

SURVIVING “TERMINAL” CANCER



CLINICAL TRIALS, DRUG COCKTAILS,
AND OTHER TREATMENTS YOUR
ONCOLOGIST WON'T TELL YOU ABOUT

BEN A. WILLIAMS PH.D.

KAIP IŠGYVENTI „NEPAGYDOMĄ" VĖŽĮ

KAIP IŠGYVENTI „NEPAGYDOMĄ" VĖŽĮ

*Klinikiniai tyrimai, vaistų kokteiliai ir kiti gydymo būdai,
apie kuriuos jūsų onkologas jums nepasakos*

Ben Williams, PhD

SURVIVING TERMINAL CANCER © 2002 Ben Williams. Visos teisės saugomos. Jokia šio leidinio dalis negali būti naudojama ar atgaminama jokių būdu be raštiško leidimo, išskyrus trumpas citatas kritiniuose straipsniuose ir recenzijose. Dėl papildomos informacijos kreipkitės į leidėją.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Williams, Ben (Ben A.), 1944-

Surviving "terminal" cancer : clinical trials, drug cocktails, and other treatments your oncologist won't tell you about / by Ben Williams.

p. cm.

Includes bibliographical references and index.

ISBN 10: 1-47749-651-3; ISBN 13: 978-1-47749-651-0

eBook ISBN: 978-1-63003-117-6

1. Williams, Ben (Ben A.), 1944---Health. 2. Brain--Cancer--Patients--United States--Biography. 3. Self-care, Health. 4. Cancer--Treatment--United States. 5. Cancer--Alternative treatment. 6. Health services accessibility--United States. I. Title.

RC280.B7 W54 2002

362.1'9699481'0992--dc21

2002006828

12 11 10 09 08 07 10 9 8 7 6

Viršelis: Laurie Ingram

Medicininis atsiribojimas

Šis leidinys skirtas pateikti tikslią ir patikimą informaciją apie nagrinėjamą temą. Jis parduodamas su sąlyga, kad leidėjas neteikia medicinos, slaugos ar profesionalių sveikatos priežiūros paslaugų ar konsultacijų jokioje jurisdikcijoje. Jei reikalinga medicininė konsultacija ar kita profesionali pagalba, reikėtų kreiptis į kvalifikuotą ir kompetentingą specialistą.

Fairview Press neatsako tiesiogiai ar netiesiogiai už jokios formos žalą, atsiradusią dėl šiuose dokumentuose pateiktos ar numanomosios informacijos naudojimo (ar netinkamo naudojimo).

Fairview Press leidiniai, įskaitant *Surviving "Terminal" Cancer*, nebūtinai atspindi Fairview Health Services filosofiją.

Diane, kuri buvo šalia, kai man jos reikėjo

Turinys

Įvadas

I. KELIONĖ Į HADĄ IR ATGAL

- 1 skyrius Diagnozė: daugiamorfė glioblastoma – „Terminatorius“
- 2 skyrius Gydomo paieškos
- 3 skyrius Kaip padidinti savo išgyvenimo galimybes
- 4 skyrius Gelbstint gyvenimą
- 5 skyrius Link racionalios gydymo strategijos
- 6 skyrius Bendra patirtis

II. SISTEMA, KURIA REIKIA REFORMUOTI

- 7 skyrius Medicinos sistemos susitarimai ir jų pasekmės
- 8 skyrius Savavališka politika, atmetanti perspektyvius gydymo būdus
- 9 skyrius Klinikinių tyrimų sistemos etinės implikacijos
- 10 skyrius III fazės tyrimai: aukso standartas ar kvailių auksas?
- 11 skyrius Bastilijos diena vėžio pacientams

III. KĄ JŪSŲ ONKOLOGAS JUMS NEPASAKOS

12 skyrius Alternatyvioji medicina

13 skyrius Maisto papildų nauda

14 skyrius Pažangiausias vėžio gydymas

15 skyrius Informacijos šaltiniai

Padėkos

Dėkoju Susan Herrnstein ir Sadanand Singh už pastabas, perskaičius ankstyvą šios knygos rankraštį. Taip pat dėkoju John Wixted, Hal Pashler ir Brett Clementz už pagalbą ieškant veiksmingo gydymo plano.

Įvadas

Jei sudarytumėte baisiausių dalykų, kurie gali nutikti žmogui, sąrašą, piktybinis smegenų navikas būtų labai arti viršaus. Bet kokia vėžio forma gali būti niokojanti, tačiau smegenų vėžys kelia ypatingą siaubą. Jūsų smegenys yra jūsų asmenybės, intelekto, emocijų, motorinių funkcijų pagrindas—pati jūsų būties esmė. Navikui įsiskverbus į nervų audinį, jūsų gebėjimai prastėja tol, kol nebegalite normaliai funkcionuoti. Tai gali būti bjauri mirtis.

Smegenų vėžys yra viena piktybiškiausių vėžio formų. Dažniausi ir mirtingiausi smegenų navikai yra glioblastomos (techniškai vadinamos daugiamorfėmis glioblastomomis, arba GBM). Glioblastomos auga

sparčiai. Kadangi smegenys yra apribotos kaukolės sienų, glioblastomai užtenka labai nedaug laiko užaugti pakankamai, kad sukeltų mirtiną spaudimą smegenims. Kiti smegenų navikai nėra tokie agresyvūs, tačiau visi galų gale bus mirtini, jei nebus sėkmingai gydomi. Nėra tokio dalyko kaip gera smegenų naviko rūšis.

Man glioblastoma buvo diagnozuota 1995 metų pavasarį. Tikiuosi, kad mano istorija taps pavyzdžiu tiems, kurie susiduria su bet kokia vėžio forma, nors glioblastoma turi savo unikalių ypatybių. Šios knygos tikslas—aprašyti tai, ką sužinojau kovodamas su šia mirtina liga.

Prieš dešimt metų gydytojai turėjo mažai ką pasiūlyti glioblastomos pacientams. Visuotinė nuomonė buvo tokia, kad kiekvienas, sergantis glioblastoma, neabejotinai nuo jos mirs. Vieni mirė per tris ar keturis mėnesius, kiti po šešių–devynių mėnesių, o patys laimingiausi galėjo išgyventi iki aštuoniolikos mėnesių. Tačiau visi mirė. Per pastaruosius dešimt metų prognozė šiek tiek pagerėjo, tačiau vargu ar pakankamai, kad galutinis rezultatas pasikeistų daugiau nei keliais mėnesiais. Pacientams vis dar sakoma, kad jie neturi jokių šansų išgyventi, o dažniausias gydytojų patarimas yra atsisakyti gydymo ir stengtis kuo geriau išnaudoti likusį laiką. Deja, gero laiko lieka nedaug, o žmonės, kurių smegenys yra naikinamos ir kurie susiduria su neišvengiama mirtimi, nėra žinomi dėl savo linksmybių.

Tačiau šiai niūriai prognozei prieštarauja nemažai atvejų istorijų, tarp jų ir mano paties. Yra ilgai išgyvenusių šia baisia liga sergančių žmonių. Nors išgyvenamumo tikimybė tebėra labai maža, yra pagrindo vilčiai. Artimiausiu metu atsiras naujų ir sėkmingesnių gydymo būdų. Tuo tarpu konvencinė medicina turi savo ribas, ir vėžiu sergantiems pacientams reikia ieškoti gydymo galimybių, dar neįtrauktų į įprastą medicinos praktiką. Pacientai turi būti pasiryžę peržengti savo gydytojų rekomendacijas, o kartais rinktis galimybes, prieštaraujančias tiems patarimams. Tai nėra lengvas kelias. Naujai diagnozuoti pacientai susiduria su liga, apie kurią beveik nieko neišmano. Geriau ar blogiau, jie dažnai yra savo gydytojų malonėje. Kai kurie gydytojai aktyviai priešinsis bet kokiam gydymo būdai, kuris skiriasi nuo jų pačių, net kai pripažįsta, kad jų siūlomas gydymas teikia mažai vilčių. Todėl pacientai turi išmokti savarankiškai ieškoti medicininės informacijos, tuo pat metu naudodamiesi savo gydytojų žiniomis ir patirtimi. Daryti abu dalykus vienu metu reikalauja nemažai kantrybės, socialinių įgūdžių ir pastangų.

Dabartinis technologijų amžius suteikia galimybių, kurių pacientai neturėjo prieš dešimt metų. Naudodamiesi internetu, dabar galima greitai rasti medicininę informaciją ir keistis patarimais bei gydymo informacija su pacientais visame pasaulyje. Prieiga prie informacijos leidžia pacientams aktyviau dalyvauti nustatant savo gydymą. Nors kai kuriems gydytojams tai gali kelti nerimą, tai žymiai pagerina pacientų rezultatus. Nauji gydymo metodai atsiranda neregėtu tempu, ir labai svarbu būti pačiame priekyje. Pacientai, kurių gydytojai atsilieka vos kelerius metus, gali praleisti potencialiai gyvybę gelbstinčius gydymo būdus.

Nors mano istorija yra individuali, ji turi daug bendro su istorijomis, kuriems buvo diagnozuota mirtina vėžio forma. Mes visi tikimės pasitikti mirtį oriai ir be skausmo baimės, kartu darydami viską, kas įmanoma, kad atidėtume savo gyvenimo pabaigą. Stebėti kitus, patyrusius panašią patirtį, suteikia ne tik paguodą, bet ir supratimą, kaip geriausiai susidoroti su savo liga. Kaip kariai, einantys į mūšį, mes semiamės stiprybės ir drąsos matydami sėkmingas kitų vėžiu sergančių pacientų įveikos strategijas. Tai gali tapti užtvara prieš savigailą ir depresiją, kurios gali būti tokios pat žlugdančios kaip pati liga.

Ši knyga suskirstyta į tris dalis. Pirmoji yra mano, kaip paciento, patirties pasakojimas, aprašantis išteklius, kuriuos sutelkiau bandydamas susidoroti su liga. Antroji yra bendresnė diskusija apie tai, kaip veikia dabartinė medicinos sistema, ypatingą dėmesį skiriant onkologijos sričiai. Didelė šios dalies dalis pateikia griežtą medicinos konvencijų, kurios pirmiausia tarnauja gydytojui, o ne pacientui, kritiką. Nepaisant Amerikos reputacijos, kad ji turi geriausius prieinamus vėžio gydymo būdus, daugelį žmonių nustebina ir nuvilia ribotos dabartinės sistemos galimybės, kaip mažai pagarbos ji rodo pacientų teisėms ir kaip dažnai pacientų gerovė yra ignoruojama. Trečioji dalis pateikia informaciją, kuri nepatenka į pagrindinę medicinos praktiką, įskaitant perspektyvias alternatyvias terapijas, naudingus maisto papildus ir kuriuos konvencinius gydymo būdus. Ši dalis bus vertingas papildymas medicininiam patarimui, kurį gauna dauguma pacientų.

Bene svarbiausia pamoka, kurią galiu pasiūlyti, yra ta, kad vyraujanti medicinos praktika riboja prieigą prie gydymo būdų, kurie turi gerą tikimybę suteikti reikšmingą klinikinę naudą. Kai kurios iš šių galimybių kyla iš alternatyviosios medicinos, kurią konvenciniai gydytojai paprastai niekina. Kitos kyla iš pažangiausių gydymo būdų, apie kuriuos pacientai

dažnai sužino tik po kelerių metų nuo jų kūrimo pradžios—metų, kurių daugelis vėžiu sergančių pacientų neturi. Todėl labai svarbu ieškoti informacijos ir gydymo galimybių, pranokstančių įprastus protokolus. Protingi pacientai, kurie patys šviečiasi, gali padaryti labai daug, kad pagerintų savo prognozes. Žinoma, garantijų nėra, tačiau konvencinė medicina jų taip pat neteikia.

Medicina nėra tikslus mokslas. Beveik visi vėžio gydymo būdai yra tikimybinio pobūdžio—padedą veniems pacientams, bet ne kitiems, kartu sukeliant nemažą sveikatos pablogėjimą ir negalią. Manau, kad onkologai nepakankamai įvertina šio tikimybinio pobūdžio reikšmę. Net kai yra sutarimas dėl to, kuris gydymo būdas yra sėkmingiausias konkrečiai ligai, tikimybė, kad gydymas pavyks konkrečiam pacientui, dažnai yra gana maža. Todėl, užuot taikius visiems vienodą požiūrį, būtina nustatyti pacientų savybes, kurios padėtų prognozuoti, kuriems pacientams bus naudingas konkretus gydymas.

Onkologija taip pat ignoruoja esminį skirtumą tarp ligų, kurioms yra veiksmingas gydymas, ir tų, kurioms veiksmingo gydymo nėra. Pastaruoju atveju standartinių gydymo būdų, kurių nesėkmė yra žinoma, skyrimas yra tiesiog kvailystė. Vis dėlto daugeliui vėžiu sergančių pacientų siūlomas tik standartinis gydymas. Iš tiesų dabartinė medicinos sistema aktyviai trukdo prieigai prie perspektyvių alternatyvų—tiek tų, kurios yra ankstyvame kūrimo etape, tiek tų, kurios sukurtos kitose šalyse—net kai patikimi įrodymai rodo, kad jos gali padidinti išgyvenamumo tikimybę.

Kaip aptarsiu vėlesniuose skyriuose, tokie gydymo būdai yra neprieinami, nes JAV vyriausybė per FDA priėmė politiką, kuri griežtai skirsto gydymo būdus į „įrodytas“ ir „neįrodytas“ kategorijas, remiantis abejotino patikimumo sertifikavimo procesu. Kai standartiniai „įrodyti“ gydymo būdai nepadedą, nepagydomai sergantiems pacientams atimama prieiga prie perspektyvių alternatyvų, nes šie gydymo būdai dar negavo FDA patvirtinimo. Kai ant kortos stovi tūkstančių vėžiu sergančių pacientų gyvybės, tai yra gyvybiškai svarbus klausimas. Šiuo medicinos istorijos momentu, kai genetinė revoliucija pagaliau pradeda duoti vaisių, labai svarbu, kad vėžio gydymo teikimo sistema būtų iš naujo įvertinta ir iš esmės pakeista.

Kelionė į Hadą ir atgal

PIRMA DALIS

KETURIASDEŠIMČIAI PROCENTŲ žmonių tam tikru gyvenimo momentu bus diagnozuotas vėžys. Vėžys kelia rimtą susirūpinimą, ypač tiems, kurių šeimoje ši liga jau pasitaikė. Mano paties atveju didžiausia baimė buvo leukemija, nes du mano dėdės ir teta mirė nuo šios ligos. Kai man buvo trisdešimt su trupučiu metų, buvau įsitikinęs, kad susirgau leukemija – kurį laiką jaučiausi labai pavargęs, o vieną rytą pabudau su stipriai padidėjusiais limfmazgiais pažastyje. Paaiškėjo, kad turėjau vietinę infekciją nuo skeveldros ir kad mano nuovargį sukėlė užsitęsusi gerklės infekcija. Iš to išmokau, kad per didelis rūpinimasis savo sveikata gali sukelti bereikalingą nerimą ir įtampą.

Po to retai besirūpinau, kad galiu susirgti vėžiu. Mano gyvenimo būdas apskritai buvo sveikas: kiekvieną dieną uoliai sportavau, kontroliavau svorį ir valgiau tinkamą maistą, nors pripažinsiu, kad turėjau perdėtą silpnybę geram vynui. (Dabar žinome, kad vynas taip pat yra sveiko gyvenimo būdo dalis, nes jis mažina širdies ligų ir insulto riziką.) Maniau, kad tikimybė yra labai mano pusėje ir kad vėžys man niekada nekels problemų. Be to, buvau emociškai apsaugotas nuo galimybės susirgti vėžiu, nes nė vienas iš mano artimų šeimos narių ar draugų nebuvo miręs nuo šios ligos. Tai staiga pasikeitė 1994 metais, kai sužinojau, kad mano geras draugas Richard Herrnstein (garsus Harvardo psichologijos profesorius ir knygų *The Bell Curve* bei *Crime and Human Nature* bei kitų veikalų bendraautoris) buvo diagnozuotas nepagydomu plaučių vėžiu ir jam liko gyventi vos keli mėnesiai. Studijavau su Dick būdamas Harvardo

magistrantas septintojo dešimtmečio pabaigoje, ir jis turėjo didžiausią įtaką mano intelektualiam brendimui. Laikiau jį tobulu pavyzdžiu žmogui, pasirenkančiam akademinę karjerą, ne tik dėl jo genialumo, plataus interesų spektro ir mokslinės kruopštumo, bet ir dėl jo intelektualio sąžiningumo nagrinėjant sudėtingas temas, kurios, kaip jis žinojo, sukels peikiamuosius kolegų atsiliėpimus. Mėgavausi jo humoru ir pavydėjau jo dinamiškos asmenybės. Baigęs magistrantūrą palaikiau su juo ryšius ir ne kartą grįžau į Harvardą, tarp jų ir semestrą trukusiam kūrybiniam atostogų laikotarpiui 1991 metais.

Buvau sukrėstas ir giliai nuliūdintas, kai sužinojau apie jo ligą. Jį ir jo žmoną Susan buvau matęs vos prieš kelis mėnesius, ir jis atrodė stiprus ir sveikas. Netrukus po to jis atkosėjo kraujo, nuėjo pas gydytoją ir jam buvo pasakyta, kad gyventi liko tik vienas mėnuo. Iš tiesų jis išgyveno tris mėnesius. Kai tokios gyvybingos dvasios žmogus taip staiga parklupdomas, tai galima apibūdinti tik kaip iš tiesų baisų dalyką. Niekada anksčiau nebuvau matęs, kokia žiauri gali būti lemtis ir kaip mažai mes ją galime kontroliuoti.

Per mėnesius po *The Bell Curve* publikavimo (Dick, deja, niekada nepamatė jos išspausdintos) knyga tapo sensacija ir pateko ant visų pagrindinių naujienų žurnalų viršelių. Kaip Dick ir tikėjosi, ji buvo griežtai kritikuojama, ir buvo siaubingai nesąžininga, kad jis nebegalėjo atsakyti savo kritikams. Niekas nemokėjo geriau pateikti ryžtingų ir įtikinamų atsakymų, ypač politiniais prietaisais persmelktose situacijose.

1995 metų sausį kasmetiniame šeimos susibūrimo su keturiais broliais ir seserimis bei jų sutuoktiniais kalbėjau apie tragišką Dick mirtį. Šis susitikimas vyko Gatlinburg, Tennessee – maždaug geografiniame mano šeimos centre (nors mano žmona ir aš gyvename šiek tiek į šiaurę nuo San Diego, Del Mar – gražiame nedideliame paplūdimio miestelyje, toli nuo Kentukio vidurio vakarų kultūros, kurioje buvome užaugę). Gatlinburg buvo šalta ir snieguota, ir kadangi neturėjome daug įdomių veiklų, didžiąją laiko dalį praleidome viduje. Per tą laiką papasakojau šeimai apie Dick mirtį. Pradėjome svarstyti savo pačių vėžio riziką, prisimindami vaikystės įvykius nedidelėje Kentukio fermoje, kur buvome veikiami įvairių pesticidų, sukurtų šeštajame dešimtmetyje. Mano tėvas buvo apskrities žemės ūkio agentas, o tai reiškė, kad jis dirbo Kentukio universiteto konsultavimo tarnyboje. Kadangi jo darbas buvo teikti patarimus ūkininkams, cheminės bendrovės dažnai siūsdavo jam savo produktų

pavyzdžių. Žinoma, purškė ir barstė jo vaikai, ir visi turėjome istorijų apie tai, kaip buvome permerkti DDT, kvėpavome Agent Orange garais ir panašiai. Supratome, kad buvome reikšmingai paveikti vieno pagrindinių savo epochos kancerogenų ir kad mums pasisektų, jei nė vienam iš mūsų netektų patirti pasekmių. Nė nenutuokiau, kad tuo metu, kai vyko šis pokalbis, mano galvoje augo smegenų navikas. Po kelių savaičių turėjau pajusti simptomus, pranašaujančius siaubingą ligą.

Diagnozė: daugiamorfė glioblastoma – „Terminatorius“¹

PIRMAS SKYRIUS

MANO ŽMONA DIANE ir aš dalyvavome vakarieniėje, kurią surengė kolega iš University of California, San Diego (UCSD) psichologijos katedros. Prieš vakarienę mūsų draugija metė man iššūkį. Per daugelį metų buvome surengę nemažai vyno degustacijų, ir aš buvau įgijęs katedros vyno žinovo reputaciją. Taigi man buvo pasiūlytas aklas kelių skirtingų vynu degustacijos testas. Testą išlaikiau puikiai, tačiau degustacijos metu išgėriau nemažai vyno.

Išeidami iš vakarienės, turėjau sunkumų surasti, kur pastatė automobilį. Ne tai, kad neprisiminčiau, kur jis stovi – tiesiog visas mano erdvinis žemėlapis atrodė apverstas 180 laipsnių. Tačiau Diane buvo visiškai tikra, kur pastatė automobilį, nors aš tvirtinau, kad teisybė esu aš, o ji klysta. Paskui, pakeliui namo, ji ėmė nerimauti, nes aš nesilaikiau savo juostos. Kai sutelkiau dėmesį į vairavimą, pavyko saugiai parvažiuoti namo, nors ir ne be sunkumų. Kitą rytą Diane paklausė manęs apie šį atvejį. Nors nebuvau jautęs apgirtęs, nusprendžiau, kad tiesiog per daug išgėriau, ir pasižadėjau ateityje elgtis atsakingiau.

Po kelių savaičių patyriau dar vieną keistą epizodą. Vieną šaltą, vėjuotą dieną bėgiodamas pargriuvau šokdamas per upelį. Nekreipiau į tai

dėmesio, tačiau tada nutiko kažkas tikrai keista. Bėgau prieš stiprų vėją, kūną palenkęs beveik 60 laipsnių kampu. Po nemažų pastangų supratau, kad toliau bėgti nebegaliu, ir nusprendžiau sustoti. Tačiau negalėjau. Kad ir kaip stengiausi priversti kojas nustoti judėti, jos tiesiog judėjo toliau. Mane apėmė panika. Tada suvokiau, kad man nereikia sustoti, norint ištrūkti iš vėjo – tereikia pasisukti. Ir aš pasisukau, sustojau ir be jokių tolesnių incidentų parėjau namo. Vėliau nusprendžiau, kad griuvimas laikinai sutrikdė neurologinę kojų kontrolę. Kai netrukus po to mane ėmė kamuoti stiprus nugaros skausmas, įsivaizdavau, kad ir tai nutiko dėl griuvimo.

Per ateinančias dvi savaites pasirodė įvairių kitų simptomų. Diane ėmė nerimauti, kad statau automobilį netvarkingai ir vaikštau vienu petimi gerokai žemiau nei kitu. Buvau vis labiau pavargęs ir sunkiai kėliausi iš lovos rytais. Kai pabUSDavau, beveik visada mane kamavo stiprus galvos skausmas, tačiau buvau prie to pripratęs dėl nuolatinių sinusų problemų. Taip pat pastebėjau, kad darau daugiau klaidų dirbdamas savo laboratorijoje. (Esu eksperimentinės psichologijos mokslininkas, kurio pagrindinė tyrimų sritis – gyvūnų mokymosi procesai.) Nė vienas iš šių simptomų manęs rimtai nesutrikdė, kol nepradėjo trikti koordinacija. Nors galėjau vaikščioti normaliai, kai tam skirdavau dėmesio, dažnai pastebėdavau, kad velkiu kojas – tai vienas klasikinių neurologinės disfunkcijos požymių.

Iš pradžių maniau, kad tai dėl griuvimo patirtos traumos, tačiau po kelių savaičių Diane primygtinai pareikalavo, kad užsiregistruočiau pas šeimos gydytoją. Pats taip pat pradėjau nerimauti ir įtariau, kad galbūt sergu išsėtine skleroze. Penktadienį, kovo 24 dieną, paskambinau savo gydytojui, kuris pasiūlė mane priimti tą pačią popietę. Jis sutiko, kad mano simptomai keisti, ir atliko keletą paprastų neurologinių testų, iš kurių nė vienas neatskleidė jokių problemų. Tada jis nukreipė mane pas neurologą, tačiau artimiausias vizitas buvo tik po trijų savaičių. Mano neurochirurgas vėliau pasakė, kad per dvi savaites būčiau buvęs miręs.

Susirūpinusi, kad teks taip ilgai laukti vizito, Diane paskambino mūsų draugui dr. Leon Thal – UCSD Neuromokslų katedros vedėjui (katedra neseniai buvo pripažinta viena geriausių neuromokslų katedrų pasaulyje). Leon sutiko, kad mano simptomai keisti ir kad išsėtinė sklerozė galima. Jei taip ir būtų, pasak jo, nereikia skubėti pas neurologą, nes per artimiausias kelias savaites greičiausiai niekas nepasikeis.

Žvelgiant atgal, mano būklę turėjo būti sunku diagnozuoti. Vis dar normaliai funkcionavau protiškai, be akivaizdžių deficitų, o mano motoriniai simptomai buvo dvišaliai. (Kaip vėliau paaiškėjo, navikas spaudė motorinį traktą, einantį per vidinę kapsulę – smegenų sritį, esančią tiesiai po smegenų pusrutuliais ir tarp jų.) Be to, dešiniojo parietalinio žievės, kur buvo mano navikas, pažeidimas dažnai lemia tai, kad pacientai neigia turį kokių nors deficitų. Bet kuriuo atveju nė vienas iš gydytojų, pas kuriuos kreipiausi, nebuvo sunerimęs dėl mano būklės, todėl buvau pasiruošęs laukti vizito pas neurologą.

Per savaitgalį buvau nepaprastai pavargęs ir blogai jaučiausi. Mane labai kamavo nugaros skausmas, todėl nusipirkome vandens lovą. Kai atsiguliau jos išmėginti, jaučiausi toks pavargęs, kad prireikė didelių pastangų vėl atsikelti. Pirmadienį nuėjau į darbą ir dirbau visiškai normaliai. Antradienįėjau plaukti, tačiau jaučiausi dezorientuotas, tarsi būčiau apsvaigęs, ir galiausiai baigiau, nes buvo nemalonu iki keistumo.

Trečiadienio vakarą mūsų namuose buvo suplanuotas pokerio vakaras. Tai buvo kas mėnesį vykstantis renginys, kurį inicijavau prieš kelerius metus, kai buvau psichologijos katedros vedėjas, kaip priemonę skatinti socialinį fakulteto narių bendravimą. Kai buvau asistentas, bendravimą su vyresniaisiais profesoriais labiau apibrėžė bauginimas nei kolegialumas, ir aš pasiryžau pakeisti katedros atmosferą. Iš tiesų pokerio vakarai padėjo šiam tikslui. Lošta buvo labai nedidelėmis sumomis, tačiau pasididžiavimas, kad pranoksti savo kolegas, ypač jaunesniems dėstytojams, buvo galinga motyvacija žaisti kuo geriau.

Tame konkrečiame pokerio vakare man sekėsi geriau nei įprastai. Priešais mane kaupėsi žetonai, tačiau tai, kaip su jais elgiausi, tapo galutiniu mano diagnozės įrodymu. Dešinėje pusėje žetonai buvo tvarkingai sudėlioti krūvelėmis. Kairėje – suversti į vieną didelę krūvą, tarsi nežinočiau, kad jie ten yra. Kairiojo regėjimo lauko aplaidumas yra būdingas dešinėsios parietalinės žievės pažeidimų simptomas – ten ir buvo kilęs mano smegenų navikas. Nesuvokdamas šios problemos, buvau puikios nuotaikos dėl rekordinių laimėjimų. Ėjau miegoti jausdamasis geriau nei jau kurį laiką.

Kelionė į priėmimo skyrių

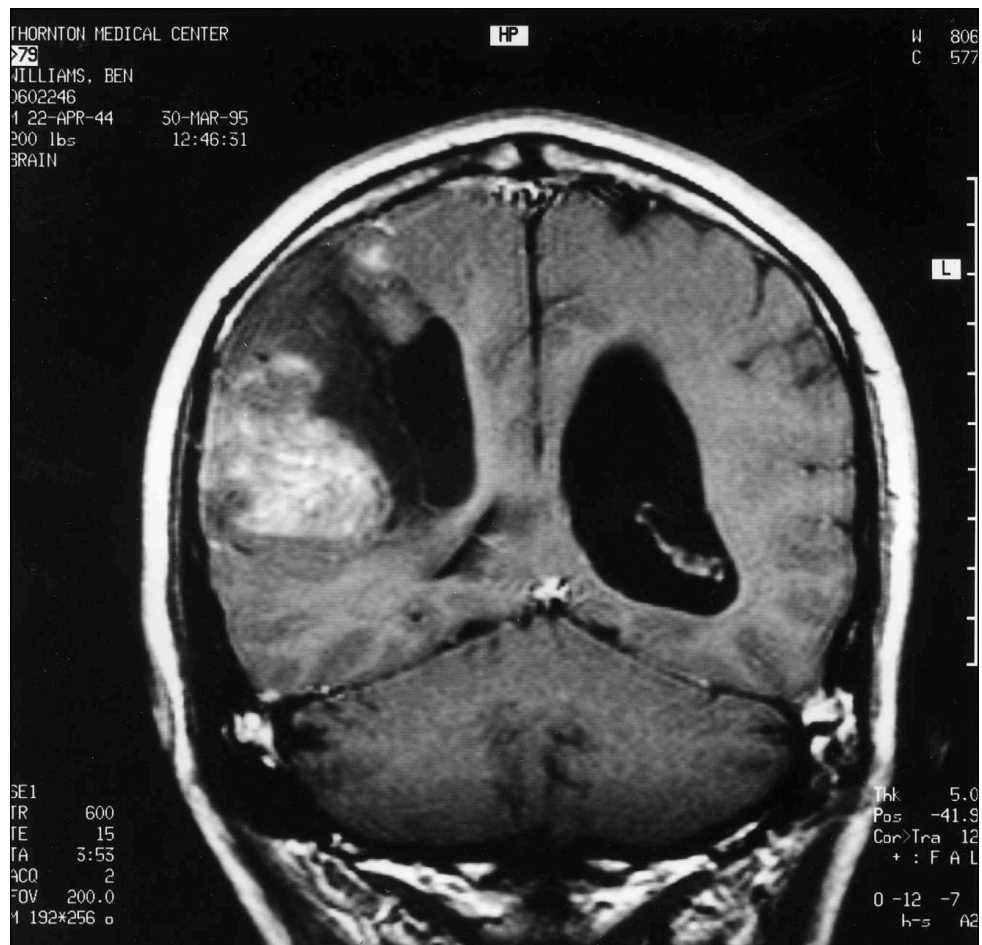
Kitą rytą vos galėjau išlipti iš lovos. Nuvažiavęs į darbą, iškart nuėjau į savo laboratoriją ir pradėjau įprastinę rutiną. Mano atliekami eksperimentai

buvo valdomi automatiškai, tačiau turėjau įdėti žiurkes į eksperimentines kameras prieš paleisdamas valdymo įrangą. Po kasdienės sesijos grąžindavau žiurkes į jų narvelius. Tuo tarpu nuėjau į viršų patikrinti pašto ir sutikau savo pokerio grupės narį Brett Clementz, kurį buvau pasamdęs prieš kelerius metus. Po pokerio vakaro Brett ir kiti žaidėjai aptarė mano simptomus ir nusprendė imtis veiksmų. Brett atkakliai reikalavo, kad eičiau su juo į Thornton Hospital priėmimo skyrių, priklausančią universiteto medicinos mokyklai. Nors nenorėjau, negalėjau su juo ginčytis, kai jis parodė, kaip netvarkingai buvau pastatęs automobilį aikštelėje.

Atvykus į priėmimo skyrių, teko trumpai palaukti, kol buvo surastas budintis neurologijos rezidentas. Jam atvykus, jis pakartojo kelis testus, kuriuos mano šeimos gydytojas buvo atlikęs praėjusią savaitę, tačiau dabar deficitai buvo akivaizdūs. Neurologas paskyrė neatidėliotiną MRT tyrimą. Tai buvo mano pirmasis MRT, ir jis atrodė begalinis. Nors kamera bauginančiai priminė karstą, daugeliui pacientų būdinga klaustrofobija manęs nevargino. Vargino laukimas ir nuojauta, kad kažkas rimtai negerai ir kad netrukus išgirsiu labai blogų naujienų.

MRT pateikia smegenų skenavimų seriją, fiksuojančią smegenų pjūvius nuo viršaus iki apačios, iš šono į šoną ir iš priekio į galą. Šiam konkrečiam tyrimui visos trys serijos buvo pateiktos du kartus – vieną kartą prieš man gaunant gadolinio injekciją ir vieną kartą po jos. Gadolinis yra kontrastinė medžiaga, kurią absorbuoja naviko audinys, bet ne normalus smegenų audinys. Jei navikas yra, gadolinis MRT vaizde atrodo kaip ryškiai baltos dėmės; kuo ryškesnės dėmės, tuo sparčiau navikas auga. Tai taip pat parodo, kiek naviko yra.

Kai MRT pagaliau baigėsi, pradėjau rinkti savo daiktus, bet technikas Patrick pasakė, kad gydytojai norės mane pamatyti nedelsiant. Iš to supratau, kad jis skenavimo metu pastebėjo kažką labai rimto. Kai grįžau į priėmimo skyrių, rezidentas neurologas žiūrėjo MRT vaizdus monitoriuje. Jam akivaizdžiai buvo sunku pasiruošti pranešti blogą žinią, todėl vietoj to pakvietė mane kartu pažiūrėti į skenuotus vaizdus. Buvau priblokštas. Visa dešinioji smegenų pusė buvo naviko apimta (žr. [čia](#) ir [čia](#)). Akimirka atsigavęs, pakomentavau: „Bent jau dešinėje pusėje.“ Buvau matęs, kokie pražūtingi gali būti kairiojo pusrutulio pažeidimai. Neurologas pritarė mano pozityviam požiūriui, tačiau buvo aišku, kad, jo manymu, netrukus mirsiu.



