить никакой разницы, то сделать какие-либо глобальные выводы из этого трудно. Однако если тысячи примеров на каждый метод дадут такое же сходство, то можно с большой степенью уверенности утверждать, что радикальная хирургия не несет никаких преимуществ.

В этой зависимости и кроется одно из самых узких мест медицины. Для того чтобы любое испытание оказалось достаточно «мощным», в него требуется набрать достаточное количество пациентов. Но чтобы набрать пациентов, испытатель должен убедить лечащих врачей принять участие в испытаниях — а доктора, как правило, меньше всего заинтересованы в опровержении теории, согласно которой привыкли проводить операции. Особенно остро этот конфликт встал для рака молочной железы, лечение которого основывалось на методах радикальной хирургии. Ни одно испытание в этой области не проводилось без благословения и участия таких светил, как Хаагенсен и Урбен, — но именно они, зачарованные идеологические преемники Холстеда, были наименее склонны спонсировать испытание, оспаривающее его теорию, которую они так страстно проповедовали много десятилетий. Когда критики высказали сомнение в беспристрастности оценок Хаагенсена и обвинили его в подборе самых удачных случаев, он предложил противникам воспроизвести его ошеломительный успех своими методами, тщеславно заявив: «Иди, и ты поступай так же».

Таким образом, даже через сорок лет после открытия Кейнса Крайл не мог провести испытания, оспаривающие Холстедову радикальную мастэктомию. Иерархическое устройство медицины, ее внутренняя культура и ритуалы («Евангелие хирургического дела», как насмешливо называл эту традицию Крайл) идеально подходили для того, чтобы противостоять переменам и упорствовать в ортодоксии. На Крайла ополчилось все отделение, где он работал, его друзья и коллеги. Врачи, приглашенные для проведения испытаний, пылко, а подчас и яростно восставали против этой идеи. Так «мощность» в житейском смысле слова столкнулась с «мощностью» статистической. Хирурги, потратившие столько усилий на создание мира радикальной хирургии, решительно не желали в нем никаких революций.

Разрубить этот узел хирургической традиции удалось Бернарду Фишеру, хирургу из Пенсильвании. Своей настойчивостью, честолюбием и вздорным характером он напоминал Холстеда. Выпускник Питтсбургского университета — заведения, пропитанного славой холстедовской традиции ничуть не меньше, чем больницы Нью-Йорка и Балтимора, — он принадлежал к новому поколению хирургов, отделенному от Холстеда достаточной дистанцией, а потому способному оспаривать его принципы, не подрывая собственного авторитета. Бернард Фишер, подобно Крайлу и Кейнсу, изверился в центробежной теории рака. Чем больше он пересматривал их данные, тем сильнее убеждался в безосновательности принципов радикальной мастэктомии и подозревал, что правда заключалась в совершенно противоположном. «При должном рассмотрении стало очевидно, что спутанная сеть ниток на обратной стороне гобелена на самом деле и являлась прекрасным замыслом, исполненным смысла узором, гипотезой… диаметрально противоположной учению Холстеда», — писал Фишер.

Перевернуть гобелен теории Холстеда на правильную сторону следовало путем проведения тщательно контролируемого клинического испытания с целью проверки эффективности радикальной мастэктомии по сравнению с простой мастэктомией и «шишкоэктомией» в сочетании с облучением. Однако Фишер знал: подобные испытания встретят яростное сопротивление. Академики от хирургии, затворившиеся в операционных, вросшие в самые корни радикальной хирургии, совершенно не желали сотрудничать.

Однако в этих же самых операционных внезапно очнулась и подала голос иная фигура: традиционно-безмолвное, одурманенное эфиром тело на остром конце скальпеля — сам пациент. К концу 1960-х годов отношения между врачами и пациентами существенно изменились. Оказалось, что медицина, прежде считавшаяся непогрешимым судией, тоже

способна ошибаться — и огрехи отчетливее всего проявились в области женского здоровья. Талидомид, выписываемый врачами для беременных пациенток, страдающих от «тошноты» и «беспокойства», торопливо сняли с продажи из-за побочных эффектов: отклонений в развитии плода. В Техасе некая Джейн Роу (псевдоним) подала в суд на местные власти из-за того, что ей не дали возможности сделать аборт в медицинской клинике, — дело это, известное как «Роу против Уэйда», лишний раз подчеркнуло сложносплетенный узел в области отношений между государственной властью, авторитетом медицины и телом женщины. Словом, политический феминизм породил, в свою очередь, феминизм медицинский — особенно когда стало известно, что одна из самых распространенных и уродующих операций на женском теле не была должным образом испытана. Новое поколение женщин сочло это вопиющим и возмутительным. «Отказывайтесь от радикальной мастэктомии», — советовал Крайл своим пациенткам в 1973 году.

Сотни женщин последовали его совету. Рэйчел Карсон, автор книги «Безмолвная весна» и близкий друг Крайлов, отказалась от радикальной мастэктомии (позже выяснилось, что рак у нее дал метастазы в кости и операция оказалась бы совершенно бессмысленна). Бетти Роллин и Роуз Кушнер тоже воспротивились проведению операции и вскоре присоединились к Карсон, бросая вызов именитым хирургам. Роллин и Кушнер — обе потрясающие писательницы: наводящие на размышления, доходчивые, умные и прагматичные — не упускали случая лишний раз уколоть раздутое самомнение ортодоксальной хирургии. Они наводнили газеты и журналы письмами, появлялись (часто без приглашения) на медицинских и хирургических конференциях, где бесстрашно осаждали хирургов вопросами о статистических данных и о проведении официальных клинических испытаний радикальной мастэктомии. «К счастью для женщин, — писала Кушнер, — хирургическая традиция меняется». Как будто бы молодая женщина из знаменитой зарисовки Холстеда, та самая, которую ему «отчаянно не хотелось уродовать», вдруг очнулась на операционном столе и спросила — а почему это, несмотря на сопереживания, хирург ее столь охотно калечит?

В 1967 году, на волне активности пациенток и общественного внимания к раку молочной железы, Фишер сделался новым председателем Национального проекта хирургического адъювантного лечения опухолей молочной железы и кишечника — консорциума клинических больниц, построенного по образу и подобию Зубродовой лейкемической группы. Консорциуму предстояло проводить масштабные клинические испытания в области рака молочной железы. Четыре года спустя, в восьмидесятую годовщину первого Холстедова описания радикальной мастэктомии, консорциум предложил исследовать результаты операций при помощи рандомизированных и систематических испытаний. Безоговорочной вере в теорию рака наконец-то предстояло пройти проверку. «Даже самым заслуженным врачам следует смириться с фактом, что никакой опыт сам по себе не может служить доказательством научной достоверности», — писал Фишер. Он готов был уверовать в мудрость Бога, а не Холстеда. «На Бога мы уповаем, — коротко сказал он журналистам. — Все прочие пусть предъявляют доказательства».

На сбор доказательств Фишеру понадобилось десять лет. Поиск пациенток для испытаний оказался делом нелегким. «Убедить женщину участвовать в клиническом испытании, связанном с сохранением или удалением грудных желез, было крайне трудно. Совсем не то, что испытывать действие лекарства А по сравнению с лекарством Б», — вспоминал он.

Пациентки не горели желанием участвовать в испытаниях, а уговорить хирургов было почти немыслимо. Американские хирурги, погрязшие в традициях радикальной хирургии, всячески сопротивлялись проведению испытаний, и для завершения исследований пришлось привлечь канадских хирургов и их пациенток. В тридцати четырех центрах США и Канады набрали тысячу семьсот шестьдесят пять пациенток и случайным образом разделили их на три группы: первую лечили радикальной мастэктомией, вторую простой мастэктомией, а третью мастэктомией с последующим облучением. При всех усилиях, потраченных на то,

чтобы набрать нужное количество случаев, на проведение испытаний понадобились годы. Из-за внутренних конфликтов в ходе Национального проекта едва удалось завершить четвертые клинические испытания.

В 1981 году публике наконец представили результаты. Уровень выживаемости, продолжительность рецидивов, смертность и частота метастазирования в отдаленные органы для всех трех групп оказались совершенно одинаковыми. Группа, подвергшаяся радикальной мастэктомии, заплатила жестокую цену инвалидностью, но не приобрела никаких выгод по части выживаемости или устойчивости ремиссий.

За почти сто лет торжества радикальной мастэктомии — с 1891 по 1981 год — около полумиллиона женщин подверглось этой процедуре в надежде «искоренить» рак. Одни пациентки сами настояли на хирургическом вмешательстве, других заставили сделать операцию, а третьи даже не осознавали, что у них был выбор. Многие остались навеки изуродованы, многие благословляли операцию, многие отважно выносили все муки, уповая, что столь агрессивное лечение агрессивно не только к ним, но и к их болезни. «Хранилище рака», организованное Холстедом, вышло далеко за пределы первоначального помещения в больнице Хопкинса. Его идеи прочно укоренились в онкологии, пропитали ее словарь, а затем и ее психологию, этику и представления о себе. Когда радикальная хирургия пала, вместе с ней пала вся хирургическая культура. В наши дни хирурги почти не практикуют радикальной мастэктомии.

Улыбчивый онколог

По всей видимости, американских врачей не заботят неопасные для жизни побочные эффекты лечения рака… Облысение, тошнота и рвота, диарея, закупорка вен, финансовые проблемы, развалившиеся браки, перепуганные дети, потеря либидо, утрата самоуважения и прежнего облика — дело медсестер.

Роуз Кушнер

Обрести свободу возможно лишь с риском для жизни.

Гегель

Зловещее свержение радикальной хирургии с пьедестала несколько обескуражило химиотерапевтов и дало им определенную тему для размышлений. Однако, вдохновленные собственными фантазиями о радикальном лечении, химиотерапевты разработали радикальный арсенал для борьбы с раком на свой лад. Хирургия, традиционное оружие в этой битве, считалась примитивной, неизбирательной и устаревшей. Для полного изничтожения рака теперь требовалась «полномасштабная атака химиотерапией».

Каждое сражение происходит на своем поле боя. В конце 1970-х годов воплощением войны с раком стали отделения химиотерапии. «Наши траншеи и блиндажи», называли их химиотерапевты. Пациент, попадая в отделение, по меткому выражению Сьюзен Зонтаг, автоматически получал гражданство в царстве зла.

В 1973 году журналист Стюарт Олсоп попал в одно из таких отделений Национального института здравоохранения для лечения редкого и толком не диагностированного заболевания крови. Переступив порог больницы, он оказался в дезинфицированной версии ада. «Бродя по клиническому центру, в коридорах или лифтах время от времени натыкаешься на чудовищное подобие человека, оживший ночной кошмар с отвратительно изуродованным лицом или телом», — писал он. Пациентов легко было узнать по рыжеватому оттенку кожи, последствию химиотерапии — под этой рыжиной пряталась характерная бледность вызванной раком анемии. Вся больница напоминала чистилище без малейшей возможности спасения — без выхода. В застекленном санатории, где больные прогуливались для моциона, окна затягивала прочная проволочная сетка, чтобы «узники» отделения в отчаянии не прыгали с карнизов. В отделении царила коллективная амнезия. Для

выживания необходима не только память, но и забывчивость. «Хотя это и было раковое отделение, — писал один антрополог, — и пациенты, и персонал тщательно избегали слова „рак“». Пациенты жили набором правил: «принятые на себя роли, строгий распорядок дня, постоянная стимуляция». Неискренняя натужная жизнерадостность (совершенно необходимая солдатам, идущим на бой) придавала отделениям еще более безутешное уныние: в одном крыле, где лежала умирающая от рака молочной железы женщина, «стены коридоров были желтые и оранжевые, а в палатах пациентов — белые в бежевую полосочку». Медсестры прикалывали к нагрудному кармашку халата желтые значки с улыбающейся рожицей. Предполагалось, что это вселяет в больных оптимизм.

Отделения создавали не просто психологические изоляторы, но и физическое микроокружение, стерильный пузырь, в котором можно было адекватно тестировать ключевую теорию онкологической химиотерапии — что рак возможно искоренить смертоносными дозами ядовитых лекарств. Олсоп подчеркивал в своих записках: «Спасение отдельного пациента — не главное. Да, тут прикладывают огромные усилия, чтобы сохранить больному жизнь или хотя бы продлить ее как можно дольше. Однако основная цель тут не в спасении конкретного пациента, а в том, чтобы найти способ спасать всех остальных».

В ряде случаев эксперимент срабатывал. В 1967 году, когда дошел до середины четвертый раунд испытаний Национального проекта адъювантного хирургического лечения, в онкологических отделениях появилось новое лекарство — цисплатин, производное платины, — разработанное на основе старого. Молекулярную основу препарата — атом платины с протянутыми в четыре стороны «ручками» — описали еще в 1890-е годы, однако химики не обнаружили никакого применения для этой прекрасной и симметричной химической структуры. Бесполезное для человечества вещество убрали на полку в лаборатории, да и забыли о нем. Никому не пришло в голову проверить его биологическое воздействие.

В 1965 году биофизик Барнетт Розенберг из Университета штата Мичиган начал исследовать, стимулирует ли электрический ток деление бактерий. Розенберг сконструировал специальный флакон для роста клеток, через который можно было пропускать ток при помощи двух платиновых электродов. Включив ток, Розенберг с изумлением обнаружил, что бактерии перестали делиться вовсе. Изначально он предположил, что это происходит из-за действия тока, однако скоро обнаружил, что электричество тут ни при чем. Платиновые электроды вступали в реакцию с находящимися в питательной среде солями, что приводило к образованию новой молекулы, останавливающей клеточный рост. Это новое химическое вещество, быстро распространяющееся по всей жидкости, и было цисплатином. Подобно всем остальным клеткам, бактериям перед делением требуется реплицировать ДНК. Цисплатин же химически атакует ДНК, при помощи торчащих в стороны молекулярных ручек образует в ней множественные перекрестные связи, тем самым необратимо выводя из строя, что и заставляет клетки прекратить деление.

Для многих пациентов цисплатин воплотил собой новое поколение агрессивной химиотерапии 1970-х годов. Одним из таких пациентов был Джон Клиленд. В 1973 году ему исполнилось двадцать два года, он учился в Индиане на ветеринара и только что женился. В августе, через два месяца после свадьбы, он обнаружил у себя на правом яичке быстро растущую опухоль. В ноябре, во вторник, он побывал у уролога, а в четверг уже попал на операционный стол. Домой он вернулся со шрамом от паха до грудины и диагнозом «метастазирующий рак яичка» — недуг успел охватить лимфоузлы и легкие.

В 1973 году уровень выживания для метастазирующего рака яичек был менее пяти процентов. Клиленд попал в онкологическое отделение при Университете штата Индиана, к молодому врачу по имени Ларри Эйнхорн. Лечение — видавший виды ядовитый коктейль из

трех лекарств, разработанный Национальным институтом онкологии в 1960-е годы, — оказало очень слабый положительный результат. Однако Клиленд перенес все процедуры и вернулся домой, исхудав с семидесяти одного до пятидесяти килограммов. В 1974 году, когда он все еще проходил химиотерапию, жена предложила ему посидеть на веранде, насладиться хорошей погодой. Осознав, что от слабости не может подняться, Клиленд разрыдался от унижения — и его унесли в постель, точно ребенка.

Осенью 1974 года прежнюю схему лечения прекратили, Клиленда перевели на другое, столь же неэффективное лекарство. Эйнхорн предложил последнее средство: новый препарат под названием цисплатин. По отзывам клинических исследований, цисплатин, будучи применен у больных с раком яичек, давал некоторый положительный результат, хотя и очень недолгий. Эйнхорн хотел попробовать совместить цисплатин с двумя другими лекарствами и проверить, не улучшатся ли показатели.

Новое сочетание несло в себе неопределенность, зато альтернатива — верную смерть. Клиленд решил рискнуть и 7 октября 1974 года записался «нулевым пациентом» на исследования БВП, новую схему лечения, включающего в себя блеомицин, винбластин и цисплатин («п» в сокращении означает «платина»). Через десять дней он вернулся в больницу на рутинное обследование, где выяснилось, что опухоли в легких исчезли. Потрясенный, вне себя от радости, Клиленд позвонил жене. «Не помню, в каких именно словах, но я все ей рассказал».

Реакция Клиленда на новое лекарство оказалась вполне типичной. К 1975 году Эйнхорн опробовал эту схему на двадцати пациентах и обнаружил стабильный и резкий эффект, фактически беспрецедентный в истории этого заболевания. Зимой 1975 года он представил свои данные на ежегодной встрече онкологов в Торонто. «Подняться на эту трибуну для меня было все равно что лично полететь на Луну», — вспоминал он. К концу зимы 1976 года делалось все яснее: у некоторых пациентов рецидивов не произойдет. Эйнхорн вылечил солидный рак химиотерапией. «Это было незабываемо. В своей наивности я думал — вот она, формула, которой нам всем так долго не хватало».

Цисплатин оказался незабываем и в ином отношении. Это лекарство вызывало неукротимую тошноту и неодолимую рвоту. Больных, принимающих препарат, рвало в среднем по двенадцать раз в день. В 1970-е годы противорвотных средств было крайне мало. Пациентам ставили капельницы для восполнения потери жидкости; некоторые больные тайком проносили в отделение химиотерапии марихуану, обладающую слабым противорвотным действием. В пьесе «Эпилог» Маргарет Эдсон беспристрастно описывает борьбу героини с раком яичников. Профессор английской литературы, проходящая химиотерапию, в мучительных судорогах корчится на полу больничной палаты в обнимку с тазиком. Лекарство, вызывающее эти страдания, не называется, но Эдсон подразумевала именно цисплатин. Медсестры онкологических отделений, ухаживавшие за больными в начале 1980-х годов, до появления новых противорвотных препаратов, в известной степени смягчивших действие этого лекарства, живо вспоминают яростные и внезапные припадки тошноты, выворачивающие пациентов наизнанку. На жаргоне медсестер лекарство получило прозвище «цисрвотин».

Однако эти побочные эффекты, пусть и ужасные сами по себе, считались мизерной платой за чудодейственное во всех прочих отношениях лекарство. Цисплатин стал легендарным средством конца 1970-х, квинтэссенцией принципа о том, как ради исцеления приходится подтолкнуть пациента на край гибели. К 1978 году химиотерапия производными цисплатина приобрела популярность среди онкологов, все возможные сочетания препаратов был испытаны на тысячах пациентов по всей Америке. Капельницы с лимонно-желтой жидкостью стали столь же неотъемлемой принадлежностью онкологических отделений, как и больные в обнимку с тазиками.

Тем временем Национальный институт онкологии превратился в фабрику по изготовлению ядов. Приток денег, обеспеченный Национальным законом о раке, с

необычайной силой стимулировал программу поиска новых лекарственных препаратов, приобретшую еще более гигантский размах. Каждый год испытывались сотни тысяч разнообразных веществ. Поиски велись эмпирическим путем — добавляешь препарат в пробирку с раковыми клетками и смотришь, не обладает ли он цитотоксическим действием, — но это уже никого не смущало. Биология рака оставалась столь же малоизученной, как и прежде. «Мы хотим разбираться в этом лучше, стремимся к новым знаниям и добиваемся их, — признавал в 1971 году Говард Скиппер, соратник Фрея и Фрейриха по первым исследованиям лейкемии, — однако не можем позволить себе сидеть сложа руки в ожидании завтрашнего дня, если уже сегодня можем добиться прогресса с помощью тех средств, что у нас есть». Из манящей формулы Эрлиха «волшебная пуля» выпало прилагательное. Войне с раком требовались просто пули — не важно, волшебные или нет.

Из НИО хлынул поток химикатов, и каждый препарат обладал своими уникальными особенностями. Среди них был таксол, один грамм которого извлекали из коры сотен тихоокеанских тисов — молекулярная структура вещества напоминала крылатое насекомое. Адриамицин, открытый в 1969 году, отличался кроваво-красным цветом (именно он вызывал рыжеватый оттенок кожи, замеченный Олсопом у пациентов в онкологических отделениях) и даже в терапевтических дозах давал необратимые осложнения на сердце. Этопозид выделили из ядовитых плодов подофилла щитовидного. Блеомицин, оставляющий на легких сплошные шрамы, принадлежал к числу выделяемых из плесени антибиотиков.

«Верили ли мы, что при помощи всех этих препаратов сумеем вылечить рак? — вспоминал Джордж Канеллос. — Еще как верили! Атмосфера НИО действовала заразительно. Шеф (Зуброд) хотел, чтобы сотрудники переключились на солидные опухоли. Я предложил рак яичников. Другие предлагали рак груди. Мы все хотели начать с крупных медицинских проблем. Об излечении рака говорилось как о деле решенном».

В середине 1970-х годов высокодозные сочетания химиотерапевтических лекарств одержали еще одну знаковую победу. Лимфому Беркитта, опухоль, изначально обнаруженную в Восточной Африке и периодически встречающуюся у детей и подростков в Америке и Европе, удалось вылечить коктейлем из нескольких лекарств, одним из которых стал близкий молекулярный родственник азотистого иприта. Схема лечения была разработана в НИО Иеном Магратом и Джоном Зиглером[16]. Падение очередной агрессивной опухоли под натиском комбинативной химиотерапии еще более укрепило уверенность онкологов в том, что «общее лекарство» от рака будет найдено в самом скором времени.

События внешнего мира также затрагивали онкологию, вливая в институт новую кровь и новые силы. Вначале 1970-х годов в НИО хлынули молодые врачи, не желавшие отправляться на войну во Вьетнаме. (Согласно смутным законодательным постановлениям работа в федеральной исследовательской программе, например, под эгидой НИО, освобождала от призыва.) Таким образом, солдаты, уклонившиеся от призыва на одну войну, вступали в другую. «Уровень кандидатов взлетел до небес. Новые сотрудники отличались блестящим умом и бездной энергии, — говорил Канеллос. — Они так и рвались проводить новые испытания, пробовать новые разновидности лекарств». В НИО и его академических подразделениях по всему миру бурно развивался язык для названий новых схем лечения: АБВД, БЭП, Ц-МОПП, Хла-ВИП, CHOP, АСТ.

«Не бывает потенциально неизлечимых раков, — самонадеянно заявил средствам массовой информации один специалист по раку яичников. — В некоторых случаях шансы неизмеримо малы, однако возможность все равно остается. Это все, что нужно знать пациентам, и все, что они хотят знать».

Разбухшие от финансовых вливаний сундуки НИО также стимулировали масштабные и

---

[16] Многие из этих спонсированных НИО испытаний проводились в Уганде, где лимфома Беркитта является эндемическим детским заболеванием.

дорогостоящие межинститутские исследования, позволяющие академическим центрам разрабатывать все более мощные варианты цитотоксических лекарств. Онкологические больницы, поддерживаемые грантами Национального института онкологии, образовали эффективный и могучий механизм по проведению испытаний. К 1979 году НИО одобрил создание в США двадцати универсальных онкологических центров — больниц с большими онкологическими отделениями под управлением профессиональной группы хирургов и химиотерапевтов при поддержке психиатров, патологоанатомов, радиологов, социальных сотрудников и вспомогательного персонала. Больничные экспертные советы, в чьи функции входило одобрять и координировать эксперименты на людях, перестроили так, чтобы исследователи пробивали себе путь с минимумом помех.

Это был метод проб и ошибок на грандиозной общечеловеческой шкале — и, пожалуй, метод просто ошибок. Например, одно из спонсируемых НИО клинических исследований пыталось улучшить результаты Эйнхорна в лечении рака яичек, вдвое повысив дозу цисплатина. Токсичность удвоилась, а дополнительного терапевтического эффекта не последовало. В другом изматывающем испытании, получившем название «восемь в одном», детям с опухолями мозга в один и тот же день давали восемь различных лекарств. Как было нетрудно предсказать, осложнения и побочные эффекты оказались крайне тяжелыми: пятнадцати процентам больных потребовалось переливание крови, шесть процентов было госпитализировано с опасными инфекциями, у четырнадцати процентов были поражены почки, три процента потеряло слух, и один ребенок умер от септического шока. Несмотря на столь резкое повышение доз, эффективность схемы оставалась минимальной. Большинство детей, принявших участие в проекте «восемь в одном», умерли вскоре по завершении испытаний, проявив лишь самый незначительный ответ на химиотерапию.

Эта картина повторялась с удручающей регулярностью для самых разных форм рака. Например, для метастазирующего рака легких комбинативная химиотерапия увеличивала продолжительность жизни на три-четыре месяца, для рака толстой кишки — меньше чем на полгода, для рака молочной железы — почти на год. Разумеется, для человека, обреченного на смерть, дополнительный год жизни имеет огромное значение, но лишь самый яростный фанатик откажется признать, что все это еще крайне далеко от «исцеления». За 1984–1985 годы, в разгар самой агрессивной экспансии химиотерапии, на эту тему опубликовали почти шесть тысяч научных статей, однако ни в одной из них не содержалось новой стратегии окончательного исцеления поздних стадий солидного рака методами комбинативной химиотерапии.

Подобно безумным картографам, химиотерапевты лихорадочно вычерчивали все новые и новые схемы, как победить рак. МОПП, сочетание, оказавшееся успешным для болезни Ходжкина, испытали во всех возможных комбинациях на раке молочной железы, легких и яичников. Клиническим испытаниям подвергались все новые и новые сочетания — каждое новое агрессивнее предыдущих, каждое помечено своим загадочным, почти не поддающимся расшифровке названием. Роуз Кушнер, к тому времени член Национального экспертного совета по онкологии, предостерегала врачей о пропасти, возникающей между ними и их пациентами. «Говоря, что побочные эффекты выносимы и приемлемы, онкологи имеют в виду, что от этого не умирают, — саркастически писала она. — Но если вас выворачивает наизнанку с такой силой, что лопаются сосуды в глазах… они не считают это достойным упоминания. Врачей совершенно не волнует, облысеете ли вы… Улыбчивый онколог понятия не имеет, тошнит ли его пациентов».

Языки страдания разделились. С одной стороны стояли «улыбчивые онкологи», а с другой — их пациенты. В пьесе Эдсон «Эпилог» профессия врача представлена не в лучшем виде. Молодой онколог, олицетворяющий этот раскол, опьяненный ощущением всемогущества, изливает потоки бессмысленной чуши — несуществующих лекарств и сочетаний, а его пациентка, профессор английской литературы, смотрит на него в немом ужасе и ярости: «Гексаметофосфацил с винплатином для усиления эффекта. Первое — триста миллиграммов, второе — сто миллиграммов. Сегодня третий день второго цикла. Оба

цикла — дозировка по полной».

Знать врага

Сказано — если ты знаешь врагов своих и себя самого, тебе не страшны и сотни битв; если не знаешь врагов, но знаешь себя, то из каждых двух битв одну выиграешь, а вторую проиграешь; если же не знаешь ни врагов, ни себя, потерпишь поражение в любой битве.

Сунь-цзы

Пока армада цитотоксической терапии вела все более яростные сражения с раком, на периферии этих битв начали слышаться отдельные голоса несогласных. Эти голоса объединяли две общие темы.

Во-первых, говорили несогласные, неизбирательная химиотерапия, выплескивающая на больных цистерны ядовитых препаратов, не может быть единственной стратегией борьбы с раком. Что бы ни гласила общепринятая догма, раковые клетки обладают уникальными и специфическими слабыми местами, делающими их особенно уязвимыми для тех или иных химических веществ, которые практически не оказывают воздействия на нормальные клетки.

Во-вторых, обнаружить такие специфические химические вещества можно лишь изучением биологии раковой клетки. Существует терапия, специфичная для того или иного типа рака, однако узнать ее можно лишь снизу вверх, то есть решив основные биологические загадки для каждого рака по отдельности, а не сверху вниз, усилением химиотерапии и эмпирическим подбором клеточных ядов. Направленную атаку на тот или иной тип раковых клеток надо начать с определения их биологического поведения, генетической структуры, уникальных, свойственных лишь им слабых мест. Поиски «волшебной пули» следует начинать с понимания волшебной цели.

Самый зычный из этих голосов раздавался из самого неожиданного источника. Он принадлежал Чарльзу Хаггинсу, хирургу-урологу, по роду профессии не имеющему отношения ни к клеточной биологии, ни к онкологии. Областью интересов Хаггинса были железы секреции. Он родился в 1901 году в Новой Шотландии, вначале 1920-х годов учился в Медицинской школе Гарварда (где мимолетно пересекся с Фарбером) и получил квалификацию хирурга в Мичигане. В 1927 году, в возрасте двадцати шести лет, он получил назначение в штат Чикагского университета в качестве хирурга-уролога, специалиста по заболеваниям мочевого пузыря, почек, половых органов и простаты.

Назначение Хаггинса воплотило всю самоуверенность и спесь хирургии — ведь он не специализировался ни в урологии, ни в онкологии. В ту эпоху концепция хирургической специализации оставалась весьма расплывчатой. Если, гласило общее мнение, врач умеет вырезать аппендикс или лимфоузел, то что помешает ему научиться вырезать почку? Хаггинс «добрал» урологию на ходу — за шесть недель, по учебнику — и, преисполненный оптимизма, явился в Чикаго, рассчитывая найти там процветающую обширную практику. Однако его новая клиника, расположенная в каменной башне неоготического стиля, пустовала всю зиму — очевидно, расплывчатость хирургической специализации не вдохновляла больных. Хаггинсу надоело сидеть под сквозняком в пустой приемной, заучивая наизусть учебники и журналы, и он сменил тактику: отправился в лабораторию, где в ожидании пациентов коротал дни за изучением урологических болезней.

Выбор врачебной специализации означает выбор и одной из основных телесных жидкостей: для гематологов — кровь, для гепатологов — желчь. Хаггинсу достался секрет простаты: текучий желтоватый раствор солей и сахаров, питающий и поддерживающий сперму. Источник этой жидкости, простата (или предстательная железа) — небольшая железа, расположенная у мужчин в промежности, — охватывает начальную часть мочеиспускательного канала. Ее обнаружил и нарисовал в анатомическом атласе Везалий. Формой и размером она напоминает грецкий орех, однако таит чудовищную угрозу рака. На долю рака простаты приходится треть всех раков у мужчин — вшестеро больше, чем на

долю лейкемий и лимфом. При вскрытии мужчин старше шестидесяти лет у каждого третьего обнаруживаются те или иные следы злокачественного заболевания простаты.

Вдобавок к такой потрясающей распространенности рак простаты еще и удивительно разнообразен в проявлениях. У подавляющего большинства больных он протекает вяло — старики чаще умирают с раком простаты, чем от него, — но у некоторых пациентов метастазирует и образует болезненные очаги в костях и лимфатических узлах.

Хаггинса, собственно, интересовал не рак, а физиология секрета простаты. Было известно, что женские гормоны — например эстроген — регулируют рост тканей молочной железы. Рассуждая по аналогии, можно было предположить, что мужские гормоны регулируют рост нормальной простаты, а через нее и образование ее основного продукта, секрета простаты. В конце 1920-х годов Хаггинс изобрел приспособление для сбора драгоценных капель секрета у собак. Он отводил мочу, вводя катетер непосредственно в мочевой пузырь, а к выходному отверстию простаты пришил пробирку. Это было единственное его хирургическое изобретение за всю жизнь.

Теперь у него появилась возможность измерять функции простаты, подсчитывая количество выработанной железой жидкости. Он обнаружил, что, если удалить у пса яички — тем самым лишив тестостерона, — простата сморщится и уменьшится в размерах, а выработка секрета практически прекратится. Если же он вводил кастрированным собакам очищенный тестостерон, то экзогенный гормон предотвращал уменьшение простаты. Таким образом, размножение и функционирование клеток простаты напрямую зависели от гормона тестостерона. Женские половые гормоны поддерживают жизнь клеток молочной железы, мужские же, как выяснилось, оказывают такой же эффект на простату.

Хаггинс хотел углубиться в метаболизм тестостерона и клеток простаты, однако его экспериментам помешала одна своеобразная проблема. Из всех млекопитающих рак простаты встречается только у собак, людей и львов — и во время работы Хаггинс регулярно сталкивался с заметными опухолями простаты у подопытных животных. «Весьма досадно во время исследования метаболизма получить собаку с раком простаты», — писал он. Первым его побуждением было исключать таких животных из опытов, но потом он задумался: «Если лишение тестостерона оказывает столь губительный эффект на нормальные клетки простаты, то как оно повлияет на раковые клетки?»

«Практически никак», — ответил бы ему любой онколог. Ведь раковые клетки отличаются от обычных и ведут себя совершенно иначе, они расторможены, не управляются нормальными механизмами, остановить их можно лишь самыми ядовитыми сочетаниями лекарств. Они не отвечают на сигналы и гормоны, влияющие на обычные клетки, — ими владеет настолько патологическое и яростное стремление размножаться и действовать автономно, что воспоминания о нормальности давно стерты.

Однако некоторые формы рака не подчиняются этому принципу, и Хаггинс об этом знал. Например, определенные разновидности рака щитовидной железы продолжают вырабатывать тот же тироидный гормон — молекулы, стимулирующие рост, — что и нормальная щитовидная железа. Эти клетки, даже став раковыми, помнят, какими они были. Хаггинс обнаружил, что клетки рака простаты также сохраняют физиологическую «память» о своем происхождении. Когда он удалял яички у собак с раком простаты, тем самым лишая раковые клетки источника тестостерона, опухоли тоже исчезали в считанные дни. Фактически если нормальные клетки простаты нуждались в тестостероне, то злокачественные находились от этого гормона в полной зависимости — настолько, что резкая его отмена действовала как самое мощное лекарство. «Рак вовсе не обязательно автономен и неизменен по сути своей, — писал Хаггинс. — Его рост может поддерживаться за счет гормонов всего организма». Связь между делением нормальных и раковых клеток оказалась гораздо теснее, чем думали прежде: рак мог подпитываться и подкрепляться телом самого больного.

К счастью, хирургическая кастрация была не единственным способом взять раковые

клетки простаты на измор. Хаггинс рассудил так: если делением этих раковых клеток заведуют мужские гормоны, то надо обмануть рак, заставить его поверить, что это «женское» тело, подавив воздействие тестостерона.

В 1929 году биохимик Эдвард Дойси пытался определить гормональные факторы женского менструального цикла. Он собрал в огромных медных цистернах сотни литров мочи беременных женщин и выделил оттуда несколько миллиграммов гормона под названием эстроген. Этот успешный опыт спровоцировал соревнование между научными лабораториями, задавшимися целью производить эстроген или его аналоги в больших количествах. К середине 1940-х годов фармацевтические компании, соревнующиеся за господство на рынке «секрета женственности», наперебой спешили разработать способ синтеза аналогов эстрогена или же найти метод эффективного его выделения. Двумя самыми популярными версиями препарата были синтезированный лондонскими биохимиками диэтилстилбестрол (ДЭС, искусственный эстроген, к которому мы вернемся на следующих страницах) и премарин, природный эстроген, выделенный в Монреале из мочи жеребых кобыл.

И премарин, и ДЭС изначально позиционировались волшебными эликсирами, избавляющими от менопаузы. Однако для Хаггинса существование синтетических эстрогенов значило совсем иное применение: он вводил их больным, чтобы превратить мужское тело в «женское» и остановить выработку тестостерона у пациентов с раком простаты. Хаггинс окрестил этот метод «химической кастрацией». Эффект оказался ошеломительным. Как и в случае хирургической кастрации, после химической кастрации при помощи женских гормонов пациенты с агрессивными формами рака простаты стремительно откликались на лечение, причем зачастую — с минимальными побочными эффектами. Больше всего мужчины жаловались на «приливы», как у женщин при менопаузе. Окончательно вылечить рак простаты таким образом не удавалось: у пациентов неизменно случались рецидивы, рак приобретал устойчивость к гормональной терапии. Однако ремиссии, зачастую растягивавшиеся на несколько месяцев, доказывали, что гормональные манипуляции могут подавлять зависимый от гормонов рак. Для того чтобы вызвать ремиссию, не требовалось никаких сильнодействующих неизбирательных ядов (как, например, цисплатин или азотистый иприт).

Если рак простаты можно почти окончательно задавить лишением тестостерона, то возможно ли применять гормональную депривацию для подавления других гормональнозависимых раков? Напрашивался по крайней мере один очевидный кандидат — рак молочной железы. В конце 1890-х годов предприимчивый шотландский хирург по имени Джон Битсон, пытаясь изобрести новый хирургический подход к лечению рака молочной железы, услышал от пастухов, что удаление яичников у коров влияло на их способность давать молоко и сильно сказывалось на состоянии вымени. Битсон не понимал основы этого явления (Дойси еще не открыл эстроген, женский гормон, вырабатываемый яичниками), однако, заинтригованный необъяснимой связью между молочной железой и яичниками, удалил яичники трем женщинам с раком молочной железы.

В эпоху, когда о гормональной циркуляции между яичниками и молочной железой не знали, подобное решение сочли неортодоксальным и безумным — все равно что вырезать легкие для лечения расстройства мозга. Однако, к изумлению Битсона, у всех трех пациенток наблюдался заметный ответ на удаление яичников: опухоли молочной железы уменьшились в размере. Лондонские хирурги попробовали повторить опыт Битсона на большей группе женщин, и результаты оказались разнообразнее: положительная динамика наблюдалась лишь у двух третей пациенток.

Такая непредсказуемость результата озадачивала физиологов девятнадцатого века. «Невозможно сказать наперед, принесет ли операция какую-либо пользу или нет, эффект совершенно не определен», — писал один хирург в 1902 году. Каким образом хирургическое удаление органа, расположенного так далеко от опухоли, влияет на развитие рака? И почему

ответ выражен лишь у части больных? Это явление напомнило о давно забытой загадочной гуморальной жидкости — Галеновой черной желчи. Отчего этот телесный сок активен только у части пациенток с раком молочной железы?

Через тридцать лет Дойси открыл эстроген, тем самым дав частичный ответ на первый вопрос. Эстроген — главный гормон, вырабатываемый яичниками. Подобно тому как тестостерон в норме жизненно важен для простаты, так и эстроген необходим для поддержки и роста молочной железы. Но подстегивает ли вырабатываемый яичниками эстроген еще и рак молочной железы? Если так, то как разрешить загадку Битсона: почему после удаления яичников в одних случаях опухоли молочной железы уменьшаются, а в других не наблюдается никакого ответа?

В середине 1960-х годов Элвуд Дженсен, молодой химик из Чикаго, работавший к тесном содружестве с Хаггинсом, подошел к решению этой загадки вплотную. Свои исследования Дженсен начал не с раковых клеток, а с нормальной физиологии эстрогена. Гормоны обычно работают за счет связывания с рецепторами клеток-мишеней, однако рецептор стероидного гормона эстрогена до сих пор обнаружить не удалось. В 1968 году, используя помеченную радиоактивной меткой версию гормона, Дженсен отыскал этот рецептор — молекулу, ответственную за связывание эстрогена и передачу его сигнала клетке.

В следующую очередь Дженсен задался вопросом: а обладают ли этим эстрогеновым рецептором (ЭР) раковые клетки молочной железы? Неожиданно выяснилось, что некоторые обладают, а некоторые — нет. Опухоли молочной железы можно было разделить на два типа: клетки первого типа вырабатывали высокий уровень этого рецептора, а клетки второго — низкий уровень. То есть опухоль могла быть ЭР-положительной или ЭР-отрицательной.

Наблюдения Дженсена предлагали ключ к разгадке загадки Битсона. Возможно, заметное разнообразие реакций опухолей молочной железы на удаление яичников зависело от того, вырабатывали ли клетки конкретной опухоли рецептор эстрогена. ЭР-положительные опухоли, обладающие рецептором, сохраняли прежний «эстрогеновый голод». ЭР-отрицательные опухоли избавились как от рецептора, так и от гормональной зависимости. Дженсен предположил: ЭР-положительные опухоли реагировали на операции Битсона, а отрицательные не проявляли никакой реакции.

Проще всего доказать эту теорию можно было бы, запустив эксперимент — выполнить операцию Битсона на женщинах с ЭР-положительными и ЭР-отрицательными опухолями и посмотреть, позволяет ли наличие или отсутствие рецептора в клетках предсказать результат, — но к тому времени хирургические операции вышли из моды. Вдобавок удаление яичников вызывает множество неприятных побочных эффектов, например остеопороз. Альтернатива состояла в применении фармакологических средств для подавления работы эстрогена — женском варианте химической кастрации по методу Хаггинса.

Однако у Дженсена не было подходящего лекарства. Тестостерон не сработал, а никакого синтетического «антиэстрогена» в производстве и разработках не существовало. Захваченные одержимой погоней за лекарствами от менопаузы и новыми контрацептивными средствами на основе синтетического эстрогена, фармацевтические компании забросили разработки антиэстрогена. Не интересовал он и онкологов. В эпоху, завороженную гипнотическими посулами цитотоксической химиотерапии, как говорил Дженсен, «никто не пылал энтузиазмом по поводу развития эндокринной (гормональной) терапии для лечения рака. Комбинативная химиотерапия считалась более успешным подходом в лечении не только рака молочной железы, но и прочих солидных опухолей». Разработки антиэстрогена, антагониста сказочного эликсира женской юности, повсеместно считались напрасной тратой времени, денег и сил.

Поэтому 13 сентября 1962 года едва ли кто обратил внимание на то, что группа

талантливых английских химиков из «Империал кемикал индастриз» подала заявку на патент химического вещества под названием ICI-46474, или тамоксифен. Изначально разработанный как средство контроля над рождаемостью, тамоксифен был синтезирован группой исследователей под руководством двоих членов «программы регулирования рождаемости» — специалиста по гормонам, биолога Артура Уолпола, и специалиста по синтезу, химика Доры Ричардсон. Тамоксифен по структуре предназначался для стимуляции выработки эстрогена (его крылатый, похожий на птицу молекулярный скелет идеально укладывался в распростертые объятия рецептора эстрогена), но на деле обладал противоположным эффектом: вместо того чтобы включать сигнал эстрогена, запрос на контрацептивное вещество, тамоксифен полностью отключал этот сигнал во многих тканях. Вещество оказалось антагонистом эстрогена, а потому его сочли бесполезным.

Однако связь между контрацептивами и раком не давала покоя Уолполу. Он знал об экспериментах Хаггинса по хирургической кастрации для лечения рака простаты. Знал и о загадке Битсона — почти разгаданной Дженсеном. Антиэстрогенные свойства нового препарата таили в себе самые интригующие возможности. Возможно, рассудил Уолпол, ICI-46474 совершенно бесполезен для контрацепции, однако может оказаться полезен против чувствительной к эстрогену формы рака молочной железы.

Для проверки этой гипотезы Уолпол и Ричардсон решили обратиться за помощью к клиническим испытателям. Сразу же выявилось и естественное место для проведения испытания: больница Кристи в Манчестере — всемирно известный онкологический центр, расположенный среди пологих чеширских холмов, за которыми находится исследовательский кампус «Империал кемикал индастриз» в Олдерли-парк. Нашелся там и подходящий союзник: Мэри Коул, манчестерский онколог и радиотерапевт, питающая особенный интерес к раку молочной железы. Коул обладала репутацией ревностного и дотошного врача, всецело преданного своим пациентам. Коллеги и пациенты ласково называли ее Мойя. В ее отделении находились женщины с поздними стадиями метастазирующего рака молочной железы. Многие из них неотвратимо двигались к смерти. Мойя Коул была готова испробовать что угодно — даже неудачный контрацептив, — лишь бы спасти жизни этих женщин.

Испытания под руководством Коул открылись в больнице Кристи в конце лета 1969 года. Сорок шесть женщин с раком молочной железы начали принимать таблетки ICI-46474. Коул не ждала от лекарства многого — в лучшем случае хоть небольшого результата. Однако у десяти пациенток результат стал заметен немедленно: уменьшились опухоли в груди и метастазы в легких, исчезли боли в костях, лимфатические узлы стали мягче.

Как и у больных раком простаты, у многих женщин, давших положительный ответ на лечение, впоследствии случились рецидивы. Однако успех испытаний был неоспорим, а доказательство принципа имело историческое значение. Метастазирующий рак удалось вывести в ремиссию препаратом, направленным на специфический сигнальный путь раковой клетки, а не клеточным ядом, обнаруженным эмпирическим путем проб и ошибок.

Описав полный круг, тамоксифен прибыл в малоизвестную фармацевтическую лабораторию в Шрусбери, штат Массачусетс. В 1973 году биохимик В. Крейг Джордан, работавший в одной из лабораторий Вустерского фонда — исследовательского института, участвующего в разработке новых контрацептивных препаратов, — исследовал закономерность, стоящую за тем, поддается ли рак молочной железы лечению тамоксифеном или же нет. При помощи простой молекулярной техники Джордан окрашивал раковые клетки, выявляя в них наличие или отсутствие рецептора эстрогена, открытого Элвудом Дженсеном в Чикаго, и получил ответ на загадку Битсона: раковые клетки, вырабатывающие рецептор эстрогена, были крайне чувствительны к тамоксифену, тогда как клетки, лишенные этого рецептора, на тамоксифен не реагировали. Наконец стали ясны причины, стоявшие за непредсказуемостью результатов операций у женщин с раком молочных желез — операций, сделанных почти сто лет назад в далекой Англии. ЭР-положительные клетки связывали тамоксифен, и он, будучи антагонистом эстрогена, выключал у них способность реагировать

на гормон, тем самым останавливая деление клеток, а ЭР-отрицательным клеткам было нечем связываться с лекарством, а потому они оказывались невосприимчивы к нему. Схема поражала простотой. Впервые в истории рака лекарство, его мишень и раковая клетка были соединены базовой логикой молекулярной биологии.

Пепел Холстеда

Я лучше стану пеплом, чем пылью.
Джек Лондон

Доктор, вы выгоните меня, если мне не станет лучше?
Пациентка онкологического отделения — своему врачу, 1960-е гг.

Испытания тамоксифена, которые проводила Мойя Коул, изначально были рассчитаны на женщин с поздними, метастазирующими стадиями рака молочной железы. Однако по ходу дела Коул начала задумываться об альтернативной стратегии. Обычно клинические испытания нового противоракового лекарства ведутся по нарастающей — постепенно продвигаясь ко все более и более тяжело больным пациентам, и по мере того как распространяются вести о новом лекарстве, все более и более отчаявшиеся больные рвутся к нему как к последней надежде спасти жизнь. Однако Коул замыслила путь в обратную сторону. Что, если испробовать тамоксифен на женщинах с более ранними стадиями заболевания? Если лекарство способно замедлить развитие агрессивного рака IV стадии, уже давшего обильные метастазы по всему телу, то, может, оно еще лучше сработает на более локализованной II стадии, затронувшей лишь местные лимфатические узлы?

Так Коул, сама о том не подозревая, описала полный круг и вернулась к логике Холстеда, который изобрел радикальную мастэктомию, исходя из предпосылок, что атаковать надлежит именно более ранние стадии рака, причем атаковать решительно и со всей силой — хирургическим удалением всех возможных резервуаров болезни, даже если видимых следов рака в них и нет. Результатом стала гротескная и калечащая пациенток мастэктомия, безжалостно применяемая даже для женщин с маленькими местными опухолями — в надежде спасти их от рецидивов и метастаз в других частях тела. Но теперь Коул задумалась: а вдруг Холстед, при всех его добрых намерениях, пытался вычистить авгиевы конюшни рака неподходящими инструментами? Хирургия не могла удалить незримые очаги рака. Быть может, тут требовалось какое-нибудь сильнодействующее химическое вещество — системная терапия, то самое «послеоперационное лечение», о котором с 1932 года мечтал Вилли Мейер?

Еще до того как тамоксифен появился на горизонте, за вариант этой идеи ухватилась группа ученых-отступников из Национального института онкологии. В 1963 году, почти за десять лет до того, как Мойя Коул завершила испытания в Манчестере, тридцатитрехлетний онколог из НИО Поль Карбон запустил эксперимент с целью проверить, может ли химиотерапия быть эффективной по отношению к пациенткам, у которых хирургически удалили первичную опухоль одной из ранних стадий рака, — то есть к таким, у которых в организме не осталось видимых признаков рака. Карбона вдохновлял святой покровитель отступников НИО, Мин Чу Ли — исследователь, уволенный за то, что продолжал лечить метотрексатом пациенток с опухолями плаценты еще долго после того, как их опухоли вроде бы исчезли.

Ли изгнали с позором, однако погубившая его стратегия — применение химиотерапии для «очистки» организма от остаточных раковых очагов — постепенно приобретала в институте все большую популярность. В своем небольшом испытании Карбон обнаружил, что для рака молочной железы добавление послеоперационной химиотерапии заметно уменьшало уровень рецидивов. Для описания этого типа лечения Карбон и его группа использовали слово «адъювантный» — от латинского слова «помогать». Адъювантная

химиотерапия, рассуждал Карбон, может помочь хирургу. Она искоренит любые остаточные очаги злокачественных клеток в теле — по сути, завершит начатый Холстедом гераклов труд по очищению организма от рака.

Однако хирурги не жаждали помощи ни от кого — и менее всего от химиотерапевтов. К середине 1960-х годов большинство хирургов, занимавшихся опухолями молочной железы, видели в химиотерапевтах чужаков и соперников, которым нельзя доверять ни в чем, а уж тем более в улучшении результата операций. И поскольку хирурги господствовали во всем, что касалось рака молочной железы, и первыми принимали всех пациенток, Карбон не мог проводить свои испытания: ему неоткуда было набирать участниц. «Исследование так и не было проведено… разве что на отдельных больных, проходивших мастэктомию в НИО», — вспоминал он.

И все-таки Карбон нашел альтернативу. Когда хирурги отвернулись от него, он обратился к врачу, который сам отвернулся от коллег, — Берни Фишеру, тому самому хирургу, что попал в водоворот противоречий, связанных с испытаниями радикальной хирургии молочной железы. Фишера сразу же заинтересовала идея Карбона, потому что и сам он пытался проводить испытания примерно в том же роде — сочетая химиотерапию с мастэктомией. Однако проект Фишера — проверка сравнительной эффективности радикальной и щадящей мастэктомии — продвигался с трудом, так что не оставалось сил убеждать хирургов принять участие в еще одних испытаниях по сочетанию хирургии и химиотерапии.

На помощь пришла группа итальянских ученых. В 1972 году, когда Национальный институт онкологии подыскивал место для проведения испытаний адъювантной послеоперационной терапии, Бетесду посетил онколог Джанни Бонадонна. Изысканный утонченный красавец и его безукоризненные миланские костюмы произвели в НИО большое впечатление. Бонадонна узнал, что Де Вита, Канеллос и Карбон испытывают сочетания разнообразных препаратов в лечении поздних стадий рака молочной железы и уже нашли многообещающую смесь: цитоксан (близкий родственник азотистого иприта), метотрексат (вариант фарберовского аметоптерина) и флюороурацил (ингибитор синтеза ДНК). Эта схема лечения, получившая сокращение ЦМФ, вызывала относительно легкие побочные эффекты, однако была достаточно активна против микроскопических опухолей — идеальное сочетание для адъювантной терапии рака молочной железы.

Бонадонна работал в Институте опухолей, крупном онкологическом центре в Милане, где водил близкую дружбу с ведущим хирургом-маммологом, Умберто Веронези. Поддавшись убеждениям Карбона, все еще пытающегося провести аналогичные испытания в США, Бонадонна и Веронези, единственная на тот момент дружественная пара хирург — химиотерапевт, предложили начать масштабное рандомизированное испытание для проверки действия послеоперационной химиотерапии на ранних стадиях рака молочной железы. НИО немедленно заключил с ними контракт. Ирония этого союза едва ли избежала внимания исследователей: внутренние разногласия, пронизавшие онкологическую медицину США, заставили Национальный институт онкологии спонсировать крупнейшие испытания цитотоксической терапии за рубежом.

Бонадонна приступил к испытаниям летом 1973 года. К началу зимы он набрал и случайным образом распределил по группам почти четыреста женщин — половину в группу без дополнительного послеоперационного лечения и половину в группу, получающую ЦМФ. Главным поставщиком пациенток был Веронези — остальные хирурги по-прежнему не проявляли к проекту особого интереса. «Хирурги были настроены не просто скептически, — рассказывал потом Бонадонна. — Они держались враждебно. Они не хотели ничего слушать, не хотели знать. В то время химиотерапевтов было мало, они ценились невысоко. Хирурги считали: „Химиотерапевты просто дают лекарства, а мы оперируем и получаем полную ремиссию на всю жизнь“. Хирурги редко видели своих пациенток вторично и, полагаю, просто не хотели слышать, скольким больным операция сама по себе не помогла. Это был

вопрос престижа».

Зимой 1975 года Бонадонна прилетел в Брюссель, чтобы представить свои результаты на конференции европейских онкологов. Закончился второй год испытаний. Однако, доложил Бонадонна, разница между двумя группами выявилась совершенно четко. У пациенток, не получавших дополнительной терапии, рецидив произошел в половине случаев, тогда как при адъювантной терапии — не более чем у трети. Адъювантная терапия предотвратила рецидив рака молочной железы у каждой шестой из получавших лечение женщин.

Новости оказались столь неожиданными, что аудитория встретила их ошарашенным молчанием. Доклад Бонадонны потряс основы раковой химиотерапии. Лишь на обратном пути в Милан, на высоте трех тысяч километров над землей, Бонадонну затопила волна вопросов — летевшие тем же рейсом коллеги опомнились и жаждали подробностей.

Выдающиеся миланские испытания Джанни Бонадонны поставили новый вопрос, моливший об ответе. Если адъювантная ЦМФ-химиотерапия способна снизить количество рецидивов у женщин на ранних стадиях рака молочной железы, то способна ли адъювантная терапия тамоксифеном — найденным группой Коул еще одним активным лекарством против рака молочной железы — также уменьшить число послеоперационных рецидивов у женщин с ЭР-положительным раком? Права ли Мойя Коул в инстинктивном желании лечить ранние стадии рака молочной железы антиэстрогеном?

Берни Фишер, к этому времени принимавший участие в иных проектах, не удержался от искушения добиться ответа на этот вопрос. В январе 1977 года, через пять лет после того как Коул опубликовала результаты лечения тамоксифеном метастазирующего рака, Фишер набрал для испытаний тысячу восемьсот девяносто пациенток с ЭР-положительной формой рака, распространившегося только в смежные лимфатические узлы. Половина из них получала адъювантное лечение тамоксифеном, а половина нет. К 1981 году результаты по этим двум группам разительно отличались. Послеоперационное лечение тамоксифеном снизило уровень рецидивов почти наполовину. Особенно выражен был этот эффект у женщин старше пятидесяти лет — то есть у группы, более устойчивой к стандартной химиотерапии и более подверженной рецидивам агрессивного метастазирующего рака.

В 1985 году Фишер повторно проанализировал графики ремиссий и рецидивов, заметив, что эффект лечения тамоксифеном стал еще более очевиден. В группе из пятисот с лишним женщин старше пятидесяти лет, приписанных к той или иной группе, тамоксифен предотвратил пятьдесят пять случаев рецидива и последующей смерти. Фишер изменил биологию рака молочной железы при помощи узкоспецифичного гормонального препарата, практически не имеющего побочных эффектов.

Таким образом, к началу 1980-х годов из пепла старых парадигм терапии восстали новые дивные парадигмы. Фантазии Холстеда о том, чтобы атаковать рак на ранних стадиях, обрели второе рождение в образе адъювантной терапии. «Волшебные пули» Эрлиха воспроизвелись в виде антигормонального лечения рака молочной железы и простаты.

Ни один метод сам по себе не давал полного исцеления. Адъювантная и гормональная терапии, как правило, не искореняли рак до конца. Гормональная терапия давала продолжительные ремиссии, растягивавшиеся порой на десятилетия. Адъювантная терапия главным образом помогала очистить организм от остаточных раковых клеток и удлиняла жизнь, но у многих пациентов все же происходили рецидивы. В конечном итоге даже после десятилетних ремиссий у пациентов развивался рак, нечувствительный к химиотерапии и гормональному лечению, решительно нарушающий достигнутое шаткое равновесие.

Хотя все эти альтернативы и не предлагали гарантированного излечения, именно те клинические испытания заложили некоторые важнейшие принципы онкологии и лечения рака. Во-первых, как обнаружил еще Каплан на примере болезни Ходжкина, новые испытания в очередной раз продемонстрировали, что природа рака неимоверно

разнообразна. Рак молочной железы и рак простаты наблюдаются в самых разных видах, каждому из которых свойственно уникальное поведение. Это разнообразие обусловлено генетически: например, при раке молочной железы одни варианты отвечают на гормональное лечение, а другие нет. Само разнообразие носит анатомический характер: некоторые формы рака ограничены лишь молочной железой, другие же имеют склонность распространяться в отдаленные части тела.

Во-вторых, понимание этой разнородности имело широкие последствия. «Знай твоего врага», — гласит пословица. Испытания Фишера и Бонадонны лишний раз продемонстрировали: прежде чем сломя голову бросаться лечить рак, важно «знать» о нем как можно больше. Например, для успеха испытаний Бонадонны огромную роль сыграло тщательное разделение рака молочной железы на разные стадии: ранние стадии надо лечить иначе, чем поздние. А для экспериментов Фишера требовалось столь же тщательное разграничение ЭР-положительных и ЭР-отрицательных типов рака: если бы тамоксифен испытали лишь на ЭР-отрицательном раке молочной железы, лекарство бы сбросили со счетов как совершенно неэффективное.

Испытания тамоксифена снова подчеркнули необходимость детального понимания природы рака — и осознание этой необходимости отрезвляюще подействовало на онкологию. Как сказал в 1985 году Фрэнк Раушер, директор Национального института онкологии: «Десять лет назад мы наивно надеялись достичь огромных успехов при помощи одних лишь препаратов. Теперь мы понимаем: все куда сложнее. Люди исполнены оптимизма, но мы не ждем полной победы. Сейчас все были бы счастливы просто выиграть по очкам».

Однако онкология все еще находилась под властью могучей метафоры, уподобляющей борьбу с раком настоящей битве и уповающей на безоговорочную победу («одна причина, один метод лечения»). Адъювантная химиотерапия и гормональное лечение стали краткими передышками во время боя — или даже доказательствами того, что надо ужесточить атаку. Соблазн развернутого во всю мощь арсенала цитотоксических препаратов — тактики, состоящей в том, чтобы привести организм на грань смерти и тем самым избавиться от злокачественных внутренних врагов, — был неодолим. Онкология продолжала наступление, даже если оно и означало отказ от безопасности и здравого смысла. Самоуверенные, напыщенные онкологи, ощетинившиеся гордыней и загипнотизированные могуществом медицины, толкали своих пациентов — и саму свою дисциплину — навстречу краху. «Мы до того отравим атмосферу еще в первом акте, — предупреждал в 1977 году биолог Джеймс Уотсон, — что ни один приличный человек не захочет досмотреть пьесу до конца».

Но у многих онкологических больных, задействованных в первом акте, не оставалось иного выбора.

* * *

«Лучше — побольше», — съязвила дочь одной из моих пациенток в ответ на мое деликатное предположение, что для некоторых онкологических больных «лучше меньше, да лучше». Пациентка, пожилая итальянка с раком печени и множеством метастаз в брюшной полости, приехала в Массачусетскую клиническую больницу за химиотерапией, операцией или облучением — а лучше все сразу. По-английски она говорила плохо, с сильным акцентом, между словами делала долгие паузы, чтобы отдышаться. Кожа у нее была желтовато-серая, но я опасался, что этот оттенок сменится настоящей желтухой, если опухоль окончательно перекроет желчный проток и пигменты желчи хлынут в кровь. Изнуренная до предела, она несколько раз засыпала во время осмотра. Я попросил ее протянуть руки вперед и поднять ладони, как будто останавливая нападение, — хотел проверить, не проявится ли характерной дрожи, часто предвещающей полное разрушение печени. На счастье, дрожи не обнаружилось, однако в животе слышалось характерное бульканье накопившейся жидкости — скорее всего полной злокачественных клеток.

Дочь, сама врач, следила за мной ястребиным взором. Она обожала мать со всей яростной силой развернутого в обратную сторону материнского инстинкта, что знаменует тот горький момент середины жизни, когда мать и дочь меняются ролями. Она хотела для своей матери самого лучшего ухода и лечения: лучших врачей, лучшую палату с наилучшим видом на Бикон-Хилл — и самых лучших, сильных и верных лекарств, какие только могут купить деньги и положение в обществе.

Однако пациентка, в ее преклонном возрасте, едва ли вынесла бы даже самое мягкое лекарство. Печень у нее находилась на грани отказа, а совокупность малозаметных признаков подсказывала, что и почки почти не работают. Я предложил испробовать паллиативное средство — например, какой-нибудь одиночный препарат химиотерапии, который смягчил бы симптомы. Мне не хотелось назначать жесткий режим, пытаясь излечить неизлечимую болезнь.

Дочь посмотрела на меня так, точно я лишился рассудка.

— Я пришла сюда за лечением, а не утешительной болтовней о хосписе! — заявила она, пылая яростью.

Я обещал подумать и проконсультироваться с более опытными врачами. Возможно, я слишком поторопился с решением, слишком поосторожничал. Однако через несколько недель я узнал, что больная и ее дочь нашли себе какого-то другого врача — должно быть, более охотно пошедшего навстречу их требованиям. Не знаю, от чего в результате умерла пожилая дама — от рака или от лечения.

В 1980-е годы в онкологии раздался еще один голос несогласия — хотя мысли, им выраженные, маячили на окраинах раковой медицины уже несколько веков. По мере того как ни испытания, ни операции не понижали уровня смертности на поздних стадиях болезни, новое поколение хирургов и химиотерапевтов, не способных вылечить пациентов, начало учиться — или переучиваться — искусству заботы о них.

Урок шел нелегко и негладко. Паллиативная медицина — отрасль, сосредоточенная на комфорте пациента и облегчении симптомов, — считалась антиматерией раковой терапии, ее негативным снимком, полным признанием неудачи вместо привычной риторики успеха. Само слово «паллиатив» происходит от латинского *palliare* — укрывать. Повсеместно считалось, что старания смягчить боль — все равно что попытки скрыть суть болезни, затушить симптомы, вместо того чтобы отважно ринуться в бой с недугом. В 1950-е годы один бостонский хирург, рассуждая о том, как облегчить боль, писал так: «Если постоянную боль не удается снять непосредственной хирургической атакой на саму патологию… облегчения можно достичь лишь хирургическим вмешательством в чувствительные проводящие пути». То есть единственной альтернативой операции была новая операция — все равно что тушить пожар огнем. Болеутоляющие средства на основе опиатов, такие как морфий или фентанил, решительно отвергались. «Без операции, — продолжал наш бостонский хирург, — страдалец обречен на пристрастие к опиатам, физический упадок или даже самоубийство». Этому рассуждению придает особую иронию тот факт, что сам Холстед, изобретая теорию радикальной хирургии, постоянно метался между двумя своими пристрастиями — кокаином и морфием.

Движение за то, чтобы вернуть уходу за безнадежно больными онкологическими пациентами достоинство и здравый смысл, вполне предсказуемо зародилось не в одержимой идеями полного исцеления Америке, а в Европе. Основательницей этого движения стала Сесили Сондерс, английская медсестра, получившая дополнительное образование и сделавшаяся врачом. В конце 1940-х годов Сондерс ухаживала за еврейским беженцем из Варшавы, умиравшим от рака в Лондоне. Он оставил ей все свои сбережения — пятьсот фунтов, — сказав, что хочет «стать для нее окошком в доме». И когда в 1950-е годы Сондерс посетила заброшенные онкологические отделения лондонского Ист-Энда, она начала понимать смысл этого загадочного послания. Ей пришлось иметь дело с умирающими людьми, лишенными достоинства, болеутолителей, а часто даже простейшего медицинского

ухода. «Безнадежные» пациенты, заточенные — нередко в буквальном смысле — в комнатах без окон, были изгоями онкологического мира. Им не нашлось места в риторике боя и победы, а потому их просто-напросто вышвырнули, точно искалеченных, непригодных для схватки солдат.

Сондерс придумала — а точнее, воскресила — встречную отрасль медицины: паллиативную. Она избегала выражения «паллиативный уход», считая, что «уход — слишком мягкое слово», которому никогда не завоевать уважения в медицинском мире. Если онкологи не желали заботиться о своих умирающих пациентах, Сондерс привлекала других специалистов — психиатров, анестезиологов, геронтологов, физиотерапевтов, — которые помогали больным умирать без боли и с достоинством. Она физически забирала умирающих из онкологических палат и в 1967 году открыла в Лондоне центр для ухода за больными на терминальных стадиях, вызывающе назвав его «хоспис Святого Христофора» — не в честь покровителя смерти, а в честь покровителя путников.

Движению Сондерс потребовалось десять лет на то, чтобы добраться до Америки и просочиться сквозь заслон оптимизма в онкологические палаты. «Доктора так упорно сопротивлялись идее давать больным паллиативный уход, — вспоминала одна больничная медсестра, — что даже не смотрели нам в глаза, когда мы советовали прекратить бесплодные старания спасти жизни и начать спасение человеческого достоинства… Врачи не переносили запаха смерти. Смерть означала неудачу, а неудача означала их смерть, смерть медицины, смерть онкологии».

Обеспечение предсмертного ухода требовало колоссальной изобретательности, глобальной перестройки всей системы. Клинические испытания, посвященные боли и болеутоляющим средствам — и проводимые с не меньшим пылом и аккуратностью, чем испытания новейших лекарств и хирургических протоколов, — опрокинули несколько догм о боли, продемонстрировали новые, неожиданные основные принципы. Опиаты, щедро и сострадательно применяемые к онкологическим пациентам, вовсе не вызывали у них зависимости, распада личности и самоубийств; напротив — они облегчали мучительный бег по замкнутому кругу тревоги, боли и отчаяния. Разработка новых противорвотных препаратов в огромной степени улучшила жизнь пациентов, проходящих химиотерапию. Первый американский хоспис открылся при больнице Йель-Нью-Хейвен в 1974 году. К началу 1980-х годов хосписы для онкологических больных, организованные по модели хосписа Сондерс, распространились по всему свету. Более всего их насчитывалось в Великобритании, где к концу 1980-х число этих учреждений достигло двухсот.

Сондерс отказывалась причислять свое детище к воинству бьющихся «против» рака. «Обеспечение… терминального ухода, — писала она, — не должно восприниматься как стоящая особняком и принципиально негативная часть атаки на рак. Это не просто фаза поражения, которое трудно признать и которое не сулит никаких бонусов и наград. Фундаментальные принципы паллиативной медицины во многих отношениях ничем не отличаются от принципов, на которых основаны все прочие разновидности медицинского ухода, только вот награда тут совсем иная».

И это тоже было «познание врага».

Считая рак

Пора нам научиться считать живых так же ревностно и старательно, как мы ведем счет мертвым.

Одри Лорд

Подсчет — религия этого поколения, его надежда и его спасение.

Гертруда Стайн

Онкология застряла на судьбоносном перекрестке между трезвой реальностью

настоящего и шумихой былых обещаний, однако в ноябре 1985 года биолог из Гарварда по имени Джон Карнс поднял из могилы попытки измерить прогресс в войне с раком.

Выражение «поднять из могилы» предполагает уже свершившееся погребение. Последний раз обзорная оценка положения дел в войне с раком появилась в 1937 году в журнале «Форчун», и больше статей на эту тему не публиковали — что особенно странно, учитывая обилие, даже переизбыток информации. Каждый малейший шаг, каждая незначительная подробность войны с раком описывались в средствах массовой информации так обстоятельно, что различить траекторию общего движения стало невозможно. Карнс отчасти и среагировал на чрезмерную зернистость изображений минувшего десятилетия. Ему хотелось вытащить из-под горы подробностей и представить на всеобщее обозрение картину в целом, с высоты птичьего полета. Увеличилась ли средняя продолжительность жизни онкологических больных? Преобразовались ли несусветные деньги, брошенные с 1971 года на войну с раком, в ощутимые клинические достижения?

Чтобы количественно измерить «прогресс» в столь невнятной и запутанной системе мер, Карнс вдохнул новую жизнь в старый архив, ведущийся со времен Второй мировой войны: систему регистрации онкологических больных, куда методично, штат за штатом, заносились статистические данные обо всех умерших от рака, с указаниями типов рака, ставших причиной смерти. «Эти данные, — писал Карнс в статье для журнала „Сайентифик американ“, — являют собой бесценную картину естественной истории рака. Именно они могут стать отправной точкой для обсуждения любого лечения». Тщательно проштудировав эти архивы, он надеялся получить достоверный портрет рака во времени — в масштабе не дней и недель, а десятилетий.

Для начала Карнс попытался с помощью этого архива определить, сколько жизней спасли благодаря новым медицинским достижениям в онкологии с 1950-х годов. Хотя хирургия и лучевая терапия существовали и ранее, он исключил их из подсчета, поскольку его больше интересовал прогресс, достигнутый в результате стремительной экспансии биомедицинских исследований и новых методов, разработанных после 1950-х годов. Новые методы и подходы он разделил на несколько категорий, а потом подсчитал их относительное влияние на смертность от рака.

Первой из этих категорий стала «лечебная» химиотерапия — подход Фрея и Фрейриха в Национальном институте онкологии и Эйнхорна и его коллег в Индиане. Суммируя относительно щедрые уровни выздоровления примерно в восемьдесят и девяносто процентов для различных подразновидностей рака, поддающихся лечению химиотерапией, Карнс определил, что в целом каждый год онкологи спасают от двух до трех тысяч жизней: семьсот детей с острым лимфобластным лейкозом, около тысячи пациентов с болезнью Ходжкина, триста мужчин с поздними стадиями рака яичек и двадцать — тридцать женщин с хориокарциномой. (Варианты не-Ходжкинской лимфомы, излечимые при помощи множественной химиотерапии к 1986 году, добавили бы еще около двух тысяч жизней, увеличив общее количество до пяти тысяч, однако Карнс не включил их в свои первоначальные подсчеты.)

Адъювантная химиотерапия — то есть химиотерапия, проводимая после операции, как это делалось в испытаниях Бонадонны и Фишера на раке молочной железы, — добавляла еще десять — двадцать тысяч ежегодно спасенных жизней. И наконец, Карнс учел стратегии раннего распознавания рака — такие как мазок шейки матки и маммограммы, распознающие рак на ранних стадиях. Все они, оценил он навскидку, помогают предотвратить еще десять — пятнадцать тысяч смертей в год. Таким образом, общий итог получался около тридцати пяти — сорока тысяч жизней в год.

Это число надо было сравнить с ежегодным количеством заболеваний раком в 1985 году (четыреста сорок восемь новых случаев рака на каждые сто тысяч американцев, то есть всего около одного миллиона в год) и смертностью онкологических больных (двести одиннадцать смертей на каждые сто тысяч человек, то есть примерно пятьсот тысяч смертей в год). Говоря вкратце, несмотря на достаточно щедрую оценку спасенных жизней, менее

одного из двадцати американских пациентов, у которых диагностировали рак, и менее одного из десяти пациентов, которым было суждено умереть от рака, получили хоть какие-то выгоды от новых достижений в лечении и ранней диагностике.

Столь скромный результат ничуть не удивил Карнса. Фактически, заявил он, ни один уважающий себя эпидемиолог не удивился бы. Во всей истории медицины ни одно серьезное заболевание не удалось искоренить сугубо программой лечения. К примеру, если построить график уменьшения количества смертей от туберкулеза, видно, что болезнь пошла на спад за несколько десятков лет до появления новых антибиотиков. Гораздо могущественнее любых чудо-лекарств оказались оставшиеся незамеченными общественные и социальные сдвиги: улучшение питания, жилищных условий, санитарных норм, усовершенствование систем канализации и вентиляции — все это привело к снижению уровня смертности от туберкулеза в Европе и Америке. Частота полиомиелита и оспы уменьшилась в результате вакцинаций. Карнс писал: «Уровень смертности от малярии, холеры, тифа, туберкулеза, цинги, пеллагры и других страшных недугов прошлых лет понизился в Америке потому, что люди научились предотвращать все эти заболевания… Вкладывать все усилия в лечение — значит пойти наперекор всем прецедентам».

Статья Карнса оказала огромное влияние на политические круги Америки, однако ей недоставало статистической кульминации. Требовался сравнительный анализ тенденций в раковой смертности на протяжении какого-либо продолжительного периода времени — скажем, больше или меньше людей умерло от рака в 1985 году по сравнению с 1975 годом. В мае 1986 года двое гарвардских коллег Карнса — Джон Бейлар и Элейн Смит — представили именно такой анализ на страницах «Нью-Ингленд джорнал оф медисин».

Для понимания сущности анализа Бейлара — Смит надо начать с осознания того, чем он не являлся. Начиная с самой постановки задачи, Бейлар отказался от привычной для пациентов системы измерений — изменений в уровне выживаемости. Пятилетний уровень выживаемости — это мера доли всех пациентов, у которых диагностирован тот или иной вид рака, оставшихся в живых через пять лет после постановки диагноза. Однако слабым местом анализа уровня выживаемости является то, что он может быть необъективен.

Чтобы понять, как возникает такая необъективность, представим себе две соседние деревни с одинаковым населением и одинаковым уровнем раковой смертности. В среднем в обеих деревнях рак диагностируется у больных в возрасте семидесяти лет. После постановки диагноза пациенты живут десять лет и умирают в восемьдесят.

Теперь представьте, что в одной из этих деревень внедрен новый высокоспецифичный тест на рак — например, уровень в крови ракового маркера, белка «превентина». Предположим, это идеальный тест. Таким образом, люди с положительным результатом анализа на «превентин» автоматически засчитываются в общее число больных раком.

Давайте теперь предположим, что тест на «превентин» исключительно чувствителен и выявляет рак на самых ранних стадиях. Благодаря тому что невероятный новый тест распознает заболевание на все более и более ранних этапах, вскоре после внедрения этой методики средний возраст пациентов с диагностированным раком в первой деревне сдвигается с семидесяти лет на шестьдесят. Однако поскольку никаких новых терапевтических методов так и не появилось, то средний возраст смерти остается в обеих деревнях прежним.

На неискушенного читателя этот сценарий производит странное впечатление. В первой деревне, где вовсю практикуется тестирование на «превентин», рак теперь выявляется в возрасте шестидесяти лет, а умирают от него в восемьдесят — то есть выживаемость составляет двадцать лет. Однако понятно, что на деле никакого «повышения» выживаемости тут быть не может. Как наличие теста, не подкрепленного никакими терапевтическими успехами, способно повысить выживаемость больных?

Ответ очевиден: увеличение выживаемости здесь мнимое. Кажется, что уровень выживаемости повышается, а на самом деле благодаря ранней диагностике увеличивается

всего лишь время от постановки диагноза до смерти.

Самый простой способ избежать этой ошибки состоит в том, чтобы измерять не уровень выживаемости, а общую смертность. В приведенном выше примере смертность от рака не меняется даже после внедрения метода ранней диагностики.

Однако и тут кроются значительные методологические пробелы. «Количество смертей, вызванных онкологическими заболеваниями», — это общее число в архиве, созданное из врачебных записей о смерти пациента. Проблема в сравнении этих общих чисел на протяжении ряда лет состоит в том, что население США (как и многих других стран) постепенно стареет, а потому происходит и естественное повышение уровня смертей от рака. Старость неизбежно тащит за собой рак — как волна несет на себе плавучий мусор. Популяция с большей долей престарелых граждан будет казаться более подверженной раку, чем популяция, в которой преобладают молодые люди — даже если на самом деле уровень смертности от рака не изменился.

Таким образом, для сравнения данных на протяжении длительного периода времени требуется как-то нормализовать две популяции в соответствии с одними и теми же стандартами, статистически «втиснуть» одну в другую. В этом и заключался новый подход, сделанный в анализе Бейлара: применение эффективной формы нормализации под названием «поправки на возраст».

Чтобы понять идею этой поправки, представьте себе две очень разные популяции. В первой преобладает молодежь, а во второй старики. Если измерить уровень смертности от рака «в сыром виде», то во второй популяции он будет, безусловно, выше.

Теперь представьте, что вторую популяцию стандартизировали так, чтобы избавиться от этого возрастного сдвига, взяв за образец первую популяцию. После такой поправки на возраст автоматически уменьшается и уровень смертности. Теперь обе популяции содержат одинаковые соотношения стариков и молодежи, а уровень смертности после соответственной поправки дает идентичный уровень смертей от рака. Бейлар последовательно проделывал эту процедуру для десятилетия, деля население каждого года на возрастные группы: 20–29 лет, 30–39, 40–49 и так далее, — а потом, взяв 1980 год за образец распределения популяции, приводил распределения по каждому году к такому же виду. Соответственно делалась и поправка для уровня рака. После того как все популяции за много лет привели к единым стандартам, их стало можно изучать и сравнивать.

Статья Бейлара и Смит вышла в мае 1986 года и потрясла мир онкологии до самого основания. Даже придерживающийся умеренно-пессимистических взглядов Карнс ожидал, что за этот период уровень смертности от рака хотя бы незначительно уменьшился, однако Бейлар и Смит наглядно доказали, что за промежуток между 1962 и 1985 годами уровень смертности от рака вырос на 8,7 процента. Это увеличение отражало сразу множество разных факторов, самым значимым из которых было увеличение в 1950-х годах курения, вызвавшего резкий всплеск рака легких.

Одно по крайней мере стало пугающе очевидным: уровень смертности от рака в США не уменьшался. «Ничто не свидетельствует, — мрачно писали Бейлар и Смит, — что тридцать пять лет интенсивных и все более мощных стараний улучшить лечение рака хоть как-то повлияли бы на самую фундаментальную меру клинического результата — уровень смертности. Несмотря на прогрессивные методы лечения некоторых специфических и редких видов рака (таких как детская лейкемия и болезнь Ходжкина), усовершенствование паллиативных методов и увеличения продуктивных лет жизни, мы все же проигрываем войну… Тридцать пять лет усилий, сосредоточенных исключительно на лечении, можно рассматривать как ограниченную неудачу».

Осторожное наукообразное выражение «ограниченная неудача» было выбрано намеренно. Употребив его в научной статье, Бейлар объявил свою собственную войну — войну против принятых установок, против НИО, против раковой индустрии, поглотившей миллиард долларов. Репортеры называли Бейлара «занозой в боку Национального института

онкологии». Врачи пытались опровергнуть доводы Бейлара, называя его критиканом, скептиком, нигилистом и пораженцем.

В медицинских журналах появился шквал откликов на статью. В одном лагере критиков сходились на том, что анализ Бейлара — Смит кажется столь удручающим не потому, что лечение рака малоэффективно, а именно потому, что оно недостаточно агрессивно проводится. Сторонники этого мнения утверждали, что химиотерапия — процесс весьма сложный и онкологи повсеместно трепещут перед перспективой проводить ее во всей полноте. В качестве доказательства они ссылались на обзор 1985 года, согласно которому только треть онкологов применяла самые эффективные схемы лечения рака молочной железы. «По моим оценкам, агрессивным применением множественной химиотерапии для ранних стадий рака молочной железы ежегодно можно было бы спасти около десяти тысяч жизней по сравнению со спасаемым сейчас гораздо меньшим количеством, не более нескольких тысяч», — писал один видный критик.

Наверное, он был прав. Как указывалось в обзоре 1985 года, многие врачи и в самом деле назначали слишком малые дозы химиотерапии — по крайней мере малые по сравнению со стандартными дозировками, пропагандируемыми большинством онкологов или даже НИО. Не была проверена и противоположная теория о том, что максимальная химиотерапия приведет к максимальному выживанию больных. Для некоторых форм рака (например, определенных разновидностей рака молочной железы) повышение дозировок повышало и эффективность лечения. Однако для подавляющего большинства онкологических заболеваний самые интенсивные режимы стандартных препаратов химиотерапии вовсе не означали больших шансов выжить. «Бей рано и сильно», — догма, заимствованная из опыта НИО в лечении детской лейкемии, так и не стала общим решением для всех типов рака.

Более изощренная и подробная критика последовала от Лестера Бреслоу, эпидемиолога из Калифорнийского института в Лос-Анджелесе. Бреслоу логично заметил, что хотя стандартизированный по возрасту уровень смертности и является методом оценки успехов в войне с раком, однако его никоим образом нельзя считать единственной мерой достижений или неудач. Фактически, сделав такой упор на одном из возможных параметров, Бейлар и Смит попались в собственную ловушку и слишком упростили критерии прогресса. «Проблема с достоверностью единственного критерия, — писал Бреслоу, — состоит в том, что при смене критерия общая картина тоже меняется самым неожиданным образом».

Для иллюстрации этой мысли Бреслоу предложил альтернативную систему измерений. Если, заявил он, химиотерапией удается вылечить от ОЛЛ пятилетнего ребенка, то тем самым спасается полных шестьдесят пять лет потенциальной жизни (беря среднюю продолжительность жизни в семьдесят лет). По контрасту, химиотерапевтическое излечение шестидесятипятилетнего больного вносит лишь пять дополнительных лет. Однако выбранный Бейларом и Смит критерий, стандартизированный по возрасту уровень смертности, не учитывает разницы между этими двумя случаями. Вылеченная от лимфомы молодая женщина, перед которой еще пятьдесят лет жизни, в этой системе измерений ничем не отличается от вылеченной от рака молочной железы старухи, которая через год умрет от другой болезни. Если взять за критерий прогресса в онкологии «спасенные годы жизни», то числа станут гораздо привлекательнее. Тогда получится, что мы вовсе не проигрываем войну с раком, а, наоборот, уверенно движемся к победе.

Бреслоу намеренно не рекомендовал тот или иной критерий как самый подходящий, желая продемонстрировать, что измерения сами по себе — дело субъективное. «Проводя все эти подсчеты, — писал он, — мы ставили себе целью показать, как сильно выводы зависят от выбранного параметра оценки. В 1980 году рак унес 1,824 миллиона лет потенциальной жизни, если считать среднюю продолжительность жизни в США за шестьдесят пять лет. Однако если бы смертность оставалась на том же уровне, что в 1950 году, то было бы потеряно 2,093 миллиона лет».

Любые количественные измерения болезней, доказывал Бреслоу, по сути своей субъективны и неизменно кончаются измерением нас самих. Объективные решения должны

базироваться на нормативных. Бейлар и Смит могут сказать, сколько жизней спасли или потеряли онкологи, — но чтобы решить, стоила ли игра свеч, нужно начать с вопроса, а что значит «стоить»: например, стоит ли спасение жизни пятилетнего ребенка больше, чем спасение жизни старика? Предложенная Бейларом и Смит «основополагающая мера клинического результата», то есть смертность, далека от фундаментальности. Смерть (или по крайней мере социальное значение смерти) можно считать и пересчитывать разными способами — зачастую приводящими к совершенно противоположным выводам. Бреслоу утверждал: то, как мы оцениваем тот или иной недуг, зависит от нашей самооценки. Общество и болезнь видят друг друга в зеркалах, где каждый протягивает другому тест Роршаха.

Быть может, Бейлар и согласился бы с этими философствованиями, но перед ним стояла более прагматическая задача. Он использовал цифры, чтобы доказать принцип. Как уже указал Карнс, на государственном уровне единственное вмешательство, которое бы понизило уровень смертности от любого заболевания, — это профилактика. Какие бы критерии для оценки прогресса в войне против рака ни выбрать, замечания Бейлара оставались в силе: Национальный институт онкологии, одержимый погоней за способами лечения, профилактикой начисто пренебрег.

Огромная часть бюджета НИО — не менее восьмидесяти процентов — тратилась на поиски стратегий лечения рака, а на долю профилактики приходилось не более двадцати процентов. К 1990 году эта цифра выросла до тридцати процентов, то есть из двухмиллиардного исследовательского бюджета на исследования в области профилактики рака было потрачено шестьсот миллионов. В 1974 году, рассказывая Мэри Ласкер о деятельности НИО, директор института Франк Раушер восторженно описывал тройной подход к борьбе с раком: «Лечение. Реабилитация. Регулярная медицинская помощь». Отсутствие упоминания о профилактике или ранней диагностике вполне симптоматично: НИО не рассматривал профилактику рака как важное направление.

Точно такие же перекосы наблюдались и в частных исследовательских институтах. Например, в нью-йоркской Мемориальной больнице Слоана-Кеттеринга лишь одна из почти сотни лабораторий в 1970-е годы разрабатывала программу профилактики. В начале 1960-х годов один исследователь провел опрос среди врачей-онкологов и потрясенно обнаружил, что «никто даже не предлагает никакой идеи или теории профилактики рака». Профилактикой, как сухо подытоживает он, занимались постольку-поскольку.

По мнению Бейлара, такой перекос в приоритетах стал побочным продуктом научного стиля 1950-х годов — книг вроде «Исцеления от рака» Гарба, помпезно предсказывающих немыслимые победы, почти гипнотической убежденности ласкеритов, что рак научатся лечить в ближайшее десятилетие, и закаленного, неувядающего энтузиазма исследователей вроде Фарбера. Концепция прослеживалась в глубь времен, к знаковой симптоматичности излюбленного выражения Эрлиха «волшебная пуля». Наступательная, оптимистичная и рационалистичная концепция волшебных пуль и чудодейственных исцелений решительно смела в сторону пессимизм, окружающий рак, и радикально преобразила историю онкологии. Однако теория о едином «лекарстве» от рака и общем решении для всех типов недуга выродилась в закостеневшую догму. Бейлар и Смит отмечали: «Для достижения заметного прогресса в борьбе против рака необходимо сместить ударение с исследований, посвященных поиску лечения, на исследования, посвященные профилактике болезни… Прежде чем двигаться дальше в погоне за лечением, которое всегда недостижимо, но всегда кажется таким близким, надо прямо, объективно и смело разобраться с разочарованиями прошлого».

Часть четвертая
ПРОФИЛАКТИКА — ЭТО ЛЕЧЕНИЕ

Сперва следует заметить, что 1960–1970-е годы стали свидетелями не столько трудного рождения методов профилактики, сосредоточенных на вызывающих рак факторах окружающей среды и стиля жизни, сколько трудного возрождения старых традиций интереса к причинам рака.

Дэвид Кантор

Идея профилактической медицины какая-то не очень американская. Исходя из нее, в первую очередь следует осознать, что наш враг — это мы сами.

«Чикаго трибьюн», 1975 г.

Точно такую же корреляцию можно провести и с питьем молока… Опросы пациентов не принесут никаких удовлетворительных результатов… А раз ничего не докажешь, нет причин проводить экспериментальную работу в этом направлении.

Леонард Шееле, министр здравоохранения США, о связи между раком и курением

Черные гробы

Был мал я, когда умерла моя мать,
И только едва начинал лепетать,
Отец меня продал; теперь же для вас
Камины я чищу, а сплю я — чумаз…

И Том замолчал, отвернулся к стене,
И видел он сто трубочистов во сне,
Там были и Джонни, и Виллим, и Боб, —
И каждого в черный упрятали в гроб.

Уильям Блейк. Трубочист[17]

В 1775 году, более чем за век до того как Эрлих грезил о химиотерапии или Вирхов выдвинул теорию о раковых клетках, Персиваль Потт, хирург лондонской больницы Святого Варфоломея, отметил заметное увеличение числа пациентов с раком мошонки. Первым делом методичный, настойчивый и нелюдимый Потт решил разработать элегантную операцию для удаления этих опухолей. Количество больных не уменьшалось, зато среди них выявилась глобальная тенденция: практически все пациенты были трубочистами, сиротами-подмастерьями, которых отправляли лазать по трубам и вычищать сажу — нередко почти нагишом, обмазанных маслом, чтобы они не застряли в узком каминном проходе. Корреляция потрясла Пота. Эта болезнь, писал он, «характерна для определенной группы людей… а именно трубочистов. Болезнь неизменно начинается с нижней части мошонки, где образуется поверхностная, болезненная, рваная и уродливая на взгляд язва с твердыми приподнятыми краями… Я никогда не встречал такого у мальчиков, не достигших пубертатного возраста, по этой-то причине, полагаю, и пациенты, и врачи чаще всего думают, что болезнь носит венерический характер, однако же применение ртутных мазей быстро вызывает сильное раздражение».

Потт и сам мог бы удовольствоваться таким напрашивающимся объяснением. В

[17] Пер. Д. Смирнова. — *Примеч. пер.*

георгианской Англии трубочисты считались скопищем всевозможных болезней — вшивые, чахоточные, сифилитики, изуродованные оспой, — так что «рваную и уродливую язву» чаще всего списывали на счет заболевания, передающегося половым путем, обрабатывали ядовитым раствором на основе ртути и сбрасывали со счетов. Распространенное присловье гласило: «Сифилис — это одна ночь с Венерой, а потом тысяча с Меркурием». Тем не менее Потт искал глубокого, системного объяснения. Если, спрашивал он, болезнь носит венерический характер, с какой это стати она является принадлежностью лишь одной конкретной профессии? И почему обычное средство от таких недугов — ртуть — вызывает ухудшение?

С досады Потт занялся изучением эпидемиологии и, вместо того чтобы изобретать новые методы операции на опухолях мошонки, принялся выискивать причину столь необычного заболевания. Он обратил внимание на то, что трубочисты проводят много часов в непосредственном телесном контакте с сажей и копотью. Заметил он и то, что микроскопические, невидимые глазу частицы сажи проникают под кожу и находятся там много дней, а рак мошонки обычно возникает на месте характерной для этой профессии ссадины, которую трубочисты называют печной мозолью. Обдумав все эти наблюдения, Потт заподозрил, что именно частицы сажи, попав под кожу, становятся причиной рака мошонки.

Его выводы шли в русле работ врача из Падуи, Бернардино Рамаццини. В 1713 году Рамаццини опубликовал монументальный труд *«De Morbis Articulum Diatriba»* — «О болезнях ремесленников», — в котором описал десятки заболеваний, сопряженных с тем или иным родом занятий. Рамаццини назвал такие болезни *morbis articum* — болезни искусственного происхождения. Потт заявил, что вызываемый сажей [18] рак тоже принадлежит к числу *morbis articum* — причем в этом случае достоверно известно, какой именно фактор является причиной болезни. Словарю Потта недоставало нужного термина, однако, по сути, он открыл канцероген.

Работа Потта предоставляла возможность сделать далеко идущие выводы. Если рак мошонки вызывается сажей, а не каким-то мистическим Галеновым гумором, то это подтверждает истинность и непреложность по крайней мере двух фактов. Первое: в основе рака лежит не дисбаланс телесных соков организма, а внешние факторы — теория столь радикальная по тем временам, что даже сам Потт не решался в нее поверить. «Таким образом, по совокупности обстоятельств этот рак (на первых порах) совсем не то, что рак у людей преклонного возраста, телесные соки которых с течением лет наливаются желчью», — писал он, смущенно отдавая Галену дань почтения, хотя и опровергая своей работой теорию мэтра.

И второе: если причиной рака и впрямь является внешнее воздействие, то, значит, в принципе рака можно избежать. Для этого вовсе не требуется выпускать соки из организма. Поскольку болезнь вызвана человеком, то и решение может прийти из его же рук. Уберите канцероген — и рака тоже станет меньше.

Однако простейшее решение — убрать канцероген — оказалось труднодостижимым. Англия восемнадцатого века была страной фабрик, угля и каминных труб, а заодно и страной детского труда. Трубы и фабрики обслуживались трубочистами. Хотя для детей это занятие и было относительно редким — в 1851 году в Британии насчитывалось примерно тысяча сто трубочистов младше пятнадцати лет, — но все же оно стало эмблемой экономики, покоящейся на детском труде. Четырех- и пятилетние сироты отдавались из работных домов в ученичество старшим трубочистам. («Мне нужен ученик, и я готов его взять», — говорит мистер Гэмфилд, мрачный и зловещий трубочист из диккенсовского «Оливера Твиста». По чистой удаче Оливер избежал этой участи — его не продали Гэмфилду, уморившему двух предыдущих учеников: оба задохнулись в трубах.)

---

[18] Смесь химических веществ, в которой впоследствии было выявлено несколько разных канцерогенов.

Однако политические ветра менялись. К концу восемнадцатого века постыдное и бедственное состояние лондонских трубочистов выставили на всеобщее обозрение, и социальные реформаторы Англии вознамерились создать законы, регулирующие это ремесло. В 1788 году парламент принял Закон о трубочистах, запрещающий мастерам нанимать детей младше восьми лет (дети старше восьми лет могли идти в ученичество). В 1834 году этот возраст подняли до четырнадцати лет, а в 1840 году — до шестнадцати. В 1875 году использование малолетних трубочистов было запрещено окончательно, и полиция бдительно отлавливала нарушителей. Потт до этих перемен не дожил — умер от воспаления легких в 1788 году, — но в последующие десятилетия эпидемия рака мошонки среди трубочистов сошла на нет.

Если сажа вызывала рак, значит ли это, что по всему миру насчитывалось еще немало таких вот «предотвратимых» онкологических заболеваний?

В 1761 году, более чем за десять лет до того как Потт опубликовал свои исследования о раке, вызываемом сажей, лондонский аптекарь Джон Хилл, ученый-самоучка, утверждал, что обнаружил канцероген в другой, с виду совершенно безвредной субстанции. В памфлете, озаглавленном «Предостережение о неумеренном потреблении нюхательного табака», Хилл писал, что табак — как нюхательный, так и жевательный — способен вызывать рак носа, губ, ротовой полости и горла.

Доказательства Хилла были не слабее и не убедительнее, чем у Потта. Он тоже провел мысленную связь между привычкой (употреблять табак), действующим веществом (табаком) и конкретной разновидностью рака. Его преступная субстанция, которую зачастую не только нюхали или жевали, но и курили, внешне чем-то напоминала сажу. Однако Хилл — самопровозглашенный «ботаник, аптекарь, поэт, актер или еще кто угодно» — слыл придворным шутом британской медицины, выскочкой и дилетантом, наполовину школяром, наполовину фигляром. Если монография Потта о вызываемом сажей раке с почтением передавалась из рук в руки в медицинских кругах Англии, повсеместно вызывая восхищение и хвалу, то более ранний памфлет Хилла, написанный красочным и образным языком и изданный без авторитетной медицинской поддержки, считался дурацкой выходкой.

Тем временем в Англии табак превратился в национальное пристрастие. В пабах, курильнях и кофейнях — в «тесных, дымных и жарких дурманящих покоях» — люди в париках, чулках и кружевных воротниках денно и нощно сходились, чтобы выдувать дым из трубок и сигар или нюхать табак из разукрашенных табакерок. Выгоды, которые сулило это пристрастие, не ускользнули от внимания Короны и колоний. Далеко по другую сторону Атлантики, там, где впервые открыли это растение и где условия для его выращивания идеальны, с каждым десятилетием производство табака росло в геометрической прогрессии. В начале восемнадцатого века штат Виргиния каждый год производил тысячи тонн табака. В Англии за период с 1700 по 1770 год импорт табака вырос с тридцати восьми миллионов до более ста миллионов фунтов в год.

Небольшое нововведение — листок прозрачной легковоспламеняющейся бумаги — еще больше увеличило потребление табака. Согласно легенде, в 1855 году, во время Крымской войны, один турецкий солдат, оставшись без глиняной трубки, завернул табак в бумагу, чтобы не сидеть без курева. Скорее всего это апокриф, тем более что идея заворачивать табак в бумагу не нова: папиросы, или папелито, прикочевали в Турцию через Италию, Испанию и Бразилию. Война согнала на узком, выжженном полуострове солдат с трех континентов, так что любые обычаи и повадки поневоле разлетались по окопам, точно вирусы. К концу 1885 года английские, русские и французские солдаты дружно курили пайковый табак, закручивая его в бумагу. Вернувшись же с войны, эти солдаты принесли вместе с собой, каждый на свою родину, и новую привычку — опять-таки как какой-нибудь вирус.

Сравнение с инфекцией особенно уместно, поскольку курение сигарет распространилось по этим странам молниеноснее чумы, а затем и шагнуло через Атлантику

в Америку. В 1870 году употребление табака на душу населения в Америке было меньше одной сигареты в год. Всего лишь тридцать лет спустя американцы ежегодно выкуривали три с половиной миллиарда сигарет и шесть миллиардов сигар. В 1953 году среднее ежегодное потребление табака достигло трех с половиной тысяч штук на человека. В среднем взрослый американец выкуривал каждый день десять сигарет, англичанин — двенадцать, а шотландец — почти двадцать.

Сигареты не только распространялись, как вирусы, они еще и мутировали с такой же скоростью, приспосабливаясь к различным социальным ситуациям. В советских ГУЛАГах они стали неофициальной валютой; среди английских суфражисток — символом мятежа; среди американских обывателей — признаком настоящего мужчины; среди разочарованных юнцов — эмблемой раскола между поколениями. За бурный век от 1850 до 1950 года мир претерпел конфликт, распад связей в обществе и утрату ориентиров. Сигарета предлагала решение всех проблем: товарищество, чувство принадлежности и утешение знакомой привычкой. Если рак можно назвать квинтэссенцией современности, то такова же и его основная предотвратимая причина: табак.

Именно такое стремительное, точно моровое поветрие, распространение табака и сделало его вред практически невидимым. Как и обычная зоркость, наша интуитивная зоркость, способность разбираться в статистических взаимоотношениях, лучше всего работает на контрастах. Если сопоставить одно редкое событие с другим редким событием, связь между ними сразу бросается в глаза. Потт, например, обнаружил взаимосвязь между раком мошонки и трубочистами потому, что и трубочисты (профессия) и рак мошонки (заболевание) были достаточно редкими. Их совпадение стало отчетливо заметно, точно черное пятно лунного затмения, — два необычных события, идеально перекрывших друг друга.

Однако по мере того, как потребление сигарет перерастало в национальную зависимость, становилось все труднее разглядеть связь табака с раком. К началу двадцатого столетия сигареты курили четверо из пяти — а в некоторых краях и девять из десяти — мужчин. Женщины отстали от них не так уж надолго. Когда фактор риска в популяции делается слишком высок, то он парадоксальным образом исчезает из поля зрения, растворяется в белом шуме фона. Как сформулировал оксфордский эпидемиолог Ричард Пето: «К началу 1940-х годов задаваться вопросом о связи между табаком и раком было все равно, что спрашивать, как рак связан с сидением». Если курили почти все мужчины, а рак развивался только у некоторых, то статистическую связь между ними выделить было невозможно.

Даже хирурги, чаще остальных сталкивавшиеся с раком легких, не усматривали никакой связи с табакокурением. Когда в 1920-х годах у Эвартса Грэхема, знаменитого сент-луисского хирурга, первым научившегося проводить пневмонэктомии (удаление пораженных опухолью легких), спросили, повышает ли курение табака частоту рака легких, он пренебрежительно ответил: «Не больше, чем ношение капроновых чулок».

Таким образом, табак, как и капрон, скрылся из поля зрения профилактической медицины. Никто и не думал, что сигареты вредны для здоровья, и они с головокружительной скоростью захватывали Западное полушарие. К тому времени как табак снова показался на медицинских горизонтах в качестве переносчика одного из самых смертоносных канцерогенов, было слишком поздно. Эпидемия рака легких уже набрала силу, а мир вступил в эпоху, названную историком Аланом Брандтом «эрой сигарет».

Капроновые чулки императора

Способна ли эпидемиология сама по себе, лишь чистой логикой, выявить причинно-следственные связи — вопрос спорный. Но ровно то же можно сказать и о лабораторных экспериментах на животных.

Ричард Долл

Ранней зимой 1947 года статистики британского министерства здравоохранения забили тревогу, заявив, что в Великобритании медленно разгорается неожиданная «эпидемия»: за последние двадцать лет смертность от рака легких выросла практически в пятнадцать раз. Заместитель министра решил, что это «проблема, требующая рассмотрения». Резолюция, хотя и служила типичным примером английской сдержанности и склонности к преуменьшению, вызвала ответную реакцию. В разгар холодной зимы, в феврале 1947 года, министерство предложило Медицинскому исследовательскому совету организовать в пригороде Лондона конференцию специалистов для изучения причин необъяснимого увеличения случаев рака легких.

Конференция вылилась в безумную комедию. Один эксперт, заметив мимоходом, что в больших промышленных городах (где потребление сигарет было выше всего) уровень рака выше, чем в деревнях (где курили меньше), пришел к «единственному правдоподобному» выводу, что всему виной «задымление или загрязнение атмосферы». Другие винили грипп, туманы, недостаток солнечного света, рентгеновское излучение, дорожный гудрон, обычный холод, индустриальное загрязнение, бензиновые выхлопы — словом, все возможные для вдыхания разновидности токсинов, за исключением сигаретного дыма.

Ошарашенный этим многообразием вариантов, Медицинский совет поручил Остину Брэдфорду Хиллу, видному биостатистику, изобретшему в 1940-х годах рандомизированные испытания, разработать более систематическое исследование, чтобы выявить факторы риска для рака легких. Средства на исследования при этом выделили до смешного маленькие: 1 января 1948 года совет утвердил жалованье в шестьсот фунтов студенту, работающему на полставки, и выделил по триста пятьдесят фунтов для двух социальных работников и триста фунтов на непредвиденные расходы. Хилл нанял тридцатишестилетнего медицинского исследователя Ричарда Долла, который никогда еще не проводил исследования такого масштаба и значения.

По ту сторону Атлантики связь между курением и раком была заметна исключительно неофитам — зеленым интернам и стажерам, «несведущим» в хирургии и медицине, зато способным провести логическую связь интуитивно. Детом 1948 года Эрнст Виндер, студент-медик, проходивший практику в Нью-Йорке, столкнулся с незабываемым случаем сорокадвухлетнего мужчины, умершего от бронхогенной карциномы — рака воздушных путей легких. Пациент был курильщиком — и, как то случается при вскрытии большинства курильщиков, его тело пестрело следами хронического курения: покрытые смолой бронхи, черные от сажи легкие. Хирург, проводивший вскрытие, не обратил на все это никакого внимания. Связь между курением и причиной смерти напрочь ускользала от него, как и от большинства хирургов. Однако Виндер, никогда не видавший ничего подобного, мгновенно представил, как в этих прокопченных легких возникает рак. Связь бросилась ему в глаза.

Виндер вернулся в Сент-Луис, где учился в медицинском институте, и подал заявку на средства для изучения связи между курением и раком легких. Ему тут же ответили, что подобного рода усилия наверняка окажутся «тщетными». Тогда он написал министру здравоохранения США, цитируя предшествующие работы, в которых выдвигались гипотезы о такой связи, однако в ответ получил проповедь о том, что доказать ничего не удастся. «Такую же корреляцию можно провести и с питьем молока… Опросы пациентов не принесут никаких удовлетворительных результатов… А раз ничего не докажешь, нет никаких причин проводить экспериментальную работу в этом направлении».

Не обретя поддержки у министра здравоохранения, Виндер подыскал себе неожиданного, но влиятельного наставника в Сент-Луисе — Эвартса Грэхема, прославившегося фразой о капроновых чулках. Грэхем тоже не верил в связь между курением и раком легких. Великий хирург-пульмонолог, каждую неделю оперировавший дюжины больных с раком легких, он практически не появлялся на людях без сигареты в

зубах, однако согласился помочь Виндеру в исследованиях — отчасти из желания убедительно опровергнуть наличие такой связи и закрыть вопрос раз и навсегда. Кроме того, Грэхем считал, что испытания продемонстрируют Виндеру сложности и нюансы планирования медицинских исследований и помогут ему в следующем раунде испытаний выявить подлинный фактор риска для рака легких.

Испытания Виндера и Грэхема придерживались самой простой методики. Группу раковых больных и группу пациентов, больных чем-то еще, а не раком, опрашивали о месте курения в их жизни. Потом подсчитывался процент курильщиков в обеих группах и проводилось сравнение — будет ли этот процент больше в раковой группе, чем во второй? Такая схема (названная «исследование методом случай-контроль») считалась методологической новинкой, однако самому испытанию никто особого значения не придавал. Когда Виндер представил предварительные результаты на конференции по биологии легких в Мемфисе, из аудитории не последовало ни единого вопроса — большинство слушателей либо спали, либо вообще не интересовались этой темой. Зато следующий за Виндером доклад о малоизвестном заболевании овец под названием «легочный аденоматоз» вызвал оживленные получасовые дебаты.

Подобно Виндеру и Грэхему в Сент-Луисе, Долл и Хилл в Лондоне не пробудили своими исследованиями интереса в научных кругах. Отдел статистики, где работал Хилл, находился в высоком кирпичном доме в лондонском районе Блумсбери. Тяжеловесные арифмометры «Брунсвиг», предшественники современных компьютеров, щелкали и гудели, отбивая череду ударов всякий раз, как проводилась операция деления. На семинары по статистике валили эпидемиологи со всей Европы, Америки и Австралии. По соседству, на здании Лондонской школы тропической медицины, красовались золоченые таблички о фундаментальных открытиях эпидемиологии девятнадцатого века — малярийном комаре как переносчике малярии и песчаной мухе как переносчике черной лихорадки.

Однако многие эпидемиологи свято считали, что такие вот взаимосвязи «причина — результат» можно установить лишь для инфекционных заболеваний, когда известны патоген и переносчик (вектор) болезни — малярийный комар для малярии, муха цеце для сонной болезни. Хронические же неинфекционные заболевания вроде рака или диабета слишком сложны и разнообразны, а потому нельзя ассоциировать их с одиночными векторами или причинами, не говоря уже о «предотвратимых» причинах. Полным вздором считалось мнение о том, что такое хроническое заболевание, как рак легких, имеет своеобразного «переносчика», которого можно выявить и включить в трофеи эпидемиологии.

В этой напряженной, наэлектризованной атмосфере Хилл с Доллом очертя голову взялись за работу. Из них вышла странная пара: Долл, младший, бесстрастный, холодный и неукоснительно соблюдающий все формальности, и Хилл, старший по возрасту, веселый и эксцентричный — истинный англичанин и его проказливый напарник. Экономика еще не восстановилась после Второй мировой войны, государственная казна стояла на краю кризиса. Когда из-за дополнительных налогов цены на сигареты взлетели до шиллинга, были выпущены специальные табачные жетоны для тех, кто считал себя заядлым курильщиком. Посреди долгого рабочего дня Долл, и сам заядлый курильщик, время от времени выскакивал на улицу, устраивая короткий перекур.

Исследования Долла с Хиллом начинались как упражнение по методологии. В двадцати больницах Лондона и пригородов были набраны пациенты с раком легких («случаи») и пациенты, попавшие туда с иными болезнями («контроли»). Социальные работники провели опрос каждого из них. Поскольку Долл сомневался, что истинным виновником окажется табак, то сетка вопросов была раскинута широко. В анкету входили вопросы, нет ли по соседству с жильем пациента газового завода, часто ли пациенты едят жареную рыбу, любят ли жареный бекон, сосиски и ветчину. Посреди этого вороха вопросов Долл спрятал малозначительный пунктик и о курении.

К маю 1946 года из больниц пришло сто пятьдесят шесть заполненных анкет. И по мере

того как Долл с Хиллом просеивали предварительную информацию, из груды фактов выявился один, неоспоримо связанный с раком легких: курение. Неделя за неделей исследователям поступали новые анкеты, статистическая связь крепла. Даже Долл, считавший, что причиной рака легких является гудрон на дорогах, не мог больше игнорировать свои же результаты и, встревожившись, бросил курить.

Тем временем в Сент-Луисе команда Виндера — Грэхема получила точно такие же результаты. Два исследования, выполненные на двух разных популяциях и двух разных континентах, сошлись на почти одинаковой оценке степени риска — лишнее доказательство силы связи между болезнью и ее причиной. Долл с Хиллом решили, что пора писать в журналы. В сентябре того же года их статья «Курение и карцинома легких» была опубликована в «Бритиш медикал джорнал». Виндер и Грэхем опубликовали свое исследование несколькими месяцами раньше в «Джорнал оф американ медикал ассоциэйшн».

Соблазнительно было бы предположить, что таким образом Долл, Хилл, Виндер и Грэхем без особых усилий доказали связь между курением и раком легких. Однако на самом-то деле они доказали нечто совершенно иное. Для того чтобы понять, в чем разница, давайте вернемся к методике проведения исследования методом случай-контроль.

В таких испытаниях риск оценивается задним числом, в случае Долла и Виндера — путем выяснения, курили ли пациенты с раком легких. Если использовать распространенную аналогию, то это все равно что после автоаварии опрашивать пострадавших, садились ли они за руль в нетрезвом виде. Результаты такого опроса, безусловно, сообщат о возможной связи между авариями и алкоголем. Однако они ровным счетом ничего не скажут пьяницам об их риске попасть в автокатастрофу. Риск тут оценивается словно бы в зеркале заднего обзора, задним числом, когда ничего уже нельзя изменить. В такого рода оценку легко закрадываются всевозможные неточности и погрешности. Что, если водители завышают (или занижают) свою степень опьянения? Или, возвращаясь к ситуации Долла и Хилла, что, если проводящие опрос социальные работники неосознанно делают упор на употребление табака в опросах пациентов с раком легких, а в опросах контрольной группы уделяют курению меньше внимания?

Хилл изобрел простейший метод борьбы с такими погрешностями: надо случайным образом распределить людей по двум группам, одну из них заставить курить, а во второй курение строго запретить — и потом, отслеживая судьбу испытуемых на протяжении ряда лет, посмотреть, будет ли частота заболевания раком легких выше в группе курильщиков, чем в группе некурящих. Хороший способ — но, разумеется, проведение подобного эксперимента на живых людях было бы грубейшим нарушением фундаментальных норм медицинской этики.

Признав невозможность такого эксперимента, пришлось остановиться на следующем варианте — на полусовершенном методе. Если оставить в стороне случайное распределение, основная проблема исследований Долла и Хилла состояла в том, что риск в них оценивался ретроспективно. Но что, если бы они могли отвести стрелки часов назад и запустить исследования до того, как у их пациентов развился рак? Может ли эпидемиолог наблюдать за недугом с самой первой минуты — подобно тому, как эмбриолог наблюдает за развитием яйцеклетки?

В начале 1940-х годов схожая идея овладела умом эксцентричного оксфордского генетика Эдмунда Форда. Убежденный последователь теории Дарвина, он тем не менее сознавал, что у нее существует важное ограничение: эволюционный прогресс удавалось продемонстрировать лишь на примере ископаемых окаменелостей, а не на популяции живых существ. Проблема с окаменелостями именно в том, что они окаменели — застыли во времени. Существование трех окаменелостей A, B и C, представляющих три разные и последовательные стадии эволюции, может наводить на мысль, что A породило B, а B

породило С. Но это доказательство ретроспективное, а не прямое. Существование этих трех эволюционных стадий позволяет выдвинуть гипотезу, что одно произошло из другого, но не позволяет ничего доказать точно.

Единственный формальный метод доказательства, что популяция со временем претерпевает четко выраженные генетические изменения, состоит в том, чтобы отловить, запечатлеть это изменение в реальном мире и в реальном времени — перспективно. Фордом все сильнее овладевала идея придумать какой-либо перспективный эксперимент и пронаблюдать дарвиновскую теорию в действии. Для этого он уговорил группу оксфордских студентов отправиться в окрестные болота на ловлю мотыльков. Пойманных мотыльков помечали специальными чернилами и отпускали на волю. Год за годом студенты Форда возвращались на болота, снова отлавливая мотыльков и сравнивая тех, что были помечены прежде, с новыми поколениями их потомков — то есть, в сущности, вели «перепись» местной популяции мотыльков. Каждый год они изучали и тщательно отмечали все, даже самые незначительные изменения в размере, форме и цвете пойманных бабочек. Отслеживая эти перемены на протяжении десяти лет, Форд выявил эволюцию в действии. Он документировал постепенные изменения цвета чешуек у мотыльков (а соответственно изменения в генах), флуктуации в пределах одной популяции и признаки естественного отбора, обусловленного хищниками, — словом, целый макрокосм в пределах одного болота[19].

Долл и Хилл следили за этим проектом с величайшим интересом. Зимой 1951 года Хиллу пришла в голову идея создать такие же группы — причем, как часто бывает с великими научными идеями, пришла она к нему в ванне. Предположим, большую группу людей можно пометить воображаемыми чернилами, как Форд метил бабочек, а потом на протяжении многих лет отслеживать судьбу помеченных. Если курение и впрямь создает предрасположенность к раку — точно так же как яркая расцветка крылышек создает предрасположенность к тому, чтобы мотылек был в первую очередь съеден хищником, — то курильщики будут заболевать раком легких чаще, чем некурящие. Таким образом, проследив дальнейшую судьбу этих групп и вглядевшись в естественный ход патологии, эпидемиолог сможет точно рассчитать относительный риск рака легких для курящих и некурящих.

Но как набрать достаточно большую группу? Помог случай. При национализации системы здравоохранения в Британии был создан центральный реестр всех врачей — в список входило более шестидесяти тысяч имен. Всякий раз, как кто-либо из числящихся в этом архиве умирал, в реестр заносилось уведомление, зачастую с подробным описанием причин смерти. То есть, как выразился Ричард Пето, ученик и соавтор Долла, получилась «чудесная лаборатория» для группового исследования. Долл с Хиллом 31 октября 1951 года разослали пятидесяти девяти тысячам врачей краткую анкету, где респондентов спрашивали, курят ли они, а если да, то сколько именно. Ответ на эти вопросы занимал не более пяти минут.

Откликнулось поразительное количество народа — сорок одна тысяча двадцать четыре человека. В Лондоне Долл и Хилл создали список всех ответивших, поделив их на две группы: курящие и некурящие. Каждый раз, как в реестр заносили сведения о смерти, исследователи делали запрос о ее причинах. Сведения о смерти от рака легких заносили в сводную таблицу курильщиков и некурящих. Доллу с Хиллом теперь оставалось лишь наблюдать действие рака в реальном времени.

За двадцать девять месяцев между октябрем 1951 года и мартом 1954 года из изначальной группы Долла и Хилла скончалось семьсот восемьдесят девять человек. Тридцать шесть смертей пришлось на долю рака легких. Когда исследователи подсчитали, сколько из этих смертей случилось в группе курильщиков, а сколько в группе некурящих,

---

[19] Генри Б. Д. Кеттлвелл, студент Форда, использовал эту методику для доказательства того, что темные мотыльки, менее заметные на коре деревьев в районах с загрязненным воздухом, реже становятся добычей насекомоядных птиц. Таким образом он продемонстрировал действие «естественного отбора».

взаимосвязь бросилась им в глаза. Все тридцать шесть смертей оказались в таблице курильщиков. Разница между двумя группами была столь значительна, что для ее оценки Доллу с Хиллом не понадобилось привлекать сложные статистические методы. Исследование причин рака легких, в котором планировались самые тщательнейшие статистические выкладки, по сути, не потребовало простейшей арифметики. Все было понятно и так.

Тать в ночи

И кстати (мой рак), это плоскоклеточный рак, судя по всему, такой же, как у прочих курильщиков. Вряд ли можно выдвинуть веские аргументы против того, что недуг связан с курением. В конце концов я курил на протяжении пятидесяти лет, пока не бросил.

Эвартс Грэхем в письме к Эрнсту Виндеру, 1957 г.

Мы верим, что наши товары не приносят вреда здоровью. Мы всегда тесно сотрудничали и будем сотрудничать со всеми, кто ставит себе целью безопасность и здоровье населения.

«Открытое обращение к курильщикам», выпущенное табачной промышленностью, 1954 г.

Ричард Долл и Брэдфорд Хилл опубликовали свое проспективное исследование рака легких в 1956 году, когда доля курильщиков среди взрослого населения Америки достигла сорока пяти процентов. Для эпидемиологии рака это десятилетие стало эпохальным. Войны всегда стимулируют две промышленности — оружейную и табачную, так и обе мировые войны подстегнули и без того развитую табачную индустрию. К середине 1940-х годов продажи сигарет выросли неимоверно и продолжали расти в 1950-е годы. События 1864 года повторялись в поистине гигантских масштабах: возвращаясь с войны, солдаты, не мыслящие себя без курева, привлекали еще больше общественного внимания к этой привычке.

Для сохранения стремительного роста потребления табачной продукции в послевоенные годы сигаретная индустрия вкладывала десятки и сотни миллионов долларов в рекламу. В прошлом реклама преобразила табачную промышленность, а теперь табачная промышленность преобразила рекламу. Самым поразительным нововведением этой эпохи стало обращение реклам конкретных сигарет к конкретным узким группам потребителей. В прошлом сигареты рекламировались для всех курильщиков сразу. Однако в начале 1950-х годов рекламные кампании, как и сорта сигарет, стали разрабатываться с учетом строго определенных целевых аудиторий: служащие, рабочие, домохозяйки, женщины, иммигранты, афроамериканцы и — предвосхищая удар — даже медицинские работники. «Врачи курят „Кэмел“», — напоминала одна из реклам, тем самым как бы заверяя: уж если курят медики, это совершенно не вредно. Медицинские журналы пестрели рекламой табачной продукции. В начале 1950-х годов на ежегодных конференциях Американской медицинской ассоциации врачи выстраивались в очереди к киоскам с бесплатными сигаретами. В 1955 году, когда компания «Филип Моррис» представила «Ковбоя Мальборо», и по сей день остающегося самым популярным образом курильщика, продажи этой марки за восемь месяцев взлетели на пять тысяч процентов. Сигареты «Мальборо» сулили почти эротический сплав табака и подлинной мужественности в одной соблазнительной упаковке: «Полнокровный вкус настоящего табака. Гладкий фильтр совершенно не чувствуется во рту — действует, но не мешает». К началу 1960-х годов валовая ежегодная продажа сигарет в США достигла почти пяти миллиардов долларов. В среднем американцы потребляли почти по четыре тысячи сигарет в год или по одиннадцать в день — по сигарете на каждый час бодрствования.

* * *

В середине 1950-х годов общественные организации здравоохранения, как правило, не интересовались связью между курением и раком, продемонстрированной в работах Долла и Хилла, и уж тем более не восприняли эти исследования как часть антираковой программы. Табачная промышленность этим исследованиям отнюдь не обрадовалась. Тревожась, что все крепнущая ассоциация между смолой, табаком и раком рано или поздно отпугнет потребителей, производители сигарет начали контрнаступление, активно пропагандируя выгоды сигаретных фильтров как гарантии безопасности. Канонический ковбой Мальборо с его супермужским набором лассо и татуировок призван был всячески подчеркивать и доносить до общественности ту мысль, что в курении сигарет с фильтром нет ни капли женственности и изнеженности.

За три года до выхода в свет исследования Долла, 28 декабря 1953 года, главы нескольких табачных компаний собрались в нью-йоркском отеле «Плаза» для выработки программы совместных действий. На горизонте маячила дурная слава. Чтобы противостоять наступлению науки, требовалась не менее могучая встречная атака.

Ключевое место в этой атаке заняло объявление, озаглавленное «Откровенное обращение», которое в 1954 году одновременно появилось в четырехстах различных изданиях. Открытое письмо от производителей сигарет к покупателям должно было развеять все страхи, а также слухи о возможной связи между раком легких и табаком. Состояло оно примерно из шестисот слов, переписывающих и искажающих историю исследований о табаке и раке.

«Откровенное обращение» откровений не содержало, а ложь начиналась с первых же строчек: «Недавние отчеты об экспериментах на мышах преподнесли широким слоям общественности теорию, будто бы курение каким-то образом связано с раком легких». По сути, ничто не могло быть дальше от правды. Самыми губительными для табачной промышленности «недавними экспериментами» (и уж безусловно, получившими самую широкую огласку) стали ретроспективные исследования Долла — Хилла и Виндера — Грэхема, причем и те, и другие не на мышах, а на людях. Таким образом, представляя науку темной и непонятной сферой, эти вступительные строчки выставляли и научные результаты такими же невнятными и невразумительными. Эмоциональная отстраненность усиливалась за счет отстраненности эволюционной: кого волнует рак легких у мышей? Эпическая ирония этого заявления в полной мере стала ясна десятилетие спустя, когда, столкнувшись со все возрастающим количеством исследований на людях, табачное лобби стало требовать убедительных доказательств того, что табачный дым вызывает рак легких у мышей.

Искажение фактов было лишь первой линией обороны. Более ловкой формой манипуляции стала попытка сыграть на свойственных науке сомнениях в собственных результатах: «Статистика, силящаяся провести связь между курением и болезнью, с таким же успехом могла бы проделать это на примере любого другого аспекта современной жизни. Многие ученые всерьез сомневаются в достоверности такой статистики». Наполовину открыв, а наполовину утаив существовавшее среди ученых расхождение во взглядах, «Откровенное обращение» ловко исполнило танец семи покрывал. В чем же на самом деле «всерьез сомневались» многие ученые и какая связь между раком легких и «другими аспектами современной жизни» — было оставлено воображению публики.

Затуманивания фактов и подчеркивания сомнений — классического сочетания дыма и зеркал — с лихвой хватило бы для ординарной кампании. Однако финальный аккорд «обращения» оказался непревзойден в своей гениальности. Вместо того чтобы препятствовать дальнейшим исследованиям связи табака и рака, табачные компании, наоборот, призывали продолжить эксперименты: «Мы предлагаем помощь и поддержку научным исследованиям любых связей здоровья и потребления табака… в дополнение к тем, что уже проводятся индивидуальными компаниями». Подтекст сюда вкладывался такой: раз требуются дополнительные исследования, значит, еще остаются сомнения и ничего толком не ясно. Пусть широкая общественность останется при своих зависимостях, а ученые при

своих.

Для того чтобы эта стратегия начала приносить плоды, табачное лобби сформировало исследовательский комитет, получивший название Исследовательский комитет табачной промышленности (ИКТП). Ему предстояло исполнять роль посредника между все более враждебными академическими кругами, все более критикуемой табачной промышленностью и все более запутывающейся публикой. В январе 1954 года после продолжительных поисков ИКТП объявил, что наконец выбрал директора, причем — как не уставали напоминать публике — из самых недр научного мира. Выбор, какой бы иронией это ни показалось, пал на Кларенса Кука Литтла, честолюбивого бунтаря, некогда поставленного ласкеритами на место президента Американского общества по контролю раковых заболеваний (АОКРЗ).

Кларенс Кук Литтл, привлеченный в 1954 году табачными лоббистами, идеально подходил под все их специфические требования. Категоричный, настойчивый и громогласный, Литтл, генетик по образованию, основал в городке Бар-Харбор штата Мэн крупную исследовательскую лабораторию, выращивавшую чистые популяции мышей для медицинских экспериментов. Литтл ратовал за чистоту экспериментов и генетику, ревностно поддерживая теорию, будто бы все болезни, включая рак, передаются по наследству и, как своего рода этническая чистка, рано или поздно унесут всех, кто имеет к ним предрасположенность, тем самым оставив популяцию генетически совершенных людей, устойчивых ко всем болезням. Это мнение — своего рода «евгеника для чайников» — ровно с той же легкостью прикладывалось и к раку легких, который Литтл считал результатом генетических отклонений. Курение, утверждал Литтл, просто-напросто проявляет врожденные отклонения, заставляя спящее в человеческом организме семя зла развернуться во всю мощь. Получалось, что винить сигареты за рак легких — все равно что винить зонтик за то, что идет дождь. Исследовательский комитет табачной промышленности и все табачное лобби с жаром распахнули объятия столь удачной для них точке зрения. Долл с Хиллом и Виндер с Грэхемом продемонстрировали несомненную корреляцию курения и рака легких. Однако Литтл утверждал, что корреляция не является причинно-следственной связью. В редакторской заметке, написанной для журнала «Кансер рисерч» в 1956 году, Литтл говорил, что если табачную промышленность обвиняют в научной нечестности, то антитабачных активистов впору обвинять в научном лицемерии. Почему уважаемые ученые приняли курение и рак легких — два случайно совпавших факта — за причину и следствие?

Грэхем, знавший Литтла еще по прежним временам в АОКРЗ, пришел в ярость. В ядовитом ответном письме в редакцию он возмущался: «Причинно-следственная связь между постоянным курением и раком легких куда сильнее, чем эффективность вакцинации от оспы, которая и доказана-то чисто статистически».

Грэхема, как и многих его коллег-эпидемиологов, доводила до белого каления придирчивость, с какой общество относилось к слову «причина». Этот термин, считал он, вышел за рамки первоначальной сферы употребления и приобрел оттенок «ответственности за что-то». В 1884 году микробиолог Роберт Кох постулировал, что тот или иной фактор может считаться причиной заболевания, если удовлетворяет по крайней мере трем условиям: присутствует в заболевшем животном, может быть выделен из заболевшего животного и способен передавать болезнь при введении вторичному хозяину. Однако постулаты Коха возникли в ходе изучения инфекционных болезней и соответственно инфекционных агентов — их нельзя было применять к другим болезням бездумно и в лоб. Например, в случае рака легких глупо было предполагать, что канцероген можно выделить из пораженного раком легкого спустя многие месяцы или даже годы после первоначального воздействия. А опыты по переносу этой болезни, проведенные на мышах, были чреваты точно таким же разочарованием. Как сказал Брэдфорд Хилл: «Можно поместить мышь или любое другое лабораторное животное в такую атмосферу табачного дыма, что они, как несчастный старик из сказки, не смогут ни спать, ни есть, ни размножаться. У них разовьется или не разовьется рак. Ну и что?»

И в самом деле — что же дальше? Вместе с Виндером и другими сотрудниками Грэхем подвергал мышей ядовитой «атмосфере табачного дыма» — максимально возможному подобию курения, потому что вряд ли удалось бы научить мышей курить. Проводя такой эксперимент в своей лаборатории в Сент-Луисе, Грэхем изобрел специальную «курительную машину» — приспособление, которое целый день выдувало дым, эквивалентный сотне сигарет (для опыта были выбраны «Лаки Страйк»). Дым, пройдя через целый ряд специальных камер, давал в осадке черную смолу. Регулярно нанося эту смолу на кожу мышей, Грэхем и Виндер обнаружили, что могут добиться образования опухолей на спинах подопытных животных. Подобные исследования порождали лишь новые и новые противоречия. Журнал «Форбс» прославился тем, что выставил исследование на посмешище, спросив Грэхема: «Сколько людей выделяют из табака смолу и мажут ею спину?» Другие критики говорили, что если подвергнуть такой же перегонке апельсин, то, сконцентрировав его в миллион раз, можно утверждать, что исходный фрукт ядовит и его нельзя есть.

Эпидемиология, как старик из сказки Хилла, еле дышала в тисках жестких постулатов Коха. Классическая триада — ассоциация, выделение, перенос — тут никак не годилась. Профилактической медицине срочно требовалось собственное понимание термина «причина».

Брэдфорд Хилл, серый кардинал эпидемиологии, предложил выход из тупика, заявив, что для исследований хронических и комплексных заболеваний, например рака, традиционную концепцию причинно-следственной связи следует пересмотреть и расширить. Если рак легких не влезает в смирительную рубашку Коха, значит, рубашку следует ослабить. Хилл признавал, что эпидемиология не ладит с методологическим понятием причины, поскольку не является экспериментальной дисциплиной. Тем не менее взаимосвязь между раком легких и курением демонстрировала дополнительные качества. Хилл, выйдя за пределы старых догм, обозначил их следующим образом:

Сила : для курильщиков риск заболеть раком легких возрастает в пять или даже десять раз.

Постоянство: исследования Долла с Хиллом и Виндера с Грэхемом, проведенные на совершенно разных популяциях и разными способами, дают один и тот же результат.

Специфичность : табак связан именно с раком легких — то есть того органа, через который табачный дым попадает в организм.

«Биологический градиент»: чем большее количество табака человек выкуривает, тем выше риск заболеть раком легких.

Правдоподобность: механика связи между вдыхаемым канцерогеном и злокачественными изменениями легких вполне правдоподобна.

Последовательность и экспериментальные доказательства: эпидемиологические наблюдения и лабораторные исследования, как эксперимент Грэхема с нанесением смолы на спины мышам, не противоречат друг другу.

Сходное поведение в аналогичных обстоятельствах : курение коррелирует с раком легких, а также с раком губ, гортани, языка и пищевода.

Хилл выдвинул радикальное предложение: опираясь на совокупность этих девяти критериев, эпидемиологи могут делать логические выводы о наличии причинно-следственной связи. Ни один критерий из списка, взятый в отдельности, не доказывал существования этой связи, но мог в сочетании с остальными подкреплять (или оспаривать) гипотезу о наличии таковой. Для научного пуриста звучит сомнительно — попробуйте представить математика или физика, выбирающего из «меню» критерии и на таких основаниях делающего выводы о причинах и следствиях. Однако список Хилла помог придать эпидемиологическим исследованиям прагматическую ясность. Вместо бесконечных метафизических споров о точном определении термина «причина», Хилл сместил акценты на его практическое применение. Причина — это то, что служит причиной, заявил он. Выявить ее зачастую можно не на основании одного-единственного четко определяющего эксперимента, а как в детективе — на основании общей массы доказательств, нарастающего

количества мелких фактов.

В самый разгар этой напряженной и исторической реорганизации эпидемиологии, зимой 1957 года, Эвартс Грэхем внезапно заболел — как поначалу казалось, банальным гриппом. Грэхем, в полном расцвете сил, находился на вершине хирургической карьеры. Он революционизировал хирургию рака легких, объединив различные процедуры, разработанные в туберкулезных палатах девятнадцатого века; он рассмотрел табак как канцероген и исследовал механизмы появления раковых клеток. Вдобавок совместно с Виндером Грэхем доказал прочную эпидемиологическую связь между курением и раком легких.

Погубило его не что иное, как первоначальное неприятие той самой теории, которую он в конце концов доказал. «Грипп» упорно не желал проходить, и в январе 1957 года, Грэхем сделал в больнице Барнса серию анализов. На рентгене стала видна причина его недомогания: крупная глыба опухоли в верхней части бронхиол и сотни метастаз в обоих легких. Не разглашая имени пациента, Грэхем показал снимки коллеге-хирургу. Внимательно изучив их, коллега вынес вердикт: опухоль неоперабельна и безнадежна. «Это я», — тихо сообщил ему Грэхем.

Грэхем, состояние которого с каждой неделей значительно ухудшалось, 14 февраля 1957 года написал своему другу и соавтору, хирургу Элтону Окснеру: «Вы, вероятно, слышали, что недавно я сам стал пациентом больницы Барнса по поводу билатеральной бронхогенной карциномы, напавшей на меня, точно тать в ночи… Как вам известно, я бросил курить пять лет назад, но вся беда в том, что до того я курил пятьдесят лет».

Через две недели Грэхем во время бритья почувствовал головокружение, тошноту, сознание у него начало мутиться. Его снова отвезли в больницу Барнса, в палату, расположенную на несколько этажей выше его любимых операционных. Ему начали проводить курс химиотерапии азотистым ипритом, но без особого успеха. «Тать» разбойничал все пуще и пуще. Рак пышно разросся в легких, лимфатических узлах, надпочечниках, печени и мозге. Грэхем впал в кому и скончался у себя в палате 26 февраля 1957 года. Ему было семьдесят четыре года. Свое тело он завещал кафедре анатомии в качестве учебного пособия для студентов.

Зимой 1954 года, за три года до своей преждевременной смерти Грэхем Эвартс написал пророческое эссе для книги «Курение и рак». В конце эссе он задавался вопросом, возможно ли в будущем воспрепятствовать распространению табака в обществе. Медицине, считал он, не хватит сил ограничить потребление табака. Научные исследователи способны добыть данные про риски и бесконечно рассуждать о доказательствах, причинах и следствиях — но решать проблему следует политикам. «Упрямство политиков, — писал Грэхем, — заставляет прийти к выводу, что их самих ослепляют зависимости. Их глаза не видят и не хотят видеть потому, что политики не желают или не могут отказаться от курения. Все это наводит на вопрос… неужели радио и телевидению по-прежнему будет позволено рекламировать продукцию табачной промышленности? Не пора ли официальному стражу общественного здоровья, Министерству здравоохранения США, выступить по крайней мере с официальным предостережением?»

Официальное предостережение

Пришлось бы сильно напрячь воображение, чтобы предположить, что рак легких мог развиться… в результате заявленного Купером курения сигарет марки «Кэмел» вследствие его отклика на рекламу, размещенную в разных формах ответчиком.

Судебный вердикт по делу Купера, 1956 г.

Безусловно, живя в Америке во второй половине двадцатого века,

нужно быть глухим, слепым или умственно отсталым, чтобы не осознавать определенных рисков, подлинных или мнимых, проистекающих от табакокурения. Однако личный выбор курить… примерно тот же, что у водителя, который, напившись пива, врезается в телеграфный столб.

Открытое письмо представителей табачной промышленности, 1988 г.

Летом 1963 года, через семь лет после смерти Грэхема, в городок Ист-Оранж в штате Нью-Джерси приехали трое ученых с целью посетить лабораторию Оскара Ауэрбаха. Сдержанный и немногословный Ауэрбах, всемирно известный специалист по легочным заболеваниям, недавно завершил монументальное исследование по сравнению легких курильщиков и некурящих. Исследование базировалось на результатах тысячи пятисот двадцати двух вскрытий.

Статья Ауэрбаха с описанием найденных им дефектов стала вехой в истории понимания механизма канцерогенеза. Вместо того чтобы проводить исследования на полностью проявившемся раке, Ауэрбах попытался понять механизм его образования. Он начал не с рака, но с его предшествующего воплощения — со стадии предракового состояния. Исследователь обнаружил, что задолго до того, как рак проявится в легких курильщика во всю силу, они содержат многие слои предраковых изменений на различных стадиях — словно доисторическая шкала канцерогенеза. Изменения начинаются с бронхов. По мере того как дым проходит по дыхательным путям, внешние слои, подверженные воздействию максимальной концентрации смолы, начинают опухать и утолщаться. В этих утолщенных слоях Ауэрбах обнаружил следующую стадию озлокачествления: неравномерно разбросанные по ткани атипичные клетки с неровными или темными ядрами. У относительно небольшой (пока еще) доли пациентов такие атипичные клетки начинают проявлять характерные цитологические признаки рака — раздувшиеся аномальные ядра, бешеная скорость деления. На последней стадии скопления этих клеток прорывались сквозь тонкую выстилку базальных мембран и перерождались в откровенно инвазивную карциному. Рак, заключил Ауэрбах, развивается неторопливо. Он не бежит сломя голову, а подкрадывается к жертве медленной поступью.

Три явившихся к Ауэрбаху посетителя как раз и задались целью по возможности постичь природу этой вот медленной поступи. Уильям Кохран был выдающимся статистиком из Гарварда, Питер Хэмилл — врачом-пульмонологом из министерства здравоохранения, а Эммануил Фарбер[20] — патологом. Их визит в лабораторию Ауэрбаха ознаменовал начало долгой научной одиссеи. Кохран, Хэмилл и Фарбер входили в состав консультативной группы из десяти человек, созданной по распоряжению министра здравоохранения США. Хэмилл исполнял обязанности медицинского координатора группы. Необходимо было пересмотреть доказательства связи рака легких и курения, чтобы министр мог составить официальный доклад — то самое давно откладываемое «официальное предостережение», о котором ратовал Грэхем.

В 1961 году Американское онкологическое общество, Американская ассоциация сердечно-сосудистых заболеваний и Национальная туберкулезная ассоциация направили президенту Кеннеди совместное письмо с просьбой назначить государственную комиссию для расследования связи между курением и здоровьем. В письме рекомендовалось, чтобы эта комиссия искала «такое решение проблемы, которое как можно менее затронет свободу предпринимательства или благополучие отдельных личностей». Решению предстояло совместить несовместимое — быть одновременно агрессивным и примирительным: довести

[20] Однофамилец Сиднея Фарбера.

до сознания широкой общественности мысль о связи между курением и заболеваниями легких, сердца, а также раком, но в то же время не посягнуть на свободу табачной промышленности. Подозревая, что решить такую задачу будет непросто, Кеннеди, и без того не пользовавшийся большой популярностью на табачном Юге, быстренько перепоручил ее своему министру здравоохранения Лютеру Терри.

Мягкий, примиренческий, редко вступающий в споры Лютер Терри был родом из Алабамы и в детстве сам работал на сборе табака. С ранних лет завороженный перспективой изучать медицину, он окончил Тулейнский университет в 1953 году, после чего проходил интернатуру в Сент-Луисе, где в то время работал знаменитый Эвартс Грэхем. По окончании учебы Терри перешел в министерство здравоохранения, а затем в 1953 году — в Национальный институт здравоохранения. Его лаборатория в Клиническом центре соседствовала с больничными корпусами, где Зуброд, Фрей и Фрейрих вели войну с лейкемией. Таким образом, Терри провел детство на периферии табачной промышленности, а академическую жизнь — на периферии онкологии.

Назначение Кеннеди оставляло Терри три возможных варианта. Он мог тихо замять дело — и навлечь на себя гнев трех главных медицинских организаций страны. Мог выпустить одностороннее заявление о том, что табак представляет риск для здоровья — сознавая, что могучие политические силы дружно попытаются нейтрализовать этот доклад. В начале 1960-х годов министерство здравоохранения прозябало в неизвестности и не имело реальной силы, тогда как выращивающие табак южные штаты и компании, продающие табак, располагали огромной властью, деньгами и влиянием. Или же Терри мог использовать влияние науки и воспламенить в широких слоях общественности осознание связи между табаком и раком.

Сперва нерешительно, но потом все более настойчиво — недаром Кеннет Эндикотт, директор Национального института здравоохранения, назвал его «драконом поневоле» — Терри избрал третий путь. Следуя стратегии, которая на первый взгляд казалась почти реакционной, он объявил, что учредит консультативную группу для сбора воедино всех доказательств о связи между курением и раком легких. Терри знал, что в научном смысле отчет выйдет избыточным: со времени исследований Долла и Виндера прошло почти пятнадцать лет, так что десятки других работ удостоверили, подтвердили и переподтвердили их данные. В медицинских кругах мысль о связи между курением и раком легких была настолько не нова, что большинство исследователей начали фокусироваться на вторичном курении как факторе риска рака. Однако «пересмотр» всех этих доказательств консультативной группой должен был оживить и усилить их. Терри совершенно сознательно задумал провести образцово-демонстративное испытание, чтобы снова привлечь внимание публики к трагедии табакокурения.

В состав группы вошли десять человек. Чарльз Ле Мейстр из Техасского университета стал представителем легочной физиологии. Стэнхоуп Бейн-Джонс, самый старший член комитета, белобородый бактериолог, курировал несколько прошлых подобных комитетов при Национальном институте онкологии. Луис Физер, химик из Гарварда, был специалистом по химическим канцерогенам. Патолог Джейкоб Ферт из Колумбийского университета занимался онкологической генетикой, врач-клиницист Джон Хикэм питал особый интерес к физиологии легких и сердца. Также в комитет вошли Уолтер Бурдетт, хирург из Юты, Леонард Шуман, известный и уважаемый эпидемиолог, фармаколог Морис Сивирс, гарвардский статистик Уильям Кохран и Эммануил Фарбер, патолог, специализирующийся на пролиферации клеток.

За тринадцать месяцев группа девять раз собиралась на заседания в скудно обставленном, залитом неоновым светом кабинете в Национальной медицинской библиотеке, бетонном здании на территории НИО. В пепельницах на столах громоздились груды окурков. Совершенно случайно в группе оказалось пятеро курильщиков и пятеро некурящих, причем зависимость курильщиков не поколебало даже осознание канцерогенности табачного дыма. Члены комитета посетили десятки лабораторий. Данные,

мнения, доказательства и факты собирались из шести тысяч статей, тысячи двухсот журналов, у ста пятидесяти пяти биологов, химиков, медиков, математиков и эпидемиологов. В целом испытания, пересмотренные для написания отчета, включали в себя свыше миллиона человек — мало какие эпидемиологические отчеты за всю историю могли похвастать такой большой выборкой.

Каждый член группы помог разобраться с каким-нибудь новым уровнем этой уникальной головоломки. Точный и методичный Кохран изобрел новый математический подход к оценке испытаний. Вместо того чтобы выбрать одно конкретное исследование и делать выводы на основании его результатов, Кохран предложил оценивать относительный риск как составное число на основе всех испытаний в целом. В будущем этот метод, названный «метаанализ», оказал огромное влияние на эпидемиологию. Физер, блестящий химик-органик, написал ряд монографий о химическом составе табачного дыма, которые до сих пор остаются одними из самых авторитетных текстов на эту тему. Доказательства для отчета черпались из результатов экспериментов на животных, из материалов вскрытий, из тридцати шести клинических испытаний и, наконец, из семи независимых перспективных испытаний.

Кусочек за кусочком мозаика складывалась в последовательную и непротиворечивую картину. Консультативная группа установила, что связь между курением и раком легких является одной из самых устойчивых и сильных закономерностей в истории эпидемиологии рака — на удивление ярко выраженной, одинаковой в разных популяциях, постоянной во времени и непреложно воспроизводимой в испытаниях. Опыты на животных, демонстрирующие причинно-следственную связь между курением и раком легких, были в лучшем случае неубедительны. Однако тут не требовалось никаких опытов — по крайней мере опытов в традиционном смысле слова.

«Слово „причина“, — гласил отчет, опираясь на предыдущие труды Хилла, — способно передать убежденность в сильной и эффективной взаимосвязи между тем или иным воздействующим агентом и связанным с этим агентом тем или иным заболеванием или расстройством… С полным осознанием всех сопряженных с этим выражением сложностей консультативная группа решила использовать слово „причина“ или „главная причина“ в определенных выводах касательно курения и вреда для здоровья».

Этой простой фразой отчет подвел итог трем векам сомнений и споров.

* * *

Доклад Лютера Терри — или, по выражению самого исследователя, трехсотвосьмидесятисемистраничная «бомба» — увидел свет холодным субботним утром 11 января 1964 года. Зал ломился от репортеров. Дату выбирали так, чтобы фондовый рынок был закрыт и тем самым хотя бы временно укреплен против того финансового ада, что, как предполагалось, разразится сразу же после оглашения результатов работы консультативной группы. Чтобы до поры до времени не допускать взрыва, двери аудитории Госдепартамента наглухо закрыли сразу же после того, как вошли все журналисты Терри оглядел сцену. Члены консультативной группы в темных костюмах с именными табличками сидели у него за спиной. Пока он зачитывал мерные, тщательно обдуманные фразы доклада, в помещении слышался лишь скрип ручек репортеров, лихорадочно строчивших в блокнотах. На следующее утро, по воспоминаниям Терри, доклад «попал на первые страницы всех газет и стал главной новостью всех радио- и телестанций в США и за границей».

Можно было бы ожидать, что в стране, одержимой проблемой рака, соотнесение одного из самых часто встречающихся раков с конкретной, легко предотвратимой причиной вызовет могучий и немедленный ответ. Однако, невзирая на кричащие заголовки, реакция Вашингтона оказалась удивительно вялой. «Хотя атака пропаганды была чудовищной, — писал Джозефу Каллману, президенту „Филипа Морриса“, Джордж Вейсман, ответственный за связи с общественностью, — у меня сложилось ощущение, будто реакция публики

оказалась не столь резкой и эмоционально-насыщенной, как мы предполагали. Во всяком случае, возмущенные толпы не вышли с топорами громить салуны».

Даже если доклад Терри временно обострил научные дебаты, законодательные «топоры» сторонников запрета на табачную продукцию давно притупились. Со времен демонстративно провалившейся попытки регулировать торговлю спиртным во время сухого закона конгресс подозрительно охотно лишил федеральные агентства возможности регулировать какую бы то ни было промышленность. Мало какие агентства имели прямой контроль над промышленностью. Самым заметным исключением стало Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств. Лекарственные препараты и наркотики находились в ведомстве этого управления, однако сигареты чудом избежали определения «наркотические вещества». Таким образом, даже если доклад министра здравоохранения и обеспечил идеальный повод для строгого контроля над табачной промышленностью, Вашингтон практически не мог — или не хотел — принять никаких мер.

Разбираться с вызовом сигаретам выпало на долю закоснелой вашингтонской организации. Федеральный комитет по торговле изначально был задуман для контроля громких рекламных заявлений на предмет их соответствия истине: вправду ли «печеночные пилюли Картера» содержат печень, вправду ли продукт, рекламируемый как средство от облысения, способствует росту волос? ФКТ считался отжившей свое, бездеятельной организацией, давно растерявшей и хватку, и зубы, и авторитет. Например, в 1950 году, когда доклады Долла с Хиллом и Виндера с Грэхемом потрясли академическую медицину, вершиной законодательной деятельности комиссии стало регулирование употребления различных терминов для оздоровляющих тоников, а также уместности выражений «препятствует скольжению» и «нескользкий» против «замедляет скольжение» в рекламе воска для натирки полов.

Судьба ФКТ резко изменилась летом 1957 года. К середине 1950-х годов связь между курением и раком достаточно встревожила производителей сигарет, и они принялись рекламировать новые фильтры — якобы отфильтровывающие канцерогены и делающие сигареты «безвредными» В 1957 году конгрессмен Джон Блатник, учитель химии из Миннесоты, обвинил ФКТ в нежелании расследовать правдивость этих утверждений. Федеральное агентство, признал Блатник, не может контролировать табачную промышленность напрямую. Но поскольку ФКТ предназначен контролировать рекламу табачных изделий, следовало проверить, и вправду ли сигареты с фильтром настолько «безвредны», как утверждает реклама. Это была отважная и оригинальная попытка решить вопрос, но, как и со многими иными поползновениями взять табачную индустрию под контроль, последовавшие слушания превратились в сплошное торжество демагогии и прений о формулировках. Кларенса Литтла вызвали дать показания, и он со свойственной ему громогласной уверенностью заявил, что вопрос о проверке эффективности фильтров совершенно несущественен, поскольку в сигаретах и без того ничего вредного нет, так что и фильтровать нечего.

Таким образом, процесс Блатника в конце 1950-х годов практически не дал никакого результата, однако через шесть лет принес неожиданные плоды. Публикация доклада министра здравоохранения в 1964 году внезапно оживила аргументы Блатника. ФКТ тем временем омолодился и набрался новой решимости, так что в считанные дни после выхода доклада группа молодых юристов собралась в Вашингтоне для пересмотра политики контроля над рекламой табачных изделий. Неделю спустя ФКТ объявил, что возглавит этот процесс. Учитывая связь между курением и раком легких — причем, как было доказано в докладе министра здравоохранения, причинно-следственную связь, — производители сигарет отныне обязывались сообщать о риске непосредственно в рекламе своей продукции. Наиболее эффективный способ донести это сообщение до потребителей, по мнению ФКТ, состоял в том, чтобы поместить предостережение на самой продукции. Поэтому отныне на сигаретных пачках следовало подписывать: «Осторожно: курение опасно для вашего здоровья. Оно является причиной смерти от рака или прочих заболеваний». Такое же

предупреждение надлежало размешать во всех рекламах.

Предлагаемые ФКТ меры вызвали настоящую панику в табачной промышленности. Производители сигарет судорожно дергали за все ниточки, чтобы только предотвратить воплощение этих мер в жизнь. Отчаявшись остановить мерную поступь ФКТ, табачные дельцы обратились за помощью к Эйбу Фортасу, другу и юридическому советнику президента Джонсона (и будущему судье Верховного суда), и Эрлу Клементсу, бывшему губернатору Кентукки, который в 1959 году сменил Литтла в ИКТП. Под предводительством Клементса и Фортаса производители сигарет придумали стратегию, на первый взгляд идущую против логики и интуиции: они потребовали, чтобы их деятельность регулировалась не ФКТ, а самим конгрессом.

На самом же деле гамбит был логичен и хорошо просчитан. Все понимали, что конгресс проявит к производителям сигарет куда больше симпатии. Табак лежал в основе экономики южных штатов, табачная промышленность много лет активно подкупала политиков и финансировала их предвыборные кампании, а потому политические акции против нее казались совершенно немыслимыми. Односторонняя антитабачная активность ФКТ доставляла политикам столько проблем и хлопот, что никто не сомневался: конгресс не упустит случая символически дать по рукам не в меру ретивой комиссии — и отчасти смягчит удар по курению. Добровольный переход под контроль конгресса сулил табачной промышленности двойную выгоду. Сплошное торжество политической акробатики: переход из-под враждебного огня ФКТ на куда менее жаркую сковородку конгресса.

Так оно и вышло. В конгрессе рекомендации ФКТ смягчались и смягчались, переходя из рук в руки: от слушания к слушанию, от комитета к подкомитету, — пока проект не превратился в беззубую и вялую тень прежнего. Согласно Федеральному постановлению 1965 года о рекламе и маркировке сигарет, предлагаемое ФКТ предостережение приняло следующий вид: «Внимание: курение может нести вред вашему здоровью». От прямого и недвусмысленного языка первоначального предостережения — а в особенности же от слов «рак», «причина» и «смерть» — не осталось и следа. Кроме того, законы отдельных штатов тоже были приведены в соответствие с этим постановлением — как бы для единства, а на самом деле для того, чтобы ни один штат не мог бы выступить с более решительным предупреждением. Результатом же, как отметила в «Атлантик мансли» журналистка Элизабет Дрю, стал «бессовестный акт по защите частной промышленности от правительственного контроля». Политики с бóльшим рвением защищали узкие интересы табачной промышленности, чем широкие интересы общественного здоровья. Теперь производители сигарет могли не утруждаться, изобретая защитные фильтры. Как ядовито написала Дрю, «конгресс сам превратился в сигаретный фильтр, причем максимально эффективный».

Постановление о рекламе и маркировке сигарет стало для ФКТ большим разочарованием, однако все же оживило антитабачные силы и настроения. Превращение неизвестного подраздела торгового законодательства в поводок для табачной промышленности было и символично, и стратегично: наконец-то своевольную индустрию хоть как-то призвали к порядку. В 1966 году Джон Бэнцхаф, молодой юрист только-только с институтский скамьи, двинулся в этом направлении еще дальше. Дерзкий и самоуверенный ниспровергатель авторитетов, в День благодарения, глядя на навязчивую рекламу сигарет по телевизору, он вдруг вспомнил об одной неясной статье закона. В 1949 году конгресс принял «доктрину справедливости», согласно которой средства массовой информации обязаны были предоставлять «справедливое» время в эфире для обеих сторон, выражающих противоположное мнение по спорным вопросам. Конгресс аргументировал тем, что поскольку средства теле- и радиовещания используют общественный ресурс — радиоволны, — то должны платить за это исполнением общественных функций, предоставляя сбалансированную информацию по спорным вопросам. Об этой доктрине мало кто знал и мало кто ею пользовался. Однако Бэнцхаф задумался, возможно ли применить ее к

рекламе сигарет. ФКТ уже нанес удар по неискренности рекламы табачной промышленности. Нельзя ли использовать параллельную стратегию, чтобы побороться с чрезмерным присутствием рекламных объявлений в средствах массовой информации?

В начале лета 1967 года Бэнцхаф отважно отправил письмо в Федеральный комитет по коммуникациям (ФКК) — управление, ответственное за исполнение доктрины о справедливости, — с жалобой на то, что нью-йоркская телевизионная станция уделяет непропорционально большое эфирное время табачным роликам, забывая об антитабачных. Понимая, что такая необычная жалоба вряд ли привлечет немедленное внимание, Бэнцхаф отправился в четырехнедельный круиз. Как ни странно, его письмо нашло сочувственного адресата. Главный юрисконсульт ФКК Генри Геллер, честолюбивый реформатор, давно питавший интерес к общественному теле- и радиовещанию, частным образом расследовал возможность подобной атаки на рекламу сигарет. Вернувшись с Багам, Бэнцхаф обнаружил в почтовом ящике письмо от Геллера.

«Реклама, о которой идет речь, безусловно, пропагандирует употребление определенных сортов сигарет как приятное и привлекательное занятие и не преследует никаких иных целей. Мы считаем, что станция, предоставляющая подобную рекламу, обязана информировать аудиторию о другой стороне этого спорного вопроса, имеющего большое общественное значение, — о том, что курение, какое бы ни приносило удовольствие, может нанести ущерб здоровью курильщика».

С согласия Геллера Бэнцхаф подал на телевизионную станцию в суд. Табачные компании протестовали во весь голос, возражая, что такие действия закона окажут губительный эффект на свободу слова, и клялись стоять на своем до последнего. Оказавшись пред перспективой затянувшегося судебного разбирательства, Бэнцхаф обратился в Американское онкологическое общество, Американскую ассоциацию легочных заболеваний и еще несколько организаций общественного здравоохранения — однако везде получил отказ.

Тем не менее он решил довести процесс до конца. В 1968 году, вызванный в суд, он сразился с «целым полком самых высокооплачиваемых адвокатов страны — шеренга за шеренгой, и все в костюмах в тонкую полоску и запонках» — и, к полному шоку табачной промышленности, выиграл дело! Суд постановил, что табачным и антитабачным объявлениям и в самом деле следует отводить «равное эфирное время». Тут на арену вышел ФКК во главе с Геллером. В феврале 1969 года ФКК выпустил публичное заявление, что будет ревностно продвигать доктрину о «равном эфирном времени» и, учитывая вред, который табакокурение наносит общественному здоровью, постарается вообще изгнать рекламу сигарет с экранов телевизоров. Производители сигарет снова и снова подавали апелляции, требуя пересмотра решения по делу Бэнцхафа, но Верховный суд отклонил эти ходатайства, оставив решение в силе.

Тогда табачная промышленность попыталась затеять агрессивную ответную кампанию. Неопубликованный внутренний доклад, составленный в 1969 году в ответ на зреющую угрозу запрета на рекламу сигарет, приходил к такому выводу: «Наше оружие — сомнение, ибо оно лучше всего подходит для борьбы с совокупностью фактов». Однако и антитабачные активисты успели научиться мастерским уловкам и приемам: если продавцы сигарет пытались посеять в умы общественности «сомнения», у противников табака нашлось собственное, не менее глубинное оружие — страх, в том числе страх перед смертельным заболеванием. На экранах телевизоров транслировалось море антитабачных реклам. В 1968 году появился рекламный ролик, где исхудалый и изможденный Уильям Талман, старый актер и бывший курильщик, сообщал, что умирает от рака легких. Талман был накачан обезболивающими наркотиками, речь его звучала нечетко, однако он донес до публики недвусмысленное сообщение: «Если курите — бросайте. Не становитесь неудачниками».

В конце 1970 года, сталкиваясь с ежедневными нападками и негативной оглаской, производители сигарет добровольно сняли рекламы из теле- и радиовещания (тем самым убирая и необходимость равной антитабачной рекламы). Последний рекламный ролик

сигарет был показан на телевидении в полночь 1 января 1971 года. Слоган сигарет «Вирджиния слимс» — «Ты прошла долгий путь, детка» — на миг вспыхнул на экранах и исчез навсегда.

Талман не дожил до этого дня, он умер в 1968 году от рака легких, давшего метастазы в печень, кости и мозг.

Таким образом, 1970-е годы отметили начало беспрецедентной эпохи в истории табачной промышленности. Доклад министра здравоохранения, постановление о предупреждающей маркировке на табачной продукции и атака на рекламу сигарет представляли собой последовательное и высокоэффективное нападение на индустрию, некогда казавшуюся неуязвимой. Трудно оценить точное воздействие каждой из этих стратегий по отдельности, однако вместе они заметно изменили кривую потребления табака: если последние шестьдесят лет оно неуклонно поднималось, то теперь вышло на плато на уровне четырех тысяч сигарет на душу населения в год.

Антитабачной кампании требовалась последняя стратегия, которая бы упрочила и объединила все одержанные победы и довела бы их до сведения публики. «Статистические данные, — как-то написал журналист Пол Бродер, — это человеческие существа, утершие слезы». До сих пор антитабачная кампания представляла массу всевозможной статистики, но жертвы табака, сами люди, в этой статистике оставались за скобками. Судебные процессы и всевозможные урегулирования происходили словно бы совершенно абстрактно: противники табака отстаивали доктрину о справедливости и необходимость размещать на сигаретных пачках предупреждения во имя и ради блага жертв табакокурения — но жертв безликих и безымянных. Последний шаг в атаке на табак состоял в том, чтобы наконец познакомить американскую публику с реальными жертвами курения, мужчинами и женщинами, тихо умиравшими от рака легких, пока конгресс обсуждал доводы за и против размещения на пачке сигарет короткого предупреждения.

Роуз Чиполлоне, в девичестве Роуз Де Франческо, родом из Нью-Йорка, выкурила первую сигарету в 1942 году, еще подростком. Она представляла собой середину резко поднимающейся кривой: за период между 1940 и 1944 годами доля курящих женщин в США выросла более чем в два раза — с пятнадцати до тридцати шести процентов. Столь поразительный подъем стал результатом одной из самых успешных узконаправленных рекламных кампаний в истории рекламного дела Америки — кампании, убеждающей женщин курить. В этой истории табаку повезло проехаться на весьма значимой социальной перемене: в мире, что становился для женщин все менее и менее стабильным, где им приходилось разрываться между личностным самосознанием, работой, выращиванием детей и ведением домашнего хозяйства, табак преподносился как средство, дарующее спокойствие, разрядку для нервов и даже раскрепощение. В одной из реклам сигарет «Кэмел» офицер морского флота в бушующем море палил по врагу торпедами, а тем временем его жена дома успокаивала свои разбушевавшиеся нервы сигареткой. «Это игра для крепких нервов, — говорилось в рекламе. — Но разве бывает иначе в наши дни, когда все мы сражаемся, работаем и живем в немыслимом темпе?» Клепальщица Рози, символ женщин военного времени, преобразовалась в Курильщицу Рози, изображенную на рекламе «Честерфилда» с сигаретой в руке. Курение стало формой воинской повинности, и даже знаменитую невозмутимость Рози перед лицом постоянного напряжения («ни нервов, ни дрожи, ни мурашек по коже», утверждала рекламная песенка) можно было отнести на счет умиротворяющего воздействия сигаретки.

Как и ее знаменитая тезка, взиравшая с высоты огромных рекламных плакатов над головой, Роуз Чиполлоне тоже предпочитала успокаивать нервы сигаретами марки «Честерфилд». Курить она начала еще в школе, бунтарски протаскивая туда сигареты, чтобы украдкой выкурить после урока. Однако с упадком экономики Рози бросила школу и отправилась работать — сперва упаковщицей на текстильной фабрике, а потом счетоводом.

Привычка к курению становилась все крепче и крепче. Через несколько лет она уже выкуривала несколько десятков сигарет в день.

Если у Чиполлоне когда и бежали мурашки по коже, то разве что в те редкие моменты, когда она сталкивалась с предупреждениями о вреде курения. Ее муж, Антонио Чиполлоне, с самого начала семейной жизни повел ненавязчивую кампанию по борьбе с этой пагубной привычкой, подсовывая жене вырезки из газет, в которых говорилось о разнообразных побочных эффектах курения. Роуз пыталась бросить, но всякий раз срывалась и попадала в еще большую зависимость от сигарет. Если они у нее вдруг кончались, она рылась в помойном ведре в поисках окурков.

Однако саму Чиполлоне больше всего тревожила не зависимость как таковая, а проблема правильного выбора фильтров. В 1955 году, когда компания «Лиггетт» выпустила новые сигареты с фильтром под названием «Эл-энд-Эм», она перешла на них, надеясь, что широко разрекламированные «мягкость и пониженное содержание смолы и никотина» окажутся безопаснее. Поиск «безвредных» сигарет превратился для нее практически в навязчивую идею. Она перебирала сорт за сортом, надеясь отыскать самый безопасный из всех. В середине 1960-х годов она переключилась на «Вирджиния слимс», рассудив, что сигарета, предназначенная только для женщин, должна содержать меньше вредных смол, но в 1972 году перешла на «Парламент», обещавший, что его удлиненный фильтр «оградит» губы курильщиков от контакта с табаком. Еще через два года Роуз снова сменила сорт, на сей раз выбрав сигареты «Тру», потому что, как впоследствии рассказывала в суде потрясенным присяжным: «Их порекомендовал доктор… Сказал — раз уж вы все равно курите, попробуйте-ка это — и вытащил из кармана пальто пачку сигарет».

Зимой 1981 года Чиполлоне начала кашлять. При рутинном рентгене грудной клетки в верхней доле правого легкого обнаружилось новообразование. Биопсия показала рак легкого. В августе 1983 года метастазы распространились по всему телу — в легкие, кости и печень. Роуз начала химиотерапию, но ей она не помогла. Когда рак перекинулся на костный мозг Роуз и поразил позвоночник, несчастная оказалась прикована к постели. Ей приходилось колоть морфий, чтобы унять боль. Чиполлоне умерла утром 21 октября 1984 года, в возрасте пятидесяти восьми лет.

Марк Эделл, поверенный из Нью-Джерси, услышал о диагнозе Чиполлоне за одиннадцать месяцев до ее смерти. Честолюбивый, предприимчивый и ловкий, он отлично разбирался в вопросах гражданского законодательства и деликатных исков (в 1970-х годах защищал производителей асбеста в процессах по поводу качества и безопасности их продукции) и подыскивал образцово-показательную жертву курения, чтобы начать судебную атаку на табачную промышленность. Летом 1983 года Эделл приехал в сонный городок Литтл-Ферри, где навестил Роуз Чиполлоне и ее семью и убедил их подать в суд на три компании, продукцию которых Роуз использовала больше всего, — «Лиггетт», «Лориллард» и «Филип Моррис».

Иск Эделла, поданный в 1983 году, был составлен поистине гениально. Предыдущие аналогичные процессы против табачных компаний проходили по одному и тому же сценарию: истцы утверждали, что понятия не имели о связанном с курением риске, производители сигарет парировали, что надо быть «слепым, глухим и умственно отсталым», чтобы не знать об этом риске, а судьи неизменно поддерживали ответчиков, признавая, что предостережения на пачках и в самом деле говорят курильщикам о вреде табака. Истцы в таких процессах неизменно проигрывали дело. За тридцать лет — между 1954 и 1984 годами — против табачных компаний было возбуждено более трехсот дел. Из них до суда дошло всего шестнадцать. Ни в одном случае не было принято решения против производителей сигарет, ни в одном случае стороны не пошли на мировую. Табачная промышленность праздновала абсолютную победу. «Пора бы уже адвокатам истцов прочитать письмена на стене, — насмешливо говорилось в одном из отчетов. — У них нет поводов для возбуждения дела».

Однако Эделл читать письмена на стене не собирался. Он открыто признавал, что Роуз Чиполлоне знала о связанном с курением риске. Да, она читала предостерегающие надписи на пачках и многочисленные журнальные статьи, заботливо подсовываемые ей Тони Чиполлоне. Однако ей не хватало сил преодолеть привычку, ставшую зависимостью. Чиполлоне, заявлял Эделл, отнюдь не безвинная жертва. В этой истории важно не то, что Роуз Чиполлоне знала о вреде табака, — гораздо важнее, что об этом знали производители сигарет, а значит, необходимо выяснить, предупреждали ли они потребителей, таких как Роуз, об опасности рака.

Этот аргумент застал производителей табака врасплох. Эделл настаивал на том, что ему надо знать степень осведомленности производителей сигарет об опасности курения. Он обратился к суду с беспрецедентным прошением о доступе к внутренним документам «Филипа Морриса», «Лиггетта» и «Лорилларда». Вооружившись поддержкой закона, Эделл перерыл гору закрытых документов и обнаружил целую сагу об эпическом масштабе нарушений. Многие производители сигарет не только прекрасно осознавали сопряженный с курением риск заболевания раком и о способности табака вызывать наркотическую зависимость, но и активно старались придушить даже внутренние исследования, доказывавшие этот риск и эту зависимость. Документ за документом убедительно демонстрировали подковерную борьбу, направленную на то, чтобы скрыть риск курения, — борьбу, от которой зачастую даже сотрудники компаний начинали терзаться угрызениями совести.