1 pav.
MRT pjūvis, atliktas per smegenų vidurį tarp priekio ir galo.



2 pav.

MRT pjūvis, atliktas per smegenų vidurį tarp viršaus ir apačios. Panašūs naviko kiekiai buvo matomi bent pusėje abiejų serijų pjūvių.

Matyt, tokie dideli ir grėsmingi smegenų navikai kaip manasis yra reikšmingas įvykis. Netrukus pusė neurologijos skyriaus susirinko apžiūrėti vaizdų. Mano neurochirurgas apibūdino naviką kaip didelio apelsino dydžio; mano neuroonkologas vėliau apskaičiavo jo tūrį – 184 kubinius centimetrus.

Brett, laukęs priėmimo skyriuje, paskambino dr. Leon Thal. Leon nurodė, kad mane reikia nedelsiant paguldyti į ligoninę ir kad kažkas turėtų susisiekti su mano šeimos gydytoju. Mano gydytojai primygtinai reikalavo, kad eičiau į palatą, kai tik ji bus laisva, tačiau pirmiausia turėjau grįžti į savo laboratoriją – išimti gyvūnus iš eksperimentinių kamerų ir palikti nurodymus gyvūnų prižiūrėtojui. Su Diane susitikau ligoninėje, ir mes aptarėme neurochirurgo pasirinkimą. Ji paskambino keliems mūsų draugams gydytojams rekomendacijų. Jie sutiko, kad dr. Lawrence Marshall, UCSD neurochirurgijos katedros vedėjas, yra geriausias neurochirurgas San Diego apylinkėse. Jis pažadėjo susitikti su mumis vėliau tą popietę. Deja, Diane jo atvykimo metu nebuvo – ji buvo grįžusi namo paimti įvairių dalykų, reikalingų mūsų buvimui ligoninėje. Diane buvo paprašiusi, kad į mano palatą būtų atnešta papildoma lova, kad galėtų būti su manimi, ir ligoninė mielai sutiko. Iš tiesų ligoninės personalas elgėsi su mumis nepaprastai gerai. Jie stengėsi užtikrinti Diane, kad esu „labai svarbus asmuo“, kuriuo bus gerai pasirūpinta. Jiems akivaizdžiai padarė įspūdį tai, kad keletas medicinos mokyklos gydytojų rūpinosi mano gerove.

Kai atvyko dr. Marshall, jis pasakė, kad navikas kelia tiesioginį pavojų ir man reikia operacijos kitą popietę. Ta naktis, kovo 30-oji, neabejotinai buvo pati blogiausia mano gyvenime. Visą naktį blaškiausi, ne tik dėl nerimo dėl operacijos ir galimybės, kad po jos būsiu smarkiai pažeistas, bet ir todėl, kad nerimas išprovokavo stiprų širdies aritmijos priepuolį, kuriam turėjau polinkį. Net didelė valiumo dozė nepadėjo užmigti, ir visą naktį svarsčiau, kas manęs laukia. Kartais tikėjausi, kad aritmija mane nužudys, kad nereikėtų patirti laukiančios traumos. Matęs, kiek milžiniškas navikas buvo įsiskverbęs į mano smegenis, tikėjausi, kad gyvenimas, kokį pažinojau, yra baigtas.

Operacija ir atsigavimas

Mano operacija buvo numatyta 14:00 VAL., tačiau mane iškėlė iš palatos 11:00 VAL., nes kitas pacientas ją reikalavo. Laukiau paruošimo zonoje iki

operacijos. Per tą laiką keli draugai ir du mano magistrantai užsuko aplankyti, palinkėti sėkmės ir paklausti, ar gali kuo nors padėti. Tai buvo maloni atitraukianti veikla. Stengiausi išnaudoti situaciją geriausia, leisdamas juodus juokelius – tai buvo mano būdas susidoroti.

Galiausiai atėjo slaugytoja ir paklausė, ar noriu būti sąmoningas, kol manęs ruošiama operacijai. Atsakiau, kad ne – kuo greičiau mane užmigdys, tuo geriau. Jei mano sąmoningai patirčiai buvo lemta baigtis, norėjau tai kuo greičiau baigti. Mano anesteziologas vėliau pasakė, kad turėjo nemažų sunkumų įkišdami kvėpavimo vamzdelį į trachėją – problemos, kurios galbūt būtų buvę galima išvengti, jei būčiau buvęs sąmoningas ir galėjęs bendradarbiauti. Rezultatas – stiprus gerklės dirginimas, kuris truko kelias savaites po operacijos ir dėl kurio vos galėjau kalbėti.

Kai atsibundau intensyviosios terapijos skyriuje, pirmiausia patikrinau, ar visos galūnės dar veikia. Mano dideliu palengvėjimui – veikė. Tada suvokiau, kad didžiausias mano rūpestis pasaulyje – noriu atsigerti vandens. Niekada nebuvo toks ištroškęs. Slaugytoja atsisakė duoti vandens, bijodama, kad vėmimas sugadins įvairius prie mano kūno prijungtus vamzdelius. Dariausi vis atkaklesnis ir jau buvau beištraukęs vamzdelius, kad pats pasiimčiau vandens, kai ji nusileido ir atnešė puodelį trupinto ledo. Greitai jį surijau ir pareikalavau dar, ir mūsų valių kova tęsėsi. Po kelių puodelių ledo ji davė man vynuogių sulčių, kurios buvo pats blogiausias skystis, kokį galėjau gauti, dėl jų klampios, grūdėtos konsistencijos. Dėl ankstesnio mano atkaklaus reikalavimo kažko atsigerti, pavyko susilaikyti nuo vėmimo.

Penktadienio naktį praleidau intensyviosios terapijos skyriuje, o ryte buvau perkeltas į naują palatą. Per tą laiką Diane paklausė dr. Marshall, kiek laiko galiu tikėtis gyventi, manydama, kad galbūt tik kelis mėnesius. Jos palengvėjimui, jis atsakė, kad nors turiu piktybinį smegenų naviką, kuris greičiausiai mane nužudys, gali praeiti net treji ar ketveri metai, kol tai iš tikrųjų nutiks. Jo prognozė rėmėsi preliminarina naviko audinio mėginio analize, kuri rodė, kad turiu anaplastinę astrocitomą, III laipsnio.² Žinoma, tuo metu neturėjome supratimo, ką tai reiškia, tačiau Diane palengvėjo, kad, atrodo, man negresia tiesioginis mirties pavojus. Per kelias ateinančias valandas ji kartojo, kokie vertingi gali būti šie treji ar ketveri gyvenimo metai, nors aš nebuvo nusiteikęs dalytis jos entuziazmu.

Šeštadienis, balandžio 1-oji, buvo pirmoji pilna diena atgal atskiroje palatoje, ir žinia apie mano hospitalizaciją ėmė plisti. Nemažai žmonių iš pradžių palaikė tai balandžio pirmosios pokštu, tada draugai ėmė rinktis į mano palatą. Vienu metu ji buvo sausakimša, slaugytojos vos galėjo prasibrauti patikrinti prie mano kūno prijungtų vamzdelių. Publika buvo puiki terapija, ir aš leidau daugybę juokų apie savo susitikimą su mirtimi. Kai atsikėliau eiti į tualetą, nepastebėjau savo nuogo užpakalio, kyšančio iš ligoninės chalato, kas turbūt prisidėjo prie tos dienos humoro. Vienas mano kolegų, Edmund Fantino, pats kovojo su prostatos vėžiu ir ragino mane laikytis makrobiotinės dietos, kuriai priskyrė nuopelnus, kad vis dar gyvas. Kadangi kelis kartus buvau valgęs jo namuose, pajuokavau, kad verčiau jau mirčiau.

Linksmybės tęsėsi, kol atvyko dr. Marshall ir žmonės buvo paprašyti išeiti. Dr. Marshall liepė man atlikti paprastus motorinių funkcijų testus, iš kurių svarbiausias buvo patikrinti, kaip gebu vaikščioti. Nors šiek tiek svyravau, galėjau vaikščioti palyginti normaliai. Tada jis paskelbė, kad pakankamai atsigavau ir galiu palikti ligoninę. Kitą rytą jis dar kartą mane patikrino prieš išrašydamas.

Tą naktį, kai pooperacinis emocinis pakilimas ėmė blėsti, pradėjau apmąstyti savo likimą. Žinojimas, kad man negresia tiesioginis mirties pavojus, teikė šiokią tokią paguodą, tačiau supratau, kad manęs laukia išbandymas, nors tiksliai nežinojau, kas tai bus. Nuo rūpesčių mane atitraukė šlapimo takų infekcija, kurią sukėlė operacijos metu įkištas kateteris. Infekcija buvo kur kas skausmingesnė nei metalinės siūlės mano galvos odos žaizdoje, ir net narkotikai negalėjo suvaldyti skausmo. Tik kai slaugytoja pasiūlė spanguolių sulčių, skausmas atslūgo. Iki šiol galiu rekomenduoti spanguolių sultis kaip veiksmingą šlapimo takų infekcijų gydymą – jau nekalbant apie jų gebėjimą neutralizuoti šparaginių vartojimo kvapą.

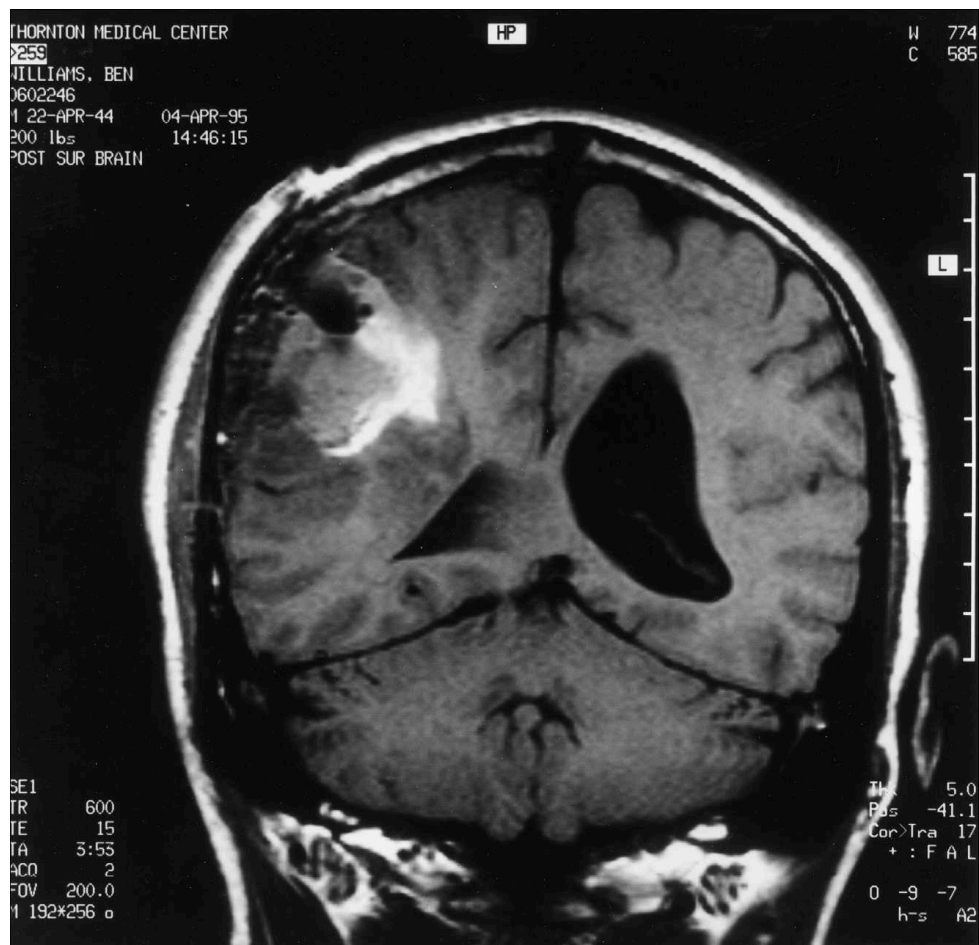
Dr. Marshall grįžo kitą rytą, atliko dar kelis paprastus testus ir padarė išvadą, kad galiu vykti namo. Nuo mano atvykimo į priėmimo skyrių buvo praėjusios vos trejos pilnos paros. Smegenų operacija buvo tapusi beveik ambulatorine procedūra. Slaugos personalas atvežė man neįgaliojo vežimėlį nuvežti iki automobilio, nors galėjau puikiai vaikščioti, ir su Diane grįžome namo. Atvykęs miegojau su pertraukomis didžiąją dienos dalį.

Tik praėjus daugeliui mėnesių suvokiau, kokia man buvo sėkmė, kad išvengiau chirurginių komplikacijų. Nemaža dalis pacientų patiria įvairių

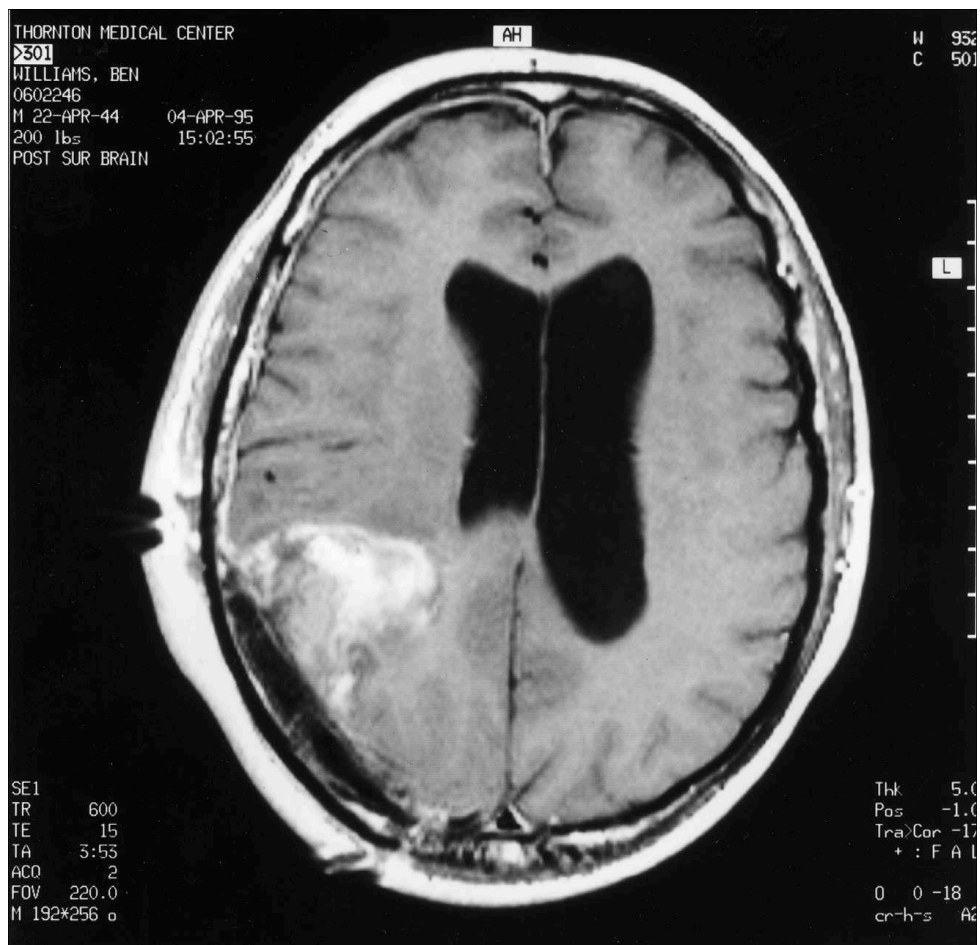
pooperacinių problemų – dažniausiai infekciją arba smegenų edemą, kuriai sumažinti reikia steroidų. Neturėjau nei vieno, nei kito, ir esu dėkingas dr. Marshall, kad mane išsaugojo palyginti sveikam.

Kelios dienos po mano išrašymo grįžau į ligoninę pooperaciniam MRT tyrimui. Technikas Patrick nustebo mane pamatęs einantį – jis manė, kad kitą kartą mane matys ant neštuvų. Atlikus MRT, jis paminėjo, kad medicinos personalas, apžiūrėjęs naujus smegenų vaizdus, buvo sužavėtas dr. Marshall atlikta rezekcija.

Kitą rytą su Diane susitikome su dr. Marshall aptarti MRT rezultatų. Jis paaiškino, kad stengėsi pašalinti visą matomą naviką, tačiau toli už jo ribų nėjo. Navikas buvo toks didelis, kad papildomas šalinimas būtų sukėlęs rimtų mano regėjimo problemų. Gliomos tipo smegenų navikai turi mikroskopinius ūselius, besitęsiančius du–tris centimetrus už matomų naviko ribų, todėl pašalinti visas naviko ląsteles yra nepaprastai sunku. Tik patys agresyviausi neurochirurgai sugeba pašalinti šiuos nematomus ūselius, dažnai sukeldami reikšmingą paciento funkcinių pablogėjimą. Kadangi dr. Marshall operavo konservatyviau, mano MRT parodė, kad liko nemaža naviko dalis (žr. [čia](#) ir [čia](#)). Dr. Marshall neatrodė ypač susirūpinęs dėl likusio naviko ir paminėjo, kad jo kolega dr. David Barba galėtų jį veiksmingai gydyti spindulinės terapijos implantu, vadinamu brachiterapija. Tuo metu neturėjau supratimo, apie ką jis kalba. Mano mintis užvaldė tai, kad po operacijos liko nemaža naviko dalis.



3 pav.
Pooperacinis MRT pjūvis, atliktas per smegenų vidurį tarp priekio ir galo.



4 pav.

Pooperacinis MRT pjūvis, atliktas per smegenų vidurį tarp viršaus ir apačios. Abu pjūviai rodo, kad po operacijos liko nemaža naviko dalis.

Prognozė blogėja

Po savaitės nuvažiavome į University Hospital susitikti su dr. Marc Chamberlain – neuroonkologu, pas kurį mus nukreipė dr. Marshall. Dr. Chamberlain buvo UCSD medicinos fakulteto narys. Kadangi jį taip pat rekomendavo mūsų kontaktai Harvard Medical School, tikėjome, kad esame geroje rankose.

University Hospital San Diego centre buvo perpildyta, triukšminga ir visiškai nepatraukli estetiškai. Dauguma pacientų atrodė labai vargingai ir visiškai priblokšti savo situacijos. Nereikia nė sakyti, kad sleganti atmosfera neprisidėjo prie mūsų savijautos. Apžiūros kabinete dr. Chamberlain atliko kelis kognityvinius ir motorinius testus, kurie parodė, kad esu palyginti laisvas nuo neurologinių deficitų, išskyrus nedidelį silpnumą kairėje pusėje. Tada laukėme, kol jis išėjo paimiti patologijos ataskaitą. Grįžęs jis gana dalykiškai pranešė, kad mano smegenų navikas yra glioblastoma – pati blogiausia smegenų navikų rūšis. Tada pacitavo statistiką: žmonės su mano diagnoze paprastai gyvena apie metus, tačiau kadangi aš, atrodo, funkcionuoju aukštu lygiu, turiu gerą galimybę patekti tarp mažumos pacientų, kurie išgyvena aštuoniolika mėnesių. Pozityviausia jo informacija buvo ta, kad nejaučsiu skausmo ir greičiausiai mirsiu miegodamas. Jo slaugytoja Patricia Kormanik atidžiai mus stebėjo, tikėdamasi, kaip supratau, emocijų proveržio. Galbūt tai buvo įprasta reakcija į blogas naujienas.

Diane pasakė, kad nesupranta neatitikimo tarp to, ką mums sakė dr. Chamberlain, ir to, ką dr. Marshall pasakė iškart po mano operacijos. Dr. Chamberlain atsakė, kad neatitikimas yra apgailėtinas, tačiau glioblastoma tikrai yra mano diagnozė. Tada aptarėme gydymo galimybes, kurios apėmė spindulinę terapiją ir chemoterapiją – PCV kombinaciją. Neturėjau supratimo, ką tai reiškia. Jis neaptarė ilgalaikio rekomenduojamo gydymo veiksmingumo, nors jo prognozė leido suprasti, kad bet kokia nauda bus trumpalaikė. Jis nepaklausė, ar norėčiau siekti kokio nors kitokio gydymo. Vietoj to buvome paprašyti paskambinti per savaitę suderinti spindulinės terapijos detales. Sukrėsti Diane ir aš palikome dr. Chamberlain kabinetą.

Jaučiausi tarsi gavęs arklio spyrį, o tai gal ir buvo tinkama, turint omenyje pasagos formos chirurginį randą, užimantį nemažą mano galvos dalį.

Kelionė namo buvo tyli, bet įtempta. Nė vienas nežinojome, ką pasakyti; abu buvome sukrėsti naujos diagnozės ir prognozės. Nebuvome pajėgūs galvoti, kaip elgtis toliau, todėl gana akiai sutikome daryti tai, ką rekomendavo dr. Chamberlain.

Kitą dieną keli mano pokerio grupės nariai atėjo aplankyti, atnešdami man pietų. Jie paklausė apie mano diagnozę, ir buvau nustebęs, kad pasakodamas sugraudėjau iki ašarų. Visi stengėmės būti kuo dalykiškesni, nes buvo aišku, kad niūrumas nieko gero neduos. Tai tik trukdytų tam, ko man labiausiai reikėjo – sukurti geriausią strategiją kovai su mano, regis, mirtina liga.

IŠNAŠOS

1. Holland, E. C. Glioblastoma multiforme: the terminator. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(12):6242-6244.

2. Gliomos tipo smegenų navikams yra kelios klasifikacijos, tačiau dažniausiai skiriamos astrocitoma (kartais vadinama II laipsnio), anaplastinė astrocitoma (III laipsnio) ir glioblastoma (IV laipsnio). Su skirtingais laipsniais siejama tikėtina gyvenimo trukmė skiriasi beveik dešimt kartų. Dėl tokio didelio skirtumo labai svarbu, kad naviko laipsnis būtų teisingai diagnozuotas.

Gydymo paieškos

KITĄ SAVAITĘ pirmą kartą po operacijos nuėjau į darbą. Vienas iš mano kolegų, John Wixted, jau buvo atlikęs preliminarų bibliotekos darbą mano labui, surinkdamas informaciją apie glioblastomas ir jų prognozę. Ieškojau bent menkausio vilties žiburėlio, tačiau visi tyrimai rodė, kad glioblastoma neturi veiksmingo gydymo ir yra neišvengiamai mirtina. Vis dėlto mane sužavėjo dr. Charles Wilson straipsnis,¹ kuris pirmasis šeštajame dešimtmetyje sukūrė spindulinės terapijos ir chemoterapijos gydymo schemas. Dr. Wilson nemažai laiko skyrė aptarti, ar įmanoma išgyventi glioblastomą. Iš šimtų pacientų, gydytų jo medicinos centre University of California, San Francisco (UCSF), keli glioblastomos pacientai išgyveno nuo penkerių iki dešimties metų, tačiau vis dar buvo tikimybė, kad jų smegenų vėžys atsinaujins ir galiausiai juos pražudys. Taip pat kilo klausimas, ar šiems pacientams buvo teisingai nustatyta diagnozė. Tais ankstyvaisiais gydymo laikais diagnostikos kriterijai nebuvo aiškiai nustatyti, kaip ir histologinės technikos, būtinos naviko specifinei prigimčiai įvertinti.

Baigęs skaityti dr. Wilson straipsnį, turėjau prieštaringų jausmų. Viena vertus, jis rodė, kad bent kai kurie žmonės išgyvena reikšmingus laikotarpius; kita vertus, buvo mažai vilties, kad ligą būtų galima išgydyti, o mano išgyvenimo tikimybė buvo niūri.

Kitą ar dar kitą dieną Brett papasakojo apie savo tyrimus apie boro neutronų pagavimo terapiją (BNPT) – Japonijoje sukurta gydymo būdą, kai smegenys bombarduojamos neutronais iš branduolinio greitintuvo. Kai po kelių dienų su Diane susitikome su mano spindulinės terapijos onkologu, jis taip pat paminėjo šį gydymą, pastebėdamas, kad jei pats dalyvautų klinikiniame tyrime, rinktųsi būtent šį. Jis taip pat davė man neseniai žurnale paskelbto straipsnio kopiją, aprašančią japoniškus rezultatus.² Straipsnyje buvo pažymėta, kad 15–25 procentai pacientų, gydytų BNPT, buvo ilgalaikiai išgyvenusieji, nors kai kuriems pasireiškė sunki demencija dėl BNPT taikymo po standartinės spindulinės terapijos.

Kadangi viskas, ką buvau sužinojęs iki to momento, neteikė jokios vilties, susidomėjau BNPT. Brett padedamas sužinojau, kad Long Island, Brookhaven National Physics Laboratory, ką tik buvo pradėtas klinikinis tyrimas. Tačiau paskambinęs atsakingam asmeniui sužinojau, kad procedūra apima operaciją: būtų paimtas naviko audinio mėginys, siekiant įvertinti, ar jis absorbuoja boro molekules, į kurias bus nukreipti bombarduojantys neutronai. Nebuvau pasiryžęs taip greitai po ankstesnės operacijos atlikti

dar vieną. Mano susidomėjimas dar labiau sumažėjo, kai sužinojau, kad būčiau tik trečias žmogus tyrime, kuriam atliekama ši procedūra. Galiausiai nusprendžiau nesiimti BNPT. Tai galėjo būti protingas sprendimas, nes ankstyvieji klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad BNPT nėra sėkmingesnė už standartinę spindulinę terapiją.³

Monokloniniai antikūnai

Man toliau svarstant gydymo galimybes, sulaukiau netikėto skambučio iš buvusio doktoranto, dr. Jed Rose, tapusio pasauliniu autoritetu nikotino poveikio ir rūkymo elgsenos srityje. (Be kita ko, Jed buvo nikotino pleistro bendraautoris.) Jed buvo bene įdomiausias doktorantas, kurį pažinojau per dvidešimt penkerius metus dirbdamas profesoriumi UCSD, ir mes palaikėme tiek profesinius, tiek asmeninius ryšius per visus tuos metus. Tiesą sakant, Jed buvo atvykęs savaitę prieš mano operaciją. Eidami į restoraną, aš jam aprašiau savo keistą problemą – kojas velkanti žingsnį. Jo tai nesutrikdė, ir vėliau jis man pasakė, kad aš kitais atžvilgiais atrodžiau visiškai normaliai.

Sužinojęs apie mano operaciją, Jed paskambino ir pasakė, kad jo kolega Duke University dalyvauja naujame smegenų navikų gydymo būde, naudojant monokloninius antikūnus. Šios terapijos metu antikūnai, nešantys nedidelę radiacijos dozę, būtų nukreipti į tenasciną – specifinį baltymų antigeną, randamą gliomos ląstelėse. Idėja buvo priartinti radiaciją tiesiai prie naviko ląstelės ir ją sunaikinti. Jed bendradarbis sutiko man atsiųsti preliminarą ataskaitą apie pirmuosius kelis pacientus, gavusius šią terapiją.

Tuo tarpu paskambinau dr. Henry Friedman, neuroonkologui, vadovaujančiam projektui, tačiau man buvo pasakyta, kad jis atostogauja Disney World. Tačiau mano didelei nuostabai dr. Friedman perskambino maždaug 23:00 val. tą patį vakarą, o jo laiku buvo 2:00 val. nakties. Jis buvo nepaprastai entuziastingas dėl šio gydymo ir ragino mane kuo greičiau atlikti procedūrą, tai yra prieš standartinę spindulinę terapiją. Vis dėlto buvau atsargus, nes beveik nieko nežinojau apie procedūrą. Sutikau nusiųsti jam savo MRT vaizdus ir histologijos preparatus, kad jis galėtų įvertinti, ar mano navikas tinka šiam gydymui.

Po kelių dienų buvau informuotas, kad iš tiesų esu tinkamas kandidatas, tačiau iki tol jau buvau supratęs, jog protinga ištirti kitas galimybes. Interneto paieška atskleidė keletą naujų krypčių, nors dauguma jų buvo preliminarriuose kūrimo etapuose. Informavau dr. Friedman, kad noriu palaukti iki standartinės spindulinės terapijos, kuri truks šešias–septynias savaites, pabaigos. Šį laiką panaudosiu geresniam savo padėties ištyrimui. Jis suprato mano santūrumą, tačiau paaikškino, kad kadangi jo procedūra reikalauja dar vienos operacijos, po spindulinės terapijos pabaigos turėsiu palaukti du–tris mėnesius, nes operuoti neseniai švitintas smegenų audinys yra labiau tikėtina sukelti komplikacijas. Nepaisant šios problemos, vis tiek norėjau palaukti. Susitarėme, kad susisieksiu su juo, kai mano spindulinė terapija bus beveik baigta.

Spindulinė terapija

Mano alternatyvių gydymo būdų tyrinėjimas dvi savaites atidėjo spindulinės terapijos pradžią, ir aš nerimavau, kad per tą laiką mano navikas galėjo gerokai išaugti. Nusprendžiau spindulinę terapiją gauti Scripps Memorial Hospital ligoninėje, kuri buvo netoli mano darbo vietos, kad nereikėtų kasdien važiuoti dvidešimt mylių iki University Hospital. Scripps nebuvo mano HMO (sveikatos priežiūros organizacijos) dalis, ir gydymas man kainavo kelis tūkstančius dolerių. Tai buvo mano pirmoji patirtis su HMO sistema.

Man buvo leista suprasti, kad spindulinė terapija gali būti sunkiai toleruojama, nes kai kuriems žmonėms dėl gydymo sukkelto patinimo atsiranda pykinimas ir galvos skausmai. Mano vienintelė problema buvo ta, kad mano operacinis randas, buvęs spinduliavimo lauko viduryje, taip paūmėjo, jog buvo skausminga padėti galvą ant pagalvės. Bandžiau vitaminą E, alavijų ir keletą kitų balzamų skausmui palengvinti, tačiau visi buvo tik iš dalies veiksmingi. Kitas mano nusiskundimas buvo tai, kad reikėjo atvykti 9:00 val. ryto kiekvieną rytą nuo pirmadienio iki penktadienio šešias–septynias gydymo savaites. Seansai kasdien trukdavo tik kelias minutes. Maždaug gydymo viduryje mano plaukai pradėjo slinkti, o pabaigoje jų beveik nebeliko, išskyrus kelis kuokštus priekyje ir gale bei šiek tiek plaukų kairėje galvos pusėje. Šeštą savaitę tapau daug mieguistesnis ir greitai užmigdavau, nebent kažkas įdomaus vykdavo.

Viso gydymo metu stengiausi palaikyti rimtą fizinių pratimų režimą ir paskutinį mėnesį net vėl pradėjau bėgioti. Taip pat stengiausi kuo daugiau sužinoti apie savo diagnozę. Kiekvieną dieną arba dirbdavau su PubMed – medicininių santraukų internetine duomenų baze (ir tikra palaima kiekvienam pacientui, siekiančiam susipažinti su medicinine problema), – arba dirbdavau UCSD medicinos mokyklos bibliotekoje, skaitydamas pilnus straipsnius, kuriuos buvau radęs per PubMed paieškas. Tai buvo emociškai varginantis laikas. Praktiškai kiekvienas straipsnis, kurį skaičiau, prasidėdavo aptarimu, kokia iš tiesų siaubinga mano prognozė. Kartą, grįžęs į savo kabinetą po beveik visos dienos, praleistos bibliotekoje, praradau savitvardą ir verkiau smarkiau nei kada nors gyvenime. Verkimas turėjo nepaprastai katarsinį poveikį, ir valandų valandas po to jaučiausi beveik atsipalaidavęs.

Tuo metu taip pat užsiprenumeravau BrainTmr diskusijų grupę internete.⁴ Nors dauguma žinučių buvo skirtos emocinei paramai, kai kurios teikė periodinius individualių atvejų atnaujinimus. Tai leido man susidaryti vaizdą, kaip liga iš tikrųjų progresuoja, nepriklausomai nuo niūrios statistikos, kurią buvau skaitęs. Nedidelė dalis aptarė įvairius gydymo būdus, kuriuos taikė skirtingi pacientai. Ligos istorijos dažnai buvo slegiančios, patvirtinančios mano blogiausius lūkesčius. Sužinojau apie šimtų žmonių mirtį, kai kuriuos iš jų buvau pamėgęs, nors niekada iš tikrųjų nebuvome susitikę. Nėra nieko labiau slegiančio, nei stebėti narsią kovą išlikti gyvam, o vėliau sužinoti, kad žmogus mirė siaubingu būdu. Tuo metu jaučiau, kad toks bus ir mano likimas.

Susidūręs su sunkiais gydymo sprendimais, nusprendžiau, kad turiu išlaikyti kuo aiškesnį mąstymą. Iškart po operacijos man buvo paskirtas prieštraukulinis vaistas Dilantin, nes epilepsijos priepuoliai yra dažni po bet kokios smegenų traumos. Dėl vaisto jaučiau mintysčiau miglotumą, o maždaug po savaitės ant įvairių kūno vietų atsirado bėrimas. Dr. Chamberlain pakeitė man vaistą kitu prieštraukuliniu – Tegretol, tačiau nuo jo jaučiausi dar labiau apmiglęs nei anksčiau.