В одном из найденных Эделлом писем Фред Панзер, специалист по связям с общественностью из Исследовательского института табака, объяснял маркетинговую стратегию Горацио Корнеги, президенту института: «Посеять сомнения в истинности утверждений о вреде табака, но ничего не отрицать напрямую; отстаивать право общественности курить, но не призывать к курению открыто: и, наконец, поддерживать объективные научные исследования как единственный способ точно разрешить вопрос о вреде курения для здоровья». В другом меморандуме для внутреннего пользования (с пометкой «конфиденциально») демонстрировалась до смешного извращенная логика: «В некотором смысле табачная промышленность может считаться особым, высоко ритуализированным и стилизованным сегментом фармацевтической промышленности. Табачные продукты уникальны тем, что содержат никотин, сильнодействующий лекарственный компонент со множеством разнообразных физиологических эффектов».

Фармакологические исследования свойств никотина не оставляли никаких сомнений в том, почему женщинам было так трудно бросить курить — не потому, что они слабовольны от природы, а потому, что никотин разрушает волю человека, подчиняет ее себе. «Представьте себе пачку сигарет как вместилище дневного запаса никотина, — писал один исследователь из компании „Филип Моррис“. — Представьте себе сигарету как эквивалент одной дозы никотина… представьте струйку дыма как переносчика никотина».

В одном особенно показательном диалоге Эделл расспрашивал президента «Лиггетта», почему компания потратила почти пять миллионов долларов на доказательство того, что табак вызывает опухоли у мышей, но систематически игнорировала любые данные о канцерогенезе у людей.

Эделл : Какова была цель экспериментов?

Дей : Уменьшение опухолей у мышей.

Эделл : Опыты не имели никакого отношения к здоровью и благополучию людей? Верно?

Дей : Верно…

Эделл : То есть все это совершалось ради спасения крыс, я правильно понимаю? Или мышей? Вы потратили все эти деньги для того, чтобы уберечь мышей от опухолей?

Подобные эпизоды воплощали в себе все проблемы табачной индустрии. Гиганты сигаретной промышленности с трудом прорывались сквозь перекрестные допросы Эделла, обнажая при этом такие скрытые бездны обмана, что даже адвокаты табачных компаний

содрогались от ужаса. Подтасованные факты прикрывались лживыми заявлениями, которые, в свою очередь, были затуманены бессмысленной статистикой. Данное Эделлу разрешение приобщить к делу внутренние архивы производителей табака создало исторический прецедент, позволяющий его последователям и в будущем входить в эту камеру ужасов, вытаскивая оттуда на всеобщее обозрение все новые и новые грязные тайны.

Наконец, после четырех долгих лет борьбы, дело о раке Чиполлоне предстало перед судом. Несмотря на все надежды и предсказания наблюдателей, вердикт разочаровал Эделла и все семейство Чиполлоне. Присяжные сочли, что Роуз Чиполлоне на восемьдесят процентов сама виновата в своей болезни. Остальные двадцать процентов были отнесены на счет компании «Лиггетт», чьи сигареты Роуз курила до 1966 года, то есть до того, как законодательство потребовало размещать на сигаретных пачках предостережения о вреде для здоровья. «Филип Моррис» и «Лориллард» вышли сухими из воды. Суд присудил выплатить Антонио Чиполлоне четыреста тысяч долларов — сумму, едва достаточную для покрытия судебных издержек за четыре года интенсивной тяжбы. Табачная промышленность злорадно заявляла, что лучшей иллюстрации понятию «пиррова победа» и не придумаешь.

Однако подлинное наследие дела Чиполлоне не имело никакого отношения к победам или поражениям в суде. Выставленная перед судом как слабовольная, плохо информированная и недалекая жертва собственной дурной привычки, не сознающая «очевидного» вреда табакокурения, Роуз Чиполлоне тем не менее стала канонической мученицей и олицетворением жертвы рака, героически сражающейся с недугом даже из могилы.

За процессом Чиполлоне последовала вереница подобных судебных разбирательств. Табачная промышленность изо всех сил отбивалась от предъявленных ей обвинений, неизменно ссылаясь на предупреждающие надписи на сигаретных пачках: мол, все написано, мы ни за что не отвечаем. Однако эти тяжбы служили прецедентами, вызывающими все новые и новые судебные разбирательства. Затравленные, деморализованные и раздавленные негативной оглаской, производители сигарет чувствовали себя в западне под все возрастающим грузом вины и ответственности.

Уровень потребления сигарет на душу населения падал год от года. За двадцать лет — с 1974 по 1994 год — он снизился с четырех тысяч до двух с половиной тысяч штук, что стало самым резким падением уровня курения в истории. Это была долгая и медленная битва. Ни одно постороннее вмешательство само по себе не уменьшало потребления табака, однако совокупность научных фактов, политического давления и законодательных постановлений постепенно истощала силы табачной промышленности.

И все же от последствий старых грехов так просто не отделаться, а уж канцерогенеза это касается и подавно. Латентный период между началом потребления табака и раком легких составляет около тридцати лет, так что эпидемия рака легких в Америке будет продолжаться еще долго после падения уровня курения. У мужчин частота встречаемости зависимой от возраста аденокарциномы легких достигла своего пика в 1984 году — сто два случая на сто тысяч человек, а к 2002 году упала до семидесяти семи. Эпидемия рака легких у женщин еще не пошла на спад. Резкий взлет числа курящих женщин в поколении Роуз Чиполлоне до сих пор дает о себе знать на смертоносных полях сражения с раком.

Прошло двадцать семь лет с тех пор, как Марк Эделл представил суду Нью-Джерси свое необычное дело, и количество процессов против табачных компаний год от года нарастает сплошной лавиной. В 1994 году случился еще один знаковый для истории табакокурения процесс: штат Миссисипи подал в суд сразу на несколько табачных компаний, требуя возмещения в миллиард долларов за медицинские издержки, понесенные здравоохранением штата по причине всевозможных заболеваний, связанных с курением, и в первую очередь по причине рака легких. Майкл Мур, генеральный прокурор, так подытожил обвинение в адрес табачной промышленности: «Вы создали кризис со здоровьем, вам за него и расплачиваться». Примеру Миссисипи последовало несколько других штатов, в том числе

Флорида, Техас и Миннесота.

В июне 1997 года напуганные безостановочным потоком этих процессов табачные компании предложили пойти на мировую. В 1998 году сорок шесть штатов подписали «Основное регулирующее соглашение» (ОРС) с четырьмя крупнейшими производителями сигарет — «Филип Моррис», «Р. Джей Рейнольдс», «Браун энд Вильямсон» и «Лориллард». С 1998 года к соглашению присоединилось еще сорок семь табачных компаний. Соглашение включает в себя суровые ограничения рекламы сигарет, предусматривает роспуск торговых ассоциаций и лоббирующих групп, свободный доступ к внутренним исследовательским документам, а также создание национальной трибуны для просвещения общественности о вреде табака для здоровья. ОРС представляет собой одно из крупнейших соглашений об ответственности компании-производителя и, вероятно, может считаться самым заметным публичным признанием вины за всю историю табачной промышленности.

Можно ли назвать ОРС долгожданной победой Роуз Чиполлоне над табаком? Во многих отношениях — безусловно, нет. Подобно постановлению от 1970 года о предостерегающих надписях на сигаретах, это соглашение, как ни парадоксально, создает для табачной промышленности еще одну безопасную гавань. Даровав подписавшим соглашение табачным компаниям относительную защиту от судебных исков в будущем, позволив им самим устанавливать цены и ограничив рекламу табачной продукции, ОРС фактически обеспечивает этим компаниям монополию. Мелкие независимые производители не смеют войти в бизнес или составить конкуренцию крупным монополистам, что дает корпорациям возможность беспрепятственного роста. Обеспечиваемые соглашением ежегодные выплаты ставят отдельные штаты в зависимость от производителей сигарет, без которых они не в состоянии покрыть медицинские расходы. Настоящую цену платят курильщики, неспособные бросить курить: сперва им приходится дороже платить за сигареты, а потом они расплачиваются еще и жизнью.

Основное регулирующее соглашение не помогло победить табачную промышленность и в более глобальном смысле. Призванный к порядку в США, ковбой Мальборо просто-напросто отправился завоевывать иные земли. Когда рынок сбыта и доходы пошли на убыль, производители сигарет нацелились на рынки других стран, что привело к росту числа курильщиков за пределами США. Табакокурение сейчас является основной потенциально-предотвратимой причиной смерти в Китае и Индии. Ричард Пето, оксфордский эпидемиолог, тесно сотрудничавший с Ричардом Доллом до смерти Долла в 2005 году, недавно подсчитал, что количество связанных с курением смертей среди взрослого населения Индии в 2010 году поднимется до миллиона человек и в следующем десятилетии продолжит расти. В Китае рак легких уже сейчас стал главной причиной смерти курящих мужчин.

Это постепенное и неуклонное наступление табака на страны развивающегося мира сопровождалось закулисными политическими маневрами. В 2004 году табачные компании без особой огласки подписали с министерством здравоохранения Мексики соглашение, обеспечивающее мексиканской программе здравоохранения щедрые «пожертвования» от табачных компаний в обмен на резкое снижение контроля над рекламой сигарет и предостерегающими надписями на пачках, — по сути дела, как заметил издатель одного журнала, «грабят Педро, чтобы заплатить Паоло». В начале 1990-х годов, говорится в исследовании, компания «Бритиш американ тобакко» заключила аналогичное соглашение с правительством Узбекистана, устанавливая монополию на свою продукцию, а потом принялась энергично лоббировать отмену недавно принятых законов на запрет рекламы табачной продукции. После принятия этого соглашения уровень курения в Узбекистане растет по восемь процентов в год, а продажа сигарет в период между 1990 и 1996 годами увеличилась вдвое.

В недавней статье, опубликованной в «Бритиш медикал джорнал», Стэнтон Глэнтц, эпидемиолог Калифорнийского университета в Сан-Франциско, назвал все происходящее очередной готовящейся катастрофой: «Многонациональные табачные компании играют роль

переносчика, разносящего по всему миру болезнь и смерть. Главным образом это происходит потому, что табачная промышленность пользуется своим богатством, влияя на политиков и создавая максимально благоприятные условия для пропаганды курения. Это обеспечивается за счет снижения ограничений на рекламу и пропаганду табака, а также за счет создания помех эффективной политике контроля табачных изделий — высокие налоги, выразительные графические предостережения на упаковках сигарет, запрещение курения на рабочих местах, агрессивные антитабачные кампании в средствах массовой информации. В отличие от москитов, еще одного переносчика заболевания, охватившего весь мир, табачные компании быстро делятся между собой информацией и стратегиями, наработанными по всему свету».

Слова не в силах выразить степень и глубину человеческих страданий, наблюдаемых мной в онкологических отделениях, — страданий, ставших непосредственным результатом курения. Полный энергии, безупречно одетый молодой сотрудник рекламного агентства подвергся ампутации челюсти для избавления от инвазивного рака языка. У бабушки, научившей внуков курить и делившейся с ними сигареткой, обнаружили рак пищевода. Священник с терминальной стадией рака легких клялся, что курение было единственным пороком, который он не смог искоренить в себе. Все эти несчастные заплатили за свою пагубную привычку максимальную цену, однако некоторые упорно не желали этого признавать. Многие из моих пациентов продолжали украдкой курить даже во время лечения от рака (я чувствовал едкий запах табачного дыма на их одежде, когда они подписывали согласие на химиотерапию). Хирург, проходивший практику в Великобритании в 1970-е годы — в период, когда количество рака легких достигло зловещей вершины, — вспоминает первые ночи дежурств по отделению: пациенты просыпались от послеоперационного наркоза и, пошатываясь точно зомби, брели по коридорам, выклянчивая у медсестер сигаретку.

Хотя степень серьезности табачной зависимости и ее долгосрочных последствий для организма уже давно доказана, потребление табака и в наши дни практически не обуздано. В определенных группах населения уровень курения, простояв на месте несколько десятилетий, снова начинает расти, а унылые антитабачные кампании приелись публике и утратили власть над ней. Несоответствие степени угрозы и реакции общества на эту угрозу ширится с каждым годом. США — страна, где каждое новое лекарство строжайшим образом проверяется на возможную канцерогенность, где легчайшего намека на связь какого-либо вещества с раком достаточно, чтобы вызвать шквал общественной истерии и воплей в средствах массовой информации, и тем не менее один из самых сильнодействующих и широко распространенных из всех известных человечеству канцерогенов находится в свободной продаже и его можно приобрести за пару долларов в любом магазинчике на углу.

«Все страньше и страньше»

Вы переволновались, милочка, а в общем — с вами все в порядке. Выпишем вам антидепрессант.

Барри Маршалл о лечении женщин с гастритом, предраковым заболеванием, 1960-е гг.

Официальное определение табачного дыма как сильного канцерогена, вызвавшее в 1980-е годы введение законов о контроле над продажей сигарет, по праву считается одной из самых значительных побед в профилактике рака. Однако оно столь же заметно подчеркнуло и важную лакуну в эпидемиологии рака. Статистические методы определения факторов риска для рака по природе своей описательны, а не механистичны: они описывают корреляции, а не причины. А кроме того, они в определенной мере основываются на предчувствии. Для проведения классического испытания по методике «случай-контроль» с целью определить неизвестный фактор риска эпидемиолог, как ни парадоксально, должен

знать, какой вопрос задать. Даже Долл и Хилл при разработке классических методик «случай-контроль» и перспективных исследований основывались на десятилетиях — или даже столетиях, если считать памфлет Джона Хилла, — предыдущего опыта, показывающего связь между раком и табаком.

Все это ничуть не уменьшает поразительной силы метода «случай-контроль». Например, в начале 1970-х годов серия испытаний, проводимых по этому методу, недвусмысленно выявила фактор риска для редкой и смертельной формы рака легких под названием мезотелиома. При сравнении случаев мезотелиомы с контролем оказалось, что этот рак часто встречается у людей строго определенных профессий: специалистов по изоляции домов, рабочих судостроительных заводов, работников тепловых установок и горняков, добывающих хризолит. Как в ситуации с Поттом и раком мошонки, статистическое совпадение редкой профессии и редкого заболевания позволило быстро выявить фактор, являющийся причиной возникновения рака — асбест. За обнаружением причины незамедлительно последовали судебные разбирательства и пересмотр правил техники безопасности, что, в свою очередь, позволило снизить риск возникновения мезотелиомы.

В 1971 году еще одно подобное исследование позволило выявить еще более необычный канцероген, синтетический гормональный препарат диэтилбестрол (ДЭС). Это лекарство широко выписывали беременным женщинам в 1950-е годы для предотвращения преждевременных родов, хотя его польза и в этом отношении была неочевидна. Поколением позже, когда женщин с раком влагалища или матки расспрашивали, не подвергались ли они воздействию эстрогенов, выявилась определенная закономерность: сами женщины такому воздействию не подвергались, зато подвергались их матери. Канцероген передался в новое поколение. Он вызывал рак не у самих женщин, принимавших ДЭС, а у их дочерей, подвергшихся его воздействию в утробе матери.

Но что, если факторы, вызывающие рак, абсолютно неизвестны? Что, если бы никто и понятия не имел о предпосылках возникновения мезотелиомы или о связи между эстрогеном и раком влагалища? Как тогда исследователи догадались бы спросить пациентов про их род занятий и не подвергались ли они воздействию асбеста и эстрогена? Можно ли обнаружить канцероген априори — не при помощи статистического анализа пораженной раком группы людей, а по свойствам, изначально присущим любому канцерогену?

В конце 1960-х годов Брюс Эймс, бактериолог из Беркли, работая над совершенно другой проблемой, наткнулся на способ тестирования химических канцерогенов. Эймс изучал мутации у бактерий из рода *Salmonella.* Как все бактерии, *Salmonella* обладает набором генов, позволяющих ей размножаться при определенных условиях, — ген «переваривания» галактозы, например, необходим бактериям для выживания в чашке Петри, где галактоза является единственным источником сахаров.

Эймс заметил, что мутации в таких жизненно важных генах способны позволить или заблокировать рост бактерий в чашке Петри. Скажем, штамм *Salmonella,* в норме неспособный расти на галактозе, мог приобрести генную мутацию, позволяющую ему это делать. Одна-единственная мутировавшая бактерия образовывала вокруг себя мини-колонию. Подсчетом числа таких мини-колоний Эймс мог количественно определить уровень мутации в том или ином эксперименте. Например, после воздействия одного химического вещества бактерии давали шесть колоний, а после другого — шестьдесят. Значит, второе вещество в десять раз активнее вызывает изменения в генах — в десять раз мутагеннее.

Теперь Эймс мог проверить тысячи химических веществ и создать каталог реагентов, повышающих уровень мутаций, — мутагенов. В процессе он сделал важнейшее, знаковое наблюдение: химические вещества, в его испытаниях проявлявшие себя мутагенами, чаще всего оказывались из разряда канцерогенов. Всевозможные производные красителей, известные своими канцерогенными свойствами, вызывали образование сотен бактериальных

колоний. Точно тем же эффектом обладали и рентгеновские лучи, вещества бензольного ряда и производные нитрозогуанидина, про которые было известно, что они вызывают рак у крыс и мышей. В традициях всех по-настоящему хороших тестов тест Эймса преобразовал нечто ненаблюдаемое и неизмеряемое в то, что легко измерить и наблюдать. Незримые рентгеновские лучи, убивавшие «радийных девушек» в 1920-е годы, теперь проявились ревертантными колониями в чашке Петри.

Тест Эймса был далек от совершенства. Отнюдь не каждый известный канцероген давал в нем результаты: ни асбест, ни ДЭС не вызвали заметного увеличения количества мутантных бактерий. (Кстати, производители сигарет провели ряд подобных тестов и выяснили, что химические компоненты табака также вызывают мутации у бактерий. Эти неоспоримые однозначные результаты были спешно похоронены в архивах компаний.) Несмотря на все недостатки, тест Эймса обеспечил важную связь между чисто описательным подходом к профилактике рака и аналитически-количественным подходом. Канцерогены, предположил Эймс, обладают одним общим четко выраженным функциональным свойством: они изменяют гены. Эймс не мог оценить стоящую за этим наблюдением более глубинную связь: почему способность вызывать мутации в генах связана со способностью вызывать рак? Однако он продемонстрировал, что канцерогены можно найти экспериментальным путем: не ретроспективно — исследованием случаев и контролей у людей, а перспективно — определяя химические вещества, способные вызывать мутации, при помощи относительно простого и элегантного биологического метода.

Как оказалось, химические вещества были не единственными канцерогенами, равно как и тест Эймса был не единственным способом их обнаруживать. В конце 1960-х годов Барух Блумберг, биолог из Филадельфии, открыл, что хронические воспаления, вызванные вирусом гепатита человека, тоже способны стать причиной рака.

В 1950-е годы, будучи студентом биохимии в Оксфорде, Блумберг заинтересовался генетической антропологией, изучением генетических вариаций в человеческой популяции. Традиционная антропология в то время заключалась главным образом в коллекционировании, измерении и классифицировании анатомических образцов. Блумберг же хотел коллекционировать, измерять и классифицировать человеческие гены — и найти связь между генетическим разнообразием с подверженностью тем или иным болезням.

Проблема, как вскоре обнаружил Блумберг, состояла в нехватке человеческих генов, которые можно было бы измерять и классифицировать. В 1950-е годы генетика бактерий пребывала в младенчестве — даже структура ДНК и природа генов оставались неоткрытыми, а гены человека никто не анализировал. Единственные ощутимые намеки на вариации в человеческих генах поступали из случайных наблюдений. Например, белки крови, называющиеся антигенами крови, различались у отдельных людей и передавались по наследству, что наводило на мысль о генетической природе такого разнообразия. Эти антигены крови можно было измерить и сравнить в разных популяциях сравнительно простыми методами.

Блумберг начал обшаривать всевозможные дальние уголки мира в поисках крови: сегодня раздобывал пробирки с сывороткой из нигерийских племен фулани, а в следующем месяце — от пастухов басков. В 1964 году, после короткого пребывания в Национальном институте здравоохранения, он перешел в Институт онкологических исследований в Филадельфии (впоследствии переименованный в Онкологический центр Фокс-Чейз), чтобы систематизировать обнаруженные разновидности антигенов крови и по возможности найти их связь с теми или иными заболеваниями. Это был до смешного перевернутый подход — все равно что обшарить словарь в поисках какого-то слова, а потом искать кроссворд, которому это слово могло бы подойти.

Один антиген особенно заинтриговал Блумберга: он встречался у некоторых австралийских аборигенов, был распространен в популяциях Азии и Африки, однако отсутствовал у большинства европейцев и американцев. Подозревая, что этот антиген может

служить маркером древнего генетического фактора, передающегося в семьях, Блумберг назвал его австралийским антигеном (сокращенно Ав).

В 1966 году лаборатория Блумберга начала изучать австралийский антиген подробнее. Вскоре он отметил странную корреляцию: носители антигена Ав сплошь да рядом страдали от хронического гепатита, воспаления печени. При вскрытии на такой печени были видны следы хронических циклов повреждения и восстановления: мертвые клетки в одних частях и компенсаторные попытки заживления и регенерации в других, в результате чего образовывались многочисленные шрамы и отмирающие участки, — такое состояние называется хроническим циррозом.

Связь между древним антигеном и циррозом заставляла предположить генетический характер заболеваний печени — теория, которая отправила бы Блумберга на длительные и по большей части бесплодные поиски. Однако одно случайное происшествие полностью опровергло эту теорию и кардинально изменило направление исследований Блумберга. Лаборатория отслеживала одного молодого пациента в клинике для людей с умственными расстройствами в Нью-Джерси. Изначально его кровь не показывала наличия антигена Ав. Однако в процессе одного из серийных заборов крови летом 1966 года его сыворотка из Ав-отрицательной внезапно сделалась Ав-положительной.

Но как «врожденный» ген мог вызвать внезапное изменение свойств сыворотки и гепатит? Гены, как правило, не включаются и не выключаются по собственной воле. Чудесная теория Блумберга о генетическом разнообразии антигенов разбилась о безобразный факт. Белок Ав, как осознал Блумберг, никак не мог служить маркером врожденной вариации человеческого гена. Собственно говоря, вскоре обнаружилось, что белок Ав — вообще не человеческий белок и не антиген крови, а всего-навсего часть плавающего в крови вирусного белка, признак инфекции. Пациент из Нью-Джерси заразился этим вирусом и из Ав-отрицательного стал Ав-положительным.

Блумберг бросился выделять организм, вызывающий инфекцию. К началу 1970-х годов в сотрудничестве с группой исследователей его лаборатория получила очищенные частицы нового вируса, который он назвал вирусом гепатита В, или HBV. Структурно вирус оказался простым — «округлый… примерно сорок два нанометра в диаметре, один из самых маленьких ДНК-овых вирусов, заражающих людей». Простота структуры противоречила крайне сложному поведению. У людей заражение вирусом HBV вызывало широкий спектр разнообразных заболеваний, начиная с асимптоматической инфекции до острого гепатита и хронического цирроза печени.

Обнаружение нового человеческого вируса вызвало у эпидемиологов всплеск бурной деятельности. В 1969 году японские исследователи, а вслед за ними и группа Блумберга поняли, что вирус передается от человека к человеку при переливании крови. Проверкой крови до переливания — с использованием уже знакомого антигена Ав как раннего маркера инфекции — риск гепатита В можно было отследить и предотвратить.

Однако скоро обнаружилась и еще одна болезнь, связанная с HBV: смертельная и коварная разновидность рака печени, характерная для части Азии и Африки. Такой рак появлялся на месте зарубцевавшихся и отмерших участков печени, зачастую спустя десятилетия после хронической вирусной инфекции. Когда при помощи стандартных статистических методов сравнили случаи гепатоклеточного рака с контролем, выявился типичный фактор риска — хроническая инфекция вируса гепатита В и сопутствующие ей циклы зарубцевания и регенерации ткани. Следовательно, HBV тоже принадлежал к числу канцерогенов, хотя и был живым канцерогеном, способным передаваться от организма к организму.

Обнаружение HBV изрядно пристыдило Национальный институт онкологии. Специально созданная и щедро финансируемая программа обнаружения онковирусов, заражая экстрактами человеческих опухолей тысячи несчастных мартышек, до сих пор так и не выявила ни единого вируса, который вызывал бы рак. Зато антрополог, исследующий

антигены аборигенов, сумел найти широко распространенный вирус, связанный с широко распространенным у людей раком. Блумберг отчетливо осознавал, в какое неловкое положение попал НИО, равно как и счастливую случайность своего открытия. Его уход из НИЗ в 1964 году, при всей внешней сердечности, был обусловлен ровно такими же конфликтами: междисциплинарное любопытство Блумберга шло вразрез со «строгодисциплинарной косностью институтов», среди которых особенно выделялся НИО с его целенаправленной программой поиска вирусов. К досаде пылких поклонников теории вирусного происхождения рака, складывалось впечатление, будто вирус Блумберга сам по себе не являлся непосредственной причиной рака. Он всего лишь вызывал воспаление печени и обусловленную этим воспалением гибель и регенерацию клеток, которая, в свой черед, уже и приводила к раку — тяжелый удар по распространенному мнению, что вирусы вызывают рак непосредственным воздействием[21].

Однако у Блумберга не было времени терзаться всеми этими конфликтами, да у него и не имелось теоретической базы, чтобы размышлять о вирусах и раке. Сугубый прагматик, он направил свою команду на разработку вакцины против HBV. К 1979 году его группа такую вакцину получила. Как и стратегия тестирования крови, эта вакцина, конечно, не могла изменить течение уже зародившегося рака, зато резко снижала подверженность болезни у инфицированных мужчин и женщин. Таким образом, Блумберг провел важнейшую связь между причиной болезни и ее профилактикой. Он определил вирусный канцероген, нашел метод его выявлять, а затем и средство предотвращения передачи вируса от одного человека к другому.

Впрочем, самым странным из «предотвратимых» канцерогенов стал не вирус и не химический реагент, а клеточный организм — бактерия. В 1979 году, примерно тогда же, когда в США начались испытания вакцины Блумберга, молодой практикант по имени Барри Маршалл и гастроэнтеролог Робин Уоррен, работавшие в австралийской больнице Ройял Перт, начали исследовать причину воспаления желудка — гастрита, — нередко переходящего в язвенную болезнь и рак желудка.

На протяжении многих веков гастриты туманно списывали на счет стрессов и неврозов. (В широком употреблении слово «диспепсия» до сих пор означает раздражительное и нервное психологическое состояние.) А значит, если продолжить эту мысль, то и рак желудка провоцируется нервным стрессом, этаким современным вариантом теории меланхолии Галена.

Однако Уоррен был убежден: подлинной причиной гастрита является некая неизвестная бактерия — организм, который, согласно догме того времени, совершенно не мог существовать в негостеприимной едкой среде желудка. «С ранних дней бактериологии, вот уже более ста лет, — писал Уоррен, — врачей учат, что в желудке бактерии не приживаются. Когда я был студентом, это казалось столь очевидным, что даже почти и не упоминалось. Это был общеизвестный факт, как когда-то — что земля плоская».

Впрочем, теория плоской земли применительно к воспалению в желудке не устраивала Уоррена. Исследуя биопсии пациентов с гастритом или язвой желудка, он часто обнаруживал дымчато-голубоватую пленочку, затянувшую кратероподобные воронки желудочных язв. Приглядываясь к этой пленке, Уоррен неизменно видел кишевшие там спиральные микроорганизмы.

Неужели ему это лишь примерещилось? Уоррен был убежден, что эти организмы представляют собой новые виды бактерий, вызывающих гастрит и язву желудка, но ему не удавалось выделить их ни на плашке, ни в чашке Петри, ни в какой-нибудь культуре. Вырастить эти никем не виденные микроорганизмы Уоррен не мог — так что вся теория о

---

[21] И все же HBV способен вызывать рак в нециррозной печени. Теперь считается, что этот вирус обладает еще и канцерогенным действием.

чужеродной голубоватой пленке, растущей на язвах в желудке, казалась научной фантастикой.

Барри Маршалл, сын котельщика из Калгурли и медсестры, вовсе не стремился доказать или опровергнуть любимую теорию. Начинающему исследователю, изучавшему медицину в Перте, требовалась тема для проекта. Заинтригованный результатами Уоррена, хотя и преисполненный скептицизма по отношению к неизвестной фантастической бактерии, он начал собирать соскобы у пациентов с язвой и высаживать их на чашки Петри, надеясь вырастить бактерии. Однако, как и у самого Уоррена, никакие бактерии у него не росли. Неделю за неделей Маршалл ставил чашки Петри в инкубатор, а через несколько дней разочарованно выбрасывал.

Но потом в дело вмешался счастливый случай: в пасхальные выходные 1982 года в больнице случился такой наплыв посетителей, что Маршалл забыл проверить чашки и оставил их в инкубаторе. А когда вспомнил и вернулся посмотреть, на агаре росли тоненькие прозрачные жемчужинки бактериальных колоний. Оказалось, что для их выращивания критичен длинный инкубационный период. Под микроскопом эти медленно растущие бактерии оказались крошечными и хрупкими микроорганизмами со спиральными хвостами — видом, который не описывал еще ни один микробиолог. Уоррен и Маршалл назвали их *Helicobacter pylori — helicobacter* за внешний вид, а *pylorus* от латинского слова «привратник», за то, что они находятся близ выходного отверстия желудка.

Однако само существование таких бактерий и даже их присутствие в язвах еще не доказывали, что именно они и являются причиной гастрита. Третий постулат Коха утверждал, что для того, чтобы надежно классифицироваться как причина болезни, микроорганизм должен вызывать эту болезнь при переносе к незараженному хозяину. Маршалл с Уорреном ввели бактерии свиньям и принялись ждать, регулярно проводя подопытным животным эндоскопии. Однако свиньи — тридцатипятикилограммовые чушки, неблагосклонно относящиеся к еженедельным эндоскопиям, — не проявляли никаких признаков язвенной болезни. Проверка теории на людях была невозможна по этическим соображениям: разве можно заражать людей новой, неизвестной науке бактерией, да еще с целью доказать, что она вызывает гастрит и предрасположенность к раку?

В июле 1984 года, когда все эксперименты зашли в тупик, а время для подачи заявки на грант стремительно истекало, Маршалл решился на отчаянный эксперимент: «Утром в день эксперимента я пропустил завтрак… Через два часа Нил Нокс соскреб с чашки Петри разросшуюся четырехдневную культуру *Helicobacter* и растворил ее в щелочной пептонной воде (своеобразный бульон для того, чтобы сохранить бактерии живыми). Я постился до десяти утра, а в десять Нил вручил мне двухсотмиллиграммовый стакан, на четверть наполненный мутновато-коричневой жидкостью. Я выпил ее одним глотком, а потом весь день ничего не ел. Иногда у меня бурчало в желудке. Из-за бактерий — или просто от голода?»

В животе у Маршалла бурчало не просто «от голода». Через несколько дней, после того как он выпил мутный бактериальный раствор, он тяжело заболел: с тошнотой, рвотой, ночным потом и ознобом. Он уговорил коллегу сделать ему серийные биопсии, чтобы задокументировать патологические изменения в желудке, и при этих биопсиях обнаружился крайне активный гастрит с густым слоем бактерий на слизистой оболочке желудка и язвенными кратерами под ними — ровно то же самое, что обнаруживал у своих пациентов Уоррен. В конце июля, взяв в соавторы Уоррена, Маршалл подал в австралийский «Медикал джорнал» описание собственной истории болезни (написав там, что «здоровый доброволец проглотил чистую культуру микроорганизмов»). Критикам пришлось приумолкнуть. *Helicobacter pylori,* вне всяких сомнений, являлись возбудителями гастритного воспаления.

Связь между *Helicobacter* и гастритом наводила на мысль о том, что бактериальная инфекция и хроническое воспаление могут вызывать рак желудка. И в самом деле, в конце 1980-х годов несколько эпидемиологических исследований показали связь между

вызываемым *H. pylori* гастритом и раком желудка[22]. Маршалл и Уоррен тем временем проверяли разнообразные схемы приема антибиотиков (в том числе и препаратов на основе висмута — металла, некогда излюбленного алхимиками) для разработки эффективного многолекарственного лечения инфекции *H. pylori* [23]. Рандомизированные испытания, проведенные на западном побережье Японии, где заражение *H. pylori* является эндемичным заболеванием, продемонстрировали, что лечение антибиотиками снижает количество язвенной болезни и гастритов.

Однако с лечением антибиотиками рака дело оказалось куда сложнее. У молодых людей избавление от инфекции заметно понижало частоту связанного с гастритом рака. Но более старшим пациентам, у которых хронический гастрит наблюдался уже несколько десятков лет, это не помогало. По всей видимости, хроническое воспаление у них достигало уже такой стадии, после которой уничтожение возбудителя не имело значения. Для предотвращения рака наблюдаемое Ауэрбахом шествие по пути озлокачествления следовало останавливать еще на первых шагах.

Эксперимент Барри Маршалла, хотя и крайне неортодоксальный — глотать канцероген, чтобы вызывать у себя в желудке предраковое состояние! — воплотил в себе разочарование и нетерпение, возрастающее среди эпидемиологов, занимающихся проблемами рака. Было совершенно очевидно, что только глубинное понимание причин рака сулит разработку эффективных стратегий по его предотвращению. Выявление канцерогена — лишь первый шаг к этому пониманию. Для создания успешной стратегии борьбы с раком нужно знать не только, какой канцероген его вызывает, но и что именно этот канцероген делает.

Однако разношерстный набор разрозненных наблюдений — от Блумберга до Эймса и Уоррена с Маршаллом — при всем желании нельзя было связать в единую цельную теорию канцерогенеза. Каким образом ДЭС, асбест, радиация, вирус гепатита и обитающая в желудке бактерия могут вызывать одно и то же патологическое состояние, причем в самых разных популяциях и в разных органах? Список факторов, вызывающих рак, становился, по выражению еще одной любительницы глотать неизвестные жидкости, «все страньше и страньше».

Другие болезни не могли похвастаться таким поразительным разнообразием причин. Диабет, комплексная болезнь с комплексными проявлениями, все-таки по природе своей обуславливается инсулиновой недостаточностью. Коронарная болезнь сердца случается, когда тромб, образованный воспалительной атеросклеротической бляшкой, перегораживает ведущий в сердце кровеносный сосуд. Но поиски единого механизма возникновения рака зашли в тупик. Какой общий патофизиологический механизм может крыться за аномальным и нерегулируемым делением клеток?

Чтобы ответить на этот вопрос, онкологам потребовалось вернуться к зарождению рака, к самым первым шагам клеточного пути к злокачественной трансформации — к канцерогенезу.

Паутинка

Чтобы добиться улучшения в лечении рака, надо разрабатывать методы ранней диагностики.

Джон Локхарт-Маммери, 1926 г.

---

[22] В частности, *H. pylori* связаны с несколькими формами рака, в том числе гастритной аденокарциномой и мукозо-ассоциированной лимфомой.

[23] Впоследствии Маршалл успешно прошел курс лечения по этой схеме.

Для решения проблемы рака нам больше всего нужен — помимо универсального лекарства — метод обнаружения рака до проявления каких-либо клинических признаков и симптомов.

Сидней Фарбер в письме к Этте Розенсон, ноябрь 1962 г.

Дамы, а вы уже?

«Нью-Йорк Амстердам ньюс» о мазке Папаниколау, 1957 г.

Долгое и медленное шествие канцерогенеза — методичное, шаг за шагом продвижение ранних стадий до откровенной злокачественности — вдохновило ученых на еще одну стратегию предотвращения рака. Если рак и правда подкрадывается к жертве так неспешно, как предполагал Ауэрбах, то, возможно, есть время вмешаться и остановить это шествие на самых ранних этапах — атакуя не сам рак, а предраковое состояние. Можно ли победить канцерогенез на полдороге?

Немногие исследователи изучали эти ранние переходные стадии развития раковых клеток столь интенсивно, как цитолог Георгиос Папаниколау, грек по происхождению, работавший в Корнеллском университете в Нью-Йорке. Крепкий, невысокий, суховатый и чуточку старомодный, Папаниколау изучал медицину и зоологию в Афинах и Мюнхене, а в Нью-Йорк приехал в 1913 году. Едва с корабля, без гроша в кармане, он искал работу в медицинской лаборатории, но, чтобы не умереть с голоду, устроился продавцом в универмаг «Гимбельс» на Тридцать третьей улице. Ковры продавать он так и не научился и через три месяца непомерных трудов нашел место исследователя в Корнелле — что кажется еще большей фантастикой. Папаниколау подрядился исследовать менструальный цикл морских свинок — животных, у которых не заметно никакого кровотечения, равно как и каких бы то ни было выделений во время менструаций. Вооружившись риноскопом и ватными палочками, Папаниколау научился брать у морских свинок образцы клеток из шейки матки и размазывать их по предметным стеклам тоненьким слоем.

Он обнаружил, что эти клетки подобны миниатюрным часовым стрелкам. По мере того как у животных циклически повышался и понижался уровень гормонов, клетки шейки матки так же циклически меняли форму и размеры. Руководствуясь их морфологией, Папаниколау научился предсказывать наступление той или иной фазы менструального цикла — зачастую с точностью до дня.

К концу 1920-х годов Папаниколау перенес наработанную технику и на людей. (Рассказывают, будто бы его жена Мария, являя собой немыслимый пример супружеской стойкости и силы духа, позволяла брать у нее мазки каждый день.) В результате он обнаружил, что клетки, выделяемые шейкой матки у женщин, так же как и клетки морских свинок, позволяют определить стадию менструального цикла.

Как справедливо указывали Папаниколау, все это ровным счетом ничего не значило — очередное сложное, но в общем-то бесполезное изобретение. Как ядовито заметил один гинеколог, для расчета сроков и стадий менструального цикла «у приматов, включая женщин» вполне можно обойтись без диагностического мазка. Многие сотни лет женщины рассчитывали свои циклы и без помощи Папаниколау.

Обескураженный критикой исследователь вернулся к своим стеклам. Он провел почти десять лет, одержимо всматриваясь в мазки здоровых женщин. Вероятно, рассудил он, истинные достоинства теста кроются в мазках не нормальных, а патологических состояний. Что, если с их помощью возможно диагностировать патологию? Что, если годы изучения нормальных клеток были лишь прелюдией к выявлению клеточных аномалий?

Папаниколау вступил в мир патологических состояний. Он собирал мазки женщин со всевозможными видами гинекологических заболеваний — миомами, кистами, бородавками, воспалениями матки и шейки матки, стрептококковыми, гонококковыми и стафилококковыми инфекциями, внематочными беременностями, аномальными беременностями, доброкачественными и злокачественными опухолями, абсцессами и

фурункулами, — надеясь найти в отшелушивающихся клетках признаки патологического состояния.

Как выяснилось, более всего аномальных клеток отшелушивалось при раке. Почти в каждом случае рака шейки матки Папаниколау находил в клетках мазка «странные и аномальные формы» с такими же диковинными, раздувшимися ядрами, сморщенными мембранами и сжавшейся цитоплазмой. Эти клетки не имели ничего общего с нормальными клетками здоровой женщины. «Становится совершенно очевидно», писал Папаниколау, что обнаружен новый тест на злокачественные клетки.

Опьяненный результатами, в 1928 году Папаниколау опубликовал статью о своем методе под названием «Новая диагностика рака». Доклад, впервые представленный на весьма странной конференции по евгенике, рассматривавшей «улучшение расы», снискал очередную волну презрения от маститых патологов. «Мазок Папаниколау», как Георгиос назвал свою методику, не отличался ни особой точностью, ни даже особой чувствительностью. Для диагностирования рака шейки матки, говорили коллеги, лучше провести биопсию — способ неудобный и инвазивный, но гораздо точнее и определеннее мазка. На научных конференциях эксперты пренебрежительно фыркали, заслышав о столь примитивной альтернативе настоящей биопсии. Самому Папаниколау было нечего возразить. «Кажется, работу надо продолжить», — самокритично заметил он в конце статьи. Совершенствуя и оттачивая два абсолютно бесполезных метода, на следующие двадцать лет Папаниколау исчез из поля зрения научного мира.

С 1928 года Папаниколау с почти монашеской одержимостью ограничивался исключительно мазками. Его мир сжался до череды рутин: ежедневные полчаса на дорогу в лабораторию, куда его привозила и отвозила жена, выходные в доме на Лонг-Айленде с микроскопом в кабинете и микроскопом на крыльце, вечера за печатанием отчетов по изученным образцам под льющуюся из фонографа музыку Шуберта и стакан апельсинового сока. Гинеколог-патолог по имени Герберт Траут помогал Папаниколау интерпретировать результаты. Японский художник-анималист Хашими Мураяма, коллега Папаниколау по первым годам в Корнелле, нанялся к ним рисовать акварели мазков при помощи камеры-люцида.

Для самого Папаниколау этот сумрачный и созерцательный период жизни стал чем-то вроде личной камеры-люцида, увеличивающей и отражающей его старые экспериментальные темы и перерождающей их в новые. Его начали одолевать все те же мысли, что не давали покоя десять лет назад: если нормальные клетки шейки матки претерпевают морфологические изменения постепенно, то, наверное, раковые клетки тоже морфологически изменяются с течением времени — маленькими постепенными шажками, в танце, уводящем их от нормальности к злокачественности? Подобно Ауэрбаху (работа которого была еще не опубликована), Папаниколау задался вопросом: можно ли различить промежуточные стадии рака — нарушения, еще только лишь крадущиеся к полному перерождению?

На рождественской вечеринке 1950 года, поддавшись на провокации слегка подвыпившего молодого гинеколога из его же лаборатории, Папаниколау высказал вслух поток мыслей, беспрестанно крутившихся у него в голове свыше десяти лет. Эти мысли буквально рвались из него. Подлинная цель мазка Папаниколау, по новому его замыслу, состояла не в том, чтобы найти рак, а в том, чтобы выявить его предков, предшественников — предвестников рака.

«Это было откровение, — вспоминал один из его студентов. — Мазок Папаниколау давал женщине шанс получить профилактическое лечение и во много раз уменьшить риск, что у нее когда-нибудь разовьется рак». Рак шейки матки, как правило, возникает в наружных слоях и разрастается поверхностными шелушащимися пластами, прежде чем зарыться внутрь, в окружающие ткани. Беря пробы у женщин, у которых еще не проявляются симптомы поздних стадий рака, Папаниколау рассуждал, что его тест, пусть и

несовершенный, способен распознать заболевание на начальных этапах. По сути, он отводил стрелки диагностических часов назад — от неисцелимого инвазивного рака до излечимой, еще неинвазивной злокачественности.

В 1952 году Папаниколау убедил Национальный институт онкологии начать самое масштабное клиническое испытание по вторичной профилактике во всей истории онкологии. Испытывать предстояло его методику мазков. В графстве Шелби, штат Теннесси, этот анализ сделали ста пятидесяти тысячам взрослых женщин, живущих на территории в восемьсот квадратных миль, а потом отслеживали дальнейшую судьбу участниц на протяжении нескольких лет. Мазки поступали из сотен различных мест: из крохотных врачебных кабинетов, рассеянных меж коневодческих ферм Джермантауна, и из крупных клиник Мемфиса. Временные «клиники мазков Папаниколау» развернулись на фабриках и в офисных зданиях. Собранные мазки передавались в огромное отделение микроскопии при Университете Теннесси, на стенах которого висели фотографии образцовых нормальных и аномальных препаратов. Лаборанты днем и ночью изучали стекла, сверяясь с этими фотографиями. В разгар эксперимента ежедневно анализировалось до тысячи мазков.

Как и ожидалось, команда специалистов из Шелби обнаружила в популяции изрядное количество раковых изменений. В изначальной группе из ста пятидесяти тысяч женщин инвазивный рак шейки матки был обнаружен у пятисот пятидесяти пяти человек. Однако реальное доказательство принципов Папаниколау заключалось в другом открытии: к всеобщему изумлению, у пятисот пятидесяти семи участниц обнаружили преинвазивный рак или даже просто предраковые изменения — ранние стадии местного характера, легко поддающиеся лечению при помощи относительно несложной хирургической операции. Почти у всех этих женщин еще не проявлялось никаких симптомов — если бы им не провели теста, они бы и не заподозрили у себя никаких патологий. Что примечательно, средний возраст женщин с преинвазивными стадиями был на двадцать лет меньше, чем средний возраст женщин с инвазивным раком, — что, в свою очередь, снова соответствовало теории о длительном процессе канцерогенеза. Мазок Папаниколау переводил стрелки часов диагностики рака на двадцать лет, чем изменял спектр наблюдаемых патологий с преимущественно неизлечимых случаев на преимущественно излечимые.

В нескольких милях от лаборатории Папаниколау в Нью-Йорке центральный принцип диагностического мазка был перенесен на совершенно другую форму рака. Эпидемиологи рассматривают профилактику болезни в двух разных категориях. При первичной профилактике болезнь предотвращается устранением ее причины — прекращение курения в случае рака легких, вакцинация от гепатита В в случае рака печени. При вторичной профилактике, называемой также «скринирование», заболевание стараются предотвратить, выявив на ранних, бессимптомных стадиях. Мазок Папаниколау как раз и был изобретен в качестве средства вторичной профилактики рака шейки матки. Но если при помощи микроскопа можно обнаружить ранние стадии болезни в соскобах с ткани шейки матки, то, вероятно, другие способы «видеть» рак помогут обнаружить первые изменения в каком-нибудь другом подверженном раку органе?

В 1913 году берлинский хирург по имени Альберт Саломон и в самом деле попытался проделать нечто подобное. Упрямый и ревностный сторонник мастэктомии, Саломон брал удаленную грудь после операции и делал с нее рентгеновский снимок, стремясь обнаружить неясные очертания рака. В его коллекции набралось почти три тысячи снимков. При изучении их Саломон обнаруживал признаки болезни — микроскопические гранулы кальция, откладывающегося в раковой ткани («крупинки соли» — как потом стали называть их радиологи), или похожие на крошечных рачков скопления злокачественных клеток, напоминающих, откуда пошло само название «рак».

Следующим естественным шагом стал бы рентген груди перед операцией — как метод скрининга. Однако труды Саломона были безжалостно прерваны. Изгнанный нацистами из

университета, спасаясь от концентрационных лагерей, Саломон бежал в Амстердам, где вместе со своими рентгеновскими снимками скрылся в подполье. Маммография, как назвал он свою методику, канула в забвение, но никто даже не заметил: в мире, одержимом идеями радикальной хирургии, где любые уплотнения в груди — и самые крошечные, и самые большие — лечились одними и теми же глобальными операциями, выявление микроскопических признаков болезни не имело никакого смысла.

Почти двадцать лет маммография маячила где-то на самой периферии медицины — во Франции, Англии, Уругвае, — в странах, где радикальная хирургия не настолько овладела умами врачей. Однако к середине 1960-х годов, когда теория Холстеда пошатнулась на пьедестале, маммография, продвигаемая пионерами рентгенологии, в том числе и Робертом Иганом из Хьюстона, добралась наконец и до американских больниц. Подобно Папаниколау, Иган считал себя не ученым, а способным умельцем — точнее, талантливым фотографом, делающим снимки раковых опухолей при помощи рентгеновских лучей, самой всепроникающей разновидности света. Он без конца возился с пленками, углами, позициями и выдержками, пока, по словам одного наблюдателя, не добился возможности выявлять на снимках «трабекулу, не толще паутинки».

Но можно ли обнаружить рак среди этих тенистых паутинок — причем обнаружить рано, чтобы предотвратить его дальнейшее распространение? Маммограммы Игана выявляли опухоли размером всего в несколько миллиметров, не больше ячменного зернышка. Однако вопрос заключался в том, спасет ли жизни проведение массового скрининга женщин для выявления и хирургического удаления микроскопических опухолей.

Скрининговые испытания в онкологии — дело непростое. Пожалуй, из всех клинических испытаний они наиболее трудны в проведении и наиболее подвержены ошибкам. Чтобы понять, почему это так, представьте себе весь долгий путь от лаборатории до клиник, в которых проводятся диагностические тесты. Предположим, в лаборатории изобретен новый тест на выявление ранней и бессимптомной формы какой-либо конкретной разновидности рака — к примеру, по уровню белка, выделяемого раковой клеткой. Первая трудность, встающая перед подобным тестом, носит технический характер: как осуществить его в реальном мире? По наблюдениям эпидемиологов, скрининговые испытания чреваты двумя типичными разновидностями ошибок. Первая — гипердиагностика, когда индивидуальные тесты дают положительный результат, однако на самом деле никакого рака нет. Такие случаи называются ложно-положительными. Люди, диагноз которым был выставлен на основании такого вот ложно-положительного анализа, оказываются в тисках унизительного приговора, в замкнутом круге тревоги, страха и жажды «сделать хоть что-нибудь», вынуждающем их опрометью бросаться за новыми анализами и агрессивным медицинским вмешательством.

Зеркальным отражением гипердиагностики является недостаточная диагностика — ошибка метода, при которой реально существующий рак тестом не выявляется. Недостаточная диагностика ободряет пациента — внушает ему ложную уверенность, что он совершенно здоров. Таким пациентам (ложно-отрицательным на жаргоне эпидемиологов) уготованы иные круги ада: отчаяние, шок, чувство, будто их предали, — когда болезнь, вовремя не выявленная при скринировании, рано или поздно даст о себе знать недвусмысленными симптомами.

Беда в том, что эти две крайности — гипердиагностика и недостаточная диагностика — идут рука об руку. Скрининговые испытания, поставившие себе целью избавиться от гипердиагностики путем ужесточения критериев, согласно которым пациент считается больным, часто расплачиваются за это недостаточной диагностикой, теряя пациентов, находящихся в серой зоне между положительным и отрицательным результатом. Такое положение легко понять на образном примере. Представим себе, воспользовавшись сравнением Игана, что паук задался целью сплести идеальную сеть для ловли мух. Увеличивая плотность сети, он тем самым увеличивает шансы выловить мух (подлинно

положительный результат), но заодно еще и увеличивает шанс, что в сеть попадутся витающие в воздухе пылинки и соринки (ложно-положительный результат). Если же сделать сеть посвободнее, то шансов поймать настоящую добычу станет меньше, зато увеличится вероятность того, что все пойманное окажется мухами. В случае рака и за гипердиагностику, и за недостаточную диагностику приходится расплачиваться втридорога, а отыскать золотую середину нелегко. Да, любой тест на рак должен быть идеально точен и специфичен, но скрининговые технологии несовершенны. Поэтому скрининговые тесты чаще всего проваливаются не в силах преодолеть даже самого первого препятствия — уровень гипердиагностики или недостаточной диагностики в них слишком велик.

Однако предположим, наш новый тест сумел протиснуться сквозь это игольное ушко. Уровень гипердиагностики и недостаточной диагностики сочтен приемлемым, и мы начинаем проводить тестирование на группе пылающих энтузиазмом добровольцев. Более того, предположим, что как только тест становится общественным достоянием, врачи немедленно начинают обнаруживать ранние доброкачественные стадии болезни — в отличие от агрессивных быстрорастущих опухолей, которые только и удавалось выявлять до массового тестирования. Можно ли считать, что тест успешен?

Нет! Обнаружения маленьких опухолей самого по себе еще недостаточно. Рак демонстрирует широкий спектр самых разнообразных вариантов протекания. Некоторые опухоли по своей природе доброкачественны и генетически запрограммированы так, чтобы никогда не достигать окончательно злокачественного состояния. Другие же опухоли крайне агрессивны, и даже раннее вмешательство задолго до проявления симптоматики все равно никак не изменит участи пациента. Чтобы определиться с природными закономерностями того или иного типа рака, скрининговое испытание должно идти дальше. Оно должно повышать выживаемость пациентов.

Представьте теперь, что мы спланировали испытание с целью определить, увеличивает ли скрининговый тест выживаемость. Предположим, принять участие в тестировании предлагают двум идентичным близнецам, живущим рядом друг с другом, — назовем их Хоуп и Пруденс. Хоуп решает принять участие в испытаниях. Пруденс, опасаясь гипердиагностики или недостаточной диагностики, отказывается.

Ни та, ни другая не подозревают, что у них обеих развивается один и тот же тип рака, причем одновременно — с 1990 года. Опухоль Хоуп выявлена на скринировании в 1995 году, ей проводят хирургическое лечение и последующую химиотерапию. После этого следует пять лет ремиссии, но потом рецидив и смерть в 2000 году. Пруденс же, напротив, обнаруживает опухоль лишь в виде крупного новообразования в груди в 1999 году. Она, в свою очередь, тоже проходит курс лечения, приносящего ей кратковременное облегчение, но потом, как и у Хоуп, следует рецидив, и Пруденс умирает в 2000 году, одновременно с сестрой.

На совместных похоронах плакальщики тянутся за двумя одинаковыми гробами, а лечащие врачи сестер затевают жаркий спор. Врач Хоуп стоит на том, что у пациентки была пятилетняя выживаемость: опухоль обнаружили в 1995 году, а умерла Хоуп в 2000 году. Доктор Пруденс утверждает, что в ее случае выживаемость равнялась всего одному году: опухоль обнаружили в 1999 году, а умерла Пруденс в 2000 году. Оба не могут быть правы: близнецы умерли от одной и той же разновидности опухоли в одно и то же время. Разгадка этого мнимого парадокса — так называемой систематической ошибки опережения — лежит на поверхности. Использование понятия «выживаемость» в качестве конечной оценки результативности скрининговых тестов неудачно, потому что раннее выявление болезни отводит диагностические часы назад. И у Хоуп, и у Пруденс опухоли вели себя совершенно одинаково. Но поскольку опухоль Хоуп была обнаружена раньше, создается ошибочное впечатление, что она прожила дольше, а значит, тест принес ей пользу.

Выходит, наш тест обязан преодолеть новое препятствие: его внедрение должно в конечном итоге улучшать показатели смертности, а не выживаемости. Судить о том, оказался ли наш тест и в самом деле полезен, можно лишь задавшись вопросом, прожила ли

Хоуп в результате него дольше, чем прожила бы без него. Если бы она дожила до 2010 года, пережив сестру на десять лет, у нас были бы все основания утверждать, что от теста есть польза. Но поскольку обе женщины умерли одновременно, мы поневоле приходим к выводу, что тест никакой выгоды для больного не несет.

Таким образом, путь скринингового теста к успеху весьма длителен и узок. По обеим сторонам от него тянутся пропасти гипердиагностики или недостаточной диагностики. Далее маячит искушение остановиться на возможности ранней диагностики. Потом приходится лавировать в коварных трясинах систематических ошибок оценки результата и выбора испытуемых. Выживаемость, несмотря на всю свою заманчивую простоту, не может служить конечным критерием успеха. На каждом этапе жизненно важна адекватная рандомизация пациентов. Лишь тест, удовлетворяющий всем этим параметрам — показавший выгоду в смысле смертности при рандомизированной выборке пациентов и с приемлемым уровнем гипердиагностики и недостаточной диагностики, — может считаться успешным. В столь жестких условиях очень немногие тесты способны пройти этот суровый отбор и доказать свою пользу.

Зимой 1963 года трое исследователей решили проверить, способно ли скринирование большой группы женщин, у которых нет выраженных симптомов рака молочной железы, предотвратить смертность от этой разновидности рака. Все трое, изгои в своих первоначальных областях, искали новый способ изучения рака молочной железы. Луис Венет, хирург, обученный в классических традициях, надеялся научиться выявлять рак на ранних стадиях, чтобы избежать крупных и калечащих радикальных операций, бывших в то время нормой в этой области онкологии. Сэм Шапиро, статистик, пытался изобрести новые методы проведения статистических испытаний. Но самые горькие причины были у Филиппа Стракса, нью-йоркского терапевта: в середине 1950-х годов он ухаживал за женой, мучительно умирающей от рака молочной железы. Попытки Стракса научиться выявлять ранние стадии рака при помощи рентгена были его личным крестовым походом, предпринятым, чтобы остановить биологические часы болезни, унесшей жизнь его жены.

Венет, Стракс и Шапиро прекрасно разбирались в тонкостях проведения испытаний. Они с самого начала осознали, что для проверки эффективности маммографии им требуется рандомизированное проспективное испытание, оценивающее смертность пациенток. Методологически выражаясь, их клиническое испытание должно было воспроизвести знаменитое испытание Долла и Хилла по поводу курения. Исследования Долла с Хиллом стали удачным побочным продуктом программы национализации системы здравоохранения в Великобритании — грандиозная выборка была достигнута за счет государственной «адресной книги», включавшей всех лицензированных британских врачей. Возможность провести испытания маммографии предоставило обратное явление — волна приватизации, прокатившаяся по послевоенной Америке. Летом 1944 года нью-йоркские законодатели запустили новую программу по предоставлению жителям Нью-Йорка услуг медицинского страхования по месту работы. Эта программа под названием «План страхования здоровья» (ПСЗ) стала прообразом нынешней «Организации медицинского обеспечения» (ОМО).

План страхования заполнил собой огромную пустующую нишу. К середине 1950-х годов триада внешних сил — иммиграция, Вторая мировая война и Великая депрессия — оторвала женщин от домашнего хозяйства и выгнала их на работу. Теперь они составляли треть всей рабочей силы Нью-Йорка. Работающие женщины хотели получить какую-либо медицинскую страховку, и ПСЗ, позволявший объединить риски и тем снизить расходы, был естественным решением их проблем. К началу 1960-х годов план насчитывал тридцать одну группу медицинского страхования и охватывал более трехсот тысяч человек, в том числе почти восемьдесят тысяч женщин.

Стракс, Шапиро и Венет быстро поняли важность этого ресурса: вот она, их статистическая группа — выборка жительниц Нью-Йорка и пригородов, которых можно обследовать и отслеживать долгое время. Испытание сделали намеренно простым: женщин в

возрасте от сорока до шестидесяти четырех лет разделили на две группы. В одной группе провели скринирование при помощи маммографии, а в другой не стали. Этические стандарты для такого рода исследований в 1960-е годы значительно упрощали задачу: группе, в которой не проводили скринирования (то есть не предлагали маммографии), не требовал ось давать согласия — этих участниц просто зачисляли на испытание без их ведома, а потом отслеживали их судьбу.

Начатое в декабре 1963 года испытание сразу же превратилось в логистический кошмар. Маммография в те годы была делом нелегким и громоздким: аппарат величиной с доброго быка, фотографические пластины размером с небольшое окошко, ядовитые растворы и пары в фотолаборатории. Удобнее всего было проводить маммографию в специализированных клиниках, но участницы испытаний туда приходить не желали. Стракс и Венет в конце концов оборудовали передвижной фургон с рентгеновским аппаратом и установили его в центре Манхэттена, рядом с передвижными торговцами мороженым и сандвичами, убеждая женщин провести исследование во время обеденного перерыва[24].

Стракс принялся одержимо вербовать участниц испытания. Если какая-либо женщина отказывалась, он буквально не давал ей проходу — звонил, писал и снова звонил, уговаривая присоединиться. Процедура проведения маммограммы в клиниках была отлажена практически с автоматической четкостью, что позволяло в день принимать тысячи женщин.

«Опрос… пять станций по двенадцать женщин в час, то есть всего шестьдесят женщин… Кабинки для раздевания: шестнадцать кабинок по шесть женщин в час — девяносто шесть женщин в час. Каждая кабинка содержит четыре шкафчика для одежды, то есть всего шестьдесят четыре шкафчика. По завершении „цикла“ женщина заходит в ту же кабинку, чтобы снова взять свои вещи и одеться. Для ускорения оборота никаких излишеств вроде стульев и зеркал в кабинках быть не должно».

Поднимаются и опускаются шторки. Открываются и закрываются двери. Каморки без стульев и зеркал впускают и выпускают новых и новых пациенток. Карусель не останавливается ни днем, ни поздно вечером. За шесть лет трое исследователей сумели завершить скринирование, на которое в обычных условиях потребовалось бы не меньше двадцати лет.

Если при маммографии обнаруживали опухоль, то женщина получала лечение согласно принятым в то время стандартам: хирургическое вмешательство с целью удаления опухолевой массы — чаще всего радикальная мастэктомия — или операция с последующим облучением. Завершив цикл скринирования и последующего медицинского вмешательства, Стракс, Венет и Шапиро принялись наблюдать развитие эксперимента во времени, отслеживая уровень смертности от рака молочной железы в группе, где проводилось скринирование, по сравнению с группой, в которой его не проводилось.

В 1971 году, через восемь лет после начала испытания, Стракс, Венет и Шапиро начали получать данные, которые на первый взгляд казались убедительным доводом в пользу скринирования. В испытаниях приняли участие шестьдесят две тысячи женщин, примерно половине из которых проводилась маммография. За прошедший период в этой группе насчитывалась тридцать одна смерть от рака молочной железы, а в контрольной группе — пятьдесят пять. Абсолютное число спасенных жизней оказалось небольшим, зато впечатляло процентное уменьшение смертности — почти на сорок процентов. Стракс был вне себя от восторга. «Радиолог, — писал он, — становится потенциальным спасителем женщин — и их груди».

Положительным результатом испытаний при ПСЗ стало распространение маммографии. «За пять лет маммография перебралась из разряда сброшенных со счетов процедур на порог общепризнанных методик», — писал один радиолог. В Национальном

---

[24] Помимо маммографии, женщины также проходили хирургический осмотр.

институте онкологии всеобщий энтузиазм по поводу скринирования нарастал не по дням, а по часам. Артур Холлеб, глава Американского онкологического общества, поспешил провести параллель между этими обследованиями и мазком Папаниколау. «Американское онкологическое общество, — заявил Холлеб в 1971 году, — должно возглавить массовую программу по маммографии, точно так же, как было с мазком Папаниколау… Мы не можем больше предлагать населению нашей страны мириться с потерями многих жизней в результате рака молочной железы — ведь этот недуг за год уносит столько же, сколько унесли десять лет войны во Вьетнаме. Настал срок сплотиться всей страной. И я твердо верю, что это время настало».

Масштабная кампания Американского онкологического общества носила название «Проект по диагностике и выявлению рака молочной железы». Что примечательно, это были не клинические испытания, а именно выявление недуга, как и заявлялось в названии. В проекте не существовало контрольной группы. За год планировалось обследовать почти двести пятьдесят тысяч женщин — чуть ли не в восемь раз больше, чем Стракс за три года, — главным образом для того, чтобы продемонстрировать возможность маммографического скринирования на государственном уровне. Мэри Ласкер активно поддерживала этот проект, как поддерживали его и практически все онкологические организации Америки. Маммография — «сброшенная со счетов процедура» — внезапно оказалась символом на знамени современности.

Однако пока «Проект по диагностике и выявлению» победно летел вперед, начали появляться первые сомнения. Как мы помним, Шапиро рандомизировал испытание тем, что разделил женщин на две группы — «тестируемые» и «контроль» — и сравнивал смертность в этих группах. Как было принято в 1960-е годы, контрольную группу не информировали об участии в испытаниях. Это была виртуальная группа — выборка из учетных записей «Плана страхования здоровья». Когда женщина из этой группы умирала от рака молочной железы, Стракс и Шапиро исполнительно заносили смерть в таблицы, но — как при валке деревьев в лесу статистики — вся группа в целом рассматривалась в виде некоторой абстракции.

В принципе сравнение виртуальной группы пациентов с реальной могло бы и сработать. Однако по мере того как шли испытания, Стракс и Шапиро начали тревожиться: а вдруг есть женщины, у которых рак был диагностирован еще до начала испытаний? Для таких пациенток скринирование было совершенно бесполезно. Чтобы исправить возможную ошибку, Шапиро принялся исключать таких пациенток из обеих групп.

Исключить их из группы, которой делали маммографию, оказалось достаточно просто: перед маммографией радиолог расспрашивал женщину о ее медицинской истории. Однако контрольную группу расспросить было нельзя — именно в силу ее «виртуальности». Поэтому и отсев следовало провести «виртуально». Шапиро попытался сделать это с максимально возможной тщательностью и беспристрастностью, исключив равное количество женщин из контрольной группы. Но кто знает, не выбирал ли он на подсознательном уровне? Возможно, он все же исключил из группы обследуемых женщин больше пациенток с уже диагностированным раком. Разница была невелика — всего четыреста тридцать четыре пациентки из тридцати тысяч — но в статистическом смысле фатальна. Критики утверждали, что большая смертность в контрольной группе обусловлена неадекватным отсевом. Контрольная группа, говорили они, по недосмотру оказалась перегружена женщинами с уже развившимся раком, а значит, и большая смертность в этой группе — всего лишь статистическая ошибка.

Энтузиасты маммографии пришли в уныние. Они признавали, что требуется более объективная оценка, повторное проведение испытаний. Но где такие испытания можно провести? В США двести тысяч женщин уже приняли участие в «Проекте по диагностике и выявлению рака молочной железы», а потому не годились для нового испытания. Вдобавок академические круги насмерть перессорились по поводу интерпретации результатов. Слепо барахтаясь в этих противоречиях, мировое сообщество маммографов ударилось в новую

крайность. Вместо того чтобы планировать новые эксперименты с учетом результатов прошлых, они запустили череду параллельных испытаний. За период между 1976 и 1992 годами массивные параллельные маммографические испытания прошли в Европе: в Шотландии (в Эдинбурге) и сразу в нескольких городах Швеции (в Мальме, Стокгольме, Коппарберге, Остерготланде и Гетеборге). В Канаде тем временем провели собственное рандомизированное маммографическое испытание, названное Государственным исследованием скрининга молочной железы. Как нередко бывало в истории онкологии, маммографические испытания превратились в гонку вооружений, где каждая группа ученых стремилась превзойти соперников.

Испытания в Эдинбурге обернулись сущим кошмаром. Начать с того, что сам этот город, разделенный на сотни изолированных и разобщенных врачебных практик, был неподходящим местом для проведения столь масштабного эксперимента. Врачи распределяли женщин в группы скрининга или контроля совершенно произвольно. Или, хуже того, женщины сами выбирали, куда записываться. Протоколы рандомизации пошли насмарку. Даже после начала испытаний женщины внезапно переходили из одной группы в другую, парализуя возможность адекватной интерпретации результатов всего эксперимента в целом.

В Канаде же, напротив, точность проведения испытаний и внимание к деталям были доведены до совершенства. Летом 1980 года там начали широко разрекламированную государственную кампанию по набору тридцати девяти тысяч женщин для прохождения маммографии. Набор осуществлялся через объявления в газетах, рассылки писем и звонки на дом. Для проведения испытаний аккредитовали пятнадцать специализированных центров. Когда женщина приходила в один из них, в регистратуре ей задавали несколько предварительных вопросов и предлагали заполнить анкету, после чего ее осматривал хирург или медсестра, а после осмотра имя заносили в реестр — типичную книгу учета, в голубоватую линеечку, какими пользовались в большинстве клиник. Рандомизация пациенток достигалась чередованием строк в реестре. Если женщина с одной строки попадала в группу скрининга, то следующая — в контрольную, третья снова в скрининговую и так далее.

Обратите внимание: рандомизация пациенток чаще всего происходила *после* того, как врачи узнавали медицинскую историю женщины и осматривали ее. Такого не предусматривалось и не предписывалось исходным протоколом (подробные описания процедуры были разосланы по всем центрам). Однако это незначительное изменение полностью загубило все испытания. Назначения, проводимые после первичного опроса, проводимого медсестрами, уже не были случайными. Женщины с аномалиями в груди или лимфатических узлах гораздо чаще попадали в группу для маммографии (например, в одной из клиник семнадцать таких пациенток попали в скрининговую группу и только пять — в контрольную). То же самое происходило в отношении женщин с предшествующей историей рака молочной железы и с пациентками, относящимися к «группе риска» на основании предыдущей истории болезни или сведений, представленных страховой компанией (восемь на маммографию, одна в контроль).

Отчего так вышло, никто до сих пор не понял. Назначали ли медсестры женщин из группы риска в скрининговую группу, чтобы подтвердить результаты неточного клинического осмотра — получить второе мнение при помощи рентгеновского снимка? Делалось ли это неосознанно? Стало ли невольным результатом сострадания, попытки помочь женщинам из группы риска, отправив их на маммографию? Пропускали ли сами такие пациентки очередь в приемной, чтобы нарочно попасть в нужную строчку? А если да, то кто их научил — координаторы испытаний, лечащие врачи, рентгенологи, медсестры в приемной?

Команды эпидемиологов, статистиков, радиологов и по крайней мере одна группа зарубежных экспертов с тех пор изучили неразборчивые записи в реестрах вдоль и поперек, ища ответа на эти вопросы и стараясь понять, что же пошло не так. «Подозрение, как и

красота, таится в глазах смотрящего», — возражал один из руководителей испытаний. Однако поводов для подозрений нашлось немало. Реестры пестрели помарками и исправлениями: имена меняли на другие, строчки выбеливались и в них поверх вписывались новые пациентки. Показания сотрудников центров подтвердили эти наблюдения. В одном из центров координатор испытаний добавила в скрининговую группу своих подруг (вероятно, надеясь оказать им услугу и спасти их жизни). В другом, по словам кого-то из лаборантов, рандомизацию нарушали, направляя женщин в ту или иную группу. По страницам медицинских журналов летали обвинения и контробвинения. «Один урок случившегося очевиден, — пренебрежительно написал в редакторской статье онколог Норман Бойд, — рандомизацию в клинических испытаниях надо проводить так, чтобы отклонения были совершенно невозможны».

Однако, если оставить в стороне столь блестящее умозаключение, больше ничего очевидного не обнаружилось. Из всего этого тумана на свет явилось исследование, еще более несбалансированное, чем исследование в рамках «Плана страхования здоровья». Стракс и Шапиро ошиблись, избирательно не допуская женщин из группы риска в группу для маммографии. Канадцы же качнулись в другую сторону, избирательно обогатив группу для маммографии такими пациентками. Неудивительно, что результаты их исследования вышли сугубо отрицательными: в скрининговой группе от рака молочной железы умерло больше женщин, чем среди тех, кому никакой маммографии не проводилось.

Завершить всю эту запутанную историю выпало на долю Швеции. Зимой 2007 года я посетил Мальмё, место одного из шведских маммографических испытаний, начатых в конце 1970-х годов. Притулившийся на южной оконечности шведского полуострова, Мальмё представляет собой невыразительный сизый индустриальный город посреди такого же безликого сизого пейзажа. К северу от него тянется равнина Сконе, к югу катятся воды пролива Эресунн. Пострадавшая от экономического кризиса в середине 1970-х годов, область словно бы впала в экономическую и демографическую летаргию на целых двадцать лет. Миграция в город и из него двадцать лет держалась на поразительно низком уровне — всего два процента. Мальмё превратился в своего рода чистилище, где томилась в заточении большая выборка мужчин и женщин — идеальное место для проведения нелегкого медицинского испытания.

В 1976 году на маммографическое исследование в Мальмё записалось сорок две тысячи женщин. Половине этой группы — примерно двадцати одной тысяче — ежегодно проводили скринирование в маленькой клинике близ основной больницы Мальмё; второй половине скринирования не делали. Обе группы впоследствии находились под тщательным наблюдением. Эксперимент сработал, как часы. «В Мальмё имелась всего одна клиника по заболеваниям молочной железы — совершенно необычное дело для такого крупного города, — вспоминал ведущий исследователь Ингвар Андерссон. — Все участницы год за годом проходили маммографию в одной и той же больнице, что обеспечило в высшей степени достоверное, максимально строгое и контролируемое исследование».

В 1988 году, под конец двенадцатого года испытаний, были обнародованы первые результаты. В целом в скрининговой группе было диагностировано пятьсот восемьдесят восемь женщин с раком молочной железы, а в контрольной группе — четыреста сорок семь, что в очередной раз подчеркивало способность маммографии выявлять ранние стадии заболевания. На первый взгляд ранняя диагностика не дала никакого преимущества по числу спасенных жизней. Всего от рака молочной железы умерли сто двадцать девять участниц испытаний: шестьдесят три в скрининговой группе и шестьдесят шесть в контрольной — то есть никакой статистически значимой разницы.

И все же за этими смертями крылась определенная закономерность. Когда группы проанализировали по возрасту, выяснилось, что маммография принесла заметную выгоду группе женщин в возрасте старше пятидесяти пяти лет, уменьшив смертность среди них на двадцать процентов. У женщин младшего возраста никакого заметного положительного

эффекта выявлено не было.

Эта же закономерность — заметная польза для пожилых женщин и практически никакой пользы для женщин помоложе — подтвердилась и результатами исследований, последовавших за испытаниями в Мальмё. В 2002 году, через двадцать шесть лет после начала проведения эксперимента в Мальмё, журнал «Ланцет» опубликовал исчерпывающий анализ всех проведенных в Швеции испытаний, в которых приняли участие общим счетом двести сорок семь тысяч женщин. Совместный анализ подтвердил результаты, полученные в Мальмё. На протяжении пятнадцати лет маммография привела к уменьшению смертности от рака молочной железы среди женщин от пятидесяти до семидесяти лет на двадцать — тридцать процентов. Однако для более младшей возрастной категории заметной пользы выявлено не было.

Словом, маммография вовсе не оказалась универсальной «спасительницей» всех женщин с раком молочной железы. Ее эффект, как выразился статистик Дональд Берри, «неоспорим для определенного сегмента женщин, но столь же неоспоримо скромен даже в этом сегменте». Далее Берри писал: «Скринирование — это лотерея. В победителях меньшинство… подавляющей части никаких выгод от маммографии нет, зато они расплачиваются потерей времени, а также риском, которым чревато скринирование… Риск же, сопряженный с непроведением маммографии после пятидесяти лет сопоставим с ездой на велосипеде без шлема пятнадцать часов подряд». Если бы все женщины по всей стране начали кататься на велосипедах по пятнадцать часов подряд, и притом без шлема, то, пожалуй, смертность среди них была бы несколько выше, чем если бы все они надели шлемы. Но для отдельно взятой женщины, которая раз в неделю едет без шлема за продуктами в ближайшую лавку на углу, риск настолько незначителен, что его можно даже не брать в расчет.

Впрочем, по крайней мере в Мальмё это уточнение пропало втуне. Многие участницы первоначального исследования уже умерли (по самым разным причинам), однако, как выразилась одна из местных жительниц, «маммография превратилась у нас в религию». В день моего приезда клинику посетило несколько десятков женщин — как старше, так и моложе пятидесяти пяти лет, — с поистине религиозной неукоснительностью явившихся на ежегодный рентген. Подозреваю, клиника и по сей день функционирует все с той же четкостью и обязательностью, что позволило после громкого провала в других городах провести здесь одно из самых значимых и самых трудных клинических испытаний в истории профилактики рака. Ровный поток пациенток струился в клинику и вытекал из нее, словно череда посыльных. Многие посетительницы — ведать не ведая о предостережениях Берри — приезжали на велосипедах, но без шлемов.

Почему же простая, воспроизводимая, дешевая и легкая в эксплуатации техника — рентгеновские снимки, позволяющие обнаружить в груди тень крошечной опухоли, — полвека не поддавалась исследователям? Почему на то, чтобы обнаружить в ней хоть какую-то пользу, потребовалось девять испытаний?

Отчасти ответ кроется в сложности проведения испытаний по ранней диагностике опухолей как таковых. Подобные испытания всегда изобилуют скользкими моментами, неоднозначны и подвержены всевозможным ошибкам. Эдинбург подвели нарушения рандомизации, «Проект по диагностике и выявлению рака молочной железы» — отсутствие рандомизации вообще. Испытания Шапиро загубила неумеренная забота о беспристрастности, канадские — излишняя сострадательность.

Вдобавок важен и старый парадокс гипердиагностики и недостаточной диагностики — хотя и с одним важным дополнением. Как оказалось, маммограмма не такое уж хорошее средство для выявления ранних стадий рака. Уровни ложно-положительных и ложно-отрицательных диагнозов при ней крайне далеки от идеального. Но роковой недостаток маммографии в том, что эти уровни не абсолютны — они зависят от возраста. У женщин старше пятидесяти пяти частота рака молочной железы достаточно высока — даже

не слишком качественное скринирование позволяет выявлять ранние стадии рака и повысить выживаемость. У женщин между сорока и пятьюдесятью частота рака молочной железы падает до того уровня, когда найденное в груди пациентки «новообразование» чаще всего оказывается ложно-положительным результатом. Используя аналогию с лупой: лупа, предназначенная для чтения мелкого шрифта, вполне справляется со своей задачей, пока размер шрифта десять или шесть кеглей, после чего потом наступает предел. При определенном размере шрифта у читателя ровно столько же шансов прочесть букву правильно, как и неправильно. Таким образом, для женщин старше пятидесяти пяти лет, у которых «размер шрифта» частоты рака достаточно велик, маммограмма работает хорошо, а для женщин от сорока до пятидесяти лет маммография спотыкается на этом пороге неразличимости. Как бы интенсивно мы ни применяли ее для скрининга женщин этой возрастной группы, она как инструмент всегда окажется неудачной.

Последняя же часть ответа, безусловно, состоит в том, как именно мы представляем себе рак и скринирование. Люди — существа визуальные. Если мы видим, значит — верим. Мы верим, что лучший способ предотвратить рак — это распознать, увидеть его на ранних, неагрессивных стадиях. Вот как описал это Малькольм Гладуэлл: «Классический пример того, как должна протекать битва против рака: использовать мощную камеру; сделать четкий снимок; выявить опухоль насколько возможно раньше; лечить ее немедленно и агрессивно… Опасность, которую представляет опухоль, видно с первого взгляда — чем больше, тем хуже, чем меньше, тем лучше».

Однако какую мощную камеру ни бери, рак не подчиняется этому простому правилу. Поскольку пациенток с раком молочной железы убивают метастазы, то, конечно, возможность выявить и удалить опухоль, которая еще не успела дать метастазы, спасает жизни. Но правда и то, что дать метастазы способна самая микроскопическая опухоль. Даже в крохотном новообразовании может быть заложена генетическая программа, которая заставит его дать метастазы очень рано. И напротив, крупные опухолевые массы могут быть генетически доброкачественны и вряд ли начнут давать метастазы. Иными словами, размер важен — но лишь в определенной степени. Различие в поведении опухолей обуславливается не только их количественным ростом, но и качественными изменениями.

Застывшая картинка не в состоянии выявить такие качественные изменения. Обнаружение и удаление «маленькой» опухоли отнюдь не гарантирует избавление от рака — хотя поверить в это и нелегко. В конце концов маммография, как и мазок Папаниколау, — это портрет рака в младенчестве. Однако всякий портрет создается в надежде ухватить и передать что-то важное: душу изображенного, его внутреннее «я», его будущее — и его поведение. «Все фотографии точны, — говорил художник Ричард Аведон, — но правды нет ни в одной из них».

Если «правда» о любом раке кроется в его поведении, то какими же средствами можно уловить столь загадочное свойство? Как ученому осуществить жизненно важный переход от возможности видеть рак к пониманию степени его злокачественности, его слабых мест, характера его распространения — словом, к его будущему.

В конце 1980-х годов вся наука о профилактике рака застыла на этом критическом перекрестке. В головоломке недоставало самого важного элемента — понимания природы канцерогенеза, понимания механизма процесса, при котором обычные клетки становятся злокачественными. Хроническое воспаление в результате заражения вирусом гепатита B и *H. pylori* начинало шествие канцерогенеза — но каким маршрутом это шествие двигалось? Тест Эймса доказал, что мутагенность связана с канцерогенезом — но в каком гене и по какому механизму происходят эти мутации?

Если такие мутации станут известны, поможет ли это предпринять более осмысленные попытки профилактики рака? Нельзя ли будет вместо масштабных маммографических испытаний провести испытания поменьше и похитрее — например, разделить женщин на группы по степени риска, выявив тех, кто обладает мутацией, приводящей к раку молочной

железы, и предоставить пациенткам из группы высокого риска повышенное медицинское внимание? Позволит ли такая стратегия в сочетании с усовершенствованными технологиями более точно выявить и отразить индивидуальность рака, чем какой-то там простой статистический портрет?

Похоже, онкологи пришли к тому же затруднению. Хаггинс и Уолпол продемонстрировали, что знание внутренних механизмов работы раковой клетки способно указать на ее уникальные слабые места. Однако открытие должно было идти снизу вверх — от раковой клетки к лечению. «По истечении десятилетия, — вспоминал бывший директор отделения лечения онкологических заболеваний НИО, — сложилось впечатление, будто вся онкология — как и лечение, так и профилактика, — бьются об один и тот же предел фундаментального знания. Мы пытались победить рак, не понимая механизма работы раковой клетки, а это то же самое, что запускать ракету, не зная принципа внутреннего сгорания».

Многие с ним не соглашались. Скрининговые испытания все еще нащупывали верный путь, понимание природы рака не вышло из колыбели, а нетерпеливое желание начать полномасштабное медицинское наступление на рак достигло апогея. Ядовитые лекарства химиотерапии были несомненными ядами — а чтобы отравить раковую клетку, совершенно не требуется понимать ее природу. В свое время поколение адептов радикальной хирургии наглухо заперлось в операционных и довело теорию до убийственного предела. Теперь подобным же образом поступило поколение радикальных химиотерапевтов: если для того, чтобы победить рак, потребуется убить все делящиеся клетки организма — да будет так. Эта святая уверенность заставила онкологию пережить самые черные часы.

Топчи!

Я рассеваю их, как прах земной, как грязь уличную мну и топчу их.

Вторая книга Царств, 22:43

Раковая терапия — все равно что бить собаку палкой, чтобы избавиться от блох.

Анна Девер-Смит. Отпустите меня легко

Февраль всегда был для меня самым тяжелым месяцем. В 2004 году он явился залпом смертей и рецидивов, причем каждый случай обладал поразительной, пронзающей ясностью выстрела в зимней тишине. Тридцатишестилетний Стив Гармон страдал от рака пищевода, локализованного близ входа в желудок. Полгода он мужественно продвигался через все круги ада химиотерапии. Терзаемый мучительнейшей тошнотой, он все же заставлял себя есть, чтобы избежать потери веса. По мере того как опухоль подтачивала его силы, Стивом овладевало все более одержимое стремление контролировать вес с точностью до унции, как будто он боялся, что сойдет на нет, достигнет нулевой отметки.

При каждом визите в клинику его сопровождал все увеличивающийся эскорт родственников: трое детей, приходящих с книжками и играми, обреченно наблюдали, как отца колотит в ознобе; брат сперва подозрительно, а потом обвиняюще отслеживал каждое наше действие, пока мы назначали и переназначали Стиву лекарства, стараясь избавить его от тошноты; жена стойко направляла эту процессию, точно на чудовищно неудачной семейной прогулке.

Однажды утром, заглянув в кабинет химиотерапии, я заметил, что Стив остался в одиночестве, и спросил его, не предпочитает ли он проходить процедуру в частной палате. Быть может, его семье и детям это слишком тяжело?

В глазах Стива мелькнуло раздражение.

— Я знаю, какова статистика. — Голос его звучал напряженно и сдавленно. — Ради себя я бы и не пытался. Я делаю это исключительно ради детей.

«Человек умирает потому, — писал Уильям Карлос Уильямс, — что смерть овладевает его воображением». В тот месяц смерть овладела воображением моих пациентов, а мне на долю выпало отвратить их воображение от смерти. Задача эта столь трудна, что и словами не передать — процедура несравненно более сложная и деликатная, чем введение лекарства или проведение хирургической операции. Легко занять воображение ложными обещаниями, гораздо труднее — тщательно выверенной правдой. Все равно что дотошно отмерять и переотмерять, наполнять и снова убавлять кислород в психологическом респираторе. Слишком много — воображение впадет в заблуждение. Слишком мало — надежда задохнется без воздуха.

В горьких воспоминаниях о болезни матери сын Сьюзен Зонтаг, Дэвид Рифф, описывает встречу Зонтаг и нью-йоркского медицинского светила. У Зонтаг, преодолевшей рак молочной железы и матки, диагностировали миелодисплазию, предраковое состояние, нередко перерастающее в лейкемию. Миелодисплазия Зонтаг была вызвана высокодозной химиотерапией, которую она получала при лечении других видов рака. Знаменитый врач — Рифф называет его доктором А. — был настроен пессимистичнее некуда. Надежды нет, заявил он напрямую. Более того, остается только ждать, пока в костном мозге не вспыхнут очаги рака. Все пути закрыты. Его слова звучали истиной в последней инстанции, непреложной и незыблемой. «Подобно многим врачам, — вспоминает Рифф, — он говорил с нами, точно с детьми, разве что без той заботы, с которой разумные взрослые подбирают слова при разговоре с малышами».

Косная жесткость этого подхода, надменная окончательность приговора стали для Зонтаг смертоносным ударом. Безнадежность лишает силы дышать, особенно у женщины, которая хотела жить вдвое энергичнее, вдыхать весь мир вдвое быстрее, чем кто-либо иной. Неподвижность для нее равнялась смерти. Только через несколько месяцев Зонтаг набралась решимости обратиться к другому врачу, полному готовности учитывать ее психологическое состояние. Безусловно, доктор А. был прав в формальном, статистическом смысле. В костном мозге Зонтаг впоследствии действительно вспыхнул пожар лейкемии — и да, медицина не могла предложить никаких способов это предотвратить. Однако новый врач Зонтаг сообщил ей ровно ту же информацию, не исключая при этом возможности чудесного исцеления. Он перевел ее со стандартного протокола на экспериментальную схему лекарств, а затем — на паллиативную медицину. Все это было проделано мастерски: постепенное движение к примирению с близкой смертью, но все же движение — статистика без статики.

Из всех клиницистов, которых я встречал за годы учебы и практики, величайшим мастером такого подхода был Томас Линч, седовласый моложавый специалист по раку легких, которого я часто сопровождал на обходах. Практика у Линча стала для меня неоценимой школой медицинских нюансов. Например, как-то утром на прием к нему пришла шестидесятишестилетняя Кейт Фитц, едва оправившаяся после удаления опухоли в легком. Опухоль оказалась злокачественной. В приемной Кейт ожидала вестей о следующем шаге в лечении, от страха впав почти в кататоническое состояние.

Я уже собирался войти туда, как Линч ухватил меня за плечо и втянул в соседний кабинет, где снова просмотрел результаты анализов и снимки пациентки. Все в иссеченной опухоли указывало на высокий риск рецидива. Однако Линч заметил, как Фитц скорчилась в приемной от ужаса. «Сейчас ей надо другое, — загадочно сказал он. — Реанимация».

Он вошел в приемную и блистательно провел эту «реанимацию». Он подчеркивал процесс и ход лечения, не заостряя внимания на результатах, и преподносил огромное количество информации легко и ненавязчиво, почти незаметно. Он сообщил Фитц о ее опухоли, о том, что операция прошла успешно, расспросил, как ее семья, немного рассказал о своей. Его сын вечно жалуется, что в школе много уроков. А у Фитц есть внуки? Живет ли рядом кто-нибудь из сыновей или дочерей? А потом начал потихоньку вставлять в разговор цифры, так непринужденно, что я только диву давался.

— Возможно, вы знаете, что при вашей разновидности рака риск местного рецидива

или возникновения метастаз довольно велик, — сказал он. — Быть может, процентов пятьдесят — шестьдесят.

Пациентка кивнула, мгновенно напрягшись.

— Когда такое случится, у нас есть разные способы это лечить.

Я обратил внимание на то, что он сказал «когда», а не «если». Числа сообщали статистическую правду, но в самой фразе крылись определенные нюансы. То же самое с «лечить», а не «вылечить». Уход, но не исцеление. Беседа продолжалась около часа. В его руках страшная информация будто бы ожила, обратилась в изменчивую и словно расплавленную — готовая в любой момент застыть твердым, но текучим стеклом. Линч преобразовывал ее и придавал ей облик, как опытный стеклодув.

Паникующей женщине с третьей стадией рака молочной железы надо, чтобы ее воображение успокоилось, прежде чем она примет необходимость химиотерапии, которая скорее всего продлит ей жизнь. Семидесятишестилетнему старику с терминальной стадией устойчивой к лекарствам лейкемии, пробующему новый цикл агрессивной экспериментальной химиотерапии, надо, чтобы его воображение смирилось с реальностью, с тем, что его недуг неизлечим. *Ars longa, vita brevis.* Искусство медицины долго, учит нас Гиппократ, но жизнь коротка, часто мимолетна, эксперимент опасен, суждения ошибочны.

Середина и конец 1980-х годов были особенно мучительны для онкологов. К надеждам примешивалось разочарование, к отваге — отчаяние. Врач и писатель Абрахам Вергиз говорил: «Сказать, что для мира западной медицины это было время нереальной и необоснованной самоуверенности, граничащей с самообманом, — значит еще ничего не сказать… Если лечение не приносило успеха, неудача списывалось на то, что пациент стар, слаб или обратился к врачам слишком поздно, — но никогда на то, что медицина бессильна. Казалось, медицина может практически все… Хирурги проводили двенадцати-четырнадцатичасовые „комбинированные“ операции, входе которых брали у донора печень, поджелудочную железу, двенадцатиперстную и тонкую кишку в придачу — и пересаживали их пациенту, брюшная полость которого, прежде пораженная раком, теперь была выпотрошена и вычищена, чтобы принять этот набор органов. Томас Старцл был иконой того периода медицины, до-СПИДовой эпохи, дежурств каждую вторую ночь».

Однако выпотрошенные и снабженные набором новых органов пациенты все равно умирали: им удавалось оправиться от операции, но не от первоначальной болезни.

На поприще химиотерапии аналогом столь масштабного хирургического вмешательства — множественной пересадки пациенту новых органов — стала процедура, известная как аутологичная трансплантация костного мозга (ауто-ТКМ), гремевшая на государственном и международном уровне в середине 1980-х годов. По сути своей ауто-ТКМ основывалась на дерзком предположении. С тех пор как высокодозные многолекарственные схемы доказали свою эффективность в лечении острых лейкозов и болезни Ходжкина, химиотерапевты не переставали гадать: а вдруг солидные опухоли, такие как опухоли молочной железы или легких, не поддаются лечению из-за того, что лекарственному удару не хватает силы? Иные из врачей давали волю фантазии, пытаясь с помощью высоких доз цитотоксических препаратов подвинуть организм больного еще ближе к границе со смертью. Быть может, потом удастся пациента оттащить от этого края, оставив рак в пропасти? Что, если удастся удвоить, даже учетверить дозировку?

Предел дозировки лекарства устанавливается степенью его токсичности для нормальных клеток. Для большинства препаратов из арсенала химиотерапии этот предел определяется по костному мозгу, являющемуся непрерывно работающей фабрикой по производству клеток. Костный мозг, как обнаружил Фарбер, крайне чувствителен к клеточным ядам. Лекарства, убивающие раковые клетки, не щадят и клетки костного мозга, продуцирующие клетки крови. Именно эта чувствительность костного мозга и определяла внешние горизонты химиотерапии. Костный мозг задавал границы токсичности, непреодолимый барьер, ограничивающий возможности назначать смертоносные для рака

дозы лекарств — «красный потолок», как окрестил его кто-то из онкологов.

Однако в конце 1960-х годов этот потолок начал приподниматься. Один из первых протеже Фарбера, Э. Доналл Томас, продемонстрировал в Сиэтле, что костный мозг, как почки или печень, тоже можно пересаживать — либо тому же самому пациенту (аутологичная трансплантация), либо другому (аллогенная трансплантация).

Аллогенная трансплантация, то есть пересадка чужеродного костного мозга, оказалась делом непредсказуемым — рискованным, капризным, а зачастую и смертельным. Однако для некоторых типов рака, особенно для лейкемии, она сулила огромную выгоду. Можно, например, при помощи высокодозной химиотерапии полностью уничтожить затронутый лейкемией костный мозг, а потом заменить его свежим и чистым костным мозгом другого пациента. Правда, такая процедура чревата риском, что чужеродный костный мозг обратится не только против остаточных раковых клеток, но и против всего организма реципиента — смертоносное осложнение, называемое «трансплантат против хозяина». Однако у некоторых пациентов эту тройную угрозу — агрессивная химиотерапия, пересадка костного мозга и атака чужеродных клеток на опухоль — можно превратить в необычайно могучее оружие против рака. Это очень опасная процедура. В первоначальном испытании Томаса в Сиэтле из сотни пациентов выжило только двенадцать. Однако к началу 1980-х годов врачи уже применяли эту методику против рефракторной лейкемии, множественной миеломы и миелодиспластического синдрома — болезней, от природы устойчивых к химиотерапии. Методика приносила весьма скромный успех, но некоторых пациентов вылечить удавалось.

Аутологичная трансплантация была, по сути, близнецом аллогенной трансплантации, но не идентичным, а разнояйцевым. При этом методе у пациента забирали часть его собственного костного мозга, а потом замораживали и при необходимости подсаживали обратно. Никакого постороннего донора не требовалось. Принципиальной целью было не столько заменить пораженный болезнью костный мозг донорским мозгом, сколько максимально увеличить дозу химиотерапии. Перед началом химиотерапии у пациента забирали и замораживали его собственный костный мозг, содержащий кроветворные клетки. Затем уничтожали рак, используя зашкаливающие дозы цитотоксических лекарств. А потом размораживали и подсаживали обратно взятый костный мозг, не подвергавшийся воздействию химиотерапии. Такая процедура позволяла — теоретически — довести дозы ядов до максимума.

Для поклонников мегадозной химиотерапии аутологичная трансплантация костного мозга сокрушила последнее и самое важное препятствие. Теперь можно было применять пяти- или даже десятикратные дозы лекарств, сочетая их в ядовитейших комбинациях, прежде считавшихся несовместимыми с жизнью. В число первых и самых пылких сторонников этой стратегии вошел и Том Фрей — осмотрительный, неторопливый Фрей, перебравшийся из Хьюстона в Бостон на пост директора института Фарбера. В начале 1980-х годов Фрей пришел к выводу, что режим мегадозной химиотерапии, подкрепленной трансплантацией костного мозга, — единственное возможное решение в лечении рака.

Для проверки этой теории Фрей надеялся запустить одно из самых честолюбивых испытаний в истории химиотерапии. С присущим ему чутьем на звонкие названия, Фрей окрестил протокол «Программа аутологичной трансплантации костного мозга при солидных опухолях», что по-английски дает аббревиатуру STAMP — очень многозначное слово, одно из значений которого — «топтать». Это название запечатлело бушевавшие в онкологии страсти и бури: если без грубой силы не обойтись, то будут действовать грубой силой! STAMP проложит себе путь сквозь рак, выжжет дорогу огнем испепеляющей химиотерапии! «У нас есть средство исцелять рак молочной железы!» — с совершенно нехарактерным для него безудержным оптимизмом заявил Фрей одному из своих коллег летом 1982 года. На испытания еще не было зачислено ни единого пациента.

Фрей втайне верил: протокол ВАМП преуспел не только благодаря уникальной синергии химиотерапевтических препаратов, но и благодаря уникальной синергии

сотрудников Национального института онкологии — живительному коктейлю из блестящих юных умов и готовых к риску тел, собравшихся в Бетесде в период между 1955 и 1960 годами. Двадцать лет спустя, в Бостоне, Фрей попытался воссоздать эту магическую атмосферу, безжалостно увольняя утративших хватку старых сотрудников и заменяя их свежей кровью. «Конкуренция была безжалостной, — вспоминал онколог Роберт Мейер. — В бешеной гонке молодежь соревновалась со старшим поколением исследователей». Главным способом академического продвижения стали клинические испытания, так что в институте с мрачной, почти спортивной одержимостью проводились вереницы испытаний. Институт Фарбера пропитался метафорами войны. Рак был злейшим врагом, а клинические испытания стали последним крестовым походом, полем эпической битвы. Лабораторные помещения намеренно чередовались с больничными отделениями, создавая общее впечатление сложного отлаженного механизма, работающего ради единственной цели. На висящих по стенам лабораторий грифельных досках белели запутанные схемы, зигзаги и стрелки которых изображали линию жизни раковой клетки. Узкие коридоры института превратились в гигантский командный центр, где все кишело технологическими новинками, а каждая молекула воздуха словно была заряжена для войны.

В 1982 году Фрей принял на работу Уильяма Питерса, молодого врача из Нью-Йорка. Питерс блестяще окончил Пенсильванский университет, получив три диплома — по биохимии, биофизике и философии, — а затем проторил себе путь сквозь Колледж врачей и хирургов при Колумбийском университете, заслужив там степени доктора медицины и доктора философии. Приятный в общении, нацеленный на работу, пылающий энтузиазмом и честолюбивый, он считался самым способным сержантом в отряде младших сотрудников института Фарбера. Между Фреем и Питерсом сразу же возникли самые теплые, почти отцовски-сыновьи отношения. Питерса притягивали репутация, изобретательность и неортодоксальные методы Фрея, а Фрея, в свою очередь, впечатляли энергия и энтузиазм Питерса. Каждый видел в другом прошлую или будущую инкарнацию самого себя.

По четвергам все сотрудники и аспиранты института Фарбера собирались в конференц-зале, символически размещенном на самом верхнем, шестнадцатом этаже. Из больших окон открывался вид на вечнозеленые болотистые низины Бостона, а обитые светлым полированным деревом стены создавали впечатление пронизанного светом чертога, подвешенного в воздухе. Раздавали ленч, закрывали двери. Это было время, посвященное академическим размышлениям, отгороженное от суматохи повседневности лабораторий и клиник на нижних этажах.

На одной из таких встреч Фрей и начал знакомить сотрудников с идеей мегадозной комбинационной химиотерапии при поддержке в виде аутопересадки костного мозга. Осенью 1983 года он пригласил выступить Говарда Скиппера, мягкоречивого «мышиного доктора», чьи труды оказали значительное влияние на ранние работы Фрея. На своих мышиных моделях Скиппер продвигался ко все более высоким дозам цитотоксичных препаратов и теперь с энтузиазмом повествовал о том, что мегадозные схемы лечения сулят возможность исцелять рак. За ним последовал Фрэнк Шабель, еще один ученый, продемонстрировавший на примере мышиных опухолей, что сочетаемые препараты в дозах, превышающих летальную концентрацию для костного мозга, обладают усиливающим действие друг друга эффектом. Лекция Шабеля, по описаниям Питерса, оказалась особенно будоражащим, «судьбоносным» событием. Фрей вспоминал, что, когда Шабель умолк, зал буквально взорвался. Шабеля окружили молодые пылкие сотрудники, завороженные его идеями. Одним из самых юных и самых пылких был Билл Питерс.

Однако чем большей уверенностью по поводу мегадозной химиотерапии преисполнялся Фрей, тем меньшую уверенность питали иные коллеги из его окружения. Джордж Канеллос с самого начала держался настороже. Высокий, пружинистый, чуть сутулый, говорящий властным басом Канеллос, будучи одним из основателей НИО в 1960-е годы, рангом равнялся Фрею. Правда, в отличие от коллеги Канеллос стал не поклонником, а

противником мегадозной химиотерапии — возможно, потому, что одним из первых заметил ее губительный долгосрочный эффект: по мере нарастания дозы некоторые препараты химиотерапии настолько сильно повреждали костный мозг, что со временем могли стать причиной образования предракового симптома, называющегося миелодисплазия и нередко перерождающегося в лейкемию. Лейкемии, образующиеся на пепле выжженного химиотерапией костного мозга, носят такие гротескные и редкие мутации, что обретают устойчивость буквально ко всем лекарствам — как будто, пройдя через это пламя, становятся бессмертны.

Институт разделился на два противоположных лагеря. В одном стане находились сторонники Фрея. В другом — Канеллоса. Но энтузиазм Фрея и Питерса угасить было невозможно. В конце 1982 года Питерс под руководством Фрея написал подробный протокол для испытаний режима STAMP. Через несколько недель экспертный совет института Фарбера одобрил его, тем самым дав зеленый свет Фрею и Питерсу. «Мы вышли на финишную прямую, — вспоминал Питерс. — Нас вела общая цель. Мы верили, что вот-вот изменим историю».

Первой пациенткой, которой предстояло «изменить историю» при помощи метода STAMP, стала тридцатилетняя дальнобойщица из Массачусетса, больная раком молочной железы, — суровая, решительная и могучая женщина с грубоватыми повадками завсегдатая больших дорог. Ее неоднократно пытались лечить всевозможными сочетаниями и все повышающимися дозами химиотерапии. Опухоль — расслаивающийся воспаленный диск диаметром почти в шесть сантиметров — отчетливо выпирала из грудной стенки. Однако, «провалившись» на всех традиционных методиках, в глазах института она превратилась в невидимку. Случай сочли настолько безнадежным, что пациентку вычеркнули из всех экспериментальных протоколов. Когда она завербовалась на протокол Питерса, никто и не думал возражать.

Пересадка костного мозга началась, разумеется, с забора костного мозга. Утром Питерс отправился в лейкемическое отделение и вернулся с ворохом игл для забора костного мозга. Потом отвез свою пациентку в операционную расположенной по соседству больницы Бет-Израэль (в самом институте Фарбера операционных не было) и, вонзив стальной стержень в бедро больной, начал вытягивать клетки костного мозга. Эта операция повторялась неоднократно, и вскоре бедро больной покрыли красные отметины. С каждым движением поршня в шприце появлялись капли мутной красноватой жидкости.

А потом разразилась катастрофа: Питерс потянул иглу, она хрустнула… и обломок стального стержня остался в бедре пациентки. В операционной воцарился сущий ад. Медсестры в панике звонили на все этажи, умоляя хирургов прийти на помощь. Через час, вооружившись парой ортопедических щипцов, Питерс извлек иголку.

Лишь вечером исследователя наконец накрыло осознание произошедшего: эксперимент едва не провалился. «Важнейшие испытания интенсификации химиотерапии чуть не окончились полным крахом из-за старой иглы!» — сетовал он. Для Питерса и Фрея происшествие стало самонапрашиваюшейся метафорой устаревшего положения вещей. Войне с раком препятствовали трусливые медики, не желающие увеличивать дозы химиотерапии, с тупым и старым оружием наперевес.

Через несколько недель после первоначальной суматохи жизнь Питерса сложилась в достаточно стабильную рутину. Каждое утро, избегая Канеллоса и прочих ворчливых скептиков, он обходил своих пациентов в дальнем конце двенадцатого этажа, где специально под испытания выделили несколько палат. А вечера проводил дома, где, включив «Театр шедевров», затачивал иглы и мысленно отрабатывал протокол испытаний. Испытания набирали известность. Первыми пациентками Питерса были безнадежные случаи, для которых экспериментальная методика становилась последней надеждой, — женщины с опухолями настолько устойчивыми к любым лекарствам, что больные готовы были попробовать что угодно, лишь бы добиться хоть крошечной ремиссии. По мере того как

слухи об испытании начали расползаться в кругу больных и их друзей, пациенты начали обращаться к Питерсу и Фрею с просьбами лечить их по мегадозной стратегии с самого начала — не после того, как на них не подействуют традиционные методы, а даже и не пробуя ничего иного. В конце лета 1983 года, когда на испытания STAMP записалась ранее не проходившая лечение женщина с метастазирующим раком молочной железы, по воспоминаниям Питерса, институт наконец обратил на это внимание. «Внезапно все как с цепи сорвались».

Новой пациентке было всего тридцать шесть лет — очаровательная, утонченная, пылкая и после годовой битвы с болезнью напряженная, как пружина. Ее мать умерла от агрессивного рака молочной железы, упрямо не поддающегося никакой традиционной терапии, и пациентка была подсознательно убеждена, что ее недуг окажется столь же свирепым и столь же упорным. Ей хотелось жить, и потому она желала получить максимально интенсивное лечение с самого начала, не проходя череду других методов, которые, по ее мнению, все равно закончатся ничем. Когда Питерс предложил ей принять участие в STAMP, она без колебаний ухватилась за эту возможность.

Пожалуй, за всю историю института ни за одним пациентом не наблюдали так пристально, как за ней. На счастье Питерса, химиотерапия и трансплантация прошли гладко. На седьмой день после мегадозной химиотерапии, торопливо спустившись в подвал, чтобы посмотреть на первый сделанный после лечения рентгеновский снимок ее груди, Фрей и Питерс обнаружили, что их опередили. Кабинет заполнили любопытные ученые, ни дать ни взять — суд присяжных, и сгрудились вокруг снимков. При ярком флуоресцентном свете стало видно, что у больной наблюдается ярко выраженный ответ на лечение. Скопления метастаз в легких стали заметно меньше, раздутые лимфатические узлы слегка съежились. Питерс назвал это «самой прекрасной ремиссией, какую только можно вообразить».

Шли дни. Питерс лечил все новых больных, получая все новые превосходные ремиссии. К лету 1984 года в базе данных пациенток с трансплантацией накопилось достаточно результатов и выявилась определенная закономерность. Медицинские осложнения методики STAMP, как и предполагалось, оказались жуткими: почти смертельные инфекции, острая анемия, пневмония и кровоизлияния в сердце. За огромным количеством рентгеновских снимков, анализов крови и томограмм Питерсу с Фреем все же мерещились проблески света. У них сложилось впечатление, что вызванные STAMP ремиссии оказываются более стойкими, чем ремиссии в результате традиционного лечения. Пока что это было лишь впечатление, в лучшем случае — догадка. Чтобы доказать, что так оно и есть, Питерсу потребовалось рандомизированное испытание. В 1985 году с благословения Фрея он покинул Бостон, чтобы начать программу STAMP при Университете Дюка в Северной Каролине. Ему захотелось сменить «бешеную гонку» Фарбера на более тихую и спокойную академическую обстановку, в которой можно мирно заниматься клиническими испытаниями.

* * *

Пока Уильям Питерс мечтал о тихом и стабильном месте, чтобы без помех проводить испытания мегадозной химиотерапии, медицинский мир внезапно потрясло неожиданное и, казалось бы, совершенно не связанное с Питерсом и Фреем событие. В марте 1981 года в журнале «Ланцет» группа врачей рассказала о восьми случаях крайне редкой и необычной формы рака, называемого саркомой Капоши, диагностированной в группе мужчин из Нью-Йорка. Медленнорастущую темно-красную безболезненную опухоль, названную в честь венгерского дерматолога девятнадцатого века, врачи давно знали по новообразованиям, иногда расползавшимся по коже пожилых итальянцев. Изредка болезнь принимала серьезную форму, чаще же считалась разновидностью разросшейся бородавки или родинки. Однако все описанные в журнале «Ланцет» случаи оказались практически неузнаваемыми вариантами этой болезни, острыми и бурно протекающими. Тела

заболевших молодых людей покрывали множественные кровоточащие, метастазирующие иссиня-черные пятна. Все восемь пациентов были гомосексуалистами. Причем восьмой случай возбудил у врачей особый интерес: у этого пациента, помимо опухолей на голове и спине, обнаружили еще и редкую разновидность пневмонии, вызываемой микроорганизмом *Pneumocystis carinii,* — пневмоцистная пневмония. Такая вспышка непонятной болезни в группе молодых мужчин и сама по себе была крайне необычной, а уж наличие у одного и того же пациента двух редких недугов наводило на еще более мрачные мысли: это не просто болезнь, а какой-то синдром.

Вдали от Нью-Йорка, в Атланте, штат Джорджия, врачи Центра по контролю заболеваний занялись еще одной внезапной вспышкой *Pneumocystis carinii.* Центр по контролю заболеваний является государственной системой наблюдения, агентством, которое обнаруживает заболевание и отслеживает, какие закономерности кроются за его появлением. *Pneumocystis carinii* вызывает пневмонию у людей только в случае резкого нарушения работы иммунной системы. Основными ее жертвами становятся онкологические пациенты, у которых из-за химиотерапии количество лейкоцитов сильно уменьшилось, — Де Вита наблюдал ее у пациентов с болезнью Ходжкина после четырехлекарственной химиотерапии. Новые случаи пневмоцистной пневмонии казались совершенно необъяснимыми: все жертвы были молодыми и здоровыми мужчинами, у которых вдруг по непонятным причинам отказала иммунная система.

К концу лета того же года, когда прибрежные города изнемогали от жары, в Центре по контролю заболеваний возникло ощущение, что на страну надвигается эпидемиологическая катастрофа. С июня по август 1981 года флюгер непонятной болезни, как бешеный, вращался вокруг своей оси: дополнительные очаги пневмоцистной пневмонии, саркомы Капоши, криптококкового менингита и редких лимфом вспыхивали по всей Америке. Общая закономерность, кроющаяся за всеми этими болезнями — помимо того, что они поражали практически одних лишь мужчин-гомосексуалистов, — состояла в глобальном, почти всеохватывающем поражении иммунной системы. В опубликованной журналом «Ланцет» статье заболевание было названо гей-обусловленным синдромом. Другие называли его гей-связанным иммунодефицитом или, более жестоко, голубым раком. В июле 1982 года, еще до выявления причин заболевания, оно наконец получило свое современное название — синдром приобретенного иммунодефицита, СПИД.

Загадочно переплетенные с самого рождения СПИДа траектории этого недуга и рака и далее обречены были встречаться и пересекаться между собой на многих уровнях. Сьюзен Зонтаг, работая над очерками в своей манхэттенской квартире, из окон которой открывался вид на Нью-Йорк, охваченный эпидемией СПИДа, немедленно распознала символические параллели между двумя недугами. В язвительном эссе, написанном в продолжение ее ранней книги «Болезнь как метафора», Зонтаг утверждала, что СПИД, как и рак, — не просто биологическое заболевание, но социальная и политическая категория, насыщенная устрашающими метафорами. Жертвы СПИДа, как и жертвы рака, были парализованы и окутаны этими метафорами: раздеты догола, как пациент в «Раковом корпусе» Солженицына, а затем силком облачены в омерзительные робы болезни. Позорное клеймо рака — вина, замалчивание, стыд — в точно таком же виде повторилось и для СПИДа, разве что стало вдесятеро сильнее и могущественнее: и вина, и замалчивание, и стыд на сексуальной почве. Если рак, как когда-то заявляла Зонтаг, воспринимался плодом испортившегося семени, результатом сбившейся с пути истинного биологической изменчивости, то теперь СПИД стал плодом семени зараженного, результатом сбившейся в пути истинной социальной изменчивости: мужчины, отступившие от общепринятых норм поведения, подобно раковым метастазам путешествовали по стране, перелетали с одного побережья на другое, неся с собой болезнь и смерть. Таким образом, больные СПИДом теряли личную индивидуальность, мгновенно вливаясь в распространенный стереотип: безымянный молодой гомосексуалист, осквернённый и замаранный собственным распутством, за которое теперь и заточен в больничной палате где-нибудь в Нью-Йорке или

Сан-Франциско.

Зонтаг размышляла о параллельных метафорах, но и в больничных палатах для больных СПИДом медицинские сражения тоже происходили параллельно с битвами на поле войны с раком. Среди врачей, первыми начавших лечить больных СПИДом, было немало онкологов. Одним из сигнальных заболеваний при иммунодефиците была саркома Капоши — неистовый вариант безболезненного рака, внезапно пожирающий тела молодых людей. В Сан-Франциско, эпицентре эпидемии, первой клиникой, организованной для лечения больных СПИДом в 1981 году, стала клиника, специализирующаяся на саркомах, под руководством дерматолога Маркуса Конанта и онколога Пола Волбердинга. Волбердинг, как и многие его современники, заинтересовался сходством двух этих заболеваний. Он проходил обучение на онколога в Калифорнийском университете Сан-Франциско, потом не слишком плодотворно провел некоторое время в лаборатории, изучающей ретровирусы у мышей, и, разочарованный, переключился с научной работы на клиническую онкологию в многопрофильной больнице Сан-Франциско.

Для Волбердинга, как и для его первых пациентов, СПИД и был раком. Чтобы лечить больных саркомой, он позаимствовал из протоколов Национального института онкологии многие схемы химиотерапии[25]. Помимо режимов лечения, Волбердинг позаимствовал там и нечто куда менее осязаемое — этику. В больнице Сан-Франциско, в конце длинного, выстеленного линолеумом коридора со свисающими с потолка голыми лампочками и облупившейся краской на стенах, он вместе со своей командой организовал первое в мире отделение для лечения больных СПИДом, так называемое отделение 5Б, созданное по образу и подобию онкологических отделений, которые он видел во время учебы. «То, что мы сделали, — вспоминает он, — было точной копией онкологической клиники, но только специализирующейся не на раке, а на СПИДе… За образец брались именно онкологические отделения, предназначенные для лечения комплексных заболеваний, сопряженных со множеством психологических тонкостей и требующих применения многих разных лекарств. Таким отделениям необходимы высококвалифицированные медсестры и санитары, а также персонал психологической поддержки».

Санитары, многие из которых сами были гомосексуалистами, приходили в 5Б, чтобы ухаживать за своими друзьями, — а по мере того, как эпидемия набирала силу, нередко возвращались туда уже пациентами. Врачи пересматривали имеющиеся в арсенале медицины приемы и изобретали новые, напрягая умы в борьбе с враждебным, загадочным заболеванием, которое они не могли толком оценить, и поражающим прослойку общества, которую они не могли толком понять. По мере того как в клинику поступало все больше больных с неопределенными лихорадками самого широкого спектра, жесткие правила отделения не выдерживались и пересматривались на ходу. В результате на всей клинике лежал тот же налет бурной неортодоксальности, что характеризовал жизнь основной категории ее пациентов. О фиксированных часах посещений не осталось и воспоминаний. Друзьям, приятелям, любовникам и родственникам позволяли — более того, их всячески приветствовали и поощряли — оставаться на ночь, укладываясь на дополнительных койках, чтобы помогать пациентам во время тяжелых горячечных ночей. По воскресеньям один танцор из Сан-Франциско устраивал изысканные обеды, на которых отплясывали степ, носили боа из перьев и подавали шоколадные печенья с марихуаной. Возможно, все эти нововведения Фарберу и не снились, но для изъеденного горем и страхом слоя общества они как нельзя лучше воплотили излюбленный Фарбером подход «комплексного ухода».

Да и в политическом смысле активисты, занимавшиеся проблемой СПИДа, переняли язык и тактику у лоббистов от онкологии, а затем пустили этот язык в ход с новым пылом и силой. В январе 1982 года, когда СПИД расцвел пышным цветом, шестеро мужчин основали

---

[25] Идея использования против ВИЧ лекарственного «коктейля» была взята из онкологии — хотя прошло еще несколько лет, перед тем как появились лекарства от ВИЧ.

общество «Кризис здоровья мужчин-гомосексуалистов» — добровольную организацию, посвященную борьбе со СПИДом путем отстаивания гражданских прав и защите интересов жертв этой болезни. Первые волонтеры этой организации стояли перед входами в бары и на дискотеки по всей стране, собирая пожертвования и распространяя постеры с информацией. Руководство организации координировало их действия из обшарпанного здания в нью-йоркском районе Челси. Это были ласкериты от СПИДа, только что без серых костюмов и жемчугов.

Тем временем в лабораториях парижского института Пастера произошел судьбоносный научный прорыв в понимании эпидемии СПИДа. В январе 1983 года исследовательская группа Люка Монтанье обнаружила в биопсиях лимфатических узлов молодого гомосексуалиста с саркомой Капоши и скончавшейся от иммунодефицита уроженки Заира признаки вируса. Вскоре Монтанье пришел к выводу, что это РНК-содержащий вирус, способный преобразовывать свои гены в ДНК и встраивать их в геном человека, то есть ретровирус. Монтанье назвал обнаруженный вирус ВАИД — вирус, ассоциированный с иммунодефицитом, — и выдвинул предположение, что именно этот вирус и является причиной СПИДа.

Группа исследователей под руководством Роберта Галло из Национального онкологического института наткнулась на тот же самый вирус, хотя и дала ему другое название. Весной 1984 года эти два исследования пришли к абсолютно одинаковым выводам. Галло также обнаружил у больных СПИДом ретровирус — ВАИД Монтанье. Через несколько месяцев наличие вируса подтвердила еще одна группа ученых из Сан-Франциско. Маргарет Хеклер, министр здравоохранения и социального обеспечения США, 23 апреля 1984 года выступила перед прессой со смелыми прогнозами о развитии эпидемии. Теперь, когда причина болезни была выявлена, казалось, что до умения лечить ее рукой подать. «Стрела финансирования, исследования, медицинского персонала… попала в цель, — заявила Маргарет Хеклер. — Мы надеемся, что через два года вакцина от СПИДа будет у нас в руках… Нынешние открытия представляют собой триумф науки над смертоносным недугом».

Однако активисты борьбы со СПИДом не могли ждать — смертельный недуг косил их ряды. Весной 1987 года от организации «Кризис здоровья мужчин-гомосексуалистов» откололась группа волонтеров, образовавших новое общество под названием «Коалиция по мобилизации сил для борьбы со СПИДом» — или, коротко и энергично, «Действуй!» (от сокращенного названия этой организации по-английски: ACT UP). Под предводительством Ларри Крамера, язвительного и энергичного писателя, коалиция обещала кардинальным образом изменить положение дел с лечением СПИДа. История медицины еще не видела настолько воинствующих активистов. Крамер обвинял государственные структуры в том, что они способствуют развитию эпидемии, и называл их действия «геноцидом за счет игнорирования». Главным же врагом он считал Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств. «Многие из нас, живущих в ежедневном страхе эпидемии СПИДа, — писал Крамер в „Нью-Йорк таймс“, — не могут понять, отчего Управление столь глухо к голосу разума пред лицом чудовищной волны смертей».

Симптоматичным для этой глухоты стал проводимый Управлением по контролю процесс оценки и одобрения жизненно необходимых лекарств от СПИДа. Крамер назвал его предельно медленным и предельно ленивым. Можно добавить еще и «предельно идиотский» — вальяжно-неспешный «академический» процесс тестирования лекарств, по словам Крамера, скорее убивал, чем спасал пациентов. Рандомизированные испытания с контрольными группами, принимающими плацебо, очень хороши в башнях из слоновой кости, но пациентам, пораженным смертельной болезнью, лекарства нужны не в неопределенном будущем, а прямо сейчас. «Лекарства людям, лекарства людям!» — скандировали активисты из группы «Действуй!». Требовались новые модели проведения ускоренных клинических испытаний. «Управление по контролю качества лекарственных средств село в лужу. Национальный институт здравоохранения сел в лужу… парни и девки,

заправляющие этим шоу, не смогли запустить механизмы этих систем в действие, — заявлял Крамер своей аудитории в Нью-Йорке. — Двойные слепые исследования разработаны не для смертельных болезней». Вывод же из всего этого напрашивался такой: «Жертвам СПИДа терять нечего, они и сами рады стать подопытными мышами».

Даже Крамер понимал, что это чересчур смелое утверждение. Призрак Холстеда в конце концов еще не успел упокоиться в могиле. Однако чем больше активисты из «Действуй!» выходили на демонстрации, бурля гневом и сжигая портреты чиновников из Управления по контролю качества лекарственных средств, тем сильнее отзывались их доводы в средствах массовой информации и в воображении публики. Все эти яростные аргументы естественным образом переносились и на другие заболевания, обладающие не меньшим политическим значением. И в самом деле, если жертвы СПИДа требовали прямого доступа к лекарствам и методикам — отчего бы людям, страдающим от других смертельных болезней, не выдвинуть такие же требования? Если больные СПИДом требуют лекарства, то с какой стати людям, больным раком, сидеть без лекарств?

В северокаролинском городе Дарем, практически не затронутом эпидемией СПИДа, шум и ярость этих демонстраций казались не более чем отзвуками дальней грозы. С головой ушедший в испытания мегадозной химиотерапии при Университете Дюка, Уильям Питерс и помыслить не мог, что эта гроза вот-вот повернет на юг и постучит к нему в двери.

Испытания схемы STAMP — мегадозной химиотерапии для лечения рака молочной железы — день ото дня набирали силу. К зиме 1984 года уже тридцать две женщины закончили первую фазу исследования, испытание «безопасности» — то есть можно ли применять STAMP без угрозы для жизни пациенток. Результаты первой фазы обнадеживали: хотя схема лечения была токсична, избранные пациенты могли ее пережить. Испытания первой фазы не ставят себе целью добиться эффективности лечения, однако на Пятом ежегодном симпозиуме по борьбе с раком молочной железы, проведенном в Сан-Антонио в декабре того же года, не ощущалось недостатка и в оптимизме по поводу эффективности режима. «Онкологическое сообщество пришло в такой восторг, что многие были уже окончательно убеждены», — вспоминает статистик Дональд Берри. Питерс блистал на конференции в своем типичном стиле — энергичный, мальчишеский, осмотрительный, но неизменно оптимистичный. Сам он назвал эту встречу «маленькой победой».

После Сан-Антонио ранние фазы испытаний пошли с еще большей скоростью. Окрыленный положительным результатом, Питерс добился оценки режима STAMP не только для метастазирующего рака молочной железы, но и для пациентов из группы высокого риска, однако с опухолями все еще местного характера (пациенты, у которых поражено раком более десяти лимфатических узлов). Следуя первоначальным наблюдениям Питерса, несколько других групп в разных концах страны также рьяно взялись за мегадозную химиотерапию с трансплантацией костного мозга. Через два года, когда первые стадии испытаний завершились успехом, понадобились слепые и рандомизированные испытания третьей фазы. Питерс обратился в Группу Б по исследованию рака и лейкозов (централизованную группу, действующую как информационный центр для клинических испытаний) с просьбой спонсировать окончательные многоцентровые рандомизированные клинические испытания.

Одним зимним вечером Питерс прилетел из Университета Дюка в Бостон представить на одобрение Группы Б подробное описание протокола STAMP. Как и ожидалось, разгорелись жаркие споры. Одни клиницисты возражали, что STAMP, по сути, ничем не отличается от цитотоксической химиотерапии, доведенной до опасного предела, — старое затхлое вино, налитое в новые мехи. Другие отвечали на это, что химиотерапевтическую борьбу с раком просто необходимо вести на самом пределе. Шел час за часом, каждая сторона с пылом отстаивала свою точку зрения. В конце концов было принято решение спонсировать испытания. Питерс покинул помещение на шестом этаже Массачусетской клинической больницы опустошенный, но с чувством неимоверного облегчения. Когда тяжелая дверь со стуком захлопнулась у него за спиной, ему казалось, что он чудом

выбрался из отвратительной кабацкой драки.

Карта и парашют

***Эдип** : Как истребить? И в чем зараза эта?*
***Креонт** : Изгнаньем или кровью кровь смывая.*
Софокл. Царь Эдип [26]

Проводя строго рандомизированные испытания, Уильям Питерс старался убедить сам себя, что мегадозы химиотерапии и впрямь работают. Других ему убеждать не требовалось. Многие онкологи считали эту схему лечения настолько эффективной, что не видели необходимости в дальнейших испытаниях. В конце концов, если зашкаливающими дозами лекарства выжечь практически весь костный мозг, то раку не устоять.

К концу 1980-х годов по всей Америке, Великобритании и Франции насчитывалось множество больниц и еще большее количество частных клиник, предлагавших пересадку костного мозга как средство лечения рака молочной железы. Очереди к ним насчитывали по несколько сотен женщин. В число наиболее выдающихся и успешных приверженцев этого метода входил и Вернер Безвода, онколог из Йоханнесбургского университета Витватерсранда. Каждый месяц он набирал на свои испытания десятки женщин. Пересадка костного мозга превратилась в большой бизнес: большая медицина, большие деньги, большая инфраструктура, большой риск. В крупных академических центрах, например, в Бостонской клинической больнице Бет-Израэль, под отделения трансплантации отводились целые этажи, на которых принимали по нескольку десятков пациентов еженедельно. Изобретение ловких фраз, снижающих риски в глазах пациентов, превратилось в особую отрасль искусства. Частные клиники, предлагавшие женщинам эту операцию, окрестили ее мини-трансплантацией, или легкой трансплантацией — порой даже трансплантацией на ходу. Врачи-трансплантологи, по словам одного онколога, «в больницах удостоились сана божеств».

Еще больший хаос воцарился на этом и так уже беспорядочном поприще, когда пациентки начали подавать в страховые компании просьбы оплатить процедуру, цены на которую варьировали от пятидесяти тысяч до четырехсот тысяч долларов. Летом 1991 года у калифорнийской учительницы из Темекулы по имени Нелин Фокс диагностировали позднюю стадию рака молочной железы. Нелин исполнилось тридцать восемь лет, у нее было трое детей. Когда все средства традиционной терапии истощились, а у Нелин случился очередной рецидив, врачи предложили в качестве последнего прибежища аутотрансплантацию костного мозга. Нелин Фокс обрадовалась предложению и обратилась в свою страховую компанию «Сеть здоровья» с просьбой оплатить трансплантацию. Компания отказалась, заявив, что операция носит характер «исследуемой процедуры», а потому не входит в стандартный перечень клинически одобренных протоколов Организации медицинского обеспечения.

Заболей Нелин Фокс в каком-нибудь другом десятилетии и какой-нибудь другой болезнью, ее история не привлекла бы внимания общественности. Однако вследствие эпидемии СПИДа во взаимоотношениях пациентов и медицины произошел существенный сдвиг. До конца 1980-х годов экспериментальные лекарства и методики считались недоступными для широкого применения. Активисты, отстаивающие права больных СПИДом, оспорили это положение дел. Экспериментальное лекарство, настаивали они, отнюдь не оранжерейный цветок, который надлежит взращивать исключительно в теплицах академической медицины, а скорее — общественное достояние, ждущее в приемной науки, пока врачи закончат клинические испытания, тем самым все равно доказав эффективность

---

[26] Пер. Ф. Зелинского. — *Примеч. пер.*

этого лекарства или процедуры.

Словом, страдальцы не желали больше страдать. Они хотели не испытаний, а лекарств, которые помогут им выздороветь. Проводя демонстрации на улицах Нью-Йорка и Вашингтона, коалиция «Действуй!» выставляла Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в виде замшелого бюрократического старца — методичного, но до ужаса медлительного, единственная цель которого состоит в затруднении доступа больных к лекарствам. Таким образом, отказ «Сети здоровья» в деньгах на трансплантацию костного мозга Нелин Фокс породил бурную реакцию общества. Отчаявшаяся и обозлившаяся Нелин решила собрать деньги частным порядком и разослала по всей стране тысячи писем. К середине апреля 1992 года массивная кампания по сбору средств на операцию шла полным ходом. Темекула, тихая деревушка гольф-клубов и антикварных магазинчиков, сплотилась вокруг единой цели. Деньги поступали с футбольных матчей и с продажи пирожков, от лимонадных прилавков и автомоек, из местного ресторанчика, из лавки мороженого, пожертвовавшей часть выручки. Сторонники Фокс устроили 19 июня 1992 года марш протеста и, выкрикивая: «Трансплантацию! Трансплантацию!», пикетировали штаб-квартиру «Сети здоровья». Еще через несколько дней юрист Марк Хиплер, брат Нелин Фокс, подал на страховую компанию в суд, с целью заставить ее оплатить трансплантацию его сестре. «Вы рекламировали ей эту страховку, когда она была здорова, — писал он. — Так обеспечьте обещанное теперь, когда она больна».

В конце лета 1992 года, после того как «Сеть здоровья» отказала в очередной просьбе о покрытии расходов на трансплантацию, в очередной раз сославшись на недостаток клинических данных, Нелин Фокс решилась действовать на свой страх и риск. К тому времени она собрала двести двадцать тысяч долларов — свой вклад в них внесли почти две с половиной тысячи друзей, соседей, родственников, коллег и совершенно чужих людей, — вполне достаточно на операцию.

В августе 1992 года Нелин прошла курс высокодозной химиотерапии и трансплантацию костного мозга, надеясь тем самым заключить новый договор — договор на жизнь.

В сверкающих новеньких отделениях Норрисовского центра в Лос-Анджелесе, где проходила трансплантацию Нелин Фокс, гремела история успеха Вернера Безводы с его мегадозной химиотерапией. Казалось, в руках Безводы все тонкости этого протокола работают идеально гладко, точно безупречное колдовство. Коренастый, напористый нелюдим, способный, подобно волшебнику из страны Оз, внушать и симпатию, и подозрения, Безвода претендовал на роль признанного чародея аутотрансплантаций. Он возглавлял ширящуюся клиническую империю Витватерсранда в Йоханнесбурге. Пациентки слетались к нему со всей Европы, Азии и Африки. По мере того как росло число клиентов, росла и его репутация. В середине 1990-х годов он регулярно посещал всевозможные конференции и симпозиумы, делясь опытом мегадозной химиотерапии. «Барьер, ограничивающий максимальную дозу лекарств, уже преодолен», — дерзко заявил он в 1992 году. Этим заявлением Безвода мгновенно вознес и себя, и свою клинику на вершину медицинских достижений.

Его семинары посещали ученые, онкологи и пациенты, завороженные высокими результатами. Безвода говорил медленно и бесстрастно, сухим монотонным голосом, изредка поглядывая исподлобья в зал. Самые ошеломительные наблюдения в мире клинической онкологии звучали в его устах так, точно он зачитывал светские вечерние новости. Его напыщенный стиль казался неуместным, ведь он не мог не знать, сколь поразительны его результаты. На стендовом заседании ежегодной онкологической конференции, проходившей в Сан-Диего в мае 1992 года, клиницисты обступили Безводу, забрасывая вопросами и поздравлениями. Более девяноста процентов женщин, проходивших мегадозную химиотерапию в Йоханнесбурге, достигли окончательной ремиссии — уровень, немыслимый

для даже самых сильных академических центров США. Казалось, Безвода близок к тому, чтобы вывести онкологию из тупика, в котором та пребывала вот уже несколько десятилетий.

Впрочем, Нелин Фокс повезло гораздо меньше. Она отважно выдержала мучительный протокол лечения высокодозной химиотерапией и многочисленные осложнения, однако не прошло и года после трансплантации, как очаги метастаз вспыхнули у нее по всему телу — в легких, печени, лимфатических узлах и, самое худшее, в мозгу. Через одиннадцать месяцев после того, как Безвода представлял в Сан-Диего свой стендовый доклад, 22 апреля 1993 года сорокалетняя Нелин Фокс скончалась у себя дома на тихой улочке в Темескуле, оставив безутешного мужа и трех дочерей — четырех, девяти и одиннадцати лет от роду. Судебный процесс против «Сети здоровья» вяло плелся по извилистым путям судебной системы Калифорнии.

На фоне феноменальных результатов Безводы мучительная борьба и безвременная смерть Нелин Фокс казались еще более вопиющим исходом. Убежденный, что причиной гибели сестры стало не столько само заболевание, сколько промедление с трансплантацией, Хиплер расширил список претензий в адрес «Сети здоровья» и яростно проталкивал дело, чтобы оно дошло до суда. Основная суть дела состояла в определении термина «исследуемая процедура». По утверждению Хиплера, высокодозную химиотерапию нельзя считать «исследуемой процедурой», потому что почти все крупные медицинские центры США предлагают ее своим пациентам как в рамках испытаний, так и саму по себе. За 1993 год в медицинских журналах появилось тысяча сто семнадцать статей на эту тему. В некоторых больницах целые отделения отводились специально для нее. Хиплер настаивал, что клеймо «исследуемая процедура» поставлено Организацией медицинского обеспечения исключительно в целях экономии средств. «Разумеется, если у вас простуда или грипп, о вас позаботятся. А если вы заболели раком молочной железы — что происходит тогда? На сцену выходят термины „исследуемая процедура“ и „экспериментальное лечение“».

Утром 28 декабря 1993 года Марк Хиплер провел почти два часа в суде, описывая жизнь сестры в последний год. Балконы и скамьи в зале суда ломились от друзей и сторонников Фокс. Многие рыдали от гнева и сочувствия. Присяжным потребовалось меньше двух часов на вынесение приговора. В тот день они вернулись с вердиктом, согласно которому семье Фокс в качестве возмещения ущерба полагалось восемьдесят девять миллионов долларов — вторая по величине сумма выплат, присужденная калифорнийским судом, и одна из самых высоких среди медицинских процессов в Америке.

Восемьдесят девять миллионов долларов остались чисто символической цифрой — стороны урегулировали тяжбу без судебного решения за оставшуюся неизвестной, но меньшую сумму, — однако именно этот символ стал четким знаком угрозы для любой организации медицинского обеспечения. В 1993 году группы защиты прав пациентов уговаривали женщин по всей Америке затевать аналогичные судебные разбирательства. Неудивительно, что страховые компании начали уступать. В Массачусетсе Шарлотта Тернер, сорокасемилетняя медсестра, у которой диагностировали метастазирующий рак молочной железы, энергично боролась за трансплантацию, разъезжая от одного законодательного органа к другому на инвалидной коляске и с ворохом медицинских статей в руках. В конце 1993 года в результате ее стараний законодательная власть Массачусетса приняла так называемый Закон Шарлотты, предписывающий обязательную оплату страховыми компаниями трансплантаций для соответствующих пациенток на территории этого штата. К середине 1990-х годов оплачивать трансплантацию костного мозга требовали уже семь штатов, и подобные законы готовились еще в семи. С 1988 по 2002 год восемьдесят шесть пациентов подали на страховые компании в суд за отказ оплачивать эту процедуру и в сорока семи случаях выиграли тяжбу.

Законодательно предписанная агрессивная химиотерапия и трансплантация костного мозга, безусловно, не укладывались ни в какие рамки привычного. Многие обозреватели не

преминули обратить на это внимание. Для множества пациентов и правозащитников принятие такого законодательства стало моментом торжества и освобождения, тем не менее медицинские журналы кишели статьями противников протокола. Это «сложная, дорогостоящая и потенциально опасная методика», указывала одна статья. Перечень осложнений приводил в трепет: инфекции, кровоизлияния, закупорка сосудов, тромбы в печени, сердечная недостаточность, рубцевание легких, кожи, почек и сухожилий. Нередко — пожизненное бесплодие. Пациентки были обречены на долгие недели в больницах, а что самое страшное, у пяти — десяти процентов женщин существовал риск развития вторичного рака или предракового состояния, возникающего в результате процедуры и не поддающегося никакому лечению.

По мере того как аутотрансплантация для лечения рака выходила на большую арену, научная оценка протоколов отставала все сильнее и сильнее. Испытания барахтались все в той же засасывающей трясине, что и раньше. Все — пациенты, врачи, страховые компании, группы правозащитников — хотели проведения испытаний. Однако на практике никто не хотел в них участвовать. Чем больше страховых компаний открывали двери трансплантациям костного мозга, тем больше женщин бежало с испытаний, боясь, что случай забросит их в контрольную, не получающую лечения группу.

С 1991 по 1999 год около сорока тысяч женщин по всему миру прошли трансплантацию костного мозга в целях лечения рака молочной железы. Общая стоимость операций — по разным оценкам — составляет от двух до четырех миллиардов долларов, что вдвое выше годового бюджета Национального института онкологии. Приток же добровольных участниц на клинические испытания, в том числе и на испытания Питерса в Университете Дюка, уменьшился наполовину, приводя к удручающему несоответствию: клиники проводили высокодозную химиотерапию сотням пациенток, больничные палаты переполняли больные, подвергшиеся трансплантации, однако никаких мер по проверке эффективности этой методики не принималось. «Трансплантации, трансплантации, повсюду трансплантации, — писал Роберт Мейер. — И полное отсутствие пациенток, на которых эти трансплантации можно испытать».

Приехав в мае 1999 года на ежегодную конференцию онкологов в Атланте, Безвода держался победителем. Он уверенно поднялся на трибуну, с напускной досадой пожаловался, что его имя снова произнесли неправильно, и продемонстрировал первые слайды. По мере того как он представлял свои данные — монотонный голос разносился над морем зачарованных лиц, — аудиторию охватывала потрясенная немота. Волшебник из Вита снова сотворил волшебство. Пациентки, прошедшие в больнице Витватерсранда трансплантацию костного мозга, молодые женщины с опаснейшим раком молочной железы, демонстрировали поразительно успешные результаты. Почти шестьдесят процентов пациенток, которых он лечил мегадозной химиотерапией с трансплантацией костного мозга, оставались в живых через восемь с половиной лет после операции — против двадцати процентов в контрольной группе. Для пациенток Безводы линия выживаемости выходила на плато через семь лет, и последующих смертей не наблюдалось, что наводило на мысль, что многие из оставшихся пациенток не просто вышли в ремиссию, но окончательно выздоровели. Трансплантологи разразились бурными аплодисментами.

Тем не менее триумф Безводы выглядел странновато: поразительные результаты Витватерсранда не оставляли возможности двойных толкований, однако три других испытания, представленных в тот же день, включая и испытания Питерса, были либо неоднозначными, либо просто отрицательными. Испытания при Университете Дюка так и остались неоконченными из-за нехватки пациенток. Окончательно судить о выгодах трансплантации в смысле выживаемости было еще рано, но недостатки стали совершенно очевидны: из трехсот с небольшим пациенток, прошедших трансплантацию, тридцать одна умерла от осложнений — инфекций, тромбов, отказа тех или иных органов и лейкемии. Новости из Филадельфии удручали еще сильнее. Режим мегадозной химиотерапии не

выявил ни намека на какую-либо пользу, ни даже «скромного улучшения», как мрачно сообщил аудитории докладчик. Комплексные и запутанные шведские испытания, в которых пациенток делили на множество групп и подгрупп, также шли прямым ходом к неудаче, не принося ни малейшей видимой пользы.

Как же увязать столь отличающиеся друг от друга результаты? Президент Американского общества клинической онкологии попросил группу участников обсуждения собрать все противоречащие друг другу факты воедино, но эксперты лишь разводили руками. «Моя цель состоит в том, — начал один из выступавших, не пытаясь скрыть своего замешательства, — чтобы критически оценить представленные данные, добиться хоть какой-нибудь достоверности и при этом не рассориться ни с докладчиками, ни с оппонентами».

Эта задача представлялась почти неисполнимой. На заседаниях и в кулуарах докладчики и оппоненты сражались из-за мелких деталей, жестоко критикуя чужие испытания. Разрешить ничего не удалось, а вот до ссор было недалеко.

«Сторонники трансплантаций продолжат их проводить, а противники — продолжат не проводить», — сформулировал в беседе с журналистом из «Нью-Йорк таймс» Ларри Нортон, видный онколог и президент Национального союза организаций по борьбе с раком молочной железы. Конференция обернулась сущей катастрофой. Измученные участники выбрались из огромного зала на улицы вечерней Атланты, где влажный горячий воздух не обещал ни малейшей разрядки.

Безвода покинул конференцию в Атланте в спешке, оставляя за собой волну смятения и неразберихи. Он недооценил значение своих данных — они оказались единым столпом, на котором покоилась вся теория терапии рака, не говоря уже о четырехмиллиардной индустрии. Онкологи явились в Атланту, стремясь обрести ясность, — а уезжали, вконец запутавшись.

В декабре 1999 года, учитывая, что достоинства этого метода так и остаются не до конца доказанными, а тысячи женщин требуют лечения, группа американских исследователей написала Безводе в Витватерсранд, спрашивая, нельзя ли им приехать в Йоханнесбург и лично ознакомиться с данными его испытаний. Лишь его трансплантации заканчивались неизменным успехом. Возможно, там, на месте, можно было получить важный урок и потом перенести полученное на американскую почву.

Безвода охотно согласился. В первый день визита, когда исследователи попросили записи и истории болезней ста пятидесяти четырех пациенток, принимавших участие в его испытаниях, Безвода прислал им всего пятьдесят восемь папок, причем, что удивительно, все относились к пациенткам из группы трансплантации. Когда же гости стали настаивать и на данных контрольной группы, Безвода заявил, что они «потерялись».

Озадаченные американцы продолжили изыскания. Картина становилась все тревожнее. Представленные им записи выглядели на удивление халтурно: короткие, небрежные пометки, написанные словно бы задним числом, одним махом подытоживающие результаты шести или восьми месяцев предполагаемого лечения. Критерии годности, по которым пациентки зачислялись на испытания, почти всегда отсутствовали. Безвода утверждал, будто бы делал трансплантации одинаковому числу чернокожих и белых женщин, но почти все записи касались бедных и полуграмотных чернокожих женщин, проходивших лечение в йоханнесбургской больнице Хиллброу. Когда же исследователи попросили ознакомиться с формами согласия на процедуру, знаменитую тяжелыми осложнениями, документов не обнаружилось и в помине. У ревизионных комиссий, предназначенных хранить подобные протоколы, не имелось ни единой копии. Складывалось впечатление, что никто и не думал давать разрешения на все эти процедуры, равным образом как и не имел ни малейшего понятия об испытаниях. Многие пациентки, числившиеся среди выживших, давным-давно были переведены в стационары для безнадежных больных — умирать от терминальных, некротических стадий рака молочной железы. Никто не отслеживал, что с ними происходило

дальше. Одна женщина, приписанная к группе лечившихся пациенток, не получила ни единого лекарства. Еще одна история болезни при ближайшем рассмотрении принадлежала мужчине, не страдавшему раком молочной железы.

Вся история оказалась мошенничеством, выдумкой, фальсификацией. В конце февраля 2000 года, чувствуя, как петля разоблачения с каждым днем все туже сжимается вокруг него, Вернер Безвода написал своим коллегам по университету лаконичное письмо, в котором признался в фальсификации части результатов своего исследования. Впоследствии он утверждал, что изменил записи, чтобы сделать испытания более «приемлемыми» в глазах американских исследователей. «Я допустил серьезное нарушение научной этики и честности», — сказал он. Затем он уволился из университета и быстро прекратил давать какие бы то ни было интервью, перенаправляя все вопросы к своему адвокату. Его телефон исчез из телефонной книги Йоханнесбурга. В 2008 году я сам пытался разыскать его, чтобы взять интервью, но найти Вернера Безводу не удалось.

Полный крах Вернера Безводы стал последним ударом по амбициям мегадозной химиотерапии. Летом 1999 года были разработаны последние испытания для проверки, может ли схема STAMP увеличить выживаемость для женщин, рак у которых затрагивает множественные лимфатические узлы. Через четыре года ответ стал очевиден: никаких видимых преимуществ выявить не удалось. Из пятисот пациенток, зачисленных в высокодозную группу, девять скончались от осложнений после трансплантации. Еще у девяти в результате лечения развился агрессивный, устойчивый к химиотерапии острый миелоидный лейкоз — рак несравненно худший, чем тот, что был диагностирован у них изначально. Аутотрансплантация костного мозга оказалась совершенно бесполезной при попытках лечить рак молочной железы и многие иные типы опухолей, однако впоследствии выяснилось, что она помогает при некоторых лимфомах — что еще раз подчеркивает гетерогенность раков.

«К концу 1990-х годов чары развеялись, — заметил Роберт Мейер. — Последние испытания проводились лишь с целью забить гвозди в крышку гроба. Мы уже почти десять лет подозревали, каким окажется результат».

Мэгги Кесвик Дженкс, шотландский ландшафтный архитектор, стала свидетельницей конца эпохи трансплантации. Дженкс создавала фантастические сады — футуристический водоворот прутьев, прудиков, камней и земли, стойко выдерживающих беспорядочный натиск стихий. В 1988 году у нее диагностировали рак молочной железы, сделали сперва щадящую операцию, а потом и мастэктомию. Некоторое время она надеялась на выздоровление, однако через пять лет, вскоре после пятьдесят второго дня рождения, у нее случился рецидив с метастазами рака в печени, костях и позвоночнике. В эдинбургской клинической больнице Вестерн она прошла курс мегадозной химиотерапии с последующей аутотрансплантацией костного мозга. Дженкс не знала, что испытания STAMP в конце концов печально провалятся. «Доктор Билл Питерс… опробовал этот метод на нескольких сотнях женщин, — писала она. — Средняя продолжительность ремиссии у его пациенток составляла восемнадцать месяцев после операции. Эти восемнадцать месяцев кажутся мне сейчас целой жизнью». Однако у самой Дженкс ремиссия продлилась менее полутора лет после трансплантации. В 1994 году у пациентки снова случился рецидив. Она скончалась в июле 1995 года.

В эссе, озаглавленном «Взгляд с передовой», Дженкс описала свой опыт, сравнивая болезнь раком с ситуацией, когда глухой ночью внезапно просыпаешься в сверхзвуковом самолете, откуда тебя сбрасывают с парашютом в незнакомой стране, не дав даже карты местности.

«Ты, будущий пациент, мирно следуешь вместе с остальными пассажирами к далекому пункту назначения, как вдруг — почему именно я? — в полу рядом с тобой открывается огромный люк. Появившиеся невесть откуда люди в белых халатах надевают на тебя парашют, и неожиданно ты летишь вниз. Спускаешься… Удар о землю… Где враг? Что это

за враг? Каков он из себя? Чего ждать? Что делать?.. Ни дороги. Ни компаса. Ни карты. Ни обучения. А вдруг что-то надо знать, а ты и не знаешь? Где-то вдали люди в белых халатах надевают парашюты на других таких же бедолаг, изредка машут тебе издалека, но если их спросить — ответа они не знают. Они там, наверху, заняты парашютами, им не до карт».

Этот образ запечатлел отчаяние и растерянность той эпохи. Одержимые радикальными и агрессивными методами лечения онкологи изобретали все новые и новые парашюты, но не вычерчивали карт трясины, через которую должны были пройти пациенты и врачи. Война с раком провалилась — в обоих смыслах этого слова.

Лето — сезон продолжений, но у Джона Бейлара продолжений никто не просил. Бейлар прозябал в Чикагском университете, тихо страдая от одиночества с тех самых пор, как его первая статья — «Прогресс против рака?» — вызвала недовольство Национального института онкологии в мае 1986 года. Прошло одиннадцать лет, и Бейлар, по-прежнему главный обличитель американской онкологии, горел желанием разразиться обзором нового положения дел. В мае 1997 года он снова вернулся на страницы «Нью-Ингленд джорнал оф медисин» с очередной оценкой прогресса на ниве борьбы с раком.

Основная идея статьи Бейлара, написанной в соавторстве с эпидемиологом Хизер Горник, была очевидна из заголовка: «Непобедимый рак». «В 1986 году, — говорил Бейлар, — когда один из нас докладывал о тенденциях в частоте заболеваемости раком в Соединенных Штатах за период с 1950 по 1982 год, было совершенно очевидно, что почти сорок лет исследований, посвященных главным образом лечению рака, не сумели предотвратить постепенное медленное увеличение смертности. Теперь мы пополняем этот анализ данными за период по 1994 год. Наш обзор начинается с 1970 года, чтобы отчасти перекрыть данные предыдущей статьи, а также потому, что принятие Национального закона о раке в 1971 году ознаменовало резкий подъем в размахе и силе общенациональных усилий в области исследований рака».

Со времен первого обзора Бейлара в методике его мало что изменилось. Как и в прошлый раз, Бейлар и Горник начали с «выравнивания по возрасту» населения США, чтобы каждый год между 1970 и 1994 годами содержал одинаковое распределение по возрастам, в соответствии с ранее описанной методикой. Смертность от рака в каждой возрастной категории также выравнивалась, что, по сути, создавало застывшую статическую популяцию, в которой смертность от рака можно было сравнивать непосредственно по возрастным группам между годами.

Закономерности, вырисовывающиеся из такого анализа, отрезвляли. В период между 1970 и 1994 годами смертность от рака не уменьшилась, а выросла примерно на шесть процентов — со ста восьмидесяти девяти до двухсот одной смерти на сто тысяч человек. Надо признать, за последние десять лет коэффициент смертности вышел на плато, но такое положение дел трудно было считать победой. Рак, заключил Бейлар, все еще непобедимо царил на престоле. Национальный прогресс в борьбе с раком, если изобразить его в виде графика, получался горизонтальной прямой — таким образом, война с раком буксовала в болоте.

В самом ли деле эта горизонтальная прямая означала отсутствие какого бы то ни было развития? Физики учат отличать статическое равновесие от динамического равновесия: результат двух одинаковых по силе, но разнонаправленных сил выглядит полной неподвижностью, пока не разъединить эти противоположные силы. Быть может, ровная линия раковой смертности как раз и представляла собой динамическое равновесие в результате действия разнонаправленных сил?

Продолжая анализировать полученные данные, Бейлар и Горник заметили именно эти противоположные силы, сбалансированные с невероятной точностью. Когда уровень смертности от рака с 1970 по 1994 год разделили на две возрастные группы, противодействующие силы стали видны, как на ладони: среди мужчин и женщин старше пятидесяти пяти смертность от рака возросла, а в группе младше пятидесяти пяти —

уменьшилась почти в точно таком же соотношении. Причина этого отчасти выяснится далее.

Сходное динамическое равновесие выявилось и тогда, когда смертность распределили по типам рака. Для одних типов рака смертность понизилась, для других осталась на прежнем уровне, а для третьих повысилась, тем самым уравновесив понижение уровня смертности в первой категории. Например, коэффициент смертности от рака прямой кишки упал почти на тридцать процентов, а от рака шейки матки и матки — на двадцать. Оба заболевания можно было выявить на ранних стадиях — колоноскопией в случае рака прямой кишки и мазком Папаниколау в случае рака шейки матки, — так что понижение смертности для этих болезней скорее всего относилось на счет ранней диагностики.

Коэффициент смертности для большинства разновидностей детских раков тоже упал с 1970 года и продолжал неукоснительно понижаться. То же касалось смертности от болезни Ходжкина и рака яичка. Хотя эти виды рака, вместе взятые, все еще давали небольшую долю общей раковой смертности, но новые методы лечения изменили картину заболеваний кардинальным образом.

Наиболее заметным противовесом этих достижений стал рак легких. Он до сих пор оставался самым свирепым убийцей из всех типов рака, вызывая почти четверть всех смертей. Общая смертность от рака легких с 1970 по 1994 год тоже подросла. Однако распределение этих смертей заметно изменилось. Среди мужчин смертность от рака легких достигла пика в середине 1980-х годов, после чего начала понемногу спадать. Среди женщин же, особенно пожилых, она катастрофически выросла — и все еще продолжала подниматься. С 1970 по 1994 год смертность от рака легких у женщин старше пятидесяти пяти лет выросла на четыреста процентов, перекрывая тем самым падения уровня смертности от рака молочной железы и рака прямой кишки, вместе взятых. Этот экспоненциальный взлет смертности аннулировал практически все достижения по выживаемости не только для рака легких, но и для всех иных видов рака.

Изменения в закономерностях смертности, обусловленной раком легких, отчасти объяснялись общим возрастным сдвигом раковой смертности. Частота рака легких была выше всего в группе людей старше пятидесяти пяти лет, а ниже — в более младшей группе благодаря переменам, произошедшим с 1950-х годов по части табакокурения. Уменьшение раковой смертности в группе людей младше пятидесяти пяти практически точно уравновешивалось увеличением смертности в более пожилой группе.

В общем и целом название «Непобедимый рак» давало неверное представление о главной идее статьи Бейлара. Национальный тупик онкологии был вовсе не тупиком, а результатом отчаянной игры жизни и смерти. Бейлар собирался доказать, что война с раком достигла терминальной стадии разложения, но вместо этого запечатлел живую и бурную битву с динамичным и подвижным противником.

Бейлар, пылкий и изобретательный критик этой войны, не мог отрицать ее изобретательности. Прижатый к стенке во время одной телепередачи, он неохотно признал это.

Интервьюер : Как вы думаете, а почему они снижаются или стоят на месте?

Бейлар : Мы считаем, они понижаются от силы на один процент. Я бы предпочел немного подождать и удостовериться в этом снижении, но…

Интервьюер : Доктор Бейлар?

Бейлар : Наверное, стакан следует признать наполовину полным.

Ни одна конкретная стратегия лечения или профилактики рака еще не увенчалась бурным успехом. Однако, без сомнения, «наполовину полный стакан» явился результатом поразительно умелой расстановки сил, пущенных в бой против рака. Громкие обещания 1960–1970-х годов и отчаянные схватки 1980-х сменились более обоснованным реализмом 1990-х, однако эта новая реальность порождала новые обещания.

Резко критикуя пораженческий характер утверждений Бейлара и Горник, Ричард Клаузнер, директор Национального онкологического института, заметил: «Рак и в самом

деле представляет собой множество различных заболеваний. Попытки смотреть на них как на единую болезнь, которую можно победить одним и тем же подходом, не более логичны, чем считать нейропсихиатрические болезни одним целым, отвечающим на одну стратегию. Едва ли мы сумеем в ближайшем будущем найти магическую пулю для лечения рака. Но точно так же вряд ли найдется и магическая пуля для профилактики и раннего выявления любого типа рака… Мы продвигаемся вперед. Нам предстоит длинный путь, однако не следует поспешно утверждать, что возрастание смертности в определенных типах рака отражает неадекватную политику или неправильные приоритеты в борьбе против этого недуга».

Близилась к завершению еще одна эпоха в онкологии. Эта дисциплина уже отвернулась от своей бурной юности, от увлечения универсальными решениями и радикальными способами лечения и теперь примеривалась к фундаментальным вопросам о раковых заболеваниях. Какие принципы лежат в основе модели поведения той или иной формы рака? Что между ними общего, а чем рак молочной железы отличается от рака легких или простаты? Способны ли общие закономерности — или отличия — создать новые методы, с помощью которых люди научатся лечить или предотвращать рак?

Поединок с раком обратился внутрь, к фундаментальной биологии, базовым механизмам. Для ответа на все эти вопросы нам тоже следует обратиться внутрь, вернуться к раковой клетке.

Часть пятая
ИСКАЖЕННАЯ ВЕРСИЯ НАС САМИХ

Напрасно говорить о лечении или думать о лекарствах, покуда не рассмотрим причины… методы лечения могут оказаться несовершенны, убоги и бесцельны там, где причины не отыскали.

Роберт Бертон. Анатомия меланхолии, 1893 г.

Нельзя провести эксперимент и увидеть, что именно вызывает рак. Эта проблема неразрешима и относится к тому сорту вещей, которые ученым делать не дано.

Дж. Герман, онколог, 1978 г.

Какие «почему» кроются за этими происшествиями?

Пейтон Раус о тайне происхождения рака, 1966 г.

Единая причина

Весна 2005 года — поворотный момент в нашей онкологической стажировке. Путям стажеров суждено разделиться. Трое из нас продолжат работу в клинике, сосредоточившись на клинических исследованиях и ежедневном приеме пациентов. Четверо отправятся в исследовательские лаборатории, оставив за собой лишь несколько часов еженедельно в клинике и горстку пациентов.

Выбор между этими путями делается инстинктивно. Некоторые мысленно видят себя клиницистами, другие — учеными-исследователями. Мои устремления слегка изменились с первого дня интернатуры. Клиническая медицина не оставляет меня равнодушным, но я — лабораторная крыса, бродячее существо, меня притягивает фундаментальная биология рака. Поразмыслив, какой тип рака выбрать для лабораторного исследования, я понимаю, что меня влечет лейкемия. Лабораторию выбираю самостоятельно, а вот тема моего исследования определена пациенткой. Болезнь Карлы оставила заметный отпечаток на моей жизни.

Однако в сумерках полного погружения в больничные будни подчас выпадают моменты, напоминающие о том, как удивительна и увлекательна клиническая медицина. Вот

я сижу поздним вечером в дежурной, больница вокруг затихла, слышится лишь металлическое позвякивание раскладываемых перед ужином столовых приборов. Воздух за окном набух ожиданием близкого дождя. Нас семеро, мы все стали близкими друзьями и теперь составляем списки пациентов для передачи новым стажерам. Лорен читает свой список вслух, называя имена своих подопечных, умерших за два первых года практики. В порыве внезапного вдохновения после каждого имени она делает паузу, а потом прибавляет пару коротких фраз, будто эпитафию.

Это своего рода импровизированная поминальная служба. В комнате что-то неуловимо меняется. Я присоединяюсь к Лорен — называю имена моих умерших пациентов и прибавляю пару-другую фраз в память о них.

> Кеннет Армор, шестьдесят два года, специалист по внутренним болезням, рак желудка. В последние дни мечтал о коротком отпуске вместе с женой и о возможности поиграть со своими кошками.
>
> Оскар Фишер, тридцать восемь лет, мелкоклеточный рак легких. Умственно неполноценный с рождения, любимец матери. Когда он умер, она вложила ему в пальцы четки.

В тот вечер я засиживаюсь над своим списком, до глубокой ночи вспоминая имена и лица. Как увековечить своих пациентов? Эти люди стали моими друзьями, собеседниками, учителями — моей приемной семьей. Я стою у стола, словно на похоронах; в ушах шумит, глаза обжигают жаркие слезы. Обведя взглядом комнату и пустые столы, я вдруг осознаю, как же сильно изменили нас два этих коротких года. Самоуверенный, честолюбивый и сообразительный Эрик стал тише и самоуглубленнее. Эдвин, в первый месяц до крайности жизнерадостный и оптимистичный, открыто говорит о горе и смирении. Рик, по образованию химик-органик, до того увлекся клинической медициной, что сомневается, возвращаться ли ему в лабораторию. Лорен, замкнутая и зрелая, оживляет свои проницательные суждения шутками про онкологию. Столкновение с раком обтесало нас всех — сгладило и отполировало, точно камни в реке.

* * *

Через несколько дней я встречаюсь с Карлой в процедурной. Она болтает с медсестрами — небрежно, как с давними подругами. Издалека она неузнаваема. Смертельная бледность, памятная мне по первому дню Карлы в клинике, сменилась легким румянцем. Синяки на руках от бесконечных капельниц исчезли. Ее дети вернулись к обычным занятиям, муж снова вышел на работу, мать спокойно живет во Флориде. Жизнь Карлы почти возвратилась к норме. Она рассказывает мне, что ее дочурка иногда просыпается от кошмаров. Я интересуюсь, не след ли это недавней травмы из-за годового испытания Карлы, но пациентка уверенно качает головой: «Нет. Это просто детские страхи, чудища в темноте».

Со времени первоначальной постановки диагноза прошло чуть больше года. Карла все еще принимает таблетки 6-меркаптопурина и метотрексата — лекарство Бурченала и лекарство Фарбера, комбинация, предназначенная блокировать деление остаточных раковых клеток. Вспоминая худшие дни своего недуга, она передергивается от отвращения, однако в ней чувствуется что-то нормализующее и исцеляющее. Чудовища, осаждавшие ее саму, исчезли, как старые синяки.

Результаты анализов Карлы, поступившие из лаборатории, совершенно нормальны. Ремиссия продолжается. Я изумлен и восхищен новостями, однако преподношу их осторожно, как можно нейтральнее. Подобно всем пациентам, Карла с глубокой подозрительностью относится к чрезмерному энтузиазму: взлетает на седьмое небо от радости крошечной победы тот врач, который готовит пациента к неминуемому поражению.

Однако на сей раз никаких причин для подозрительности нет. Я сообщаю ей, что анализы выглядят нормально и что сегодня тестов не требуется. Карла знает: при лейкозе лучшие новости — это отсутствие новостей.

* * *

Позднее в тот вечер, закончив с записями, я возвращаюсь в лабораторию. Она гудит, точно пчелиный улей. Постдоки и студенты-старшекурсники роятся вокруг микроскопов и центрифуг. В общем гуле изредка различаются медицинские слова и фразы, но в общем и целом лабораторный жаргон сильно отличается от медицинского диалекта. Все равно что переехать в соседнюю страну — с похожим стилем жизни, но совершенно другим языком.

— Но на ПЦР лейкозной клетки фрагмент должен был выделиться.

— А по какому гелю ты прогонял?

— Агароза, четыре процента.

— И РНК при центрифугировании не разложилась?

Я вытаскиваю из холодильника плашку с клетками. В плашке триста восемьдесят четыре крохотные лунки — в каждую еле-еле влезет два зернышка риса. В каждую лунку я рассадил двести человеческих лейкозных клеток, а потом добавил то или иное химическое вещество из огромной коллекции еще не испытанных препаратов. Параллельно я посадил и «близнецовую» плашку, где в каждой лунке находится по двести нормальных стволовых клеток крови с добавкой тех же веществ.

Несколько раз в день автоматическая камера, специально предназначенная для микроскопии, фотографирует все лунки в обеих плашках, а компьютерная программа подсчитывает количество лейкозных и нормальных стволовых клеток. Цель эксперимента — поиск химических веществ, убивающих лейкозные клетки, но щадящих стволовые, то есть специфической терапии лейкозов.

Я забираю из одной лунки несколько миллилитров среды с лейкозными клетками и рассматриваю их под микроскопом. Они выглядят гротескно: раздутые, с увеличенными ядрами и тонким ободком цитоплазмы — характерный признак клетки, всей сутью нацеленной на то, чтобы делиться, делиться и делиться без остановки, одержимо и патологически. Эти лейкозные клетки поступили в лабораторию из Национального института онкологии, где их культивируют и изучают вот уже почти тридцать лет. То, что эти клетки продолжают делиться с непристойной плодовитостью — лишнее доказательство устрашающей силы заболевания.

Технически выражаясь, эти клетки бессмертны. Женщина, от которой они были взяты, умерла тридцать лет назад.

Вирхов обнаружил эту силу пролиферации — то есть размножения клеток — еще в 1858 году. Рассматривая под микроскопом образцы раковых тканей, он понял, что рак — это гиперплазия клеток, непомерное патологическое размножение. Он определил и описал эту главную аномалию, однако не сумел постичь ее причины. Вирхов считал, что неумеренное размножение клеток, ведущее к их разрастанию и озлокачествлению, вызывается воспалением, естественной реакцией организма на повреждение, проявляющейся в покраснении и распухании пораженного участка и в активации иммунных систем организма. Он был почти прав — хроническое воспаление, тлеющее в организме несколько десятилетий кряду, вызывает рак (например, хроническая вирусная инфекция гепатита вызывает рак печени), — но упустил главную причину. Воспаление заставляет клетки делиться в ответ на повреждение организма, и это спровоцированное деление вызвано внешним фактором, например, бактерией или вирусом. При раке же раковая клетка приобретает способность делиться автономно, подчиняясь лишь внутренним сигналам. Вирхов относил рак на счет нарушения внешней среды вокруг клетки. Он не понял, что истинное нарушение происходит внутри самой раковой клетки.

В двухстах милях к югу от берлинской лаборатории Вирхова Вальтер Флемминг,

пражский биолог, пытался выяснить природу аномального клеточного деления — правда, выбрав в объекты не человеческие клетки, а икринки саламандр. Чтобы понять механизм клеточного деления, Флеммингу понадобилось визуализовать внутреннюю анатомию клетки. Для этого он в 1897 году красил делящиеся клетки саламандр анилином, красителем общего действия, используемым еще Эрлихом. При окрашивании в ядрах стали видны голубоватые нитчатые структуры, которые перед делением клетки сгущались и уплотнялись, становясь ярче и отчетливее. Флемминг назвал эти синеватые структуры хромосомами — «окрашенными тельцами». Он обнаружил, что клетки разных видов животных имеют строго определенное количество хромосом (у людей сорок шесть, у саламандр четырнадцать). Во время клеточного деления хромосомы удваивались и поровну распределялись между дочерними клетками, тем самым поддерживая свое число неизменным от поколения к поколению. Однако Флеммингу не удалось понять, какие именно функции выполняют в клетках эти загадочные «окрашенные тельца».