Paskambinau dr. Chamberlain paklausti, kas galėtų nutikti, jei nustočiau vartoti prieštraukulinius vaistus. Mane jaudino neuromokslo literatūroje aprašytas reiškiny, vadinamas „įžiebimu“ (angl. *kindling*), kai vieno priepuolio įvykimas padidina tikimybę, jog vėlesni priepuoliai bus dažnesni ir sunkiau kontroliuojami. Dr. Chamberlain man pasakė, kad „įžiebimas“ niekada nebuvo įrodytas žmonėms, tačiau priepuoliai gali būti

gana rimti, jei jie įvyktų; todėl jis rekomendavo man toliau vartoti prieštraukulinius vaistus. Nusprendžiau, kad kadangi prieš operaciją niekada neturėjau priepuolio, verta rizikuoti. Nustojau vartoti prieštraukulinius vaistus be jokių pasekmių. Po kelių savaitių radau mokslinį tyrimą, patvirtinantį to sprendimo teisingumą.⁵ Jis parodė, kad pacientams, neturėjusiems priepuolių prieš operaciją, priepuoliai po operacijos nebuvo dažnesni, jei prieštraukuliniai vaistai nebuvo skirti.

Šiuo metu supratau, kad medicinos praktika yra standartizuota visiems pacientams, mažai atsižvelgiant į didžiulį individualų kintamumą. Nors tam tikras medicininis gydymas gali būti naudingas kai kuriems pacientams, tas pats gydymas kitiems gali būti kontraproduktyvus. Kad medicinos praktika tobulėtų, būtina atsižvelgti į individualias paciento savybes nustatant gydymą.

Galimybių siaurinimas

Spindulinės terapijos viduryje su Diane turėjome antrą susitikimą su dr. Chamberlain. Tuo metu jau buvau susipažinęs su galimais gydymo būdais ir atsinešiau kelis puslapius klausimų. Viso susitikimo metu dr. Chamberlain kantriai atsakinėjo į mano gausybę klausimų, tačiau pabaigoje pastebėjo, kad jaučiasi tarsi laikytų akademinį egzaminą.

Pirmiausia aptarėme dr. Burzynski iš Houston darbą, kuris buvo įgijęs nemažai pasekėjų tarp mano BrainTmr grupės dalyvių. Medicinos bendruomenė laiko jį sukčiumi ir oportunistu, iš dalies dėl to, kad jo antineoplastonų gydymas kainuoja daug tūkstančių dolerių. FDA rengė prieš jį teisinį procesą, kuris baigėsi dviem baudžiamosiomis bylomis; abiejose jis buvo išteisintas. Dr. Chamberlain dalijosi medicinos bendruomenės panieka dr. Burzynski ir atrodė sunerimęs, kad aš apskritai svarstau tokią galimybę.

Antras klausimas, kurį iškėliau, buvo susijęs su gydymu Poly-ICLC – tariamu plataus spektro imuninės sistemos stiprintoju. Dr. Salazar iš Walter Reed Hospital Washington mieste buvo pranešęs apie teigiamus rezultatus, naudojant Poly-ICLC pacientams su anaplastinėmis astrocitomomis (III laipsnio gliomomis): visi, išskyrus vieną jo pacientą, buvo gyvi po penkerių metų. Jo sėkmės rodiklis su glioblastomos (IV laipsnio gliomos) pacientais nebuvo toks geras, tačiau vis tiek geresnis nei bet kas kita, ką buvau skaitęs.

Kai aprašiau santraukoje nurodytus rezultatus, dr. Chamberlain atsakė, kad tokie rezultatai yra nerealiai teigiami ir kad dr. Salazar tyrime turi būti kažkas negerai. Priėmiau jo vertinimą. Po metų tyrimas buvo paskelbtas žurnale *Neurosurgery* – prestižiškiausiame medicinos žurnale, susijusiame su smegenų navikų gydymu.⁶

Trečias klausimas, kurį iškėliau, sulaukė pozityvesnės reakcijos. Buvau skaitęs apie tamoksifeno naudojimą smegenų navikų gydymui, kurį taikė dr. William Couldwell iš University of Southern California. Tamoksifenas yra gerai žinomas dėl savo vaidmens gydant krūties vėžį. Dr. Couldwell buvo parodęs, kad labai didelėmis dozėmis jis slopina proteinkinazę C – fermentinį procesą, būtiną sparčiam gliomų augimui. Po tamoksifeno paskyrimo gliomos pacientams su atkryčio navikais dr. Couldwell pranešė, kad maždaug 40 procentų pacientų navikai sumažėjo arba stabilizavosi.⁷ Kai paklausiau dr. Chamberlain nuomonės apie šį naują gydymą, jis entuziastingai atsakė, kad pats vykdo savo klinikinį tyrimą su tamoksifenu.

Susitikimo pabaigoje iškėliau galimybę pasinaudoti dr. Friedman nauju monokloniniu antikūnų gydymu. Nors dr. Chamberlain pažinojo ir gerbė dr. Friedman, jis nemanė, kad gydymas bus veiksmingas. Vietoj to jis rekomendavo brachiterapiją – procedūrą, kurią taip pat buvo rekomendavęs dr. Marshall. Brachiterapijos metu radioaktyvaus jodo grūdėliai implantuojami į naviko ertmę ir po keturių–penkių dienų pašalinami, suteikiant lokalizuotą spinduliuotės papildymą prie standartinės išorinės spindulinės terapijos.

Kitas dvi savaites praleidau intensyviai tyrinėdamas tamoksifeną ir brachiterapiją. Apie tamoksifeną buvo tik vienas straipsnis, parašytas dr. Couldwell, tačiau apie brachiterapiją buvo gausi literatūra. Remiantis tais tyrimais, atrodė, kad brachiterapija pratęsia išgyvenamumą maždaug metais; tačiau buvo žinoma, jog procedūra sukelia smegenų pažeidimus ir dažnai reikia operacijos mirusiam audiniui pašalinti. Nors buvo guodžianti žinia apie procedūrą, galinčią bent trumpam sulaikyti mirties šmėklą, nebuvau pasiryžęs pats sau sukelti papildomą smegenų pažeidimą, nebent būčiau tikrai beviltiškoj padėtyje.

Tamoksifenas atrodė patrauklesnė alternatyva, nes sukeldavo palyginti lengvą šalutinį poveikį. Paskambinau dr. Couldwell daugiau informacijos. Jis buvo itin malonus ir informavo mane, kad dr. Robert Selker iš University of Pittsburgh naudoja tamoksifeno ir standartinės chemoterapijos

derinį glioblastomoms gydyti. Susisiečiau su dr. Selker kabinetu ir ilgai kalbėjausi su jo slaugos padėjėja, norėdamas sužinoti apie rastas problemas taikant šį derinį. Remdamasis šiais dviem informacijos šaltiniais, nusprendžiau, kad tamoksifeno vartojimo rizika yra minimali, palyginti su galima nauda, kurią jis gali suteikti. Mano entuziazmas dar labiau išaugo perskaičius laboratorinius tyrimus, kuriuose tamoksifenas padidino tiek spindulinės terapijos, tiek chemoterapijos veiksmingumą.^{8,9}

Netikėtas pasipriešinimas

Nusprendžiau pradėti vartoti tamoksifeną kartu su standartine spinduline terapija ir chemoterapija, kurias rekomendavo dr. Chamberlain. Likus maždaug trimis savaitėms iki spindulinės terapijos pabaigos, paskambinau dr. Chamberlain ir paprašiau recepto. Mano nuostabai, jis atsisakė jį išrašyti. Tamoksifeno derinimas su kitais gydymais gali būti žalingas, sakė jis. Atsakiau, kad kvaila nerizikuoti, turint omenyje, jog standartinis gydymas greičiausiai bus neveiksmingas, tačiau jis vis atkakliau reikalavo, kad laikyčiausi jo patarimų. Kai pasakiau, kad gausiuosi tamoksifeno su jo bendradarbiavimu ar be jo, jis atsakė, kad jeigu aš ketinu pats kurti savo gydymą, jis negali toliau būti mano gydytoju.

Tuo metu tapau irzlus ir teko ypatingai stengtis būti mandagiu. Galų gale, mano gyvybė buvo ant kortos, ir būtų buvę kvaila nenaudoti kiekvieno gydymo, kuris atrodė perspektyvus. Žvelgiant atgal, manau, kad dr. Chamberlain laikė įžūliu tai, jog aš maniau, kad kelios intensyvių tyrimų savaitės gali duoti geresnį gydymą nei jo daugybė mokslo ir klinikinės patirties metų. Galbūt tai ir buvo įžūlu, tačiau visą gyvenimą dirbau su intelektualiais klausimais, ir tai buvo didžiausias intelektualinis iššūkis, su kuriuo buvau susidūręs. Buvau visiškai pasiryžęs apsvarstyti visas jo rekomendacijas, tačiau esmė buvo ta, kad jo gydymas greičiausiai nepratęs mano gyvenimo daugiau nei keliais mėnesiais. Nebuvo prasmės atsisakyti perspektyvių alternatyvų. Nustebintas ir nusivylęs dr. Chamberlain reakcija, pasakiau jam, kad susirasiu kitą gydytoją.

Iškart po šio pokalbio pradėjau skambinti įvairiems pažįstamiems gydytojams patarimo. Netrukus, savo nuostabai, supratau, kad Marc Chamberlain yra vienintelis neuroonkologas San Diego regione. Tada paskambinau savo neurochirurgui dr. Marshall. Dr. Marshall jau daugelį

metų dirbo UCSD School of Medicine. Vienu metu jis atlikdavo operacijas ir tolesnį gydymą visiems jų smegenų navikų pacientams. Jis taip pat buvo atsakingas už Marc Chamberlain pakvietimą į UCSD ir aiškiai buvo autoritetas nedidelėje gydytojų grupėje, gydančioje smegenų navikų pacientus. Dr. Marshall suprato mano situaciją ir pasiūlė surengti susitikimą su dr. Chamberlain, juo pačiu, mano žmona ir manimi, kad išspręstume nesutarimus.

Bijojau, kad dr. Chamberlain pagalvos, jog aš kreipiausi per jo galvą skųstis kažkam, kas iš esmės buvo jo viršininkas, – ir iš tikrųjų taip ir buvo, nors tai nebuvo mano ketinimas. Tačiau vos prasidėjus susitikimui paaiškėjo, kad dr. Chamberlain ir dr. Marshall jau buvo aptarę mano situaciją. Jie susitarė, kad man bus suteikta daugiau laisvės planuojant savo gydymą, nei paprastai leidžiama. Galbūt tai buvo dėl pagarbos mano, kaip kolegos akademiko (turinčio svarbių ryšių, įskaitant universiteto kanclerį) ir sėkmingo mokslininko eksperimentinės psichologijos srityje, statusui.

Dr. Chamberlain sutiko išrašyti tamoksifeną, tačiau tik po to, kai baigsiu spindulinę terapiją. Likusi susitikimo dalis neturėjo realios prasmės, nors dr. Marshall mus palinksmينو istorijomis apie pamišusius dalykus, kuriuos darydavo jo pacientai, įskaitant vieną, kuris mirė nuo kepenų toksinio pažeidimo, išgėręs didelius kiekius morkų sulčių.

Tarp mūsų susitikimo ir kito vizito pas dr. Chamberlain susisiečiau su dr. Friedman, kad patvirtinčiau savo susidomėjimą jo monokloniniu antikūnų gydymu. Jis priminė, kad pagal jo protokolą turiu palaukti tris mėnesius po spindulinės terapijos pabaigos, ir pasiūlė, kad tarpulaikiui galėčiau atlikti chemoterapijos kursą; tačiau norint užtikrinti, kad mano kraujo rodikliai atsigautų prieš operaciją, turėčiau palaukti šešias savaites po chemoterapijos prieš monokloninių antikūnų procedūrą. Tai reiškė, kad chemoterapiją turėjau pradėti kuo greičiau. Dr. Friedman taip pat pasiūlė surasti man onkologą kitoje ligoninėje, jei mano santykiai su dr. Chamberlain vėl taptų problemiški.

Brachiterapija

Tuo tarpu su Diane nekantriai laukėme mano po spindulinės terapijos atlikto MRT rezultatų. Neįsivaizdavau, ko tikėtis, nes mano tyrimai rodė, kad bet koks rezultatas yra įmanomas. Kai kurie navikai toliau auga visą spindulinės terapijos laikotarpį, ir tokie pacientai paprastai miršta per kelis

mėnesius. Kiti navikai nustoja augti dviem–septyniems mėnesiams. Maždaug 25 procentai navikų sumažėja, tačiau tik labai nedidelė dalis išnyksta iš MRT vaizdų vien nuo spindulinės terapijos. Sužinojau, kad paciento atsakas į spindulinę terapiją yra stiprus ligos progresavimo prognozinis veiksnys, ir pacientai, kurių navikai sumažėja, dažniau išgyvena ilgiau.¹⁰

Mano MRT rezultatai buvo nuviliantys. Nors navikas nebuvo paaugęs per spindulinę terapiją, jis taip pat nebuvo sumažėjęs. Neturėsiu daug laiko, kol augimas atsinaujins, todėl buvo būtina pereiti prie kitos gydymo formos. Dr. Chamberlain rekomendavo nedelsiant pradėti brachiterapiją. Jis tikėjo, kad likutinis navikas yra arti mano jungiamojo kūno (corpus callosum) – skaidulų pluošto, jungiančio dvi smegenų pusrutulius, – ir kad man gresia naviko plitimas į kitą pusrutulį. Jei taip nutiktų, nei jis, nei kas nors kitas mažai ką galėtų man padaryti. Tai tikrai mane jaudino, tačiau man reikėjo laiko apsvarstyti galimybes. Abejojau, kad man gresia neatidėliotinas pavojus, nes mano tyrimai rodė, jog greičiausiai turėsiu du–tris mėnesius iki naviko augimo atsinaujinimo. Iki to laiko, paaiškinau, tikėjasi pradėti dr. Friedman monokloninio antikūnų gydymą.

Tuo metu dr. Chamberlain tapo akivaizdžiai piktas. Mėginau jį nuraminti, pažymėdamas, kad brachiterapija ir monokloninio antikūnų gydymas nėra vienas kitą paneigiantys variantai. Dr. Friedman man buvo sakęs, kad brachiterapija vis dar lieka galimybe, net jei jo gydymas bus neveiksmingas. Kadangi tikimybė, jog kas nors pasiteisins, buvo maža, atrodė tik logiška pabandyti kuo daugiau smūgių demonui navikui. Mūsų susitikimas baigėsi dr. Chamberlain sutikus paskirti chemoterapijos kursą, kaip buvo pasiūlęs dr. Friedman, o aš toliau svarstysiu savo kitą veiksmų planą.

Susisiečiau su dr. Marshall norėdamas sužinoti, ar dar viena operacija galėtų sumažinti naviko plitimo į gyvybiškai svarbias sritis riziką. Tuo metu jau pradėjau vertinti savo naviko konfigūracijos svarbą. Jis buvo atsiradęs prie parietalinės žievės paviršiaus, paskui išplitęs atgal link regos žievės ir žemyn iki vos kelių centimetrų virš vidurinių smegenų. Dr. Marshall sakė, kad likutinį naviką, augantį į regos žievę, greičiausiai būtų galima pašalinti, nors kiltų rizika pažeisti mano regos lauką. Tačiau jis tvirtai teigė, kad dalis prie vidurinių smegenų yra neoperuojama, nes yra per arti vidinės kapsulės – nervų pluošto, apimančio motorines skaidulas. Operacija toje srityje

galėtų mane paralyžiuoti. Nereikia nė sakyti, kad priėmiau tai rimtai. Papildoma operacija nebuvo reali galimybė.

Dr. Marshall nemanė, kad navikas yra taip arti jungiamojo kūno, kad artimiausioje ateityje išplistų per jį. Jis rekomendavo pasikonsultuoti su dr. David Barba dėl informacijos apie brachiterapiją. Tiesą sakant, aš jau nemažai žinojau apie šią procedūrą, kuri apima mini kraniotomiją kateterių įvedimui į naviko vietą. Kateteriai užpildomi radioaktyvaus jodo grūdeliais, kurie po keturių–penkių dienų pašalinami; po to kelioms dienoms ligoninėje reikia atsigauti, kol liekamoji radioaktyvumas išsisklaido.

Turėjau abejonių dėl brachiterapijos. Ji sukeltų žymų smegenų pažeidimą, ir man nebuvo aišku, kodėl radiacijos sukeltas pažeidimas būtų mažiau problemiškas nei operacijos sukeltas pažeidimas. Jei brachiterapija sukeltų nekrotinį audinį prie motorinės trastos vidurinėse smegenyse, ji keltų tokią pačią riziką kaip ir dr. Marshall operacija.

Tęsdamas savo tyrimus, atradau tai, kas atrodė geresnis mano problemos sprendimas. Ką tik žurnale *Neurosurgery* pasirodė straipsnis, aprašantis brachiterapijos variantą, kuris atrodė bent toks pat veiksmingas kaip pradinė procedūra ir sukeldavo žymiai mažiau nekrotinio audinio.¹¹ Šiame variante buvo naudojami mažo intensyvumo radiacijos grūdeliai, implantuojami prieš pat išorinės spindulinės terapijos kursą ir paliekami smegenyse visam laikui. Procedūrą aprašė grupė iš Henry Ford Hospital ir Wayne State Medical School, vadovaujama dr. Laura Zamorano. Susisiečiau su dr. Zamorano norėdamas sužinoti, ar tinkamas jos klinikiniam tyrimui, turint omenyje, kad mano išorinės spindulinės terapijos kursas jau baigtas. Ji sakė, kad jie yra gydę pacientus mano situacijoje, tačiau gydymas yra veiksmingesnis, kai implantai yra vietoje išorinės spindulinės terapijos metu.

Buvo aišku, kad man reikia daugiau informacijos apie tai, kas bus taikant mažo intensyvumo brachiterapiją atskirai. Sužinojau, kad procedūra buvo taikyta Europoje su tam tikra sėkme, tačiau daugiausia navikams su žemesniu piktybingumo laipsniu. Taip pat sužinojau, kad didelio intensyvumo brachiterapijos kūrėjai ankstyvuose savo tyrimų etapuose buvo bandę nuolatinius mažo intensyvumo implantus, tačiau nustatė, kad jie yra žymiai mažiau veiksmingi.

Toliau susisiečiau su dr. Mitchell Berger, tuo metu dirbusiu University of Washington, o dabar vadovaujančiu Neurochirurgijos katedrai UCSF. Vienas iškiliausių šalies neurochirurgų, dr. Berger naudojo mažo

intensyvumo implantus klinikiname tyrime su pacientais, turinčiais atkryčio navikus. Aptarėme santykinius pradinės brachiterapijos procedūros ir mažo intensyvumo implantų, kuriuos jis dabar naudojo, privalumus. Pagrindinė jo priežastis pereiti prie nuolatinių mažo intensyvumo radiacijos grūdelių buvo ta, kad nekrotinis audinys ir kartu atsirandantys neurologiniai simptomai, kuriuos sukelia laikini didelio intensyvumo implantai, jam tapo nebepriimtini. Kai paklausiau, kaip nauja procedūra atrodo išgyvenimo laiko atžvilgiu, jis nukreipė mane pas dr. Alexander Spence – neuroonkologą, su kuriuo bendradarbiavo klinikiname tyrime.

Dr. Spence paaiškino, kad vidutinis išgyvenamumas jų tyrime buvo šešiasdešimt–septyniasdešimt savaičių – tai palankiai lyginosi su penkiasdešimčia savaičių, būdingų standartinei brachiterapijos procedūrai, – ir kad nė vienam pacientui nereikėjo operacijos nekrotiniam audiniui pašalinti. Susidomėjau, kad galbūt mažo intensyvumo brachiterapija vis dėlto yra galimybė. Norėdamas sužinoti tyrimo detales, paprašiau dr. Spence atsiųsti man jų rezultatų juodrašį.¹² Deja, rankraštis aiškiai parodė, kad mažo intensyvumo implantų negalima tiesiogiai lyginti su didelio intensyvumo implantais. Kai įprastinė procedūra naudojo implantus kaip operacijos pakaitalą, dr. Berger chirurgiškai pašalindavo likutinį naviką prieš implantuodamas mažo intensyvumo jodo grūdelius. Taigi rezultatai galėjo būti sąlygoti operacijos ir implantų derinio, o ne vien implantų. Jų rezultatų interpretaciją dar labiau apsunkino tai, kad dr. Berger buvo veiksmingesnis nei įprasta šalinant likutinį naviką. Po operacijos atlikti MRT tyrimai neparodė stiprėjimo požymių daugiau nei 75 procentams pacientų.

Dėl papildomos operacijos, kurios reikalavo dr. Berger procedūra, ir dėl to, kad jo protokolas buvo patvirtintas tik pacientams su atkryčio navikais, supratau, kad jei pasirinksiu brachiterapiją, tai greičiausiai bus tradicinė didelio intensyvumo procedūra. Šis kelias vis dar kėlė man didelį nerimą.

Kai su Diane susitikome su dr. Barba, norėjau tiksliai žinoti, kaip jis spręstų likutinio naviko prie mano motorinės trasos problemą. Jis manė, kad galėtų tai padaryti be problemų, tačiau aš vis dar abejoju. Paklausiau, kiek skubu man atlikti procedūrą. Ar galima palaukti vieną–du mėnesius, reikalingus chemoterapijos kursui, ar navikas gali taip išaugti, kad jo nebūtų galima gydyti brachiterapija? Dr. Barba sutiko su dr. Marshall: neatrodo,

kad gresia tiesioginis pavojus, ir jis nematė priežasties man nelaukti iki po chemoterapijos kurso prieš priimant sprendimą.

Sužavėtas dr. Barba santūraus atvirumo, pasiteiravau jo nuomonės apie kitas gydymo galimybes. Tiesą sakant, prieš porą savaitių buvau dalyvavęs dr. Barba paskaitoje. Jis buvo aprašęs genų terapijos tyrimo, kurį atliko su dr. Edward Oldfield – vienu iš pagrindinių smegenų navikų tyrimų novatorių, – rezultatus. Šiame tyrime graužiko smegenyse buvo implantuotas navikas. Tada į smegenis buvo infuzuojamas modifikuotas herpes virusas, atakuojantis tik besidalijančias ląsteles, o tai reiškė, kad buvo taikomasi tik į naviko ląsteles. Vėliau herpes virusą naikinantis vaistas gancikloviras buvo panaudotas sunaikinti tiek virusą, tiek infekuotas ląsteles. Ankstyvieji tyrimai buvo perspektyvūs, tačiau dr. Barba nebebuvo entuziastingas dėl infuzijos procedūros, nes ji neužtikrino pakankamo viruso kontakto su visomis naviko ląstelėmis. Ši informacija man buvo neįkainojama, nes ką tik buvo pradėtas genų terapijos klinikinis tyrimas su žmonėmis, ir buvau svarstęs, ar turėčiau bandyti jame dalyvauti. Dr. Barba vertinimas įtikino mane, kad tai nebūtų gera idėja. Jis taip pat manė, kad ta pati problema iškiltų ir su dr. Friedman monokloniniu antikūnų gydymu. Dr. Barba nuomone, mažai tikėtina, kad antikūnai pasiektų didelę naviko ląstelių dalį, nes jie neišsisklaidytų toli per neuropilį nuo infuzijos vietos. Tai supratau kaip žinią, kad bet koks bandymas naudoti lokalizuotą klinikinio preparato taikymą yra pasmerktas nesėkmei dėl tos pačios priežasties. Ši žinia buvo slegiantis, ir mūsų susitikimas baigėsi dr. Barba atsiprašymu, kad UCSD turi taip mažai ką pasiūlyti iš perspektyvių naujų gydymų.

Tamoksifenas

Po susitikimų su dr. Marshall ir dr. Barba vis dar buvau dvejojamas, kurį gydymą pasirinkti. Galbūt vengdamas šio klausimo, nusprendžiau tęsti su monokloninių antikūnų gydymu, kuris prasidės tik po poros mėnesių. Tuo tarpu atliksiu chemoterapijos kursą, kaip patarė dr. Friedman. Paskambinau Marc Chamberlain, kad informuočiau apie savo sprendimą ir paaiškčiau, jog dr. Friedman rekomendavo CCNU (dar žinomą kaip lomustinas) kursą vietoj PCV derinio. Dr. Chamberlain vietoj to pasiūlė BCNU (dar žinomu kaip karmustinas), nes tikėjo, kad kaip atskiras preparatas jis yra veiksmingesnis. Priėmiau dr. Chamberlain patarimą ir susiplanavau pirmą

chemoterapijos kursą. Prieš gydymą pradėjau vartoti tamoksifeną pagal dr. Chamberlain išrašytą receptą. Man kėlė nerimą, kad jo naudojama dozė – 180 mg per dieną – galbūt nėra pakankama, nes tiek dr. Couldwell, tiek dr. Selker naudojo šiek tiek didesnes dozes. Nusprendžiau papildyti dr. Chamberlain receptą papildomu tamoksifenu, įsigytu Tijuanoje, Meksikoje, tuoj už San Diego sienos. Taigi birželio pabaigoje su Diane nuvykome į Tjuaną ir pradėjome lankyti įvairias vaistines.

Apsipirkimas Tijuanoje nebuvo panašus į apsipirkimą Jungtinėse Valstijose. Kainos įvairiose parduotuvėse skyrėsi milžiniškai. Kai pagaliau pasiekėme miesto centrą, kaina buvo perpus mažesnė nei ta, kurią mums nurodė prie sienos. Dėl kainų buvo galima derėtis net didelėse vaistinėse, ir aš išmokau gauti geriausią kainą pirkdamas kelių mėnesių atsargą iš karto.

Grįžęs į Jungtines Valstijas, pradėjau vartoti tokią pačią tamoksifeno dozę, kokią dr. Selker naudojo savo klinikiniam tyrimui. Neinformavau dr. Chamberlain apie padidintą dozę. Turint omenyje, kaip sunku buvo gauti iš jo receptą, nenorėjau be reikalo komplikuoti mūsų santykių.

Apmąstant mirtį

Per visus tuos mėnesius suvokimas, kad esu vienos mirtingiausių vėžio formų auka, niekada nepalikdavo mano sąmonės. Tai buvo mano pirma mintis pabundant ir paskutinė mintis prieš užmiegant. Naktimis nubusdavau galvodamas apie savo gydymo pasirinkimus. Ar turėjau visą įmanomą informaciją? Kokia rizika? Sprendimų priėmimas buvo tikrai skausmingas. Supratau, kad iš esmės metu kauliukus, beveik nekontroliuodamas, ar gyvensiu, ar mirsiu. Dažnai rengdavau sau motyvacines kalbas apie gyvenimą viena diena per kartą ir savo prognozės priėmimą tokią, kokia ji yra – artėjančią mano egzistencijos pabaigą. Guodžiausi mintimi, kad mano ankstyva mirtis nebūtinai yra toks blogas dalykas. Visi galiausiai mirštame, ir neaišku, ar daugumos gyvenimų paskutiniai metai tikrai yra tokie malonūs. Kai buvau jaunesnis, mane sužavėjo Aldous Huxley *Puikus naujas pasaulis*, kuriame visi buvo užprogramuoti priimti savo mirtį sulaukus šešiasdešimties be gailės. Mirtis neišvengiama, tad galbūt geriau, kad ji ateina anksti, kol senatvės negandos dar neužgriūva savo kančiomis.

Žinoma, nenorėjau mirti, ir galėjau apmąstyti savo egzistencijos pabaigą tik su nemenku diskomfortu. Galima intelektualiai priimti

mirtingumą kaip neišvengiamą gamtos faktą, tačiau visai kas kita – gulėti be miego naktį, laukiant paskutinių gyvenimo akimirkų ir sąmoningo suvokimo išnykimo. Kaip sakė Woody Allen: „Aš nebijau mirti, tiesiog nenoriu ten būti, kai tai atsitiks.“ Tačiau visi galiausiai susidursime su mirties šmėkla, laikančia dalgį rankoje, ir geriausia, ką galime padaryti, – priimti tai kaip natūralaus gyvybės ciklo dalį.

Kai mano draugas Richard Herrnstein mirė nuo plaučių vėžio, jo draugus stebino jo ramus likimo priėmimas. Jis sakė nematęs daugiau priežasčių liūdėti dėl neišvengiamos egzistencijos pabaigos, nei liūdėti dėl to, kad nė vienas iš mūsų neegzistavo prieš savo gimimą. Aš nebuvau toks ramus. Kaip Dylan Thomas, neketinau tyliai išeiti į tą gerąją naktį.

IŠNAŠOS

1. Wilson, C. B. Glioblastoma: the past, the present, and the future. *Clinical Neurosurgery*. 1992;38:32-48.

2. Hatanaka, H., and Nakagawa, Y. Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1994;28:1061-1066.

3. Coderre, J. A., et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme using p-boronophenylalanine and epithermal neutrons: trial design and early clinical results. *Journal of Neuro-Oncology*. 1997;33(1-2):141-152.

4. Norėdami užsiprenumeruoti BrainTmr pašto grupę, siųskite žinutę „Subscribe BrainTmr <pilnas vardas>“ adresu listserv@mitvma.edu.

5. Glantz, M. J., et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology*. 1996;46(4):985-1001.

6. Salazar, A. M., et al. Long-term treatment of malignant gliomas with intramuscularly administered polyinosinic-polycytidylic acid stabilized

with polylysine and carboxymethylcellulose: an open pilot study. *Neurosurgery*. 1996;38(6):1096-1103.

7. Couldwell, W. T., et al. Clinical and radiographic response in a minority of patients with recurrent malignant gliomas treated with high-dose tamoxifen. *Neurosurgery*. 1993;32(3):485-489.

8. Zhang, W., et al. Enhancement of radiosensitivity by tamoxifen in C6 glioma cells. *Neurosurgery*. 1992;31(4):725-729.

9. Mastronardi, L., et al. Tamoxifen and carboplatin combinational treatment of high-grade gliomas: results of a clinical trial on newly diagnosed patients. *Journal of Neuro-Oncology*. 1998;38(1):59-68.

10. Barker, F. G., et al. Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme. *Journal of Neurosurgery*. 1996;84(3):442-448.

11. Fernandez, P. M., et al. Permanent iodine-125 implants in the up-front treatment of malignant gliomas. *Neurosurgery*. 1995;36:467-473.

12. Halligan, J. B., et al. Operation and permanent low activity 125I brachytherapy for recurrent high-grade astrocytomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1996;35(3):541-547.

Kaip pagerinti savo išgyvenimo galimybes

TREČIAS SKYRIUS

PER PIRMAJĄ MŪSŲ susitikimą dr. Marc Chamberlain rekomendavo chemoterapiją, neaptardamas su tuo susijusių klausimų. Tik pradėjęs pats tyrinėti, pradėjau suvokti prieštarīgus požiūrius į chemoterapiją neuroonkologijos bendruomenėje. Trumpai tariant, nėra aišku, ar

chemoterapijos pridėjimas prie standartinės spindulinės terapijos teikia kokią nors naudą glioblastoma sergantiems pacientams. Labiausiai paplitusi nuomonė yra ta, kad ji prailgina vidutinį išgyvenamumą dviem–trimis mėnesiais, tačiau nemažai klinikinių tyrimų nepatvirtino net šios nedidelės naudos. Dėl to vis daugiau neuroonkologų nerekomenduoja chemoterapijos, nes mano, kad jos menka nauda nepateisina sukeltos kančios ir nusilpimo. Vis dėlto svarbu pripažinti, kad ši diskusija apima tik glioblastomų gydymą. Žemesnio piktybingumo laipsnio gliomoms, tokioms kaip anaplastinės astrocytomos (III laipsnio gliomos), yra nemažai įrodymų, kad chemoterapija reikšmingai prailgina išgyvenamumą.¹

Kadangi mano likutinis navikas nesumažėjo po spindulinės terapijos, o papildoma operacija atrodė pernelyg rizikinga, chemoterapija buvo geriausia mano išgyvenimo galimybė. Nors tiesa, kad vidutinis išgyvenamumas chemoterapijos dėka pailgėja tik nedaug, mažuma glioblastoma sergančių pacientų (nuo 15 iki 30 procentų) gauna reikšmingą naudą. Tai matyti, kai pažvelgiame į dvejų metų išgyvenimo rodiklius po diagnozės. Glioblastoma sergantys pacientai, gaunantys tik standartinę spindulinę terapiją, turi dvejų metų išgyvenimo rodiklį nuo 2 iki 10 procentų. Tie, kurie gauna spindulinę terapiją kartu su chemoterapija, turi dvejų metų išgyvenimo rodiklį nuo 15 iki 30 procentų. Klausimas buvo, ar galėčiau patekti į tą laimingą mažumą.

Mano tyrimai parodė, kad tam tikri agentai gali padidinti chemoterapijos veiksmingumą. Naviko ląstelės ginasi nuo chemoterapijos naudodamos siurblio tipo mechanizmą, kuris aktyviai išstumia chemoterapijos agentą iš ląstelės. Kadangi chemoterapija naikina tik besidalijančias ląsteles, šis greitas išstūmimas sumažina tikimybę, kad agentas bus ląstelėje dalijimosi metu. Jei išstūmimo mechanizmą būtų galima užblokuoti, tai turėtų padidinti naikinimo efektyvumą. Laboratoriniai tyrimai su graužikais patvirtino šią idėją, todėl keletą dienų praleidau tyrinėdamas agentus, kurie, kaip buvo įrodyta, blokuoja išstūmimo mechanizmą.

Tamoksifenas buvo viena iš galimybių, ir mano įsitikinimas, kad jis galėtų padidinti chemoterapijos veiksmingumą, buvo viena priežasčių, kodėl taip atkakliai jo siekiau.² Kalcio kanalų blokatoriai, įprastai naudojami hipertenzijai gydyti,³ taip pat buvo galimybė; tačiau dozės, naudotos chemoterapijos poveikiui padidinti gyvūnų eksperimentuose, atrodė per didelės klinikiniams tikslams, nes kalcio kanalų blokatoriai labai

sumažina kraujospūdį. Vis dėlto jaučiau, kad kuo didesnės toleruojamos dozės vartojimas – kartu su tamoksifenu – galėtų būti veiksminga strategija. Taip pat svarstiau, ar neturėčiau įtraukti dar vieną vaistų klasę, parodžiusią sinerginį poveikį: fenotiazinus, naudojamus šizofrenijai gydyti.⁴ Nusprendžiau to nesiekti, kai UCSD kolega pastebėjo, kad mano svarstoma dozė turėtų stiprų raminamąjį poveikį.

Pirmąją chemoterapijos seansą buvau suplanavęs liepos 5, 6 ir 7 dienomis. Tai suteikė pakankamai laiko tamoksifen kauptis kraujyje. Tuo tarpu kreipiausi į savo vidaus ligų gydytoją dėl verapamilio recepto – tai kalcio kanalų blokatorius, labiausiai ištirtas kaip priemonė chemoterapijos veiksmingumui didinti. Buvau paminėjęs savo susidomėjimą šiuo vaistu dr. Chamberlain, tačiau jis atmetė tokią galimybę, nes nebuvo klinikinių įrodymų, kad tai teiktų naudos. Mano vidaus ligų gydytojas buvo nuolaidesnis ir išrašė receptą su sąlyga, kad atidžiai stebėsiu savo kraujospūdį.

Chemoterapija ir kraujo ir smegenų barjeras

Kaip chemoterapiją pasirinkau BCNU. BCNU, tapęs prieinamu šeštajame dešimtmetyje, buvo pirmasis chemoterapijos agentas, naudotas gliomų gydymui. BCNU naudojimo pagrindas yra jo gebėjimas prasiskverbti pro kraujo ir smegenų barjerą. Dauguma chemoterapijos agentų to negali.

Kraujo ir smegenų barjeras yra smegenų gynybinės sistemos dalis, sauganti nuo potencialiai toksiškų medžiagų, tačiau barjeras ne visada apsaugos naviko ląsteles. Didžioji naviko kraujo ir smegenų barjero dalis nebėra nepažeista, todėl kontrastinė medžiaga, naudojama MRT metu, teikia diagnostinę informaciją. Kadangi šios ląstelės absorbuoja kontrastinę medžiagą, o normalios smegenų ląstelės – ne, kontrastą kaupiančios sritys MRT vaizduose rodo naviko ląstelių buvimą; tačiau ankstyvoje vystymosi stadijoje esančių naviko ląstelių kraujo ir smegenų barjeras gali būti nepažeistas, todėl jos gali būti neaptinkamos MRT.

Tas pats absorbcijos kintamumas taikomas ir chemoterapijos agentams. Agentai, kurie yra didelės molekulės, pavyzdžiui, sunkiųjų metalų platinos vaistai, pasieks naviko ląsteles su pažeistu kraujo ir smegenų barjeru, bet ne tas, kurių barjeras yra nepažeistas. Dėl to chemoterapija gali sunaikinti didelę naviko dalį, tačiau kai kurios naviko

ląstelės gali likti. Esant geometriniam naviko augimo tempui, nedidelis likutinio naviko kiekis netrukus išsiplės į didesnę naviką, sukeliantį rimtų klinikinių problemų.

Kraujo ir smegenų barjero vaidmuo turi svarbių implikacijų chemoterapijos diskusijoje. Gliomų gydymui buvo naudota daug skirtingų vaistų, įskaitant *cis*-platiną, karboplatiną, Taxol ir kitus. Keletas jų parodė didesnę pradinę atsako rodiklį nei tradicinės nitrozourėjos (BCNU, CCNU, ACNU), tačiau nėra įrodymų, kad jie lemia geresnę išgyvenamumą. Todėl svarbu tiksliai žinoti, ką reiškia klinikiname pranešime nurodoma, kad tam tikras chemoterapijos agentas turi „reikšmingą klinikinį poveikį“.

Šie svarstymai paskatino mane priimti dr. Chamberlain rekomendaciją naudoti BCNU. Iš pradžių jis rekomendavo kombinuotą gydymą, žinomą kaip PCV, kurį sudaro prokarbazines, CCNU ir vinkristinas. Tačiau PCV režimui atlikti reikalingas laikas (maždaug vienas mėnuo) prieštaravo dr. Friedman nustatytam reikalavimui, kad tarp chemoterapijos ir jo monokloninių antikūnų gydymo būtų bent šešios savaitės. Sutikau su dr. Chamberlain, kad PCV tikriausiai buvo geresnis gydymas, nors tai patvirtinantys įrodymai nebuvo labai tvirti. Vis dėlto monokloninių antikūnų gydymo reikalavimų laikymasis atrodė svarbesnis aspektas, todėl tęsiau su BCNU.

Pasiruošimas chemoterapijai

Visi yra girdėję siaubo istorijų apie chemoterapiją. Prieš dešimt metų šios istorijos gana tiksliai atspindėjo tai, ko pacientai galėjo tikėtis. Dauguma pacientų patirdavo stiprų pykinimą ir vėmimą, po kurių sekdamas didelis nuovargis ir padidėjęs jautrumas ligoms (dėl sumažėjusio kraujo ląstelių skaičiaus). Mano neurochirurgas dr. Marshall paminėjo, kad kai kuriems jo pacientams marihuana padėjo nuo pykinimo ir vėmimo, nors jis negalėjo aiškiai rekomenduoti man ją vartoti.⁵

Ginčai dėl medicininės marihuanos vartojimo buvo esminis klausimas vėžiu sergantiems pacientams iki dešimtojo dešimtmečio pradžios, kai rinkoje pasirodė antiemetiniai vaistai, tokie kaip Zofran ir Kytril. Jie yra nepaprastai veiksmingi slopinant pykinimą ir vėmimą, todėl nebėra jokio pateisinimo pacientams tapti nedelsiant blogai po chemoterapijos. Vis dėlto daugeliui taip nutinka. Kai kurie gydytojai neišrašo šių vaistų dėl kainos;

kiti nežino apie jų prieinamumą. Mano laimei, dr. Chamberlain išrašė Zofran, tad didžiausios mano baimės dėl chemoterapijos neišsipildė. Per metus gavau šešis chemoterapijos kursus ir niekada nesusirgau kaip tiesioginis to rezultatas.

Ruošdamasis trijų dienų chemoterapijos seansui, atidžiai perskaičiau savo *Physicians Desk Reference (PDR)* – leidinį, kuriame aprašomas galimas visų rūšių receptinių vaistų šalutinis poveikis. Gydytojai dažnai naudoja *PDR* farmakologijos klausimais, ir pacientams labai svarbu turėti šią informaciją. *PDR* nurodo, kad BCNU turi būti laikomas stikliniuose buteliuose, o ne plastikiniuose maišeliuose, būdinguose kitiems intraveniniai vaistams, ir turi būti apsaugotas nuo šviesos tamsiu dangteliu. Priešingu atveju jis greitai praranda citotoksiškumą. Kai atvykau gauti gydymo, BCNU buvo plastikiniame maišelyje ir visiškai neapsaugotas nuo šviesos. Kai atkreipiau dėmesį į šį neatitikimą chemoterapijos klinikos slaugytojoms, jos pasikonsultavo su savo *PDR* ir grąžino BCNU gretimam vaistininkui tinkamai paruošti. Nelaikiau, kad tai slaugytojų kaltė – kaip grupė jos buvo nepaprastai kompetentingos ir sąžiningos. Tačiau supratau, kad pacientai turi būti kuo labiau išsilavinę ir atidžiai stebėti gaunamus gydymus.

Mūsų medicinos sistema yra persmelkta klaidų, kurios atrodo nekenksmingos, tačiau iš tikrųjų gali pakenkti gydymui. Tokios klaidos taip pat gali būti mirtinos. Neseniai paskelbta vyriausybės ataskaita atskleidė, kad ligoninėse kasmet dėl vaistų vartojimo klaidų įvyksta beveik 100 000 mirčių.⁶ Pacientai privalo išmanyti gaunamo gydymo dozes ir šalutinį poveikį ir turi nuolat būti budrūs, kad vaistai būtų skiriami numatytu būdu.

Mano BCNU gydymas buvo palyginti nekenksmingas procesas – kiekvienas seansas truko nuo trijų iki keturių valandų. Kartais man reikėdavo eiti į tualetą, o tai reikalavo sudėtingo proceso – perkelti visą metalinį stovą, prie kurio buvo pritvirtintas mano lašelinės maišelis. Likusį laiką praleidau skaitydamas. Procedūros viduryje ėmė skaudėti ranką – matyt, dėl alkoholinio tirpalo, kuriame buvo ištirpintas BCNU. Slaugytojos virš mano rankos įjungė šildymo lempą, ir tai iš tiesų padėjo. Vėliau sužinojau, kad skausmas atspindėjo venos, į kurią buvo įkištas lašelinės kaniulė, dirginimą. Dėl to susidarė kraujas krešuliai, užkimšę veną ir padarę ją netinkamą tolesniam naudojimui – liko kietas, storas sruogas, kurį buvo skausminga liesti.

Dalykiškas būdas, kuriuo iškentėjau trijų dienų chemoterapijos maratoną, slėpė mano emocinę būseną tuo laikotarpiu. Nuotaika svyravo tarp depresijos ir pykčio. Norėdami sumažinti nenutrūkstamą nerimo ir neapibrėžtumo spaudimą, su Diane sutarėme, kad mums reikia atitraukti dėmesį. Per laikraščio skelbimą radome du gyvus kačiukus – neplanuoto Menkso tėvo ir Siamo motinos sąjungos palikuonis. Nemažai laiko praleidau žaisdamas su kačiukais, tačiau net tai visiškai nepalengvino mano nerimo per mėnesį tarp chemoterapijos ir kito MRT, kuris parodytų, ar chemoterapija buvo veiksminga. Tai buvo mūsų nerimastagiausias laikotarpis.

Norėdamas susidoroti su neapibrėžtumu, dar daugiau laiko skyriau smegenų navikų gydymo tyrinėjimui. Net kai tyrimai buvo nevaisingi, toliau tikėjau – galbūt prietaringai, – kad priimu viršų prieš savo ligą. Žinios yra galia, o aš buvau labai geras žinių kaupėjas. Laimei, atsirado keletas naujų vilčių. Svarbiausia iškilo beveik atsitiktinai.

Mažo toksiškumo terapijų derinimas

Vienas mano BrainTmr grupės internete narys kreipėsi į M.D. Anderson Cancer Center neuroonkologus Houston mieste, klausdamas jų nuomonės apie tamoksifenu, Poly-ICLC ir kitus naujus gydymo būdus, kurie atrodė mažiau toksiški nei tradicinė chemoterapija. Dr. Victor Levin, smegenų navikų centro M.D. Anderson vadovas ir bene pirmaujantis šalies neuroonkologas, atsakė, kad apskritai skeptiškai vertina tokių agentų veiksmingumą patvirtinančius įrodymus. Tuomet jis paminėjo, kad jo grupė naudojo kitą palyginti netoksišką agentą – Accutane, paprastai skiriamą sunkiam aknei gydyti. Techninis Accutane pavadinimas yra 13-*cis*-retinoino rūgštis (dar žinoma kaip izotretinoinas), kuri yra vitamino A rūgštinė forma. Skirtingai nuo daugumos vitamino A formų, rūgštinė forma nekaupiama kepenyse, todėl mažiau tikėtina, kad sukels kepenų toksiškumą, susijusį su pernelyg dideliu vitamino A vartojimu. M.D. Anderson klinikinis tyrimas parodė, kad Accutane, nors ir nepakankamai veiksmingas kaip pirmos eilės gydymas, buvo aktyvus prieš glioblastomas ir galėjo būti naudojamas kaip papildoma priemonė prie kitų gydymų. Kadangi Accutane jau buvo

patvirtintas FDA ir todėl lengvai prieinamas, nusprendžiau jį įtraukti į savo gydymo paketą.

Abejojau, ar galėčiau gauti Accutane receptą iš dr. Chamberlain, ir buvo aišku, kad mano draudimas už jį nemokės, ypač atsižvelgiant į didelę kainą. Tijuanoje jis kainavo perpus pigiau, o tai reiškė dar vieną kelionę per sieną. Prieš įtraukdamas vaistą į savo gydymo režimą, susisiečiau su dr. William Yung, Levin bendradarbiu M.D. Anderson, kad sužinočiau, kaip buvo vartojamas Accutane. Man pasakė, kad vaisto negalima vartoti nuolat, nes organizmas greitai išmoka jį pašalinti. Jų protokolas buvo vartoti vaistą tris savaites iš eilės, tarpuose darant vienos savaitės pertraukas. Tai buvo svarbi informacija, nes nenorėjau vartoti vaisto aktyvios chemoterapijos metu. Kaip ir dauguma vitamino A formų, jis tikriausiai turėjo antioksidantinių savybių, o daugelis onkologų manė, kad tai sumažintų chemoterapijos veiksmingumą. Galėjau vartoti BCNU pertraukų savaitėmis ir taip išvengti galimos problemos. (13 skyriuje aptariu prieštarigus ir sudėtingus antioksidantų vartojimo chemoterapijos metu klausimus.)

Mano gydymo režimą dabar sudarė nuolatinis tamoksifenas, verapamilis savaitiniais laikotarpiais aplink BCNU ir Accutane tarpais tarp chemoterapijos kursų. Tik tamoksifenas sukėlė reikšmingą šalutinį poveikį: man pradėjo formotis kraujas krešuliai kojose, kuriuos reikėjo tikrinti ultragarsu, kad būtų nustatytas jų rimtumas. Laimei, visi krešuliai buvo periferinėse kraujagyslėse ir nekėlė didelės grėsmės, kad dideli krešuliai galėtų atsiskirti ir įstrigti plaučiuose. Eksperimentuodamas nustatiau, kad krešulius galima kontroliuoti vartojant po du aspirinus per dieną ir ilgai vaikstant paplūdimiu. Verapamilis kartais per daug sumažindavo kraujospūdį – tokiu atveju sumažindavau dozę, tačiau apskritai jį toleravau gana gerai. Accutane neturėjo jokio šalutinio poveikio, išskyrus lūpų skilinėjimą ir sausą odą. Apskritai galima potenciali šių vaistų nauda – ypač atsižvelgiant į realią galimybę, kad jų poveikis bus kumuliacinis – atrodo kur kas didesnė nei jų pavojai.

Tikėjomės, kad agentų derinys pagerins mano galimybes; nepaisant to, su Diane buvome labai nervingi, kai atėjo kito MRT laikas. Rezultatų nepamatysime tol, kol neturėsime vizito pas dr. Chamberlain, kurio metu juos kartu peržiūrėsime.

Šiam konkrečiam vizitui dr. Chamberlain nuolatinė slaugytojos padėjėja Patricia Kormanik buvo išvykusi atostogų, o pats dr. Chamberlain

vėlavo. Patricia pavaduojanti slaugytoja perskaitė mums radiologo ataskaitą. Tuo metu buvau toks nervingas, kad praleidau dalį apie likutinio naviko dalies susitraukimą; vietoj to išgirdau tik tai, kad naviko ertmėje susidarė didelė cista. Neturėjau supratimo, ką tai reiškia, ir tai padidino mano nerimo lygį.

Kai atvyko dr. Chamberlain, jis buvo akivaizdžiai susierzinęs, kad slaugytoja mums perskaitė ataskaitą. Jis peržiūrėjo MRT, tada paskelbė, kad likutinis navikas reikšmingai sumažėjo. Taip stipriai stengiausi suvaldyti savo emocijas, kad beveik nereagavau, kol jis kone nesusuko man: „Tai geros naujienos.“ Akyse pasirodė ašaros, o milžiniška įtampa pamažu virto palengvėjimu.

Nuo to momento mano santykiai su Marc Chamberlain neteko priešiško pobūdžio, o mūsų bendravimas tapo draugiškas ir pozityvus. Tai, kad mano navikas traukėsi, o ne augo, reiškė, kad jis nebespaudė dėl brachiterapijos; ji vėl taptų klausimu tik tuo atveju, jei chemoterapija nustotų veikusi. O kol chemoterapija veikė, nenorėjau monokloninių antikūnų gydymo, nors neatmečiau jo vėliau, jei prireiktų. Taigi sutarėme tęsti su kitu chemoterapijos kursu. Dr. Chamberlain ragino mane pradėti nedelsiant, nors įprastai būdavo laukiama šešias savaites. Nuo BCNU užbaigimo praėjo tik keturios savaitės, bet mano kraujo rodikliai buvo geri, o, kaip sakė dr. Chamberlain, navikas nelauks. Šį kartą sutikau pereiti prie PCV režimo, kurį jis iš pradžių rekomendavo, nes nebeturėjau monokloninių antikūnų gydymo nustatytą laiko apribojimų.

Grįžtant namo po vizito, Diane buvo beveik apsvaigusi iš džiaugsmo, bet aš buvau toli gražu ne toks optimistiškas. Paprastai, jei chemoterapija iš viso veikia, ji sumažina naviką tik per pirmuosius kelis kursus. Tada navikas dažniausiai stabilizuojasi. Mano tyrimai aiškiai parodė, kad vienintelė vilties išgyventi yra panaikinti visus naviko požymius MRT vaizduose. Nedideli naviko kiekiai, kurie atrodė stabilūs ilgą laiką, galiausiai vėl pradėdavo augti ir greitai tapdavo mirtini. Tai sužinojau iš aštuntojo dešimtmečio viduryje paskelbto straipsnio, kuriame buvo pateiktas University of California, San Francisco atvejų suvestinis,⁷ tuo metu pirmaujančio šalies smegenų navikų centro. Analizė apėmė tik tuos pacientus, kurių navikas iš pradžių sumažėjo, ir jie buvo suskirstyti į tuos, kurie pasiekė „visišką atsaką“, ir tuos, kurie pasiekė tik „dalinį atsaką“. Dalinio atsako pacientų vidutinis išgyvenamumas buvo septyniasdešimt dvi savaitės, kas neabejotinai buvo pagerėjimas, palyginti su tipiniu maždaug

penkiasdešimties savaičių vidutiniu išgyvenamumu. Tačiau pacientų, kurie pasiekė visišką atsaką į gydymą, vidutinis išgyvenamumas buvo beveik ketveri metai. Pusė pacientų mirė per metus po pirmojo švaraus MRT, bet likę buvo gyvi dar po kelerių metų, matyt, turėdami gerą galimybę išgyventi neribotą laiką. Todėl buvo itin svarbu tęsti gydymą, kol mano paties MRT nerodys jokių naviko požymių. Man dar buvo ilgas kelias, bet dabar turėjau aiškų tikslą, kurio siekti.

Teigiami MRT rezultatai sustiprino mano strategiją derinti kiekvieną agentą, kuris parodė reikšmingų gydymo veiksmingumo įrodymų. Per kitas dvi savaites į savo „gydymo mišinį“ įtraukiau dar du agentus. Pirmasis buvo melatoninas – hormonas, natūraliai sekruojamas kankorėžinės liaukos, reguliuojantis paros ciklą. Plačiai žinomas dėl sėkmingo laiko juostų sutrikimo gydymo, jis taip pat buvo garsiai išreklamuotas sveikos mitybos pramonės kaip jaunystės šaltinio raktas. Jo vaidmenį vėžio gydyme pirmoji tyrinėjo Italijos grupė, kur jis beveik padvigubino išgyvenamumą pacientams, sergantiems įvairiais vėžio tipais, įskaitant glioblastomą. 1995 metais gerai kontroliuojamo klinikinio tyrimo rezultatai⁸ buvo paskelbti žurnale *Oncology* – viename pagrindinių onkologijos leidinių. Buvau patenkintas aptikęs šį straipsnį, ypač atsižvelgiant į tai, kad melatoninas yra pigus, lengvai prieinamas ir neturi žinomų šalutinių poveikių. Stebėtina, kad nedaug amerikiečių neuroonkologų įtraukė melatoniną į savo gydymo režimus. Tai ypač keista, turint omenyje, kad numanomas melatonino veikimo mechanizmas yra plačiaspektris imuninės sistemos stiprinimas, kurio labai reikia chemoterapiją gaunantiems pacientams.

Kitas naujas mano gydymo paketo papildymas buvo polisacharidas krestinas (PSK) – grybų ekstraktas, kurį Japonijos gydytojai dešimt–penkiolika metų naudojo vėžio gydymui. Manoma, kad PSK suteikia bendrą imuninės sistemos stiprinimą. Jis taip pat beveik padvigubino išgyvenimo rodiklius gerai kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose su keliais skirtingais vėžio tipais. Tačiau amerikiečių gydytojai jį beveik visiškai ignoravo. Skirtingai nuo melatonino, PSK yra brangus ir sunkiai prieinamas. Vienintelį šaltinį šioje šalyje, kurį radau, buvo gydytojo Oregone vykdoma užsakymo paštu paslauga. (Žr. [13 skyrių](#), kuriame išsamiau aptariami PSK, melatoninas ir kiti vaistai.)

Chemoterapijos tęsimas

Su savo tamoksifenu, Accutane, verapamiliu, melatoninu ir PSK perėjau prie kito chemoterapijos kurso. Buvau pasirinkęs PCV paketą, kuris gerokai skyrėsi nuo BCNU. Jam reikėjo trijų atskirų chemoterapijos vaistų, iš kurių du buvo vartojami per burną. Pirmąją gydymo dieną vakare išgėriau CCNU dozę, praėjus kelioms valandoms po Zofran „užtaisymo“. (CCNU yra artimas BCNU giminaitis. Nors ir ne toks veiksmingas kaip atskiras agentas, jis yra mažiau toksiškas plaučių komplikacijų atžvilgiu, kurios gali būti rimtas BCNU šalutinis poveikis.) Po savaitės nuvykau į chemoterapijos kliniką gauti vinkristino injekcijos. Tą pačią dieną pradėjau kasdienį prokarbazino režimą – dar vieną ankstyvą smegenų navikų vaistą, lengvai prasiskverbiantį pro kraujo ir smegenų barjerą. Galiausiai, po dviejų prokarbazino savaitžių, gavau antrą vinkristino injekciją.

Šis sudėtingas gydymo režimas tęsėsi visą 1995 metų rugpjūtį. Prokarbazino komponentas neleido man vartoti alkoholinių gėrimų. Turint omenyje mano dvidešimties metų tradiciją gerti vyną vakarienės metu beveik kiekvieną vakarą, tikrai jo pasigedau, bet mano motyvacija sėkmingai baigti chemoterapiją buvo kur kas stipresnė nei hedonizmas.

Paskutinę rugpjūčio savaitę dalyvavome mano jaunesniojo kolegos John Wixted vestuvėse. Vestuvės buvo puiki šventė, bet vėliau pobūvyje negalėjau atsikratyti depresijos. Kontrastas tarp progos linksmybių ir mano paties aplinkybių darė mane dar labiau linkusį apmąstyti savo artėjančią mirtį. Negalėjau pritapti prie laimingos nuotaikos ir pagaudavau save mąstantį, kad tėra laiko klausimas, kada šios džiaugsmingos žmogiškos bendrystės akimirkos baigsis. Visiškai tikėjausi būti miręs po kelių mėnesių.

Vėliau, žiūrėdamas vestuvėse darytas nuotraukas, buvau priblokštas, kaip akivaizdžiai matyti mano depresija. Tai galiojo visoms nuotraukoms, darytoms per pirmuosius metus po diagnozės. Kad ir kaip gerai manome tvarkantys, vėžys pareikalauja didelės emocinės kainos.

Netrukus po vestuvių turėjau dar vieną MRT. Man labai palengvėjo, kai jis parodė milžinišką likutinio naviko sumažėjimą – pokytį pastebėjau vos žvilgtelėjęs. Dabar tikrai buvo vilties, kad mano gydymas gali pavykti. Paklausiau Marc Chamberlain, ar būdinga, kad žmonės, kurių navikas sumažėjo po pirmųjų chemoterapijos kursų, pasiekia visišką remisiją. Ne, tai nebūdinga, atsakė jis, bet kadangi mano navikas susitraukė taip dramatiškai, tai buvo reali galimybė. Su Diane išėjome iš jo kabineto kupini entuziazmo.

Mano kraujo rodikliai po antrojo chemoterapijos kurso tebebuvo normaliose ribose, todėl Marc paskatino mane nedelsiant tęsti su kitu PCV kursu. Nors jaučiausi ramiau dėl rutinos, prokarbazinas darėsi vis sunkiau toleruojamas. Kiekvieną rytą nubusdavau su skrandžio skausmais, kurie buvo daugmaž nepertraukiami, išskyrus trumpą laiką po valgio. Priversti save vakarais gerti tabletes tapo tikru iššūkiu. Pradėjau gerti pieno kokteilis vartodamas tabletes ir kitais dienos metu, ir tai, atrodo, kelioms valandoms palengvindavo skrandžio skausmus. Vinkristinas taip pat ėmė kelti problemų – skaudėjo žandikaulius ir nutirpdavo kojų pirštai. Atsipalaidavau, kai mėnesį trukusi kančia pagaliau baigėsi.

Tuo metu tęsiau savo tyrimus, nors rasdavau vis mažiau naujos informacijos apie gliomų gydymą. Atradau Indijoje atliktą tyrimą,⁹ paskelbtą Amerikos žurnale *Cancer Letters*, kuriame esminė riebalų rūgštis – gama-linoleno rūgštis (GLA) – buvo infuzuojama tiesiai į naviko ertmę per kateterį pradinės operacijos metu. Tai lėmė dramatišką likutinio naviko sumažėjimą gliomų pacientams. Dar įspūdingiau – GLA nesukėlė jokio šalutinio poveikio, o nauda tapo akivaizdi per dvi savaites.

Sužavėtas rezultatų, maniau, kad šios informacijos svarba bus greitai pripažinta neuroonkologijos bendruomenėje šioje šalyje. Taip pat klausiau savęs, ar nebūtų galima panaudoti GLA mano paties gydymui, todėl pradėjau tyrinėti jos poveikį vėžiui apskritai. Atradau daugybę in vitro (laboratorijoje naudojant ląstelių kultūras) atliktų tyrimų, bet neradau nė vieno in vivo (su gyvūnais). Skirtingai nuo daugumos šalių, Jungtinėse Amerikos Valstijose reikalaujama, kad gydymo veiksmingumas būtų įrodytas gyvūnų modeliuose, prieš vaistui pereinant prie žmogaus tyrimų.

Man nebuvo aišku, kodėl GLA niekada neperėjo prie in vivo tyrimų lygio ir galiausiai prie žmogaus klinikinių tyrimų šioje šalyje. Tuo metu nesuvokiau mūsų vaistų patvirtinimo proceso reikalavimų griežtumo. Naiviai tikėjau, kad sėkmingi žmogaus klinikiniai tyrimai Indijoje yra pagrindas rimtai vertinti GLA Jungtinėse Amerikos Valstijose. Išskyrus tyrimą Indijoje, reikšmingo laboratorinių tyrimų tęsinio nebuvo. Kreipiausi į dr. Barba ir dr. Marshall, bandydamas juos sudominti šiuo gydymu, bet nepavyko. Tada nusiunčiau laišką American Brain Tumor Association kartu su tūkstančio dolerių čekiu, prašydamas paskatinti dėmesį GLA gydymui. Gavau padėkos laišką ir pažadą, kad jie išnagrinės šį klausimą, bet daugiau iš jų nieko negirdėjau. Iki šiol niekas Jungtinėse Amerikos Valstijose

neatrodo vertinantis, kad perspektyvus naujas gydymas buvo visiškai ignoruotas.

Gama-linolenų rūgštis randama keliuose sėklų aliejuose. Kadangi ji yra netoksiška ir prieinama daugelyje sveikos mitybos parduotuvių, nusprendžiau ją įtraukti į savo gydymo paketą. Dažniausias GLA šaltinis yra nakvių aliejus, bet aguonrožių sėklų aliejus turi maždaug dvigubą koncentraciją. Pradėjau vartoti dešimt aguonrožių sėklų aliejaus kapsulių per dieną – pakankamai, kad gautiau 2–2,5 g per dieną GLA. Žinoma, neturėjau supratimo apie tinkamą dozę ir nežinojau, kiek GLA pasiekia mano smegenis iš virškinimo trakto. Vis dėlto nebuvo jokio neigiamo aspekto ją vartojant, išskyrus kainą, todėl atrodė kvaila jos neįtraukti.

Pažanga

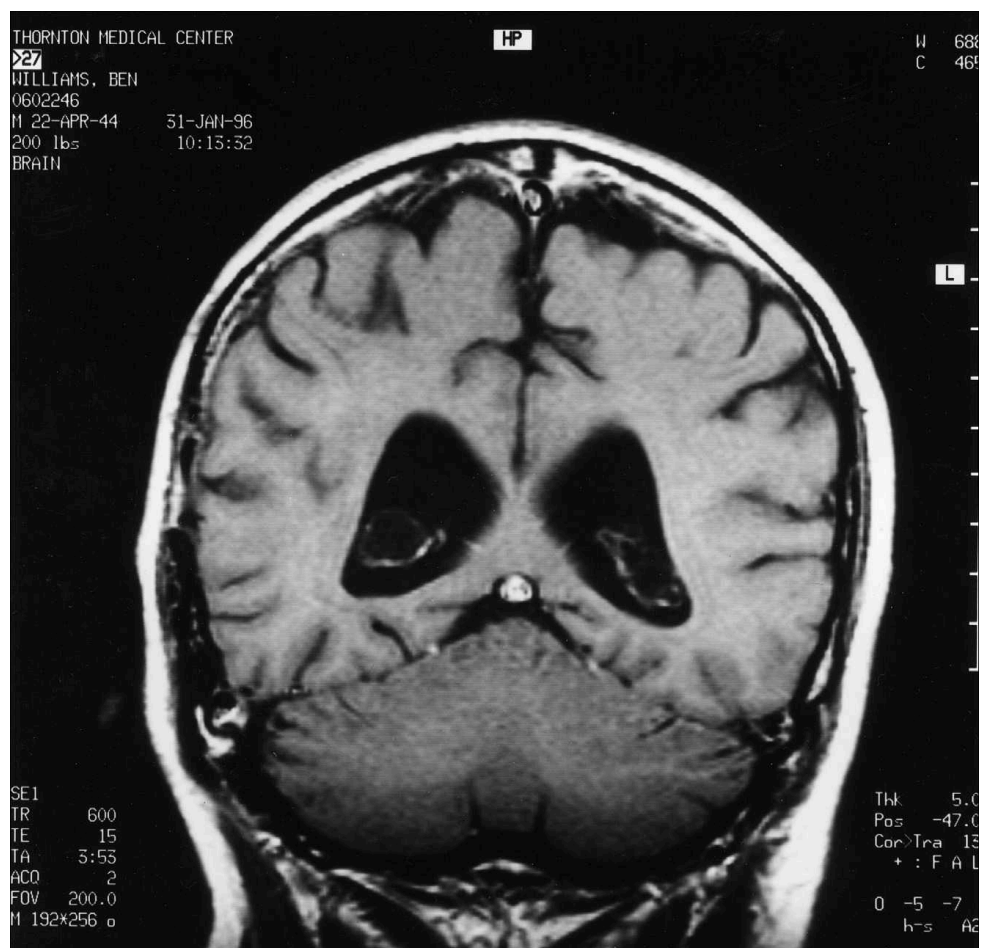
Trečiasis MRT po chemoterapijos buvo 1995 metų lapkričio pabaigoje. Atsižvelgiant į dramatišką ankstesnio MRT sumažėjimą, tikėjausi, kad likutinio naviko nebebus. Tai buvo pernelyg optimistiška, žinojau, todėl buvau tik šiek tiek nusivylęs, kai rezultatai parodė, kad dalis naviko vis dar liko, nors jis buvo gerokai sumažėjęs. Mano navikas turėjo du komponentus, iš kurių didžiausias buvo palei plyšį, skiriantį mano parietalinę ir pakaušinę žievę. Dalis jo vis dar buvo matoma, nors nebuvo aišku, ar tai navikas, ar operacijos randinis audinys. (Abu kaupiantys kontrastinę medžiagą, todėl sunku juos atskirti.) Antrasis komponentas buvo daug giliau, link vidurinių smegenų. Dr. Marshall buvo sakingas, kad jis per arti motorinės juostos, kad būtų pašalintas operacijos metu. Labai palengvėjo, kad ši naviko dalis buvo beveik išnykusi. Marc Chamberlain pakomentavo, kad likutis yra byrėjimo procese. Tiksliai nežinojau, ką tai reiškia, bet dabar jaučiausi optimistiškai, kad mano navikas greitai dings.

Kadangi PCV šalutinis poveikis ėmė man kelti problemų, nusprendžiau grįžti prie BCNU. Galbūt tai buvo neapdairu, atsižvelgiant į tai, kaip gerai man veikė PCV. Tačiau buvau smalsus, ar chemoterapijos tipas tikrai turi reikšmės, ir nebuvo įsitikinęs, kad tik chemoterapija lėmė mano teigiamą rezultatą. Be to, nenorėjau mėnesį trunkančio PCV režimo, nes planavome aplankyti Diane šeimą Washington, D.C. per Kalėdų atostogas. Nebuvo nusiteikęs keliauti – žinojau, kad mano leukocitų skaičius bus žemas, o lėktuvai garsėja infekcinių ligų perdavimu, – bet Diane nebuvo mačiusi savo šeimos nuo mano operacijos. Jai tai buvo ypač

sunku, nes jos motina buvo patyrusi insultą aštuoniolika mėnesių prieš mano operaciją ir gulėjo lovoje. Be to, Diane baiminosi, kad tai gali būti paskutinės mūsų bendros Kalėdos, ir norėjo, kad pamatyčiau jos šeimą, kol dar galiu. Bet kuriuo atveju, BCNU baigiau pirmąją gruodžio savaitę ir savaitę prieš Kalėdas išvykome į Washington, D.C. Deja, nebuvau geriausias svečias – dvi dienas praleidau lovoje su sunkiu peršalimu, kurį pagavau lėktuve. Grįžus kraujo tyrimas parodė, kad mano leukocitų skaičius buvo kritęs iki tokio lygio, kad buvau klasifikuotas kaip „sunkiai neutropeniškas“. Dažnai dėl to kyla sunkių komplikacijų, galinčių būti mirtinos; laimei, daugiau nesusirgau, o mano kraujo rodikliai atsigavo per artimiausias dvi savaites.