Нацель Флемминг свои объективы не на икринки саламандр, а на человеческие образцы, возможно, ему удалось бы сделать следующий концептуальный шаг в понимании аномальности раковых клеток. Этот логический ход совершил бывший ассистент Вирхова, Давид Пауль фон Ганземан. Исследуя под микроскопом раковые клетки, окрашенные анилином, фон Ганземан обратил внимание на то, что Флеммингговы хромосомы в этих клетках ведут себя аномально — расщепленные, обтрепанные, распавшиеся на несколько частей, соединившиеся заново, утроенные и учетверенные.

Наблюдения фон Ганземана позволяли сделать важнейшие выводы. Большинство ученых продолжали искать в раковых клетках каких-то паразитов, да и теория Беннетта о спонтанном нагноении все еще завораживала умы патологов. Однако фон Ганземан предположил, что подлинная аномальность кроется именно в структуре внутренних телец раковых клеток — в хромосомах, а значит, и в самих раковых клетках.

Однако причина это — или же результат? Ракли изменил структуру хромосом, или же изменения структуры хромосом привели к возникновению рака? Фон Ганземан наблюдал корреляцию между хромосомными изменениями и раком, и ему требовался эксперимент, который позволил бы определить, где причина, а где следствие.

Недостающее экспериментальное звено явилось из лаборатории Теодора Бовери, еще одного бывшего ассистента Вирхова. Подобно Флеммингу, работавшему с икринками саламандр, Бовери предпочитал изучать простые клетки простых организмов, икринки морских ежей, которые он собирал на продуваемых ветрами пляжах близ Неаполя. Яйцеклетки у морских ежей, как и у большинства животных, строго моногамны: как только сперматозоид проникнет туда, яйцеклетка мгновенно ставит барьер, препятствующий проникновению всех прочих. После оплодотворения яйцеклетка делится, образуя сначала две, а потом четыре клетки — каждый раз удваивая хромосомы и аккуратно распределяя их между дочерними клетками. Чтобы понять механизм этого естественного разделения хромосом, Бовери изобрел в высшей степени неестественный эксперимент. Вместо того чтобы позволить яйцеклетке оплодотворяться только одним сперматозоидом, он при помощи химических препаратов удалил ее внешнюю оболочку и оплодотворил двумя сперматозоидами сразу.

Как обнаружил Бовери, множественное оплодотворение влекло за собой полнейший хромосомный хаос. В результате проникновения в яйцеклетку двух сперматозоидов клетка начинала делить хромосомы на три части — что совершенно невозможно сделать поровну. Яйцеклетка морского ежа, неспособная нормально распределить хромосомы по дочерним клеткам, приходила в полнейшее внутреннее расстройство. Отдельные клетки, которые получали правильную комбинацию из всех тридцати шести хромосом, развивались нормально. Клетки, получившие ущербную комбинацию, либо не могли закончить деления, либо вообще не пробовали делиться и умирали. Бовери сделал вывод: должно быть, хромосомы переносят какую-то информацию, жизненно важную для нормального развития и размножения клеток.

Это заключение позволило Бовери выдвинуть смелую, хотя, пожалуй, слегка притянутую за уши гипотезу касательно природы главной аномальности раковых клеток. Поскольку в раковых клетках наблюдались поразительные нарушения хромосом, Бовери предположил, что подобная хромосомная аномалия и является причиной характерного для рака патологического деления клеток.

Бовери поймал себя на том, что невольно возвращается к Галену, к старой теории, что все типы раков объединены одной и той же аномальностью — «единая причина карцином», как назвал эту теорию Бовери. Раки, писал он, вовсе не являются «неестественной группой разнородных заболеваний». Нет, за всеми ними стоит одно и то же общее свойство, единая аномалия, причиной которой служат аномальные хромосомы, а значит, это внутренняя аномалия, присущая любым раковым клеткам. Бовери не мог указать конкретно, в чем заключается природа этого глубокого внутреннего нарушения, однако именно оно, считал он, и является «единой причиной карцином» — все дело не в хаосе черной желчи, а в хаосе синих хромосом.

В 1914 году Бовери опубликовал свою хромосомную теорию рака в изящном научном памфлете под названием «Касательно природы злокачественных опухолей» — шедевре фактов, фантазии и вдохновенных догадок, сшивших в единую ткань морских ежей и злокачественность. Однако теория Бовери столкнулась с неожиданной проблемой, с противоречащим фактом, который никак не удавалось объяснить. В 1910 году, за четыре года до выхода памфлета Бовери, Пейтон Раус, сотрудник института Рокфеллера, продемонстрировал, что рак у кур возникает под воздействием вируса, получившего название вируса саркомы Рауса, или ВСР.

Однако в качестве возбудителей заболевания вирус саркомы Рауса и хромосомы Бовери были совершенно несовместимы. Вирус — это патоген, внешний фактор, вторгшийся в клетку извне и чужеродный ей. А хромосомы — внутренняя структура, присущая самой клетке. Две противоположности никак не могут притязать на роль «единой причины» одного и того же заболевания. Как внутренний фактор, хромосома, и внешний возбудитель инфекции, вирус, могут вызывать одно и то же заболевание — рак?

В отсутствие конкретных доказательств той или иной теории теория вирусного происхождения рака казалась и привлекательнее, и правдоподобнее. Вирусы, впервые выделенные в 1898 году как микроскопические инфекционные частицы, вызывающие заболевания у растений, стали все чаще выявляться причинами самых разнообразных болезней и у людей, и животных. В 1909 году, за год до того как Раус получил вирус, вызывающий рак, Карл Ландштейнер предположил, что другой вирус является причиной полиомиелита. К началу 1920-х годов были выделены и культивированы в лабораторных условиях вирусы коровьей оспы и герпеса человека, что еще сильнее скрепило связь между вирусами и болезнями людей и животных.

Несомненно, к вере в вирусную природу рака примешивалась и надежда на исцеление. Если причина рака носит внешний, инфекционный характер, то и возможность найти от него лекарство представляется куда более вероятной. Как показал Дженнер, вакцинация вирусом коровьей оспы предотвращала куда более опасную натуральную оспу. Открытие Раусом вируса, вызывающего рак — пусть даже и у кур, — немедленно наводило на мысль о вакцине против рака. Напротив, теория Бовери о том, что рак вызывается некой таинственной проблемой, скрывающейся в ниточках хромосом, покоилась на весьма шатких теоретических доказательствах и не предлагала никакой надежды на исцеление.

Покуда понимание механизмов рака колебалось в неизвестности между вирусами и хромосомами, в биологии начала двадцатого века гремела революция в понимании функционирования нормальной клетки. Семена этой революции посеял застенчивый близорукий монах из захолустной австрийской деревушки Брюнне (ныне город Брно в Чехии), увлекавшийся выведением гороха. В начале 1860-х годов Грегор Мендель в одиночку определил у чистосортных растений несколько характеристик, отличающихся

четким наследованием: расцветка цветов, структура поверхности горошин и высота самого растения. Скрещивая при помощи крошечного пинцета высокие растения с низкими или же растения с синими цветками и растения с зелеными цветками, Мендель наткнулся на поразительный феномен. При скрещивании низких растений с высокими вовсе не получалось растений средней высоты — получались неизменно высокие. А при скрещивании гороха с морщинистыми семенами и гороха с гладкими семенами горошины всегда получались морщинистыми.

Эти эксперименты Менделя позволяли сделать далеко идущие выводы: наследственные черты, предположил он, передаются в виде отдельных и неделимых факторов. Биологические организмы переносят от клетки к ее потомкам «инструкции» в виде подобных единиц информации.

Мендель визуализовал эти свойства или черты в виде описательных признаков: цвет, структура поверхности или высота растения, передающиеся от поколения к поколению. Он не мог увидеть или вычислить, что именно в растительной клетке является переносчиком информации. Примитивный световой микроскоп, едва позволявший заглянуть внутрь клетки, не в состоянии был выявить скрытый в ней механизм наследования. Мендель даже не придумал никакого названия для обнаруженных им единиц наследственности; спустя десятилетия, в 1909 году, ботаники окрестили их генами. Однако название не предлагало никакого нового объяснения структуры или механизма работы генов. Исследования Менделя затронули провокационный вопрос, остававшийся без ответа полвека: какова вещественная, физическая форма воплощения этих генов — единиц наследования — в клетке?

В 1910 году Томас Хант Морган, эмбриолог из Колумбийского университета в Нью-Йорке, наконец ответил на этот вопрос. Подобно Менделю, Морган был пылким селекционером, только разводил не горох, а плодовых мушек, дрозофил, сотнями выращивая их на подгнивших бананах в «Мушиной комнате» на окраине университетского кампуса. Как и Мендель, он, в свою очередь, обнаружил, что наследственные признаки передаются в поколениях мушек неделимыми единицами — например, цвет глаз и узор на крылышках передавались от родителей к отпрыскам в чистом виде, не смешиваясь.

Морган сделал и еще одно наблюдение. Он обратил внимание, что некоторые редкие черты, например, белоглазость, по природе сцеплены с полом мушки: белоглазость встречалась исключительно у самцов. Однако Морган знал, что «маскулинность» — наследование пола — связана с хромосомами. Итак, выходило, что гены переносятся хромосомами, нитчатыми структурами, обнаруженными Флеммингом три десятка лет назад. Многие первоначальные наблюдения Флемминга по поводу хромосом мгновенно обрели для Моргана новый смысл. Во время деления клетки хромосомы удваиваются, а вместе с ними удваиваются и гены, тем самым передаваясь от клетки к клетке, от организма к потомкам. Хромосомные нарушения вызывают нарушения деления и развития у морских ежей, а значит, за это отклонение ответственны аномальные гены. В 1915 году Морган предложил важнейшую поправку к теории наследственности, созданной Менделем: гены переносятся хромосомами. Именно переход хромосом в новые клетки во время деления и позволяет генам передаваться от родительской клетки к дочерним.

Третий прорыв в представлении о генах был сделан в исследовании Освальда Эвери, бактериолога из Нью-Йоркского университета Рокфеллера. Мендель обнаружил, что гены способны передаваться от поколения к поколению; Морган доказал, что они переносятся хромосомами. В 1926 году Эвери открыл, что у некоторых видов бактерий гены способны передаваться еще и латерально — от бактерии к ее соседке. Даже мертвые, неактивные бактерии — конгломерат химических соединений — могли передавать живым бактериям генетическую информацию. Отсюда напрашивался вывод, что за перенос генов ответственно какое-либо неактивное химическое вещество. Эвери разделил убитых высокой температурой бактерий на химические составляющие и в поисках переносчика генов принялся тестировать каждый компонент по отдельности. В результате этих исследований Эвери и его

исследовательская группа в 1944 году сообщили, что гены переносятся одним конкретным соединением — дезоксирибонуклеиновой кислотой, или ДНК. То, что ученые считали чем-то вроде клеточного балласта без какой бы то ни было конкретной функции — «глупой молекулой», как пренебрежительно назвал ее биолог Макс Дельбрюк, — оказалось центральным переносчиком генетической информации в клетке, наименее глупой молекулой во всем химическом мире.

В середине 1940-х годов, через тридцать лет после того как изобрели термин, молекулярная природа гена несколько прояснилась. Функционально ген являлся единицей наследования, переносящей биологический признак от одной клетки к другой или от поколения к поколению. Физически гены существовали в клетках в форме хромосом, а химически — состояли из ДНК, дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Однако ген всего лишь переносит информацию. Функциональное, физическое и химическое понимание природы гена взывало и о понимании механизма действия: как именно генетическая информация считывается в клетке? Что именно делают гены — и как они это делают?

В поисках ответа на все эти вопросы Джордж Бидл, студент Томаса Моргана, перешел от излюбленных его наставником плодовых мошек к еще более примитивному организму — слизистой плесени. В сотрудничестве с биохимиком Эдуардом Тейтумом из Стэнфордского университета Бидл открыл, что гены переносят инструкции для синтеза белков — сложных многомерных молекул, являющихся основными рабочими структурами клетки.

Белки, как обнаружили исследователи в 1940-е годы, исполняют множество клеточных функций. Они образуют энзимы — катализаторы, ускоряющие жизненно необходимые для клетки биохимические реакции; служат рецепторами для других белков или иных молекул, отвечающих за перенос сигнала от одной клетки к другой; строят структурные компоненты клетки, например молекулярный скелет, позволяющий клетке занимать в пространстве ту или иную конфигурацию, а также регулируют работу других белков, тем самым создавая в клетке крошечные цепи событий, координирующие ее жизненный цикл.

Бидл и Тейтум обнаружили, что ген «работает», обеспечивая схему для построения белка. Белок — это реализованный ген, механизм, построенный по заданному геном чертежу. Однако белки не строятся напрямую из генов. В конце 1950-х годов Жак Моно и Франсуа Жакоб в Париже, Сидней Бреннер и Мэтью Мезельсон в Калифорнийском технологическом институте и Фрэнсис Крик в Кембридже обнаружили, что для образования белка на основе гена требуется промежуточный шаг — молекула, называющаяся рибонуклеиновой кислотой, или РНК.

РНК — это рабочая копия исходной генетической схемы. Именно через нее ген транслируется в белок. Такая промежуточная копия РНК называется матрицей. Генетическая информация передается от родительской клетки дочерним в результате серии отдельных координированных этапов. Вначале локализованные в хромосомах гены удваиваются при делении и передаются дочерним клеткам, потом ген в виде ДНК преобразуется в копию РНК, а затем эта матрица РНК переводится в белковую форму. Белок, конечный продукт генетической информации, исполняет функции, заложенные в гене.

Процесс передачи внутриклеточной информации можно проиллюстрировать на примере, позаимствованном у Менделя и Моргана. У красноглазых мушек глаза красные из-за того, что у них есть ген, передающий информацию для синтеза красного пигментного белка. Каждый раз, как происходит деление клетки, создается копия этого гена, и потому он переходит от мушки к ее яйцеклеткам, а далее к ее потомкам. В клетках глаз у потомков такой красноглазой мушки этот ген «расшифровывается», то есть переводится в форму матричной РНК, которая, в свою очередь, заставляет клетку синтезировать красный пигментный белок, так что потомок красноглазой мушки тоже становится красноглазым. Любое нарушение в этом информационном потоке способно нарушить передачу признака красноглазости, что приведет к появлению мушек с бесцветными глазами.

Такой однонаправленный поток генетической информации — от ДНК к РНК, от РНК к белку — оказался универсальным для всех живых организмов, от бактерии или плесени до плодовых мушек и людей. В середине 1950-х годов биологи назвали этот принцип центральной догмой молекулярной биологии.

Век изумительных биологических открытий — от обнаружения Менделем генов в 1860 году до выделения Жаком Моно РНК-овых копий генов в конце 1950-х годов — выявил внутренние процессы жизнедеятельности нормальной клетки. Однако это практически не пролило света на жизнедеятельность раковой клетки и на причины возникновения рака — за исключением двух мучительно дразнящих моментов.

Первое такое озарение явилось из наблюдений за людьми. Врачи девятнадцатого века отмечали, что некоторые разновидности рака, например рак молочной железы и яичников, имели тенденцию встречаться в разных поколениях одной семьи. Само по себе это еще не доказывало наследственного характера болезни: ведь в семьях одинаковыми могут быть не только гены, но и привычки, вирусы, еда, подверженность воздействию тех или иных химических веществ и предрасположенность к нервным заболеваниям — все факторы, так или иначе связанные с причинами рака. Однако иногда семейная история бывала настолько яркой, что наследственный (а значит, и генетический) фактор игнорировать попросту не удавалось. В 1872 году Иларио де Гувеа, бразильский офтальмолог из Рио-де-Жанейро, лечил мальчика с редкой разновидностью глазного рака (ретинобластома) хирургическим удалением глаза. Мальчик выжил, вырос и женился на девушке, у которой в семье не встречалось рака. В их браке родилось несколько детей, причем у двух дочерей возникли ретинобластомы на обоих глазах, и обе девочки умерли. Де Гувеа описал этот случай как медицинскую загадку. Он не владел языком генетики, но для последующих наблюдателей этот случай предполагал ярко выраженный наследственный фактор, «живущий» в генах и вызывающий рак. Однако подобные случаи встречались так редко, что гипотезу было трудно проверить экспериментально, и сообщение Гувеа проигнорировали.

Второй раз ученые подобрались к причинам рака почти вплотную — едва не угодив в центральный нервный узел канцерогенеза — через несколько десятилетий после странной бразильской истории. В 1910-е годы Томас Морган, изучая в Колумбийском университете генетику дрозофил, заметил, что среди мушек время от времени появляются мутантные особи. В биологии слово «мутант» означает особь, отличающуюся от нормальных. В огромной стае мух с нормальными крыльями иногда возникает «уродец» с круглыми или искривленными крыльями. Морган заметил это и понял, что мутации являются результатом нарушения в генах и передаются от одного поколения следующим.

Однако что вызывало эти мутации? В 1928 году Герман Джозеф Меллер, один из учеников Моргана, обнаружил, что рентгеновское излучение во много раз повышает уровень мутаций у дрозофил. В опытах же самого Моргана мутации дрозофил происходили спонтанно. Как выяснилось впоследствии, при удвоении ДНК перед делением клетки иной раз происходят сбои и ошибки, вызывающие спонтанные изменения в генах, а тем самым и мутации. Меллер выяснил, что частоту таких изменений можно увеличить. Подвергая дрозофил облучению, он обнаружил, что получает по нескольку сотен мутантных мух за несколько месяцев — больше, чем Морган со своими коллегами получили в ходе двадцатилетней целенаправленной программы разведения дрозофил.

Связь между рентгеновскими лучами и мутациями едва не привела Моргана и Меллера к важнейшему прозрению насчет рака. Известно было, что радиация вызывает рак — вспомним хотя бы лейкемию Марии Кюри и рак языка у изготовителей часов с радием. Поскольку она же вызывает еще и мутации в генах, не могут ли подобные генетические изменения и служить «единой причиной» рака?

Если бы Меллер и Морган, ученик и учитель, сложили воедино свои внушительные научные таланты, они бы ответили на этот вопрос и открыли бы принципиальную связь между мутациями и злокачественностью. К сожалению, бывшие друзья и коллеги

превратились в яростных и ожесточенных соперников. Ставший на старости лет сварливым и косным Морган отказался признать значение теории мутагенеза Меллера, посчитав ее вторичным наблюдением, не имеющим отношения к делу. Меллер же, в свою очередь, был обидчив до параноидальности — ему казалось, будто Морган украл его идеи и пожинает незаслуженную славу. В 1932 году, перебравшись со своей лабораторией в Техас, Меллер отправился в ближайший парк и выпил флакон снотворного, пытаясь покончить с собой. Он выжил, но тревожность и депрессия одолевали его всю жизнь, губительно сказываясь на его трудах в последние годы.

Морган упорно придерживался самого пессимистического мнения о важности работ, выполненных на дрозофилах, для понимания болезней людей. В 1933 году он получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине за имеющие огромное значение исследования генетики дрозофил, а в 1946 году Нобелевскую премию получил и Меллер, независимо от своего учителя. Однако сам Морган писал о медицинской значимости своих работ весьма уничижительно: «На мой взгляд, самый важный вклад, внесенный генетикой в медицину, является чисто интеллектуальным». Он допускал, что когда-нибудь, в неопределенно далеком будущем, слияние генетики и медицины все же произойдет. «Возможно, — рассуждал он, — тогда врач сможет позвать на консультацию своего приятеля-генетика».

Однако онкологам 1940-х годов идеи подобных консультаций казались преждевременными. Поиски внутренней, генетической причины рака со времен Бовери зашли в тупик. В раковых тканях наблюдались патологические митозы, но ни генетики, ни эмбриологи не могли ответить на ключевой вопрос: что вызывает столь резкий переход митозов от идеально выверенной программы к полному хаосу?

Более того, перед этим вопросом пасовало и биологическое воображение. Бовери проделал головокружительный переход от морских ежей к карциномам, а Морган — от гороха к плодовым мушкам отчасти потому, что и сама биология непринужденно скакала от организма к организму, повсюду обнаруживая все те же принципиальные клеточные схемы, заложенные в структуры всего мира живых организмов. Перенести логику этих структурных схем на человеческие болезни оказалось гораздо сложнее. Морган собрал в Колумбийском университете огромную коллекцию дрозофил-уродцев, но ни одно из этих уродств не напоминало реальные человеческие недуги. Никто не верил, что врач-онколог когда-нибудь воспользуется помощью «приятеля-генетика» в вопросах патофизиологии рака.

В 1970-е годы онкологи вернутся к языку генов и мутаций, но для обнаружения подлинной «единой причины» рака им суждено было еще полвека петлять по просторам новой биологии.

Под фонарями вирусов

Неопознанные летающие объекты, снежный человек, лохнесское чудовище и вирус рака у людей.

«Медикал уорлд ньюс» о четырех всем известных «загадках», которых никто никогда не видел, 1974 г.

Биохимик Артур Корнберг однажды пошутил, что современная биология в ранние свои дни напоминала бедолагу, который искал потерянные ключи под фонарем, объясняя, что на самом деле он забыл их дома, но ищет «там, где светлее».

На заре современной биологии эксперименты на биологических организмах были трудновыполнимы, а результаты — малопредсказуемы, что приводило к жестким ограничениям при выборе экспериментальной модели. Ученые ставили опыты на самых простых организмах — плодовых мушках, морских ежах, бактериях, плесени, — в общем, «там, где светлее».

В онкологии роль такого пятна света играл вирус саркомы Рауса — редкий вирус,

порождающий редкий рак у кур[27]. Он оставался самым надежным способом вызвать рак в живых организмах. Онкологи знали, что облучение, сажа, табачный дым и асбест представляют гораздо более распространенные факторы риска для образования рака у людей. Они слышали о странной бразильской семье, у которой вроде бы передавались гены ретинобластомы. Однако вирус Рауса отличался уникальной способностью манипулировать раком, а потому красовался на сцене в лучах всеобщего внимания.

Соблазн взять объектом исследования именно вирус Рауса усиливался за счет силы личности самого Пейтона Рауса. Упорный, убедительный и несгибаемый Раус проникся к своему вирусу почти родительской любовью и не желал рассматривать никакую другую теорию происхождения рака. Он признавал установленную эпидемиологами связь между экзогенными канцерогенами и раком (опубликованные в 1950 году исследования Долла и Хилла показали отчетливую связь курения и повышения частоты рака легких), однако эта корреляция не предлагала никакого объяснения механизму образования рака. По мнению Рауса, ответ мог быть только один — вирусы.

Таким образом, к началу 1950-х годов онкологи разделились на три враждующих стана. Вирусологи под предводительством Пейтона Рауса утверждали, что рак вызывается вирусами, хотя для людей ни одного такого вируса найдено не было. Эпидемиологи, в частности Долл и Хилл, стояли на том, что рак вызывается внешними факторами, хотя не могли предложить для своей теории и результатов никакого объяснения механизма действия. Третьи, последователи Теодора Бовери, заняли позицию в стороне от первых двух, имея слабые, косвенные доказательства, что рак может вызываться хранящимися в клетках генами, но не располагая ни полученными на человеческом материале данными эпидемиологов, ни изысканными экспериментальными прозрениями вирусологов. Великая наука рождается из великих противоречий… в биологии рака их было предостаточно. Вызывается ли рак вирусами? Или внешними факторами? Или причина скрыта внутри, в генах? Как вышло, что три группы исследователей, пытаясь изучить одного и того же слона, пришли к настолько противоположным вариантам ответов на самый важный вопрос о его строении?

В 1951 году молодой вирусолог по имени Говард Темин, защитив диссертацию, приехал в Калифорнийский технологический институт в Пасадене изучать там генетику дрозофил. Неуемный, наделенный богатым воображением, Темин скоро почувствовал, что мухи ему надоели, и, сменив тему, переключился на изучение вируса саркомы Рауса в лаборатории Ренато Дульбекко. Обходительный аристократ-калабриец с изысканными манерами управлял своей лабораторией в стиле отрешенного и отстраненного патриция. Темин идеально вписывался в эту атмосферу: если Дульбекко хотел дистанции, то Темин — независимости. Темин и группа молодых исследователей (среди которых был и Джон Карнс, будущий автор статьи в «Сайентифик американ» о войне с раком) в складчину сняли дом в Пасадене, где в свободное время Темин стряпал необычные блюда на всю команду и до поздней ночи рассуждал о загадках биологии.

В лаборатории он тоже решил состряпать необычный эксперимент, наверняка обреченный на неудачу. До конца 1950-х годов вирус саркомы Рауса демонстрировал способность вызывать рак исключительно у живых кур. Темин же в сотрудничестве с Гарри Рубином хотел изучить, как именно вирус преобразует нормальные клетки в раковые. Для этого им требовалась простая система, без живых кур и реальных опухолей — аналогичная бактериям в чашке Петри. Темин задумал создать рак в чашке Петри. В 1958 году, на седьмой год работы в лаборатории Дульбекко, ему это удалось. Он добавил вирус саркомы Рауса в слой растущих в чашке Петри нормальных клеток. Инфекция клеток вызвала их

---

[27] Другие вирусы, вызывающие рак, а именно СВ-40 и вирус папилломы человека, были открыты в 1960 году и 1983 году соответственно.

неконтролируемое деление, в результате чего формировалось множество бесформенных кучек, состоящих из нескольких сотен клеток. Темин предположил, что именно такие скопления — очаги — и представляют собой рак в его чистой и самой основной форме: бесконтрольно размножающиеся клетки, патологические митозы. Только необузданная сила воображения молодого ученого позволила увидеть в крохотных кучках клеток в чашке Петри воплощение сути глобального системного заболевания, убивающего тысячи людей. По убеждению Темина, в такой клетке и ее взаимодействии с вирусом содержатся все компоненты, необходимые для запуска процесса озлокачествления. Призрак изгнали из тела больного.

При помощи «рака в чашке Петри» Темин стал проводить различные эксперименты, которые было практически невозможно выполнить на животных. Один из первых таких экспериментов, поставленный в 1959 году, дал неожиданный результат. Обычно вирусы заражают клетки, образуют там новые вирусы и заражают все новые и новые клетки, но не влияют при этом на генетическую основу клеток — на ДНК. Например, вирус гриппа заражает клетки легких и вызывает в них образование новых вирусов, однако не оставляет никаких постоянных следов в наших генах — когда вирусы уходят, наша ДНК остается такой же, как прежде. Вирус саркомы Рауса вел себя совершенно иначе. Заражая клетку, он физически прикреплялся к клеточной ДНК, а значит — менял генетический состав клетки, ее геном. «Вирус становится частью генома клетки как в структурном, так и в функциональном смысле», — писал Темин[28].

ДНК-овая копия генов вируса, структурно встраивающаяся в гены клетки-хозяина, крайне заинтриговала Темина и Дульбекко. Однако это наблюдение поднимало интригующую концептуальную проблему. Иногда гены вирусов переносятся в виде промежуточной формы — РНК. Определенные вирусы утратили изначальную ДНК-овую форму генов и хранят свой геном в виде РНК, которая после проникновения вируса в клетку напрямую переводится в вирусные белки.

Из работ других исследователей Темин знал, что вирус саркомы Рауса относится как раз к числу подобных РНК-овых вирусов. Однако если гены вируса начинаются с РНК, то как копия этих генов преобразуется в ДНК? Центральная догма молекулярной биологии воспрещала такой переход. Генетическая информация, гласила догма, движется по улице с односторонним движением — от ДНК к РНК, а от РНК к белку. Как же тогда, гадал Темин, РНК совершает сальто-мортале и делает себе ДНК-овую копию, проехавшись по улице с односторонним движением в обратную сторону?

Темин отважился на отважное умопостроение. Если данные не соответствуют догме, значит, пересмотреть следует догму, а не данные. Исследователь предположил, что вирус саркомы Рауса наделен особым свойством, беспрецедентным для живых организмов: он может преобразовывать РНК обратно в ДНК. В нормальной клетке процесс преобразования ДНК в РНК называется транскрипцией. Соответственно вирус (или пораженная им клетка) обладает обратной способностью — обратной транскрипцией. «Темин понял суть, но доказательства его гипотезы были настолько косвенными и хрупкими, что он вряд ли кого-нибудь убедил, — вспоминал двадцать лет спустя вирусолог Майкл Бишоп. — Гипотеза не принесла ему ничего, кроме огорчений и насмешек».

Поначалу Темин и себя убедил с большим трудом. Он сделал смелое предположение, но теперь ему требовалось экспериментальное доказательство. В 1960 году, твердо вознамерившись найти такое доказательство, Темин перенес свои исследования в лабораторию Макардла в Висконсине. В отличие от Калифорнийского технологического института Университет Мэдисон в штате Висконсин казался тихим, заброшенным уголком,

---

[28] Утверждение носило чисто умозрительный характер, однако было порождено внутренним инстинктом ученого. Формальное доказательство того, что гены вируса саркомы Рауса структурно объединяются с геномом клетки-хозяина, последовало лишь годы спустя.

обособленным как в физическом, так и в интеллектуальном смысле. Темина это вполне устраивало. Сам того не зная, он стоял на краю молекулярной революции, однако мечтал о тишине и покое. Ежедневно прогуливаясь по заснеженным берегам озера, он обдумывал эксперименты для поиска доказательств обратного потока информации.

Превращение РНК в ДНК — сама мысль заставляла содрогнуться: молекула, способная переписывать историю в обратную сторону, обращать вспять безжалостный поток биологической информации. Чтобы доказать возможность этого процесса, Темину требовалось выделить в пробирке вирусный белок, который может проводить обратную транскрипцию, и доказать, что этот белок делает ДНК-овые копии молекул РНК. В 1960 году, охотясь за таким белком, он принял на работу Сатоси Мицутани, молодого японского ученого. Задачей Мицутани было выделить из зараженных вирусом клеток фермент обратной транскрипции.

Как выяснилось, Мицутани совершенно не обладал навыками цитолога: не умел работать стерильно, заражал клетки посторонними микроорганизмами и выращивал в чашках Петри колонии грибов вместо культуры клеток. Раздосадованный Темин перевел его на проект, не требующий работы с живыми клетками: если Мицутани не умеет обращаться с клеточными культурами, пусть выделяет нужный белок из химических экстрактов, полученных из зараженных вирусом клеток. Мицутани, необыкновенно талантливый химик, наконец оказался в своей стихии. Ему удалось обнаружить в клеточных экстрактах с вирусом саркомы Рауса слабую ферментативную активность. Добавив в такой экстракт РНК, он смог «наблюдать» в нем образование ДНК — то есть обратную транскрипцию. Темин получил желанное доказательство: вирус саркомы Рауса был не обычным вирусом, он мог переписывать генетическую информацию в обратную сторону — то есть был ретровирусом[29].

Другой молодой вирусолог из Массачусетского технологического института в Бостоне по имени Дэвид Балтимор также нашел намек на преобразование РНК в ДНК, хотя уже на примере другого ретровируса. Целеустремленный, наделенный блестящим и дерзким умом Балтимор познакомился и подружился с Говардом Темином в 1940-е годы в научном летнем лагере в штате Мэн, где Темин был помощником преподавателя, а Балтимор — учеником. Пути их разошлись почти на десять лет, однако интеллектуальные дороги постоянно пересекались. Пока Темин исследовал обратную транскрипцию у вируса саркомы Рауса в Мэдисоне, Балтимор выяснил, что его ретровирус также обладает ферментом, способным преобразовывать РНК в ДНК. Как и Темину, ему оставалось лишь несколько шагов до того, чтобы выделить этот белок.

Через несколько недель, после того как в лаборатории Темина были найдены первые доказательства существования белка, способного превращать РНК в ДНК, 27 мая 1970 года Темин вылетел в Хьюстон, чтобы представить свою работу на Десятом Международном онкологическом конгрессе. На следующее утро он вошел в огромную аудиторию хьюстонского Гражданского центра. Доклад Темина носил название «Роль ДНК в репликации РНК-содержащих вирусов» — намеренно невыразительный заголовок. Это была сессия коротких пятнадцатиминутных сообщений. В помещении собрались главным образом специалисты по опухолевым вирусам, многие из них уже начали дремать.

Однако по мере того как Темин рассказывал о своих открытиях, до публики начала доходить вся значимость его работ. Как вспоминает один исследователь, на первый взгляд «это все была сплошная сухая биохимия… Темин докладывал своим обычным высоким фальцетом, немного гундося, очень монотонно, совершенно буднично». Но из этого монотонного гудения о сухой биохимии выкристаллизовывалась идея необычайной важности. Темин не просто рассказывал о вирусах. Он систематически опровергал один из фундаментальных постулатов биологии. Слушатели взволнованно притихли. К середине

---

[29] Термин «ретровирус» был придуман вирусологами позже.

доклада в зале царила потрясенная тишина. Ученые лихорадочно делали записи, заполняя страницу за страницей неразборчивыми каракулями. Темин вспоминал, что, выйдя из зала, видел «множество людей у телефонов… ученых, торопливо звонящих в свои лаборатории». Заявление Темина об идентификации давно предсказанной им ферментативной активности в пораженных вирусом клетках не оставляло простора для сомнений в истинности его теории. РНК и в самом деле способна создавать ДНК. Геном вируса, вызывающего рак, становится физической частью генома клетки-хозяина.

Вернувшись на следующее утро в Мэдисон, Темин обнаружил, что его лабораторию затопили телефонные звонки. Настойчивее всех его разыскивал Дэвид Балтимор, услышавший о выступлении Темина на конгрессе. Темин перезвонил ему.

— Между прочим, у вирусов есть ферментативная активность, — заявил Балтимор.

— Знаю, — ответил Темин.

Балтимор, проводивший свои исследования втайне, не смог сдержать удивления.

— Откуда?

— Мы ее обнаружили.

Балтимор тоже нашел у вирусовых частиц ферментативную активность, приводившую к образованию ДНК на основе РНК. Две лаборатории, работая врозь, пришли к одним и тем же результатам! Темин и Балтимор наперегонки бросились публиковать свои наблюдения. Их почти идентичные статьи опубликовали в одном номере журнала «Нейчур» летом 1970 года.

В своих статьях Темин и Балтимор выдвигали радикально новую теорию о жизненном цикле ретровирусов. Они утверждали: гены ретровирусов вне клетки существуют в виде молекул РНК. Когда же такие РНК-содержащие вирусы заражают клетку, они создают ДНК-овые копии своих генов и прикрепляют эти копии к генам клетки-хозяина. На основе этих ДНК-овых копий, называемых провирусами, создаются новые молекулы РНК, и таким образом вирус, точно феникс, возрождается во все новых и новых вирусных частицах. Он постоянно меняет состояние, восходя к клеточному геному и низвергаясь обратно: от РНК к ДНК, от ДНК к РНК — и так бесконечно.

Безусловным признаком шизофрении того времени может служить то, что ученые-онкологи мгновенно углядели в работах Темина возможное объяснение механизма возникновения рака, а вот онкологи-врачи по большей части эти работы проигнорировали. Презентация Темина в Хьюстоне входила в программу глобальной встречи специалистов, занимающихся проблемами рака. И Фарбер, и Фрей специально прилетели из Бостона, чтобы принять в ней участие. Однако эта конференция воплотила собой непреодолимый раскол между терапией и наукой. Химиотерапию и хирургию обсуждали в одном месте, а вирусный канцерогенез — в другом. Посреди мира онкологии словно воздвигли непроницаемую стену, по одну сторону от которой находились причины, а по другую — методы лечения. Немногие ученые или клинические специалисты способны были переходить из одного обособленного мирка онкологии в другой. Фрей и Фарбер вернулись в Бостон, практически не изменив своего мнения по поводу методов лечения рака.

Однако для многих ученых, присутствовавших на этой встрече, работа Темина, доведенная до своего логического завершения, предполагала новое и крайне заманчивое объяснение механизма возникновения рака, а значит, и путь к новым методам лечения. Сол Шпигельман, вирусолог из Колумбийского университета, известный неугасаемым энтузиазмом и неиссякаемой энергией, услышав доклад Темина, мгновенно создал на его основании монументальную теорию, блещущую столь неопровержимой логикой, что, казалось, реальность обязана под нее подстроиться. Темин предполагал что РНК-содержащий вирус, попав в клетку, делает свою копию в виде ДНК и уже в таком виде прикрепляется к геному клетки-хозяина. Шпигельман был уверен, что этот процесс неким неизвестным образом активирует какой-то вирусный ген, который, в свою очередь, заставляет инициированную клетку делиться — что влечет за собой патологические митозы,

а значит, и рак.

Необыкновенно заманчивое объяснение увязывало вирусную теорию происхождения рака Рауса с генной теорией Бовери. Как показал Темин, вирус способен стать внутренним элементом, прикрепленным к генам клетки, а значит — причинами рака становились одновременно и внутреннее генетическое нарушение, и внешняя чужеродная инфекция. «Обращение Шпигельмана в новую веру (раковых вирусов) произошло за считанные минуты, — вспоминал Роберт Вайнберг, биолог из Массачусетского технологического института. — На следующий день он вернулся в свою лабораторию в Колумбийском университете, задавшись целью повторить работу Темина».

Шпигельману не терпелось доказать, что причиной рака у людей являются ретровирусы. «Это превратилось у него в навязчивую идею», — рассказывал Вайнберг. Навязчивая идея не замедлила принести плоды. По плану Шпигельмана, надо было доказать, что в человеческих раках скрыты гены ретровирусов. Работая быстро и упорно, Шпигельман обнаружил следы ретровирусов в человеческих лейкозных клетках, в клетках рака молочной железы, в лимфомах, саркомах, опухолях мозга и меланомах — практически во всех исследованных им раковых тканях. Специальная программа по поиску вирусов, вызывающих рак, начатая в 1950 году и два десятилетия пребывающая в глухом застое, воспряла вновь: наконец-то были обнаружены тысячи вирусов, которых она так давно дожидалась! Деньги рекой текли из ее сундуков в лабораторию Шпигельмана, создавая образцовый замкнутый круг: бесконечные фонды подогревали безграничный энтузиазм. Чем больше Шпигельман искал в раковых клетках вирусы, тем больше он их находил и тем больше фондов выделялось на его изыскания.

Однако в конце концов оказалось, что все труды Шпигельмана — сплошная методическая ошибка. В лихорадочной погоне за вызывающими рак ретровирусами Шпигельман так расширял свой метод выявления вирусов, что обнаруживал их или же их следы там, где никаких вирусов и в помине не водилось. Когда в середине 1970-х годов другие лаборатории США попытались воспроизвести его результаты, вирусов Шпигельмана нигде не обнаружилось. Как оказалось, ретровирусы вызывают лишь один человеческий рак — редкую разновидность лейкемии, эндемичную в районе Карибских островов. «Человеческий вирус ускользнул и бесшумно растаял в ночи, — писал Вайнберг. — Сотни миллионов выброшенных на ветер долларов… так ничему и не помогли. Ракета не взлетела».

Умопостроения Шпигельмана касательно человеческих ретровирусов были наполовину верны и наполовину ошибочны: он искал правильные вирусы, но в неправильных клетках. Ретровирусы оказались причиной не рака, а другой болезни. Шпигельман умер в 1983 году от рака поджелудочной железы, успев услышать о странном заболевании, вспыхнувшем в Нью-Йорке и Сан-Франциско среди гомосексуалистов и пациентов, которым делали переливание крови. Через год, после того как Сол Шпигельман скончался в Нью-Йорке, причина этого заболевания наконец была выяснена. Это оказался ретровирус человека под названием ВИЧ.

Охота на сарка

Видно, Снарк был Буджумом!
Льюис Кэрролл. Охота на Снарка

Сол Шпигельман безнадежно сбился с пути, охотясь за ретровирусами, вызывающими рак у человека. Неудача оказалась крайне симптоматична: вся научная онкология, Национальный институт онкологии, специальная программа поиска вирусов, вызывающих рак у человека, — в начале 1970-х годов все так пылко поверили в существование онкоретровирусов, что теперь, когда эти вирусы не материализовались, охотникам казалось, что они лишились чего-то жизненно важного, частицы души и воображения. Если ретровирусов рака человека не существует, значит, рак возникает благодаря иному,

таинственному механизму. Резко качнувшись в сторону вирусной теории происхождения рака, маятник так же резко откачнулся в другую сторону.

Темин к середине 1970-х годов тоже отказался от теории, что причиной рака являются ретровирусы. Обнаружение им обратной транскриптазы, несомненно, опровергло центральную догму клеточной биологии, однако практически не продвинуло понимание механизма канцерогенеза у людей. Темин знал, что вирусные гены способны прикрепляться к геному клетки-хозяина, но это еще не объясняло, как именно вирусы вызывают рак.

Оказавшись лицом к лицу с очередным расхождением между теорией и практикой, Темин выдвинул новое смелое предположение — опять же опираясь на шаткую опору экспериментальных данных. Шпигельман и другие охотники за ретровирусами, сказал он, смешали аналогию с фактом, перепутали послание и посланца. Вирус саркомы Рауса и в самом деле способен вызывать образование рака за счет внедрения в клетку вирусных генов. Это доказывает, что генетические изменения способны вызывать рак. Темин предположил, что генетические изменения происходят не из вируса. Вирус просто приносит в клетку некое послание. Чтобы понять генезис рака, необходимо определить послание, а не гонца. Охотники за раковыми вирусами должны вернуться под старый фонарь, но на этот раз с новым вопросом: какой именно вирусный ген запускает в клетке череду патологических митозов? И как он соотносится с внутренней мутацией в клетке?

В 1970-е годы на поиски этого гена нацелилось сразу несколько лабораторий. На счастье исследователей, в геном ВСР входило всего четыре гена. В Калифорнии, где находился идейный центр исследований раковых вирусов, вирусологи Стив Мартин, Питер Вогт и Питер Дюсберг создали мутантов вируса Рауса, которые нормально реплицировались, но утратили способность вызывать опухоли — что наводило на предположение, будто в них нарушен именно отвечающий за это ген. Проанализировав измененные в таких мутантах гены, исследователи наконец сумели привязать способность ВСР вызывать рак к конкретному гену, получившему название *src* (произносится «сарк»), уменьшительное от саркомы.

Итак, *src* был ответом на загадку Темина — вызывающим рак «посланием», переносимым вирусом саркомы Рауса. Вогт и Дьюсберг удалили или инактивировали *src,* продемонстрировав, что лишенные этого гена вирусы не вызывают ни избыточного клеточного деления, ни злокачественной трансформации. Исследователи предположили, что *src* является чем-то вроде гена злокачественности, приобретенного ВСР в ходе эволюции и приносимого вирусом в нормальные клетки. Он получил название «онкоген»[30], то есть ген, способный вызывать рак.

Функции *src* прояснило случайное открытие, сделанное в лаборатории Рэя Эриксона из Колорадского университета. В начале 1960-х годов, когда Темин обнаружил существование ретровирусов, Эриксон был студентом-дипломником в его мэдисонской лаборатории. Он стал свидетелем открытия в Калифорнии гена *src* и с тех самых пор был одержим желанием исследовать функционирование этого гена. В 1977 году, совместно с Марком Коллетом и Джоан Брюгге, Эриксон попытался расшифровать функции *src.* Как выяснилось, этот необычный ген кодировал белок, основная функция которого состояла в том, чтобы модифицировать другие белки, прикрепляя к ним небольшое химическое соединение, фосфатную группу — по сути, как бы играя с ними в пятнашки. В нормальных клетках ученые нашли множество подобных белков — ферментов, которые прикрепляли к другим белкам фосфатную группу. Такие ферменты получили название киназы. Вскоре стало ясно, что киназы играют роль внутриклеточных молекулярных переключателей. Прикрепление к какому-то другому белку фосфатной группы работало как включение и активировало работу такого белка. Нередко одна киназа включала другую киназу, а та —

---

30 Термин «онкоген» придумали в 1969 году два исследователя из НИО, Роберт Хюбнер и Джордж Тодаро, хотя на тот момент существование таких генов доказано не было.

третью и так далее. С каждым новым шагом цепной реакции сигнал усиливался, так что в итоге одновременно активировалось множество молекулярных переключателей. Их совместная деятельность обеспечивала мощный внутренний сигнал клетке сменить состояние — например, перейти от фазы покоя к фазе деления.

Ген *src* и был такой прототипической и невероятно активной киназой. Образуемый этим геном белок обладал такой силой и активностью, что фосфорилировал буквально все вокруг себя, в том числе и белки, играющие важную роль в жизненном цикле клетки. Таким образом, *src* запускал волну неизбирательного фосфорилирования, «включая» множество молекулярных переключателей клетки. Рано или поздно деятельность *src* приводила к активации белков, контролирующих деление клетки, то есть ген насильственно заставлял клетку перейти из покоящегося состояния к делению, в конечном итоге вызывая ускоренные митозы, типичный признак рака.

К концу 1970-х годов объединенными усилиями биохимиков и опухолевых вирусологов была разработана относительно простая модель механизма работы гена *src* и его способности трансформировать клетки. Вирус саркомы Рауса вызывал у куриц рак за счет внедрения в их клетки гена *src,* кодирующего неукротимую и сверхактивную киназу, которая запускала каскад клеточных сигналов, побуждающих клетку беспрестанно делиться. Все это являло пример прекрасной, тонкой, методичной и аккуратнейшей научной работы, однако при отсутствии ретровирусов, вызывающих рак у человека, все эти исследования, казалось, не имели никакого касательства к реальным ракам человека.

Неутомимый Темин по-прежнему не мог отделаться от ощущения, что вирусный ген *src* должен решить и тайну происхождения рака у людей. На его взгляд, оставалось найти ответ на еще одну загадку: эволюционную природу гена *src*. Как вирус приобрел ген с такими могущественными и пугающими свойствами? Быть может, это какая-то сорвавшаяся с цепи киназа? Или вирус собрал ее из кусочков других киназ, на манер самопальной бомбы? Темин знал, что эволюция порой создает новые гены на основе старых. Но где вирус саркомы Рауса нашел необходимые компоненты гена, способного вызывать рак у кур?

В Калифорнийском университете Сан-Франциско, на вершине одного из городских холмов, Джону Майклу Бишопу тоже не давала покоя загадка эволюционного происхождения гена *src*. Уроженец сельских районов Пенсильвании, сын лютеранского священника, Бишоп изучал историю в Геттисбергском колледже, но потом резко сменил сферу будущей деятельности и начал посещать Гарвардскую медицинскую школу. Пройдя практику в Массачусетской клинической больнице, он получил образование вирусолога. В 1969 году он перешел в Калифорнийский университет и основал там лабораторию по изучению вирусов.

Калифорнийский университет в то время представлял собой малоизвестную и захолустную медицинскую школу. Крошечный угловой кабинет Бишопа, который ему приходилось делить с коллегой, был таким узким, что соседу по комнате приходилось вставать, пропуская Бишопа к письменному столу. Летом 1969 года Гарольд Вармус, долговязый самоуверенный исследователь из Национального института здравоохранения, приехал в Калифорнию в отпуск побродить по холмам и заодно узнать у Бишопа, нет ли возможности изучать ретровирус в его лаборатории. Приоткрыв дверь кабинета, он с удивлением обнаружил, что стоять там было негде.

Вармус явился в Калифорнию в поисках приключений. Имея степень бакалавра литературы, он внезапно увлекся медициной, получил степень магистра по медицине в Колумбийском университете, а потом изучал вирусологию в Национальном институте здравоохранения. Подобно Бишопу, он был академическим скитальцем, забредшим от средневековой литературы к медицине, а от медицины к вирусологии. В «Охоте на Снарка» Льюис Кэрролл описывает пестрое сборище охотников, пустившихся в погоню за непонятным невидимым существом, называемым Снарком. С начала и до конца у них все шло кувырком. Когда Вармус с Бишопом в начале 1970-х годов взялись за исследование

природы гена *src,* другие исследователи безжалостно прозвали их проект «охотой на сарка».

Вармус с Бишопом отправились на охоту, вооружившись самой простой методикой, отчасти изобретенной Солом Шпигельманом в 1960-е годы. Они поставили себе целью найти внутриклеточные гены, отдаленно схожие с вирусным геном *src,* тем самым выявив его эволюционных предшественников. Молекулы ДНК обычно находятся в клетке в виде двух спаренных, точно инь и ян, комплементарных цепочек, удерживаемых вместе могучими молекулярными силами. Если разъединить эти цепи, то каждая из них может снова соединиться с другой, комплементарной ей по структуре. Если пометить одну из таких цепочек радиоактивной меткой, то найдя комплементарную себе цепочку в смеси других молекул, она склеится с ней, тем самым поделившись с ней радиоактивностью, по которой можно определить склеивающую способность двух молекул.

В середине 1970-х годов Бишоп и Вармус начали при помощи такой склеивающей реакции искать гомологи гена *src.* Поскольку это вирусный ген, они рассчитывали найти в нормальных клетках лишь небольшие его кусочки и фрагменты — предшественников и дальних родственников вызывающего рак гена *src.* Однако вскоре охота приняла загадочный оборот. Заглянув в нормальные клетки, Бишоп с Вармусом не обнаружили там генетических кузенов *src* в пятом или шестом колене. Они нашли прочно обосновавшуюся в геноме нормальной клетки почти идентичную версию вирусного *src.*

Работая в сотрудничестве с Деборой Спектор и Домиником Стехелином, они проверили другие клетки, где снова выявился ген *src:* в утиных клетках, в гусиных клетках и в перепелиных тоже. Близкородственные гомологи этого гена были раскиданы по всему птичьему царству: всякий раз, как группа Вармуса изучала очередную ветвь эволюционного древа, на них снова и снова взирал очередной вариант гена *src.* Калифорнийская группа лихорадочно перебирала различные виды животных в поисках гомологов *src.* Ген обнаружили в клетках фазанов, индюшек, мышей, кроликов и рыб. Ген *src* присутствовал в клетках только что вылупившегося птенца эму из зоопарка в Сакраменто, у овец и коров и, самое главное, в человеческих клетках. В 1976 году Вармус писал в письме: *«Src* повсюду!»

Однако ген *src* нормальных клеток был не абсолютно идентичен вирусному *src.* Сравнив вирусный *src* с его аналогом из нормальной клетки, Хидэсабуро Ханафуса, японский вирусолог из Рокфеллеровского института в Нью-Йорке, обнаружил ключевое отличие в генетическом коде этих двух форм. Вирусный ген нес в себе мутации, которые резко меняли его свойства. Как наблюдал в Колорадо Эриксон, вирусный белок *src* был гиперактивной киназой, которая без разбора форсфорилировала все встреченные белки, тем самым включая постоянное клеточное деление. Клеточный же вариант белка *src* тоже был киназой, но несравненно менее активной. По контрасту с вирусным двойником действие ее жестко регулировалось — она то включалась, то выключалась во время деления клетки. Вирусный же белок *src* работал без остановки, как постоянно включенный автомат, превращающий клетку в машину для деления. Вирусный *src* — ген рака — был клеточным *src* , только работающим с постоянной перенагрузкой.

Из этих результатов начала вырисовываться теория, величественная и всеобъемлющая, объясняющая десятилетия разрозненных наблюдений: вероятно, *src,* предшественник гена, вызывающего рак, был изначально присущ животным клеткам. Возможно, вирусный ген *src* эволюционировал, произошел от клеточного гена *src.* Вирусологи давно считали, что вирус вносил в клетку-хозяина активированный ген *src,* чем индуцировал трансформацию нормальной клетки в злокачественную. Однако сам по себе этот ген имел не вирусное происхождение, а произошел из гена-предшественника, входящего в состав клетки — в состав всех клеток. Растянувшаяся на десятилетия охота началась с курицы, а закончилась, метафорически выражаясь, яйцом — геном-предшественником, имеющимся во всех клетках человека.

Выходит, вирус саркомы Рауса был результатом невероятного эволюционного

происшествия. Как продемонстрировал Темин, ретровирусы постоянно снуют в геном клетки и из него: от РНК к ДНК и от ДНК к РНК. Во время этого кружения они могут случайно прихватывать с собой кусочки клеточного генома и переносить их от одной клетки к другой. По всей вероятности, вирус саркомы Рауса подхватил из раковой клетки активированный ген *src* и с тех пор носил его в вирусном геноме, вызывая рак у новых хозяев. По сути, сам вирус был случайным переносчиком гена, берущего начало в раковой клетке, — паразит, на котором паразитирует рак. Раус ошибался — но ошибался красиво. Вирусы и в самом деле вызывают рак, однако делают это при помощи гена, изначально присущего клетке.

Науку нередко описывают как процесс накопления и повторения, головоломку, которую разгадывают шаг за шагом, и каждый новый кусочек вносит в общую картину еще несколько расплывчатых пикселей. Однако появление кардинальной новой теории в науке сплошь да рядом происходит совсем иначе, без каких бы то ни было повторений. Вместо того чтобы отдельным шагом объяснить одно наблюдение или же феномен, внезапно все поле зрения складывается в единое и совершенное целое. Наблюдать за этим процессом — все равно что смотреть, как головоломка решается сама собой.

Исследования Вармуса и Бишопа оказали на генетику рака именно такой кристаллизующий, высвечивающий общую картину эффект. Важнейшее следствие их экспериментов состояло в том, что ген, вызывающий рак — «протоонкоген», как называли его Бишоп с Вармусом, — изначально был обычным клеточным геном. Мутации, вызываемые химическими веществами или облучением, влекли за собой образование рака не потому, что внедряли в клетку чужеродные гены, но потому, что активировали внутренние, эндогенные протоонкогены.

«Подчас кажется, что природа наделена весьма мрачным чувством юмора и иронией», — писал Раус в 1966 году. Самым ироничным стал последний урок, почерпнутый из изучения вируса саркомы Рауса. Почти шестьдесят лет этот вирус дразнил воображение биологов — в их печальный перечень вошел и Шпигельман, — увлекая их по ложному пути. Однако ложный путь в результате вывел к цели — от вирусного *src* к клеточному *src* и гипотезе, что внутренние протоонкогены повсеместно находятся в геноме нормальной клетки.

В стихотворении Льюиса Кэрролла, наконец-то поймав неуловимого Снарка, охотники обнаружили, что это не диковинный зверь, а один из их же товарищей, вместе с ними отправившийся в поход. Так же вышло и с раком: раковые гены явились изнутри генома человека. Похоже, что древние греки были предельно точны в использовании термина «онкос». Оказывается, рак по сути своей изначально «загружен» в наш геном, ожидая активации, и мы обречены носить эту роковую ношу — «онкос» — в своих генах.

В 1989 году Вармус и Бишоп получили Нобелевскую премию за открытие клеточной природы ретровирусных онкогенов. На банкете в Стокгольме Вармус, вспомнив студенческие дни, прочел отрывок из эпической поэмы «Беовульф», в котором описывалась победа над драконом. «Мы не убили нашего врага, раковую клетку, образно говоря, не оторвали ему ни единой лапы, — сказал Вармус. — В нашем славном приключении мы яснее разглядели чудовище, по-новому описали его клыки и чешую — и поняли, что рак, подобно Гренделю, просто искаженная версия нас самих».

Ветер в деревьях

Острый, острый ветер, пробирающийся сквозь хаос мира, подобно острому идеальному резцу скульптора…
Д. Г. Лоуренс

Открытия, сделанные летом 1976 года, решительно преобразовали мир биологии рака, вновь поместив гены в центр внимания. Теория протоонкогенов Гарольда Вармуса и Майкла

Бишопа стала первой связной и непротиворечивой теорией канцерогенеза. Она объясняла, каким образом и радиация, и сажа, и сигаретный дым, и прочие самые разнообразные и на первый взгляд никак не связанные между собой факторы могут приводить к раку — вызывая мутацию и тем самым активируя предшественники онкогенов в клетке. Эта теория придала смысл отмеченной Брюсом Эймсом взаимосвязи между канцерогенами и мутагенами: химические вещества, вызывающие мутации в ДНК, приводят к раку потому, что изменяют клеточные протоонкогены. Проясняла теория и то, почему один и тот же тип рака встречается, пусть и с разной частотой, и у курильщиков, и у некурящих: потому что в клетках и у тех, и у других имеются одинаковые протоонкогены — но у курильщиков рак возникает чаще за счет того, что содержащиеся в табачном дыме канцерогены увеличивают скорость мутаций.

Но как же выглядят гены рака у человека? Вирусологи обнаружили ген *src* сперва в вирусах, а потом и в клетках, но никто не сомневался в том, что по всему геному человека разбросано множество и других эндогенных протоонкогенов.

У генетиков есть два разных способа «увидеть» гены. Первый способ — структуральный: гены можно наблюдать в форме физической структуры, кусков ДНК, уложенных в хромосому, точь-в-точь как представляли себе Морган и Флемминг. Второй способ — функциональный: гены можно представлять себе, как Мендель, в наследовании тех или иных черт, передающихся от поколения к поколению. В период между 1970 и 1980 годами генетики, занимающиеся проблемами рака, начали рассматривать вызывающие рак гены в свете двух этих подходов. Каждое отдельное наблюдение усиливало понимание механизмов канцерогенеза и подводило науку все ближе к постижению ключевых молекулярных нарушений, связанных с раком у людей.

Сначала обнаружили структуру ракового гена, его анатомию. В 1973 году, когда Вармус и Бишоп только приступали к первым исследованиям гена *src* , чикагскому гематологу Джанет Роули удалось увидеть ген рака в осязаемой, физической форме. Роули изучала закономерности окрашивания хромосом в клетках, стремясь научиться выявлять нарушения хромосом в раковых клетках. Окрашивание хромосом, техника, которой она овладела в совершенстве, находится посередине между наукой и искусством — причем искусством, отставшим от жизни, словно традиционная живопись в эру цифрового изображения. В эпоху, когда генетики углубились в мир РНК, опухолевых вирусов и онкогенов, Роули упорно тащила свою отрасль назад к корням — к окрашенным синеньким хромосомам Бовери и Флемминга. Более того, нагромождая анахронизм на анахронизм, она и предметом исследования выбрала хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), знаменитое беннеттовское «нагноение крови».

Исследования Роули основывались на предыдущих работах двух патологов из Филадельфии, также занимавшихся ХМЛ. В конце 1950-х годов Питер Ноуэлл и Дэвид Хангерфорд обнаружили, что в клетках этой разновидности лейкоза одна из хромосом всегда короче, чем ее аналог в нормальной клетке. В клетке человека содержится сорок шесть хромосом — парно, по двадцать три от каждого родителя. Ноуэлл обнаружил, что в клетках ХМЛ у одной из пары двадцать второй хромосомы всегда не хватает головки. Ноуэлл назвал это нарушение филадельфийской хромосомой, в честь места, где сделал это открытие. Однако ни Ноуэлл, ни Хангерфорд не могли понять, откуда берется это нарушение и куда девается недостающая часть хромосомы.

Шагая по стопам этого исследования, Роули стала отслеживать такую укороченную хромосому. Рассматривая тысячекратно увеличенные фотографии своих образцово окрашенных препаратов, — она раскладывала их на обеденном столе и склонялась над фотографиями, ища недостающий кусок знаменитой филадельфийской хромосомы, — Роули обнаружила закономерность. Пропавшая часть двадцать второй хромосомы прикреплялась в другое место: к концу девятой хромосомы. А кусок девятой хромосомы, напротив, крепился к двадцать второй. Подобное генетическое событие получило название «транслокация» — обмен участками между двумя хромосомами.

Роули обследовала все новых и новых пациентов, больных ХМЛ, и неизменно обнаруживала у них все ту же транслокацию. О том, что раковые клетки изобилуют хромосомными патологиями, было известно еще со времен фон Ганземана и Бовери. Данные Роули позволяли сделать гораздо более глубокие выводы. Рак — не беспорядочный хромосомный хаос, а упорядоченный хромосомный хаос: определенным разновидностям рака присущи специфические мутации, одинаковые во всех раковых клетках.

Хромосомные транслокации способны создавать новые гены, называемые химерами, за счет слияния двух генов, прежде локализованных в разных хромосомах, — скажем, «голова» девятой хромосомы соединяется с «хвостом» тринадцатой. Роули предположила, что транслокация, характерная для ХМЛ, как раз и приводит к образованию химерного гена. Роули не знала, какие именно функции выполняет этот новый химерный уродец, но продемонстрировала, что в раковых клетках человека могут существовать уникальные генетические нарушения, проявляющиеся в виде деформации структуры хромосом. Впоследствии было выявлено, что филадельфийская транслокация приводит к образованию онкогена.

В начале 1970-х годов Альфред Кнудсон, генетик из Калифорнийского технологического института, разработал совершенно иной метод выявления гена, вызывающего рак человека.

Роули визуализовала гены, вызывающие рак, изучая физическую структуру хромосом раковой клетки. Кнудсон же сосредоточился на функциях гена. Гены — единицы наследственности: они переносят те или иные свойства — признаки — от поколения к поколению. Кнудсон рассудил так: если гены вызывают рак, то можно выявить закономерности в наследовании рака, точно так же как Мендель пришел к самой идее существования генов, изучая наследование оттенка цветов и высоты гороха.

В 1969 году Кнудсон перешел в техасский Онкологический центр Монро Данауэйя Андерсена, где Фрейрих основал преуспевающий клинический центр, посвященный раку у детей. Кнудсону требовался «образцовый» рак — передающаяся по наследству злокачественность, закономерности наследования которой помогли бы выявить, как работают гены, вызывающие рак. Самым естественным выбором в такой ситуации была ретинобластома — редкая и диковинная разновидность рака глаза. Еще де Гувеа в Бразилии описал поразительное свойство этого рака проявляться в одной и той же семье на протяжении нескольких поколений.

Ретинобластома — крайне трагичный вариант рака, и не только потому, что не щадит детей. Она затрагивает один из самых важных для ребенка органов: глаз. Иногда болезнь диагностируется, когда ребенок замечает, что мир вокруг начинает тускнеть и размываться. Иногда этот рак обнаруживают совершенно случайно, по детским фотографиям: от вспышки глаз ребенка сверкает, как у кошки под фонарем, и становится видно таящуюся в глубине опухоль. Если недуг не лечить, то он распространяется дальше, затрагивая глазной нерв, а оттуда поднимается в мозг. Основными методами лечения является облучение опухоли высокими дозами гамма-радиации или хирургическое удаление глаза.

Ретинобластома бывает двух видов: наследственная «семейная» форма и спорадически возникающая опухоль. Де Гувеа описывал наследственный вариант. У детей, страдающих наследственной ретинобластомой, болезнь часто встречается в семьях: у отцов, матерей, родных и двоюродных братьев и сестер, других родственников. Как правило, подобно случаю, описанному де Гувеа в Рио, опухоли возникают на обоих глазах. Однако ретинобластома наблюдается и у детей, в семьях которых никогда не случалось ничего подобного. В таких случаях опухоль всегда затрагивает только один глаз.

Эта наследственная закономерность интриговала Кнудсона. Он задался вопросом, не поможет ли математический анализ найти какие-либо отличия в развитии рака при спорадической и наследственной форме ретинобластомы. Для этого Кнудсон провел простейший эксперимент: разделил больных детей на две группы — со спорадической

формой ретинобластомы и с наследственной — и стал изучать их истории болезни. По больничным записям он составил таблицы возраста, в котором проявилось заболевание, а потом на основании этих таблиц построил график. Оказалось, что рак в этих двух группах развивался с разной скоростью. При наследственной ретинобластоме наступление болезни шло стремительно, диагноз, как правило, ставился в возрасте от двух до шести месяцев. Спорадическая ретинобластома обычно проявлялась в возрасте от двух до четырех лет.

Почему одно и то же заболевание у разных детей развивается с разной скоростью? Позаимствовав приемы и простые уравнения у физики и теории вероятности, Кнудсон построил модель развития рака в двух группах и обнаружил, что все данные укладываются в несложную модель. У детей с наследственной ретинобластомой для развития рака требовалось только одно генетическое нарушение, а у детей со спорадической формой — два.

Отсюда возникал еще один озадачивающий вопрос: почему возникновение рака при наследственной форме болезни вызывается только одним генетическим нарушением, а при спорадической — двумя? Кнудсон предложил простой и красивый ответ. «Число два, — говорил он, — любимое число генетиков». В каждой нормальной клетке человека имеется по две копии каждой хромосомы, а следовательно — и по две копии каждого гена. В каждой нормальной клетке имеются две нормальные копии гена ретинобластомы — *Rb.* Кнудсон предположил, что для развития спорадической ретинобластомы обе копии гена *Rb* активируются путем мутации. Поэтому спорадическая ретинобластома развивается в более позднем возрасте, ведь для нее в одной клетке должны накопиться две одинаковые мутации.

Дети же с наследственной ретинобластомой рождаются с дефектной копией *Rb.* В их клетках одна копия гена дефектна с самого начала, поэтому требуется лишь одно генетическое изменение, чтобы клетка это почувствовала и начала делиться. Таким образом, дети с семейной ретинобластомой изначально имеют предрасположенность к болезни, и рак у них развивается быстрее, как и пронаблюдал Кнудсон в статистических таблицах. Кнудсон назвал это теорией двойного удара. Чтобы спровоцировать деление клетки, тем самым вызвав рак, для каждого гена требуется две мутации, два удара по генам.

Теория двойного удара Кнудсона прекрасно объясняла наследование ретинобластомы, но на первый взгляд казалась не в ладу с изначальным пониманием молекулярных основ рака. Вспомним, что гену *src,* для того чтобы вызывать бесконтрольное деление клетки, нужна лишь одна активированная копия. Почему же тогда для *Rb* требуются две?

Ответ кроется в функциях этих генов. Ген *src* активирует некую функцию клеточного деления. Мутация по этому гену, как показали Рей Эриксон и Хидэсабуро Ханафуса, создает клеточный белок, неспособный остановиться, — неукротимую и неутомимую киназу, провоцирующую постоянное деление клетки. А ген Кнудсона, *Rb,* осуществляет противоположное действие. Он подавляет клеточное деление. Лишь полное выведение такого гена из строя — двойной мутацией — приводит к бесконтрольному делению клетки. Таким образом, *Rb* является геном-супрессором рака, функциональной противоположностью *src.* Кнудсон назвал его антионкогеном.

«По всей видимости, — писал он, — в возникновении рака у детей ключевую роль играют два типа генов. Первый, онкогены, действует посредством повышенной, аномальной активности… Второй же класс, антионкогены (или супрессоры опухолей), в онкогенезе рецессивен: рак происходит лишь тогда, когда обе нормальные копии удалены или изменены. Некоторые люди обладают одной такой мутацией в зародышевой линии, а потому крайне подвержены раку: для его возникновения им требуется лишь одна соматическая мутация. Другие же дети, хотя и не имеют в зародышевой линии мутации, все равно заболевают раком в результате двух соматических мутаций».

Поразительно, что столь тонкая и изысканная гипотеза была сделана на основе одних статистических данных! Кнудсон не знал молекулярного воплощения вычисленных им антионкогенов, не смотрел на саму раковую клетку, пытаясь «увидеть» эти гены, не провел ни единого биологического эксперимента, охотясь за *Rb.* Подобно Менделю, он имел дело с

генами лишь в статистическом смысле. По его собственным словам, он делал выводы об их существовании, «как делают вывод о ветре, глядя, как качаются деревья».

В конце 1970-х годов Вармус, Бишоп и Кнудсон начали описывать основные молекулярные нарушения раковых клеток, исследуя координированную работу онкогенов и антионкогенов. Гены рака, предположил Кнудсон, бывают двух разновидностей. «Положительные» гены, как, например, *src,* — это активированные версии нормальных клеточных генов. В нормальной клетке такие гены, получив соответствующий сигнал, способствуют клеточному делению. В мутантной же форме такие гены приходят в состояние постоянной гиперактивности, что влечет за собой бесконтрольное клеточное деление. Активированный протоонкоген, пользуясь сравнением Бишопа, подобен заевшей педали газа в машине. Клетка с такой заевшей педалью во весь опор несется по пути деления, не в силах прекратить митозы.

«Отрицательные» же гены, такие как *Rb,* напротив, подавляют клеточное деление. В нормальных клетках эти антионкогены, или гены-супрессоры опухолей, обеспечивают тормоза размножения, выключая деление, если клетка не получает нужного сигнала извне. В раковых клетках эти тормоза выведены из строя мутациями. Опять же используя сравнение Бишопа: если у клетки нет тормозов, она не реагирует на стоп-сигналы. Такая клетка тоже бесконтрольно делится, игнорируя сигналы прекратить деление.

Обе аномалии — активированный протоонкоген или инактивированный супрессор опухоли (заевшая педаль газа или неисправные тормоза) — представляют собой основные молекулярные дефекты раковых клеток. Бишоп, Кнудсон и Вармус не знали, много ли требуется подобных дефектов, чтобы спровоцировать рак у людей, однако постулировали, что причиной рака является сочетание некоторого количества таких генетических отклонений.

Рискованное предсказание

Они видят лишь тени, свои или чужие, отбрасываемые огнем на стену пещеры.
Платон

Философ Карл Поппер использовал термин «рискованное предсказание» для описания процесса, которым ученые выверяют недоказанные теории. Хорошие теории, говорил Поппер, создают сопряженный с риском прогноз. Они предсказывают неочевидные факты или события, которые имеют большой риск не произойти или быть опровергнутыми. Когда такие события и в самом деле случаются, когда подтверждаются неочевидные факты, теория обретает достоверность и жизненность. Так, предсказанное Ньютоном возвращение кометы Галлея в 1758 году стало самым ярким подтверждением его теории гравитации. Теория относительности Эйнштейна была подтверждена в 1919 году наглядной демонстрацией того, что масса солнца «искривляет» свет далеких звезд — точь-в-точь как и предсказывала теория.

К концу 1970-х годов теория канцерогенеза, предложенная Вармусом и Бишопом, также породила одно рискованное предсказание. Вармус с Бишопом продемонстрировали, что во всех нормальных клетках существуют предшественники онкогенов — протоонкогены. Ученые обнаружили активированную версию протоонкогена *src* в вирусе саркомы Рауса. Они предположили, что мутации таких генов вызывают рак — однако их теории недоставало одного критически важного звена в доказательстве. Если Вармус и Бишоп правы, то в раковых клетках существуют мутированные версии таких протоонкогенов. На тот момент другие исследователи уже выделили из ретровирусов целый набор всевозможных онкогенов, однако никому не удалось обнаружить активированный мутировавший онкоген в раковых клетках.

«Выделение такого гена, — писал онколог Роберт Вайнберг, — означало бы выход из пещеры на свет… Там, где ученые до сих пор видели лишь тени онкогенов, они узрят в плоти и крови гены, обитающие в раковых клетках».

Роберту Вайнбергу мучительно хотелось выйти из теней. Выучившись на вирусолога в эпоху великой вирусологии, в 1960-х годах он работал под руководством Дульбекко в институте Солка, выделяя ДНК из вирусов обезьян, чтобы исследовать их гены. В 1970-е годы, когда Темин и Балтимор открыли обратную транскриптазу, Вайнберг упорно трудился, очищая гены вирусов обезьян. Через шесть лет Вармус и Бишоп объявили об открытии клеточного *src,* а Вайнберг был занят все тем же. Ему казалось, что он увяз в болоте: слава ходит вокруг да около, обходя его стороной. Ретровирусная революция со всеми ее тайнами и открытиями пронеслась у него над головой, не задев даже кончиком крыла.

В 1972 году Вайнберг перешел в Массачусетский технологический институт, где изучал вирусы — возбудители рака в крохотной лаборатории, расположенной по соседству с лабораторией Балтимора. «Глава департамента считал меня тупицей, — вспоминал Вайнберг. — Славным, честным и добросовестным, но все равно тупицей». Лаборатория занимала стерильное, скучное помещение в одном из корпусов МТИ, выстроенном в утилитарном стиле 1960-х годов. На все здание приходился один-единственный скрипучий лифт. Река Чарльз, хотя и не видная из окон, зимой выстужала промозглым дыханием институтские дворики. Подвал здания соединялся лабиринтом подземных переходов с душными комнатушками, где делали ключи и чинили оборудование для других лабораторий.

Да и сами лаборатории работали, как машины. В науке это чаще звучит оскорблением, чем комплиментом: эффективная, безупречно отлаженная, технически укомплектованная лаборатория обычно подобна механическому оркестру, издающему точнейшие звуки и тона, но не производящему никакой мелодии. К середине 1970-х годов Вайнберг заслужил среди коллег репутацию аккуратного и технически умелого ученого, которому, однако, не хватает направления. Он и сам ощущал, что его работа забуксовала. Ему требовался какой-нибудь простой и ясный вопрос.

Прозрение снизошло на него зимним утром. В феврале 1978 года, по дороге на работу, Вайнберг угодил в сильнейший буран. Автобусы остановились, и Вайнберг в галошах и непромокаемой шляпе отправился по мосту Лонгфелло пешком, осторожно переставляя ноги по мокрому снегу. Снежная пелена заволокла все вокруг, глуша звуки и создавая атмосферу гипнотической тишины. Пересекая застывшую реку, Вайнберг размышлял о ретровирусах, раке и генах рака у человека.

Выделить и определить *src* оказалось несложно из-за того, что у вируса саркомы Рауса всего четыре гена. Геном ретро-вируса переполнен канцерогенами. В раковой же клетке около двадцати тысяч генов. Как обнаружить среди них тот единственный, который и вызывает рак?

Онкоген, в силу определения, обладает важной особенностью: он запускает в нормальной клетке процесс бесконтрольного деления. Темин использовал это свойство в своих экспериментах по моделированию рака в чашке Петри, получая «очаги» деления. Размышляя об онкогенах, Вайнберг снова и снова возвращался к этому ключевому свойству.

Из двадцати тысяч генов в раковой клетке, рассуждал он, подавляющее большинство генов совершенно нормальны, а меньшинство представляет собой мутировавшие протоонкогены. Представим, что можно взять двадцать тысяч генов раковой клетки всем скопом и распределить их по двадцати тысячам нормальных клеток так, чтобы каждая клетка получила всего один ген. Нормальные, немутированные гены не окажут на клетку-реципиента никакого воздействия. Однако клетка, получившая онкоген, повинуясь этому сигналу, начнет безудержно размножаться. Через десять делений ее потомки образуют на чашке Петри крохотную кучку, а через двадцать делений эта кучка станет вполне заметным «очагом» — раком в его первичном и природном виде.

Метель стала для Вайнберга моментом катарсиса. Он наконец избавился от ретровирусов. Если в раковой клетке присутствуют активированные онкогены, то перенос

этих генов в нормальные клетки должен заставить их бесконтрольно делиться и размножаться. Десятилетиями ученым требовался вирус саркомы Рауса, чтобы внедрить активированный *src* в клетку и спровоцировать деление, а Вайнберг придумал, как обойти вирус Рауса, как выяснить, можно ли перенести гены, вызывающие рак, непосредственно из раковых клеток в нормальные. Метель не стихала. Вайнберг перешел мост и остановился на пустынном перекрестке, где одиноко горел зеленый огонек светофора. Исследователь пересек перекресток и зашагал к онкоцентру.

Первой трудностью Вайнберга стала техническая проблема: как перенести ДНК из раковой клетки в популяцию нормальных клеток? На счастье, как раз этой техникой он в совершенстве овладел за предыдущие застойные годы. Выбранный им метод состоял в выделении ДНК из экстрактов раковых клеток: густая хлопьеобразная суспензия напоминала свернувшееся молоко. Затем ДНК разрезали на тысячи кусочков, каждый из которых содержал по одному или два гена. Теперь Вайнбергу требовался переносчик — молекула, которая протащила бы кусочек ДНК через клеточную мембрану. Тут Вайнберг использовал хитроумный трюк. ДНК связывается с фосфатом калия, образуя крошечные белые частицы. Клетки поглощают и переваривают эти частицы, заодно отсоединяя кусочки ДНК от фосфата. Когда Вайнберг сыпал крохотные белые крупинки на слой растущих в чашке Петри нормальных клеток, картина напоминала метель — вихрь генов, явственно представившийся исследователю во время памятной прогулки.

Далее Вайнберг придумал простейший эксперимент. После того как фрагменты ДНК будут усвоены клетками, те клетки, что получат онкоген, начнут бесконтрольно делиться, образуя на поверхности чашки очаги разрастания. Надо взять их и выделить кусок ДНК, который индуцировал этот процесс. Таким образом удастся выявить реально действующий онкоген человека.

Летом 1979 года Цзяо Ши, студент из лаборатории Вайнберга, начал исследовать геномы пятнадцати разных мышиных раковых клеток в попытке выявить кусок ДНК, который приводил бы к образованию в нормальных клетках очагов деления. Ши по характеру был немногословен, скрытен, уклончив и вспыльчив. Эксперименты свои он оберегал с почти параноидальным пылом. Коллеги вспоминали, как, не сойдясь с Вайнбергом в каком-нибудь вопросе, Ши делал вид, будто не понимает английского — языка, которым вообще-то владел легко и непринужденно. Однако, несмотря на свои причуды и упрямство, Ши был прирожденным перфекционистом. Технику трансфекции ДНК он перенял у своего предшественника и вдобавок обладал внутренним чутьем, инстинктом садовника, помогавшим ему отличать нормальные клетки от аномальных.

Ши выращивал в чашках Петри огромное количество нормальных клеток и еженедельно посыпал их генами, полученными из его выборки раковых клеток. В лаборатории высились груды чашек с трансфицированными клетками. Как и предвидел Вайнберг во время своей знаменательной прогулки над рекой, Ши вскоре получил предварительный, но крайне важный результат. Он обнаружил, что перенос ДНК из раковых клеток в обычные неизменно приводит к образованию очагов деления — доказательство, что таким методом можно обнаружить онкогены[31].

Возбужденные и заинтригованные, Вайнберг и Ши провели более смелый вариант эксперимента. До сих пор они использовали для получения ДНК раковые клетки мышей, теперь же, сменив тактику и объект, перешли на раковые клетки человека. «Мы упорно старались выловить настоящий онкоген, — вспоминал Вайнберг, — и решили отыскать его в человеческом раке». Из онкологического института Даны и Фарбера Ши принес линию

---

[31] Строго говоря, «нормальные» клетки, которые использовал Вайнберг, были не совсем нормальными, а уже подготовленными к росту, так что единственного активированного онкогена хватило бы, чтобы перевести их в состояние бесконтрольного деления. По-настоящему нормальным клеткам, как обнаружил Вайнберг чуть позже, для трансформации требуется несколько генов.

раковых клеток, взятых у пациента Эрла Дженсена, заядлого курильщика, умершего от рака мочевого пузыря. ДНК этих клеток разрезали на фрагменты и ввели их в культуру нормальных клеток человека. Ши вернулся к микроскопу, обшаривая чашку за чашкой в поисках очагов деления.

Опыт снова удался. Как и в случае мышиной клеточной линии, на чашках появились отчетливо заметные активные очаги. Вайнберг хотел, чтобы Ши как можно быстрее отыскал конкретный ген, превращающий нормальную клетку в раковую. Лаборатория Вайнберга лихорадочно спешила выделить и определить первый природный онкоген человека.

Скоро Вайнберг осознал, что в этой гонке у него есть соперники. На другом конце города, в институте Фарбера, бывший студент Темина Джефф Купер также продемонстрировал, что ДНК раковой клетки способна индуцировать трансформацию клеток. То же показал и Майкл Виглер в нью-йоркской лаборатории Колд-Спринг-Харбор. Были у Вайнберга, Купера и Виглера и другие соперники. Мариано Барбасид, испанский исследователь из НИО, тоже обнаружил фрагмент ДНК еще одной линии раковых клеток, способный трансформировать нормальные клетки. К концу зимы 1981 года все четыре лаборатории наперегонки неслись к финишной черте. В начале весны все они обнаружили долгожданный ген.

В 1982 году Вайнберг, Барбасид и Виглер независимо опубликовали свои данные и сравнили результаты. Они обнаружили фантастическое и неожиданное совпадение: все три лаборатории выделили из своих раковых клеток один и тот же фрагмент ДНК, содержащий ген под названием *ras* [32]. Подобно *src,* этот ген также присутствовал во всех нормальных клетках. Однако, как и в случае *src,* в нормальных клетках ген *ras* функционально отличался от своего двойника, работающего в раковых клетках. В норме он кодировал строго регулируемый белок, который включался и выключался, точно отлаженный выключатель. В раковых же клетках ген *ras* находился в мутантной форме, как и предсказывали Вармус и Бишоп. Мутированный ген кодировал сущего берсерка — постоянно работающий гиперактивный белок, выключить который было невозможно. Этот мутантный белок подавал клетке непрестанный сигнал делиться без остановки. Это был тот самый, давно дразнивший воображение ученых «природный» онкоген, во плоти и крови. «Когда мы клонируем ген рака, — писал Вайнберг, — мир будет у наших ног». Он не сомневался, что вслед за этим открытием немедленно последуют новые прозрения в теории канцерогенеза, будут разработаны новые терапевтические направления. «Это была прекрасная и несбыточная мечта», — вспоминал Вайнберг впоследствии.

* * *

В 1983 году, через несколько месяцев после того как Вайнберг выделил мутантный ген *ras,* Рэй Эриксон приехал в Вашингтон получить престижную премию компании «Дженерал моторс» за исследования функций и работы *src.* Вместе с ним в тот же вечер награждали и Тома Фрея за успехи в лечении лейкемии.

Вечер удался на славу: изысканный ужин при свечах, речи и тосты. За накрытыми белыми скатертями столами собрались ученые, врачи и политики, включая многих из бывших ласкеритов [33]. Разговоры вертелись вокруг открытия онкогенов и изобретений лечебной химиотерапии. Две эти главные темы звучали независимо друг от друга, словно бы в двух непересекающихся, замкнутых вселенных — точно так же как на конференции в

---

[32] Фактически *ras,* как и *src,* был ранее обнаружен в вирусах, вызывающих рак, что в очередной раз подчеркнуло фантастическую способность этих вирусов демонстрировать механизм эндогенного онкогенеза.