Kai sausio viduryje atėjo kito MRT laikas, nekantriai tikėjausi, kad mano gydymas sunaikino naviką. Iki tol buvau įsigijęs įrangą, leidžiančią peržiūrėti MRT skenas namuose, užuot laukus vizito pas dr. Chamberlain.

Peržiūrėdamas skenas mačiau, kad navikas, atrodo, buvo dingęs. Buvo nedidelis kontrastinis paryškinimas palei kietąjį dangalą – storą membraną, gaubiančią smegenis, – bet maniau, kad tai operacijos randinis audinys. Vis dėlto buvau šiek tiek neramus, kai kitą dieną susitikome su Marc Chamberlain. Jis taip pat nebuvo tikras, ar MRT rodo naviką, ar randinį audinį, bet kadangi paryškinimas buvo matomas tik vienoje iš trijų MRT projekcijų, jis manė, kad mano interpretacija buvo teisinga. Sritys, kuriose navikas buvo labiausiai matomas, nerodė jokio paryškimo, ir buvau įsitikinęs, kad jis iš tiesų buvo sunaikintas. Su Diane buvome laimingi – gydymas, atrodo, pagaliau pavyko.



5 pav.

MRT pjūvis, atitinkantis pjūvius, parodytus [1 pav.](#) ir [3 pav.](#)



6 pav.

MRT pjūvis, atitinkantis pjūvius, parodytus [2 pav.](#) ir [4 pav.](#) Nors vis dar matomas nedidelis paryškinimas, jis atrodo esąs palei kietąjį dangalą, o ne žievėje.

IŠNAŠOS

1. Levin, V. A., et al. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU in anaplastic gliomas: NCOG 6061 final report. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1990;18(2):321-324.

2. Figueredo, A., et al. Addition of verapamil and tamoxifen to the initial chemotherapy of small cell lung cancer: a phase-I/II study. *Cancer*.

1990;65(9):1895-1902.

3. Bowles, A. P., et al. Use of verapamil to enhance the antiproliferative activity of BCNU in human glioma cells: an in vitro and in vivo study. *Journal of Neurosurgery*. 1990;73(2):248-253.

4. Aas, A. T., et al. Chlorpromazine in combination with nitrosourea inhibits experimental glioma growth. *British Journal of Neurosurgery*. 1994;8(2):187-192.

5. Tai, kad dr. Marshall jautė poreikį būti toks netiesioginis teikdamas šią informaciją, atspindi baisų mūsų teisinės sistemos faktą. Stengdamiesi apriboti narkotikų vartojimą – o šios pastangos buvo nepaprastai neveiksmingos – įstatymų leidėjai sukelia nereikalingą kančią dėl nesugebėjimo padaryti paprastų skirtumų tarp medicininio ir rekreacinio vaisto vartojimo. Morfinas yra legalus medicininiais tikslais. Kodėl marihuana taip pat neturėtų būti legali, atsižvelgiant į jos aiškia medicininę vertę? Dėl šios ir kitų priežasčių jaučiu panieką politikams, kurie tikisi gauti politinės naudos skelbdami supaprastintus šūkius apie narkotikų blogį.

6. Kohn, L. T., et al., eds. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1999.

7. Murovic, J., et al. Computerized tomography in the prognosis of malignant cerebral gliomas. *Journal of Neurosurgery*. 1986;65(6):799-806.

8. Lissoni, P., et al. Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology*. 1996;53:43-46.

9. Das, U. N., et al. Local application of gamma-linolenic acid in the treatment of human gliomas. *Cancer Letters*. 1994;94:147-155.

Gelbėjant gyvybę

KETVIRTAS SKYRIUS

KIEKVIENAS, SUSIDŪRĘS SU gyvybei pavojinga liga, turi kovoti ne tik su pačios ligos pavojais, bet ir su jos pasekmėmis kiekvienai gyvenimo sričiai. Tai ypač pasakytina apie smegenų navikų pacientus. Smegenų pažeidimas gali būti pražūtingas, net neatsižvelgiant į tai, kad navikas gali jus nužudyti. Fizinės ir psichinės negalios tikimybė – kartu su nerimu dėl artimųjų, profesinės ateities, ekonominių aplinkybių – prideda dar daugiau kančios prie ir taip nepakeliamos situacijos.

Man nemalonu, kai sakoma, jog man pasisekė. Niekas, sirgęs glioblastoma, jokiais aplinkybėmis negali būti laikomas laimingu. Tačiau nesėkmės būna įvairių laipsnių, ir neabejotinai man sekėsi geriau nei daugumai smegenų navikų pacientų. Nepaisant to, kad navikas buvo didelio apelsino dydžio, mano sutrikimai buvo stebėtinai nedideli. Tai, matyt, lėmė naviko vieta dešiniajame parietaliniame skiltyje. Tačiau deficitų buvo. Man prireikia daugiau laiko psichiškai sudėtingoms užduotims atlikti, ir aš dažnai prarandu minties giją. Mano pusiausvyra sutrikusi, nes dešinysis parietalinis žievės plotas kontroliuoja kūno padėties pojūtį. Dėl to turiu būti atsargus lipdamas laiptais žemyn, nes dažnai jaučiu, kad mano pėdos nėra ten, kur turėtų būti. Nebegaliu slidinėti ar važiuoti dviračiu. Be to, nuo chemoterapijos pradžios mano fizinė ištvermė labai sumažėjo. Tačiau tai nedidelės problemos, palyginti su tuo, su kuo susiduria dauguma smegenų navikų aukų. Daugelis kovoja su nuolatine negalia, atsiradusia dėl smegenų pažeidimo, įskaitant paralyžių, jutimų sutrikimą ir pažinimo funkcijų sutrikimą. Be to, sparčiai progresuojančios ligos grėsmė dažnai sunaikina bet kokią likusią gyvenimo kokybę dar prieš navikui juos nužudant.

Man taip pat pasisekė dėl asmeninių ir profesinių aplinkybių. Diane ir aš abu esame universitetų profesoriai ir neturime vaikų, todėl man nereikėjo nerimauti, kad mano mirties atveju artimieji liktų be priežiūros. Esame finansiškai saugūs, o tai reiškė, kad galėjau rinktis bet kokią perspektyvų gydymo variantą, nevaržomas kaštų. Kadangi mano darbas leidžia pačiam susiplanuoti didelę dalį grafiko, galėjau skirti nemažai laiko veiksmingo gydymo paieškoms ir atsigavimui po ligos. Mano universiteto administracija, pradedant kancleriu, buvo supratingi ir nereikalavo, kad

dėstyčiau, jei nesijausiu pajėgus. Įtariu, kad suteikdami man šią atleidą, jie netikėjo, jog jos prireiks ilgam, nes glioblastomos pacientai paprastai neišgyvena ilgai.

Mano mokslinė kvalifikacija leido man skaityti medicinos žurnalus ir vertinti klinikinius tyrimus, lėmusius gydymo prieinamumą. Buvau įsitikinęs, kad mano vertinimai yra bent jau tokie pat pagrįsti kaip ir medicinos ekspertų. Nors gydytojai turi vertingos klinikinės patirties, nedaugelis turi tokią techninę kompetenciją kaip asmuo, turintis mokslinės disciplinos daktaro laipsnį.

Taip pat turiu daug draugų, dirbančių medicinos mokyklose, todėl man buvo lengviau rasti informacijos apie ankstyvoje kūrimo stadijoje esančius gydymo būdus. Be to, man labai padėjo jaunesni kolegos, kurie geriau nei aš mokėjo naudotis internetu ir rasti sunkiai prieinamą informaciją. Visa tai suteikė man didžiulį pranašumą prieš daugumą vėžio pacientų, kuriems nelieka nieko kito, kaip besąlygiškai priimti tai, ką sako jų onkologai.

Kai 1996 m. sausį gavau pirmąjį švarų MRT, tai buvo pirmas rimtas pagrindas tikėtis, kad galiu įveikti savo ligą. Po to bandžiau bent iš dalies grįžti prie įprastinės veiklos, manydamas, kad tai galėtų atitraukti mane nuo nuolatinio galvojimo apie smegenų vėžį. Tam tikru mastu tai pavyko; vis dėlto dėstyti seminarus buvo sunku, nes mano mintys nuolat nuklysdavo prie sveikatos klausimų. Dažnai suprasdavau (dažniausiai per vėlai), kad neatidžiai klausau savo studentų, ir neretai pamiršdavau, ką ketinau pasakyti, kartais net sakinio viduryje. Vis dėlto galėjau funkcionuoti – ne tokiu lygiu, kokiam buvau įpratęs, bet pakankamai, kad išsiverčiau.

Toliau kelis popiet per savaitę praleisdavau medicinos mokyklos bibliotekoje ir vis dar dalyvavau BrainTmr grupėje internete. Abi veiklos buvo slegiančios – pirmoji todėl, kad naujos ir vertingos informacijos buvo vis sunkiau rasti; antroji – nes vis daugiau žmonių, kuriuos pažinojau iš BrainTmr grupės, mirė. Galėjau bet kada nutraukti abi šias veiklas, o tai būtų padėję atsikratyti obsesinio mąstymo ir grįžti prie normalesnio gyvenimo. Tačiau žinojau, kad iki saugumo man dar labai toli. Informacija iš bet kokio šaltinio galėjo tapti lemiamu mano išgyvenimo veiksnium.

Nors iš dalies atnaujinau savo veiklą, buvo nerealu tikėtis visiškai grįžti į normalų gyvenimą, kol tęsėsi chemoterapija. Kadangi po ketvirtojo chemoterapijos kurso mano baltųjų kraujo kūnelių skaičius smarkiai krito, penktąjį kursą atidėjau porai savaitių, kad atsigavimas būtų visapusiškesnis. Vėl pasirinkau BCNU. Jis buvo lengviau toleruojamas nei PCV ir greičiau

baigiamas. Deja, po kelių savaičių pajutau deginimo pojūtį plaučiuose, rodantį, kad jie yra uždegti. Plaučių simptomai yra galima BCNU vartojančių pacientų problema, nors paprastai jie pasireiškia tik po ilgalaikio vaisto vartojimo. Tai buvo tik trečiasis mano BCNU kursas, todėl tikėjausi šios problemos išvengti. Dabar nerimavau; uždegimas gali peraugti į plaučių fibrozę, kuri gali progresuoti ir galiausiai būti mirtina. Kad nuramintų mano susirūpinimą, Patricia Kormanik suorganizavo plaučių tyrimą. Jis parodė, kad vis dar esu normos ribose, nors deguonies kiekis kraujyje buvo smarkiai sumažėjęs – galbūt dėl to, kad chemoterapija sumažino hemoglobino lygį. Nepaisant to, deginimas plaučiuose tęsėsi, ypač užsiimant bet kokia fizine veikla. Tai truko kelerius metus, kartais pasunkėdavo, bet galiausiai praėjo šešiais metais po gydymo.

Chemoterapijos šalutinis poveikis nebuvo vienintelis veiksnys, neleidęs man nusiraminti dėl medicininės būklės. Kaip vėžio pacientas dažnai lankydavausi ambulatorinėse klinikose ir vietinėje sveikos mitybos parduotuvėje. Reguliariai turėjau duoti kraujo mėginius ir nuolat rūpintis reikalingų vaistų bei maisto papildų įsigijimu. Be to, aiškiai suvokiau artėjantį MRT, suplanuotą ankstyvam pavasariui. Tada sužinosiu, ar mano švarusis MRT sausio mėnesį buvo atsitiktinumas, ar iš tikrųjų esu remisijoje. Nereikia nė sakyti, kad savaitę prieš MRT nuolat apie tai galvojau, bandydamas aiškiai suformuluoti, ką tiksliai daryčiau, jei navikas atsinaujintų. Po procedūros parsivežiau MRT nuotraukas namo, ir mes su Diane praleidome mažiausiai valandą, detaliai peržiūrėdami kiekvieną kadrą. Visi buvo švarūs. Buvau remisijoje.

Mūsų susitikimas su Marc Chamberlain porą dienų vėliau buvo antiklimaksinis. Jis sutiko, kad tyrimai nerodo jokio liekamojo naviko požymių ir kad, regis, esu remisijoje. Tačiau kad pernelyg nepasiduotume optimizmui, jis paaiškino, kad glioblastomos pacientų, gavusių švarų tyrimą, penkerių metų išgyvenamumas yra tik 25 procentai. Daugumai pacientų ši informacija būtų atėmusi drąsą – ji buvo paimta iš neseniai paskelbto Japonijos atvejų rinkinio. Tačiau aš jau buvau perskaitęs viską, kas susiję su ilgalaikiu išgyvenamumu, įskaitant tą konkrečią studiją, ir maniau, kad jo vertinimas pernelyg pesimistinis. Be to, paciento optimizmo slopinimas, kai viskas klostosi taip gerai, negalėjo duoti jokios naudos.

Marc gynybai pasakytina, kad tarp neuroonkologų vyrauja nuomonė, jog glioblastoma yra nepagydoma ir galiausiai atsinaujins. MRT yra netobulis mikroskopinių naviko ląstelių, galinčių likti po gydymo, matas, ir

bet koks liekamasis navikas gali greitai išaugti į didesnę naviką, augantį dar agresyviau. Tai paprastas evoliucijos rezultatas. Liekamosios naviko ląstelės yra tos, kurios išgyveno gydymą, todėl auganti tokių ląstelių populiacija mažiau reaguoja į vėlesnius gydymus nei pirminė populiacija. Vienas ar du švarūs MRT nereiškia, kad navikas buvo sunaikintas – tik kad jis buvo pakankamai sumažėjęs, kad būtų neaptinkamas. Jei naviko ląstelių liko, jos netrukus taps matomos MRT.

Tik vienas iš penkiolikos ar dvidešimties glioblastomos pacientų pasiekia visiškai švarų MRT. Jų ligos istorijos retai skelbiamos – nebent išgyvenimo trukmės pavidalu. Ši grubia priemonė neatskleidžia tikrosios įvykių eigos individualių pacientų atvejais. Be to, kelių paskelbtų studijų rezultatai nėra nuoseklūs – galbūt todėl, kad teigiamų rezultatų pasiekę pacientai gavo skirtingą gydymą. Man pavyko rasti tik vieną studiją, ganėtinai aiškiai nušviečiančią, kas manęs galėtų laukti nuo šiol. University of California, San Francisco, sukaupė duomenis apie dvidešimt vieną didelio piktybiškumo gliomos pacientą, pasiekusį švarų MRT po chemoterapijos – BCNU arba PCV.¹ Pusei šių pacientų atkrytis įvyko per metus nuo pirmojo švaraus MRT; jie mirė po kelių mėnesių. Tačiau nė vienam iš likusių glioblastomos pacientų navikas neatsinaujino, bent jau per stebėjimo laikotarpį. Tai reiškė, kad ateinantys metai bus lemiami nustatant mano išgyvenimo tikimybę. Po to visada išliks galimybė, kad navikas sugrįš. Ilgą laiką, o gal ir visą likusį gyvenimą, gyvenčiau po tamsiuoju debesiu, tačiau aktualiausias klausimas buvo – ar sugebėsiu ištvirti dar vienus metus.

Norėdamas sustiprinti savo šansus išgyventi, nekantriai laukiau šeštojo ir paskutiniojo chemoterapijos kurso. Mano plaučiai vis dar skaudėjo ir degino, nepaisant teigiamų plaučių tyrimų rezultatų, todėl atrodė protinga grįžti prie PCV schemos. Žinojau, kad prokarbazines vėl sukels skrandžio negalavimų, bet tai truks tik dvi savaites. Paskui viskas bus baigta amžinai – tikėjau. Vinkristinas taip pat kėlė nerimą, todėl dr. Chamberlain sumažino dozę perpus. Net tada turėjau neurologinių simptomų: skaudėjo žandikaulius, tirpo kojų pirštai, patirdavau netikėtų dūrimo skausmų. Kai kurie iš šių simptomų tęsėsi daug mėnesių.

Gyvenimas po chemoterapijos

Pajutau palengvėjimą, kai gydymas pagaliau baigėsi. Žvelgdamas atgal į savo metų trukmės patirtį, suvokiau, kad kovojau ne tik su vėžiu, bet ir su jo įvairiais sąjungininkais, bandžiusiais pakenkti mano sveikatai. Kraujo krešuliai, svorio augimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio negalavimai, plaučių sutrikimai, libido praradimas, itin mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius, anemija dėl mažo raudonųjų kūnelių kiekio – kiekviena iš šių problemų buvo valdoma, bet jų visuma palaipsniui griovė mano atsparumą. Tai buvo lyg viena ilga mažo intensyvumo kankinimų seka: nė viena dalis nebuvo nepakeliama, bet visos kartu sekino mano psichinę ir fizinę energiją iki tokio taško, kai buvo sunku palaikyti susidomėjimą įprasta žmogiška veikla. Nebemėgavau rimtu skaitymu, o iš televizijos galėjau pakęsti tik situacijų komedijas. Prieš metus jaučiau siaubingą vėžio baimę, siaubą dėl to, kas laukia. Dabar kartu ateinantys padariniai palaipsniui naikino mano joie de vivre. Bet dariau tai, ką turėjau daryti. Klausimas buvo – ar tai buvo verta.

Kitas MRT 1996 m. birželį patvirtino, kad buvo verta. Jokio liekamojo naviko ženklo. Trečias švarusis MRT iš eilės.

Dabar, kai chemoterapija baigėsi, pasižadėjau vasarą skirti ištvermės atgavimui. Per visą chemoterapiją laikiausi reguliaraus ėjimo grafiko, bet dabar bandžiau atnaujinti ir bėgiojimą. Iš pradžių buvo sunku – net keli šimtai metrų viršijo mano galimybes – ir pažanga buvo lėta. Vasaros pabaigoje vis dar negalėjau nubėgti daugiau nei maždaug mylių. Prieš operaciją bėgiodavau po šešias mylias kas antrą dieną ir retkarčiais dalyvaudavau 10 km ir pusmaratonio lenktynėse. Man buvo dar ilgas kelias iki ankstesnio fizinio pasirengimo lygio.

Vasaros viduryje mes su Diane aplankėme jos šeimą netoli Washington, D.C. Oras buvo tipiškas Washingtono vasarai – temperatūra siekė beveik 35 laipsnius, drėgmė atitinkamai. Karštis, pridėjus bendrą nuovargį, apribojo mano įprastinį būdą aplankyti centrinę Washingtono dalį, ir didžiąją laiko dalį praleidau kondicionuojamame name žiūrėdamas televizorių. Po kelių dienų mes su Diane nuvykome į šeimos susibūrimą kalnų kurorte West Virginia valstijoje, maždaug keturių valandų kelionės atstumu nuo Washington, D.C. Tai buvo pirmas tikras vairavimas nuo mano operacijos, ir mane nustebino, kaip tai buvo malonu. Roanoke slėnis yra ypač gražus šalies kampelis, o West Virginia kalnai su savo vingiuotomis kelių serpantinomis priminė mano jaunystės patirtis gyvenant tolimuosiuose

Kentucky rytuose, giliai Apalačų kalnuose. Oras buvo gaiviai vėsus, ir net ištisa lietinga diena buvo malonus kontrastas Washingtonui.

Nuo ligos pradžios nebuvo matęs savo šeimos. Sužinoję, kad mano MRT nerodė jokių liekamojo naviko požymių, jie tai suprato kaip tai, kad esu pasveikęs. Jie nesuprato, kad mano prognozė vis dar buvo gana nepalanki. Pasakoti, kas manęs greičiausiai laukia, nebūtų turėję jokios prasmės, todėl sutelkiau pokalbį į ankstyvuosius savo gydymo įvykius. Mano nuostabai, pasakodamas apie savo baimes prieš operacijos naktį, pravirkai. Buvau atskleidęs gilią žaizdą, tokią traumuojančią, kad negalėjau jos prisiminti nepatirdamas daugelio tų pačių jausmų, kuriuos jatau tada. Žmonės, patyrę stiprią traumą, tikriausiai niekada nėra laisvi nuo su ja susijusių emocijų. Jie gali stengtis apie tai negalvoti, bet prisiminus tai vis tiek smogia visa jėga. Galbūt būtent tai Freud turėjo omenyje, kalbėdamas apie represijos sąvoką.

Netrukus po sugrįžimo į Kaliforniją vėl išvykome – į Montreal, kur dalyvavau Tarptautiniame psichologijos kongrese. Šis susitikimas vyksta kartą per ketverius metus. Buvau patenkintas galėdamas vykti, nes dalyvavo nemažai gerų draugų iš viso pasaulio, kurių daugelio nemačiau nuo ligos pradžios. Konferencija buvo maloni, nors kartais bijojau, kad mano buvimas meta šešėlį susitikimui. Mano draugai nežinojo, kaip su manimi bendrauti; atrodžiau pakankamai sveikas, bet jiems buvo pasakyta, jog greičiausiai netrukus mirsiu. Žmonės apskritai jaučiasi nepatogiai bendraudami su vėžio pacientais, nes riba tarp palaikymo ir gailesčio yra labai plona. Supratau, kad geriausias būdas nuraminti žmones – kalbėti apie situaciją kuo bešališkiau. Šiek tiek humoro taip pat labai padėjo.

Kai nedalyvavau posėdžiuose, mes su Diane daug laiko praleisdavome vaikščiodami po senąjį Montreal miestą. Jis atrodė civilizuotesnis nei panašaus dydžio Jungtinių Valstijų miestai – švaresnis, ramesnis, be pavojaus grėsmės už kiekvieno kampo. Vienas geriausių pietų mano gyvenime buvo Beaver Club restorane Queen Elizabeth viešbutyje. Pirmą kartą nuo operacijos pradėjau jausti, kad gyvenu bent jau santykinai normalų gyvenimą.

Tačiau kalbėdamas simpoziume buvau primintinai supažindintas su savo ribotumais. Mano skaidrės ir užrašai kažkaip susimaišė, ir teko pasikliauti atmintimi. Tai buvo prasčiausias pranešimas, kokį buvau kada nors pasakęs, nors, atrodo, niekas to nepastebėjo.

Atminties sutrikimai tapo dar akivaizdesni, kai grįžome iš Montreal ir pradėjau dėstyti bakalauro kursą apie psichologijos istoriją. Anksčiau mano dėstymo stilius buvo diskursyvus – aptardavau įvairias savo paskaitos plano temas ir plėtodavau jas, kai reikėdavo. Dabar taip funkcionuoti nebegalėjau. Jei neturėdavau užrašų tiesiai prieš akis, praleisdavau dideles paskaitos dalis ir pateikdavau chaotišką pristatymą. Pradėjau nekęsti ėjimo į paskaitą, o studentų vertinimai buvo prasčiausi per visą mano pedagoginę karjerą.

Prioritetų pervertinimas

Iškart po sugrįžimo iš Montreal turėjau dar vieną MRT. Mano palengvėjimui, jis taip pat nerodė jokių naviko požymių. Šiek tiek nerimavau dėl kelių gumbų, matomų tyrime, kurie atrodė panašūs į karpas, tačiau Marc Chamberlain patikino, kad tai kraujagyslės, o ne liekamasis navikas. Vis dėlto stebėjausi, kodėl jie nebuvo aptikti ankstesniuose tyrimuose.

Dabar, turėdamas keturis švarius MRT iš eilės, maniau, kad nerimas prieš juos palaipsniui mažės. Tačiau net praėjus mėnesiams, kai švarių MRT skaičius pasiekė dviženklus skaičius, nerimavimas tęsėsi. Statymai buvo per dideli. Jei kitas MRT parodytų naviko atkrytį, mano gyvenimo trukmės prognozė iš normalios pavirstų vos keliais mėnesiais. Kaip galėjau nesikelti nerimo?

Toliau vartočiau įvairius vaistus ir maisto papildus, kas du mėnesius lankydamasis kontroliniuose vizituose. Prieš kiekvieną naują vizitą patirdavau didžiulį laukimo nerimą, bet šiaip mano gyvenimas buvo santykinai normalus. Mano santykiai su Marc Chamberlain darėsi vis kolegialesni: informuodavau jį apie savo tyrimus, o jis dalijosi naujausiomis žiniomis iš mokslinių konferencijų. Maniau, kad Marc yra labai kompetentingas, ir gailėjausi, kad mūsų santykiai prasidėjo taip sudėtingai. Taip pat jutau, kad jis pradėjo suvokti, jog ir aš galiu jam kažką pasiūlyti. Tačiau iki šiol nežinau, ar mano pateikta informacija kada nors buvo pritaikyta jo klinikinėje praktikoje.

Likusį 1996–1997 mokslo metų laikotarpį bandžiau atnaujinti savo veiklą iš laikų prieš ligą. Laboratorijoje dirbdavau beveik septynias dienas per savaitę ir recenzuodavau mokslinius straipsnius profesiniams žurnalams. Prieš operaciją buvau visų pagrindinių gyvūnų mokymosi ir elgesio žurnalų redakcinėse kolegijose ir maždaug ketvirtadalį savo laiko

skyriau konsultaciniam redagavimui. Tačiau dabar perversčiau savo prioritetus. Gyvenau po galimai atsinaujinančio naviko tamsiuoju debesiu. Ar tikrai noriu likusį gyvenimą praleisti kritikuodamas kitų mokslininkų darbus?

Darbas laboratorijoje vis labiau sekino, ir svarstydavau, ar noriu jį tęsti. Viena vertus, turėjau keletą doktorantų, kuriems reikėjo atlikti mokslinius tyrimus, kad įvykdytų daktaro laipsnio reikalavimus. Kita vertus, per pastaruosius penkiolika metų mokslinių tyrimų kaina smarkiai išaugo, daugiausia dėl nereikalingų reguliavimų, atsiradusių dėl gyvūnų teisių judėjimo.² Norint tęsti tyrimus, turėčiau kreiptis dėl didelės subsidijos iš National Science Foundation arba National Institutes of Health, kurie rėmė mano mokslinius tyrimus pastaruosius dvidešimt metų. Subsidijų paraiškos reikalauja daug darbo, o laikas nuo pateikimo iki finansavimo gavimo yra apie devynis mėnesius. Buvo nemaža tikimybė, kad iki to laiko navikas galėjo atsinaujinti ir aš nebūčiau pajėgus vykdyti tyrimų, kai lėšos būtų skirtos. Kam skirti kelias savaites darbo projektams, kurie gali niekada nebūti įgyvendinti?

Galiausiai nusprendžiau tęsti subsidijų paraiškas, iš dalies todėl, kad man reikėjo palaikyti pozityvų požiūrį į savo prognozę. Veikla, nukreipta į ateitį, buvo tikėjimo aktas, kad man iš tikrųjų bus ateitis. Praktiškiau žiūrint – jei įveikčiau ligą, būtų lengviau atkurti savo gyvenimą, jei neleisčiau savo veiklos modeliui dar labiau suirti.

Siaubinga akimirka

Po kiekvieno MRT namo parsivežtas smegenų nuotraukas apžiūrėdavau ant skaidrių peržiūros įrenginio, pasiskolinto iš savo laboratorijos. Tai darydavau todėl, kad peržiūrėdamas nuotraukas pirmą kartą su Marc Chamberlain visada jausdavausi skubinamas. Namuose galėjau atlikti savo detalų tyrimą. Jei nuotraukose būtų problemų, turėčiau laiko aiškiau pagalvoti, paruošti klausimus ir pradėti planuoti gydymą. Žinoma, nuotraukų peržiūra vienam turėjo savo kainą. Paprastai Diane dar nebūdavo grįžusi iš darbo, ir pirmosios minutės ruošiant ir peržiūrint nuotraukas buvo kupinos intensyvaus nerimo. Daugeliu atžvilgių tai buvo lyg rusiška ruletė. Tačiau vos pamatęs, kad akivaizdžių problemų nėra, nerimas atslūgdavo ir galėdavau nuotraukas peržiūrėti detaliai.

Tipinis MRT susideda iš trijų atskirų aparato veikimo fazių. Kiekviena fazė užfiksuoja pjūvių seriją – kelių milimetrų storio smegenų pjūvius. Viena serija eina iš priekio į galą, antra – iš viršaus į apačią, trečia – iš šono į šoną. Kiekviena kryptis sukuria puslapį individualių kadrų, paprastai po penkiolika kadrų puslapyje. Reikia tam tikros praktikos, kad suprastum, kaip atskiri pjūviai sudaro darnų trimatį vaizdą, ir aš vis dar nesu labai geras tai daryti. Tačiau jei nuotraukose yra problemų, jas nesunku pamatyti. Prieš patekdamas į magnetinio rezonanso aparatą, pacientas gauna intraveninę gadolinį – kontrastinę medžiagą, kurią absorbuoja naviko ląstelės, bet kuri nepereina pro normalaus smegenų audinio kraujo ir smegenų barjerą. Gadolinis daro naviką matomą kaip ryškias dėmes nuotraukose. Nuo mano pirmojo švaraus MRT tokio kontrasto nebuvo aptikta, bet tai vis tiek buvo pirmas dalykas, kurio ieškodavau.

Per vieną vizitą 1997 m. pradžioje pastebėjau, kad MRT susideda iš keturių fazių, o ne iš įprastų trijų. Ketvirtoji fazė skambėjo visai kitaip nei kitos. (Pagrindinis diskomfortas MRT metu yra tai, kad aparatas yra itin triukšmingas.) Kai paklausiau Patrick, MRT techniko, apie tai, jis atsakė, kad radiologas eksperimentuoja su nauju MRT metodu, vadinamu „flare vaizdinimas“. Jis neplėtojo šio metodo paskirties, ir tuo metu daugiau apie tai negalvojau.

Kai grįžau namo apžiūrėti nuotraukų, pirmąjį puslapį padėjau ant peržiūros įrenginio. Buvau priblokštas. Puslapis buvo pilnas ryškaus kontrasto dėmių, daugiausia toje srityje, kur buvo mano navikas, bet taip pat ir kitose vietose. Atrodė, kad mano navikas sugrįžo visa jėga, ir, kadangi jis nebėra lokalizuotas, nebūtų gydomas nei operacija, nei papildoma spinduline terapija. Netrukus mirsiu.

Po pirminio šoko vaikščiojau kelias minutes, bandydamas nusiraminti. Galų gale, tikėjau, kad tai anksčiau ar vėliau nutiks, ir dabar turėjau su tuo susidurti. Kai pagaliau pakankamai nusiraminus grįžau prie peržiūros įrenginio, pažvelgiau į kitą nuotraukų puslapį. Šiame puslapyje jokio kontrasto sustiprinimo nebuvo, nei kitame, nei dar kitame. Tada supratau, kad puslapių buvo keturi, o ne trys. Prisiminęs procedūros pakeitimą per MRT, suvokiau, kad ketvirtoje fazėje buvo kažkas neįprasta. Galbūt naujoji procedūra buvo jautresnė, nors tuo abejojau, nes trys puslapiai nerodė jokių kontrasto sustiprinimo požymių. Pajutau didžiulį palengvėjimą, tačiau šiek tiek nerimavau, ką gi reiškia tos kontrasto sustiprinimo sritys. Bet labiausiai buvau piktas.

Porą dienų vėliau turėjome vizitą pas Marc Chamberlain, ir jis taip pat buvo nustebintas nuotraukų su daugybinėmis kontrasto sustiprinimo sritimis. Kai papasakojau, ką man buvo sakęs Patrick, jis buvo supykęs, kad radiologas atlieka eksperimentus su jo pacientais be jo leidimo. Tiesą sakant, reikėjo mano leidimo, nes bet koks eksperimentavimas su žmonėmis reikalauja jų informuoto sutikimo. Tai yra federalinis įstatymas, kurio universitetas griežtai laikosi. Kadangi buvau supykęs, kad buvau tapęs bandomuoju triušiu be savo sutikimo – ir dėl to patyriau stiprų emocinį stresą – buvau linkęs priversti radiologą atsakyti už savo nusižengimą. Būtų buvę lengva jį smarkiai įkišti į bėdą, nes su universiteto administratoriais palaikiau draugiškus santykius. Tačiau akivaizdžiai nebuvo jokio piktavališkumo, ir radiologas nežinojo, kad aš pats apžiūriu nuotraukas prieš jam parašant ataskaitą. Taip pat įtariau, kad Marc pats išsakys savo nepasitenkinimą, todėl palikau šį reikalą ramybėje.

Po šios traumos vėlesni MRT sukeldavo dar didesnę laukimo nerimą. Mane neramino kontrasto sustiprinimas, matomas „flare vaizdinimo“ nuotraukoje. Kadangi jis atrodė kitoks nei įprastas gadolinio sukurtas sustiprinimas, Marc manė, kad MRT greičiausiai fiksuoja spindulinės terapijos pažeistas balto smegenų medžiagos (mielinizuotų nervų skaidulų) sritis.³ Kai nervų skaidulos dėl pažeidimo pradeda prarasti mieliną, procesas gali tęstis net pašalinus pažeidimo šaltinį. Mane ne ką mažiau jaudino, kad tai galėjo vykti mano paties galvoje, ypač turint omenyje dažnas atminties problemas. Tačiau nieko negalėjau padaryti – tik laukti ir stebėti.

Gyvybės ir mirties sprendimai

Vėliau tais metais paprašiau Marc, ar galėčiau daryti MRT kas tris mėnesius, o ne kas du. Jis sutiko, nepaisant Diane prieštaravimų. Ji norėjo, kad bet koks atkrytis būtų aptiktas kuo anksčiau, tačiau Marc nemanė, kad klinikiu požiūriu tai daug ką keistų. Supratau tai kaip tai, jog atkryčio atveju jis mane nužudytų, nesvarbu, kada būtų aptiktas. Aš pats tiesiog norėjau sumažinti nerimo, susijusio su MRT, dažnumą. Pagaliau buvau pasiekęs tašką, kai nebeobsesavau nuolat dėl savo vėžio, o MRT labai trukdė mano dvasinei ramybei. Diane nuomonė buvo racialesnė: ankstyvas aptikimas gali būti svarbus, nes yra gydymo būdų (pavyzdžiui,

radiochirurgija), galinčių būti veiksmingi, kai navikas dar labai mažas. Šie gydymo būdai retai pagydo, tačiau gali nupirkti laiko – galbūt nuo dvylikos iki aštuoniolikos mėnesių. Šis papildomas laikas gali būti lemiamas, turint omenyje perspektyvias naujas gydymo galimybes artimoje ateityje.

Vis dėlto pasirinkau darytis MRT kas tris mėnesius. Labiausiai tikėjau, kad navikas neatsinaujins. Nuo pat pradžių buvau įsitikinęs, kad vienintelė galimybė išgydyti mano vėžį – naudoti sisteminius preparatus, kurie pasiektų visą naviką. Lokalizuoatas gydymas, toks kaip radiochirurgija ar brachiterapija, nukreiptas į MRT matomą liekamąjį naviką, tačiau nematomos naviko ląstelės toliau auga. Sisteminis gydymas, priešingai, nukreiptas į visas naviko ląsteles; taigi, jei matomas navikas yra sunaikintas, nematomas navikas taip pat turėtų žūti. Kol kas ši analizė atrodė teisinga. Iki 1997 m. pavasario turėjau aštuonis švarius MRT iš eilės. Neabejotinai bet koks nematomas navikas jau būtų išaugęs iki aptinkamo dydžio. Šią logiką patvirtino mano kitų glioblastomos pacientų analizė: nė vienas iš jų neturėjo atkryčio praėjus vieniems metams nuo švarių MRT.

Kai pasakiau Marc, kad nemanau, jog turėsiu atkrytį, jis pasišaipė. Tik vėliau sužinojau, kad jis niekada neturėjo paciento, išgyvenusio glioblastomą, išskyrus keletą žmonių, kurių navikai buvo sunaikinti brachiterapija. Žinoma, jis niekada neturėjo paciento, kuris pats susikūrė savo gydymo mišinį. Nors aiškiai buvau nežinomose vandenyse, savo vertinimą laikiau pranašesniu už jo.

Tikėdamas, kad atkryčio tikimybė maža, norėjau grįžti prie normalaus gyvenimo. Chemoterapiją buvau baigęs, bet toliau vartočiau dideles tamoksifeno dozes. Sužinojęs, kaip aspirinu sumažinti kraujo krešulių riziką, tamoksifenas man nebekėlė realių problemų, išskyrus du dalykus: buvau smarkiai priaugęs svorio, ir vaistas visiškai panaikino mano libido. Dėl šalutinio poveikio norėjau kuo greičiau nustoti jį vartoti. Mano dozė buvo dešimt kartų didesnė nei skiriama krūties vėžiui, ir net mažesnė dozė buvo dokumentuota kaip retkarčiais sukelianti reikšmingą šalutinį poveikį, įskaitant svorio augimą, kepenų toksiškumą ir geltonosios dėmės degeneraciją. Žinojau, kad tolesnė didelė dozė kelia riziką, nors tikslaus tos rizikos dydžio nebuvo galima nustatyti. Atsargumas reikalavo kuo greičiau nustoti vartoti vaistą.

Esminis klausimas buvo, ar tamoksifenas vis dar yra veiksmingas. Iki 1997 m. pavasario jį vartočiau jau beveik dvejus metus. Žinojau, kad vien tamoksifenas gali slopinti naviko augimą ilgą laiką, o keliems pacientams

jis padėjo visiškai sunaikinti jų navikus. Tamoksifenį vartočiau tikėdamas, kad jis sustiprina chemoterapijos poveikį. Dabar, kai chemoterapija nebevykdoma, atrodo tikėtina, kad tamoksifenas nebeturi naudingos funkcijos. Kita vertus, negalėjau atmesti galimybės, kad mano gydymo sėkmė buvo nulemta vien tamoksifeno. Galbūt jis neleido liekamoms mikroskopinėms naviko ląstelėms dalytis. Jei taip būtų, tamoksifeno nutraukimas galėtų būti mirtina klaida.

Dėl didelių stawkų buvo būtina gauti daugiau informacijos. Žinočiau tik du žmones, paskelbusiuos klinikinių tyrimų su tamoksifenu rezultatus: dr. William Couldwell, dabar dirbantį New York Medical College Valhalla mieste, New York, ir dr. Robert Selker iš University of Pittsburgh. Pirmiausia paskambinau dr. Couldwell paklausti, ar kuris nors jo pacientas pasiekė švarų MRT vartodamas tamoksifenį. Jei taip, ar jie toliau vartojo vaistą, ir koks buvo rezultatas? Iš tiesų jis turėjo tik vieną pacientą, pasiekusį švarų MRT vartojant vaistą. Tas pacientas nutraukė tamoksifeno vartojimą po dvejų metų gydymo, ir per penkerius stebėjimo metus atkryčio nebuvo. Kiti pacientai, kuriems vaistas padėjo, ilgą laiką turėjo liekamojo naviko požymių.

Tada susisiečiau su dr. Selker. Jis man pasakė, kad trys jo pacientai pasiekė švarius MRT, ir visi jie tęsė tamoksifeno vartojimą po BCNU gydymo pabaigos. Visiems trims navikai atsinaujino, o ilgiausia remisija truko aštuoniolika mėnesių.

Dabar turėjau informaciją apie keturis pacientus su panašiais į mano gydymo protokolais: trys tęsė tamoksifeno vartojimą ir turėjo atkryčius; vienas nutraukė tamoksifeno vartojimą po dvejų metų ir atkryčio neturėjo. Žinoma, tai buvo menki įrodymai, kuriais galima grįsti gyvybės ir mirties sprendimą, bet kad ir kokie būtų jų trūkumai, jie nepalaikė idėjos, kad likimas ant tamoksifeno yra naudingas.

Sena patarlė „Jei nesugedę, netaisyk“ neabejotinai yra išminties perlas. Tačiau tamoksifeno tęsimas turėjo savo kainą. Net jei ir tęsčiau, vėliau susidurčiau su tuo pačiu sprendimu, su kuriuo susiduriu dabar. Nenorėjau jį vartoti visą likusį gyvenimą, ir buvo neaišku, kada būtų pagrįsta daryti išvadą, kad tamoksifenas nebeduoda naudos. Nebuvo galimybės priimti informuoto sprendimo.

Pasitelkiau savo kolegą Hal Pashler kaip patarėją. Su Hal buvome aptarę daugelį mano gydymo sprendimų, iš dalies todėl, kad jis domėjosi medicinos klausimais – jo sesuo buvo gydytoja National Institutes of

Health. Be to, Hal buvo milžiniškai padėjęs ieškant informacijos apie naujus gydymo būdus. Jo patarimas dabar buvo tęsti tamoksifeno vartojimą, nes nuo pirmojo švaraus MRT praėjo ne tiek jau daug laiko. Galiausiai sutikau, kad atsargumas iš tiesų yra protingas, ir nusprendžiau tęsti tamoksifeno vartojimą dar metus. Jei nustočiau vartoti tamoksifeną ir navikas atsinaujintų, tiesiog negalėčiau susitaikyti su tuo, kad priėmiau mirtiną sprendimą.

Pažintis su mano SDO

Vizitai pas Marc Chamberlain darėsi vis rutiniškesni. Jie buvo planuojami trisdešimčiai minučių, tačiau Marc mano MRT nuotraukų peržiūra trukdavo tik kelias minutes, o mes su Diane jas jau būdavome peržiūrėję prieš atvykdami. Tai palikdavo nemažai laiko aptarti naujausius vėžio gydymo pasiekimus.

1997 m. gegužę Marc buvo grįžęs iš vienos iš dviejų pagrindinių vėžio konferencijų, kuriose pristatomi nauji tyrimai. Jis pranešė apie didelį entuziazmą dėl kelių naujų gydymo būdų, ypač naujų antiangiogeninių vaistų, kurie slopina naujų kraujagyslių augimą. Buvau sekęs kai kurių iš jų laboratorinius tyrimus, tačiau nežinojau, kad jie jau yra klinikiniuose tyrimuose ir skelbiami pirmieji rezultatai.

Tuo metu buvo du pagrindiniai antiangiogeniniai vaistai – TNP-470 ir talidomidas. TNP-470 yra cheminis fumagilino, labai toksiško antibiotiko, giminaitis. Talidomidas yra liūdnai pagarsėjęs vaistas, sukėlęs sunkius gimimo defektus Europoje šeštajame ir septintajame dešimtmečiuose. Mokslininkai dabar supranta, kad defektai atsirado todėl, jog talidomidas neleido tinkamai vystytis vaisiaus kraujagyslėms. Rankų ir kojų augimas iš galūnių užuomazgų ypač priklauso nuo naujų kraujagyslių augimo.

Marc informavo mus, kad kuriami keli kiti antiangiogeniniai vaistai, o kai kurie jau pasiekė III fazės klinikinius tyrimus. Šie nauji metodai žymėjo lūžį vėžio gydymo ateityje. Pastaruosius penkiasdešimt metų vėžio gydymas buvo apibūdinamas kaip „pjauk, deginki ir nuodyk“. Dabar, kai biologijos revoliucija, prasidėjusi šeštajame dešimtmetyje, duoda vaisių, mokslininkai giliau supranta biocheminius ląstelės dalijimosi etapus, todėl atsiranda daugybė taikinių intervencijai, kai ląstelės tampa piktybinėmis.

Nors buvo per anksti žinoti, kokie veiksmingi bus šie nauji gydymo būdai ar kada jie taps prieinami, Marc buvo neįprastai entuziastingas. Mūsų

diskusija buvo gyva, ir vizito pabaigoje jis pastebėjo, kad mūsų bendravimas pasiekė tokį lygį, kokį jis turi su profesionaliais kolegomis. Pasijutau pagerbtas.

Tai buvo paskutinis mūsų susitikimas su Marc Chamberlain. Vizito pabaigoje jis nurodė man susisiekti su Patricia Kormanik vėliau vasarą, kad suorganizuočiau kitą MRT. Kai tai padariau, ji pranešė, kad Marc prieš porą mėnesių staigiai paliko medicinos mokyklą ir kad mano atvejis perduodamas mano neurochirurgui Larry Marshall. Niekada nesužinojau, kodėl Marc išėjo. Jis turėjo sudėtingus santykius su kai kuriais kitais neuroscience skyriaus neurologais, ir, kadangi jis nebuvo bailusis, nebūčiau nustebęs, jei turėjo priešų.

Buvau nepatenkintas dėl Marc išėjimo ne tik todėl, kad buvau pradėjęs nuoširdžiai mėgautis mūsų bendravimu, bet ir todėl, kad medicinos mokykla neplanavo jo pakeisti kitu neuroonkologu. Tai buvo tiesioginė San Diego perėjimo prie SDO (sveikatos draudimo organizacijos) valdomos medicinos sistemos pasekmė. Net tokiai didelei bendruomenei kaip San Diego, kurioje gyvena daugiau nei 2,5 milijono žmonių, smegenų navikų pacientų skaičius yra santykinai mažas. Vienos SDO pacientų bazė retai yra pakankamai didelė, kad išlaikytų visą darbo dieną dirbantį smegenų navikų specialistą. Akivaizdus sprendimas būtų SDO sujungti pacientų populiacijas ligoms, kurių atvejų skaičius yra santykinai mažas. Vietoj to smegenų navikų pacientams leidžiama gauti gydymą tik iš savo SDO gydytojų. Tai reiškia, kad gydymą skiria arba onkologas, neturintis specialių žinių apie smegenų navikus, arba neurologas, menkai išmanantis onkologiją. Laimingam pacientui gali tekti onkologas ir neurologas, dirbantys komandoje, tačiau nė vienas iš jų greičiausiai daug nežinos apie smegenų navikus. Gydymo rekomendacijos gali būti keleriais metais pasenusios, nes dauguma gydytojų mažai laiko skiria kitų specialybių nei savo naujovėms sekti. Visa tai gali lemti nepriimtina profesinės kompetencijos lygį.

Smegenų navikų pacientams patariama kreiptis už savo SDO ribų į medicinos centrus, kuriuose neuroonkologija siūloma kaip specializuota gydymo programa. (Neuroonkologu tapti reikia atskirų rezidentūrų onkologijoje, neurologijoje ir neuroonkologijoje.) Deja, daugelis pacientų neturi nei žinių, nei finansinių išteklių ieškoti neuroonkologo, o situaciją pablogina tai, kai jų šeimos gydytojas nesuteikia prasmingų nurodymų, kas atitinka jų interesus. Tai dažnos SDO sistemos pasekmės – problemos, kurias mūsų vyriausybė ignoravo.

Tai, kad neturėjau tikro neuroonkologo, man nebuvo neatidėliotina problema. Pastaraisiais metais pagrindinės Marc funkcijos buvo skirti man MRT ir tamoksifeną bei stebėti mano MRT dėl liekamojo naviko požymių. Mano neurochirurgas galėjo atlikti tas pačias funkcijas, ypač kalbant apie MRT. Niekas geriau neinterpretuoja MRT nei neurochirurgas. Vis dėlto jaučiausi nepatogiai dėl pokyčio. Mano nusistovėjusios rutinos sutrikdymas tik padidino nerimą.

Kai paskambinau Neurochirurgijos skyriui, norėdamas suorganizuoti kitą MRT ir vizitą pas dr. Marshall, radau dar vieną priežastį apgailestauti dėl Marc Chamberlain praradimo. Neurochirurgijos personalas daugiausia dirbo su pacientais, kuriems skubiai reikėjo operacijos ir galbūt nedidelio tolesnio stebėjimo. Jie nebuvo įpratę prie pacientų, kuriems reikia reguliarių vizitų. Kai Patricia Kormanik per pastaruosius dvejus metus tvarkė visas mano vizitų detales, dabar turėjau pats gauti patvirtinimą tiek vizitui pas dr. Marshall, tiek MRT. Dr. Marshall asistentė suorganizavo MRT, tačiau atvykęs vizitui pas dr. Marshall sužinojau, kad jis dar nebuvo patvirtintas mano SDO. Laukiau beveik valandą, kol ligoninės personalas viską sutvarkė. Tai buvo nedidelė kliūtis, bet ji padidino mano ir taip padidėjusį nerimo lygį.

Iš draugų medicinos mokykloje buvau sužinojęs, kad Larry Marshall garsėja savo ryžtinga asmenybe. Nors mes su Diane jį mėgome nuo pat pradžių, įtariau, kad gali būti sunku pasiekti tokį pat santykių lygį, koku mėgavausi su Marc Chamberlain. Chirurgo nėra žinomi dėl silpno ego, o neurochirurgai yra šios grupės elitas.

Prieš vizitą pas dr. Marshall laukėme, atrodo, nesibaigiančiai ilgai, kol jis savo kabinete apžiūrėjo mano MRT nuotraukas. Kai grįžo, buvo labai draugiškas ir pranešė, kad problemų nėra. Mano MRT yra „išskirtinai švarus“, pasakė jis. To man užteko, kad pasijusčiau patogiai su naujaisiais santykiais.

IŠNAŠOS

1. Žr. 3 skyrius, 7 išnaša.

2. Šis kaštų padidėjimas yra tiesioginė biurokratijos, atsiradusios dėl Kongreso reakcijos į gyvūnų teisių judėjimą, pasekmė. Nors kiekviena viešoji apklausa parodė tvirtą pritarimą moksliniams tyrimams su gyvūnais, gyvūnų teisių judėjimas rado imlią auditoriją Kongrese. Rezultatas buvo ne pagerinta eksperimentinių subjektų priežiūra – jie iš esmės traktuojami taip pat, kaip ir prieš daugybę reguliavimų. Pasikeitė milžiniškas dokumentacijos kiekis, reikalingas tiksliai parodyti, kas nutiko kiekvienam subjektui, taip pat nauji ir visiškai kosmetiniai reikalavimai dėl gyvūnų laikymo. Pavyzdžiui: narveliai turi būti plaunami tam tikra temperatūra, ir dabar žiurkių narveliams reikia didžiulių plovimo mašinų, kainuojančių šimtus tūkstančių dolerių, nors juos būtų galima lengvai nuplauti žarna; laboratorinių gyvūnų tiekėjai turi būti licencijuoti ir tikrinami, dėl ko kainos drastiškai išaugo (anksčiau galėjau nupirkti balandžius po 1 dolerį, dabar jie kainuoja 25 dolerius); technikai, prižiūrintys peles, žiurkes ir balandžius, turi reguliariai mokytis gyvūnų priežiūros taisyklių, nors jų darbas iš esmės yra valymo pobūdžio. Kai kurie iš šių reikalavimų yra tokie varginantys, kad jų neįvykdytų net sąžiningiausi naminių gyvūnų šeimininkai.

Be naujų reguliavimų, vis didesnę skaičių biurokratų paskirta užtikrinti, kad mokslininkai laikytųsi naujų priežiūros standartų. Iš tikrųjų, visada buvo pačių mokslininkų interesas rūpintis, kad jų eksperimentiniai gyvūnai būtų gerai prižiūrimi, ir humaniški priežiūros standartai buvo norma dar gerokai prieš gyvūnų teisių judėjimą pavykstant padvigubinti ir patrigubinti tyrimų kaštus. Ironiška, kad gyvūnai, kuriuos vyriausybė saugo laboratorijos viduje, už jos ribų laikomi kenkėjais ir todėl yra vyriausybinių naikinimo programų objektai. Šių „kenkėjų“ žudymo metodai yra kur kas baisesni nei bet kas, ką galėtų sugalvoti mokslininkai. Kai žiurkė suvalgo žiurkių nuodų, iš įvairių kūno organų pradeda sunkti kraujas – mirtis labai panaši į tą, kurią sukelia Ebola virusas. Kodėl mokslinės laboratorijos slenksčio peržengimas turėtų lemti tokį didžiulį skirtumą gyvūnų gerovės politikoje? Vyriausybės reguliavimų nenuoseklumai nėra neįprasti, tačiau gyvūnų gerovės teisės aktų atveju milijonai dolerių, reikalingi atitikčiai įrodyti, turi ateiti iš lėšų, kurios priešingu atveju skatintų mokslinius tyrimus ir galbūt net atrastų vaistą nuo vėžio.

Esamų tyrimų lėšų tempimas padidino kiekvieno mokslinio atradimo trukmę. Vėžio pacientams šis klausimas ypač aktualus, nes beveik kiekvienas prieinamas vėžio gydymo būdas kuriamas naudojant gyvūnų subjektus. Dabar, kai pagaliau esame ant didelių gydymo proveržių

slenksčio, bet koks vėlavimas lemia daug tūkstančių mirčių, kurių kitomis aplinkybėmis būtų buvę galima išvengti.

3. Baltoji medžiaga atitinka dideles mielinizuotas nervų skaidulas, kurios yra pagrindiniai ryšio kanalai tarp skirtingų smegenų sričių. Palyginti su nemielinizuota pilkaja medžiaga, sudarančia didžiąją dalį smegenų audinio, nervinis impulsas mielinizuotuose nervuose laidžiamas daug greičiau, nes elektrinės depoliarizacijos banga daro ilgesnius šuolius palei ląstelės membraną. Mielino membranos pažeidimas gali lemti neuroninio apdorojimo ir pažinimo funkcijų sulėtėjimą.

Link racionalios gydymo strategijos

PENKTASIS SKYRIUS

GYDYMO PRADŽIOJE mano tikslas buvo padaryti viską, kas įmanoma, kad MRT būtų švarus. Tai atrodė būtinas pirmas žingsnis link išgyvenamumo. Tačiau perėjimas nuo švaraus MRT iki „išgydymo“ yra kupinas pavojų. Optimistiškiausiais vertinimais, atkryčio tikimybė siekia apie 50 procentų. Tarp glioblastoma sergančių pacientų tai dažniausiai įvyksta per vienerius metus po pirmojo švaraus MRT. Paradoksalu, bet žemesnio laipsnio anaplastinės astroцитomų (AA-3) atvejai linkę atsinaujinti daug vėliau. Tai tikriausiai atspindi faktą, kad glioblastomos auga greičiau (jos galbūt yra greičiausiai augantys iš visų piktybinių navikų), todėl bet koks likutinis navikas, nematomas „švariame“ MRT, išaugs greitai. AA-3 atveju likutinis navikas gali lėtai plėstis mėnesius, kol išauga iki aptinkamo lygio.

Tai, kad nuo pirmojo švaraus MRT buvo praėję devyniolika mėnesių, rodė, jog didžiausio pavojaus laikotarpis jau praėjo, ir aš pradėjau labiau pasitikėti savo gydymo programa. Tačiau, giliau pamąsčius, tokio optimizmo pagrindai atrodė mažiau tikri. Operacijos metu mano navikas

buvo klasifikuotas kaip AA-3; tik po nuodugnaus histologinio tyrimo jis buvo perklasifikuotas į glioblastomą. Tai reiškė, kad mano navikas buvo heterogeniškas, apimantis ir AA-3, ir glioblastomos komponentus. Galbūt glioblastomos grėsmė buvo praėjusi, tačiau AA-3 komponentas vis dar turėjo reikšmingą atkryčio tikimybę per ateinančius kelerius metus. Atkryčio atveju man reikėjo atsarginio plano.

Viso savo tyrimo metu stengiausi rasti kuo daugiau veiksmingų, kurie rodė bent šiek tiek veiksmingumą. Jei sujungiate pusę tuzino gydymo būdų, kurių kiekvienas, atrodo, reikšmingai padeda nuo 20 iki 40 procentų pacientų, tai tikimybių dėsniai rodo, kad jų bendras poveikis turėtų gerokai viršyti 50 procentų lygį. Laikui bėgant vis dėlto įsitikinau, kad kombinuotas poveikis turėtų būti daug didesnis.

ŽIV ir vėžys

Atkreipkite dėmesį į panašumą tarp AIDS ir vėžio. ŽIV virusas ir naviko ląstelės yra biologiniai dariniai, kurie greitai mutuoja. Kadangi mutacijos gali sukelti atsparumą gydymo priemonėms, šių ligų gydymas iš pradžių dažnai atrodo veiksmingas, bet laikui bėgant gali tapti mažiau efektyvus.

Pagrindinis proveržis gydant AIDS buvo atradimas, kad vaistų kombinacija yra veiksmingesnė įveikiant šį atsparumą nei pavieniai vaistai. Kai mutavusi ląstelė tampa atspari gydymo priemonei, tas atsparumas perduodamas vėlesnėms ląstelėms kartoms. Rezultatas – virulentinė ląstelių populiacija, kuri ateityje daug mažiau tikėtina, kad reaguos į gydymą. Tačiau kai tas pats gydymas yra vaistų „kokteilio“ dalis kartu su keliais kitais skirtingų veikimo mechanizmų vaistais, kiti vaistai gali neleisti ląstelei dalytis ir mutacija „nunyksta pati“. Atrodė, kad ta pati koncepcija gali būti taikoma naviko ląstelėms. Galbūt mano rezultatas buvo sėkmingas todėl, kad naudojau vaistų kokteilį, apimantį skirtingų veikimo mechanizmų vaistus, ir tai neleido mano navikui išsiugdyti atsparumo gydymui.

Mane sužavėjo dar viena su AIDS gydymu susijusi detalė: AZT sukūrimas. Kaip ankstyvas ŽIV gydymo būdas, AZT rodė didelį potencialą, bet optimizmas greitai virto nusivylimu, nes daugumai pacientų išsivystė atsparumas vaistui. Kai tiems pacientams buvo paskirti vaistų kokteiliai, jų rezultatai buvo žymiai blogesni nei pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti AZT. Jei analogija tarp AIDS ir vėžio yra teisinga, tai reiškia, kad vienalaikės vaistų kombinacijos geriausiai taikomos kaip pradinis gydymo

metodas, o ne po to, kai pavieniai vaistai neveikia. Tačiau tipinis glioblastomos gydymo būdas – paskirti vienintelį „geriausią“ vaistą (kuris istoriškai buvo BCNU), o jam neveikiant – kitą vaistą (pavyzdžiui, prokarbaziną) ir taip toliau, kol paciento gyvybiniai ištekliai išsenka. Toks požiūris niekada neišnaudos sinerginio kombinuoto gydymo poveikio, taip atimant iš pacientų geriausią šansą išgyventi.

Naudojant vaistų kokteilius smegenų navikams gydyti, kyla bent du sunkumai. Pirma, be spindulinės terapijos, neuroonkologų skiriami gydymo būdai daugiausia apsiriboja įvairiomis chemoterapijos rūšimis, kurių kiekviena yra labai toksiška. Skirtingos chemoterapijos rūšys turi skirtingus toksiškumo profilius – tai yra pagrindas sėkmingam chemoterapijos vaistų deriniui gydant tam tikrų rūšių vėžį (pavyzdžiui, vaikų leukemiją). Tačiau vaistai, žinomi kaip naudingi smegenų navikų pacientams, turi panašius toksiškumo profilius. Bet koks teigiamas šių vaistų derinimo poveikis yra neutralizuojamas kaupiamojo toksiškumo, ypač baltųjų ir raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus atžvilgiu.

Ši problema atrodė ne tokia grėsminga kaip gydymo pradžioje. Po kelių mėnesių tyrimų buvau identifikavęs pusę tuzino naujų gydymo būdų, kurie rodė tam tikrą poveikį gliomoms be citotoksinio chemoterapijos poveikio. Tarp jų buvo tamoksifenas, Accutane (13-*cis*-retinoinė rūgštis), gama-linoleninė rūgštis ir melatoninas, kuriuos visus įtraukiau į savo gydymo paketą. (Taip pat įtraukiau PSK, remdamasis įrodymais, kad jis pagerino pacientų rezultatus sergant įvairių rūšių vėžiu, nors jis nebuvo tiriamas konkrečiai smegenų navikų atvejais.) Chemoterapijos derinimas su šiais kitais vaistais galėjo sukurti pakenčiamą toksiškumo lygį bei sinerginį poveikį, analogišką AIDS kokteilio poveikiui.

Antrasis sunkumas įgyvendinant vaistų kokteilio strategiją – gydymo priemonių sąveikos supratimas. Kai vaistai derinami, visada kyla neigiamos sąveikos rizika. Tačiau kai neuroonkologas jums pasako, kad jūsų liga yra nepagydoma, ši rizika atrodo nereikšminga, palyginti su viltimi rasti gyvybę gelbstintį gydymą. Nepaisant to, svarbu kuo labiau sumažinti tą riziką.

Kiekvieną vaistą, kurį įtraukiau į savo gydymo schemą, kruopščiai studijavau – perskaičiau visą prieinamą literatūrą, kad suprasčiau, kaip vaistas veikia ir kokią žalingą poveikį gali turėti. Mano nuostabai, visi mano pasirinkti vaistai, atrodo, veikė skirtingais mechanizmais, ir nebuvo pagrindo tikėtis neigiamos sąveikos. Tamoksifenas slopina naviko augimą, nes slopina proteinkinazę C – fermentinį procesą, skatinantį hiperaktyvų

ląstelių dalijimąsi gliomose. Tamoksifenas taip pat sustiprina chemoterapijos poveikį, lėtindamas chemoterapijos vaistų išmetimą iš vėžinių ląstelių.¹ Accutane blokuoja epiderminio augimo faktoriaus signalo receptorių – antrąją gliomų ląstelių dalijimosi katalizatorių² – ir aktyvuoja įvairius genus, dėl kurių vėžinės ląstelės diferencijuojasi į normalias ląsteles, kurios nedalija nekontroliuojamai. Melatoninas ir PSK stiprina imuninę sistemą. Gama-linoleninė rūgštis ne tik sukuria mirtingą laisvųjų radikalų lygį vėžinėse ląstelėse, bet ir aktyvuoja genus, skatinančius ląstelių diferenciaciją.

Žinoma, mano tyrimai buvo pilni spėlionių. Veikimo mechanizmai nebuvo tvirtai nustatyti nė vienai iš šių priemonių, ir nebuvo patikimų įrodymų apie galimą sąveiką. Nors mano geriausiais skaičiavimais potencialiai pavojingos vaistų sąveikos tikimybė buvo nedidelė, plaukiau neištirtais vandenimis. Supratau, kad mano hipotezės remiasi empiriškai silpnu pagrindu. Galbūt vien chemoterapija sunaikino mano naviką, o visas likęs gydymas buvo tik vitrininis papuošimas. Jei taip, buvau toje pačioje valtyje kaip ir kiti pacientai, pasiekę švarius MRT: buvo didelė tikimybė, kad navikas atsinaujins. Toliau ieškojau naujų gydymo būdų, kurie žadėtų būti veiksmingi.

Ateities banga

Per vieną iš paskutinių vizitų pas Marc Chamberlain, Marc ką tik buvo grįžęs iš Amerikos klinikinės onkologijos draugijos susitikimo – vienos iš dviejų pagrindinių nacionalinių vėžio tyrėjų konferencijų. Kelerius metus skaičiau šių konferencijų medžiagą – jos suteikia naujausią informaciją apie vykdomus tyrimus, kurie profesiniuose žurnaluose paprastai pasirodo tik po vieno–trejų metų. Vėžio pacientui su mirtina diagnoze šis laiko tarpas yra, tiesiogine to žodžio prasme, amžinybė. Net kai naujas gydymas pasiekia pradines klinikinio tyrimo stadijas, vėžio pacientas greičiausiai mirs, kol jis taps realiai prieinamas.

Kai Marc grįžo iš susitikimo, jis buvo neįprastai sužavėtas dviem naujais glioblastomos gydymo metodais: metaloproteinazių inhibitoriais ir antiangiogeniniais vaistais. Šiuos metodus įkvėpė biologijos pažanga, leidusi mokslininkams geriau suprasti sudėtingus ląstelių dalijimosi ir naviko ląstelių invazijos į gretimą normalų audinį procesus. Skirtingai nuo

chemoterapijos, kuri žudo bet kokio tipo besidalijančias ląsteles, šie nauji gydymo būdai nukreipti į konkrečius procesus, kurie lemia piktybinį augimą, būdingą tik vėžinėms ląstelėms. Tamoksifenas ir Accutane patenka į šią gydymo kategoriją, tačiau du nauji metodai, aptarti konferencijoje, buvo potencialiai galingesni savo terapiniu poveikiu.

Vėžinių ląstelių proliferacijoje dalyvauja daugybė procesų. Kuo geriau suprantame šiuos procesus, tuo daugiau galimybių intervencijai galime nustatyti. Pavyzdžiui, kad navikas augtų, jo ląstelės turi suardyti gretimų normalių ląstelių matricą – iš esmės suvirškinti ląstelių matricą, kad atsirastų vietos augimui. Kadangi metaloproteinazių fermentai dalyvauja šiame suirimo procese, cheminės medžiagos, slopinančios šį fermentinį procesą, turėtų galėti sulaikyti vėžio plitimą. Kad navikas išaugtų didesnis nei smeigtuko galvutė, jis turi pritraukti mažyčius kraujagysles, tiekiančias kraują – procesą, vadinamą angiogeneze. Antiangiogeniniai vaistai slopina naujų kraujagyslių augimą, neleisdami navikui gauti kraujo tiekimo, būtino jo augimui palaikyti.³ Logika panaši į karinę strategiją, kuri sutelkia dėmesį į priešų tiekimo linijas, o ne į tiesioginį frontalinį puolimą.

Marc sužinojo, kad pirmoji metaloproteinazių inhibitorių banga jau buvo tiriama žmonių klinikiniuose tyrimuose. Jis buvo pakviestas dalyvauti baigiamajame III fazės tyrime, kuriame vienas iš šių inhibitorių – marimastatas – būtų atsitiktinai skiriamas vienai grupei, o antra grupė gautų tik placebo. Nepatenkintam placebo kontrolės idėja, Marc atsisakė pasiūlymo. Nepaisant to, jį sužavėjo projekto dalyvių entuziazmas ir jų tikėjimas, kad tai galėtų būti didelis proveržis.

Kai Marc mums pasakė, kad nauji gydymo būdai gali pasirodyti artimiausiu metu, pajutau didžiulį palengvėjimą. Galbūt pagaliau galėsiu ištrūkti iš tamsiojo debesies, po kuriuo gyvenau. Galbūt iš tiesų bus rastas vaistas nuo vėžio, kad ir kaip neįtikėtina tai atrodė prieš trejus metus.

Nedelsdamas pradėjau tyrinėti naujus gydymo būdus, kuriuos Marc apibūdino. Nė vienas iš jų dar nebuvo pasirodęs moksliniuose žurnaluose, tačiau buvo prieinamos mokslinėse konferencijose pristatytų tyrimų santraukos. Be to, mažos biotechnologijų bendrovės, finansavusios didelę dalį tyrimų, skelbė informaciją apie šiuos vaistus savo interneto svetainėse. III fazės rezultatai marimastato – metaloproteinazių inhibitoriaus – turėjo būti paskelbti 1999 metais. (Deja, tyrimai parodė, kad gydymas nepagerino išgyvenamumo trukmės.) Sužinojau, kad TNP-470 ir talidomidas – antiangiogeniniai vaistai – taip pat buvo klinikiniuose tyrimuose. Bandžiau

rasti informacijos apie TNP-470 klinikinius tyrimus, bet paskelbtų duomenų nebuvo. Bendrovė, kuriai priklausė vaistas, – Tap Pharmaceuticals – nereagavo į mano užklausas, ką laikiau blogu ženklu dėl vaisto galimo naudingumo. Su kitu vaistu – talidomidu – jau buvau susipažinęs: jis sukėlė sunkius gimimo defektus Europoje šeštajame ir septintajame dešimtmėčiuose. Iš pradžių skirtas nėščiąjų pykinimui malšinti, talidomidas trukdė vaisiaus kraujagyslėms tinkamai vystytis. Kadangi galūnių augimas ypač priklauso nuo naujų kraujagyslių augimo, talidomido poveikį patyrę kūdikiai gimė su deformuotomis rankomis ir kojomis. Vaistas buvo greitai uždraustas, kai teratologinis poveikis buvo aptiktas, ir jis niekada nebuvo patvirtintas klinikiniam naudojimui Jungtinėse Valstijose. Dabar talidomidas buvo prikeliamas kaip vėžio gydymo priemonė dėl tos pačios priežasties, dėl kurios jis sukėlė gimimo defektus: jis trukdė naujų kraujagyslių formavimuisi.