[33] Ласкериты прекратили активную деятельность после принятия закона о раке в 1971 году. Мэри Ласкер принимала участие в политике здравоохранения, однако уже не с таким пылом, как в 1960-е годы.

Хьюстоне десять лет назад. Казалось, премия Фрея за достижения химиотерапии и премия Эриксона за определение функции важнейшего онкогена получены на совершенно разных и не связанных друг с другом поприщах. «Никто из клиницистов не выказал желания пойти навстречу биологам и соединить два полюса знаний о раке», — рассказывал Эриксон. Две половинки рака, причина и лечение, пировали и праздновали вместе, а потом умчались в ночь на разных такси.

Открытие *ras* решило одну из проблем, стоявших перед генетиками рака: из раковой клетки удалось выделить мутантный онкоген. Однако теперь возникла новая проблема. Теория двух ударов Кнудсона выдвинула рискованное предсказание, что клетки ретинобластомы содержат по две инактивированные копии гена *Rb.* Вайнберг, Виглер и Барбасид доказали правоту Вармуса и Бишопа. Следовало доказать правоту Кнудсона, выделив легендарный ген-супрессор опухолей и продемонстрировав, что при ретинобластоме обе его копии неисправны.

Эта проблема шла рука об руку с причудливым концептуальным вывертом. Гены-супрессоры опухолей по природе своей дают о себе знать своим отсутствием. Когда происходит мутация онкогена, он включает клеточный рост, словно бы дает делению зеленый свет, а ген-супрессор опухоли, мутировав, напротив, выключает стоп-сигнал деления. Метод Вайнберга и Цзяо Ши по трансфекции сработал потому, что онкогены заставляют нормальные клетки бесконтрольно делиться, таким образом образуя очаги клеток. Если в клетку перенести антионкоген, он не может создать там «антиочаг». «Как же выловить ген-призрак, который влияет на клетки из-за темной завесы?» — писал Вайнберг.

В середине 1980-х годов генетики начали различать за завесой ретинобластомы неясные очертания. Анализируя хромосомы раковых клеток ретинобластомы при помощи излюбленной методики Джанет Роули, генетики показали, что ген *Rb* обитает в тринадцатой хромосоме. Однако каждая хромосома содержит тысячи генов. Изолировать из этого громадного количества всего один конкретный ген, да еще тем более функционально проявляющийся только тогда, когда он неактивен, казалось совершенно немыслимой задачей. Огромные лаборатории, профессионально оборудованные для поиска раковых генов — лаборатория Вебстера Кавени в Цинциннати, Бренды Галли в Торонто и Вайнберга в Бостоне, — отчаянно пытались придумать стратегию для выделения *Rb.* Однако все их усилия зашли в тупик. «Мы знали, где *Rb* обитает, — вспоминал Вайнберг, — но понятия не имели, что он собой представляет».

По другую сторону реки Чарльз от лаборатории Вайнберга в охоту на *Rb* включился еще и Тадеуш Дрыя, офтальмолог, переквалифицировавшийся в генетики. Лаборатория Дрыи располагалась на шестом этаже Массачусетской больницы глазных и ушных заболеваний — в «Глазе», как прозвали это место студенты-медики. Офтальмологическая больница славилась клиническими исследованиями глазных болезней, однако не считалась хорошим ресурсом по части лабораторных испытаний. Институт, где работал Вайнберг, похвалялся новейшими технологиями, армией механизмов, способных секвенировать тысячи образцов ДНК, могущественными флуоресцентными микроскопами, с помощью которых можно заглянуть в самое сердце клетки. «Глаз», с гордостью демонстрирующий коллекцию луп и линз — экспонаты девятнадцатого века в старомодных застекленных деревянных витринах, — отличала демонстративная анахроничность.

Дрыя не был типичным генетиком. В середине 1980-х годов, пройдя клиническую практику по офтальмологии в Бостонской больнице, он перебрался на другой конец города в научную лабораторию Детской больницы, чтобы изучать там генетику глазных заболеваний. Для него, офтальмолога, интересующегося раком, выбор объекта напрашивался сам собой: ретинобластома. Но даже Дрыя, оптимист по природе, не решался взяться за поиски *Rb.* «Бренда Галли и Вебстер Кавини — оба увязли на этом пути, пытаясь клонировать *Rb.* Время было тяжелое, сплошные разочарования».

Дрыя начал охоту за *Rb* с нескольких ключевых предположений. Он знал, что нормальные клетки человека имеют по две копии каждой хромосомы (кроме половых

хромосом) — по одной от каждого родителя: всего двадцать три пары, то есть сорок шесть штук. Таким образом, в каждой нормальной клетке содержится две копии гена *Rb* в тринадцатой паре хромосом.

Если предположить, что теория двух ударов Кнудсона верна, то каждая опухоль глаза будет иметь две независимые дезактивирующие мутации гена *Rb,* по одной на каждую хромосому. Мутации могут происходить в самых разных видах. Это может быть крошечное изменение в ДНК, активирующее ген, или же глобальная структурная утрата куска гена (делеция), затрагивающая большой кусок хромосомы. Поскольку для возникновения ретинобластомы ген *Rb* должен быть инактивирован, Дрыя рассудил, что в данном случае мутация представляет собой второй вариант, делецию гена. В конце концов, вырезать большой кусок гена — это самый простой и быстрый способ парализовать его и сделать его неактивным.

Дрыя предположил, что в большинстве ретинобластом две делеции в разных копиях гена *Rb* будут затрагивать разные части гена. Поскольку мутации происходят случайным образом, то получить две одинаковые мутации в обеих хромосомах — все равно что выбросить две шестерки при игре в кости, где у каждой кости сотня граней. Скорее одна делеция ударит, например, по началу гена, а вторая по концу (функциональные последствия в обоих случаях будут одинаковыми — инактивация *Rb).* То есть в большинстве опухолей два удара будут несимметричны и затронут разные участки хромосом.

Тем не менее даже на костях с сотней граней, если кидать их много раз подряд, иногда выпадает двойная шестерка. Дрыя понимал, что изредка будет попадаться опухоль, в которой делеции случились в одной и той же части гена в обеих сестринских хромосомах. В таком случае этого отрезка хромосомы в клетке не будет совсем, ни в каком виде. Если найти метод выявления полностью отсутствующей части тринадцатой хромосомы в опухолевых клетках ретинобластомы, тем самым мгновенно обнаружится и ген *Rb.* Дрыя остановился на простейшей стратегии: чтобы найти ген с отсутствующей функцией, надо искать отсутствие структуры.

Для определения такого пропавшего участка хромосомы Дрые нужны были своего рода структурные вешки по всей длине тринадцатой хромосомы — выстроенные вдоль хромосомы маленькие кусочки ДНК, называемые пробами. Дрыя использовал эти кусочки в такой же «склеивающей» реакции, что проводил Бишоп в 1970-х годах: если в опухолевой ДНК есть парный участок, то пробный кусочек ДНК приклеится к нему, если же нет — не приклеится. Дрыя собрал серию таких проб. Вдобавок он уже располагал и вторым необходимым ресурсом — огромной коллекцией замороженных опухолей. Шансы найти совпадающую в обеих хромосомах делецию были ничтожны, так что предстояло проверить множество образцов.

В этом и состояло главнейшее преимущество Дрыи над всеми профессиональными лабораториями Бостона и Хьюстона. Лабораторные исследователи редко покидают свои лаборатории в поисках человеческих образцов, однако у клинициста Дрыи ими был полон холодильник. «Я одержимо запасал опухоли, — рассказывал он с детским восторгом коллекционера. — Распространил среди врачей и пациентов весть, что я интересуюсь случаями ретинобластомы. Каждый раз, как кто-нибудь сталкивался с ретинобластомой, он тут же говорил: „Позовите-ка Дрыю“. Я немедленно приезжал, прилетал или хоть пешком приходил и забирал себе образец. Всех пациентов я знал поименно. Поскольку ретинобластома — семейное заболевание, я звонил им домой, интересовался, не обнаружилось ли ретинобластомы у кого-нибудь из братьев и сестер или еще каких родственников. Иногда я узнавал про опухоль раньше семейного доктора».

Неделя за неделей Дрыя извлекал из образцов хромосомы и при помощи проб ДНК анализировал их структуру. Если проба связывалась с хромосомой, на геле оставался след, если этого кусочка не было — не было и сигнала. Как-то утром, прогнав на анализ очередную дюжину опухолей, Дрыя пришел в лабораторию и, держа блот на просвет у окна, с привычным автоматизмом пробегал глазами ряд за рядом, точно читающий нотные записи

пианист. В опухоли, результаты которой он смотрел, в обеих хромосомах недоставало одной и той же пробы — он назвал ее НЗ-8. На миг Дрыю бросило в жар от восторга, но тот быстро сменился дурнотой. «Тогда-то я и осознал: ген у нас в руках. Мы нашли ретинобластому».

Дрыя определил участок ДНК, отсутствующий в обеих хромосомах. Далее требовалось найти соответствующий участок, присутствующий в нормальных клетках, и таким образом выделить ген *Rb.* Приближаясь к концу исследований, Дрыя напоминал акробата на последнем, самом опасном отрезке каната. Крошечная лаборатория гудела от напряжения, работая на пределе. Дрые не хватало ни технических средств, ни опыта и умений по части выделения генов. Ему отчаянно требовалась помощь на этом последнем броске. Исследователи в лаборатории Вайнберга тоже охотились за геном ретинобластомы. Перед Дрыей стоял простой выбор: скооперироваться с Вайнбергом или же попытаться выделить ген самому — и проиграть.

В вайнбергской лаборатории выделением гена *Rb* занимался Стив Френд. Веселый молекулярный генетик, наделенный быстрым умом и непринужденной легкостью в общении, Френд как-то вскользь упомянул Дрые, что тоже интересуется *Rb.* В отличие от Дрыи, работавшего с пополняющейся коллекцией опухолевых тканей, Френд наращивал коллекцию нормальных клеток, в которых ген *Rb* был цел и невредим. Подход Френда состоял в том, чтобы найти гены, присутствующие в нормальных клетках сетчатки глаза, а потом выявить, какой из них будет деформирован в ретинобластоме, — то есть он двигался навстречу Дрые с другого конца пути.

Для Дрыи было очевидно, что эти два подхода идеально дополняют друг друга. Он определил участок ДНК, отсутствующий в опухолях. Сумеют ли Френд с Вайнбергом вытащить из нормальной клетки целый полноразмерный ген? Исследователи договорились о сотрудничестве между лабораториями. Однажды утром 1985 года Дрыя взял пробу НЗ-8 и бегом бросился через мост Лонгфелло, ставший основной трассой онкогенеза, спеша принести образец на лабораторный стол в институте Уайтхед.

Френду не потребовалось много времени, чтобы проверить пробу Дрыи. При помощи все той же «склеивающей» реакции ДНК он выявил и выделил из нормальной клетки ген, реагировавший на пробу НЗ-8. Этот изолированный ген, как и предсказывалось, обитал в тринадцатой хромосоме. Проверив ген на своем банке опухолевых образцов, Дрыя обнаружил то, что предположил Кнудсон более десяти лет назад: все клетки ретинобластомы обладали неисправными генами в обеих сестринских хромосомах — два удара, — тогда как у нормальных клеток было по две нормальных копии гена. Ген, выделенный Френдом, без всяких сомнений, оказался именно искомым *Rb.*

В октябре 1986 года Френд, Вайнберг и Дрыя опубликовали результаты в журнале «Нейчур». Статья идеально дополняла предыдущую статью Вайнберга о гене *ras* — как инь и ян: выделение активированного протоонкогена *(ras)* и выявление антионкогена *(Rb).* «Пятнадцать лет назад, — писал Вайнберг, — Кнудсон обеспечил теоретическую базу опухолегенеза ретинобластомы, предположив, что для развития опухоли требуется как минимум два генетических события… Мы выделили (человеческий ген), по всей вероятности, представляющий собой один из примеров подобных генов-супрессоров опухоли».

Функции гена *Rb* в нормальных клетках и по сей день остаются загадкой. Как оказалось, название этому гену дали не совсем подходящее. Ген ретинобластомы, *Rb,* мутирован не только в редкой глазной опухоли у детей. В начале 1990-х годов, проверив выделенный Дрыей. Френдом и Вайнбергом ген на множестве других типов рака, исследователи обнаружили, что он мутирован еще и при раке легких, костной ткани, пищевода, молочной железы и мочевого пузыря у взрослых. Подобно гену *ras,* он экспрессируется практически в любой делящейся клетке — и инактивирован при огромном множестве различных злокачественных заболеваний. Таким образом, название «ген ретинобластомы» не отражает все значение этого гена.

Ген ретинобластомы кодирует белок, также получивший название Rb и обладающий

глубоким молекулярным «карманом». Главная его функция состоит в том, чтобы связывать другие белки и хранить их в своем кармане, тем самым не позволяя им активировать деление клетки. Когда клетка решает, что настало время для деления, она присоединяет к Rb фосфатную группу — этот молекулярный сигнал инактивирует белок и заставляет его выпустить из кармана заточенные там другие белки. Таким образом, Rb выступает при клеточном делении в роли привратника, открывающего шлюзы целого потока ключевых молекулярных событий всякий раз, как деление активируется, и закрывающего эти шлюзы, когда деление завершено. Мутация по гену *Rb* инактивирует эти функции. В раковой клетке шлюзы открыты все время, а потому она не может прекратить деление.

Клонирование *ras* и *Rb* — онкогена и антионкогена — стало переломным моментом в генетике рака. За следующие десять лет, с 1983 по 1993 год, в раковых клетках человека выявили множество других онкогенов и антионкогенов (супрессоров опухолей): *myc, neu, fos, ret, akt* (онкогены) и p53, VHL, APC (супрессоры опухолей). Ретровирусы, случайные переносчики онкогенов, отошли на задний план. Теория Вармуса и Бишопа — что онкогены представляют собой активированные гены нормальных клеток — была доказана для многих форм рака. Также широко применима к раку оказалась и теория двух ударов — что гены-супрессоры опухолей должны быть неисправны в обеих сестринских хромосомах. Постепенно вырисовывалась общая концептуальная основа канцерогенеза. По этой теории, раковая клетка представляет собой сломанный, вырвавшийся из-под контроля механизм, в котором онкогены исполняют роль заевших педалей газа, а супрессоры — отказавших тормозов[34].

В конце 1980-х годов из прошлого вынырнуло еще одно направление исследований, принеся с собой щедрый урожай генов, связанных с раком. Со времен заметки де Гувеа от 1872 года о бразильской семье с наследственным глазным раком генетики обнаружили еще несколько семей, передававших рак в генах. Истории этих семей носили сходный и трагический характер: рак преследовал их из поколения в поколение, возникая у родителей, детей и внуков. Во всех семейных историях особенно выделялись две черты. Во-первых, генетики заметили, что спектр рака в этих семьях довольно-таки ограничен и стереотипен: в одной семье постоянно встречался рак толстого кишечника и яичников, в другой — молочной железы и яичников, в третьей — саркомы, лейкемии и глиомы. Во-вторых, в разных семьях часто повторялись одни и те же закономерности, наводя на мысль о некоем общем генетическом синдроме. При синдроме Линча, впервые описанном выдающимся онкологом Генри Линчем на примере семьи из Небраски, из поколения в поколение повторялись раки толстого кишечника, яичников, желудка и печени. При синдроме Ли-Фраумени встречались остеосаркомы и саркомы внутренних органов, лейкемии и опухоли мозга.

При помощи самых современных методик молекулярной генетики исследователи 1980–1990-х годов сумели клонировать и определить некоторые из этих связанных с раком генов. Многие из семейных генов рака, подобно *Rb,* оказались супрессорами опухолей (хотя иногда обнаруживались и онкогены). Большинство таких наследственных синдромов встречалось крайне редко. Однако иной раз генетики обнаруживали ген предрасположенности к раку, представленный в популяции достаточно часто. Пожалуй, самым поразительным из таких открытий стал ген BRCA-1, существование которого заподозрила генетик Мэри Клэр-Кинг, а подтвердила группа Марка Сколника при фармацевтической компании «Мириад дженетик». Этот ген определяет высокую степень риска рака молочной железы и яичников и в некоторых популяциях встречается у одного

---

[34] Рак не всегда вызывается вирусами, однако некоторые вирусы вызывают определенные виды рака, например, вирус папилломы человека (ВПЧ) вызывает рак шейки матки. Когда в 1990-е годы механизм возникновения этого рака расшифровали, выяснилось, что он инактивирует сигналы *Rb* и p53 — что еще раз подчеркивает роль генов даже при раке, индуцированном вирусом.

процента женщин — то есть является самым распространенным геном, связанным с раком у людей. Мы еще вернемся к этому гену чуть позже.

Таким образом, в начале 1990-х годов открытия онкологии перешли от куриных опухолей Рауса к настоящим ракам у человека. Ревнители чистоты жанра все еще продолжали сетовать. Призрак Роберта Коха по-прежнему преследовал генную теорию рака. Кох постулировал, что тот или иной фактор считается причиной болезни тогда и только тогда, если: (1) присутствует в организме больного; (2) его можно выделить из больного организма; и (3) при перенесении из организма больного вторичному хозяину тоже вызывает заболевание. Таким образом, онкогены удовлетворяли двум первым условиям: присутствовали в раковых клетках и могли быть оттуда выделены. Однако никто еще не доказал, что ген рака сам по себе способен вызывать опухоль у животных.

В середине 1980-х годов серия выдающихся экспериментов позволила генетикам рака наконец-то выполнить последнее условие Коха. В 1984 году биологи, работавшие со стволовыми клетками, разработали новую методику, при помощи которой можно было ввести чужеродные гены в мышиный эмбрион на ранней стадии развития, а потом вырастить из этого эмбриона настоящую живую мышь. Таким образом, ученые научились получать трансгенных мышей, у которых один или несколько генов были изменены искусственным образом. Генетики рака ухватились за новые возможности. В число первых генов, введенных таким мышам, вошел и *c-myc,* онкоген, обнаруженный в клетках лимфомы.

Используя методику выведения трансгенных мышей, группа Филиппа Ледера из Гарварда хитроумным способом изменила у мышей ген *c-myc:* так чтобы ген повышенно экспрессировался не во всем организме мыши, а только в молочной железе. (Ген *myc* нельзя активировать во всех клетках, иначе эмбрион превратится в шар беспорядочно делящихся клеток, а потом погибнет. Причины этого непонятны. Единственным способом активировать *myc* в живой мыши было ограничение активации гена до уровня отдельной ткани. Поскольку лаборатория Ледера изучала рак молочной железы, то он и выбрал именно эту ткань.) Ледер красноречиво назвал полученных им мышей онкомышами и в 1988 году запатентовал их. Мыши стали первым запатентованным животным в истории.

Ледер ожидал, что его трансгенные мыши поголовно заболеют раком, однако, к его удивлению, у онкомышей и рак оказался мышиным. Несмотря на присутствие в хромосомах агрессивного онкогена, у подопытных животных возникали лишь небольшие односторонние опухоли, да и то ближе к концу жизни. Что еще более удивительно, у мышей рак возникал только после беременности. Напрашивалось предположение: для полной трансформации клеток молочной железы требуются не только наследственные факторы, но и факторы окружающей среды, такие как гормоны. «Активного гена *myc* еще недостаточно для развития опухоли, — писал Ледер. — Будь его достаточно, мы ожидали бы однотипного двустороннего образования опухолевых масс в молочных железах у всех пяти подопытных животных. Однако наши результаты наводят на мысль о двух дополнительных условиях. Одно из них, по всей вероятности, — последующее трансформирующее событие… второе — связанное с беременностью изменение гормонального фона, пока еще только гипотетически предполагаемое на основании этих первых исследований».

Для исследования роли других онкогенов и влияния внешних факторов Ледер создал вторую линию онкомышей, в хромосомы клеток молочной железы у которых были введены два активированных протоонкогена, *ras* и *myc.* В считанные месяцы у мышей развились множественные опухоли молочной железы. Таким образом, условие о гормональном фоне, обусловленном беременностью, было частично преодолено. Однако у мышей по-прежнему возникали лишь отдельные отчетливо различимые клоны раковых клеток. У каждой мыши активированными генами *ras* и *myc* обладали миллионы клеток молочной железы, получившие мощнейшие онкогены, однако настоящие опухоли дали лишь отдельные клетки.

Все же это был знаковый, эпохальный эксперимент: у животных научились искусственно вызывать рак. «Генетики, — вспоминает ученый Клифф Табин, — пересекли очередную границу. Теперь они не просто возились в лабораториях с генами, путями

патогенеза и комками наросшей культуры — теперь они имели дело с настоящими опухолями у животных». Давние придирки Пейтона Рауса — что никто и никогда не сумел получить рак в живом организме, изменив определенный набор генов клетки, — наконец-то утратили былую актуальность и остроту.

Отличительные признаки рака

Я не хочу достичь бессмертия в своих трудах. Я хочу достичь бессмертия не умирая.
Вуди Аллен

Шныряя по клеткам вивария Гарвардского медицинского института, онкомыши Филиппа Ледера несли на своих маленьких лапках огромное научное значение. Эти мыши воплощали достижения онкологической генетики: ученые создали настоящую опухоль в живом организме — не абстрактный очаг деления в чашке Петри — путем искусственного введения двух онкогенов, *ras* и *myc*. Однако эксперимент Ледера поднимал множество дальнейших вопросов о генетике рака. Рак — это не просто масса опухолевых клеток в организме. Эта болезнь движется, распространяется, развивается, проникает в новые органы, уничтожает другие ткани и сопротивляется лекарствам. Активация двух сильнодействующих онкогенов не сумела воспроизвести во всех клетках полный набор симптомов рака. Достижения генетики, без сомнения, проиллюстрировали некоторые аспекты развития рака, однако еще многое предстояло открыть.

Если двух онкогенов мало для создания полного спектра рака, то сколько же на самом деле требуется активированных протоонкогенов и дезактивированных супрессоров опухоли? Какие генетические шаги нужны, чтобы превратить нормальную клетку в опухолевую? Применительно к человеческому раку на эти вопросы невозможно ответить экспериментальным путем. Нельзя же искусственно вызывать рак у людей, чтобы на его примере проследить активацию и инактивацию генов! Однако на эти вопросы можно ответить при помощи ретроспективного метода. В 1988 году врач-клиницист Берт Фогельштейн из балтиморского медицинского Института Джонса Хопкинса задался целью определить количество генетических изменений, которое требуется, чтобы вызвать рак у человека. Вопрос этот, в том или ином виде, занимал Фогельштейна почти двадцать лет.

Фогельштейна вдохновили наблюдения, сделанные Георгиосом Папаниколау и Оскаром Ауэрбахом в 1950-е годы. И тот, и другой, работая с различными видами рака, обратили внимание на то, что рак не возникает непосредственно из нормальной клетки. Как правило, он медленно крадется, преодолевая отдельные переходные стадии между полностью нормальной и откровенно злокачественной клеткой. На протяжении десятилетий, перед тем как рак шейки матки достигнет неукротимой инвазивной формы, в тканях можно наблюдать судьбу предраковых клеток, начиная с первых шагов в мрачном движении к недугу. Принцип мазков Папаниколау основан на выявлении и удалении этой предраковой стадии, пока болезнь не достигла стадии злокачественности. Точно так же и Ауэрбах отмечал, что в легких курильщиков предраковые клетки появляются задолго до возникновения самого рака. Рак толстой кишки тоже претерпевает на своем пути серию постепенных изменений — от неинвазивных доброкачественных образований под названием аденома до высокоинвазивной терминальной стадии, инвазивной саркомы.

Фогельштейн решил исследовать этот процесс на примере рака толстой кишки. Он собирал у пациентов образцы тканей, представляющих разные стадии рака толстой кишки. Затем он взял серию из четырех генов рака у человека — как онкогенов, так и супрессоров опухолей — и оценил каждую клиническую стадию из своей коллекции на активацию или инактивацию этих четырех генов[35].

---

[35] В 1988 году выявили лишь один из этих генов, *ras*. Проостальные выдвинули предположение, что они

Зная о гетерогенности каждого рака, можно наивно предположить, что у каждого пациента будет наблюдаться собственный набор генетических мутаций, а соответственно — и свой уникальный набор мутировавших генов. Фогельштейн обнаружил в образцах рака толстой кишки поразительно устойчивые закономерности: на примере многих образцов и многих пациентов одни и те же переходные стадии рака сопровождались одними и теми же изменениями генетического состояния. Раковые клетки активировали или инактивировали гены отнюдь не случайным образом. Переход от предраковых стадий к злокачественному инвазивному заболеванию в точности коррелировал со строгой и типичной последовательностью активации и инактивации генов.

В 1988 году Фогельштейн писал в «Нью-Ингленд джорнал оф медесин»: «Параллельно с клинической прогрессией опухоли у больных накапливались четыре молекулярных изменения… По всей видимости, в самом начале процесса одна клетка начинает усиленно делиться и создает маленькое доброкачественное новообразование. Во время роста этих клеток нередко наблюдается мутация в гене *ras.* И наконец, потеря генов-супрессоров опухолей… может ассоциироваться с перерождением аденомы в саркому».

Поскольку в 1988 году Фогельштейн сам выбирал четыре гена, на активность которых проверял свои образцы, он не мог посчитать общее количество генов, необходимых для полного озлокачествления, — технологиям, позволяющим провести подобный анализ, предстояло появиться только через двадцать лет. Тем не менее он доказал существование постепенного генетического перехода от стадии к стадии. Папаниколау и Ауэрбах описали патологические процессы, сопровождающие наступление рака, как многоступенчатый процесс — от первичных доброкачественных изменений к инвазивному раку. Фогельштейн же продемонстрировал, что генетическое наступление рака тоже является многоступенчатым процессом.

Знать это было приятно. За десять лет, с 1980 по 1990 год, в человеческом геноме обнаружили не меньше сотни протоонкогенов и супрессоров опухолей, и это изобилие порождало тревожный вопрос: если геном человека так густо усыпан всеми этими зловещими генами, только и ждущими возможности подтолкнуть клетку на роковую дорожку, почему же тогда у людей ежеминутно не развивается какой-нибудь новый вид рака?

Генетики, занимающиеся проблемами рака, уже знали ответ на этот вопрос. Во-первых, протоонкогены активируются за счет мутаций, а мутация — не столь уж частое событие. Во-вторых, гены-супрессоры опухолей должны инактивироваться, однако в каждой клетке содержится по две копии каждого гена, а значит, для инактивации гена-супрессора требуется две независимые мутации, что случается еще реже. Фогельштейн дал третий ответ. Активация или инактивация одного гена, постулировал он, обеспечивает лишь первый шаг в процессе канцерогенеза. Наступление рака — процесс медленный и длительный, проходящий через много мутаций во многих генах. Выражаясь в терминах генетики, наши клетки не сидят на краю пропасти, за которым их караулит рак. Они влекутся к этой пропасти постепенно, за много шагов.

Пока Берт Фогельштейн описывал медленное шествие рака от мутации к мутации, занимающиеся раком биологи исследовали функции этих мутаций. Они знали, что мутации раковых генов описываются двумя категориями: они либо активируют протоонкогены, либо инактивируют антионкогены. Характерным признаком рака является патологическое деление, однако раковые клетки не просто делятся, они еще и мигрируют по телу, уничтожая другие ткани, заселяя органы и колонизируя отдаленные уголки организма. Чтобы понять синдром рака во всей его полноте, биологам требовалось увязать мутации в генах раковых клеток со всем сложным и многогранным патологическим поведением этих клеток.

Гены кодируют белки, а белки нередко работают как миниатюрные молекулярные

являются человеческими антионкогенами, однако изучили и описали их гораздо позже.

переключатели, активирующие еще какие-нибудь белки и инактивирующие третьи, включающие и выключающие все новые и новые переключатели внутри клетки. Для любого такого белка можно нарисовать схему действия: белок А включает белок Б, который включает белок В и выключает белок Г, а тот, в свою очередь, включает белок Д — и так далее. Подобный молекулярный каскад называется сигнальным путем исходного белка. В клетке постоянно работает множество таких сигнальных путей, передающих и получающих сигналы. Именно они все и обеспечивают функционирование клетки и ее взаимосвязь с окружением.

Как выяснили биологи, занимающиеся проблемами рака, протоонкогены и гены-супрессоры опухолей сидят в ключевых узлах сигнальных путей. Например, белок Ras активирует белок Mek, а тот активирует Erk, который еще через несколько промежуточных ступеней ускоряет деление клетки. Этот каскад, называемый сигнальным путем Ras-Mek-Erk, в нормальной клетке строго регулируется, тем самым строго регулируя и клеточное деление. В раковой же клетке активированный Ras постоянно активирует Mek, а тот так же постоянно активирует Erk, что выражается в бесконтрольном клеточном делении, патологическом митозе.

Однако активированный сигнальный путь *ras* (Ras → Mek → Erk) не просто ускоряет процесс клеточного деления, а пересекается с другими сигнальными путями, тем самым обеспечивая и другие типичные особенности поведения раковой клетки. В 1990-е годы Джуда Фолкман, хирург-клиницист из бостонской Детской больницы, продемонстрировал, что некоторые активированные сигнальные пути раковой клетки, в том числе и *ras,* также стимулируют рост кровеносных сосудов в окрестностях опухоли. Таким образом, коварно инициируя развитие вокруг себя сети кровеносных сосудов, опухоль приобретает собственный источник питания, а потом разрастается вокруг этих сосудов гроздьями, точно виноградные лозы. Фолкман назвал этот феномен опухолевым ангиогенезом.

Стэн Корсмейер, гарвардский коллега Фолкмана, обнаружил в раковых клетках и другие активированные сигнальные пути, восходящие к генным мутациям, которые блокируют процесс клеточной смерти, тем самым делая раковую клетку невосприимчивой к сигналам смерти. Другие сигнальные пути позволяют раковым клеткам приобретать подвижность, передвигаться из одной ткани в другую, тем самым образуя метастазы. Еще некоторые генетические каскады увеличивают выживаемость клетки во враждебной среде, так что когда рак, разносясь с кровью, вторгается в другие органы, там его не отторгают и не уничтожают защитные системы организма.

Короче говоря, рак не просто генетическое заболевание — это генетика во всей ее полноте и целостности. Генетические аномалии управляют всеми аспектами поведения раковой клетки. Из раковой клетки расходятся каскады аномальных сигналов, порожденных мутантными генами. Они обеспечивают ее выживание, ускоренный рост, подвижность, способность наращивать вокруг кровеносные сосуды и тем самым добывать источники питания и кислорода — словом, поддерживают жизнь рака.

Интересно, что все эти генные каскады являются, по сути, искажениями сигнальных путей, используемых организмом в обычных условиях. «Гены подвижности», активированные в раковых клетках, — это те же самые гены, которые активирует клетка, когда ей надо двигаться по телу, например, когда клеткам иммунной системы необходимо двигаться к месту инфекции. Опухолевый ангиогенез задействует те же сигнальные пути, которые работают, когда рост сосудов нужен для того, чтобы заживить рану. Ничего принципиально нового, ничего постороннего. Жизнь раковой опухоли — это повторение жизни самого организма, рак — это мы сами, только в кривом зеркале. Сьюзен Зонтаг предостерегала, что очень опасно перегружать болезнь метафорами. Но это не метафора. Раковые клетки — гиперактивные, чрезмерно приспособленные, агрессивные, плодовитые и изобретательные копии нас самих, до самой глубинной своей сути, до последней молекулы.

В начале 1990-х годов биологи, занимающиеся проблемами рака, начали моделировать

процесс канцерогенеза в терминах молекулярных изменений в генах. Чтобы понять эту модель, давайте начнем с рассмотрения нормальной клетки, обитающей в левом легком сорокатрехлетнего мастера по установке противопожарного оборудования. Однажды в 1968 году крохотная пылинка асбеста, выпавшая из какой-нибудь огнезащитной прокладки, влетает в легкое с воздухом и опускается поблизости от нашей клетки. Организм реагирует на эту пылинку воспалением. Клетки вокруг начинают судорожно делиться в попытке организма залечить крохотную ранку. На месте событий остается маленькая кучка клеток — потомков исходной клетки.

В одной клетке из этой горстки потомков происходит случайная мутация по гену *ras,* активирующая его. Клетка, содержащая мутантный ген, начинает делиться быстрее, чем ее соседи, и образует новое скопление клеток внутри первоначального. Это еще не раковые клетки, но в них уже отчасти наблюдается бесконтрольное деление — то есть это самые первые предшественники рака.

Проходит десять лет. Маленькая группка мутантных по гену ras клеток незаметно продолжает размножаться где-то в дальнем углу легкого. Мастер еще и курит. Канцерогены из дыма попадают в глубь легкого и взаимодействуют со скоплением *ras* -мутантных клеток. Одна из клеток этого скопления приобретает вторичную мутацию в генах, активируя тем самым второй онкоген.

Проходит еще десять лет. Другая клетка из этой вторичной массы случайно попадает под луч на рентгене и обретает очередную мутацию, на сей раз инактивирующую ген-супрессор опухолей. Эта мутация пока не дает никакого результата, потому что в клетке две копии этого гена. Но на следующий год очередная мутация инактивирует вторую копию гена-супрессора. Таким образом образуется клетка, в которой активировано два онкогена и инактивирован один ген-супрессор опухолей.

Роковое шествие начинается, разворачивается полным ходом. Клетки, обладающие четырьмя мутациями, растут гораздо быстрее своих собратьев. По мере размножения они приобретают все новые мутации, активирующие сигнальные пути, которые приводят к еще большей приспособленности и выживаемости клеток. Одна мутация позволяет опухоли стимулировать рост сосудов вокруг нее, следующая обеспечивает клеткам выживание даже в областях тела с низким уровнем кислорода.

Мутантные клетки порождают все новые и новые клетки, до бесконечности. В какой-нибудь из них активируются гены, увеличивающие подвижность. Теперь такая клетка может мигрировать через ткань легких и попасть в кровяное русло. Потомок такой раковой клетки приобретает способность выживать в костной ткани. Эта клетка, переносясь с кровью, достигает наружного края подвздошной кости и обосновывается там, начав очередной цикл выживания, отбора и колонизации. Это — первая метастаза опухоли, изначально образовавшейся в легких.

Мастеру по установке противопожарного оборудования иногда чуточку трудно дышать. В легких будто что-то покалывает. При ходьбе он ощущает, словно бы в груди что-то движется. Минует еще год, ему становится хуже. Он посещает врача и делает томографию, на которой выявляется опухолевая масса в легких, коростой оплетающая бронхи. Биопсия показывает рак легких. Хирург осматривает пациента, изучает снимки грудной клетки и приходит к выводу, что рак неоперабелен. Через три недели после этого визита больной возвращается в клинику, жалуясь на боли в ребрах и бедрах. Сканирование костей показывает метастазы.

Начата внутривенная терапия. Клетки опухоли в легких отзываются на лечение. Пациент проходит мучительный режим множественных цитотоксических препаратов. Однако во время лечения одна из опухолевых клеток приобретает еще одну мутацию, которая обеспечивает ей устойчивость к лекарствам. Через несколько месяцев после начала лечения опухоли проявляются повсюду — в легких, костях, печени. Утром 17 октября 2004 года, одурманенный болеутоляющими наркотиками, пациент умирает на больничной койке в Бостоне, в окружении жены и детей. Крошка асбеста все так же покоится в дальнем уголке

легких. Больному семьдесят шесть лет.

Я начал этот рассказ, как гипотетическую историю рака. Гены, канцерогенез и последовательность мутаций в этом ряду были чисто гипотетическими, зато персонаж — совершенно реальным. Это был первый пациент, умерший на моем попечении, когда я проходил практику по онкологии в Массачусетской клинической больнице.

Как я уже говорил, медицина начинается с рассказов. Пациенты рассказывают свои истории, описывая болезнь, — врачи рассказывают другие истории, чтобы понять ее. Наука, в свою очередь, берет слово, пытаясь найти объяснение болезни. История возникновения одного рака — канцерогены, вызвавшие мутации в генах, запустившие каскады сигнальных путей в клетках, проходящих неизбежные циклы мутаций, отбора и выживания, — представляет собой наиболее убедительное наше представление о том, как зарождается рак.

Осенью 1999 года Роберт Вайнберг посетил онкологическую конференцию на Гавайях. Однажды днем они с онкологом Дугласом Ханаханом гуляли по наслоениям лавы в горах, пока не оказались у кратера вулкана. Разговор их был исполнен досады и разочарования. Слишком уж долго о раке рассуждали точно о несуразном хаосе. Биологические характеристики опухолей отличались ярким разнообразием, словно отрицая любую возможность упорядоченной организации. Складывалось впечатление, что для них не существует никаких общих правил.

Однако Вайнберг и Ханахан знали, что открытия двух минувших десятилетий предполагают глубинные правила и общие принципы. Глядя раку в лицо, биологи осознавали, что за поразительным разнообразием кроются общие модели, гены и сигнальные пути. В январе 2000 года, через несколько месяцев после прогулки к кратеру вулкана, Вайнберг и Ханахан опубликовали обзорную статью «Отличительные признаки рака», в которой суммировали все эти правила. Это была честолюбивая и культовая научная работа, ознаменовавшая возвращение — после столетних блужданий — к давней теории Бовери о «единой причине карцином».

«Обсуждаются… правила, управляющие трансформацией нормальных человеческих клеток в злокачественные раковые. Предполагается, что исследования последних десятилетий обнаружили некоторое число молекулярных, биохимических и клеточных признаков — приобретенных способностей, общих для большинства, а возможно, что и для всех типов рака у человека».

Сколько же «правил» понадобилось Вайнбергу и Ханахану для описания ключевого поведения более сотни разнообразных типов и подтипов опухолей? Невероятный масштаб обсуждаемой проблемы был очевиден, а вот ответ оказался чрезвычайно лаконичен: шесть. «По нашим предположениям, обширный каталог генотипов раковых клеток отображает шесть основных изменений в физиологии клеток, которые в совокупности определяют злокачественный рост»:

1. Самодостаточность, независимость от сигналов роста: раковые клетки приобретают способность делиться автономно — патологическим митозом — благодаря активации таких онкогенов, как *ras* или *myc.*

2. Нечувствительность к сигналам, воспрещающим рост (ингибиторам роста): раковые клетки инактивируют гены-супрессоры опухолей, такие как ген ретинобластомы *(Rb),* в нормальных условиях останавливающие деление.

3. Ускользание от механизмов программированной гибели клеток (апоптоза): раковые клетки подавляют и инактивируют гены и сигнальные пути, в обычных условиях приводящие к гибели клетки.

4. Безграничный потенциал к делению: раковые клетки активируют специфические генные сигнальные пути, обеспечивающие им бессмертность даже после многих циклов деления.

5. Способность к ангиогенезу: раковые клетки приобретают свойство обеспечивать себе приток крови и кровеносных сосудов — опухолевый ангиогенез.

6. Тканевая инвазия и метастазы: раковые клетки приобретают способность мигрировать в другие органы и ткани, основывать там колонии, тем самым обеспечивая распространение опухолей по организму.

Примечательно, что эти шесть правил отнюдь не являются абстрактным описанием поведения раковых клеток. Многие из генов и сигнальных путей, обеспечивавших эти шесть моделей поведения, уже идентифицированы — *ras, myc, Rb* и другие. Задача состояла в том, чтобы связать причинное понимание глубинной биологии онкологических заболеваний с практикой — научиться лечить эти заболевания.

«Иные возразят, что поиски причины и лечения этой болезни продолжатся и следующую четверть века в той же манере, что и в недавнем прошлом, за счет добавления к сложной и перегруженной научной литературе новых слоев сложности. Но мы ожидаем иного: исследования проблемы рака дадут совершенно новый тип науки, чем тот, к которому мы привыкли за последние двадцать пять лет».

Вайнберг и Ханахан предсказывали, что достижения онкологической науки позволят создать новый тип онкологической медицины: «С ясным пониманием механизмов рака прогнозы и лечение станут рациональной наукой, невероятной для нынешних врачей и ученых». Долгие десятилетия блуждая во тьме, исследователи наконец достигли прозрения в понимании рака. Задача медицины теперь состояла в том, чтобы продолжить странствие к новым терапевтическим подходам.

Часть шестая
ПЛОДЫ ДОЛГИХ УСИЛИЙ

Мы пожинаем ныне плоды наших долгих усилий.
Майкл Горман в письме к Мэри Ласкер, 1985 г.

Национальному институту онкологии, с 1971 года руководящему общенациональными усилиями по исследованиям в области рака и борьбе с этим заболеванием, предстоит в новом десятилетии взять на себя новую грандиозную задачу: разработку новых лекарств, которые обеспечат пожизненное исцеление от многих, если не всех, видов рака. Победа над раком становится более реальной целью, поскольку мы наконец знаем его основные генетические и химические характеристики.
Джеймс Уотсон, 2009 г.

Чем совершеннее сила, тем сложнее ее остановить.
Приписывается св. Фоме Аквинскому

Никто не трудился напрасно

Вы не знаете Джимми?.. Джимми один из тысяч детей, больных лейкемией или какой-нибудь другой разновидностью рака в нашей стране или по всему земному шару.
Из памфлета Фонда Джимми, 1963 г.

Летом 1997 года в Онкологический институт Даны и Фарбера прислала письмо некая Филлис Клаусон из Биллерики, городка в штате Массачусетс. Она писала о «Джимми», символе кампании Фарбера. Прошло уже почти полвека с тех пор, как Джимми прибыл в бостонскую клинику Фарбера, после того как в Мэне ему поставили диагноз «лимфома кишечника». Считалось, что Джимми давно умер, как и остальные его сопалатники.

Неправда, писала Клаусон, Джимми жив и здоров. Эйнар Густафсон — ее брат,

водитель грузовика в штате Мэн, у него трое детей. На протяжении полувека семья хранила в тайне подлинную личность Джимми. Об этом знал один лишь Сидней Фарбер — рождественские открытки от него исправно приходили Джимми каждый год вплоть до смерти Фарбера в 1971 году. Каждый год на протяжении всех этих десятилетий Клаусон и ее родственники посылали в Фонд Джимми скромные пожертвования, ни единой живой душе не рассказывая, что силуэт на бланке для пожертвований принадлежит их брату. Но теперь, через пятьдесят лет, Клаусон поняла, что не может больше хранить тайну. «История Джимми, — вспоминала она, — стала историей, которую я не могу скрывать. Я знаю, что должна написать это письмо, пока Эйнар еще жив».

Письмо Клаусон чуть было не отправилось в урну. О случайных встречах с Джимми рассказывали почти так же часто, как о случайных встречах с Элвисом Пресли, но никто не относился к подобным сообщениям всерьез. Все они оказывались мошенничеством. Врачи сообщили отделу по работе с общественностью при Фонде Джимми, что шансы мальчика выжить были нулевыми, а потому такие заявления следует принимать с большой долей скепсиса. Однако в письме Клаусон содержались детали, от которых было нельзя отмахнуться. Она писала, как слушала по радио передачи Ральфа Эдвардса в мэнском городке Нью-Сведен летом 1948 года. Вспоминала зимние поездки своего брата в Бостон, на которые нередко уходило по два дня, и как Джимми в любимой бейсболке терпеливо лежал на заднем сиденье автомобиля.

Рассказав брату о письме, Клаусон увидела, что тот испытал одновременно и досаду, и облегчение. «Для него это стало избавлением от тяжкой ноши, — рассказывала она потом. — Эйнар был честным человеком. Он хранил свой секрет потому, что не хотел хвастаться». «Иной раз я улыбался про себя, читая в газете, что кто-нибудь меня где-нибудь нашел», — говорил сам Эйнар.

Письмо Клаусон попалось на глаза Карен Каммингс из отдела развития Фонда Джимми. Немедленно осознав все значение этого письма, Карен связалась с Клаусон, а потом отыскала и Густафсона.

Через несколько недель, в январе 1998 года, Каммингс договорилась встретиться с Джимми на стоянке грузовиков рядом с крупным торговым центром в пригороде Бостона. В шесть утра холодный зимний ветер пронизывал до костей. Густафсон с женой забились в теплый автомобиль Каммингс. Карен принесла запись 1948 года, где Джимми пел свою любимую песню:

Позови меня поутру.
Возьми меня на игру,
Купи мне орешков — и пусть
Домой я уже не вернусь…

Густафсон слушал свой детский голос со слезами на глазах. Каммингс и жена Джимми сидели рядом в машине, и на глаза им тоже наворачивались слезы.

Позже в тот же месяц Каммингс приехала в Нью-Сведен, первобытно-прекрасный городок в северной части штата Мэн, где неприхотливые дома оттеняют суровый ландшафт. Городские старожилы тоже помнили, как Густафсон ездил в Бостон на химиотерапию. Его подвозили местные машины, грузовики и фургончики, развозящие заказы, или если кто-то из местных жителей ехал на побережье: ребенка спасали всем городком. Оставив Каммингс на кухне, Густафсон поднялся наверх и вернулся с картонной коробкой. Внутри, тщательно завернутая, лежала потрепанная бейсбольная форма, которую «Бостон брейвз» подарили Джимми в вечер первого эфира Эдвардса. Иных доказательств Каммингс не требовалось.

Так вот и сложилось, что в мае 1998 года, почти через полвека после того как Джимми впервые отправился из маленького мэнского городка в Детскую больницу на встречу с чудаковатым сухим доктором в строгом деловом костюме, он торжественно вернулся в Фонд

Джимми. Его соседи по больнице — близнец Сандлер с пораженной лейкозом селезенкой, белокурая девочка с косичками, любившая смотреть телевизор, маленькая Дженни с лейкемией — давным-давно покоились в могилках на пригородном бостонском кладбище. Густафсон вошел в здание Фонда Джимми[36], поднялся по низким широким ступеням в комнату, где бежал по горному туннелю заводной паровозик. Вокруг толпились больные, врачи, медсестры, бывшие пациенты. Подобно современному Рипу ван Винклю, Густафсон не узнавал ничего вокруг. «Все так изменилось, — сказал он потом сестре. — Палаты, больные, лекарства». Но больше всего изменилось выживание больных. «Эйнар вспоминал, — рассказывала Клаусон, — что в раковом отделении повсюду висели шторы. Когда ребенок чувствовал себя хорошо, их раздвигали. Вскоре они закрывались, а когда открывались вновь, ребенка за ними уже не было».

И вот Густафсон снова стоял в длинных коридорах с поблекшими рисунками на стенах, и его шторы были раздвинуты раз и навсегда. Никто не скажет, отчего Джимми удалось выжить — благодаря операции или химиотерапии, или же в его случае рак оказался по природе доброкачественным. Факты его медицинской истории уже не важны — символичным стало само возвращение. Когда-то Джимми выбрали символом ребенка, больного раком. Шестидесятитрехлетний Эйнар Густафсон вернулся символом человека, преодолевшего рак.

Итальянский мемуарист Примо Леви, переживший в концентрационном лагере и сумевший добраться через опаленную войной Германию в родной Турин, часто отмечал, что одним из самых роковых свойств лагеря была поразительная способность стирать и уничтожать саму мысль о жизни вне его, за стенами. Прошлое и будущее узника пропадали — оказаться в лагере означало утратить историю, личность и индивидуальность. Более всего убивала утрата будущего. С этой утратой, писал Леви, приходила моральная и духовная смерть, увековечивающая статус заключения. Если за пределами лагеря никакой жизни не существовало, то искаженная логика, по которой определялось бытие узников, становилась обычной жизнью.

Рак — не концентрационный лагерь, однако обладает сходным свойством: он отрицает саму возможность жизни вне его. Повседневная жизнь пациента настолько подчинена болезни, что весь остальной мир бледнеет и отступает прочь. Каждая кроха энергии отдается на борьбу с болезнью. «Стремление победить владело мной до одержимости, — писал журналист Макс Лернер о лимфоме у него в селезенке. — Это была битва, в которую я вкладывал все, чем владел, — знание и ловкость, способы прямые и обходные».

Для Карлы в худший период ее химиотерапии ежедневные ритуалы выживания напрочь заблокировали какие бы то ни было мысли о выживании в долговременном смысле. Когда я спросил одну женщину с редкой разновидностью мышечной саркомы, как она проводит время вне больницы, она ответила, что день и ночь обшаривает Интернет в поисках информации о своей болезни. «Я не покидаю больницы, даже когда нахожусь вне ее», — сказала она. Поэт Джейсон Шиндер писал: «Рак — это поразительная возможность приникнуть лицом к зерцалу своей смертности». Однако то, что видят пациенты в этом стекле, отнюдь не мир за пределами рака, а мир, вращающийся вокруг него, — рак, бесконечно отражающийся во всем вокруг, точно в зеркальной комнате.

Я и сам не устоял против этой всеобщей одержимости. Летом 2005 года, когда моя практика подходила к концу, случилось неповторимое, преображающее реальность событие: у меня родилась дочь. Прекрасная, сияющая, точно херувим, Лила родилась теплой ночью в Массачусетской клинической больнице. Ее завернули в одеяльце и отнесли в отделение для новорожденных на четырнадцатом этаже. Отделение это расположено прямо напротив

---

[36] Джимми начал проходить химиотерапию в Детской больнице в 1948 году, но потом продолжал курс в здании Фонда Джимми в 1952 году.

онкологического. Вряд ли такое соседство случайно. Деторождение, как медицинская процедура, связано с наименьшим риском инфекционных осложнений, а потому является самым безопасным соседством для палат химиотерапии, где любая инфекция грозит смертью. Поэтому, как нередко случается в медицине, соседство двух отделений носит чисто функциональный характер и в то же время глубоко символично.

Хотелось бы мне сказать, что я, как большинство отцов, сидел рядом с женой, ожидая чудесного мига рождения дочери. Но, правду сказать, в эти минуты я стоял в полном облачении хирурга, занавесившись синей стерильной простыней, с длинным шприцем в руках, нацелившись набрать крови из пуповины. Перерезая пуповину, я был наполовину отцом, а наполовину онкологом. Пуповина является одним из самых богатых источников стволовых клеток крови — клеток, которые можно хранить в криобанках и использовать для трансплантации костного мозга при лечении лейкемии в будущем. Это драгоценнейший ресурс, зачастую небрежно смываемый в больничные раковины после родов.

Акушерки раздраженно закатили глаза, мой приятель-врач, принимавший роды, шутливо спросил, могу ли я хоть когда-нибудь не думать о работе. Тем не менее я не смог проигнорировать взыгравшие во мне инстинкты. В отделениях трансплантации костного мозга, по ту сторону коридора, лежали пациенты, для которых я обшаривал все американские банки, пытаясь найти эти стволовые клетки, способные спасти им жизнь. Даже в этот торжествующий, жизнеутверждающий миг тень онкологии — и смерти — витала у меня в душе.

Однако не все неизбежно заканчивается смертью. Летом 2005 года во время моей практики происходили и иные преображения: многие пациенты, так долго прижимавшиеся к зерцалу собственной смертности, постепенно начинали различать в нем и жизнь после рака. Февраль, как я уже говорил, стал для меня кульминацией падения в бездну. В тот месяц рак в палатах расцвел пышным, смертоносным цветом. Почти каждую неделю раздавался поминальный звон, а завершающим аккордом стало появление в реанимации Стива Хармона и его неостановимый, стремительный полет к гибели. В иные дни я боялся подойти к факсу, расположенному рядом с моим кабинетом, страшась увидеть там стопку свидетельств о смерти, ждущих моей подписи.

И все же постепенно, подобно отступающему ядовитому приливу, плохие новости начали редеть. Ночные звонки из бостонских больниц или отделений «Скорой помощи», сообщавшие об очередной смерти («Я звоню сообщить вам, что ваш пациент поступил к нам сегодня вечером с головокружением и затрудненным дыханием…»), внезапно прекратились. Словно бы завеса смерти приподнялась — и из-за нее появились те, кому посчастливилось уцелеть.

Бен Орман, несомненно, исцелился от лимфомы Ходжкина. Путь к выздоровлению прошел для него негладко. В середине цикла химиотерапии уровень клеток крови упал до опасных пределов, несколько недель казалось, что лимфома перестала реагировать на лечение — крайне плохой прогностический признак, указывающий на лекарственную устойчивость опухоли, смертельную разновидность этого заболевания. Однако в конце концов образования на шее, как и куда более обширный архипелаг раковых тканей в груди, растаяли, оставив лишь незначительные рубцы. Бен заметно расслабился и успокоился. Когда я в последний раз видел его летом 2005 года, он собирался переехать из Бостона в Лос-Анджелес и устроиться в юридическую фирму. Он заверил меня, что непременно явится на контрольный визит, но мне слабо в это верилось. Орман воплощал собой типичный вариант жизни после рака — желание забыть больницу и ее унылые ритуалы, как неудачную поездку в чужую далекую страну.

Кэтрин Фитц тоже видела проблески жизни после рака. Опухоль легких зловеще обвивала ей бронхи, самая главная сложность состояла в местном контроле рака. Опухоль извлекли посредством невероятно тщательной и сложной операции, за которой последовали адъювантная химиотерапия и облучение. Теперь, почти год спустя после операции, в легких

не было ни следа рецидива. Не было и следа женщины, что пришла в клинику несколько месяцев назад, сгибаясь от страха. Опухоль вырезали, химия закончилась, облучение осталось позади — Фитц всеми фибрами души излучала жизнерадостность. Временами, наблюдая, как ее природная веселость бьет, точно фонтан, я понимал, почему древние греки считали болезнь патологической закупоркой жизненных соков.

Карла вернулась ко мне на прием в июле 2005 года и принесла фотографии подросших детей. Она не желала, чтобы биопсию костного мозга ей проводил другой врач, поэтому я зашел в лабораторию выполнить эту процедуру. Увидев меня, Карла обрадовалась и приветствовала меня тревожной полуулыбкой. Между нами образовалось нечто вроде ритуальных взаимоотношений — и кто я был такой, чтобы нарушать ритуал? Биопсия не выявила никаких признаков лейкемии в костном мозге. Ремиссия Карлы все еще продолжалась.

Я выбрал эти примеры не потому, что их можно назвать «чудесными исцелениями», а ровно наоборот. Они представляют собой типичный набор тех, кому удается выжить: болезнь Ходжкина, исцеленная химиотерапией; местный, хоть и тяжелый, рак легких, контролируемый операцией, химиотерапией и облучением; лимфобластный лейкоз, вышедший в длительную ремиссию после интенсивной химиотерапии. Для меня это все равно были настоящие чудеса. Про медицину давно говорят, что она делает тебя безразличным к смерти, однако хуже, если она делает тебя безразличным к жизни. Писатель Томас Вулф, рассказывая о долгой борьбе с недугом, говорил в последнем письме: «Я проделал длинное странствие, побывал в странной стране, я видел черного человека вблизи». Сам я не совершал подобного странствия и видел тьму лишь отраженной в глазах других людей, и все же самым прекрасным в моей практике было наблюдать за теми, кто возвращается из этого странствия, встречать людей, прибывших из той неизвестной страны, — снова видеть их рядом.

Постепенные продвижения складываются в принципиальное изменение. В 2005 году в научной литературе появились сообщения, передающие одну и ту же поразительную весть: национальный портрет рака изменился — не очень сильно, но принципиально. Смертность от почти всех основных видов рака — рака легких, молочной железы, прямой кишки и простаты — неуклонно понижалась на протяжении последних пятнадцати лет. Произошло это не вследствие какого-то резкого и драматического поворота событий, а в результате ровного и постоянного трения: смертность каждый год уменьшалась примерно на один процент. Скромная скорость, однако ее накопительный эффект оказался весьма заметным: за период с 1990 по 2005 год уровень смертности от раковых заболеваний понизился на пятнадцать процентов — небывалое событие в истории этого недуга. Империя рака по-прежнему оставалась огромной — в 2005 году от рака умерло более полумиллиона жителей США, — но все же начинала терять силу, съеживаться по краям.

Что обуславливало это постепенное уменьшение? На этот вопрос нельзя дать однозначного и точного ответа. В случае рака легких двигателем процесса стала первичная профилактика — медленный спад курения, инициированный исследованиями Долла с Хиллом и Виндера с Грэхемом, подпитанный докладом министра здравоохранения и доведенный до кипения сочетанием политической активности (закон о предостерегающих надписях на сигаретных пачках), изобретательные судебные тяжбы (процессы Бэнцхафа и Чиполлоне), медицинское просвещение и антитабачная пропаганда.

В случае рака толстой кишки и рака шейки матки понижение уровня почти наверняка обуславливалось успехом вторичной профилактики — тестирования. Рак толстой кишки обнаруживали все раньше и раньше, нередко еще до наступления злокачественной стадии, и лечили относительно небольшими операциями. Скринирование рака шейки матки при помощи мазков Папаниколау широко проводилось медицинскими центрами по всей стране — незлокачественные образования, как и при раке толстой кишки, удалялись относительно

щадящими операциями[37].

В случае же лимфом, лейкозов и рака яичек, напротив, уменьшение смертности отражало достижения химиотерапии. Для детского ОЛЛ стандартный уровень излечения составил восемьдесят процентов. Точно так же излечима оказалась и болезнь Ходжкина, равно как и некоторые крупноклеточные агрессивные лимфомы. И в самом деле, для болезни Ходжкина, рака яичек и детских лейкозов самый актуальный вопрос теперь заключался не в том, какая максимальная доза химиотерапии дает лечебный эффект, а в том, какая может быть минимальная доза: испытания были направлены на то, чтобы выяснить, насколько мягче и менее токсичным может быть протокол по сравнению с общепринятым, не теряя при этом эффективности.

Символичнее всего стало уменьшение уровня смертности от рака молочной железы. Оно воплощало в себе накопительный эффект всех мелких побед, подчеркивало важность сотрудничества и разностороннего подхода к борьбе с раком. С 1990 по 2005 год уровень смертности от рака молочной железы упал на беспрецедентные двадцать четыре процента. Должно быть, основными двигателями этого понижения стали три метода: маммография (тестирование, направленное на выявление ранних стадий рака и предотвращение развития инвазивной формы), хирургия и адъювантная химиотерапия (химиотерапия, которая проводится после операции, чтобы уничтожить остаточные раковые клетки). Дональд Берри, статистик из Хьюстона, попытался ответить на противоречивый вопрос: чей вклад в эту победу больше — маммографии или химиотерапии? Чья это победа на самом деле — профилактики или терапевтического вмешательства?[38]

Ответ Берри лил воду примирения на давно пылающее поле раздора между поборниками профилактики и сторонниками химиотерапии. Оценив эффекты каждого из этих методов независимо друг от друга, Берри пришел к лестному для обеих сторон выводу: и профилактика рака, и химиотерапия уменьшили смертность от рака ровно одинаково — на двенадцать процентов химиотерапия и на двенадцать процентов маммография, что совместно как раз и составило двадцать четыре процента. Перефразируя Библию, Берри сказал: «Никто не трудился напрасно».

Все это были громкие, важные и решительные победы, одержанные за счет важных и решительных трудов. Но, правду сказать, то были победы иного поколения — плоды открытий, сделанных в 1950–1960-е годы. Главные концептуальные прорывы, из которых выросли все эти новые направления лечения, предшествовали трудам клеточных биологов от онкологии. Всего за двадцать лет ученые разведали фантастический новый мир — мир сбившихся с пути истинного онкогенов и генов-супрессоров опухолей, которые ускоряли и замедляли процесс клеточного деления, спуская с цепи рак; мир хромосом, отломанные головки которых присоединялись к другим хромосомам, образуя новые генные химеры; мир искаженных сигнальных путей, ведущих к смерти от рака. Однако терапевтические достижения, приводящие к медленному понижению смертности, никак не воспользовались этой новейшей клеточной биологией. Новая наука лежала с одной стороны барьера, а старая медицина — с другой. Мэри Ласкер когда-то жаждала увидеть эпохальный сдвиг в онкологии. Однако сдвиг, произошедший сейчас, принадлежал иной эпохе.

Мэри Ласкер умерла от сердечного приступа в 1994 году, в своем коннектикутском особняке, под бдительным медицинским надзором, давно удалившись от кипучих эпицентров онкологических исследований и политических кругов Вашингтона, Нью-Йорка и Бостона. Девяносто три года ее жизни вместили в себя практически весь самый бурный и

---

[37] Вакцинация против вируса папилломы человека еще заметнее понизила частоту рака.

[38] Вклад хирургии оценить затруднительно, поскольку хирургия была хорошо развита и до 1990 года. Вдобавок операции делали практически всем пациенткам.

преобразующий век биохимической науки. В преклонном возрасте Мэри Ласкер утратила свою знаменитую энергичность и редко говорила о былых достижениях или разочарованиях на полях войны с раком. И все же она рассчитывала, что при ее жизни онкология достигнет большего, сделает уверенный шаг к фарберовскому «универсальному средству излечения», одержит в войне решительную победу. Многогранность и упорство — непреодолимая слепая сила рака — заставила смириться даже самого одержимого и упорного бойца.

В 1994 году, через несколько месяцев после смерти Мэри Ласкер, генетик-онколог Эд Харлоу запечатлел сразу и муки, и радости этой эпохи. В конце растянувшейся на неделю конференции в Колд-Спринг-Харборской лаборатории в Нью-Йорке, охваченный головокружительным чувством предвкушения от всех выдающихся достижений биологии рака, Харлоу не удержался от отрезвляющего замечания: «Наши познания… в связанных с раком молекулярных дефектах стали результатом двадцати лет ревностных трудов на ниве молекулярной биологии. Однако вся эта информация не трансформируется ни в какое эффективное лечение или же в понимание того, почему многие нынешние методики лечения оказываются результативны, а другие нет. Какие разочаровывающие времена!»

Прошло десять лет, и то же разочарование настигло и меня в стенах Массачусетской клинической больницы. Как-то раз я наблюдал, как Том Линч, специалист по раку легких, мастерски излагает основы канцерогенеза, онкологической генетики и химиотерапии в беседе с новой пациенткой, женщиной средних лет, страдающей от бронхоальвеолярного рака. Профессор истории, она обладала серьезными манерами и острым, смелым умом. Сидя напротив нее, он рисовал картинки, объясняя ей те или иные термины. Клетки в ее легких, начал он, приобрели определенные генетические мутации, позволяющие им бесконтрольно и автономно делиться. Эти клетки образовали местную опухоль. Теперь они обладают склонностью к тому, чтобы приобрести дальнейшую мутацию, которая позволит им мигрировать, проникать в иные ткани и давать там метастазы. Химиотерапия карбоплатином и таксолом — стандартными химиотерапевтическими лекарствами — и последующее облучение помогут убить эти клетки и, вероятно, помешают им распространяться в другие органы. В самом лучшем сценарии клетки, обладающие мутантными генами, погибнут, и она вылечится от рака.

Пациентка острым проницательным взором смотрела, как Линч откладывает ручку. Объяснение казалось вполне логичным, но ее дисциплинированный ум мгновенно уловил в этой логической цепочке недостающее звено. Какая связь между всеми этими словесами и предложенным ей курсом лечения? Как, интересовалась она, карбоплатин «починит» сломавшиеся гены? Как таксол узнает, какая клетка несет мутацию и должна быть убита? Как объяснение механизма ее болезни связано с медицинским вмешательством?

Она попала в самую суть несостыковки, хорошо знакомой всем онкологам. Почти десятилетие практическая онкология была подобна жизни внутри консервной банки под давлением: с одной стороны напирала все нарастающая масса биологических прозрений о механизмах рака, с другой — высилась глухая стена медицинского застоя, неспособного извлечь из этих прозрений никакой реальной пользы. Зимой 1945 года Ванневар Буш писал президенту Рузвельту: «Поразительные достижения медицины за время войны стали возможны лишь потому, что мы обладали огромным заделом научных знаний, полученных благодаря фундаментальным исследованиям в довоенные годы».

Для рака этот «задел научных знаний» достиг критической точки. Кипение науки, как любил себе представлять этот процесс Буш, неизбежно порождает нечто вроде пара — сильное, нарастающее давление, способное найти выход лишь в технологии. Онкологическая наука начинала находить выход в новой онкологической медицине.

Новые лекарства от старых раков

В истории Патрокла

Никто не выжил — даже Ахилл,
Почти что бог.
Патрокл был схож с ним;
Они один доспех носили.

Луиза Глюк

Идеальной терапии еще не разработано. Мы верим, что она не будет включать в себя ядовитые цитотоксические препараты, и потому поддерживаем фундаментальные исследования, направленные на более глубокое понимание биологии опухолей. Но… покамест приходится делать все возможное теми средствами, что у нас есть.

Брюс Чабнер в письме к Роуз Кушнер

По легенде, Ахилла обмакнули в реку Стикс, держа за пятку. Тело его, омытое черными водами, обрело неуязвимость пред любым, даже самым смертоносным оружием — лишь пяточное сухожилие осталось без защиты. Простая стрела, направленная в эту уязвимую пяту, прервала жизнь Ахилла в битве под стенами Трои.

До 1980 года весь арсенал средств лечебной онкологии строился вокруг двух основных уязвимых мест раковых клеток. Прежде чем распространиться по всему телу, рак предстает в образе локального заболевания — и в этом его первое слабое место. На эту слабость нацелены хирургия и облучение, пытающиеся искоренить недуг либо физическим иссечением местной опухоли до того, как рак успеет дать метастазы, либо выжиганием раковых клеток узконаправленными лучами энергии при помощи рентгена.

Вторым уязвимым местом рака является высокая скорость деления клеток [39]. Большинство препаратов химиотерапии, открытых до 1980 года, направлены именно на эту вторую слабость. Антифолаты — например, фарберовский аметоптерин — нарушают метаболизм фолиевой кислоты, тем самым лишая клетку жизненно важного для деления вещества. Азотистый иприт и цисплатин химически взаимодействуют с ДНК, а клетка с поврежденной ДНК не может дуплицировать гены, а потому не в состоянии делиться. Винкристин — токсин, добываемый из барвинка, — атакует способность клетки построить молекулярный скелет, необходимый любой клетке для деления.

Однако в эти две традиционные ахиллесовы пяты рака — локальный рост и быстрое деление клеток — можно целиться лишь до известного предела. Хирургия и радиация не в силах помочь, когда раковые клетки распространились за границы области, которую можно удалить физическим путем или выжечь радиацией. При этом, как выяснили в 1950-е годы сторонники радикальной хирургии, операции большего масштаба не помогают вылечить большее количество больных.

Стратегии, направленные на борьбу с клеточным делением, тоже упираются в биологический потолок: ведь нормальным клеткам необходимо делиться. Быть может, активный рост и является отличительным признаком рака, но он же служит и отличительным признаком жизни. Яды вроде винкристина или цисплатина, останавливающие деление клеток, рано или поздно атакуют и нормальные клетки, поэтому те ткани, что размножаются в организме быстрее всего, первыми расплачиваются за химиотерапию: волосы выпадают, кровь хиреет, выстилка кожи и внутренностей отшелушивается. При этом, как обнаружили в 1980-е годы сторонники радикальной химиотерапии, увеличение дозы яда лишь сильнее отравляет организм, не увеличивая числа вылеченных пациентов.

Чтобы атаковать раковые клетки при помощи новейших стратегий, ученым и врачам

---

[39] Не все раковые клетки быстро делятся. Медленно растущие раки обычно труднее убить лекарствами, направленными на подавление клеточного роста.

требовалось найти у раковой клетки новые слабые места. Открытия молекулярной биологии 1980-х годов предлагали куда более сложный и богатый нюансами взгляд на эти уязвимые стороны. Возникли три новых подхода, представляющих три новые ахиллесовы пяты рака.

Первое: раковые клетки бесконтрольно размножаются благодаря накоплению мутаций в ДНК. Мутации активируют внутренние протоонкогены и инактивируют гены-супрессоры опухолей, тем самым выводя из строя педали газа и педали тормоза, работающие во время нормального клеточного деления. Новый терапевтический подход, более избирательно атакующий раковые клетки, состоял в том, чтобы целиться именно в такие гиперактивные гены, не трогая их нормальных предшественников.

Второе: протоонкогены и гены-супрессоры опухолей, как правило, расположены на ключевых перекрестках внутриклеточных сигнальных путей. Раковые клетки делятся и растут в результате воздействия гиперактивных или неактивных сигналов в критических точках. В нормальных клетках эти сигнальные пути тоже существуют, но строго регулируются. Вторым потенциально слабым местом раковой клетки является ее зависимость от таких постоянно активированных сигнальных путей.

Третье: безжалостный цикл мутации, отбора и выживания создает раковую клетку, которая, помимо бесконтрольного роста, приобрела и еще несколько дополнительных свойств. К ним относится способность игнорировать сигналы к клеточной гибели, способность метастазировать по всему организму и стимулировать рост кровеносных сосудов. Эти «отличительные признаки рака» также не изобретены раковыми клетками, а появляются вследствие нарушения сходных процессов, заложенных в нормальную физиологию организма. Приобретенная зависимость раковых клеток от всех этих процессов и является третьим потенциально слабым местом рака.

Таким образом, основная проблема новейшей онкологической медицины состояла в том, чтобы среди безбрежного моря сходных черт нормальной и раковой клетки найти тонкие различия в генах, сигнальных путях и приобретенных свойствах — и нацелить отравленную стрелу именно в эту новую пятку.

Но одно дело — выявить ахиллесову пяту, а совсем другое — придумать оружие, которым ее можно поразить. До самого конца 1980-х годов ни одно лекарство не в состоянии было обратить вспять активацию онкогенов или инактивацию генов-супрессоров опухолей. Даже тамоксифен, самый специфичный антираковый препарат, известный на тот день, всего лишь атакует зависимость определенных типов клеток рака молочной железы от эстрогена, а не инактивирует непосредственно какой-нибудь онкоген или включенный онкогеном сигнальный путь. Неудивительно, что при таком положении дел открытие в 1986 году первого лекарства, специфически нацеленного именно на онкоген, всколыхнуло всю онкологию. Лекарство было обнаружено по счастливой случайности, однако самого факта, что такая молекула существует, хватило для запуска мощнейшей, растянувшейся на десятилетие охоты за препаратами.

Болезнью, стоявшей на ключевом перекрестке онкологии, оказалась еще одна редкая разновидность лейкемии под названием острая промиелоцитарная лейкемия — ОПЛ. Впервые описанная в 1950-х годах как отдельная форма лейкемии у взрослых, эта разновидность рака отличается четкими характеристиками: при ней клетки не только быстро делятся, но еще и застыли в недозрелом развитии. Нормальные лейкоциты, развиваясь в костном мозге, проходят серию стадий созревания, пока не превратятся в полностью функциональные зрелые клетки. Одна из таких промежуточных клеток называется промиелоцитом и представляет собой подростковую форму, практически готовую превратиться в функционально зрелую взрослую клетку. ОПЛ характеризуется злокачественной пролиферацией именно незрелых промиелоцитов. В норме промиелоциты содержат в себе токсические энзимы и гранулы — взрослые клетки выпускают их для уничтожения вирусов, бактерий и паразитов. При промиелоцитарной лейкемии кровь переполнена этими промиелоцитами, несущими свой ядовитый груз. Своенравные,

прихотливые, темпераментные, клетки ОПЛ способны в любой момент выбросить ядовитые гранулы в кровь — что приводит к обширным кровотечениям или к септической реакции в организме. Таким образом, патологическое размножение клеток обретает при ОПЛ особенно опасный характер. При большинстве раков мутировавшие клетки отказываются прекратить размножение. При ОПЛ они еще и отказываются взрослеть.

С начала 1970-х годов эта остановка в развитии клеток ОПЛ подталкивала ученых на поиски препарата, который заставил бы эти клетки созревать. На ОПЛ испробовали десятки различных химических веществ, но только ретиноидная кислота — окисленная форма витамина А — дала заметные результаты. Вся беда, однако, состояла в том, что ретиноидная кислота оказалась крайне ненадежным средством. Одна ее порция стимулировала созревание клеток ОПЛ, а вторая не оказывала никакого воздействия. Разочарованные мимолетными проблесками результата, химики и биологи, еще недавно пылающие энтузиазмом, отказались от попыток стимулировать созревание клеток ретиноидной кислотой.

Летом 1985 года из Китая во Францию приехала группа исследователей, занимавшихся лейкемией, чтобы встретиться с Лораном Дего, гематологом парижской больницы Сен-Луи, давно питающим интерес к ОПЛ. Китайская группа, возглавляемая Ван Чжэньи, также лечила пациентов с ОПЛ в больнице Жуйцзинь, крупном городском клиническом центре Шанхая. И Ван, и Дего испробовали стандартные химиотерапевтические средства — лекарства, нацеленные на быстроделящиеся клетки, — с целью добиться у своих пациентов ремиссии, но получили самые нерадостные результаты. Ван и Дего в один голос твердили, что им нужна новая стратегия для борьбы с этим капризным смертельным недугом. Оба все время мысленно возвращались к незрелости клеток ОПЛ и к поискам препарата, который бы заставлял их созревать.

Ван и Дего знали, что ретиноидная кислота существует в виде двух близких молекулярных форм, так называемой цис-ретиноидной и транс-ретиноидной кислоты. По составу обе эти формы одинаковы, однако различаются молекулярной структурой и совершенно по-разному ведут себя в молекулярных реакциях. Цис-ретиноидная кислота и транс-ретиноидная кислота состоят из одних и тех же атомов, выстроенных немного по-разному. Из этих двух форм наиболее интенсивно исследовали цис-ретиноидную кислоту, и именно она давала нестойкий и переменчивый результат. Однако Ван и Дего гадали, не окажется ли транс-ретиноидная кислота настоящим фактором созревания. Быть может, непредсказуемый ответ в старых экспериментах объяснялся тем, что в каждой порции ретиноидной кислоты присутствовало малое и всегда разное количество транс-ретиноидной формы?

Ван, окончивший французский иезуитский колледж в Шанхае, говорил по-французски певуче, с сильным акцентом. Опрокинув все лингвистические и географические барьеры, два гематолога наметили план международного сотрудничества. Ван знал рядом с Шанхаем фармацевтическую фабрику, которая могла выпускать чистую транс-ретиноидную кислоту без примеси цис-ретиноидной. Он собирался испытать лекарство на пациентах с ОПЛ в больнице Жуйцзинь. Группа Дего в Париже должна была присоединиться к ним после первоначальных испытаний в Китае и проверить стратегию на французских пациентах с ОПЛ.

В 1986 году Ван начал испытания с двадцатью четырьмя пациентами. У двадцати трех из них наблюдался поразительный результат. Лейкемические промиелоциты в крови больных претерпели стремительное созревание, превратившись в лейкоциты. «Ядро увеличивается, — писал Ван, — в цитоплазме наблюдается меньше первичных гранул. На четвертый день культивирования клетки образуют миелоциты, содержащие типичные, или вторичные, гранулы… показатель развития полностью зрелых миелоцитов».

Затем события приняли неожиданный оборот: достигнув зрелости, раковые клетки принялись умирать. У некоторых пациентов дифференциация и смерть развивались так бурно, что костный мозг сперва переполнялся созревающими миелоцитами, а затем на протяжении нескольких недель медленно пустел по мере того, как раковые клетки

постепенно созревали и запускали программу ускоренной клеточной гибели. Резкое созревание раковых клеток приводило к краткосрочным нарушениям метаболизма, которые удавалось регулировать медикаментозным путем, но, помимо этого, единственным побочным эффектом транс-ретиноидной кислоты было пересыхание во рту да изредка сыпь. Ремиссии, полученные при помощи ретиноидной кислоты, длились недели, а часто и месяцы.

Как правило, через три-четыре месяца после лечения ретиноидной кислотой острая промиелоцитарная лейкемия все же возвращалась. Тогда парижская и шанхайская группы попробовали сочетание стандартных химиотерапевтических препаратов и ретиноидной кислоты — коктейль из старого и нового лекарства, — и ремиссии продлевались еще на несколько месяцев. У двух третей пациентов ремиссии начали растягиваться на год, потом на пять лет. В 1993 году Ван и Дего пришли к выводу, что семьдесят пять процентов пациентов, проходивших лечение сочетанием транс-ретиноидной кислоты и стандартной химиотерапии, достигли пожизненной ремиссии — процент, неслыханный в истории лечения ОПЛ.

Биологам потребовалось еще десять лет для объяснения поразительных шанхайских результатов на молекулярном уровне. Путь к разгадке указала элегантная работа Джанет Роули, цитолога из Чикаго. В 1984 году Роули определила уникальную транслокацию в хромосомах клеток ОПЛ — фрагмент гена из пятнадцатой хромосомы сливался с фрагментом гена из семнадцатой. В результате получался активированный «химерный» онкоген, вызывающий активное деление промиелоцитов и блокирующий их созревание, что и создавало симптоматику ОПЛ.

Через четыре года после начала клинических испытаний Вана в Шанхае, в 1990 году, независимые группы исследователей из Франции, Италии и США сумели выделить виновный онкоген. Они обнаружили, что он кодирует белок, который плотно связывается с транс-ретиноидной кислотой. Это связывание немедленно гасит подаваемые онкогеном сигналы в клетках ОПЛ, что и объясняет стремительные и стойкие ремиссии, достигнутые в Шанхае.

Шанхайское открытие потрясало воображение: транс-ретиноидная кислота являла собой воплощение давней мечты молекулярной онкологии — лекарство, воздействующее на конкретный онкоген. Однако эта мечта ожила задом-наперед: Ван и Дего сперва наткнулись на транс-ретиноидную кислоту в результате вдохновенной догадки, а уже потом обнаружили, что молекула воздействует непосредственно на онкоген.

Возможно ли проделать этот путь в другую сторону — начать с онкогена и прийти к лекарству? Роберт Вайнберг в своей бостонской лаборатории уже отправился в это странствие, хотя сам и не подозревал об этом.

В начале 1980-х годов лаборатория Вайнберга усовершенствовала методику выделения вызывающих рак генов непосредственно из раковой клетки. При помощи этой методики ученым удалось выделить десятки новых онкогенов. В 1982 году бомбейский исследователь по имени Лакшми Чаран Падхи, занимавшийся в лаборатории Вайнберга последиссертационной научной работой, сообщил, что выделил еще один онкоген из крысиной опухоли под названием нейробластома. Вайнберг окрестил ген *neu* в честь типа рака, из которого этот ген был получен.

Neu добавили в растущий список онкогенов, однако он выделялся из общего ряда. Все клетки окружены тонкой мембраной, состоящей из липидов и белков. Эта мембрана, точно маслянистая пленка, препятствует проникновению в клетку многих лекарств. Продукты большинства обнаруженных до сих пор онкогенов — таких как *ras* и *myc* — находятся внутри клетки (так, белок *ras* крепится к клеточной мембране, но изнутри), что делает их недоступными для лекарств, которые не в силах проникнуть через мембрану. Но продукт гена *neu* относился к иному типу белков. Он не прятался в глубине клетки, а проходил через мембрану, причем так, что большой фрагмент его торчал наружу, доступный любому лекарству.

У Лакшми Чарана Падхи как раз имелось «лекарство», которое можно было бы

проверить. В 1981 году, выделяя ген *neu* , он создал антитела, связывающие новый белок *neu.* Антитела — это молекулы, разработанные так, чтобы связываться с другими молекулами. Порой это связывание способно заблокировать и вывести из строя связанный белок. Однако антитела не способны проникать через клеточную мембрану, а могут связываться лишь с торчащими наружу белками. Поэтому *neu* с его-то заманчиво торчащей из мембраны длинной молекулярной «ногой» являл собой идеальную мишень. Падхи потребовалось бы всего полдня на то, чтобы добавить антитела к *neu* к клеткам нейробластомы и проверить, не произойдет ли связывания. «За ночь эксперимент можно было провести! — впоследствии сокрушался Вайнберг. — Я готов сам себя выпороть. Будь я внимательнее и сосредоточеннее, не зациклись я на одной-единственной идее, которую вынашивал в то время, я бы сообразил!»

Несмотря на целый шлейф соблазнительных наводок, Падхи и Вайнберг так и не додумались провести этот эксперимент. Шли день за днем. Погруженный в себя, нелюдимый Падхи сновал по лаборатории в мятом халате, держа свои эксперименты в тайне и не рассказывая о них коллегам. Его открытие опубликовали в престижном научном журнале, однако мало кто из ученых обратил внимание на то, что Падхи, вполне возможно, наткнулся на потенциальное лекарство от рака — сведения об антителах к *neu* были закопаны в путаной схеме посредине статьи. Даже Вайнберг, захваченный головокружительной погоней за новыми онкогенами и поглощенный фундаментальной биологией раковой клетки, попросту забыл про эксперимент с *neu* [40].

Вайнберг получил онкоген и препарат, потенциально блокирующий действие этого онкогена, однако эта пара так и не встретилась — ни в клетках, ни в телах людей. В активно делящихся в лабораторных инкубаторах клетках нейробластомы ген *neu* неистовствовал, как и прежде, — однонаправленный, маньяческий и на первый взгляд непобедимый, и его молекулярная «нога» покачивалась над поверхностью плазматической мембраны, выставленная наружу и уязвимая, как знаменитая ахиллесова пята.

Город из нитей

> *Жители Эрсилии, определяя отношения, управляющие жизнью города, протягивают меж углами зданий нити — белые, черные, серые, черно-белые, в зависимости от того, обозначают ли они родство, обмен, власть или представительство. Когда нитей делается столько, что меж ними уже не пробраться, жители уходят, разобрав свои дома, и остаются только нити и держатели для них.*
>
> **Итало Кальвино. Невидимые города** [41]

Вайнберг и думать забыл о тех возможностях, что открывал *neu* для медицины, но онкогены по сути своей таковы, что о них не очень-то легко позабыть. В книге «Незримые города» Итало Кальвино описывает выдуманный город, в котором все отношения между жителями того или иного дома обозначены разноцветными бечевками, натянутыми между этими домами. По мере того как город растет и развивается, лабиринт нитей становится все гуще, так что отдельные дома уже и не разглядеть, город превращается в паутину переплетенных разноцветных нитей.

Если бы нарисовать схему взаимоотношений между генами нормальных клеток

---

[40] В 1986 году Джеффри Дребин и Марк Грин продемонстрировали, что обработка раковых клеток антителами к *neu* останавливает рост этих клеток. Однако никто из ученых не заметил перспективы превращения этих антител в лекарство от рака у людей.

[41] Пер. Н. Ставровская. — *Примеч. пер.*

человека, то протоонкогены и гены-супрессоры опухолей, такие как *ras, myc, neu* и *Rb,* оказались бы в центральных узлах такого клеточного города, а от них во все стороны тянулись бы пучки разноцветных нитей. Протоонкогены и гены-супрессоры опухолей — это молекулярные стержни клетки, привратники ее деления, а процесс деления занимает в нашей физиологии настолько центральное место, что гены и сигнальные пути, координирующие этот процесс, пересекаются практически с каждым аспектом нашей биологии. В лаборатории это называют правилом шести шагов до рака: задай любой биологический вопрос, пусть даже о чем-то совершенно другом — например, отчего замирает сердце, или почему червяки стареют, или как птицы выучивают свои песни, — и шести генетических ступеней не пройдет, как закончишь связью с протоонкогеном или геном-супрессором опухолей.

Неудивительно, что едва лаборатория Вайнберга забыла о гене *neu,* как он вынырнул в другом месте. Летом 1984 года группа исследователей, сотрудничавших с Вайнбергом, обнаружила человеческий гомолог *neu.* Отметив его сходство с другим обнаруженным недавно геном, модулирующим рост — геном человеческого рецептора эпидермального фактора роста (HER), — исследователи назвали новый ген *Her-2.*

Как ген ни назови, он остается тем же геном. И все же в истории *neu* произошел неуловимый, но принципиальный сдвиг. Ген Вайнберга открыли в академической лаборатории. Вайнберг уделял основное внимание исследованию молекулярных механизмов действия онкогена *neu.* А вот *Her-2* , напротив, получили на кампусе фармацевтической компании «Генинтех». Место получения — а соответственно и цели исследования — кардинально изменило судьбу этого гена. Для Вайнберга *neu* олицетворял путь к пониманию фундаментальных основ биологии нейробластомы. Для «Генинтех» *Her-2* олицетворял путь к разработке нового лекарства.

Расположенная на южной окраине Сан-Франциско, между могучими лабораториями Стэнфорда, Калифорнийского университета и Университета Беркли и быстро развивающимися технологическими компаниями Кремниевой долины, фирма «Генинтех» — сокращение от «генно-инженерных технологий» — была порождена идеей, исполненной глубокого символизма. В конце 1970-х годов исследователи из Стэнфорда и Калифорнийского университета изобрели методику под названием «рекомбинантная ДНК». Эта методика позволяет совершать невообразимые прежде манипуляции генами, например, переносить их от организма к организму, внедрить бактерии ген коровы или синтезировать людской белок в клетках собаки; расщеплять гены на фрагменты, образуя новые гены; создавать новые, не существующие в природе белки. Компания «Генинтех» задумывалась для того, чтобы поднять эту технологию на фармацевтический уровень создания современных лекарств. Основанная в 1976 году, компания выкупила у Калифорнийского университета лицензию на методику рекомбинантной ДНК и начала охоту за самыми современными лекарствами.

В простых концептуальных терминах «лекарство» — это любое вещество, способное оказывать воздействие на физиологию животных. Лекарства могут быть простыми молекулами (например, вода и соль при определенных условиях служат сильнодействующими фармакологическими агентами) или сложными многосоставными веществами — природными соединениями (пенициллин) или искусственно синтезированными (аметоптерин). Одними из самых сложных лекарств в медицине являются белки — молекулы, синтезированные клетками и способные оказывать разнообразное воздействие на физиологию человека. Инсулин, вырабатываемый клетками поджелудочной железы, регулирует уровень сахара в крови и используется для контроля диабета. Гормон роста, производимый клетками гипофиза, стимулирует рост, ускоряя метаболизм в клетках мышц и костей.

До создания компании «Генинтех» производство лекарственных белков, при всей их признанной пользе, было делом чрезвычайно сложным. К примеру, внутренности коров и свиней перемалывали в жидкую кашицу, из которой потом экстрагировали нужный белок,

получая один килограмм инсулина из шестнадцати тонн перемолотой поджелудочной железы. Гормон роста, которым лечили карликовость, получали из гипофизов, вырезанных у трупов. На получение лекарств для свертывания крови, которыми лечили кровотечения, шли тысячи литров человеческой крови.

Технологии, основанные на получении рекомбинантной ДНК, позволили «Генинтеху» синтезировать человеческие белки *de novo* : не экстрагировать их из органов животных и человека, а «встраивать» человеческий ген, например, в бактерию и использовать бактериальные клетки как биореактор для производства огромных количеств этого белка. Это была революционная технология. В 1982 году компания «Генинтех» выпустила первый «рекомбинантный» человеческий инсулин; в 1984 году началось производство факторов свертывания крови для борьбы с кровотечениями у больных гемофилией; в 1985-м создали рекомбинантную версию гормона роста человека, — и все при помощи встраивания человеческих генов в бактериальные клетки или клетки животных.

Правда, к концу 1980-х годов, после столь поразительного старта, компания исчерпала список существующих лекарств массового производства, для которых требовалась эта технология. В конце концов первые победы стали результатом процесса, а не продукта: компания открыла радикально новый способ производить старые лекарства. И вот теперь ученые «Генинтеха» взялись за изобретение совершенно новых лекарств: им требовалось сменить стратегию, найти для своих лекарств новые мишени — клеточные белки, которые играют критическую роль в физиологии того или иного заболевания и, в свою очередь, могут включаться или выключаться белками, производимыми при помощи рекомбинантной ДНК.

В рамках этой программы «поиска цели» немецкий ученый Аксель Ульрих, сотрудник «Генинтеха», заново открыл ген Вайнберга — *Her-2/neu* , онкоген, торчащий из мембраны клетки[42]. Обнаружив этот ген, компания «Генинтех» не знала, что с ним делать. Лекарства, успешно синтезируемые компанией, были разработаны для лечения болезней, при которых нужный белок или сигнал в организме отсутствовал или его было слишком мало — инсулин при диабете, факторы свертывания при гемофилии, гормон роста при карликовости. С онкогеном же картина была ровно противоположная — не отсутствие нужного сигнала, а, напротив, его переизбыток. В «Генинтехе» умели производить недостающие белки в бактериальных клетках, но теперь предстояло научиться инактивировать гиперактивный белок в клетках человека.

Летом 1986 года, пока в «Генинтехе» размышляли, как бы инактивировать онкогены, Ульрих провел семинар в Калифорнийском университете Лос-Анджелеса. Бурлящий энергией оратор, яркий и колоритный, облаченный в строгий темный костюм, он обрушил на слушателей невероятную историю выделения *Her-2* и случайного сходства этого открытия с открытием Вайнберга. Однако слушатели не поняли главного. «Генинтех» — компания по производству лекарств. При чем же тут лекарства?

В тот день на семинаре Ульриха присутствовал и Дэннис Сламон, онколог из Калифорнийского университета Лос-Анджелеса. Он родился в семье шахтера из Аппалачей, окончил медицинскую школу Чикагского университета, а в Лос-Анджелесе проходил практику по онкологии. Он воплощал в себе удивительное сочетание мягкости и упорства — недаром один журналист метко окрестил его «бархатным молотом». В самом начале своей академической карьеры он проникся, как сам говорил, «смертельной решимостью» научиться лечить рак, однако до сих пор из этой решимости толком ничего не вышло. В Чикаго Сламон провел ряд изящных исследований вируса HTLV-1 — одиночного ретровируса, в редких случаях способного вызывать лейкемию человека. Сламон знал, что, убивая вирус, с раком не покончишь. Ему требовался метод убивать онкогены.

---

42 На самом деле Ульрих нашел человеческий гомолог мышиного гена *neu.* Две другие группы исследователей независимо обнаружили тот же ген.

Выслушав рассказ Ульриха о *Her-2,* Сламон провел быструю интуитивную связь между всем происходящим. Ульрих нашел онкоген, «Генинтех» искал лекарство — но им не хватало промежуточного звена. От лекарства без болезни мало проку. Чтобы превратить его в настоящее лекарство от рака, требовалось найти рак, при котором гиперактивен именно ген *Her-2* У Сламона имелся набор образцов раковых клеток различных типов рака, которые можно было проверить на гиперактивность *Her-2* Такой же запасливый скопидом, как и Тадеуш Дрыя, Сламон собирал и замораживал образцы раковых тканей, взятые от пациентов, оперируемых при Калифорнийском университете. Возникла возможность сотрудничества: если Ульрих пришлет пробы ДНК к *Her-2,* то Сламон испытает их на своей коллекции тканей для выявления гиперактивности по этому гену, тем самым преодолев разрыв между онкогеном и реальным раком у людей.

Ульрих согласился и в 1986 году прислал Сламону пробу *Her-2* Через несколько месяцев Сламон сообщил Ульриху, что нашел определенные закономерности, хотя еще не может их толком понять. Раковые клетки, у которых развивается постоянная зависимость от активности какого-то гена, способны амплифицировать этот ген, то есть создавать в хромосоме его множественные копии. Этот феномен, напоминающий поведение наркомана, который подпитывает свою зависимость увеличением дозы, называется амплификацией онкогена. Сламон обнаружил, что *Her-2* многократно амплифицирован в тканях рака молочной железы, однако не всегда. На основании окрашивания тканей раки молочной железы можно было поделить на два типа — те, где происходит амплификация *Her-2* , и те, где ее не происходит, *Her-2*- положительные и *Her-2* -отрицательные.

Озадаченный таким разделением, Сламон поручил своему ассистенту проверить, отличалось ли поведение *Her-2*- положительных опухолей от *Her-2* -отрицательных. Поиски принесли еще одну удивительную закономерность: опухоли молочной железы с амплификацией гена Ульриха, как правило, оказывались более агрессивными, метастазирующими и смертоносными. То есть амплификация *Her-2* свидетельствовала о гораздо худшем прогнозе.

Данные Сламона запустили цепную реакцию в лаборатории Ульриха в «Генинтехе». Связь между *Her-2* и определенной разновидностью рака — агрессивного рака молочной железы — подталкивала к проведению важного эксперимента. Что произойдет, если каким-то образом заглушить активность *Her-2* ? Неужели рак «зависим» от амплификации этого гена? А если да, то удастся ли, заглушив при помощи связывающего *Her-2* препарата сигнал зависимости, остановить рост раковых клеток? Ульрих кружил вокруг той самой идеи «эксперимента на полдня», о котором напрочь забыли Вайнберг и Падхи.

Ульрих знал, где искать препарат, отключающий действие *Her-2.* К середине 1980-х годов компания «Генинтех» превратилась в полное подобие университета — со своими научными отделами, конференциями, лекциями, подгруппами и даже с ухоженными газонами, где исследователи в драных джинсах перебрасывались тарелками-фрисби. Однажды Ульрих заглянул в иммунологическое подразделение компании, специализирующееся на производстве иммунологических препаратов, и поинтересовался, нельзя ли создать препарат, который бы связывался с белком *Her-2* и по возможности инактивировал бы его.

Таким препаратом должно было стать особое соединение — антитело. Антитела — это сложные белки, обладающие способностью специфично связываться со своими мишенями. Они вырабатываются иммунной системой организма для связи со специфическими мишенями на бактериях и вирусах и последующего их уничтожения — этакая природная «волшебная пуля». В середине 1970-х годов два иммунолога из Кембриджского университета, Сезар Мильштейн и Георг Кёлер, изобрели способ производить огромные количества антител при помощи гибридной иммунной клетки, физически слитой с раковой клеткой: иммунная клетка секретирует антитела, а раковая клетка, специалист по бесконтрольному росту, ставит дело на поток. В этом открытии мгновенно усмотрели потенциальную возможность лечить рак. Однако для того, чтобы использовать антитела в

лечебных целях, исследователям надо было определить мишени, характерные именно для раковых клеток, а это оказалось крайне нелегким делом. И вот теперь Ульрих верил, что ему это наконец удалось. Похоже, что *Her-2,* амплифицированный в некоторых опухолях молочной железы, но практически незаметный в нормальных тканях, и был мишенью, которой так не хватало Кёлеру.

Тем временем Сламон в Калифорнийском университете провел еще один важнейший эксперимент с раковыми клетками, экспрессирующими *Her-2.* Он пересадил их мышам, чем вызвал образование рыхлых метастазирующих опухолей, воспроизводящих агрессивное заболевание у людей. В 1988 году иммунологи «Генинтеха» успешно создали мышиные антитела, связывающие и инактивирующие белок *Her-2.* Ульрих послал Сламону первые ампулы с антителами, и Сламон приступил к серии ключевых экспериментов. Когда он обработал этими антителами культуру растущих в чашке Петри клеток рака молочной железы с гиперактивностью *Her-2,* клетки перестали делиться, а потом умерли. Сламон ввел эти антитела живым мышам с опухолями — и опухоли исчезли. Это был тот самый идеальный результат, на который надеялись Сламон и Ульрих: ингибиция *Her-2* сработала на животной модели.

Теперь у Сламона и Ульриха были все три необходимых компонента для узкоспецифической, целевой терапии: онкоген, рак, специфически активирующий этот онкоген, и лекарство, специфически действующее на продукт этого онкогена. Оба исследователя ждали, что «Генинтех» ухватится за возможность производить новое лекарство, убирающее сигнал гиперактивного онкогена, но Ульрих, зарывшись в своей лаборатории, не следил за направлением развития деятельности компании. Как выяснилось, «Генинтех» больше не интересовали проблемы рака. В 1980-е годы, пока Ульрих и Сламон охотились за специфичной мишенью раковых клеток, несколько фармацевтических компаний попытались создать лекарства от рака на основании весьма ограниченных сведений о механизмах роста раковых клеток. Вполне предсказуемо, что полученные ими препараты действовали неизбирательно, обладали равной токсичностью как для раковых, так и для нормальных клеток — и предсказуемо провалились на клинических испытаниях.

Подход Ульриха и Сламона — онкоген и антитела к продукту этого онкогена — был несравненно более сложным и специфичным, но руководство «Генинтеха» опасалось, что вложение средств в очередное провальное лекарство подкосит финансовое положение компании. В «Генинтехе» выработалась своего рода «аллергия на рак», и, отрезвленная примером конкурентов, компания перестала финансировать бóльшую часть своих проектов по раковым заболеваниям.

Это решение привело к глубокому расколу в компании. Небольшая группа ученых пылко поддерживала программы онкологических исследований, но руководство «Генинтеха» предпочитало сосредоточиться на более простых и выгодных лекарствах. *Her-2* угодил под перекрестный огонь. Измотанный и отвергнутый Ульрих уволился из компании и поступил на работу в немецкую академическую лабораторию, где изучал онкологическую генетику, не боясь давления со стороны фармацевтических компаний.

Оставшись один, Сламон изо всех сил старался поддерживать в «Генинтехе» работы с *Her-2* , хотя сам формально не имел к компании никакого отношения. «Кроме него, никому и дела не было», — вспоминал Джон Курд, медицинский директор «Генинтеха». Сламон стал отверженным в компании — надоедливым оводом, постоянно прилетавшим из Лос-Анджелеса в тщетных попытках заинтересовать хоть кого-нибудь мышиными антителами. Большинство ученых давно утратили интерес к этому проекту. Верность Сламону сохранила лишь небольшая группа исследователей, ностальгирующих по первопроходческим дням компании, когда за проблемы брались именно потому, что они казались неосуществимыми. Сотрудники «Генинтеха» Дэвид Ботштейн, генетик, в свое время окончивший Массачусетский технологический институт, и молекулярный биолог Арт Левинсон по-прежнему поддерживали проект *Her-2.* Левинсон пришел в «Генинтех» из лаборатории Майкла Бишопа в Калифорнийском университете, где изучал способность *src*

к фосфориляции. Онкогены были вшиты у него в душу. Пустив в ход все свои связи, ресурсы и силы, Сламон и Левинсон добились у руководства поддержки проекта *Her-2*.

Получив скромное финансирование, проект начал работать, не привлекая внимания «Генинтеха». В 1989 году Майкл Шепард, иммунолог компании, усовершенствовал процесс получения и очистки антител к белку *Her-2*. Однако Сламон понимал — от мышиных антител еще далеко до человеческого лекарства. Мышиные антитела, чужеродные для человеческого организма белки, спровоцируют мощный иммунный ответ в организме человека, так что лекарства из них не выйдет. Чтобы предотвратить такую иммунную реакцию, антитела следовало преобразовать в белок, более сходный с обычными человеческими антителами. Этот процесс, выразительно называемый очеловечиванием антител, представляет собой столь же тонкое и деликатное искусство, что и перевод романа на иностранный язык. В нем важно не только содержание, но и неуловимая суть антитела — его форма. В «Генинтехе» этим искусством занимался Поль Картер, тихий двадцатидевятилетний англичанин, выучившийся очеловечиванию в Кембридже у Сезара Мильштейна, который первым получил антитела, слив раковую клетку с иммунной. Под руководством Сламона и Шепарда Картер взялся за мышиные антитела и летом 1990 года с гордостью предъявил полностью очеловеченные антитела к *Her-2,* готовые к клиническим испытаниям. Эти антитела, став потенциальным лекарством, вскоре получили новое название герцептин[43].

Рождение нового лекарства казалось настолько трудным, болезненным и медленным, что за хитросплетениями его истории легко позабыть, как много значила эта победа. Сламон выявил амплификацию гена *Her-2* в 1987 году, Картер и Шепард получили очеловеченные антитела в 1990 году. Всего за три года они прошли путь от поиска перспективного заболевания к фармакологическим исследованиям и успешному созданию лекарства — скорость, беспрецедентная в истории рака.

Летом 1990 года Барбара Брэдфилд, сорокавосьмилетняя жительница калифорнийского городка Бербанк, обнаружила уплотнение в груди и вздутие под мышкой. Биопсия подтвердила то, что Барбара и сама заподозрила: рак молочной железы, распространившийся на лимфатические узлы. Барбаре сделали двустороннюю мастэктомию, за которой последовал курс химиотерапии, растянувшийся почти на семь месяцев. «Когда я все это закончила, — вспоминала она, — у меня было ощущение, что я пересекла реку трагедии».

Однако впереди ее ждали новые опасные переправы. Зимой 1991 года погибла ее двадцатитрехлетняя беременная дочь, а через несколько месяцев после этого, смиренно сидя в классе по изучению Библии, Барбара рассеянно провела пальцами по шее и нащупала над ключицей новую шишку размером с виноградину. Рак молочной железы вернулся, дав новые метастазы — предвестием почти неминуемой смерти.

Онколог, лечивший Брэдфилд в Бербанке, предложил ей очередной курс химиотерапии, но она отказалась, записалась на альтернативную программу траволечения, купила соковыжималку для овощей и собралась ехать в Мексику. Ее онколог попросил разрешения направить образцы ее ткани в лабораторию Сламона для консультации, и Барбара неохотно согласилась, понимая, что никакой доктор, проводящий непонятные тесты, ей ничем не поможет.

Летом 1991 года Сламон неожиданно позвонил Барбаре домой и, представившись исследователем, проводившим анализ ее биопсии, рассказал о *Her-2*. «Тон у него изменился», — рассказывала она. Сламон сообщил, что никогда еще не видел такого высокого уровня амплификации *Her-2* , как у нее. Он начинает клинические испытания антител, связывающих белок, продуцируемый этим геном, и она стала бы идеальной кандидатурой для проверки нового лекарства. Брэдфилд отказалась. «Я была в конце своего

---

[43] Лекарство известно также как трастузумаб. Окончание «-аб» указывает на то, что это антитела.

пути, — рассказывала она, — и смирилась с тем, что казалось неизбежным». Сламон некоторое время пытался переубедить ее, но Барбара оставалась непреклонна. Он поблагодарил ее и распрощался.

На следующий день он позвонил снова, извиняясь за навязчивость, и объяснил, что решение Барбары не давало ему покоя всю ночь. Ему никогда прежде не встречался такой вариант амплификации *Her-2,* опухоль Брэдфилд просто раздувалась от *Her-2,* была невероятно накачана онкогеном. Сламон снова просил Барбару принять участие в испытаниях.

«Те, кому удалось уцелеть, оглядываются назад в поисках знамений, пропущенных ими посланий судьбы», — писала Джоан Дидион. Для Барбары второй звонок Сламона стал посланием, которое нельзя пропускать. Что-то в этой беседе пробило стену, которой Брэдфилд отгородилась от мира. Теплым августовским утром 1992 года она посетила Сламона в клинике при Калифорнийском университете. Он встретил ее в вестибюле и провел в свой кабинет, где под микроскопом продемонстрировал выделенный из ее опухоли препарат с темными кольцами окрашенных на *Her-2* клеток. Потом он нарисовал на доске шаг за шагом все детали эпического научного путешествия: обнаружение гена *neu,* вторичное его открытие лабораторией Ульриха, борьба за разрешение на производство лекарства — и вот, наконец, антитела, мастерски полученные Шепардом и Картером. Брэдфилд обдумала эту цепочку, растянувшуюся от онкогена к лекарству, и согласилась принять участие в испытаниях Сламона.

Решение оказалось на диво удачным. За четыре месяца от телефонного звонка Сламона до первой капельницы с герцептином опухоль Барбары разрослась, образовав в легких шестнадцать новых очагов.

В проводимых Сламоном испытаниях 1992 года, помимо Брэдфилд, участвовало еще пятнадцать пациенток (впоследствии число их выросло до тридцати семи). Лекарство давалось на протяжении девяти недель в сочетании с цисплатином, стандартным препаратом химиотерапии, убивающим раковые клетки. Оба лекарства вводились внутривенно. Для удобства Сламон запланировал проводить процедуры всем пациенткам в один и тот же день и в одном и том же помещении. Эффект получился в высшей степени театральный — точно на сцене, занятой труппой взволнованных актрис. Одни женщины стремились любой ценой попасть на испытания, уговаривая Сламона через друзей и родственников, других, таких как Брэдфилд, насилу уговорил он сам. «Все мы знали, что ведем жизнь взаймы, — рассказывала потом Барбара, — и потому ощущали и переживали все вдвое ярче обычного». Китаянка лет пятидесяти протаскивала с собой заначки лечебных трав и солей, которые, по ее словам, только и поддерживали ее в живых. Она согласилась испробовать новое средство, герцептин, только с условием, что ей позволят вместе с ним принимать и старинные средства. Хрупкая худенькая женщина лет тридцати, у которой случился рецидив рака после трансплантации костного мозга, сидела в уголке, всем своим существом источая мрачную решимость. Одни относились к болезни уважительно, другие так вымотались, что им было уже все равно. Почтенная мать семейства из Бостона постоянно отпускала соленые шуточки о своем раке. Череда капельниц и анализов растягивалась на целый день, отнимая последние силы. Поздно вечером процедуры завершались, и пациентки расходились. Барбара возвращалась домой и молилась. Одна из ее сестер по несчастью утешалась мартини.

Шишка на шее у Барбары — единственная опухоль во всей группе, которую можно было увидеть, потрогать и излечить, — стала компасом испытаний. На утро первой капельницы с антителами к *Her-2* все женщины по очереди подошли потрогать шишку, одна за другой проводя пальцами по ключице Барбары. Этот глубоко интимный ритуал повторялся каждую неделю. Через две недели после начала испытаний наступили разительные перемены. Опухоль стала мягче и слегка уменьшилась в размере. «Мы начали верить, что что-то происходит, — вспоминала Брэдфилд. — Внезапно до нас дошло, как же нам повезло».

Не все оказались столь удачливы, как она. Молодая женщина с рецидивом, измученная

и одуревшая от тошноты, в какой-то вечер не нашла сил заботиться о поддержании необходимого уровня жидкости. Ее рвало всю ночь, а под утро она уснула, от усталости позабыв, что ей надо как можно больше пить. У нее отказали почки, и на следующей неделе она умерла.

Поразительный ответ Барбары на лечение и дальше шел такими же темпами. Через два месяца после начала испытаний ей сделали повторную томограмму, и выяснилось: опухоль на шее пропала почти бесследно, а образования в груди уменьшились как в числе, так и в объеме. Ответ на лечение у остальных тринадцати пациенток был не столь очевиден. Через три месяца, в середине срока испытаний, когда Сламон вместе с представителями «Генинтеха» и внешними экспертами по проведению испытаний пересматривал результаты, им пришлось принять нелегкое решение. У некоторых женщин опухоли остались прежнего размера — не уменьшились, но и не выросли: могло ли это считаться положительным ответом? Другие пациентки с метастазами говорили, что у них стали слабее боли в костях — но ведь боль нельзя оценить объективно. После долгих и ожесточенных споров координаторы испытаний настояли на том, чтобы снять с программы семь женщин, поскольку их результаты не поддавались количественному анализу. Еще одна женщина сама перестала приходить за лекарством. Только пять человек из первоначальной группы, включая саму Брэдфилд, дошли до конца шестимесячного курса. Остальные, разочарованные и ожесточенные, вернулись к своим прежним онкологам. Их мечты о чудесном лекарстве вновь потерпели крах.

Барбара Брэдфилд закончила восемнадцатинедельный цикл лечения в 1993 году и жива по сей день. Седовласая женщина с ясными серыми глазами, она живет в маленьком городке под Сиэтлом, гуляет по окрестным лесам и ведет дискуссионную группу при церкви. Она живо вспоминает лос-анджелесскую клинику — полутемную комнатку, в которой медсестры отмеряли лекарства, странно-интимное прикосновение других пациенток к узелку у нее на шее. И разумеется, Сламона. «Дэннис — мой герой, — сказала она. — Во время его первого звонка я отказалась, но с тех пор больше не отказывала ему ни в чем». Я разговаривал с ней по телефону, и казалось — в трубке потрескивает не статическое электричество, а напор ее жизненной силы. Она забросала меня множеством вопросов о моих исследованиях. Под конец я поблагодарил ее за уделенное мне время, но она сама извинилась за то, что отвлекает меня от работы.

«Ступайте, ступайте! — со смехом сказала она. — Столько людей ждет ваших открытий!»

Лекарства, тела и доказательство

> *У умирающих нет ни времени, ни энергии. Мы не можем каждый раз придерживаться схемы — одна женщина, одно лекарство, одна компания.*
>
> **Грасия Баффлебен**

> *Казалось, мы вступаем в дивный новый мир точно нацеленных, менее токсичных и более эффективных комбинированных терапий.*
>
> **Рассылка Общества по борьбе с раком молочной железы, 2004 г.**

К лету 1993 года новости о первой фазе испытаний Сламона лесным пожаром раскатились среди пациенток с раком молочной железы, просочившись по официальным и неофициальным каналам. В приемных, процедурных и кабинетах онкологов пациентки общались между собой, описывая нерегулярные, зато небывалые результаты и ремиссии. Новостные рассылки групп поддержки подогревали лихорадку надежд и упований, разгоревшуюся вокруг герцептина. Эта пороховая бочка, набитая ожиданиями, неминуемо должна была взлететь на воздух.

Вся проблема состояла в «благотворительном применении». *Her-2* -позитивный рак молочной железы — один из самых быстро прогрессирующих вариантов заболевания, и пациентки готовы были испробовать все, что сулило хоть какую-то выгоду. Активисты движения поддержки женщин, страдающих от рака молочной железы, осаждали двери «Генинтеха» с требованиями наладить выпуск лекарства для женщин с *Her-2* -позитивным типом рака, которым не помогли другие методы лечения, утверждая, что больные не могут ждать, пока лекарство пройдет бесконечные тестирования и проверки, — потенциально спасительное средство необходимо немедленно. «Настоящий успех происходит лишь тогда, когда эти современные лекарства попадают в тела живых пациентов», — заявил один писатель в 1995 году.

Впрочем, для «Генинтеха» подлинным мерилом успеха были совсем иные факторы. Герцептин не получил одобрения Управления по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов; эта молекула еще не вышла из пеленок. Компании требовались образцово проведенные испытания — не просто влияние новых лекарств на пациентов, а тщательно отслеживаемое действие тщательно отслеживаемых лекарств в тщательно отслеживаемых телах во время тщательно отслеживаемых испытаний. Руководство компании настаивало, чтобы и следующая фаза испытаний герцептина, начатая в 1993 году, проводилась в столь же скромных масштабах. Число женщин, принятых в программу, свели к абсолютному минимуму: двадцать семь пациенток в центре Слоана-Кеттеринга, шестнадцать в Калифорнийском университете Сан-Франциско, тридцать девять в Лос-Анджелесе — крохотная выборка, результаты которой в «Генинтехе» собирались прослеживать со всем тщанием и на протяжении долгого времени. «Мы не обеспечиваем… участия в программе из сострадания или благотворительности», — резко заявил Курд журналистам. Большинство врачей, участвующих в испытаниях первой фазы, с ним согласились. «Если делать исключения и отклоняться от протокола, — сказал Дебу Трипати, один из руководителей испытаний в Сан-Франциско, — то мы получим массу пациентов, результаты которых совершенно не помогают понять, работает лекарство на самом деле или нет, что задерживает препарат на пути к общему доступу».

За пределами уединенных лабораторий «Генинтеха» разразилась настоящая буря. Сан-Франциско не остался в стороне от противоречия между благотворительным применением и тщательным исследованием. В конце 1980-х годов, когда в городе бушевала эпидемия СПИДа, а в знаменитое отделение 5B поступали десятки пациентов, гомосексуалисты объединились в группы поддержки по образцу движения «Действуй!» и требовали скорейшего доступа к лекарствам, в том числе и путем программ благотворительного применения. Активисты движения за права женщин, больных раком молочной железы, видели в прежних битвах отзвуки своей нынешней борьбы. «Почему умирающие женщины должны так отчаянно сражаться ради доступа к экспериментальному лекарству, которое может их спасти? — гласила одна из новостных рассылок. — Активисты движения за права больных СПИДом вот уже много лет договариваются с фармацевтическими компаниями и Управлением по контролю качества лекарств о том, чтобы получать новые лекарства от ВИЧ, находящиеся в стадии клинических испытаний. Женщины с метастазирующим раком молочной железы, которым не помогли стандартные методы лечения, должны знать о программах благотворительного применения экспериментальных лекарств и иметь к этим программам доступ».

Или, как выразился еще один автор: «Научная неопределенность — не оправдание для бездействия… Мы не можем ждать доказательств!»

Одной из тех, кто не может ждать доказательств, была Марти Нельсон — открытая и общительная брюнетка, врач-гинеколог из Калифорнии. Она обнаружила злокачественное образование у себя в груди в 1987 году, когда ей исполнилось тридцать три года. Ей сделали мастэктомию, потом она прошла множественные курсы химиотерапии и наконец вернулась к своим пациентам в Сан-Франциско. Опухоль исчезла. Шрамы зарубцевались. Нельсон

думала, что выздоровела.

В 1993 году, через шесть лет после первой операции, Нельсон заметила, что шрам на груди начал отвердевать. Изначально она не придала этому значения, однако затвердевшая полоска ткани означала возвращение рака молочной железы, коварно прокравшегося вдоль рубцов и расцветшего маленькими образованиями в груди. Нельсон, одержимо отслеживавшая медицинскую литературу о раке молочной железы, слышала о *Her-2*. Прозорливо рассудив, что ее опухоль может оказаться *Her-2*- положительной, она попыталась отдать образец своей опухолевой ткани на анализ.

Однако вскоре Нельсон обнаружила, что обитает в кошмаре Кафки. Ее страховая компания утверждала: поскольку герцептин является экспериментальным средством, тестировать опухоль Нельсон на активность *Her-2* не имеет смысла. «Генинтех» стоял на том, что без подтверждения статуса *Her-2* никакого герцептина Марти не получит.

Летом 1993 года, когда рак Нельсон прогрессировал со дня на день, рассылая метастазы в легкие и костный мозг, борьба приняла политический оборот. Нельсон связалась с местной организацией в поддержку жертв рака молочной железы, прося помочь ей передать образцы опухоли на анализ и получить герцептин в рамках программы благотворительного применения. Действуя через сеть активистов, организация поддержки попросила несколько лабораторий в Сан-Франциско и окрестностях проверить опухоль Нельсон на активность *Her-2*. В октябре 1994 года это сделали при Университете Сан-Франциско. Результат оказался крайне положительным: Нельсон была идеальной кандидатурой на лечение герцептином. К сожалению, новость пришла слишком поздно. Через девять дней, все еще дожидаясь одобрения «Генинтеха» на выдачу герцептина, Марти Нельсон впала в кому и умерла. Ей был сорок один год.

* * *

Для активистов движения за права больных раком молочной железы смерть Нельсон стала переломным событием. Отчаявшиеся активистки 5 декабря 1994 года в ярости ворвались на кампус «Генинтеха» и устроили там «похоронную процессию» из пятнадцати машин, размахивая плакатами, на которых была изображена Нельсон после химиотерапии, с замотанной тюрбаном головой, незадолго до смерти. Активистки шумели, гудели автомобильными сиренами, разъезжали по аккуратным газонам кампуса. Одна из наиболее выдающихся активисток движения, Грасия Баффлебен, медсестра, сама больная раком молочной железы, припарковала машину перед одним из главных зданий и приковала себя к рулю. Из какой-то лаборатории выскочил разъяренный исследователь. «Я ученый! — завопил он. — Я работаю над лекарством от СПИДа. Зачем вы сюда пришли? Вы слишком шумите!» Этот эпизод воплотил в себе зияющую пропасть между учеными и больными.

Похороны Марти Нельсон заставили компанию «Генинтех» осознать новую реальность. Ярость общественности, нарастая и нарастая, грозила обернуться катастрофой для компании. Не в силах унять активистов, компания была вынуждена присоединиться к ним. Даже Курд ворчливо признал, что это «крепкая организация и действует в правильном направлении».

Таким образом, в 1995 году делегация ученых и руководителей «Генинтеха» вылетела в Вашингтон на встречу с Фрэнсис Виско, председателем Национальной коалиции по борьбе с раком молочной железы, надеясь использовать коалицию в качестве посредника между компанией и группой местных активистов Сан-Франциско. Прагматичная, обаятельная и предприимчивая Виско почти десять лет провела на бурной политической арене проблем, связанных с раком молочной железы. Ей, юристу по образованию, было что предложить «Генинтеху», но на одном непременном условии: компания обеспечит программу широкого доступа к герцептину. Эта программа должна была позволять онкологам лечить пациенток герцептином помимо клинических испытаний. Взамен Национальная коалиция брала на себя роль посредника между «Генинтехом» и ожесточенным сообществом враждебно

настроенных местных больных. Виско предложила свою кандидатуру в комитет по третьей фазе испытаний лекарства и помощь в наборе пациенток через обширную сеть активистов коалиции. Руководители компании «Генинтех» наконец-то уяснили, что следует проводить испытания не на больных, а вместе с больными. Со временем компания перевела программу благотворительного применения герцептина в режим лотереи: женщины подавали заявки на участие в этой лотерее и выигрывали право на лечение, тем самым избавляя «Генинтех» от этических сложностей, связанных с принятием решений.

Сложился весьма непростой треугольник действующих сил — академические исследователи, фармацевтическая промышленность и защитники прав пациентов, — объединенных вокруг одной и той же смертельной болезни. Следующая фаза испытаний включала в себя крупномасштабное рандомизированное исследование на тысячах женщин с метастазирующим *Her-2-* положительным раком — сравнение действия герцептина и плацебо. Используя огромнейшую сеть подписчиков Национальной коалиции, Виско разослала письма пациенткам по всей стране. Кей Дикерсин, член коалиции, эпидемиолог, вступила в комитет по мониторингу данных испытания, подчеркивая тем самым новое сотрудничество «Генинтеха» и Национальной коалиции — академической медицины и борцами за права больных. Руководила испытаниями звездная команда онкологов: Ларри Нортон из центра Слоана-Кеттеринга, Карен Энтман из Колумбийского университета, Дэниел Хейз из Гарварда и, разумеется, Сламон из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе.

В 1995 году при содействии этих сил компания «Генинтех» начала проведение трех независимых друг от друга испытаний третьей фазы для проверки действия герцептина. Самым важным из них стало рандомизированное испытание с кодом 648, в котором сравнивалась эффективность лечения пациенток, у которых был недавно диагностирован метастазирующий рак молочной железы, при помощи стандартной химиотерапии или при помощи химиотерапии в сочетании с герцептином. Испытание проводилось в ста пятидесяти онкологических центрах по всему миру, в нем приняли участие четыреста шестьдесят девять женщин, а обошлось оно компании в пятнадцать миллионов долларов.

В мае 1998 года восемнадцать тысяч онкологов съехались в Лос-Анджелес принять участие в тридцать четвертой встрече Американского общества клинической онкологии, на котором компания «Генинтех» собиралась обнародовать результаты испытаний герцептина, в том числе и испытания 648. В воскресенье 17 мая, на третий день встречи, взволнованная многотысячная публика набилась в душный центральный конференц-зал центра, где проводилась специальная сессия, посвященная роли гена *Her-2/neu* при раке молочной железы. Доклад Сламона стоял в программе последним. Он поднялся на трибуну сгустком нервной энергии, характерным жестом подергивая усы.

Презентации результатов клинических испытаний на подобных конференциях обычно проходят чинно, под мелькание сине-белых слайдов, иллюстрирующих основной смысл доклада при помощи кривых выживаемости и статистического анализа. Однако Сламон, наслаждаясь моментом, начал не с чисел и статистических данных, а с полученных одним из его студентов в 1987 году сорока девяти размытых полосок на геле. Онкологи перестали лихорадочно строчить ручками по бумаге. Репортеры сощурились, разглядывая полоски.

Сламон напомнил аудитории, что этот гель идентифицировал ген, известный только как изолированный, амплифицированный сигнал у некоторой части больных раком молочной железы. Наука о нем ничего не знала — ни истории, ни функции, ни механизма. Этим полоскам на геле Сламон посвятил самые значительные годы своей научной карьеры. К нему присоединились и другие: Ульрих, Шепард, Картер, Ботштейн, Левинсон, Виско, борцы за права больных, главы фармацевтической промышленности, врачи-клиницисты и компания «Генинтех». Результаты, объявленные в этот вечер, стали плодами многолетнего исследования. Затем Сламон напомнил всем собравшимся о причудливой и негладкой истории нового лекарства.

Перед тем как объявить результаты испытаний, Сламон выдержал театральную паузу. В ключевом испытании 648 стандартную химиотерапию (либо адриамицин с цитоксаном, либо таксол) получали четыреста шестьдесят девять женщин. Они были случайным образом разделены на две группы: первой группе, помимо стандартных лекарств, вводился еще и герцептин, а второй — плацебо. Группа, получавшая герцептин, продемонстрировала явственно лучшие показатели по всем возможным поддающимся исчислению параметрам. Уровень ответа на стандартную химиотерапию взлетел на сто пятьдесят процентов. Уменьшение опухолей наблюдалось у половины женщин, принимавших герцептин, и только у трети женщин, получавших стандартное лечение. Развитие болезни задерживалось на срок от четырех до семи месяцев. У пациенток, опухоли которых оказались устойчивыми к стандартной схеме «адриамицин плюс цитоксан», преимущества герцептина проявлялись еще явственнее: сочетание герцептина и таксола увеличивало уровень ответа на лечение почти на пятьдесят процентов, совершенно неслыханный результат для клинических испытаний последнего времени. Уровень выживаемости подчинялся все тем же закономерностям. Женщины, получавшие лечение герцептином, жили на четыре-пять месяцев дольше, чем пациентки контрольной группы.

Иные из этих достижений сами по себе могут показаться незначительными — продление жизни всего на четыре месяца. Но ведь женщины, допущенные к испытанию, находились на последних стадиях метастазирующего рака, не поддавшегося тяжкому лечению стандартными методами и устойчивого к лекарствам. Все пациентки были больны самыми худшими, самыми агрессивными формами рака молочной железы. Это типичная схема: в клинической онкологии испытания чаще всего начинаются с самых тяжелых и не поддающихся лечению случаев, когда даже небольшое преимущество в результате оправдывает риск. Подлинная величина эффективности герцептина должна была выражаться в лечении первичных пациенток — женщин с диагностированными ранними стадиями рака молочной железы, никогда прежде не проходивших никакого лечения.

В 2003 году стартовали два огромных многонациональных испытания с целью проверить эффективность герцептина на нелеченых больных с ранними стадиями болезни. В одном из этих исследований герцептин увеличивал четырехлетнюю выживаемость больных на восемнадцать процентов по сравнению с плацебо. Второе исследование, хотя его и приостановили, продемонстрировало столь же масштабный эффект. В целом же по итогам этих испытаний было показано, что общая выживаемость женщин, проходивших лечение герцептином, выросла на тридцать три процента — беспрецедентная величина в истории химиотерапии *Her-2-* положительного рака. «Результаты, — писал один онколог, — просто ошеломляют… они носят не эволюционный, а революционный характер. Рациональное развитие молекулярной целевой терапии подсказывает направление к дальнейшему улучшению результатов в лечении рака молочной железы. Несомненно, будут найдены новые мишени и новые агенты».

* * *

Вечером 17 мая 1998 года, после того как Сламон объявил потрясенной аудитории результаты испытания 648, компания «Генинтех» устроила грандиозный прием в «Голливуд-террас», лос-анджелесском ресторане под открытым небом. Вина лились рекой, беседы текли легко и непринужденно. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств рассмотрело данные трех испытаний герцептина, включая исследование Сламона, и теперь было готово в кратчайшие сроки одобрить препарат. Это была горькая посмертная победа Марти Нельсон: лекарство, которое могло бы спасти ей жизнь, стало доступно всем больным, а не придерживалось для клинических испытаний или благотворительного применения.

«Компания, — писал журналист Роберт Базелл, — пригласила всех исследователей, равно как большинство участников группы, работавшей с *Her-2* в „Генинтехе“. Пришли и

борцы за права больных: Мэрилин Макгрегор и Боб Ирвин (муж Марти Нельсон) из Сан-Франциско и Фрэнсис Виско из Национальной коалиции по борьбе с раком молочной железы».

Вечер был ясен и красив. «Теплое мерцание закатного солнца над долиной Сан-Фернандо задало тон празднику. Все собравшиеся отмечали небывалый успех. Будет спасено немало женщин, будут сколочены немалые состояния».

И только одного человека не хватало на этом празднике — Дэнниса Сламона. Проведя вечер в обществе онкологов за планированием следующей фазы испытаний герцептина, он сел в свой старенький «ниссан» и уехал домой.

Миля за четыре минуты

Нетоксичные лечебные препараты по-прежнему не открыты, но не нежеланны.

Джеймс Ф. Холланд

И почему это, спрашивается, поступление новых чудо-лекарств плетется далеко позади, если биология стремительно движется вперед? Какая-то подозрительная асимметрия между молекулярной биологией и, скажем, лечением рака легких.

Льюис Томас. Жизни клетки, 1978 г.

Летом 1990 года, когда герцептин только вступал в первые испытания, еще одно лекарство, нацеленное на конкретный онкоген, начало долгое странствие к клиникам. Разработка именно этого лекарства — от рака к онкогену, от онкогена к целевой терапии — ярче любых других открытий знаменовала собой наступление новой эры в онкологии. Впрочем, для вступления в новую эру онкологам предстояло вернуться к старым наблюдениям — к своеобразной болезни, которую Джон Беннетт назвал «нагноением крови», Вирхов в 1847 году окрестил *weißes Blut,* а более поздние исследователи — хронический миелоидный лейкоз, или ХМЛ.

Более столетия вирховское «белокровие» существовало на периферии онкологии, но в 1973 году неожиданно заняло в ней центральное место. Исследуя клетки хронического миелоидного лейкоза, Джанет Роули выявила уникальное хромосомное нарушение, общее для всех лейкемических клеток. Эта аномалия, так называемая филадельфийская хромосома, была результатом транслокации, при которой «голова» двадцать второй хромосомы и «хвост» девятой хромосомы сливались, образуя новый ген. Работа Роули наводила на предположение, что клетки ХМЛ обладают явственной и уникальной генетической аномалией — вероятно, первым известным науке человеческим онкогеном.

Наблюдения Роули положили начало долгой охоте за таинственным химерным геном, получаемым при слиянии двадцать второй и девятой хромосом. Природа этого гена выявлялась шаг за шагом на протяжении целого десятилетия. В 1982 году команда голландских исследователей в Амстердаме выделила ген из девятой хромосомы и назвала его *abl* [44]. В 1984 году, в сотрудничестве с американскими коллегами в Мэриленде эта же группа изолировала партнера *abl* из двадцать второй хромосомы — ген под названием *Bcr.* Онкоген, образующийся при слиянии этих двух генов в клетках ХМЛ, получил название *Bcr-abl.* В 1987 году лаборатория Дэвида Балтимора в Бостоне «сконструировала» мышей, содержащих в клетках крови активированный онкоген *Bcr-abl.* У таких животных развивалась смертельная, поражающая селезенку лейкемия, которую более века назад

---

[44] Сначала *abl* обнаружили у вирусов, а позднее — в клетках человека, точно так же как это было с *ras* и *src.* Ретровирус в очередной раз «похитил» человеческий ген рака и превратился в вирус, вызывающий рак.

Беннетт наблюдал у шотландского рабочего, а Вирхов — у поварихи. Эти данные доказывали, что *Bcr-abl* вызывает патологическое деление клеток ХМЛ.

Как и в случае любого другого онкогена, интерес исследователей обратился со структуры к функции, а именно — какие действия *Bcr-abl* вызывают лейкоз. Лаборатории Балтимора и Оуэна Витте исследовали функции аномального онкогена *Bcr-abl* и обнаружили, что, как и в случае *src,* продуцируемый им белок является киназой — белком, который прикрепляет фосфатную группу к другим белкам, тем самым запуская каскад клеточных сигналов. В нормальных клетках гены *Bcr* и *abl* существуют раздельно и жестко регулируются во время клеточного деления. В клетках же ХМЛ транслокация создает новую химеру — *Bcr-abl* , продуцирующую гиперактивную киназу. Эта киназа активирует сигнальный путь, заставляющий клетку непрестанно делиться.

В середине 1980-х годов, почти ничего не зная о достижениях молекулярных генетиков в изучении ХМЛ, группа химиков швейцарской фармацевтической компании «Сиба-Гейги» пыталась разработать лекарство, способное ингибировать киназы. Геном человека кодирует около пятисот различных киназ (из которых примерно девяносто относятся к тому же подклассу, что *src* и *Bcr-abl).* Каждая киназа присоединяет фосфатную группу к определенному набору клеточных белков. Таким образом, киназы действуют как молекулярный переключатель в клетках — включающий одни сигнальные пути и выключающий другие, что обеспечивает клетке координированный набор внутренних сигналов делиться, сжиматься, двигаться или умереть. Осознав ключевую роль киназ в физиологии клетки, базельская команда «Сиба-Гейги» надеялась открыть лекарство, которое бы могло избирательно активировать или блокировать киназы, тем самым манипулируя клеточными переключателями. Возглавлял группу Алекс Маттер, высокий, сдержанный и язвительный врач-биохимик. В 1986 году к Маттеру присоединился в этой охоте Ник Лайдон, английский биохимик из Лидса.

Химики-фармацевты нередко думают о молекулах в терминах внешностей и поверхностей. Они живут в мире топологии, воображение их касается молекул с тактильной сверхчувствительностью слепого. Если поверхность молекулы ровная, без четко выраженных особенностей, такой белок, как правило, «не поддается воздействию лекарств»: невыразительная, точно у профессионального игрока в покер, топология — плохая мишень для лекарственных препаратов. Но вот если поверхность белка испещрена глубокими расщелинами или карманами, из него может получиться отличная мишень для связывания с другой молекулой, а потому он потенциально «поддается воздействию лекарств».

На счастье, киназы обладают по крайней мере одним глубоким карманом. В 1976 году группа японских исследователей, ищущих яды в морских бактериях, случайно обнаружила вещество под названием стауроспорин — крупную молекулу в форме несимметричного мальтийского креста, связывающуюся с карманом большинства киназ. Стауроспорин ингибировал десятки киназ, и яд из него вышел превосходный, однако как лекарство он никуда не годился, потому что не делал различия между киназами — активными или неактивными, полезными или вредными.

Существование стауроспорина вдохновило Маттера. Если морские бактерии синтезируют вещество, неспецифично блокирующее киназы, то уж, верно, исследовательская группа сумеет сконструировать вещество, блокирующее в клетках лишь определенные киназы. В 1986 году Маттер и Лайдон нащупали путеводную нить. Испытав миллионы потенциальных молекул, они обнаружили молекулярный скелет, который, подобно стауроспорину, умещался в кармане киназы, тем самым блокируя ее. Впрочем, в отличие от стауроспорина обнаруженное соединение было достаточно простым. Маттер и Лайдон сконструировали десятки его вариаций в надежде, что какой-нибудь вариант обладает избирательным сродством к той или иной киназе. В чем-то их работа повторяла труд Пауля Эрлиха, который в 1890-е годы терпеливо повышал специфичность анилиновых производных, тем самым создав целую вселенную новых лекарств. История постоянно

повторяется, но химия, как знали Маттер и Лайдон, повторяется с особым упорством.

Это была мучительная, однообразная игра — химия методом проб и ошибок. Йорг Циммерманн, талантливый химик из группы Маттера, создавал тысячи вариантов материнской молекулы и передавал их клеточному биологу, Элизабет Бухдунгер. Она проверяла новые молекулы на клетках, отсеивая те, что оказывались нерастворимы или ядовиты, а затем приносила Циммерманну на переделку, тем самым запуская новую эстафету навстречу все более специфическим и менее токсичным соединениям. «Вот так вот слесарь подгоняет ключи к замку, — говорил Циммерманн. — Чуть-чуть меняет форму ключа и проверяет. Годится? Если нет, меняет снова».

К началу 1990-х годов методом этих постоянных подгонок и переделок получились десятки новых молекул, структурно похожих на изначально найденный Маттером ингибитор киназ. Проверив серию ингибиторов на различных клеточных киназах, Лайдон обнаружил, что они обладают специфичностью: например, одна молекула ингибировала *src,* не затрагивая при этом остальные киназы, а другая ингибировала *abl,* а *src* не трогала. Теперь Маттеру и Лайдону требовалось найти болезнь, к которой можно применить эту армию препаратов, — какую-нибудь разновидность рака, вызываемого заевшими гиперактивными киназами, которые можно было бы остановить при помощи специфического ингибитора киназ.

В конце 1980-х годов Ник Лайдон отправился в бостонский Онкологический институт Даны и Фарбера, чтобы выяснить там, способны ли синтезированные в Базеле ингибиторы киназ останавливать деление клеток какой-нибудь разновидности рака. Там он познакомился с Брайаном Друкером, молодым сотрудником института, недавно закончившим онкологическую практику и собиравшимся основать независимую лабораторию в Бостоне. Особенно интересовал Друкера хронический миелоидный лейкоз — рак, управляемый киназой *Bcr-abl.*

Друкер был наслышан о коллекции киназо-специфичных ингибиторов Лайдона. Ему не понадобилось много времени на то, чтобы перейти к следующему логическому звену. «Меня со студенчества притягивала онкология, поскольку я читал исходные труды Фарбера об аметоптерине, и они оказали на меня огромное влияние, — вспоминал он. — Поколение Фарбера пыталось нацелиться на раковую клетку эмпирическим путем, но потерпело неудачу, поскольку в те дни не было достигнуто понимания механизмов рака. Идеи Фарбера были правильны, просто время неподходящее».

У самого Друкера правильные идеи возникли в подходящее время. Снова, как и в случае Сламона и Ульриха, две половинки головоломки сложились воедино. У Друкера была группа пациентов с опухолью, вызванной специфической гиперактивной киназой. Лайдон и Маттер синтезировали целую коллекцию ингибиторов киназ, что хранилась в морозилках лаборатории «Сиба-Гейги» в Базеле. И где-то среди них, надеялся Друкер, спрятано лекарство его мечты — химический ингибитор киназы, обладающий специфичным сродством к *Bcr-abl.* Друкер предложил многообещающее сотрудничество между «Сиба-Гейги» и Онкологическим институтом Даны и Фарбера с целью испытания киназ на живых пациентах. Однако соглашения не вышло: группы юристов в Базеле и Бостоне так и не сумели договориться. Лекарства способны избирательно связывать киназы, а вот ученые и юристы не всегда ладят между собой, чтобы донести эти лекарства до пациентов. Породив длинный шлейф служебных записок, проект почил тихой и бесславной смертью.

Однако Друкер не сдавался. В 1993 году он уехал из Бостона и основал лабораторию при Орегонском университете здравоохранения и науки в Портленде. Освободившись наконец от учреждения, заморозившего его сотрудничество, он немедленно позвонил Лайдону, желая восстановить былые связи. Лайдон сказал ему, что в «Сиба-Гейги» тем временем создана еще большая коллекция ингибиторов, среди которых выявлена молекула, обладающая высокоспецифичным сродством к *Bcr-abl.* Молекула получила название CGP57148. Многому научившись в Бостоне, Друкер с самым небрежным видом отправился в

юридический отдел Орегонского университета и, не упоминая потенциальной значимости швейцарских препаратов, убедил юристов подписать нужные бумаги. «Все посмеивались надо мной, — вспоминает он. — Никто не верил, что лекарство сработает». Через две недели он получил из Базеля посылку с набором ингибиторов киназ.

Тем временем клинический мир ХМЛ постигало разочарование за разочарованием. В октябре 1992 года, за несколько месяцев до того, как CGP57148 пересекла Атлантику, чтобы попасть из базельской лаборатории Лайдона в руки Друкера в Орегоне, в итальянский город Болонья на интернациональную конференцию по ХМЛ съехались эксперты по лейкемии. Великолепное место проведения конференции пробуждало множество ассоциаций — Везалий некогда читал здесь лекции и преподавал в величавых амфитеатрах, развенчивая теорию Галена о происхождении рака. Однако новости на конференции звучали невеселые. В 1993 году основным методом лечения ХМЛ была аллогенная трансплантация костного мозга, схема, впервые разработанная в 1960-е годы в Сиэтле Доннеллом Томасом. Аллотрансплантация, при которой пациенту пересаживается чужой костный мозг, способна повысить выживаемость больных ХМЛ, однако полученные преимущества зачастую были так малы, что для точной их оценки требовались полномасштабные испытания. Даже трансплантологи, приехавшие в Болонью, мрачно признавали, что польза от методики невелика. «Без пересадки костного мозга избавиться от лейкемии невозможно, — заканчивалось одно исследование, — однако положительный эффект пересадки на общей выживаемости заметен лишь у подгруппы пациентов… чтобы оценить его, требуется много сотен случаев и не одно десятилетие».

Подобно большинству специалистов по лейкозам, Друкер досконально знал эту мрачную статистику. «Все покровительственно твердили мне — рак, мол, очень сложен. Как будто я с этим спорил!» Набирающая силу догма гласила, что ХМЛ от природы устойчив к воздействию химиотерапии. Лейкемия и начиналась с единственной мутации по гену *BCR-abl,* однако к моменту ее расцвета в гене скапливалась уйма дополнительных мутаций, создающих настолько хаотичное генетическое завихрение, что самые разящие орудия химиотерапии оказывались бессильны. Изначально стимулирующее действие киназы *BCR-abl* меркло на фоне сильнодействующих мутаций. Друкер опасался, что в такой ситуации использовать для лечения один ингибитор киназы — все равно что тушить спичку, которая разожгла пламя лесного пожара.

Летом 1993 года, получив от Лайдона долгожданный препарат, Друкер добавил его в культуру клеток ХМЛ, надеясь добиться незначительного эффекта. Клеточная культура отреагировала мгновенно и сразу: за ночь обработанные препаратом клетки погибли, так что в культуральных «матрасиках» плавали лишь сморщенные оболочки мертвых лейкозных клеток. Друкер был поражен. Введя лейкозные клетки мышам, он добился образования живых опухолей, а потом принялся лечить мышей новым средством. Как и в первом эксперименте, опухоли исчезли за считанные дни. Ответ на лекарство оказался специфичным, на нормальные мышиные клетки крови препарат никак не повлиял. Тогда Друкер принялся за третий эксперимент: взяв у нескольких пациентов с ХМЛ костный мозг, он добавил к нему CGP57148 прямо в чашке Петри. Все лейкемические клетки немедленно умерли, в чашке остались только нормальные клетки крови. Друкер вылечил лейкоз в пробирке.

Свои наблюдения Друкер описал в короткой энергичной статье, опубликованной журналом «Нейчур медисин»: пять тщательно продуманных и чисто проведенных экспериментов, подводящих к простому выводу. «Этот препарат может быть полезен в лечении *Bcr-abl* -положительных лейкозов», — утверждалось в статье. Первым автором статьи стоял Друкер, главным автором — Лайдон, а Бухдунгер и Циммерман упоминались соавторами.

Друкер ожидал, что его результаты приведут компанию «Сиба-Гейги» в экстаз: свершилась вековая мечта онкологии — получено лекарство, обладающее уникальной

специфичностью к продукту онкогена в раковой клетке. Однако швейцарская компания находилась в процессе слияния с ее конкурентом, фармацевтическим гигантом «Сандоз». Новообразованная исполинская корпорация «Новартис» сочла уникальную специфичность препарата CGP57148 его главным, роковым недостатком. Дальнейшая разработка средства и доведение его до статуса клинического лекарства, рекомендованного для людей, требовали новых проверок — исследований на животных, клинических испытаний, которые обошлись бы компании в двести миллионов долларов. В США ХМЛ заболевает несколько тысяч человек ежегодно. Перспектива тратить сотни миллионов долларов ради нескольких тысяч человек «Новартис» не привлекала.

Друкер внезапно оказался в вывернутом наизнанку мире, где академический ученый вынужден умолять фармацевтическую компанию провести клинические испытания ее же собственного продукта. У «Новартиса» нашлась уйма предсказуемых возражений: «Лекарство… не будет работать… окажется слишком токсичным… не принесет никаких денег». С 1995 по 1997 год Друкер постоянно летал из Бостона в Базель и обратно, стараясь убедить руководство компании продолжить клиническую разработку лекарства. «Либо поставьте (препарат) в клинические испытания, либо продайте мне лицензию», — настаивал он, считая, что если «Новартис» не захочет связываться с лекарством, то можно подыскать для этого другого химика. «В худшем случае я был готов попробовать сам», — вспоминает он.

Он заранее собрал группу врачей для проведения потенциальных клинических испытаний лекарства на пациентах с ХМЛ. В группу входили Чарльз Сойерс из Калифорнийского университета Лос-Анджелеса, Моше Талпаз, гематолог из Хьюстона, и Джон Голдман из Хаммерсмитской больницы в Лондоне — общепризнанные авторитеты в области ХМЛ. Друкер рассказывал: «У меня в больнице был не один пациент с ХМЛ. Каждый день, возвращаясь домой, я давал себе обещание снова потеребить „Новартис“».

В начале 1998 года руководство компании «Новартис» наконец дало согласие на синтез нескольких граммов препарата CGP57148, достаточных для испытания на ста пациентах. Друкеру дали единственный шанс, потому что для компании препарат CGP57148 — результат самой честолюбивой в истории программы разработки лекарств — был изначально провальным проектом.

Я впервые услышал о лекарстве Друкера осенью 2002 года, проходя резидентуру и сортируя пациентов по степени срочности в отделении «Скорой помощи» Массачусетской клинической больницы. Какой-то интерн пригласил меня на консультацию по поводу мужчины средних лет с диагнозом «хронический миелобластный лейкоз», поступившего в больницу с сыпью. Стоило мне это услышать, в голове сложились мгновенные выводы: пациенту сделали пересадку донорского костного мозга, сыпь является первым признаком грядущей катастрофы. Иммунные клетки чужого костного мозга атакуют организм больного, налицо конфликт «трансплантат против хозяина». Прогноз мрачный. Пациенту нужны стероиды, иммунодепрессанты и немедленный перевод на этаж трансплантации.

Однако я ошибался. В красной папке с историей болезни не обнаружилось никаких упоминаний о пересадке костного мозга. Пациент протянул мне руку, демонстрируя сыпь, и в ярком свете неоновых ламп приемной я разглядел лишь несколько разрозненных и безвредных с виду прыщиков — ничего похожего на темную крапчатость реакции на трансплантат. В поисках объяснений я проверил, что за лекарства он принимает. В истории стоял только один препарат — гливек, лекарство Друкера, новое название препарата CGP57148[45].

Впрочем, сыпь была лишь незначительным побочным эффектом препарата. Основной

---

[45] Коммерческое название используется здесь как более привычное для пациентов. Научное название препарата CGP57148 — иматиниб. Кроме того, лекарство называют еще и STI571.

эффект, хотя и незаметный с виду, был куда более драматическим. В мазке крови, положенном под микроскоп в лаборатории патологии на втором этаже, клетки нового пациента выглядели на удивление обычными. «Нормальные эритроциты, нормальные тромбоциты, нормальные лейкоциты», — шептал я себе под нос, медленно просматривая три основных типа клеток, не в силах увязать наблюдаемую мной картину с диагнозом. На мазке не обнаружилось ни единого лейкозного бласта. Если у пациента и вправду был ХМЛ, то в такой глубокой ремиссии, что болезнь не проявлялась ни в чем.

К зиме 1998 года Друкер, Сойерс и Талпаз повидали дюжины подобных ремиссий. Первым пациентом Друкера стал шестидесятилетний пенсионер, бывший машинист, с Орегонского побережья. Он прочитал о лекарстве Друкера в местной газете и обратился к ученому, предлагая себя на роль лабораторной мыши. Друкер ввел ему маленькую дозу лекарства и весь день нервно ожидал появления признаков токсикации. К вечеру никаких побочных эффектов не проявилось, пациент был жив. «Наша молекула впервые попала в организм человека и запросто могла вызвать ужасную реакцию, но этого не произошло, — вспоминал Друкер. — Я испытал невероятное облегчение!»

Друкер все повышал и повышал дозы: двадцать пять, пятьдесят, восемьдесят пять и сто сорок миллиграммов… Росло и число его пациентов. По мере повышения дозы эффект гливека проявлялся все отчетливее. У поступившей в клинику Друкера пациентки из Портленда количество лейкоцитов в крови было в тридцать раз выше нормы — сосуды и селезенка чуть не лопались от лейкозных клеток. После нескольких доз лекарства количество таких клеток начало стремительно падать, а через неделю нормализовалось. У других пациентов, которыми занимались Сойерс в Лос-Анджелесе и Талпаз в Хьюстоне, наблюдались такие же результаты — за несколько недель показатели крови у всех приходили в норму.

Вести о новом лекарстве распространялись быстро. Разработка гливека совпала с появлениями форумов в Интернете. В 1999 году больные вовсю обменивались информацией онлайн. Нередко именно сами больные и рассказывали своим врачам о лекарстве Друкера, а если их врачи ничего не знали и не хотели верить, отправлялись в Орегон или Лос-Анджелес, чтобы попасть на испытания гливека.

Из пятидесяти четырех пациентов, получавших высокие дозы лекарства на первой стадии испытаний, у пятидесяти трех наблюдался полный эффект в первые же дни после начала приема гливека. Пациенты продолжали лечение недели, потом месяцы — злокачественные клетки не возвращались. Если не лечить ХМЛ, то «хроническим» его можно считать лишь по сравнению с обычными формами лейкемии: по мере того как заболевание прогрессирует, симптомы становятся все более резкими и выраженными, так что большинство больных проживают всего от трех до пяти лет. В испытаниях гливека болезнь резко замедлялась, баланс нормальных клеток восстанавливался, нагноение крови исчезало.

К июню 1999 года многие пациенты по-прежнему находились в глубокой ремиссии. Стало ясно, что гливек одержал неоспоримый успех, продолжающийся до сих пор. Гливек стал стандартным средством для пациентов с ХМЛ. Говоря об этом некогда смертельном заболевании, онкологи пользуются терминами «до-гливечная эра» и «после-гливечная эра». Хагоп Кантарян, врач из Онкологического центра Монро Данауэйя Андерсона, недавно так охарактеризовал воздействие, которое препарат оказал на ХМЛ: «До 2000 года, принимая пациентов с хроническим миелобластным лейкозом, мы говорили им, что у них крайне опасное заболевание, что оно смертельно, прогноз неблагоприятный, а средняя выживаемость от трех до шести лет. Основным методом лечения была аллогенная трансплантация… других способов не существовало… Сегодня же я говорю пациентам с ХМЛ, что у них безболезненная лейкемия, прогнозы крайне благоприятны и что они проживут весь отпущенный им срок жизни, если будут регулярно принимать таблетки гливек».

Как справедливо заметили руководители компании «Новартис», ХМЛ не представляет массовой опасности для общественного здоровья, но рак, как недуг, глубоко символичен. Судьбоносные идеи зарождаются на далеких окраинах онкологии, а затем рикошетируют в более распространенные формы заболевания. Из всех форм рака чаще всего родиной новой парадигмы становится лейкемия. Наша история началась с попыток лечить лейкемию в клинике Сиднея Фарбера в 1948 году, а теперь снова вернулась к этой болезни. Если и впрямь, как напоминал Вармус, рак у нас в крови, то весьма уместно, двигаясь все расширяющимися кругами, снова и снова возвращаться к раку крови.

Успех лекарства Друкера оказал огромное впечатление на онкологию в целом. «В 1950-е годы, когда я был юнцом в Иллинойсе, — писал Брюс Чабнер в одном из медицинских журналов, — спортивный мир был потрясен рекордом Роберта Баннистера… взявшего 6 мая 1954 года четырехминутный барьер в забегах на милю. Он улучшил мировой рекорд лишь на несколько секунд, однако изменил весь образ бега как спортивной дисциплины. В 1950–1960-е годы новые рекорды сыпались один за другим, точно спелые яблоки. Случится ли то же самое на ниве лечения рака?»

Чабнер удачно выбрал сравнение. Баннистерова миля остается пробным камнем в истории легкой атлетики не потому, что Баннистер установил рекорд, который никому не удается побить, — на сегодняшний день его рекорд улучшен на пятнадцать секунд. Много лет четыре минуты казались внутренним, природным физиологическим пределом в беге на эту дистанцию. Казалось, мышцы не способны двигаться быстрее, легкие не могут дышать глубже. Баннистер доказал, что это миф, нет никаких внутренних физиологических пределов. Он преодолел не предел, а саму идею о пределах.

Так же произошло и с гливеком. «Препарат доказывает принцип, оправдывает подход, — продолжал Чабнер, — демонстрирует принципиальную возможность высокоспецифичной и нетоксичной терапии». Гливек распахнул новую дверь в лечении рака. Сознательный синтез молекулы, способной убивать раковые клетки, — лекарства, предназначенного специфически блокировать действие онкогена, — оправдывал мечты Эрлиха о «специфичном сродстве». Целевая молекулярная терапия рака стала возможной, и единственное, что требовалось теперь, — это изучение базовой биологии раковых клеток.

И последнее: я сказал, что ХМЛ — редкое заболевание, и еще не так давно это было правдой. Частота заболеваемости ХМЛ не изменилась: каждый год этот диагноз получают всего лишь несколько тысяч человек. Но распространенность ХМЛ — общее количество больных этой болезнью — резко изменилась с появлением гливека. В 2009 году выживаемость больных, принимающих гливек, составила в среднем тридцать лет после первоначальной постановки диагноза. Основываясь на этих цифрах, Хагоп Кантарян предсказал, что в следующее десятилетие в Америке будет жить четверть миллиона человек, больных ХМЛ, и все из них — на целевой терапии. Лекарство Друкера изменило национальный портрет рака, превратив некогда редкую болезнь в сравнительно распространенную. Друкер шутит, что добился цели, противоположной той, какую ставит перед собой онкология: его лекарство увеличило число людей, больных раком. Учитывая, что в социальную сеть человека входит в среднем около тысячи знакомых, то в принципе каждый из нас знает хотя бы одного больного лейкемией, которому сохранило жизнь целевое антираковое лекарство.

Гонки Черной Королевы

— У нас там, дома, — сказала Алиса, — всегда бывает по-другому. Если бежишь, то непременно окажешься в другом месте.

— Ну и медленная тамошняя ваша страна! — пренебрежительно бросила Королева. — У нас приходится нестись из последних сил, чтобы лишь удержаться на месте! А уж коли желаешь сдвинуться, то лети в два раза быстрее!

Льюис Кэрролл. Алиса в Зазеркалье [46]

В августе 2000 года Джерри Мейфилд, сорокаоднолетний полицейский из Луизианы, заболевший ХМЛ, начал лечение гливеком. Сперва у него наблюдался быстрый ответ: доля лейкемических клеток в костном мозге за полгода уменьшилась, кровь нормализовалась, симптомы исчезли. Он чувствовал себя возрожденным — «новым человеком с новым лекарством». Однако в его случае эффект оказался недолог. Зимой 2003 года болезнь перестала реагировать на лечение. Моше Талпаз, онколог, лечивший Мейфилда в Хьюстоне, увеличил дозу гливека, а потом вновь повысил ее, надеясь обогнать лейкемию. В октябре того же года болезнь перестала отвечать на лечение, лейкозные клетки наводнили костный мозг и кровь, прочно обосновались в селезенке. Рак Мейфилда приобрел устойчивость к целевой терапии.

Шел пятый год испытаний гливека, и за это время Талпаз и Сойерс видели несколько подобных случаев. Подавляющее количество больных ХМЛ, принимающих гливек, оставались в долгой и устойчивой ремиссии, не требующей иного лечения. В редких случаях у какого-нибудь пациента лейкоз прекращал отвечать на гливек, так что болезнь, устойчивая к лечению, вспыхивала с новой силой. Сойерс, лишь недавно вступивший в мир целевой терапии, срочно погрузился в молекулярный мир, стоящий за этой терапией: как раковая клетка приобретает устойчивость к лекарству, блокирующему действие ее главного онкогена?

В эпоху нецелевой терапии было известно, что раковые клетки способны приобретать лекарственную устойчивость за счет множества затейливых механизмов. В некоторых клетках происходили мутации, активирующие молекулярные насосы. В нормальной клетке эти насосы выводят яды естественного происхождения и отходы жизнедеятельности. Раковые же клетки, мутируя, обретали способность выводить лекарства, а потому не поддавались химиотерапии и беспрепятственно продолжали размножаться. В других клетках происходила активация белков, уничтожающих или нейтрализующих лекарства. Третьи раковые клетки спасались тем, что мигрировали в те части организма, куда нет доступа лекарствам, — так лимфобластный лейкоз вспыхивает в мозгу.

Сойерс обнаружил, что клетки ХМЛ обретают устойчивость к гливеку за счет еще более причудливого механизма: в них происходит мутация, специфически изменяющая структуру *Bcr-abl* таким образом, что кодируемый этим геном белок по-прежнему вызывает лейкоз, но не связывается с лекарством. В обычных условиях гливек проскальзывает в узкую щель в центре белка *Bcr-abl,* «подобно стреле, пронзающей сердце», по образному сравнению одного химика. Мутация *Bcr-abl* меняет молекулярное «сердце» белка *Bcr-abl* таким образом, что лекарство уже не проникает в щель и теряет эффективность. В случае Мейфилда одно-единственное изменение в структуре белка *Bcr-abl* вызвало возвращение лейкемии. Чтобы спастись от целевой терапии, рак изменил мишень.

Для Сойерса эти наблюдения значили одно: для преодоления устойчивости к гливеку второе поколение лекарств требует совершенно иного подхода. Увеличивать дозу гливека или изобретать структурно близкий аналог было совершенно бессмысленно. Поскольку мутация меняет структуру *Bcr-abl,* лекарство второго поколения должно блокировать действие белка иным, независимым механизмом, дающим доступ к стратегически важной центральной щели с другой стороны.

В 2005 году в сотрудничестве с химиками из фармацевтической компании «Бристол-Майерс Сквибб» команда Сойерса создала еще один ингибитор киназы, нацеленный на устойчивую к гливеку мутацию *Bcr-abl.* Как и предсказывалось, новое лекарство, дазатиниб, не было структурным аналогом гливека — оно достигало «сердца» *Bcr-abl* через другую трещину на поверхности белка. Когда Сойерс и Талпаз испытали

---

[46] Пер. Л. Яхнин. — *Примеч. пер.*

дазатиниб на пациентах с устойчивостью к гливеку, результат оказался превосходен: лейкозные клетки снова исчезли. Лейкемия Мейфилда, совершенно устойчивая к гливеку, снова ушла в ремиссию в 2005 году. Кровь нормализовалась. Лейкозные клетки постепенно пропали из костного мозга. В 2009 году Мейфилд все еще находился в ремиссии, но теперь уже принимал дазатиниб.

Выходит, даже целевая терапия — игра в кошки-мышки. Можно бесконечно стрелять по ахиллесовой пяте рака, но болезнь изменяет эту пяту, переключается с одного слабого места на другое. Мы увязли в постоянной битве с изменчивым противником. Если клетки ХМЛ перестали реагировать на гливек, остановить их может только совсем иной молекулярный вариант лекарства, а когда они перерастут и новый препарат, потребуются лекарства следующего поколения.

Стоит хотя бы на миг ослабить бдительность — и битва будет проиграна. В «Зазеркалье» Льюиса Кэрролла мир так быстро ускользает из-под ног, что, по словам Черной Королевы, приходится бежать, чтобы остаться на месте. Таково и наше предсказание о будущем онкологии: придется бежать со всех ног для того, чтобы остаться на месте.

За десять лет, прошедших после открытия гливека, Национальный институт онкологии внес в свои списки двадцать четыре новых лекарства, предназначенных для целевой терапии. Еще десятки препаратов находятся в стадии разработки. Эти двадцать четыре лекарства продемонстрировали свою эффективность в лечении рака легких, молочной железы, толстой кишки и простаты, в борьбе с саркомами, лимфомами и лейкозами. Одни из них, как дазатиниб, напрямую блокируют действие продукта онкогена. Другие целят в активируемые онкогенами сигнальные пути — один из «отличительных признаков рака», указанный Вайнбергом. Препарат авастин нарушает опухолевый ангиогенез, лишая раковые клетки способности индуцировать рост кровеносных сосудов. Бортезомиб (велкейд) блокирует внутренние механизмы избавления от продуктов жизнедеятельности для белков, повышенно активных в раковых клетках.

Из всех видов рака наиболее ярко воплощает в себе результат новых целевых терапий множественная миелома, рак клеток иммунной системы. В 1980-е годы множественную миелому лечили высокодозной химиотерапией — токсичными средствами, которые губили пациента почти так же быстро, как и сам рак. За последние десять лет для лечения миеломы было разработано три новых средства — велкейд, талидомид и ревлимид, — нарушающие сигнальные пути, активированные в клетках миеломы. На сегодняшний день лечение множественной миеломы состоит в сочетании этих лекарств со стандартной химиотерапией, переключение с одного лекарства на другое в случае новых рецидивов, а потом очередную смену лекарств, когда болезнь возобновится. Нет единственного лекарства или метода лечения, которые бы окончательно вылечили миелому, — как и прежде, она остается смертельным заболеванием. Однако, как и в случае с ХМЛ, игра с раком в кошки-мышки продлила выживаемость больных миеломой — причем в некоторых случаях очень значительно. В 1971 году около половины пациентов, у которых была диагностирована множественная миелома, умирало в течение двух лет после постановки диагноза. Вторая половина умирала в течение десяти лет. Больше половины всех больных миеломой, прошедших лечение в 2008 году при помощи постоянной смены препаратов, будут живы через пять лет после постановки диагноза. Если эта тенденция продолжится, то вторая половина больных проживет значительно больше десяти лет.

В 2005 году один больной, у которого была диагностирована множественная миелома, спросил меня, проживет ли он несколько месяцев, оставшихся до школьного выпускного вечера своей дочери. В 2009 году дочь получала институтский диплом, и мой пациент гордо присутствовал на церемонии вручения — сидя в инвалидном кресле, которое не имело никакого отношения к миеломе: он неудачно упал, тренируя бейсбольную команду младшего сына.

В широком смысле синдром Черной Королевы — необходимость бежать, чтобы

остаться на месте, — применим к любому аспекту борьбы с раком, включая скринирование и профилактику. В начале зимы 2007 года я посетил исследовательский центр, расположенный в городе Фрамингем, штат Массачусетс, где проводится новаторский эксперимент по профилактике раковых заболеваний. Невыразительный городок, зимой скованный цепью замерзших озер, Фрамингем навсегда вошел в историю медицины. Здесь в 1948 году эпидемиологи выделили группу из пяти тысяч мужчин и женщин и год за годом во всех подробностях документировали их поведение, привычки, взаимоотношения и болезни, создав бесценный корпус сведений, на котором основывались сотни эпидемиологических исследований. Знаменитая английская писательница Агата Кристи часто использовала выдуманный ею городок Сент-Мэри-Мид как микрокосм, человечество в миниатюре. Фрамингем стал точно таким же микрокосмом для американских эпидемиологов. Исследуемая группа жила, размножалась, старела и умирала под пристальным взглядом исследователей, обеспечивая необычайно редкую в истории науки возможность наблюдать естественный ход жизни, болезни и смерти.

Данные Фрамингемского исследования породили огромное количество работ о рисках возникновения тех или иных заболеваний. Именно здесь формально подтвердили связь холестерина с сердечными заболеваниями, равно как и связь повышенного давления с инсультом. Совсем недавно здесь же произошла концептуальная трансформация эпидемиологического мышления. Как правило, эпидемиологи измеряют факторы риска для хронических неинфекционных заболеваний, изучая поведение отдельных людей. Однако в последнее время они задались вопросом: а что, если подлинные факторы риска скрыты не в поведении отдельных личностей, а в социальных взаимодействиях, социальных сетях?

В мае 2008 года два гарвардских эпидемиолога, Николас Кристакис и Джеймс Фаулер, задали себе этот вопрос, изучая динамику сигаретокурения. Сперва Фаулер и Кристакис создали схему всех возможных взаимоотношений во Фрамингеме — друзья, соседи, родственники, братья и сестры, бывшие жены, дяди и тети, — представив ее в виде сложнопереплетенной сети. Абстрактное изучение этой схемы подтвердило многие интуитивно понятные и знакомые закономерности. В эпицентре таких сетей стоят несколько ключевых фигур, отдельные мужчины и женщины, связанные друг с другом множеством разнообразных отношений. Другие же люди, «одиночки», напротив, остаются на периферии сети, связанные с остальными мимолетными и редкими контактами.

Наложив на эти схемы данные о курении и проследив закономерности на протяжении нескольких десятилетий, эпидемиологи обнаружили удивительный феномен: схемы взаимоотношений предсказывали динамику курения гораздо надежнее и вернее, чем любые другие параметры. Вся социальная сеть прекратила курить слаженно, как будто вдруг взяли и выключили ток в электрической сети. Семьи, вместе обедавшие, вместе и переставали курить. Когда эту привычку бросали «ключевые фигуры», стоящие на переплетении многих линий, вслед за ними постепенно переставали курить и окружающие. В результате курение мало-помалу отступило на периферию социальной сети, к «одиночкам», которые все так же попыхивали сигаретами в дальних и уединенных уголках города.

Работа по изучению связи между социальными сетями и курением, на мой взгляд, представляет собой серьезный вызов упрощенной модели профилактики рака. Согласно этому исследованию, курение вплетено в ДНК нашего общества так же естественно и густо, как онкогены вплетены в наш генетический материал. Эпидемия курения распространялась подобно метастазам — из одного пораженного участка в другой. Солдаты принесли курение в послевоенную Европу; уже закурившие женщины убеждали других тоже начать; табачная индустрия, почуяв богатые возможности, рекламировала сигареты как разновидность социального «клея», соединяющего одиночек в общее целое. Таким образом, в курение изначально заложена склонность давать метастазы. Если целая социальная сеть перестала курить, словно ее вдруг выключили, то, значит, и обратно включиться она может с такой же легкостью. Разрежьте нити, что связывают некурящих жителей Фрамингема (или, того хуже, создайте заметную социальную сеть сторонников курения), — и все общество изменится с

такой же скоростью.

Таким образом, даже самые успешные стратегии профилактики рака могут внезапно провалиться. Перестав двигаться даже ненадолго, Черная Королева не в силах остаться на прежнем месте — мир стремительно уходит у нее из-под ног. То же и с профилактикой рака: как только антитабачные кампании утрачивают свою эффективность и убедительность — как недавно и произошло среди подростков в Америке и Азии, — курение возвращается прежней чумой. Метастазы социального поведения крадутся из центра к периферии социальных сетей. Несомненно, за этим последуют и мини-эпидемии онкологических заболеваний, связанных с курением.

Так же нестабильно и положение дел с канцерогенами. Мы неустанно играем с химией: научившись выделять и очищать всевозможные молекулы, проводить реакции между ними, получать новые, удивительные вещества, мы раскрутили вокруг себя новую химическую вселенную. Наши тела, наши клетки, наши гены вновь и вновь подвергаются воздействию потока постоянно меняющихся молекул — пестицидов, фармацевтических препаратов, пластмасс, косметических средств, эстрогенов, пищевых продуктов, гормонов — и новых разновидностей физических импульсов: радиации и электромагнитного излучения. Некоторые из этих факторов неизбежно окажутся канцерогенами. Мы не можем отказаться от нового мира, а значит, наша задача состоит в том, чтобы бдительно просеивать все новое, учиться отличать канцерогены от невинных полезных новшеств.