Man svarbiausias klausimas buvo, ar talidomidas bus veiksmingas atkryčio atveju. Jis buvo trijų atskirų klinikinių tyrimų objektas, kuriuos vykdė EntreMed – maža biotechnologijų bendrovė Bethesda, Maryland, netoli Nacionalinio vėžio instituto. EntreMed įsigijo teises į antiangiogeninius vaistus, kuriuos kūrė dr. Judah Folkman Harvard universitete; mainais jie sutiko finansiškai remti visus jo tyrimus.⁴

Talidomido tyrimai, apimantys Kaposi sarkomą, metastazinę prostatos vėžį ir glioblastomą, buvo naudojami antiangiogenezės kaip vėžio gydymo idėjai patikrinti. Nors rezultatai, paskelbti 1997 m. pavasarį, nebuvo įspūdingi,⁵ visi tyrimai parodė tam tikrą veiksmingumą, patvirtindami antiangiogenezę kaip potencialų vėžio gydymo būdą. Naujesni antiangiogeniniai vaistai buvo ruošiami, ir tikėtasi, kad jie bus daug galingesni.

Labiausiai mane domino glioblastomos tyrimas. Jo pagrindinis tyrėjas buvo dr. Howard Fine Dana-Farber vėžio institute Boston mieste. Dr. Fine ir jo bendradarbiai pranešė, kad 40–50 procentų pacientų, sergančių recidyvine glioblastoma, navikai nustojo augę arba sumažėjo.⁶ Stabilizacijos laikotarpiai buvo palyginti trumpi – ne geresni ir ne blogesni nei turimi recidyvinės glioblastomos gydymo būdai, – tačiau talidomidas leido pacientams išvengti chemoterapijos pavojų.

Netrukus po dr. Fine klinikinio tyrimo sužinojau apie antrą tyrimą, kurį vykdė dr. Michael Gruber ir dr. Jon Glass New York University. Skirtingai nuo dr. Fine tyrimo, kuriame talidomidas buvo naudojamas kaip

pavienė priemonė, NYU tyrimas derino talidomidą su karboplatina – vienu plačiausiai naudojamų chemoterapijos vaistų. Apie šį klinikinį tyrimą perskaičiau sekmadienio laikraščio Parade skiltyje – kas už vieta. Pranešime teigiama, kad pirmieji trys pacientai, gavę šį derinį, nerodė jokių likutinio naviko požymių po gydymo. Tai atrodo pernelyg gražu, kad būtų tiesa, todėl keli mano BrainTmr grupės nariai susisiekė su dr. Gruber klinika, kad tai patikrintų. Iš tiesų, pranešimas buvo perdėtas; išsamesni duomenys rodė, kad 65 procentams pacientų, sergančių recidyvine glioblastoma, navikai sumažėjo arba stabilizavosi, o medianinis išgyvenamumas buvo dešimt mėnesių.⁷ Ne stebuklingas vaistas, kurio visi tikėjosi, tačiau tai atrodo perspektyviau nei įprastinis recidyvinės glioblastomos gydymas, siūlantis trijų–keturių mėnesių išgyvenamumą.

Antiangiogeniniai vaistai atrodo kaip ateities banga. Tačiau kol kas turėjau planuoti remiantis tuo, kas prieinama šiandien, – o ne tuo, kas gali būti prieinama po vienų ar dvejų metų. Dabar turėjau tokią informaciją:

- Talidomidas vienas padėjo 40–50 procentų glioblastoma sergančių pacientų.
- Talidomido ir karboplatinės derinys, atrodo, davė dar geresnius rezultatus.
- Tamoksifenas vienas reikšmingai padėjo 30–40 procentų gliomų pacientų.
- Tamoksifeno ir karboplatinės derinys atrodo veiksmingesnis nei tamoksifenas vienas.
- Accutane (13-*cis*-retinoinė rūgštis) reikšmingai padėjo 30–45 procentams glioblastoma sergančių pacientų, o teigiamas poveikis dažnai truko ilgiau nei metus.
- Melatoninas vienas padvigubino glioblastoma sergančių pacientų išgyvenamumą, palyginti su tais, kurie gavo tik spindulinę terapiją.

Be to, tvirtai įtariau, kad gama-linoleninė rūgštis ir PSK – grybų ekstraktas iš Japonijos – taip pat galėtų suteikti reikšmingos naudos. Nereikėjo būti genijumi, kad suprastum, jog šių vaistų derinimas galėtų suteikti veiksmingesnį gydymo paketą nei bet kuris iš jų vartojamas atskirai. Man kilo klausimas, kodėl nė vienas iniciatyvus neuroonkologas

nepastebėjo galimos kokteilinio gydymo strategijos vertės. Tebesistebiu iki šiol.

IŠNAŠOS

1. Tiksliau sakant, tamoksifenas yra kalmodulino antagonistas. Žr. Rowlands, M. G., et al. Comparison between inhibition of protein kinase C and antagonism of calmodulin by tamoxifen analogues. *Biochemical Pharmacology*. 1995;50(5):723-726.

2. Normalios ląstelės yra neaktyvios, išskyrus atvejus, kai aplinkybės (pavyzdžiui, sužalojimas) reikalauja, kad jos dalytųsi audinių augimui ar atsistatymui. Augimo procesą inicijuoja išoriniai biocheminiai signalai, kurie per ląstelės membranos receptorius patenka į ląstelės branduolį. Vėžinėse ląstelėse receptorių padaugėjimas sukelia nekontroliuojamą augimą, siunčiant perdėtą signalą, dėl kurio ląstelės sparčiai dalijasi. Epiderminio augimo faktoriaus receptorius yra vienas dažniausių signalinių kanalų, kuris yra sutrikęs vėžinėse ląstelėse.

3. Angiogenezės prevencija buvo plačiai aptarinėjama nuo 1998 m. gegužės, kai *New York Times* pirmame puslapyje paskelbė straipsnį, pranešantį, kad Harvard medicinos mokyklos profesorius dr. Judah Folkman sukūrė neįprastą naują vėžio gydymo būdą, kuris visiškai sustabdė visų tipų navikų, su kuriais buvo išbandytas, augimą. Tyrimai buvo atliekami tik su pelėmis, ir skeptikai greitai atkreipė dėmesį į neapibrėžtumus, susijusius su šių tyrimų pritaikymu realiam klinikiniam gydymui. Šio teksto rašymo metu vis dar neaišku, koks bus šių gydymo būdų veiksmingumas; tačiau mažiausiai dvidešimt farmacijos bendrovių kuria antiangiogeninius vaistus, iš kurių daugelis jau yra klinikiniuose tyrimuose.

4. Nors Folkman beveik dvidešimt metų propagavo antiangiogeninių vaistų idėją, jam buvo sunku gauti lėšų savo tyrimams. Kiti mokslininkai rimtai nežiūrėjo į šią idėją, iš dalies dėl kelių Folkman nesėkmingų bandymų pagrįsti metodo validumą. EntreMed atpažino didžiulį

antiangiogeninių vaistų potencialą ir buvo pasiruošusi prisiimti riziką remti Folkman tyrimus. Tai vienas geriausių laisvos rinkos privalumų pavyzdžių, kokius esu matęs. Kol antiangiogeninių vaistų kūrimas dar buvo ankstyvame etape, EntreMed finansavo klinikinius tyrimus su talidomidu kaip „principo įrodymą“. Vėliau jie pardavė talidomido teises Celgene Corporation ir sutelkė savo vaistų kūrimo programą į du galingesnius antiangiogeninius vaistus – Endostatin ir Angiostatin. Šiuo metu vyksta klinikiniai tyrimai su šiais vaistais.

5. Celgene Corporation pranešimas spaudai. 1999 m. lapkričio 5 d.

6. Fine, H. A., et al. A phase-II trial of the antiangiogenic agent, thalidomide, in patients with recurrent high-grade gliomas. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;abstract 1372.

7. Glass, J., et al. Phase-I/II study of carboplatin and thalidomide in recurrent glioblastoma multiforme. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;abstract 551.

Bendri išgyvenimai

ŠEŠTAS SKYRIUS

GYDYTOJAI SKIRTINGAI PRANEŠA pacientui, kad jis ar ji serga mirtina liga. Kai man buvo atliekamas MRT skubiosios pagalbos skyriuje, rezidentas neurologas, regis, niekaip negalėjo priversti savęs pasakyti man blogą žinią. Vietoj to jis parodė man skenavimo vaizdą MRT monitoriuje ir leido man pačiam padaryti išvadas. Kai praėjus kelioms dienoms po mano operacijos su Diane susitikome su dr. Marshall, jis nesumenkino mano situacijos rimtumo, tačiau skubėjo pabrėžti, ką galima padaryti man padėti, ir pasiūlė suvesti mane su pacientais, kurie buvo ilgalaikiai išgyvenusieji. Kai

susitikome su dr. Chamberlain, jis dalykiškai pateikė mums statistiką: medianinis išgyvenamumo laikas buvo mažiau nei metai, tačiau kadangi funkcionavau aukštu lygiu, turėjau gerų šansų išgyventi ilgiau, galbūt aštuoniolika mėnesių. Kai Diane tiesiai jo paklausė, ar yra „žvaigždžių“, kurioms sekasi daug geriau nei kitiems, jis išsisuko nuo klausimo, palikdamas mums įspūdį, kad niekas neišgyvena. Su Diane pasijutome tarsi gavę smūgį į galvą.

Mūsų reakcijos į dr. Marshall ir dr. Chamberlain buvo visiškai skirtingos. Abu jie tikėjo, kad mirsiu per dvylika–aštuoniolika mėnesių, greičiausiai anksčiau, tačiau dr. Marshall skubėjo suteikti vilties, o dr. Chamberlain tiesiog pateikė niūrius faktus. Galima ginčytis, kuris požiūris yra geresnis. Pacientai turi teisę į sąžiningą savo situacijos įvertinimą, tačiau pozityvus požiūris, net jei nerealus, suteikia bent šiek tiek laiko, kai paciento neužgožia slegianti jo ar jos ligos tikrovė. Kita vertus, klaidinga viltis greitai bus sudaužyta, ir tai gali sukelti dar didesnę neviltį.

Kiekvienas, susidūręs su gyvybei pavojinga liga, natūraliai ieškos kitų, kurie išgyveno tą pačią ligą. Net kai prognozė yra niūriausia, suradus žmogų, kuris nugalėjo tikimybes, galima tikėtis, kad išgyvenimas yra įmanomas. Galime žinoti, kad mūsų šansai yra mažesni nei vienas iš dešimties ar net vienas iš penkiasdešimties, tačiau kažkas turi būti tas vienas žmogus. Kol neįrodyta priešingai, mūsų gynybiniai mechanizmai skatina mus tikėti, kad mes vis dar turime galimybę, kad galime būti tarp tų nedaugelio laimingųjų.

Vilties spindulėlio radimas, kad ir koks trapus jis būtų, yra ypač svarbus tiems, kuriuos ištiko smegenų navikas. Aukos dažnai yra jaunos ir neturi kitų sveikatos problemų; juos tarsi perkūnas iš giedro dangaus ištinka pats triuškinamiausias smūgis, kokį tik galima įsivaizduoti. Daugelis apie savo navikus sužino staiga, dažnai po epilepsijos priepuolio. Kiti, kaip aš, jaučia, kad kažkas negerai, bet niekada neįtaria, kad kas nors gali būti taip smarkiai blogai. Dažnai juokauju apie pasagos formos randą nuo mano kraniotomijos, nes visa patirtis labai priminė spyrį į galvą.

Smegenys yra svarbiausia kūno dalis, esminis žmogaus egzistencijos pagrindas. Visi pažįstame žmonių, patyrusių smegenų pažeidimą. Nesvarbu, ar dėl traumos, ar dėl ligos, pasekmės dažnai būna pražūtingos. Žinojimas, kad jūsų pačių smegenyse auga navikas, kuris sukels tokią žalą, yra nepakeliama patirtis. Jei būtumėte šuo, pakištumėte uodegą tarp kojų ir inkštumėte.

Bejėgiškumo psichologinis poveikis buvo plačiai tyrinėtas. Kai gyvūnas patiria stiprų stresorių, pavyzdžiui, beveik paskendimo patirtį ar intensyvią elektros šoką, poveikis neapsiriboja tiesioginiu emociniu stresoriaus poveikiu. Vietoj to gali kilti bejėgiškumo modelis, dėl kurio gyvūnas tampa nefunkcionalus. Jis mokosi lėčiau, tampa paklusnesnis kitiems gyvūnams, demonstruoja netinkamas emocines reakcijas ir apskritai atrodo prislėgtas. Atrodo, tarsi teigiami gyvenimo aspektai būtų užgožti stresinio įvykio. Rezultatas – gyvūno psichika atrodo trapi ir gali bet kada sužlugti. Laikas gali sušvelninti daugelį šių reakcijų, kai stresinis įvykis yra pavienė patirtis, tačiau kartotinis stresas sukelia ilgalaikius padarinius, kuriuos sunku įveikti. Norint neutralizuoti šiuos padarinius, gyvūnas turi būti pakartotinai supažindinamas su situacijomis, kuriose jam pavyksta išvengti būsimo streso arba gauti teigiamą atlygį.

Žmonės yra gyvūnai, ir bejėgiškumo dėsniai galioja ir mums. Kai mums pasako, kad netrukus mirsime nuo vėžio – tai itin stresinis įvykis. Gyventi su tokiu lūkesčiu yra dar labiau palaužiantis dalykas. Be šio streso, dauguma smegenų navikų pacientų yra patyrę smegenų pažeidimą, kuris kenkia mūsų gebėjimui funkcionuoti. Mąstome lėčiau ir lengviau pasimetame. Kai kurie iš mūsų kenčia nuo afazijos ir sensomotorinių sutrikimų. Sunku nepasijusti bejėgiam.

Tačiau žmonės turi pranašumą prieš kitus gyvūnus tuo, kad didelė dalis mūsų mokymosi kyla iš kitų stebėjimo. Jei kiti žmonės gali sėkmingai kovoti su gyvybei pavojingu naviku, tai susitvarkymas su mūsų pačių liga yra reali galimybė. Kitaip tariant, galime sekti savo artimųjų pavyzdžiu ir tikėtis, kad ir mums pavyks susidoroti su kitaip nepakeliamą problema. Taigi mes ieškome kitų žmonių, sergančių ta pačia liga, ieškodami ilgai išgyvenusiųjų.

Išgyvenusiųjų paieška

Pacientai su pirminiais smegenų navikais (priešingai nei metastaziniais smegenų navikais) yra palyginti reti; tipinis onkologas ar neurologas klinikinėje praktikoje susiduria tik su keliais iš jų. Iki mano diagnozės aš pažinojau tik vieną žmogų su smegenų naviku – UCSD administracijos narį, kuris išgyveno aštuoniolika mėnesių. Net pradėjus gydymą, sutikau nedaug ilgai išgyvenusiųjų; UCSD nebuvo tarp pagrindinių smegenų navikų tyrimų centrų, o glioblastoma sergantys pacientai, kurių rezultatai

buvo teigiami, pasitaikydavo labai retai. Laimei, internete radau BrainTmr grupę, kuri suteikė man prieigą prie daugelio skirtingų pacientų ligos istorijų, ne tik tų, kuriuos gydė mano paties gydytojai. Tai padarė didžiulę įtaką mano požiūriui. Pamačiau, kad ilgai išgyvenusiųjų iš tiesų yra. Kai kuriems pacientams gydymas buvo sėkmingas. Žinojau, kad mano paties išgyvenimo šansai buvo menki, tačiau, be statistikos, nebuvo jokio pagrindo manyti, kad mano gydymas negalėtų būti lygiai taip pat sėkmingas.

Pradėjau sekti ligos istorijas, apie kurias buvo pranešama mūsų BrainTmr grupėje. Buvo akivaizdu, kad kai kurie dalyviai agresyviau tyrinėjo kiekvieną įmanomą kelią, galintį vesti prie veiksmingo gydymo. Ypač mane sužavėjo pusė tuzino žmonių, įskaitant dvi tėvų poras, kovojančias padėti savo vaikams išgyventi smegenų kamieno gliomas, podiatrą, bandantį išgelbėti savo svainės gyvybę, ir vokiečių chemiką, bandantį išgelbėti žmoną. Visi jie dažnai dalindavosi informacija apie klinikinius tyrimus, taip pat apie netradicinį gydymą, kurio vengė medicinos bendruomenė. Didelė dalis šios informacijos paskatino mane įtraukti naujus preparatus į savo gydymo režimą. Tačiau tuo metu dar svarbiau buvo jų pavyzdys. Man nereikėjo laukti ir leisti likimui eiti savo keliu. Vien pastangos susidoroti su situacija, net jei ir nesėkmingos, buvo terapinės. Kuo daugiau informacijos galėjau surinkti savo pastangoms paremti, tuo mažiau jaučiausi situacijos prislėgtas.

Šie keturi pacientai galiausiai pasidavė ligai, nors vokiečių chemiko žmona išgyveno ketverius–penkerius metus, o podiatro svainė gyveno beveik aštuonerius metus. Kiekvienu atveju jaučiau gilų liūdesį ir kartu dėkingumą – jie mane daug ko išmokė, ir buvau pasiryžęs panaudoti informaciją, kuria jie dalijosi, savo šansams pagerinti.

Vis geriau susipažindamas su medicinine literatūra apie gliomų gydymą, pradėjau aktyviau dalyvauti BrainTmr grupėje. Atradau keletą tyrimų, apie kuriuos niekas kitas nebuvo girdėjęs. Labiausiai nustebino italų grupės atradimas, kad melatoninas žymiai padidina išgyvenamumo laiką. Buvau priblokštas, kad kažkas tokio nekenksmingo gali turėti tokį didelį poveikį, bet dar labiau nustebau, kad šios šalies gydytojai nebuvo priėmę šių tyrimų rezultatų. Nors tyrimas buvo paskelbtas pagrindiniame onkologiniame žurnale, nė vienas Amerikos neuroonkologijos bendruomenės atstovas, regis, nežinojo apie jo egzistavimą. Taip pat pranešiau apie Indijos tyrimų grupės atliktą tyrimą, kuriame nustatyta, kad gama-linoleno rūgštis, infuzuota tiesiai į naviko ląstelę, sukelia didelį naviko

sunaikinimą be pastebimo šalutinio poveikio. Gydytojai Anglijoje naudojo šį vaistą kasos vėžiui gydyti ir tikėjo, kad geriamoji gama-linoleno rūgšties forma gali būti naudinga. Reguliariai perduodavau tokią informaciją grupei.

Pagalba kitiems susidoroti

Tie, kurie dalyvauja BrainTmr grupėje, yra prašomi nurodyti savo diagnozę ir jos datą. Tai leidžia kitiems dalyviams identifikuoti ilgai išgyvenusiuosius ir pasiteirauti apie jų gydymo detales. Kai pasiekiau dvejų metų išgyvenamumo ribą, pradėjau gauti daugybę užklausų, todėl laikiau trumpą savo ligos istorijos santrauką informacijos ieškantiems.

Man kilo mintis, kad kiti ilgai išgyvenusieji tikriausiai gauna panašias užklausas. Paklausiau virtualtrials.com¹ savininko – tai interneto svetainė, kurioje pateikiama informacija apie smegenų navikus ir jų gydymą – ar jis norėtų pridėti skyrių, kuriame ilgai išgyvenusieji galėtų paskelbti savo ligos istorijas. Jis noriai sutiko ir paskatino mus įtraukti kontaktinę informaciją bei nuotraukas, kad mūsų istorijos taptų asmeniškesnės. Šio sumanymo rezultatas buvo staigus man gaunamų žinučių skaičiaus padidėjimas. Dauguma siūlė sveikinimus už tai, kad esu ilgai išgyvenęs, arba dėkojo už įkvepiantį pavyzdį, tačiau keletas prašė mano nuomonės apie įvairias gydymo galimybes. Užklausos ateidavo iš viso pasaulio, įskaitant Norvegiją, Australiją, Airiją, Jordaniją, Angliją, Izraelį, Kanadą ir Peru. Supratau, kad internetas iš esmės sunaikino geografines ribas: žmonės, kurie anksčiau niekada nebūtų užmezgę kontakto, dabar gali tai padaryti per kelias sekundes.

Atsakydamas į šias užklausas, siūsdavau dvidešimties puslapių gydymo galimybių apžvalgą kartu su pažadu pabandyti atsakyti į visus paciento klausimus. Dažnai tai vedavo prie tolesnių pokalbių telefonu. Jaučiausi nepatogiai vaidindamas medicinos patarėjo vaidmenį, tačiau laikui bėgant, matydamas vis daugiau gydytojų skiriamų gydymo būdų, vis labiau įsitikindavau, kad mano patarimai iš tiesų buvo vertingi. Mažų mažiausiai jie padėdavo neutralizuoti nekritišką daugelio medicininių patarimų, kuriuos laikiau klaidingais, priėmimą.

Užklausų sulaukdavau ir iš pacientų, nepriklausančių BrainTmr grupei, daugiausia draugų draugų. Teigiama, kad tai statistinis faktas, jog bet kuriuos du žmones sieja ne daugiau kaip du–trys bendri pažįstami.

Kiekvienas žmogus pažįsta šimtus žmonių, kurių kiekvienas pažįsta šimtus kitų. Ši geometrinė progresija netrukus apima bet kurį asmenį, kurį galėtumėte įvardyti. Taigi tam tikras smegenų naviko pacientas turi draugą, besirūpinantį jo ar jos gerove, ir tas draugas gali būti ir jūsų draugas.

1996 m. gegužę Elgesio analizės asociacijos susitikime susitikau su draugu iš Drake University. Jis buvo išgyvenęs širdies ir plaučių transplantaciją prieš porą metų, ir mes dalijomės savo artimos mirties patirtimis. Po kelių savaitių jis paskambino paklausti, ar sutikčiau pasikalbėti su jo draugu, kurio sūnui ką tik buvo diagnozuotas smegenų navikas. Sūnus turėjo žemo laipsnio oligodendrogliomą, apie kurią žinojau palyginti nedaug. Tačiau žinojau pakankamai, kad patarčiau, pas kuriuos gydytojus kreiptis, ir tikėjausi, kad patarimas buvo naudingas.

Po kelių mėnesių dalyvavau Psichonominės draugijos – eksperimentinių psichologų organizacijos – susitikime St. Louis mieste. Ten turėjau keletą draugų, visų susijusių su Washington University. Sužinojau, kad vienam jų draugui reumatologui ką tik buvo diagnozuota glioblastoma, ir sutikau susisiekti su jo žmona, siūlydamas bet kokią pagalbą, kokią galiu suteikti. Per ateinančius kelis mėnesius mudu su ja turėjome daugybę pokalbių apie gydymo būdus, kurių jis greičiausiai negautų iš savo onkologo, įskaitant tamoksifenu, Accutane, melatoninu ir gama-linoleno rūgštimi. Jos vyras buvo hospitalizuotas dėl infekcijos, įgytos operacijos metu, ir negalėjo gauti chemoterapijos. Jo žmona vertino mano patarimus, tačiau jo gydytojai nenorėjo taikyti mano siūlomų gydymo būdų. Palaipsniui praradome ryšį, ir iš draugų sužinojau, kad jos vyras netrukus po to mirė.

Be smegenų navikų pacientų, kuriuos man nukreipė draugai, buvau nustebintas, kad siuntimus gavau ir iš savo gydytojų. Mano spindulinės terapijos onkologas dr. Hodgens suvesti mane su San Diego vyru, kuris buvo prikaustitas prie lovos dėl operacijos padarinių. Jis buvo inžinierius pagal išsilavinimą, keliais metais jaunesnis už mane, ir smarkiai prislėgtas. Stengiausi kaip galėdamas jį padrąsinti, paaiškindamas daugybę skirtingų gydymo galimybių ir pateikdamas rašytinį šių gydymo būdų aprašymą bei vertinimą. Man pavyko pakelti jo dvasią, tačiau žinojau, kad jo situacija buvo daug blogesnė nei bet kada buvo mano, ir nepavydėjau jam laukiančių sunkumų.

Labiausiai mane nustebinęs siuntimas buvo iš mano neurochirurgo dr. Larry Marshall. Jo pusbrolis Chris gyveno Aliaskoje, ir jam ką tik buvo

diagnozuota glioblastoma. Dr. Marshall paprašė manęs suteikti bet kokią informaciją apie netradicinį gydymą. Kai susisiečiau su Chris, sužinojau, kad jis kentė nuo afazijos dėl operacijos ir buvo siaubingai prislėgtas. Jis norėjo, kad didžiąją dalį bendravimo tvarkytų jo žmona Barbara. Pirmiausia pasiūliau jiems vykti už Aliaskos ribų geresniam mediciniam patarimui gauti, nes jų gydytojas rekomendavo visos galvos švitinimą – procedūrą, kuri kaip standartinis gydymas buvo atmeta prieš daugelį metų. Paskatinau Barbarą susisiekti su dr. Jay Loeffler iš Harvard – vienu iš pirmaujančių spindulinės terapijos onkologų šalyje. Dr. Loeffler sutiko su mano vertinimu, pakomentuodamas: „Taip nebedaroma net trečiojo pasaulio šalyse.“

Taip pat paskatinau juos taikyti „kokteilinio“ gydymo metodą, įskaitant ne tik tamoksifenu, Accutane ir melatoninu, bet ir talidomidu, kuris neseniai tapo prieinamas. Netrukus po šio pokalbio jie nuvyko į UCSF gauti tolesnių gydymo rekomendacijų. Gydytojas patarė Chris atlikti antrą operaciją, kuri, deja, dar labiau sustiprino jo afaziją. Ji taip pat sukėlė meningitą, kuris atidėjo jo gydymą. Vėliau, kai Chris pasveiko, UCSF kategoriškai atsisakė bendradarbiauti taikant kokteilinį metodą. Vietoj to gydytojai įtikino juos dalyvauti klinikiniame tyrime su nauju chemoterapiniu vaistu temozolomidu (Temodar), kuris rodė pažadą būti pažanga, palyginti su kitomis chemoterapijos formomis.

Aš atidžiai sekiau šio vaisto kūrimą. Eksperimentai su žiurkėmis parodė, kad temozolomidas kartu su BCNU sukelia sinerginį efektą,³ tačiau klinikiniai tyrimai, naudojant vien temozolomidą, buvo šiek tiek nuviliantys. Vaistas sukeldavo aukštą pradinį atsaką, palyginti su kitais chemoterapiniais preparatais, tačiau šis atsakas būdavo trumpalaikis ir turėjo nedidelį poveikį bendram išgyvenamumo laikui.⁴ Kita vertus, keli BrainTmr grupės nariai naudojo šį vaistą su tam tikra sėkme, todėl buvau nusistatęs dviprasmiškai.

Chris ir Barbara buvo įtikinti dalyvauti tyrime, kuriame temozolomidas buvo naudojamas kaip vienintelis preparatas, ir jie atsisakė kokteilinio metodo. Po kelių mėnesių Barbara paskambino ir pasakė, kad gydymas nepavyko ir UCSF rekomendavo tolesnio gydymo netaikyti. Jie patarė jai pasirūpinti hospiso priežiūra. Chris netrukus po to mirė.

Šie atvejai buvo tik dalis mano gautų užklausų. Beveik visi žmonės, kuriems patariau, iš pradžių buvo imlūs mano idėjoms apie tai, kaip reikėtų kovoti su liga, tačiau dauguma galiausiai pasidavė savo gydytojų

patarimams, kurie rekomendavo arba standartinį gydymą, arba naują chemoterapijos tyrimą. Tačiau buvo ir išimčių. Viena jų – kolegos profesoriaus iš UCSD žmona. Iškart po jos diagnozės gavau užklausas iš pusės tuzino su universitetu susijusių žmonių, ar galiu kuo nors padėti. Greitai užmezgiau ryšį su pora, aprašydamas jiems savo gydymą ir jo pagrindžiančią filosofiją. Jie buvo labai imlūs, iš dalies todėl, kad į mūsų bendravimą įsitraukė jų sūnus. Alex, Harvard bakalauro studentas, devyniolikos metų, regis, turėjo daugiau sveiko proto nei dauguma gydytojų, su kuriais buvau bendravęs. Jis iškart suprato kokteilinio gydymo metodo reikšmę ir ėmėsi pats tyrinėti medicininę literatūrą, šiek tiek mano vadovaujamas. Tai tapo svarbu, kai šeima pradėjo lankytis smegenų navikų centruose. Alex griežtai klausinėjo gydytojus apie jų siūlomus gydymo režimus, o jo tėvas glostydavo pažeistas savimeilas. Galbūt dėl šio „blogas policininkas – geras policininkas“ scenarijaus gydytojai tapo imlesni kokteiliniam metodui, nors nė vienas iš tiesų nesutiko jo taikyti. Galiausiai šeima nusprendė šį metodą vykdyti pati, pasitelkdama vietinį onkologą, kuris buvo linkęs bandyti nestandartinius gydymo būdus.

Iš jų patirties sužinojau, kad protingi ir gerai informuoti pacientai gali formuoti savo gydymą, tačiau tik sunkiai. Gydytojai gerbia žinančius žmones, kurie kvestionuoja jų išankstines nuostatas, tačiau vis tiek nenoriai peržengia standartinių gydymo būdų ribas. Net kai pacientas pateikia svarių argumentų siekti kažko naujo ir perspektyvaus, reikia nepaprastai daug atkaklumo ir ryžto, kad gautum būtiną bendradarbiavimą. Ir net pačios aršiausios pastangos nebūtinai baigiasi sėkmingai. Profesoriaus žmonos atveju kilo daugybė komplikacijų, kurios neleido visiškai įgyvendinti gydymo plano, ir nė vienas iš naudotų preparatų nesuteikė naudingo poveikio. Liūdna, bet ji išgyveno tik šiek tiek ilgiau nei tipinę vienerių metų laikotarpį. Bijoju, kad taip ir bus, nes jos navikas toliau augo per visą spindulinę terapiją, o tai yra vienas blogiausių prognozinų rodiklių. Glioblastomos navikai, kaip ir visos vėžio formos, skiriasi savo agresyvumu, ir kai kurie tiesiog nereaguoja į jokią gydymą.

Daugumai pacientų, kuriems patariu, egzistuoja konfliktas tarp gydytojo ištikimybės standartiniam gydymui ir paciento noro gauti geriausią gydymą, pagrįstą naujausiomis mokslinėmis žiniomis. Tik patys protingiausi ir ryžtingiausi pacientai sugeba įtikinti savo gydytojus išbandyti vaistų kokteilinį metodą. Ironiška, kad prestižiniausi smegenų navikų centrai, kur onkologai tariamai geriausiai informuoti apie

pažangiausias naujoves, dažnai labiausiai priešinasi nekonvenciniam gydymui. Jų rekomendacijos, atrodo, apsiriboja dviem kategorijomis: standartiniu pirmos linijos gydymu (taikliai apibūdinamu kaip „pjauk, švitink ir nuodyk“) ir dalyvavimu klinikiniuose tyrimuose, kuriuos jie patys vykdo (paprastai tiriant chemoterapinių vaistų, tirtų su kitomis vėžio formomis, poveikį). Aš darau viską, ką galiu, kad suteikčiau pacientams ginkluotę, reikalingą kvestionuoti ir, tikiuosi, atsispirti šiems autoritetingiems gydymo nurodymams.

Pagal paskutinį skaičiavimą esu patarėjęs daugiau nei dviem šimtams pacientų – arba, dar dažniau, jų artimiesiems, veikiantiems jų vardu. Tarp jų buvo sėkmingas advokatas iš Melbourne, Australija, inžinierius iš Minneapolis, mano tetos kunigas ir advokato iš Los Angeles, dirbusio gero draugo firmoje, žmona. Iš jų visų kažko išmokau, ypač apie tai, kaip protingi žmonės susidoroja su sunkia situacija ir kaip medicinos bendruomenė reaguoja į iššūkius savo ortodoksijai. Gauti geriausią įmanomą priežiūrą nėra paprastas dalykas. Dažnai reikia tiek pat energijos kovoti su medicinos establišmento pasipriešinimu, kiek ir su pačia liga. Tai energija, kurios smegenų naviko pacientas negali sau leisti švaistyti be reikalo. Pacientams nepakankamai tarnauja šiuo metu prieinami standartiniai gydymo būdai, tačiau norint juos peržengti, pacientai turi tapti informuoti apie savo medicininę būklę ir prisiimti aktyvų vaidmenį priimant sprendimus. Medicinos bendruomenė daro viską, kad atgrasytų pacientus nuo aktyvaus vaidmens, ir tik tie, kurie pasižymi išskirtiniu ryžtu, sugeba gauti gydymą, kuris, jų manymu, geriausiai atitinka jų interesus.

IŠNAŠOS

1. Interneto svetainėje www.virtualtrials.com pateikiamas klinikinių tyrimų sąrašas pagal geografinį regioną, naujų gydymo būdų aprašymai, išgyvenusiųjų istorijos ir daugiau. Al Musella, svetainės savininkas, taip pat prižiūri duomenų bazę, kuri bando susieti gydymo rezultatus su konkrečiais pacientų gaunamais gydymo būdais. Kaip aptarsiu [10 skyriuje](#), toks duomenų kaupimas yra geresnis būdas plėsti žinias apie smegenų navikus nei dabartinė klinikinių tyrimų sistema.