Тут легче сказать, чем сделать. В 2004 году волна предварительных научных отчетов заставила предположить, что мобильные телефоны генерируют радиоволны, вызывающие опасную разновидность рака мозга — глиому. Глиомы появлялись с той же стороны головы, с которой обычно держали телефон, что лишь усиливало гипотезу. В средствах массовой информации поднялась паника. Явилось ли использование мобильных телефонов и возникновение глиомы ложным, случайным совпадением общей привычки и редкого заболевания, или же эпидемиологи просмотрели очередные «капроновые чулки» эры технического прогресса?

В 2004 году британские ученые начали масштабное исследование, призванное подтвердить эти зловещие выводы. Исследование сравнивало «случаи» (пациентов с глиомами) и «контроль» (людей, не больных глиомами) по параметру использования мобильного телефона. Результаты исследования, обнародованные в 2006 году, казалось, подтверждали увеличение риска правосторонней опухоли мозга у пациентов, державших телефон у правого уха. Однако при более детальной оценке данных исследования возникла другая удивительная закономерность: привычка держать телефон у правого уха уменьшала риск образования левосторонней опухоли. Простейшим объяснением этого феномена была так называемая ошибка памяти: пациенты с диагностированной опухолью невольно преувеличивали использование телефона с той же стороны, избирательно забывая, что у другого уха они его тоже держали. Когда авторы исследования сделали поправку на эту ошибку, никакой связи между глиомами и мобильным телефоном выявить не удалось. Специалисты по профилактике рака и подростки, не мыслящие жизни без телефона, бурно возликовали — но лишь на краткий срок: ко времени окончания исследования рынок затопила волна телефонов новой модели, так что даже отрицательные результаты снова стали сомнительны.

История с мобильными телефонами — отрезвляющее напоминание о том, что при оценке любого канцерогена нельзя отступать от строгих стандартов. Панике поддаться легко, а вот выявить истинный канцероген, оценить величину риска при рациональных его дозах и рациональном применении, уменьшить подверженность людей этому канцерогену путем научных и законодательных мер — сохранять наследие Персиваля Потта — куда как сложнее.

«Рак пограничной эпохи, — говорил онколог Гарольд Бурштейн, — обитает между обществом и наукой». Таким образом, перед нами встает не одна главная проблема, а сразу две. Первая, «биологическая проблема» рака, включает в себя «необходимость

фантастического подъема научного знания… победы над древней и страшной болезнью». Но вторая, «социальная проблема», стоит не менее остро: она требует от нас противостоять нашим привычкам, ритуалам и моделям поведения, лежащим в самом центре нашего общества и связанным с тем, что мы едим и пьем, что производим и чем окружаем себя, когда предпочитаем заводить детей и как стареем.

Тринадцать гор

Любой недуг — музыкальная задачка, — говаривал Новалис, — а каждое лекарство — музыкальное решение.
У. Х. Оден

Революция в онкологических исследованиях выражена простой фразой: по сути своей рак — генетическое заболевание.
Берт Фогельштейн

Когда я начинал писать эту книгу летом 2004 года, меня часто спрашивали, а как я собираюсь ее закончить. Обычно я отмахивался или уходил от вопроса. «Сам не знаю, — уклончиво отвечал я. — Не уверен». По правде говоря, я был уверен, хотя мне не хватало мужества признаться в этом самому себе. Я не сомневался, что книга завершится смертью Карлы от рецидива болезни.

Я ошибся. В 2009 году, ровно через пять лет после того, как я изучил под микроскопом костный мозг Карлы и подтвердил ее первую ремиссию, я приехал к ее дому в Ипсвиче с букетом цветов. Стояло хмурое туманное утро, мутное небо грозило непролившимся дождем. Перед тем как выехать из больницы, я наскоро просмотрел первые записи о появлении Карлы в больнице в 2004 году и со стыдом вспомнил, что, делая эти записи, не верил, что пациентка перенесет хотя бы первый этап химиотерапии.

Карла справилась. Ее изматывающая личная война закончилась. При остром лейкозе пять лет без рецидива практически равносильны полному излечению. Я вручил Карле азалии. Она стояла, потеряв дар речи, ошеломленная величием одержанной победы. С головой погрузившись в работу, я два дня не мог найти времени уведомить свою пациентку, что биопсия костного мозга не выявила никаких признаков рака. Карла знала от медсестры, что результаты пришли, и мое промедление прогнало ее через все круги ада: за сутки Карла окончательно убедила себя в том, что лейкемия вернулась, а моя задержка знаменует поступь неизбежного рока.

Онкологи и их пациенты связаны крепчайшими узами. Победа Карлы стала и моей победой, пусть и не такой великой, как для нее. Карла налила себе стакан воды из-под крана и, полуприкрыв глаза, проигрывала на экранах памяти краткую автобиографию пяти лет своей жизни. Ее дети играли со скотч-терьером в соседней комнате, блаженно не ведая о знаковой дате в жизни матери. Все это было к лучшему. «Моя цель, — писала Сьюзен Зонтаг в заключении к своей книге „Болезнь как метафора“, — состоит в том, чтобы унять воображение, а не разжигать его». Такова же была цель и моего визита. Я хотел сказать Карле, что с ее болезнью покончено, хотел вернуть ее к нормальной жизни — разорвать узы, что связывали нас пять долгих лет.

Я поинтересовался, как ей удалось выжить в этом кошмаре. В то утро дорога от больницы до дома Карлы заняла у меня полтора часа сплошных пробок. Не представляю, как она справлялась в то первое тяжкое лето: добиралась до больницы, несколько часов ждала результатов анализов, а затем, выяснив, что результаты слишком плохие и химиотерапию сейчас делать нельзя, возвращалась домой, а назавтра снова ехала в больницу — и так день за днем…

«У меня не было выбора, — ответила Карла, бессознательно поворачиваясь к двери, за которой играли дети. — Друзья часто спрашивали, ощущаю ли я, что болезнь выбила меня из нормальной жизни. Я отвечала им одно и то же: для того, кто болен, новая нормальная

жизнь как раз и состоит из болезни».

До 2003 года ученые знали, что принципиальное отличие нормальности обычной клетки и ненормальности раковой состоит в накоплении генетических мутаций — *ras, myc, Rb, neu* и так далее, — которые запускают ключевые особенности поведения раковых клеток. Такое описание рака было неполным и поднимало неизбежный вопрос: сколько таких мутаций насчитывается при настоящем раке? Да, было выделено несколько онкогенов и генов-супрессоров опухолей, но каково общее число таких мутированных генов в каком-нибудь из настоящих человеческих раков?

Проект по расшифровке генома человека, то есть по выявлению полной последовательности нормального человеческого генома, завершился в 2003 году. По его следам идет другой проект, гораздо менее рекламируемый, но несравненно более сложный: установление полной последовательности геномов нескольких раковых клеток. Эта программа, получившая название «Проект по расшифровке генома рака», во много раз превосходит проект расшифровки генома нормальной клетки. В ней задействованы десятки ученых из разных уголков мира. Изначальный список раков, последовательность которых хотят установить, включает в себя рак мозга, легких, поджелудочной железы и яичников. Затем можно будет сравнить эти аномальные раковые последовательности с последовательностью нормального человеческого генома.

Целью проекта является составление «колоссального атласа» рака — собрание всех до единого генов, мутируемых в самых распространенных типах раков. «Применительно к пятидесяти самым распространенным видам рака, — утверждает Фрэнсис Коллинс, руководитель проекта, — эта программа превысит десять тысяч проектов по расшифровке генома человека, если считать по объему ДНК, который придется секвенировать. Поэтому мечту следует соразмерять с амбициозной, но реалистической оценкой открывающихся перед наукой возможностей для более хитроумного подхода к войне с этими болезнями». Единственная метафора, которой можно описать этот проект, относится к области геологии. Вместо того чтобы постигать рак ген за геном, атлас генома рака расчертит карту всей его территории: при определении последовательности ДНК нескольких типов рака будут выявлены все мутации до единой. Это ознаменует начало составления той «карты», что предсказала Мэгги Дженкс в своем последнем эссе.

В попытках определить последовательность ДНК в геноме раковых клеток лидируют две группы исследователей. Одна, так называемое объединение «Атлас генома рака», состоит из исследовательских групп в лабораториях нескольких стран. Вторая — группа Берта Фогельштейна в Университете Джонса Хопкинса, где создано свое отделение для определения генома раковой клетки, — существует на средства частного фонда и стремится определить последовательности ДНК геномов опухолей молочной железы, толстой кишки и поджелудочной железы. В 2006 году группа Фогельштейна поставила первую веху на этом пути, проанализировав по тринадцать тысяч генов в одиннадцати типах рака молочной железы и толстой кишки. Хотя в геном человека входит примерно двадцать тысяч генов, изначально оборудование группы Фогельштейна позволяло смотреть не более тринадцати тысяч генов. В 2008 году и группа Фогельштейна, и объединение «Атлас генома рака» расширили программу, секвенировав сотни генов из нескольких дюжин образцов опухолей мозга. В 2009 году определены последовательности геномов рака яичников, поджелудочной железы и легких, а также меланомы и нескольких видов лейкемии, а также выявлен полный каталог мутаций по каждому из этих типов рака.

Должно быть, никто не изучал геном раковой клетки так тщательно и страстно, как Берт Фогельштейн. Насмешливый, энергичный и непочтительный ученый в джинсах и поношенном пиджаке, выступая в переполненном конференц-зале Массачусетской клинической больницы, начал лекцию о геноме раковой клетки с попытки уложить все неимоверное множество сделанных его группой открытий в несколько слайдов. Задача, стоявшая перед ним, напоминала извечную проблему художника-пейзажиста: как передать

целостность пейзажа несколькими взмахами кисти? Как на картине выразить самую суть изображенного места?

Ответ Фогельштейна на этот вопрос заимствует красоту приема, давно знакомого пейзажистам: негативное пространство передает простор, а позитивное — детали. Фогельштейн представил геномный пейзаж как панораму, изобразив весь геном человека в виде нити, зигзагом идущей по квадратному листу бумаги. Наука продолжает обращаться в прошлое: тут снова звучит древнее греческое значение слова *mitosis* — нити. На диаграмме Фогельштейна первый ген первой хромосомы генома человека занимает верхний левый угол листка, второй ген идет под ним — и так далее, вплоть до последнего гена двадцать третьей хромосомы, расположенного в нижнем правом углу страницы. Нормальный, немутированный геном человека во всей его полноте задает «фон», на котором поднимается рак.

На этом-то фоне Фогельштейн разместил сами мутации. Всякий раз, как в геноме того или иного рака наблюдалась мутация по тому или иному гену, Фогельштейн отмечал ее точкой на схеме. По мере того как частота мутаций какого-то конкретного гена росла, эти точки накапливались, вздымаясь сначала небольшими холмиками, а потом и горными пиками: чем чаще встречается мутация, тем выше гора.

В таком виде геном раковой клетки представляет унылую картину. Хромосомы испещрены мутациями: в отдельных образцах рака молочной железы или толстой кишки мутировано от пятидесяти до восьмидесяти генов; в раке поджелудочной железы — от пятидесяти до шестидесяти. Даже в опухолях мозга, которые часто развиваются в раннем возрасте, а потому по идее должны бы накапливать меньше мутаций, их насчитывается от сорока до пятидесяти.

Лишь несколько раков стали исключениями из общего правила и обладают относительно небольшим количеством мутаций. Один из них — давно известный острый лимфобластный лейкоз: лишь пять или десять генетических изменений омрачают собой девственно-чистый генетический пейзаж этой болезни[47]. Быть может, относительно скудное число отклонений при этом недуге объясняет, отчего он так легко поддается лечению цитотоксической химиотерапией. Ученые предполагают что генетически простые опухоли — то есть несущие немного мутаций — могут быть по природе более чувствительными к лекарствам, а оттого более излечимыми. Если так, то противоречие между успехом высокодозной терапии в лечении лейкемии и ее неудачами с другими видами рака имеет под собой глубокое биологическое объяснение. Поиски «универсального лекарства» от рака велись на опухоли, которая в генетическом смысле далека от универсальной модели.

По контрасту с лейкемией геномы более распространенных форм рака в генетическом отношении представляются полной неразберихой. На схеме Фогельштейна для этих раков громоздится множество мутаций. В одном из образцов раковых клеток молочной железы, взятых у сорокатрехлетней пациентки, было мутировано сто двадцать семь генов — практически одна мутация на каждые двести генов. Гетерогенность мутаций внутри одного и того же подвида рака просто устрашает. Если сравнить два образца рака молочной железы, взятых от разных больных, набор мутаций в них окажется отнюдь не одинаков. Как выразился по этому поводу сам Фогельштейн: «В конце концов определение последовательности геномов раковых клеток подтвердило опыт, накопленный столетиями клинических наблюдений. Рак каждого пациента уникален, поскольку уникален геном каждого отдельного рака. Физиологическая гетерогенность отражает гетерогенность генетическую». Нормальные клетки нормальны одинаково, а вот злокачественные клетки несчастны каждая на свой лад.

Там, где остальные видят устрашающий хаос замусоренного генетического пейзажа,

---

47 До сих пор полная последовательность ДНК геномов ОЛЛ еще не определена. Описанные изменения представляют собой делеции или амплификации генов. Более подробное секвенирование, возможно, выявит большее количество мутаций.

Фогельштейн различает вырисовывающиеся из этого хаоса закономерности. Он считает, что мутации в раковом геноме встречаются в двух разных формах. Одни из них пассивны. По мере деления раковые клетки накапливают мутации, произошедшие из-за случайных ошибок при копировании ДНК, однако это никак не влияет на биологию рака. Мутации откладываются в геноме и пассивно передаются при последующих делениях — заметные, но не играющие никакой роли. Это посторонние, или пассажирские, мутации. («Просто катаются», — как сказал о них Фогельштейн).

Второй тип мутаций — отнюдь не пассивные игроки. В отличие от пассажирских мутаций эти измененные гены непосредственно определяют деление и биологическое поведение раковых клеток. Это мутации-«водители», играющие решающую роль в биологии раковой клетки.

Каждая раковая клетка обладает своим набором мутаций-пассажиров и мутаций-водителей. К примеру, у женщины со ста двадцатью семью мутациями раковых клеток молочной железы скорее всего лишь десяток мутаций влияет на непосредственный рост и выживание опухоли, а остальные приобретены в результате ошибок копирования при стремительном делении клеток. Эти два типа мутаций функционально не схожи между собой, тем не менее отличить один тип от другого не так-то просто. Сейчас ученые в состоянии определять некоторые ведущие гены, непосредственно активирующие опухолевый рост. Поскольку пассажирские мутации происходят случайным образом, то они таким же случайным образом раскиданы по всему геному. Мутации-водители целенаправленно бьют по ключевым онкогенам и генам-супрессорам опухолей, а в геном входит лишь ограниченное количество таких генов. Эти мутации — как *ras, myc* и *Rb* — повторяются от образца к образцу. На карте Фогельштейна они выделяются высокими пиками, а пассажирские мутации, как правило, населяют долины. Однако в тех случаях, когда мутация происходит в еще неизвестном гене, невозможно предсказать, значимая она или же незначимая — водитель или пассажир, балласт или мотор.

«Горы», вырисовывающиеся в раковом геноме — то есть наиболее часто мутирующие при конкретной форме рака гены, — обладают и еще одним свойством. Их можно организовать в ключевые сигнальные пути рака. В недавней серии исследований группа Фогельштейна при Университете Джонса Хопкинса провела повторный анализ мутаций ракового генома при помощи другой стратегии. Вместо того чтобы делать упор на количестве отдельных мутаций, они подсчитали количество мутировавших в раковых клетках *сигнальных путей.* Каждый раз, как встречалась мутация по какому-либо из генов, задействованных в сигнальном пути *Ras-Mek-Erk,* ее засчитывали как мутацию сигнального пути *Ras.* Точно так же, если клетка содержала мутацию по какому-либо из компонентов сигнального пути *Rb,* ее классифицировали как мутанта по сигнальному пути *Rb,* и так далее до тех пор, пока все мутации-водители не оказались выстроены по сигнальным путям.

Сколько же сигнальных путей обычно разлажено в раковой клетке? Фогельштейн обнаружил, что, как правило, их от одиннадцати до пятнадцати, в среднем — тринадцать. Мутационная сложность уровня «ген-за-геном» продолжает поражать — любая отдельно взятая опухоль содержит множество мутаций, раскиданных по всему геному. Однако каждый тип опухолей содержит одни и те же нарушенные сигнальные пути, даже если конкретные гены, ответственные за нарушение этого пути, отличаются от случая к случаю. У одного пациента с раком мочевого пузыря может быть активирован *Ras,* у второго — *Mek,* а у третьего — *Erk,* но во всех трех случаях выведен из строя какой-либо из ключевых компонентов каскада *Ras-Mek-Erk.*

Неразбериха, царящая в геноме раковой клетки, обманчива. При ближайшем рассмотрении в ней выявляются организующие принципы. Язык рака грамматически строен, методичен и даже — не решаюсь написать — прекрасен. Гены разговаривают с генами, а сигнальные пути с сигнальными путями на совершенном наречии, звучащем знакомой и все же чужеродной мелодией, что набирает темп, достигая смертельного накала. Под прикрытием внешнего хаоса и предельного разнообразия кроется глубокое генетическое

единство. Заболевания, внешне совершенно не схожие друг с другом, часто обусловлены нарушениями одних и тех же или схожих сигнальных путей. Как сказал недавно один ученый: «Рак — это болезнь сигнальных путей».

Все это — либо очень хорошие новости, либо очень дурные. Пессимисты взирают на зловещее число «тринадцать» и падают духом. Нарушение одиннадцати — пятнадцати ключевых сигнальных путей представляет огромную сложность для врачей-онкологов. Понадобятся ли для «нормализации» раковой клетки тринадцать отдельных лекарств, направленных на тринадцать независимых сигнальных путей? А учитывая гибкость и переменчивость раковых клеток, то понадобятся ли еще тринадцать дополнительных лекарств на тот момент, когда клетка приобретет устойчивость к сочетанию первых тринадцати?

Оптимисты же, напротив, возражают, мол, тринадцать — это конечное число, и это не может не радовать. Прежде чем Фогельштейн выявил ключевые сигнальные пути, мутационная сложность рака казалась поистине безграничной. Фактически же иерархическая организация генов в сигнальные пути, характерные для каждого определенного типа опухолей, наводит на мысли о существовании еще более глубинной иерархии. Возможно, для победы над сложным раком вроде рака молочной или поджелудочной железы не нужно атаковать все тринадцать сигнальных путей сразу. Возможно, какие-то из них будут поддаваться лечению лучше других. Отличным примером такого варианта стал случай Барбары Брэдфилд, опухоль которой была настолько зависима от *Her-2,* что направленной атаки именно на этот онкоген хватило для достижения стойкой ремиссии, растянувшейся не на одно десятилетие.

Биология рака приоткрывается нам ген за геном, сигнальный путь за сигнальным путем. Сложная карта мутаций во многих типах опухолей с ее долинами, взгорьями и вершинами скоро будет дорисована окончательно, позволяя полностью определить все ключевые сигнальные пути. Однако, как гласит старинная поговорка, за горами открываются новые горы. После определения мутаций надо будет привязать каждый мутантный ген к той или иной функции клеточной физиологии. Исследователям придется освоить новый цикл знаний, повторяющий предыдущий на ином уровне: от анатомии — к физиологии, от физиологии — к методам терапии. Последовательность генома раковой клетки представляет собой генетическую анатомию рака. Точно так же, как Вирхов в девятнадцатом веке совершил важнейший скачок от анатомии Везалия к физиологии рака, современная наука должна перейти от молекулярной анатомии к молекулярной физиологии рака. Скоро мы будем знать, какие именно гены мутируют при раке. Главная проблема — понять, что они делают.

Знаковый переход от описательной биологии к функциональной биологии рака создаст три новых направления в онкологической медицине.

Первое направление — терапевтическое. После того как будут выявлены главнейшие мутации-водители каждого отдельного вида рака, необходимо начать поиски целевых терапий против деятельности конкретно этих генов. Это не фантастическая утопия — целевые ингибиторы некоторых из тринадцати ключевых сигнальных путей уже вошли в медицину. Иные из них, взятые сами по себе, как отдельное лекарство, пока еще дают весьма скромные результаты в лечении. Основная задача теперь состоит в том, чтобы подобрать сочетания подобных лекарств, которые способны блокировать раковые клетки, не убивая при этом здоровые.

В статье, опубликованной в «Нью-Йорк таймс» летом 2009 года, Джеймс Уотсон, один из открывателей структуры ДНК, продемонстрировал примечательный поворот во взглядах. Выступая перед конгрессом в 1969 году, Уотсон охарактеризовал войну с раком как затею преждевременную и бесполезную. Однако сорок лет спустя он был настроен уже не так критически. «Скоро мы будем знать все генетические нарушения, определяющие основные

виды убивающих нас раковых заболеваний. Нам уже известно большинство сигнальных путей, по которым запускающие рак сигналы передаются в клетке. Около двадцати лекарств, блокирующих эти сигнальные пути, сейчас проходят клинические испытания после того, как была доказана их способность останавливать рак у мышей. Такие препараты, как герцептин и тарцева, получив одобрение Управления по контролю качества пищевой продукции и лекарственных средств, применяются повсеместно».

Второе новое направление — профилактика рака. На сегодняшний день она основывается на двух отдельных и противоположных подходах к выявлению потенциальных канцерогенов, действие которых можно предотвратить. Один подход — это интенсивные широкомасштабные исследования на людях, помогающие проследить связь между конкретной формой рака и фактором риска. Так, исследование Долла с Хиллом выявило, что курение является фактором риска для рака легких. Второй подход состоит в лабораторных исследованиях, выявляющих канцерогены по их способности вызывать мутации в бактериях или провоцировать раковые и предраковые состояния у людей и животных. Таковы были эксперименты Брюса Эймса по поиску химических мутагенов или опыты Маршалла и Уоррена, определившие, что причиной рака желудка является *H. pylori.*

Однако и та, и другая стратегии все равно упускают часть потенциально предотвратимых канцерогенов. Для выявления слабых факторов риска требуются огромнейшие популяционные исследования, и чем слабее эффект, тем больше должна быть исследуемая популяция. Такие масштабные, дорогостоящие, не слишком достоверные и методически сложные исследования проводить крайне трудно. Многие важные факторы, провоцирующие рак, сложно выявить лабораторными экспериментами: к примеру, как обнаружил Эвартс Грэхем, табачный дым, самый распространенный человеческий онкоген, с трудом вызывает рак легких у мышей; бактериальный тест Брюса Эймса не выявил мутагенности асбеста[48].

Два противоречия недавних времен особенно ярко подчеркнули эти слепые пятна эпидемиологии. В 2000 году проведенное в Великобритании «исследование миллиона женщин» определило, что эстроген и прогестерон, выписываемые при гормональной терапии для облегчения менопаузы, являются главными факторами риска для эстроген-положительного рака молочной железы. В научном отношении это обескураживающий вывод. Тест Брюса Эймса не показал мутагенности эстрогена, в низких дозах не провоцирующего рака у животных, однако с 1960-х годов было известно, что оба этих гормона способны патологически активировать эстроген-положительный рак молочной железы. Хирургия и лечение тамоксифеном помогают добиться ремиссии рака, блокировав действие эстрогена. Вполне логично заключить, что внешний эстроген способен вызывать рак молочной железы. Комплексный подход к профилактике рака, включающий в себя последние сведения науки, мог бы предсказать такой результат, тем самым избавив ученых от необходимости проводить исследования на миллионной группе, а также спас бы жизни тысячам женщин.

Второе противоречие тоже стало наследием 1960-х годов. Со времен выхода в 1962 году книги Рэйчел Карсон «Безмолвная весна» защитники окружающей среды утверждали, что в подъеме уровня рака в США — помимо всех прочих факторов — виновно повсеместное применение пестицидов. Эта теория десятки лет вызывала бурные споры, акции протеста и общественные кампании. Она выглядит правдоподобной, однако масштабные человеческие исследования, которые подтвердили бы канцерогенность определенных пестицидов, шли вяло, а исследования на животных оказались неинформативны. Было показано, что высокие дозы ДДТ и аминотриазола провоцируют рак

---

[48] Мыши выводят из организма большинство канцерогенных компонентов табачной смолы. Асбест провоцирует рак, вызывая в организме воспалительную реакцию, отсутствующую у бактерий.

у животных, но тысячи других химикатов остались необследованными. Тут опять-таки требуется комплексный подход. Выявление ключевых активированных сигнальных путей в раковых клетках способно обеспечить более чуткий метод определения канцерогенов в исследованиях на животных — даже если какой-либо препарат в таких исследованиях не будет вызывать рака, но будет активировать связанные с раком гены и сигнальные пути, то это станет свидетельством его потенциальной канцерогенности. Кроме того, известно, что существует связь между питанием и риском определенных типов рака, но эта область исследований еще не вышла из младенчества. Диеты, богатые красным мясом и бедные клетчаткой, увеличивают риск рака толстой кишки, а ожирение связано с раком молочной железы, однако подробнее об этих зависимостях пока ничего не известно, особенно на молекулярном уровне.

В 2005 году гарвардский эпидемиолог Дэвид Хантер утверждал, что совмещение традиционной эпидемиологии, молекулярной биологии и онкогенетики воскресит эпидемиологию и многократно увеличит ее способность предотвращать рак. «Традиционная эпидемиология, — писал он, — озабочена корреляцией подверженности тому или иному воздействию и последующим возникновением рака, а все, что находится в промежутке между ними, считается „черным ящиком“… В молекулярной биологии эпидемиолог откроет этот „черный ящик“, исследуя, что же происходит между воздействием фактора и началом или прогрессом болезни».

Понимание молекулярных основ рака вольет новые силы не только в профилактику рака, но и в его раннее выявление. Собственно, это уже и произошло. Выявление значимости генов BRCA при раке молочной железы воплощает интеграцию скринирования рака и онкогенетики. В середине 1990-х годов, опираясь на достижения последнего десятилетия, исследователи выделили два родственных гена, BRCA-1 и BRCA-2, значительно увеличивающих риск развития рака молочной железы. Женщина с врожденной мутацией гена BRCA-1 имеет от пятидесяти до восьмидесяти процентов риска возникновения у нее рака молочной железы, что в три — пять раз выше обычного риска. Вдобавок этот ген увеличивает риск заболеть раком яичников. В настоящее время тестирование на эту мутацию прочно вошло в систему профилактики рака. Женщины, у которых она обнаруживается в обоих генах, проходят более частый и более тщательный осмотр при помощи чувствительных современных методик, например, магнитно-резонансной томографии молочной железы. Кроме того, женщины, несущие эту мутацию, могут начать заранее принимать тамоксифен для предотвращения рака — эта стратегия доказала свою эффективность в клинических испытаниях. Иногда такие женщины выбирают еще более радикальный метод и профилактически удаляют молочные железы и яичники, что резко понижает риск возникновения рака. Одна израильтянка, обладательница этой мутации, выбравшая радикальную хирургию после того, как у нее обнаружился рак в одной из молочных желез, сказала мне, что для нее этот путь стал отчасти символическим: «Я отвергаю рак, изгоняю его из тела. Моя грудь стала для меня не более чем вместилищем рака. Такая она мне больше не нужна. Она вредит моему организму, моему шансу выжить. Я отправилась к хирургу и попросила мне все удалить».

Третье и, пожалуй, самое комплексное новое направление медицинской онкологии состоит в том, чтобы собрать воедино наше понимание мутантных генов и нарушенных сигнальных путей для объяснения поведения рака в целом, то есть для очередного цикла «знание — открытие — терапевтическое вмешательство».

Самый непостижимый пример поведения раковой клетки, не объясняемый активацией лишь одного онкогена или сигнального пути, — ее бессмертность. Высокую скорость деления, невосприимчивость к сигналам остановки роста, опухолевый ангиогенезис можно объяснить аномальной активацией или инактивацией в раковых клетках таких сигнальных путей, как *ras, myc* или *Rb.* Однако ученые не могут объяснить, почему раковые клетки продолжают делиться до бесконечности. Большинство нормальных клеток, даже

стремительно размножающихся, делятся лишь несколько поколений, а затем истощают свою пролиферативную способность. Что же позволяет раковой клетке делиться, не зная усталости, поколение за поколением?

Немедленно напрашивающийся, хотя очень противоречивый ответ на этот вопрос о бессмертии рака позаимствован из нормальной физиологии. В человеческом эмбрионе, как и в некоторых органах взрослого человека, содержится крохотная популяция стволовых клеток, способных к бессмертной регенерации. Стволовые клетки — это потенциал организма к обновлению. Например, всю целостность крови человека можно воссоздать на основании лишь одной стволовой клетки крови (ее называют гемопоэтической или кроветворной), в обычных условиях обитающей в костном мозге. В нормальных условиях активна лишь небольшая часть популяции стволовых клеток крови, остальные же погружены в состояние покоя — спят. Однако если количество клеток крови внезапно резко падает в результате ранения или химиотерапии, стволовые клетки просыпаются и начинают делиться с поражающей воображение плодовитостью, производя клетки, которые, в свою очередь, порождают многие тысячи клеток крови. За неделю одна-единственная стволовая клетка способна снабдить новым запасом крови весь организм — а потом, подчиняясь какому-то неизвестному науке механизму, снова погружается в сон.

Отдельные ученые считают, что нечто подобное безостановочно происходит и при раке — по крайней мере при лейкемии. В середине 1990-х годов Джон Дик, канадский биолог из Торонто, сформулировал, что при лейкемии у человека небольшая популяция клеток обладает бесконечной способностью к самовоспроизведению. Эти «раковые стволовые клетки» действуют как постоянный резервуар рака, бесконечно производя злокачественные клетки. Химиотерапия убивает основную массу раковых клеток, однако эта небольшая популяция стволовых клеток оказывается несравненно более устойчивой к лекарствам, выживает и продолжает делиться, что и обуславливает рецидив через некоторое время после химиотерапии. И в самом деле, раковая стволовая клетка обретает поведение нормальной стволовой клетки за счет активации тех же генов и сигнальных путей, что дают бессмертность нормальной стволовой клетке — вот только в отличие от нормальных раковые клетки не погружаются в состояние покоя. Таким образом, рак в буквальном смысле слова пытается превратиться в регенерирующий орган — или, что звучит еще более пугающе, в регенерирующий организм. Это стремление к бессмертию отражает наше собственное стремление, заложенное и в зародыше, и в механизме обновления наших органов. Если рак преуспеет, то в один прекрасный день из него получится куда более совершенный организм, чем у его хозяина, — наделенный как бессмертием, так и способностью к неограниченному делению. Тут уместно вспомнить, что лейкемические клетки, которые растут у меня в лаборатории, взяты у женщины, умершей тридцать лет тому назад. Они уже достигли пресловутого «совершенства».

Способность раковой клетки постоянно подражать нормальной физиологии, нарушать и искажать ее наводит на зловещий вопрос: что такое «нормальность»? «Рак, — сказала Карла, — и есть моя новая нормальная жизнь». Вполне возможно, что для нас рак стал нормальной жизнью и мы от природы обречены рано или поздно погибнуть от злокачественного заболевания. По мере того как в отдельных странах доля больных раком постепенно ползет от одной четверти к одной трети и даже к половине населения, рак, похоже, становится нашей новой нормой — нашей неизбежностью. Вопрос скоро будет не в том, столкнемся ли мы с этой бессмертной болезнью, а когда именно мы с ней столкнемся.

Война Атоссы

Мы на сто лет состарились, и это
Тогда случилось в час один…

Анна Ахматова. Памяти 19 июля 1914 года

Как, наверно, у старика, пережившего сверстников, бывает тоскливая незаполненность — «пора, пора уходить и мне», так и Костоглотову в этот вечер в палате уже не жилось, хотя койки были все заполнены, и люди — все люди, и заново поднимались как новые те же вопросы: рак или не рак? излечивают или нет? и какие другие средства помогают?

Александр Солженицын. Раковый корпус

Через семь недель после смерти Сиднея Фарбера, 17 мая 1973 года, Хирам Ганс, его старый друг, прочел на мемориальной службе несколько строк из «Заброшенного сада» Суинберна:

Будет здесь упиваться последним закатом,
Распластавшись, покрыв вожделенную твердь,
Словно идол, на капище самораспятый,
Бездыханная Смерть[49].

Должно быть, внимательные слушатели заметили и оценили это нарочитое и своеобразное обратное отражение момента: раку вскоре предстояло умереть, безжизненно распластаться на алтаре — смерть, павшая замертво.

Этот образ, безусловно, принадлежит времени Фарбера, однако его призрак до сих пор витает над нами. В конце концов каждой биографии положено завершиться смертью героя. Возможен ли в будущем конец рака? Возможно ли навсегда искоренить эту болезнь из наших тел и из нашего общества?

Ответ на столь насущный вопрос кроется в биологии этого невероятного недуга. Как мы уже знаем, рак прошит в нашем геноме. Онкогены появляются в результате мутаций жизненно важных генов, регулирующих деление клеток. Мутации в этих генах накапливаются в результате повреждения ДНК канцерогенами, но еще и из-за случайных ошибок копирования перед делением клеток. И если первую причину можно пытаться предотвратить, то вторая идет изнутри. Рак — это глубоко внутренняя погрешность нашего роста, а значит, избавиться от рака мы можем ровно настолько же, насколько возможно избавиться от тех процессов нашей физиологии, что основаны наделении клеток, — старения, регенерации, заживления, размножения.

Наука воплощает стремление человека постичь природу. Технология прибавляет к этому стремлению честолюбивое желание природу обуздать. Это родственные импульсы — можно пытаться познать природу, чтобы обуздать ее, — однако лишь технологии свойственно стремление вмешаться в природу. Значит, медицина по природе своей — технологическое искусство, ведь в ее основе лежит желание улучшить жизни людей посредством вмешательства в саму жизнь. Битва с раком доводит идеи технологии до предела, оттого что сам предмет вмешательства вплетен в наш геном. Не ясно пока, возможно ли в принципе вмешательство, способное выбирать между злокачественным и нормальным делением. Вполне вероятно, что рак — этот задиристый, плодовитый, агрессивный, приспособленческий близнец наших задиристых, плодовитых, агрессивных и приспособленческих клеток и генов — невозможно искоренить из наших тел. Быть может, рак определяет врожденные внешние границы нашего выживания. По мере того как наши клетки делятся, а тела стареют, в клетках неизбежно накапливаются мутация за мутацией — и рак становится завершением нашего индивидуального развития.

Можно ставить себе и более скромные цели. Над дверью в оксфордский кабинет

---

[49] Пер. И. Трояновского. — *Примеч. пер.*

Ричарда Пето висит один из любимых афоризмов Долла: «Смерть неизбежна — в старости, но не раньше». Идея Долла выражает собой гораздо более разумную и достижимую цель, которой можно определить успех войны с раком. Да, возможно, все мы роковым образом связаны с этим древним недугом, вынуждены играть с ним в прятки. Но если можно предотвратить смерть от рака до наступления старости, если жуткую игру — лечение, устойчивость, рецидив, новый курс лечения — можно растягивать все дольше и дольше, то это преобразит наши представления о древней болезни. Учитывая все, что мы знаем о раке, даже такой результат станет технологической победой, невиданной в истории человечества. Это будет победа над неизбежностью — победа над нашим геномом.

Чтобы представить себе такую победу, проведем мысленный эксперимент. Вспомним Атоссу, персидскую царицу, которая, по всей видимости, страдала от рака молочной железы за пятьсот лет до начала нашей эры. Представим, как она путешествует во времени, появляясь в каждом веке, становится онкологической версией Дориана Грея: летит вперед по дуге истории, а опухоль ее, словно застыв в одной и той же стадии, остается такой же, как прежде. Болезнь Атоссы позволяет нам воспроизвести былые подходы к лечению рака и заглянуть в будущее этой болезни. Как изменялись бы лечение и прогнозы Атоссы на протяжении последних четырех тысяч лет? Что случится с ней в новом тысячелетии?

Но сначала давайте отправим Атоссу в далекое прошлое, во времена Имхотепа — в 2500 год до нашей эры. У Имхотепа уже имеется название для болезни Атоссы — иероглиф, который мы не умеем произнести. Имхотеп ставит диагноз, но скромно добавляет — «лечения не существует» — и на том умывает руки.

В 500 году до нашей эры, в царствование самой Атоссы, она лично назначает себе самую примитивную форму мастэктомии, которую и выполняет ее греческий раб. Еще через двести лет, во Фракии, Гиппократ описывает ее опухоль как *karkinos* , тем самым давая болезни имя, которое будет греметь в веках. В 168 году нашей эры Клавдий Гален выдвигает теорию единого происхождения рака: системный переизбыток черной желчи — закупорка меланхолии, прорывающейся наружу опухолью.

Проносится еще тысяча лет: закупоренную черную желчь Атоссы пытаются изгнать из тела, однако опухоль растет, дает метастазы, распространяется по всему организму. Средневековые хирурги мало что смыслят в болезни Атоссы, однако вострят скальпели и ланцеты, чтобы вырезать опухоль. В качестве лекарственных средств ей предлагают лягушачью кровь, свинцовые пластинки, козий помет, святую воду, мазь из крабов и едкие химические вещества. В 1778 году в лондонской больнице Джона Хантера ее опухоли определяют стадию — ранний местный рак молочной железы или же поздний, прогрессировавший и инвазивный. Для первого случая Хантер рекомендует местную операцию, для второго — «отрешенное сострадание».

Попав в девятнадцатый век, Атосса вступает в новый мир хирургии. В балтиморской клинике Холстеда рак молочной железы Атоссы лечат смелой и решительной терапией — радикальной мастэктомией с обширным иссечением опухоли и удалением глубоких мышц груди, а также подмышечных и заключичных лимфатических узлов. В начале двадцатого века онкологи-радиологи пытаются уничтожить ее опухоль местным воздействием рентгеновского облучения. К 1950-м годам новое поколение хирургов объединяет эти две стратегии в более умеренном виде. Рак Атоссы лечат простой мастэктомией или же операцией с последующим облучением.

В 1970-е годы появляются новые терапевтические стратегии. После операции Атоссе проводят адъювантную химиотерапию сочетанием нескольких препаратов, чтобы уменьшить вероятность рецидивов. Анализ ее опухоли на рецепторы эстрогена оказывается положительным. Для предотвращения рецидивов к курсу препаратов добавляют тамоксифен, антиэстроген. В 1986 году выясняется, что в опухолевых клетках Атоссы амплифицирован ген *Her-2.* Помимо операции, радиации, адъювантной химиотерапии и тамоксифена, ее лечат при помощи целевой терапии, герцептином.

Невозможно точно рассчитать, какое бы воздействие все эти медицинские вмешательства оказали бы на шансы Атоссы выжить. Все так поменялось, что нельзя напрямую сравнить судьбу Атоссы в 500 году до нашей эры и в 1989 году. Скорее всего операция, химиотерапия, облучение, гормональная терапия и целевая терапия добавили бы ей от семнадцати до тридцати лет жизни. Если бы, скажем, болезнь у нее диагностировали в сорок лет, она вполне могла бы рассчитывать, что отпразднует свое шестидесятилетие.

В середине 1990-х годов схема лечения рака молочной железы Атоссы делает новый поворот. Ее болезнь диагностируют на ранней стадии, а ее ахеменидское происхождение поднимает вопрос, является ли она носительницей мутации по генам BRCA-1 или BRCA-2. Геном Атоссы секвенируется, в нем обнаруживается мутация. Атоссу зачисляют на программу интенсивного обследования, чтобы обнаружить появление опухоли в незатронутой болезнью второй груди. Двух дочерей Атоссы тоже обследуют и, выявив у них мутацию по BRCA-1, предлагают им тщательное обследование, профилактическую двустороннюю мастэктомию или тамоксифен для профилактики рака молочной железы. Для дочерей Атоссы результат скринирования и профилактики оказывается жизненно значим. У одной дочери томограмма молочной железы выявляет крохотное новообразование — опухоль оказывается раковой, и ее удаляют на ранней, неинвазивной стадии. Вторая дочь выбирает профилактическую двустороннюю мастэктомию. Теперь у нее больше никогда не возникнет рака молочной железы.

Теперь перенесем Атоссу в будущее. В 2050 году Атосса придет в кабинет врача-онколога с крохотной флешкой, на которой будет содержаться вся последовательность ДНК генома ее рака, выявляющая каждую мутацию в каждом гене. Эти мутации будут упорядочены по сигнальным путям. Некий специальный алгоритм поможет определить те сигнальные пути, что отвечают за рост и выживание конкретно ее рака. На эти пути воздействуют методами целевой терапии для предотвращения послеоперационного рецидива. Атосса начнет принимать какое-либо сочетание целевых лекарств, готовая переключиться на другое сочетание, когда рак мутирует, а потом, если рак мутирует снова — и на третье. Скорее всего она будет принимать те или иные лекарства — для лечения или же профилактики рака — до конца своих дней.

Без сомнения, это прогресс. Но прежде чем продление жизни Атоссы окончательно вскружит нам голову, надо взглянуть на все это в перспективе. Заболей Атосса в 500 году до нашей эры раком поджелудочной железы — и за две с половиной тысячи лет ее прогнозы изменились бы всего на несколько месяцев. Случись у нее неоперируемый рак желчного пузыря — и ее шансы на выживание практически не изменились бы вовсе. Даже при раке молочной железы исход очень неоднозначен. Успей рак Атоссы дать метастазы, окажись он эстроген-отрицательным, *Her*- 2-отрицательным и устойчивым к стандартной химиотерапии — ее шансы на выживание практически не изменились бы со времен Хантера. И напротив, заболей Атосса ХМЛ или болезнью Ходжкина, она бы прожила на тридцать — сорок лет дольше.

Непредсказуемость траектории развития рака в будущем отчасти тем и обусловлена: мы не знаем биологической основы подобной гетерогенности. Мы не в состоянии оценить, например, из-за чего рак поджелудочной железы или желчного пузыря так разительно отличается от ХМЛ или рака молочной железы. Ясно, однако, что даже знание биологии рака вряд ли поможет полностью искоренить рак. И по мнению Долла, и по свидетельству истории Атоссы, нам лучше сосредоточиться на продлении жизни, а не на искоренении смерти. Война с раком будет выиграна скорее, если изменить определение победы.

Мучительное странствие Атоссы поднимает и еще один вопрос, косвенно скрытый во всей этой книге: если со временем наше понимание и подходы к лечению рака столь радикально изменились, то как на основании прошлого этой болезни можно предсказать ее будущее?

В 1997 году директор НИО Ричард Клаузнер, отвечая на сообщения, что смертность от

рака в 1990-е годы совершенно не снизилась, заявил, что медицинские реалии одного десятилетия мало соотносятся с реалиями следующего. «Хороших историков гораздо больше, чем хороших пророков, — писал Клаузнер. — Крайне трудно предсказать научные открытия, которые часто рождаются в результате прозрений, приходящих из самых неожиданных источников. Классический пример: открытие Флеммингом пенициллина на заплесневелой корке хлеба — и огромное значение этой случайной и непредсказуемой находки. Невозможно было предсказать и стремительный уход технологии „железных легких“, как только развитие вирусологии позволило выращивать полиовирус и получать вакцину. Любая экстраполяция прошлого на будущее предполагает, что в этом будущем ничего не изменится — что само по себе оксюморон».

В каком-то смысле Клаузнер прав. Поистине радикальные открытия не просто улучшают то, что есть, — они меняют парадигму, всю картину мира. Технологии теряются в своем же прошлом. Делец, купивший акции компании, производящей «железные легкие», накануне разработки полиовакцины, или ученый, заявивший бактериальную пневмонию неизлечимой накануне открытия пенициллина, в глазах истории останутся в дураках.

Однако в случае рака, когда о простом, универсальном и решительном лекарстве нет и речи — а скорее всего никогда и не будет, — прошлое сливается с будущим. Из старых наблюдений выкристаллизовываются новые теории, прошлое неизменно отражается в будущем. Вирус Рауса несколько десятилетий спустя возродился в виде внутриклеточных онкогенов; вдохновленное рассказами шотландских пастухов наблюдение Джорджа Битсона о том, что удаление яичников замедляет рост рака молочной железы, победоносно возвращается в виде лекарства под названием тамоксифен; «нагноение крови» Беннетта, рак, с которого началась эта книга, ее же и завершает.

У нас есть и более веские причины помнить эту историю: хотя содержание медицины непрестанно меняется, ее форма, сдается мне, остается на диво неизменной. История повторяется, но наука отражается. Орудия, которыми мы будем сражаться с раком в будущем, за полвека изменятся самым кардинальным образом, так что вся география лечения и профилактики рака станет неузнаваемой. Возможно, следующее поколение врачей станет смеяться над тем, как примитивно мы смешивали коктейли из ядов, силясь победить ими самое глубинное и неотъемлемое заболевание рода человеческого. Однако в этой битве останутся неизменными безжалостность и изобретательность, стойкость и головокружительные перепады от отчаяния к надежде, гипнотизирующее желание найти универсальное решение проблемы и разочарование поражений, гордыня и спесь.

Греки описывали опухоли уклончивым словом *onkos,* что означает «тяжесть» или «груз». Они и не представляли, до чего же точным окажется это слово! Рак и в самом деле — тяжкая ноша, заложенная в наш геном, свинцовый противовес нашим притязаниям на бессмертие. Если обратиться еще дальше в прошлое, к индоевропейскому языку наших предков, то этимология слова *onkos* меняется. Оно происходит от древнего слова *nek* , которое в отличие от *onkos* является активной формой, глаголом. Оно означает — нести, передвигать ношу из одного места в другое, переносить что-то на большое расстояние, на новое место. Этот образ отражает не только способность раковой клетки передвигаться — давать метастазы, — но также и путешествие Атоссы, долгое странствие науки и воплощенную в этом странствии саму человеческую душу, с ее неизменным желанием победить, уцелеть, выжить.

Под конец первого года моей практики, весной 2005 года я сидел на десятом этаже больницы в палате с умирающей больной, Джермейн Берн, психологом из Алабамы. В 1999 году жизнерадостной Джермейн вдруг стало плохо — у нее началась тошнота и рвота, причем с резкой и неодолимой силой, как из катапульты. Тошноту сопровождало ощущение переполненного живота, словно от переедания. Джермейн обратилась в баптистскую больницу Монтгомери, где ей сделали ряд всевозможных тестов, пока наконец компьютерная томография не показала двенадцатисантиметровую опухоль, распиравшую ей

желудок. Джермейн сделали биопсию 4 января 2000 года. Под микроскопом стало видно, что новообразование состоит из быстро делящихся мелких веретеновидных клеток. Опухоль, успевшая распространиться по кровеносным сосудам и потеснить нормальные ткани, оказалась редкой разновидностью рака под названием гастроинтестинальная стромальная опухоль, или ГИСО.

Очередные исследования несли новые дурные известия. Сканирование показало очаги опухоли в печени, вздутия в лимфатических узлах и грозди новообразований в левом легком. Метастазы распространились по всему телу. Операционное вмешательство было невозможно, а в 2000 году никаких лекарств, эффективных против этого типа саркомы, не существовало. Врачи в Алабаме попробовали наугад какое-то сочетание лекарств, но безуспешно. «Я написала прощальные письма, заплатила по счетам и составила завещание, — рассказывала Джермейн. — Приговор не оставлял простора для сомнений. Меня отправили умирать домой».

Зимой 2000 года, выслушав смертный приговор, Джермейн наткнулась на виртуальное сообщество собратьев по несчастью — пациентов с ГИСО, общавшимися онлайн. Этот необычный сайт, как и большинство его завсегдатаев, находился в постоянной агонии. Отчаявшиеся люди обсуждали на нем отчаянные средства. Но в конце апреля по сообществу лесным пожаром распространилась весть о новом лекарстве — гливеке, или иматинибе — том самом, которым Друкер лечил хронический миелогенный лейкоз. Гливек связывает и инактивирует белок *Bcr-abl.* Однако, помимо этого, он инактивирует и еще одну тирозин-киназу под названием *c-kit.* Подобно тому как активация гена *Bcr-abl* заставляет раковые клетки делиться при ХМЛ, *c-kit* запускает деление при ГИСО. В первых клинических испытаниях гливек оказался крайне действен против *c-kit,* а соответственно и против ГИСО.

Джермейн пустила в ход все свои связи, чтобы попасть на одно из клинических испытаний. Она умела убеждать людей — могла льстить, лебезить, заискивать, приставать, уговаривать, молить и требовать, — а болезнь придавала ей храбрости. («Вылечите меня, доктор, и я отправлю вас в Европу», — как-то сказала она мне; я вежливо отклонил это предложение.) Ей удалось попасть в больницу, где пациенты на испытании получали гливек. Когда она зачислилась на испытание, выяснилось, что гливек настолько эффективен, что врачи больше не давали плацебо пациентам с ГИСО. Джермейн начала принимать гливек в августе 2001 года. Через месяц стали видны первые результаты: организм реагировал на лечение, опухоль начала уменьшаться с поразительной скоростью. К Джермейн вернулась энергия, тошнота отступила. Больная восстала из мертвых.

Выздоровление Джермейн стало медицинским чудом. Газеты Монтгомери трубили об этой истории. Джермейн раздавала советы другим жертвам рака. Медицина наконец-то в силах потягаться с раком, писала она, — наконец-то появилась надежда. Пусть не существует средства, позволяющего вылечиться окончательно, но новые лекарства позволяют контролировать болезнь, а следующее поколение сделает то, чего не удалось предыдущему. Летом 2004 года, когда Джермейн праздновала очередную годовщину своего неожиданного выздоровления, ее клетки внезапно утратили восприимчивость к гливеку. Опухоли, дремавшие все это время, воспряли с ужасной силой. За считанные месяцы новые очаги появились в желудке, печени, селезенке, легких, лимфатических узлах. Вернулась и тошнота, такая же мучительная, как и прежде. По полостям ее живота струилась злокачественная жидкость.

Изобретательная, как всегда, Джермейн обшаривала Интернет и, вернувшись за советом в сообщество больных ГИСО, выяснила, что в Бостоне и некоторых других городах проводятся испытания новых лекарств — второго поколения аналогов гливека. В 2004 году, обзвонив всех, кого могла, она зачислилась на только что начавшееся при институте Фарбера испытание такого аналога под названием SU11 248.

Новое лекарство принесло некоторое облегчение, однако эффект продлился недолго. В феврале 2005 года болезнь Джермейн вышла из-под контроля. Опухоли росли так быстро,

что Джермейн отслеживала их рост еженедельными взвешиваниями. Боли усилились, несчастная не могла дойти от кровати до двери. Ее пришлось госпитализировать. В тот вечер я пришел к Джермейн не для обсуждения новых лекарств или методов лечения, а для того, чтобы примирить ее с ее состоянием.

Как обычно, она опередила меня. Когда я вошел в палату и попытался обсудить следующие шаги, она слабым взмахом руки заставила меня замолчать. Ее цели, сказала она, теперь совсем просты: никаких новых испытаний, никаких новых лекарств. Шесть лет борьбы за жизнь — с 1999 по 2005 год — не были для нее застывшими, замороженными годами. Они изменили, очистили ее, обострили ее восприятие, принесли очищение. Она рассталась с мужем, но зато сильнее сдружилась с братом, онкологом. Ее дочка, подросток в 1999 году, превратилась в не по годам взрослую студентку Бостонского колледжа и стала союзницей, наперсницей и лучшей подругой матери. («Рак уничтожает одни семьи и укрепляет другие, — сказала Джермейн. — В моем случае произошло и то, и другое».) Джермейн осознала, что отсрочка ее приговора подходит к концу. Она хотела вернуться в Алабаму и там встретить смерть, которая должна была настигнуть ее еще в 1999 году.

Стыдно сказать, но когда я вспоминаю наш последний разговор с Джермейн, в памяти встает не столько то, что было меж нами сказано, сколько обстановка вокруг: больничная палата с резким запахом дезинфицирующих средств и мыла для рук; резкий металлический свет над головой; деревянный столик на колесиках, заваленный таблетками, книгами, газетами, пузырьками лака для ногтей, украшениями и открытками. Комната, увешанная фотографиями дома Джермейн в Монтгомери и ее дочери, собирающей в саду яблоки; стандартный больничный кувшин с букетом подсолнухов. Помню, как Джермейн сидела на кровати, небрежно свесив одну ногу, как всегда облаченная в эксцентричный яркий наряд и приковывающие внимание украшения. Безукоризненно причесанная Джермейн выглядела парадно и официально, точно на фотографии. Вид у нее был вполне умиротворенный, она смеялась и шутила. Даже назогастральный зонд она носила с достоинством и величием.

Лишь несколько лет спустя, в процессе написания этой книги, я наконец сумел выразить словами, почему я вышел после встречи с пациенткой таким взволнованным и посрамленным; почему любой жест в ее палате был исполнен такого огромного значения, любой предмет казался символом, почему сама Джермейн выглядела актрисой, безукоризненно играющей свою роль. Там не было ничего случайного. Все, что казалось в Джермейн спонтанным и импульсивным, на самом деле было строжайше выверенным ответом на болезнь. Свободные яркие одеяния замаскировывали очертания растущей опухоли на животе. Крупные бусы тоже отвлекали внимание от болезни. Палата тонула в украшениях и фотографиях — цветы в больничном кувшине, фотографии на стенах, — потому что без них царила бы холодная безликость любой другой палаты в любой другой больнице. Джермейн свесила ногу с кровати потому, что рак уже пробрался к ней в позвоночник и парализовал вторую ногу, — она просто не могла сидеть в другой позе. Небрежность была напускной, шутки заученными. Болезнь пыталась победить и унизить Джермейн, лишить ее индивидуальности и радости жизни. Болезнь обрекала ее на бесславную смерть в безликой больничной палате за тысячи миль от родного дома, однако Джермейн отчаянно сопротивлялась, стараясь хотя бы на полшага опередить недуг и не сдаваться.

Смотреть на ее борьбу было все равно что следить за партией в шахматы. Каждый раз, как болезнь Джермейн делала новый ход, накладывая новые жуткие ограничения, Джермейн отвечала своим ходом. Болезнь наступала, Джермейн уворачивалась. Страшная, завораживающая игра — игра, уносящая жизнь игрока. Джермейн уклонялась от одного удара, однако на нее тут же обрушивался следующий. Как кэрролловская Черная Королева, она отчаянно бежала, чтобы оставаться на месте.

В тот вечер Джермейн воплотила в себе всю суть нашей борьбы с раком: чтобы не отстать от болезни, приходится вечно что-то изобретать и выдумывать, учиться и

разрабатывать новые стратегии. Джермейн сражалась с раком упорно, одержимо, хитроумно, отчаянно, озлобленно и ревностно — словно вобрав в себя всю яростную, изобретательную энергию многих поколений людей, что бились с раком в прошлом и будут сражаться с ним в будущем. Поиски исцеления заставили ее отправиться в причудливое бесконечное странствие по Интернету и обучающим больницам, клиническим испытаниям и химиотерапиям — по всей стране, по землям, исполненным такого запустения, одиночества и тоски, каких она раньше и представить себе не могла. Джермейн вложила в эти странствия все свои силы до последней капли, снова и снова собираясь с мужеством, призывая на помощь всю волю, весь разум, все, что могла, — но в тягостный последний вечер, заглянув в кладовые своей решимости и упорства, обнаружила, что они опустели. Понимая, что жизнь ее висит на волоске, и уже не цепляясь за этот волосок, Джермейн направила инвалидную коляску в уединение ванной комнаты — в тот вечер мне казалось, что она олицетворяет самую суть войны, что велась уже четыре тысячи лет.

С.М., июнь 2010

Выражение признательности

Я благодарен очень многим: моей жене, Саре Ши, за то, что поддержала эту книгу неиссякаемой верой, любовью и стойкостью; моим дочерям, Лиле и Арии, засыпавшим и просыпавшимся под размеренный стук клавиш вместо колыбельной, — для них эта книга стала сестренкой-соперницей; моему агенту, Саре Чалфант, которая перечитывала и комментировала все новые и новые черновики моих проектов; моему редактору, Нэн Грэхем, с которой я научился общаться с помощью «мысленной телепатии» и чьи идеи пронизывают каждую страницу; моим первым читателям — Нелл Брейер, Эми Уолдман, Нилу Мукерджи, Ашоку Раи, Ким Гутшоу, Дэвиду Сео, Роберту Бруштейну, Прасанту Атлури, Эрезу Калиру, Яриву Хуврасу, Митци Энджел, Диане Бейнарт, Дэниелу Менакеру и многим наставникам и собеседникам, особенно Роберту Мейеру, без которых этой книги просто не было бы. Моим родителям, Сибесвару и Чандане Мукерджи, и моей сестре, Рану Бхаттачарья, и ее семье, которым моя нескончаемая рукопись омрачала отпуска и семейные встречи; Цзя-Мин и Джуди Ши, обеспечившим мне поддержку и помощь во время моих частых наездов в Бостон.

Как всегда бывает с такого рода книгами, мой труд зиждется на множестве предыдущих работ на ту же тему: среди них гениальная и трогательная книга Сьюзен Зонтаг «Болезнь как метафора», «Создание атомной бомбы» Ричарда Родса, «Крестовые походы против рака» Ричарда Реттига, «Войны вокруг рака молочной железы» Баррона Лернера, «Природная одержимость» Натали Анджер, «Жизнь клетки» Льюиса Томаса, «Как это было» Джорджа Крайла, «Един в трех лицах» Адама Вишарта, «Раковый корпус» Александра Солженицына, рвущие душу воспоминания Дэвида Риффа «Плавание в океане смерти», «Her-2» Роберта Базелла, «Гонки к началу пути» Роберта Вайнберга, «Искусство и политика науки» Гарольда Вармуса, «Как получить Нобелевскую премию» Майкла Бишопа, «Революция в лечении рака» Дэвида Натана, «Страшный недуг» Джеймса Паттерсона и «После войны» Тони Джадта. Первичными источниками для книги стали многие архивные коллекции и библиотеки: архив Мэри Ласкер, архив Бенно Шмидта, архив Георгиоса Папаниколау, архив и коллекция образцов Артура Ауфдерхайда, архив Уильяма Холстеда, архив Роуз Кушнер, архив документов табачной промышленности в Калифорнийском университете Сан-Франциско, архивы Эвартса Грэхема, Ричарда Долла, Джошуа Ледеберга, Гарольда Вармуса, Бостонская городская библиотека, библиотеки Колумбийского университета, медицинская библиотека Каунтвея, личные архив и фотографии Сиднея Фарбера, полученные из разных источников, в том числе и от его сына Томаса Фарбера. Роберт Мейер, Джордж Канеллос, Дональд Бери, Эмиль Фрейрих, Ал Кнудсон, Гарольд Вармус, Дэннис Сламон, Брайан Друкер, Томас Линч, Чарльз Сойерс, Берт Фогельштейн, Роберт Вайнберг и Эд Гелманн прочитали рукопись моей книги и внесли в текст поправки и

уточнения.

В частности, Гарольду Вармусу я обязан подробными и мудрыми комментариями и пометками — они служат символом щедрой помощи, оказанной мне учеными, писателями и врачами.

Дэвид Скадден и Гари Гиллиленд принимали меня в своих лабораториях в Гарварде. Эд Гелманн, Рикардо Далла-Фавера и Кори и Майкл Шен дали мне академический приют в Колумбийском университете, где и была закончена эта книга. Форум, организованный Тони Джадтом при Институте Ремарка (мне выпала честь быть его стипендиатом), обеспечил неподражаемое окружение для исторических бесед — эта книга в нынешней ее форме и была впервые задумана во время одного из заседаний форума на берегах хрустально-чистого шведского озера. Джейсон Ротхаузер, Поль Уитлач и Джейми Вульф вычитывали и редактировали рукопись, выверяя факты и цифры. Александра Труитт и Джерри Маршал занимались получением прав на публикацию иллюстраций.

Краткий словарь терминов

Апоптоз — программируемый процесс клеточной гибели. Наблюдается у большинства клеток и включает специфические каскады работы генов и белков.

Белок — молекула, состоящая из цепи аминокислот. Создается при трансляции гена. Белки исполняют в клетке множество функций, в том числе передают сигналы, обеспечивают структурную поддержку, ускоряют биохимические реакции. Как правило, гены «работают» чертежами белков. Белки бывают модифицированы добавлением небольших химических групп, например, фосфатных групп, сахаров или липидов.

Вирус — микроорганизм, неспособный репродуцироваться сам по себе, но способный воспроизводиться при попадании в клетку. Вирусы бывают различных видов, в том числе — ДНК-овые и РНК-овые. Содержат сердцевину из ДНК или РНК, покрытую белковой оболочкой, могут также иметь внешнюю мембрану из белков и липидов.

Вторичная профилактика — профилактика, направленная на раннее выявление заболевания, как правило, путем скринирования людей до появления первых симптомов недуга.

Ген — единица наследственности, в норме состоит из отрезка ДНК, который кодирует один белок или отрезок РНК (в отдельных случаях гены переносятся в виде цепочек РНК).

Генная инженерия — способность манипулировать генами в организме, создавая новые гены или внедряя гены в гетерогенные организмы (например — ген человека в бактериальную клетку).

Геном — полный набор всех генов организма.

Ген-супрессор опухоли (антионкоген) — ген, полная инактивация которого способствует трансформации нормальной клетки в раковую. Ген-супрессор обычно защищает клетку от очередного шага на пути к озлокачествлению. При мутации такого гена, влекущей утрату или ослабление его функции, клетка может продвинуться в сторону рака. Обычно это происходит в сочетании с другими генетическими изменениями.

Гипотеза двойного удара — теория, что в случае генов-супрессоров опухолей должны быть инактивированы обе копии гена — лишь тогда клетка продвигается к озлокачествлению.

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, молекула, хранящая генетическую информацию во всех клеточных организмах. Как правило, присутствует в клетке в виде двух спаренных комплементарных нитей. Каждая нить — цепь — строится из четырех химических структурных единиц (аденин, цитозин, тимин, гуанин), сокращенно обозначающихся A, C, T и G. Гены переносятся в нитях ДНК в виде генетического «кода». Последовательность переписывается (транскрибируется) в РНК, а затем в белки.

Заболеваемость — в эпидемиологии — это число (доля) пациентов,

диагностируемых тем или иным заболеванием за выбранный период времени. Отличается от распространенности заболевания тем, что включает только новые случаи болезни.

Канцероген — фактор, вызывающий или провоцирующий рак.

Киназа — энзим, присоединяющий к другим белкам фосфатную группу.

Метастазирующий рак — рак, который распространяется за пределы области первоначального возникновения.

Митоз — деление клетки на две дочерних. Встречается в большинстве взрослых тканей организма (в отличие от мейоза, при котором в яичнике и семенниках образуются половые клетки).

Мутация — изменение в химической структуре ДНК. Мутации могут быть молчащими — то есть такими, где изменение не влияет ни на какие функции организма, или же могут проявляться в изменении функции или структуры организма.

Неоплазм, неоплазия — альтернативное название рака.

Обратная транскриптаза — белок, преобразующий цепь РНК в цепь ДНК. Наличие обратной транскриптазы — свойство ретровирусов.

Онкоген — ген, вызывающий рак или способствующий ему. Активация или гиперэкспрессия протоонкогена вызывает трансформацию клетки из нормальной в раковую.

Острый лимфобластный лейкоз — разновидность злокачественного заболевания крови, поражающая лимфоидную линию клеток крови.

Острый миелоидный лейкоз — разновидность злокачественного заболевания крови, поражающая миелоидную линию клеток крови.

Первичная профилактика — профилактика, нацеленная на предотвращение развития заболевания — как правило, наступлением на причину болезни.

Перспективное испытание — испытание, в котором группу пациентов отслеживают в течение какого-то периода времени (в отличие от ретроспективного, при котором изучают историю группы пациентов).

Протоонкоген — предшественник онкогена. Как правило, протоонкогены — нормальные клеточные гены, активация которых за счет мутации или гиперэкспрессии вызывает рак. Протоонкогены кодируют белки, участвующие в клеточном делении и дифференциации. К протоонкогенам относятся, например, *ras* и *myc*.

Рандомизированное испытание — испытание, в котором пациентов распределяют в контрольную группу или в группу, получающую лечение, случайным образом.

Ретровирус — РНК-вирус, который хранит гены в виде РНК, а не ДНК и способен за счет работы специального энзима — обратной транскриптазы — преобразовывать гены из РНК в ДНК.

РНК — рибонуклеиновая кислота, молекула, исполняющая в клетке несколько функций. Действует как промежуточный передатчик информации от гена к белку. Некоторые вирусы используют РНК, а не ДНК для хранения генетической информации.

Трансфекция — введение в клетку ДНК.

Трансгенные мыши — мыши, генетическая информация которых искусственно изменена.

Транслокация (гена) — физический перенос гена из одной хромосомы в другую.

Химерный ген — ген, создающийся за счет объединения двух генов. Может быть результатом естественной транслокации или же сконструирован в лаборатории.

Хромосома — внутриклеточная структура, состоящая из ДНК и белков и хранящая генетическую информацию.

Цитотоксичность — способность убивать клетки. Прилагательное «цитотоксичный» обычно употребляется по отношению к химиотерапии, которая убивает клетки, особенно быстроделящиеся.

Энзим — белок, ускоряющий биохимическую реакцию.

Библиография

Absolon, Karel B. *Surgeon□s Surgeon: Theodor Billroth, 1829–1894.* Kansas: Coronado Press, 1979.

Airley, Rachel. *Cancer Chemotherapy: Basic Science to the Clinic.* Hoboken, N.J.: Wiley, 2009.

Alberts, Bruce. *Molecular Biology of the Cell.* London: Garland Science, 2008.

Alsop, Stewart. *Stay of Execution: A Sort of Memoir.* New York: Lippincott, 1973.

Altman, Roberta. *Waking Up, Fighting Back: The Politics of Breast Cancer.* New York: Little, Brown, 1996.

Angier, Natalie. *Natural Obsessions: Striving to Unlock the Deepest Secrets of the Cancer Cell.* New York: Mariner Books, 1999.

Archives Program of Children□s Hospital Boston, *Children□s Hospital Boston.* Chicago: Arcadia Publishing, 2005.

Aufderheide, Arthur. *The Scientific Study of Mummies.* Cambridge: Cambridge University Press, 2003.

Austoker, Joan. *A History of the Imperial Cancer Research Fund 1902–1986.* Oxford: Oxford University Press, 1988.

Baillie, Matthew. *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body.* Walpole, N.H.: Thomas & Thomas, 1808.

Baillie, Matthew, and James Wardrop, ed. *The Works of Matthew Baillie, M.D.: To Which Is Prefixed an Account of His Life.*

Vol. 1. London: Longman, Hurst, Rees, Orme, Brown and Green, 1825.

Ballance, Charles Alfred. *A Glimpse into the History of the Surgery of the Brain.* New York: Macmillan, 1922.

Bazell, Robert. *Her-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer.* New York: Random House, 1998.

Billings, John Shaw. *The History and Literature of Surgery.* Philadelphia: Lea Bros., 1885.

Bishop, J. Michael. *How to Win the Nobel Prize: An Unexpected Life in Science.* Cambridge: Harvard University Press, 2003.

Bliss, Michael. *Harvey Cushing: A Life in Surgery.* Oxford: Oxford University Press, 2005.

Blumberg, Baruch S. *Hepatitis B: The Hunt for a Killer Virus.* Princeton: Princeton University Press, 2002.

Boveri, Theodor. *Concerning the Origin of Malignant Tumours by Theodor Boveri.* New York: Cold Spring Harbor Press, 2006.

Brandt, Allan M., *The Cigarette Century: The Rise, Fall, and Deadly Persistence of the Product That Defined America.* New York: Basic Books, 2007.

Breasted, James Henry. *The Edwin Smith Papyrus: Some Preliminary Observations.* Paris: Librairie Ancienne Honoré Champion, Edouard Champion, 1922.

Broyard, Anatole. *Intoxicated by My Illness and Other Writings on Life and Death.* New York: C. Potter, 1992.

Bunz, Fred. *Principles of Cancer Genetics.* New York: Springer, 2008.

Burjet, W.C., ed. *Surgical Papers by William Stewart Halsted.* 2 Vols. Baltimore: Johns Hopkins, 1924.

Cairns, John. *Cancer: Science and Society.* New York: W. H. Freeman, 1979.

-. *Matters of Life and Death: Perspectives on Public Health, Molecular Biology, Cancer, and the Prospects for the Human Race.* Princeton: Princeton University Press, 1997.

Cantor, David. *Cancer in the Twentieth Century.* Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2008.

Carroll, Lewis. *Alice in Wonderland and Through the Looking-Glass.* Boston: Lothrop, 1898.

Carson, Rachel. *Silent Spring.* New York: Mariner Books, 2002.

Chung, Daniel C., and Daniel A. Haber. *Principles of Clinical Cancer Genetics: A Handbook*

from the Massachusetts General Hospital. New York: Springer, 2010.

Cooper, Geoffrey M., Rayla Greenberg Temin, and Bill Sugden, eds. *The DIVA Provirus: Howard Temin's Scientific Legacy.* Washington, D.C.: ASM Press, 1995.

Criles, George. *Cancer and Common Sense.* New York: Viking Press, 1955.

DeGregorio, Michael W., and Valerie J. Wiebe. *Tamoxifen and Breast Cancer.* New Haven: Yale University Press, 1999.

de Moulin, Daniel. *A Short History of Breast Cancer.* Boston: M. Nijhoff, 1983.

de Tocqueville, Alexis. *Democracy in America.* New York: Penguin, 2003.

Diamond, Louis Klein. *Reminiscences of Louis K. Diamond: Oral.* Interview transcript. New York: Columbia University, 1990.

Edson, Margaret. *Wit.* New York: Dramatists Play Service, 1999.

Ellis, Harold. *A History of Surgery.* Cambridge: Cambridge University Press, 2001.

Faguet, Guy. *The War on Cancer: An Anatomy of Failure.* Dordecht: Springer, 2008.

Farber, Sidney. *The Postmortem Examination.* Springfield, Ill.: C. C. Thomas, 1937.

Finkel, Madelon L. *Understanding the Mammography Controversy: Science, Politics, and Breast Cancer Screening.* Santa Barbara, Calif.: Praeger, 2005.

Fujimura, Joan H. *Crafting Science: A Sociohistory of the Quest for the Genetics of Cancer.* Cambridge: Harvard University Press, 1996.

Galen. *On Diseases and Symptoms.* Cambridge: Cambridge University Press, 2006.

-. *On the Natural Faculties.* Whitefish, Mont.: Kessinger Publishing, 2004.

-. *Selected Works.* Oxford: Oxford University Press, 2002.

Garb, Solomon. *Cure for Cancer: A National Goal.* New York: Springer, 1968.

Goodman, Jordan, and Vivien Walsh. *Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug.* New York: Cambridge University Press, 2001.

Gunther, John. *Taken at the Flood: The Story of Albert D. Lasker.* New York: Harper, 1960.

Haagenson, Cushman Davis. *Diseases of the Breast.* Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1974.

Haddow, Alexander, Herman M. Kalckar, and Otto Warburg. *On Cancer and Hormones: Essays in Experimental Biology.* Chicago: University of Chicago Press, 1962.

Hall, Steven S. *Invisible Frontiers: The Race to Synthesize a Human Gene.* New York: Atlantic Monthly Press, 1987.

Henig, Robin Marantz. *The Monkin the Garden: The Lost and Found Genius of Gregor Mendel, the Father of Genetics.* New York: Mariner Books, 2001.

Hill, John. *Cautions against the Immoderate Use of Snuff.* London: R. Baldwin and J. Jackson, 1761.

Hilts, Philip J. *Protecting America□s Health: The FDA, Business, and One Hundred Years of Regulation.* New York: Knopf, 2003.

Huggins, Charles. *Frontiers of Mammary Cancer.* Glasgow: Jackson, 1961.

ICON Health Publications. *Gleevec: A Medical Dictionary, Bibliography, and Annotated Research Guide.* Logan, Utah: ICON Health, 2004.

Imber, Gerald. *Genius on the Edge: The Bizarre Double Life of Dr. William Stewart Halsted.* New York: Kaplan, 2010.

Jencks, Maggie Keswick. *A View from the Front Line.* London, 1995.

Jordan, V.C. *Tamoxifen, a Guide for Clinicians and Patients.* Huntington, N.Y.: PRR, 1996.

Justman, Stewart. *Seeds of Mortality: The Public and Private Worlds of Cancer.* Chicago: Ivan R. Dee, 2003.

Kannel, William B., and Tavia Gordon. *The Framingham Study: An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease.* Washington, D.C.: U. S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, 1968.

Kaplan, Henry. *Hodgkin□s Disease.* Cambridge: Harvard University Press, 1980.

Kleinman, Arthur. *The Illness Narratives: Suffering, Healing, and the Human Condition.* New York: Basic Books, 1988.

Kluger, Richard. *Ashes to Ashes.* New York: Vintage Books, 1997.

Knapp, Richard B. *Gift of Surgery to Mankind: A History of Modern Anesthesiology.* Springfield, Ill.: C. C. Thomas, 1983.

Knight, Nancy, and J. Frank Wilson. *The Early Years of Radiation Therapy: A History of the Radiological Sciences, Radiation Oncology.* Reston, Va.: Radiological Centennial, 1996.

Kushner, Rose. *Why Me?* Philadelphia: Saunders Press, 1982.

Kyvig, David E. *Daily Life in the United States, 1920–1940: How Americans Lived Through the Roaring Twenties and the Great Depression.* Chicago: Ivan R. Dee, 2004.

Laszlo, John. *The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles.* New Brunswick, N.J.: Rutgers University Press, 1995.

Leopold, Ellen. *A Darker Ribbon: Breast Cancer, Women, and Their Doctors in the Twentieth Century.* Boston: Beacon Press, 1999.

Lerner, Barron H. *The Breast Cancer Wars: Hope, Fear, and the Pursuit of a Cure in Twentieth-Century America.* Oxford: Oxford University Press, 2001.

Levi, Primo. *Survival at Auschwitz: If This Is a Man.* Phoenix, Ariz.: Orion Press, 2008.

Lewison, Edward. *Breast Cancer: Its Diagnosis and Treatment.* Baltimore: Williams and Wilkins Company, 1955.

Lock, Stephen, Lois A. Reynolds, and E. M. Tansey, eds. *Ashes to Ashes.* Amsterdam: Editions Rodopi B. V., 1998.

Love, Susan M. *Dr. Susan Love□s Breast Book.* New York: Random House, 1995.

MacCallum, W.G., and W. H. Welch. *William Stewart Halsted, Surgeon.* Whitefish, Mont.: Kessinger Publishing, 2008.

Marquardt, Martha. *Paul Ehrlich.* New York: Schuman, 1951.

McKelvey, Maureen D. *Evolutionary Innovations: The Business of Biotechnology.* Oxford: Oxford University Press, 1996.

Moss, Ralph W. *The Cancer Syndrome.* New York: Grove Press, 1980.

Mueller, Charles Barber. *Evarts A. Graham: The Life, Lives, and Times of the Surgical Spirit of St. Louis.* Hamilton, Ont., Can.: BC Decker, Inc., 2002.

Nathan, David G. *The Cancer Treatment Revolution: How Smart Drugs and Other New Therapies Are Renewing Our Hope and Changing the Face of Medicine.* Hoboken, N.J.: Wiley, 2007.

Nuland, Sherwin B. *Doctors: The Biography of Medicine.* New York: Knopf, 1988.

Olson, James S. *Bathsheba□s Breast: Women, Cancer, and History.* Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2002.

-. *History of Cancer: An Annotated Bibliography.* New York: Greenwood Press, 1989.

Oshinski, David M. *Polio: An American Story.* Oxford: Oxford University Press, 2005.

Parker, George. *The Early History of Surgery in Great Britain: Its Organization and Development.* London: Black, 1920.

Patterson, James T. *The Dread Disease: Cancer and Modern American Culture.* Cambridge: Harvard University Press, 1987.

Porter, Roy, ed. *The Cambridge Illustrated History of Medicine.* Cambridge: Cambridge University Press, 1996.

Pott, Percivall, and James Earle. *The Chirurgical Works of Percivall Pott, F.R.S., Surgeon to St. Bartholomew□s Hospital, a New Edition, with His Last Corrections, to Which Are Added, a Short Account of the Life of the Author, a Method of Curing the Hydrocele by Injection, and Occasional Notes and Observations, by Sir James Earle, F.R.S., Surgeon Extraordinary to the King.* London: Wood and Innes, 1808.

Rather, L. J. *Genesis of Cancer: A Study in the History of Ideas.* Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1978.

Reid, Robert William. *Marie Curie.* New York: Collins, 1974.

Resnik, Susan. *Blood Saga: Hemophilia, AIDS, and the Survival of a Community.* Berkeley: University of California Press, 1999.

Retsas, Spyros, ed. *Palaeo-oncology: The Antiquity of Cancer.* London: Farrand Press, 1986.

Rettig, Richard, Peter D. Jacobson, Cynthia M. Farquhar, and Wade M. Aubry. *False Hope: Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer.* Oxford: Oxford University Press, 2007.

Rettig, Richard A. *Cancer Crusade: The Story of the National Cancer Act of 1971.* Lincoln, Neb.: Author's Choice Press, 1977.

Rhodes, Richard. *The Making of the Atomic Bomb.* New York: Simon & Schuster, 1995.

Robbins-Roth, Cynthia. *From Alchemy to IPO: The Business of Biotechnology.* Cambridge, Mass.: Perseus, 2000.

Rosenfeld, Louis. *Thomas Hodgkin: Morbid Anatomist & Social Activist.* Lanham, Md.: Madison Books, 1993.

Ross, Walter Sanford. *Crusade: The Official History of the American Cancer Society.* New York: Arbor House, 1987.

Rutkow, Ira M. *History of Surgery in the United States, 1775–1900.* San Francisco: Norman Publishers, 1988.

Salecl, Renata. *On Anxiety.* London: Routledge, 2004.

Saunders, Cicely. *Selected Writings, 1958–2004.* Oxford: Oxford University Press, 2006.

Saunders, J.B. de C.M., and Charles D. O'Malley. *The Illustrations from the Works of Andreas Vesalius of Brussels.* Mineola, N.Y.: Dover, 1973.

Seaman, Barbara. *The Greatest Experiment Ever Performed on Women: Exploding the Estrogen Myth.* New York: Hyperion, 2004.

Shilts, Randy. *And the Band Played On.* New York: St. Martin's, 2007.

Skipper, Howard E. *Cancer Chemotherapy.* University Microfilms International for American Society of Clinical Oncology, 1979.

Smith, Clement A. *Children's Hospital of Boston: «Built Better Than They Knew».* Boston: Little, Brown, 1983.

Solzhenitsyn, Aleksandr. *Cancer Ward.* New York: Farrar, Straus and Giroux, 1968.

Sontag, Susan. *Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors.* New York: Picador, 1990.

Starr, Paul. *The Social Transformation of American Medicine.* New York: Basic Books, 1983.

Stevens, Rosemary. *In Sickness and in Wealth.* New York: Basic Books, 1989.

Stokes, Donald E. *Pasteur's Quadrant: Basic Science and Technological Innovation.* Washington, D.C.: Brookings Institution Press, 1997.

Stone, William Stephen. *Review of the History of Chemical Therapy in Cancer.* New York: Wood, 1916.

Strax, Phillip, ed. *Control of Breast Cancer Through Mass Screening.* Littleton, Mass.: PSG Publishing, 1979.

Strickland, Stephen Parks. *Politics, Science, and the Dread Disease: A Short History of the United States Medical Research Policy.* Cambridge: Harvard University Press, 1972.

Taylor, Grant, ed. *Pioneers in Pediatric Oncology.* Houston: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1990.

Taylor, Tanya. *The Cancer Monologue Project.* San Francisco: MacAdam/Cage, 2002.

Teitelman, Robert. *Gene Dreams: Wall Street, Academia and the Rise of Biotechnology.* New York: Basic Books, 1989.

Travis, Anthony S. *The Rainbow Makers: The Origins of the Synthetic Dyestuffs Industry in Western Europe.* Bethlehem, Pa.: Lehigh University Press, 1993.

U. S. Surgeon General. «Smoking and Health». *Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health*

Service, Public Health Service publication no. 1103. Washington, D.C.: U. S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, 1964.

Varmus, Harold. *The Art and Politics of Science.* New York: W. W. Norton & Company, 2009.

Vasella, Daniel, and Robert Slater. *Magic Cancer Bullet: How a Tiny Orange Pill Is Rewriting Medical History.* New York: HarperCollins, 2003.

Vesalius, Andreas. *On the Fabric of the Human Body: A Translation of De Humana Corporis Fabrica Libri Septem.* Novato, Calif.: Norman Publishers, 2003.

Wangensteen, Owen, and Sarah Wangensteen. *Rise of Surgery.* Minneapolis: University of Minnesota, 1978.

Weinberg, Robert. *The Biology of Cancer.* London: Garland Science, 2006.

-. *One Renegade Cell.* New York: Basic Books, 1999.

-. *Racing to the Beginning of the Road.* New York: Bantam, 1997.

Werth, Barry. *The Billion-Dollar Molecule: One Company's Quest for the Perfect Drug.* New York: Simon & Schuster, 1994.

Wishart, Adam. *One in Three: A Son's Journey into the History and Science of Cancer.* New York: Grove Press, 2007.

Wisnia, Saul. *The Jimmy Fund of Dana-Farber Cancer Institute.* Charleston, S.C.: Arcadia Publishing, 2002.

Zachary, Gregg Pascal. *Endless Frontier: Vannevar Bush, Engineer of the American Century.* New York: Free Press, 1997.