2. Mano gydymo galimybių santrauka pateikiama adresu www.virtualtri-als.com/williams.cfm. Ją atnaujinu kasmet.

3. Plowman, J., et al. Preclinical antitumor activity of temozolomide in mice: efficacy against human brain tumor xenografts and synergism with 1, 3-bis (2-chloroethyl)-1 nitrosourea. *Cancer Research*. 1994;54(14):3793-3799.

4. Newlands, E. S., et al. The Charing Cross Hospital experience with temozolomide in patients with gliomas. *European Journal of Cancer*. 1996;32A(13):2236-2241.

Sistema, kuriai reikia reformos

ANTRA DALIS

DABARTINĖ MEDICINOS sistema neužtikrina geriausio įmanomo gydymo vėžiu sergantiems pacientams, o ypač tiems, kuriems diagnozuoti smegenų navikai. Mano paties atveju greičiausiai būčiau miręs, jei būčiau sekęs savo neuroonkologo patarimais. Mano prognozė buvo niūri. Tik nedidelė dalis glioblastoma sergančių pacientų išgyvena ilgą laiką: vertinimai svyruoja

nuo 1 ar 2 procentų (remiantis vyriausybine statistika) iki 3–5 procentų (tarp dalyvaujančių klinikiniuose tyrimuose didžiuosiuose smegenų navikų centruose). Iš jų didžioji dauguma buvo gerokai jaunesni nei aš diagnozės nustatymo metu. Be to, mano navikas buvo itin didelis, po operacijos liko nemažai liekamojo naviko, o spindulinė terapija nepakeitė naviko dydžio. Kiekvienas iš šių faktų mažino tikimybę, kad išgyvenčiau. Esu įsitikinęs, kad nebūčiau išgyvenęs, jei nebūčiau taikęs „neįrodytų“ gydymo metodų kartu su standartiniais gydymais, kuriuos gavau. Neuroonkologai nuolat priešinasi „neįrodytų“ gydymo metodų naudojimui – tokia nuostata rimtai mažina jų pacientų išgyvenimo galimybes.

Žinoma, keletas sėkmingų glioblastomos gydymo atvejų, įskaitant mano paties, galėjo lemti daugybę veiksmų. Navikai yra saviti; vieni gali reaguoti į bet kokią gydymą, o kiti gali sparčiai augti nepaisant gydymo. Bet kurio gydymo režimo rezultatas yra tikimybinis—nėra garantijos, kad jis pasiteisins konkrečiam pacientui. Iš tiesų standartiniai gydymo metodai, kuriuos paprastai rekomenduoja neuroonkologai—spindulinė terapija ir chemoterapija—turi labai žemą sėkmės rodiklį.

Užuot tiesiog priėmus šią nedidelę sėkmės tikimybę, pacientui geriau patartina ieškoti papildomų gydymo būdų už standartinio protokolo ribų. Skirtingi gydymo metodai turi skirtingus veikimo mechanizmus, o tikimybių dėsniai rodo, kad kuo daugiau gydymo metodų pacientas taiko, tuo didesnė tikimybė, kad bent vienas iš jų bus veiksmingas. Be to, net ir nedidelis atskirų gydymo metodų poveikis gali turėti kumuliacinę naudą. Todėl derindami kuo daugiau skirtingų gydymo metodų ir nesukeldami gyvybei pavojingo toksiškumo, pacientai gali padidinti savo išgyvenimo galimybes.

Tolesniuose puslapiuose nenoriu menkinti gydytojų, ypač neuroonkologų ir neurochirurgų, kompetencijos. Šie specialistai yra itin protingi ir aukštos kvalifikacijos. Neurochirurgija paprastai laikoma prestižiškiausia chirurgijos šaka, ir tik talentingiausi medicinos studentai baigia griežtą su ja susijusį mokymą. Neuroonkologija reikalauja daugiau pasirengimo nei beveik bet kuri kita nechirurginė specializacija, nes jai būtinos atskiros rezidentūros ir onkologijoje, ir neurologijoje, taip pat specialus mokymas pačioje neuroonkologijoje. Be to, neuroonkologai dirba su pacientais, kurių perspektyvos labai prastos, ir niūrūs rezultatai turi slėgti. Atsižvelgiant į reikalingą mokymą, kompetenciją ir ilgą darbo valandas, gydytojams mokama nepakankamai. Tai ypač pasakytina apie

gydytojus, kurie praleidžia papildomus trejus–penkerius rezidentūros metus, kad taptų savo specializacijos ekspertais, o tai reiškia, kad dažnai jiems jau virš trisdešimt penkerių ir jie giliai įklimpę į skolas, kol gali pradėti medicinos praktiką.

Nepaisant didelės pagarbos, kurią jaučiu vėžiu sergančius pacientus gydantiems gydytojams, tolesniuose skyriuose labai kritiškai vertinsiu neuroonkologų veiklos būdą. Nekvestionuoju nė vieno gydytojo asmenybės ar kompetencijos; veikiau teigiu, kad gydytojų rengimas ir vėžio gydymo institucionalizavimo būdas dažnai neatitinka paciento interesų. Taip pat teigiu, kad vyriausybės politika sustiprina ir įtvirtina ydingą medicinos sistemą.

Medicinos sistemos konvencijos ir jų pasekmės

SEPTINTAS SKYRIUS

KIEKVIENAI LIGAI egzistuoja gydymo aukso standartas, kurį klinikiniai tyrimai pripažino veiksmingesniu už kitus gydymo būdus. Gydytojai, ignoruojantys šių tyrimų pateiktus įrodymus ir besiremiaviantys vien savo klinicine patirtimi, laikomi nemoksliškais, jei ne nekompetentingais. Jie taip pat gali būti kaltinami oportunizmu, nes „neįrodytus gydymo būdus“, kuriuos jie rekomenduoja, dažnai lydi reklaminiai laiškai ir kitos rinkodaros pastangos, atrodančios ekonomiškai motyvuotos.

Niekas negali ginčytis dėl mokslinio metodo taikymo nustatant griežtus medicinos standartus. Sprendimai, pagrįsti vien klinikiniu stebėjimu, gali būti klaidinantys dėl placebo efekto, netikslių ar subjektyvių matavimų, selektyvaus dėmesio atvejams, patvirtinantiems lūkesčius, ir kitų veiksnių. Kai kurios klinikinės klaidos gali būti stulbinančios. Mano mėgstamiausias pavyzdys – daktaras Antonio Moniz, 1949 m. apdovanotas Nobelio medicinos premija už frontalinės lobotomijos, kaip šizofrenijos

gydymo metodo, sukūrimą. Nepaisant pražūtingų frontalinės lobotomijos padarinių, gydytojai du dešimtmečius tęsė šią barbarišką procedūrą, remdamiesi subjektyviu stebėjimu, kad ji pagerino pacientų elgesį.

Nors klinikiniai tyrimai kartais būtini siekiant pašalinti medicinos praktikos klaidas, jų naudojimas kaip vienintelis kriterijus nustatant, kokie gydymo būdai yra prieinami, gali sumažinti paciento išgyvenamumo galimybes. Tai ypač aktualu, kai gydymo aukso standartas yra tik minimaliai sėkmingas. Daugumai vėžio gydymo būdų „minimalus sėkmingumas“ yra tikslus apibūdinimas,¹ tačiau net minimalaus sėkmingumo negalima priskirti glioblastomos gydymui. Būtina ieškoti naujų alternatyvų, tačiau pacientai nuo to atgrasomi. Norint suprasti kodėl, reikia išnagrinėti patvirtinimo procesą, reglamentuojantį gydymo prieinamumą.

Klinikinių tyrimų procesas

Kad naujas gydymo būdas galėtų būti parduodamas rinkoje, jį turi patvirtinti FDA. Patvirtinimo procesas apima klinikinių tyrimų seką, paprastai susidedančią iš trijų fazių. I fazės tyrimai skirti nustatyti vaisto saugumo profilį ir dozes, optimizuojančias kaštų ir naudos santykį. Paprastai I fazės tyrimuose dalyvauja tik keli pacientai, o tyrimų rezultatai neskelbiami. II fazės tyrimuose dalyvauja daugiau pacientų – paprastai nuo trisdešimties iki šimto – ir jie skirti įrodyti gydymo veiksmingumą. Dažnai tyrimai vyksta tik atskiruose gydymo centruose ir kitur yra neprieinami. Dėl šios priežasties dalyviai gali neatspindėti atsitiktinių pacientų populiacijos imčių. II fazės klinikiniai tyrimai turi pateikti įrodymų, kad gydymas turi tam tikrą veiksmingumą, kad būtų pagrįstas tolesnis tyrimas III fazės klinikiniuose tyrimuose.

III fazės tyrimai yra žymiai platesnio masto ir paprastai apima kelis skirtingus tyrimų centrus.² Pacientai atsitiktinai priskiriami gydymo grupei arba kontrolinei grupei, kiekvienoje grupėje esant lygiavertei tiriamųjų sudėčiai. Kontrolinės grupės pacientai gali negauti jokio gydymo, gauti placebo arba nusistovėjusį gydymą, galintį suteikti bent šiokią tokią naudą. Gydymo grupės pacientų vidutinis arba medianinis rezultatas lyginamas su kontrolinės grupės (negaunančios eksperimentinio gydymo) pacientų rezultatu. Jei gydymas parodo statistiškai reikšmingą pagerėjimą, jį

sertifikuoja FDA. Gydytojai paprastai neskiria gydymo, nebent jis patvirtintas FDA.

Vaistų tyrimų ekonomika

Kadangi gydymo poveikis tyrimų dalyviams yra labai nevienodas, III fazės tyrimui paprastai reikia didelio pacientų skaičiaus.³ Dėl šios priežasties III fazės tyrimai yra brangūs. Nacionalinis vėžio institutas (NCI) remia dalį šių tyrimų, tačiau vis dažniau išlaidas prisiima farmacijos kompanijos, tikėdamosi gauti FDA patvirtinimą savo produktams. Dėl to vaistai, galintys būti pelningi, turi kur kas didesnę tikimybę būti tiriami klinikiniuose tyrimuose. Agentas, kuris negali būti patentuojamas arba jau yra prieinamas kitais tikslais nei vėžio gydymas, beveik niekada netaps III fazės klinikinio tyrimo objektu, nebent jį paremtų Nacionalinis vėžio institutas.

Daugelis perspektyvių agentų nebuvo sertifikuoti klinikinių tyrimų proceso ir dėl to buvo ignoruojami kaip gydymo galimybės. Ankstesniame skyriuje aprašiau savo bandymus sudominti savo gydytojus, Amerikos smegenų navikų asociaciją ir kitus reikšmingais duomenimis, pagrindžiančiais tiek melatonino (tirta Italijoje), tiek gama-linoleno rūgšties (testuotos Indijoje) veiksmingumą, tačiau galiausiai mano pastangos buvo bergždžios. Iki šiol nemačiau nė vieno amerikiečių onkologo, kuris būtų įtraukęs kurį nors iš šių agentų į savo gydymo protokolą, nepaisant to, kad nė vienas iš jų neturi jokio nustatomo toksiškumo normalioms ląstelėms.

Amerikiečių onkologai mažai domisi gydymo būdais, sukurtais už Jungtinių Valstijų ribų, tačiau noriai kuria naujus klinikinius tyrimus amerikiečių chemoterapijos agentams, kurių didžioji dauguma buvo sukurti kitoms vėžio formoms.⁴ (Platinos preparatai, pavyzdžiui, pirmiausia buvo naudojami sėklidžių vėžiui gydyti, tačiau vėliau pritaikyti ir daugeliui kitų vėžio formų.) Klinikiniai tyrimai jau nusistovėjusiems chemoterapijos agentams reikalauja kur kas mažesnės biurokratinės priežiūros nei tyrimai, apimantys visiškai naujus gydymo būdus, nes tiriami vaistai jau yra gavę FDA patvirtinimą vėžio gydymui.

Tai, kad agentas niekada nebuvo tirtas III fazės tyrime, nereiškia, jog jis neveiksmingas. Vaistų kūrimo ekonomika yra galingesnis veiksnys, lemiantis, kas tiriama, nei tai, ar yra pagrįstų priežasčių tikėti, kad konkretus agentas gali būti veiksmingas. Nepaisant to, gydymo būdai,

nepasiekę III fazės klinikinių tyrimų, paprastai laikomi „neįrodytais“. Tokie gydymo būdai vertinami įtariai ir retai naudojami, net jei yra pagrindo tikėti, kad jie pagerins paciento rezultatus.

Įrodyti ir neįrodyti gydymo būdai

Griežtas skirtumas tarp įrodytų ir neįrodytų gydymo būdų yra fundamentali šiandieninio vėžio gydymo problema. Į „neįrodytų“ kategoriją sumetami alternatyviosios medicinos gydymo būdai, kitose šalyse sukurti gydymo metodai ir agentai, kurie buvo tirti II fazės klinikiniuose tyrimuose, bet nepasiekė III fazės. Visi jie turi tą patį statusą konvencinės medicinos požiūriu. Net kai II fazės tyrimas rodo, kad gydymas gali būti veiksmingas, jis dažnai yra beveik ignoruojamas.

Glioblastomos ir kitų mirtinų ligų atveju nė vienas „įrodytas“ gydymo būdas neteikia reikšmingos vilties išgyventi. Be to, yra pagrindo manyti, kad nemažai neįrodytų gydymo būdų yra bent jau tokie pat veiksmingi ir žymiai mažiau toksiški nei įrodytieji, tačiau jie nesuteikiami pacientams vien todėl, kad nėra FDA sertifikuoti. Onkologai paprastai neskiria neįrodytų gydymo būdų už klinikinių tyrimų ribų, ir labai nedaugelis informuoja savo pacientus apie perspektyvius II fazės tyrimų rezultatus. Pirma, onkologas vargu ar patars pacientui, kad kitas onkologas turi geresnį jo vėžio gydymo būdą. Antra, onkologai, vykdančys savo klinikinius tyrimus, turi konkuruoti su kitų institucijų gydytojais dėl tinkamų tiriamųjų. Galiausiai, dėl sutartinių išipareigojimų farmacijos kompanijoms, finansuojančioms šiuos tyrimus, pradėtas tyrimas dažnai turi būti užbaigtas, nepriklausomai nuo to, kaip jam sekasi. Gydytojai gali žinoti apie itin perspektyvius tyrimus, vykdomus kitose institucijose, tačiau jie savanoriškai neteiks šios informacijos, nes jiems reikia pacientų savo pačių tyrimams. Šis informacijos neteikimas gali vykti net tada, kai kito gydytojo tyrimas yra baigtas ir egzistuoja nemažai informacijos apie galimą eksperimentinio gydymo naudą.

Pavyzdys iš mano paties patirties susijęs su Accutane – vaistu, kuris yra FDA patvirtintas aknės gydymui. Jo cheminis pavadinimas yra izotretinoinas, dar žinomas kaip 13-*cis*-retino rūgštis; jis yra artimas trans-retino rūgšties giminaitis, naudojamos vėžio gydymui, ypač vaikams. (Tai taip pat yra veiklioji Retin-A odos preparato medžiaga.) Izotretinoinas yra vitamino A rūgštinė forma. Skirtingai nuo įprasto vitamino A, vitamino A

rūgštis nekaupiama kepenyse. Tai žymiai sumažina kepenų toksiškumo riziką, kurią sukelia didelės vitamino A dozės ir kuri gali būti mirtina. Nors žinojau apie klinikinius tyrimus, tiriančius, ar vitaminas A gali užkirsti kelią vėžiui (ironiška, bet beta karotinas, vitamino A pirmtakas, iš tikrųjų padidino vėžio riziką), neturėjau nė menkiausio supratimo, kad jis aktyviai tiriamas smegenų vėžio gydymui ir duoda teigiamų rezultatų. Tik atsitiktinai pamačiau trumpą daktaro Victor Levin, bene pirmaujančio neuroonkologo šalyje, iš M.D. Anderson Cancer Center prie University of Texas, komentarą. Kai mūsų BrainTmr grupės narys paklausė daktaro Levin nuomonės apie tamoksifeno ir kitus naujus gydymo būdus, kurie atrodė kur kas mažiau toksiški nei standartinė chemoterapija, jis paminėjo, kad Accutane yra panašiai netoksiškas ir kad jie ką tik baigė sėkmingą II fazės klinikinį tyrimą, naudodami jį glioblastomos gydymui. Radau tyrimo santrauką leidinyje *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, kuri parodė, kad vaistas sukėlė naviko regresiją arba stabilizaciją 45 procentams tyrimo pacientų.⁵ Tada susisiečiau su daktaru William Yung, Levin kolega iš M.D. Anderson, dėl papildomos informacijos. Sujungęs abu šaltinius, galėjau nustatyti tyrime naudotas dozes ir vartojimo tvarkaraštį. Remdamasis šia menka informacija, nusprendžiau pridėti vaistą prie savo gydymo režimo. Beviltingai siekdamas padidinti savo išgyvenamumo galimybes, nuvykau į Tijuana jo įsigyti pats. Tačiau kadangi jau buvau sukūręs trinties su daktaru Chamberlain dėl tamoksifeno vartojimo ir galimo dalyvavimo daktaro Friedman monokloninių antikūnų tyrime, nusprendžiau jam nesakyti apie Accutane iki gerokai vėliau.⁶

Daktaras Chamberlain iš tikrųjų žinojo apie Accutane tyrimą nuo pat jo pradžios. Jis buvo atlikęs neuroonkologijos rezidentūrą pas daktarą Levin, ir abu vyrai vis dar palaikė ryšį. Netrukus po mano pirmojo švaraus MRT, pasakiau daktarui Chamberlain, kad vartoju Accutane. Jis atrodė patenkintas, pakomentuodamas, kokį puikų tyrimą atliko daktarai Levin ir Yung. Man pasirodė nuostabu, kad nebūčiau sužinojęs apie šį vaistą, jei nebūčiau turėjęs laimės pamatyti daktaro Levin komentarą BrainTmr interneto grupėje. Tai buvo mažo toksiškumo gydymas, kurio reikšmingas teigiamas poveikis buvo įrodytas – ir kuris, atrodo, galėjo būti derinamas su kitais gydymo būdais – tačiau vieninteliai pacientai, turėję prie jo prieigą, buvo M.D. Anderson pacientai. Vienintelė priežastis, dėl kurios galėjau jį įsigyti pats, buvo ta, kad Meksikoje jį galima nusipirkti be recepto.

Tiek Accutane, tiek tamoksifenas dabar yra skiriami nedidelės neuroonkologų dalies visoje šalyje, o talidomidas taip pat pradedamas vartoti vis dažniau. Tai iš dalies lėmė tai, kad pacientai patys rado informaciją, dažnai iš interneto šaltinių, tokių kaip mūsų BrainTmr grupė, ir pareikalavo prieigos prie šių gydymo būdų. Tiek tamoksifenas, tiek Accutane yra sertifikuoti kitoms medicininėms būklėms, o talidomidas neseniai buvo patvirtintas raupsų gydymui. Teisiškai bet kuris iš šių vaistų gali būti skiriamas bet koku tikslu gydytojo nuožiūra. Tai vadinama „nepatvirtinta indikacija“.

Kaip galimi smegenų navikų gydymo būdai, talidomidas, tamoksifenas ir Accutane buvo tirti tik II fazės klinikiniuose tyrimuose. Mažai tikėtina, kad jie kada nors bus tiriami III fazės vėžio tyrimuose, nes jie jau yra FDA patvirtinti kitoms indikacijoms. Kad farmacijos kompanija investuotų nemažą sumą, reikalingą papildomiems III fazės tyrimams, ji turi tikėti, jog naujos indikacijos rinka yra pakankama. Glioblastomos yra palyginti retos, ir rinkos paskata yra per silpna, kad pateisintų išlaidas. Kadangi šie vaistai nėra specialiai patvirtinti smegenų navikams, nedaugelis neuroonkologų nori juos naudoti, nepaisant II fazės tyrimuose įrodyto veiksmingumo. Dėl to dauguma pacientų niekada nesužino apie šiuos gydymo būdus.

Ribota prieiga

Naujų vaistų prieinamumo ribojimas yra ypač problemiškas, kai žinoma, jog jų toksiškumas minimalus. Kaip argumentuota [5 skyriuje](#), tamoksifenas, Accutane, talidomidas, gama-linoleno rūgštis ir kiti agentai yra puikūs kandidatai vaistų kokteiliams, analogiškiems tiems, kurie sukėlė perversmą AIDS gydyme. Nepripažinus potencialios klinikinės šių agentų vertės, kokteilio požiūriu į smegenų navikų gydymą klausimas net nekeliamas. Net kai pacientai išreiškia tvirtą norą išbandyti vaistų derinius, jiems beveik visada prieštarauja onkologai. Tik atkakliausi pacientai greičiausiai ras gydytoją, sutinkantį skirti eksperimentinius vaistų derinius. Standartiniam gydymo būdams nepavykus – o taip paprastai ir nutinka – klinikiniai tyrimai gali būti galimybė, tačiau net jie nesiūlo vaistų kokteilių. Pastaraisiais laikais naujas chemoterapijos agentas Temodar buvo derinamas su kitais gydymo būdais. Tai buvo pažanga, palyginti su vieno vaisto vienu metu metodu, tačiau vis dar toli nuo kokteilių filosofijos.

Onkologai retai nukrypsta nuo konvencinių gydymo būdų, net paciento prašymu. Tam nėra jokio pagrįsto mokslinio pagrindo. Faktas toks, kad standartiniai smegenų navikų pacientų gydymo būdai yra vos daugiau nei mirties nuosprendis. Atsisakyti prieigos prie perspektyvių alternatyvų vien todėl, kad jos neįrodytos, net kai tokios alternatyvos yra teisėtos pagal FDA taisykles, gali atitikti priimtą medicinos praktiką, tačiau tai yra šiurkštus bet kokio priimtino etikos principo pažeidimas. Pavojuje yra paciento gyvybė. Jei gydytojas negali pasiūlyti daugiau nei dar kelių mėnesių išgyvenamumo, paciento prerogatyva turėtų būti pasirinkti eksperimentinius gydymo būdus, kurie atrodo perspektyvesni. Priešintis tam pasirinkimui, nes neįrodyti gydymo būdai gali pakenkti pacientui, yra neįtikėtinai arogantiška gydytojo pusės, ypač kai neįrodyti gydymo būdai yra kur kas mažiau toksiški nei standartiniai.

Jei onkologas atsidurtų toje pačioje situacijoje kaip pacientas, kokią gydymą jis pasirinktų? Tikiu, kad dauguma gydytojų apsvarstytų kiekvieną įmanomą galimybę – tiek atskirai, tiek derinant su kitais agentais – ir visa kita, kas galėtų padidinti išgyvenamumo tikimybę. Ar vaistai yra FDA patvirtinti smegenų navikams, nebūtų svarbu. Svarbiau būtų gydymo sėkmės tikimybė, atsižvelgiant į esamą žinių lygį, ir šios tikimybės bei gydymo rizikos santykis.

Tačiau tipiniam pacientui siūlomas tik Hobsono pasirinkimas. Viena vertus, yra standartiniai gydymo būdai, teikiantys mažai vilties reikšmingai prailginti išgyvenamumo laiką. Kita vertus, yra klinikiniai tyrimai, dažnai motyvuoti kitais sumetimais nei didžiausia gydymo veiksmingumo tikimybė. Tačiau dabar, interneto amžiuje, pacientų tarpusavio komunikacija suteikia prieigą prie informacijos apie esamus klinikinius tyrimus bei bet kokius preliminarinius rezultatus. Daugelis gydytojų nėra patenkinti šia raida, nes tai reiškia, kad jų gydymo rekomendacijų autoritetas bus kvestionuojamas. Taip ir turi būti, atsižvelgiant į tai, kad didžiajai daugumai vėžio pacientų, sekusių tomis rekomendacijomis, sėkmė buvo menka.

IŠNAŠOS

1. Nors bendras vėžio gydymo sėkmės rodiklis, ypač metastazavusio vėžio atveju, per pastaruosius tris dešimtmečius pagerėjo tik minimaliai, buvo pastebimų sėkmių, įskaitant daugybinių vaistų metodą vaikų leukemijos gydymui, spindulinę terapiją ir chemoterapiją Hodžkino ligai bei platinos preparatų naudojimą sėklidžių vėžio gydymui.

2. Sudėtingiausi III fazės klinikiniai tyrimai apima dvigubai aklius tyrimus, kai nei pacientas, nei gydytojas nežino, ar pacientas priskirtas gydymo, ar kontrolinei grupei. Ši praktika skirta pašalinti šališkumą, atsirandantį dėl paciento ar gydytojo lūkesčių. Daugeliui medicininių problemų, tokių kaip depresija, dvigubai akli tyrimai yra būtini, nes gydymo veiksmingumo matai yra šiek tiek subjektyvūs ir pacientai gali pasveikti vien dėl teigiamų lūkesčių. Tačiau vėžys vargu ar yra jautrus placebo efektui. Ir, atsižvelgiant į didelį vėžio gydymo šalutinio poveikio dažnį, mažai klinikistų nesugebės atpažinti, kurie pacientai yra gydymo grupėje, o kurie – kontrolinėje. Jei pacientą vemia visoje klinikoje, jis greičiausiai yra gydymo grupėje.

Dvigubai akliuose tyrimuose taikomos procedūros trukdo klinikistams stebėti gydymo eigą. Rezultatai analizuojami tik periodiniais intervalais, todėl kontrolinės grupės pacientai negali gauti gydymo iki labai vėlyvo etapo, net jei gydymas yra labai veiksmingas. Dėl šios priežasties kai kurie žmonės dvigubai aklius tyrimus laiko neetiškai taikytinais ligoms, kurioms placebo efektas greičiausiai neturi įtakos. Esminė III fazės tyrimo savybė yra ta, kad tiriamieji atsitiktinai priskiriami skirtingoms gydymo grupėms, o ne tai, kad klinikistai žino, kuriai grupei pacientas priskirtas.

3. Pacientų rezultatai labai skiriasi, ir neįmanoma žinoti, ar individualūs rezultatai yra dėl gydymo, ar dėl kitų veiksnių (tokių kaip amžius ar funkcionavimo lygis prieš gydymą). Kadangi tyrimo rezultatai apims variaciją dėl daugybės veiksnių, reikalinga statistinė analizė, skirta atskirti tikrąjį gydymo poveikį nuo kitų kintamųjų poveikio. Daugelyje klinikinių tyrimų naudojamas didelis tiriamųjų skaičius, siekiant neutralizuoti nepageidaujamą variaciją ir izoliuoti gydymo poveikį.

4. Glioblastomos gydymo atveju didžioji dauguma klinikinių tyrimų eina pramintu keliu, testuodami chemoterapijos agentus, veiksmingus kitų vėžio formų gydymui. Tokie tyrimai ne kartą parodė minimalų teigiamą poveikį tiek pacientų, kurių navikas sumažėjo, procentine dalimi, tiek bet kokių teigiamų atsakų trukme. Nors gali pasitaikyti pavienių išimčių, šis

klinikinio tyrimo metodas – dar daugiau chemoterapijos variacijų bandymas – buvo neabejotina nesėkmė. Vienintelė priežastis, dėl kurios jis tęsiamas, yra ta, kad klinikinių tyrimų sistema yra ekonomiškai motyvuota.

5. Yung, W. K., et al. Treatment of recurrent malignant gliomas with high-dose 13-*cis*-retinoic acid. *Clinical Cancer Research*. 1996;2(12):1931-1935.

6. Savarankiškas vaistų skyrimas gali būti rizikingas dėl galimo šalutinio poveikio ir vaistų sąveikų. Tačiau kadangi Accutane jau buvo naudojamas kitais tikslais, radau daug informacijos apie jo galimą toksiškumą ir kontraindikacijas leidinyje *Physicians Desk Reference (PDR)* – gerai žinomame farmaciniam žinyne, naudojamame gydytojų. Nusprendžiau, kad mano glioblastomos keliamo grėsmė yra didesnė nei vaisto rizika.

Vėžio pacientams patartina pranešti savo onkologams apie visus vartojamus vaistus. Nepageidaujamos vaistų sąveikos dažnai pasitaiko tarp receptinių vaistų ir įvairių papildų. Be to, vaistai dažnai turi galimą šalutinį poveikį, kurį reikia stebėti. Pavyzdžiui, Accutane kartais sukelia kepenų toksiškumą, todėl reikia kepenų fermentų tyrimų, siekiant užtikrinti, kad toks toksiškumas būtų sumažintas. Deja, vėžio pacientai dažnai bijo pateikti pilną informaciją savo onkologams dėl pasipriešinimo, su kuriuo jie paprastai susiduria.

Savavališka politika atriboja perspektyvius gydymo būdus

AŠTUNTAS SKYRIUS

JEI VAISTAS negauna FDA patvirtinimo, onkologai paprastai jo neskiria už klinikinių tyrimų ribų. Nedaugelis pacientų sužinos apie tokį vaistą, o dar mažiau galės jį gauti. Tai ypač apgailėtina, kai vaistas parodė stiprų teigiamą poveikį. Dėl itin didelės FDA sertifikavimo reikšmės būtina atidžiai išnagrinėti FDA patvirtinimo kriterijus.

Savavališki statistiniai reikalavimai

III fazės tyrimo tikslas — parodyti, kad gydymas sukuria statistiškai reikšmingą skirtumą tarp gydymo ir kontrolinės grupės. „Statistiškai reikšmingas skirtumas“ reiškia, kad rezultatas buvo toks mažai tikėtinas atsitiktinai, jog tikėtumėmės, kad jis pasikartos pakartojus eksperimentą.

Visi moksliniai matavimai apima tam tikrą atsitiktinumo laipsnį, arba eksperimentinę paklaidą — tai reiškia, kad rezultatai skirsis pakartojus eksperimentą. Toks kintamumas kyla iš daugybės šaltinių, tačiau apskritai kuo daugiau kintamųjų nėra tiesiogiai kontroliuojami, tuo didesnė paklaida. Klinikiniuose tyrimuose kuo labiau pacientai skiriasi savo individualiomis savybėmis (pavyzdžiui, amžiumi ar Karnofsky balu), tuo didesnis rezultatų kintamumas dėl priežasčių, nesusijusių su gydymu. Jei pacientai panašūs beveik visais atžvilgiais, paklaida greičiausiai bus nedidelė.

Panagrinėkime hipotetinį klinikinį tyrimą, kuriame dalyvauja šimtas smegenų naviko pacientų nuo dvidešimties iki aštuoniasdešimties metų. Tyrėjai nori sužinoti, ar eksperimentinis gydymas padidina vidutinę išgyvenamumo trukmę. Kadangi amžius veikia išgyvenamumo trukmę, tyrimo rezultatai rodo didelį kintamumą — vieni pacientai gyvena savaites,

kiti — metus. Sunku nustatyti, ar vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo nulemta gydymo, pacientų amžiaus kintamumo, ar abiejų. Jei būtų atliktas antras klinikinis tyrimas su kitokiu amžiaus pasiskirstymu, pirmojo tyrimo rezultatai galėtų pasitvirtinti arba nepasitvirtinti.

Klinikinio tyrimo dalyviai skiriasi daugeliu aspektų, ne tik amžiumi — naviko tipu, reakcija į spindulinę terapiją ir Karnofsky balu (skaičiumi nuo 10 iki 100, rodančiu funkcinį sutrikimą laipsnį; 100 reiškia, kad sutrikimų nėra). Kai kurie iš šių skirtumų nėra gerai suprasti. Pavyzdžiui, žmonės su skirtingais genetiniais profiliais turi skirtingą polinkį sirgti vėžiu ir skirtingą jautrumą gydymo agentams. Atsižvelgiant į didžiulį klinikinio tyrimo dalyvių kintamumą, tyrimo rezultatai, viršijantys normą, gali būti susiję su šiuo pacientų kintamumu, o ne su gydymo poveikiu.

Siekdami pamatyti tikruosius tiriamo gydymo rezultatus, klinikistai imasi veiksmų, kad sumažintų interpretacijos dviprasmiškumą, kurį sukelia šis kintamumas. Pavyzdžiui, jie naudoja didelį tyrimo dalyvių skaičių ir atsitiktinai paskirsto pacientus į gydymo arba kontrolinę grupę. Kuo didesnis pacientų skaičius, tuo labiau tikėtina, kad amžius, genetika ir kiti „trikdantys kintamieji“ bus panašiai pasiskirsčiusios abiejose grupėse. Idėja yra padaryti abi grupes kuo panašesnes pagal visus kintamuosius, išskyrus patį gydymą. Taigi, jei grupėse nustatomas vidutinės išgyvenamumo trukmės (ar kitų pacientų būklės rodiklių) skirtumas, jį galima priskirti eksperimentiniam gydymui.

Žinoma, kintamumas vis tiek gali pasireikšti gydymo ar kontrolinėje grupėje, todėl vis dar įmanoma, kad tyrimo rezultatai yra atsitiktiniai. Norint tvirtinti, kad rezultatai tikrai atspindi eksperimentinio gydymo poveikį, tyrėjai turi įrodyti, kad gydymo ir kontrolinės grupės rezultatų skirtumas yra statistiškai reikšmingas — kad tikimybė, jog poveikis atsirado dėl atsitiktinės paklaidos, yra maža. Kokia yra maža tikimybė? Įprastas lygmuo, kurį taiko FDA, yra mažiau nei 0,05 (5 procentai, arba viena iš dvidešimties tikimybė, kad rezultatas atsirado dėl atsitiktinės paklaidos). Taigi, norint gauti FDA patvirtinimą, gydymas turi atitikti 0,05 statistinio reikšmingumo lygmenį.

Šis 0,05 lygmuo yra savavališkas. Vienu metu mano paties eksperimentinės psichologijos srityje profesiniai žurnalai priėmė daug griežtesnį 0,01 kriterijų. Dėl to daugelis eksperimentų, kurie būtų davę statistiškai reikšmingą poveikį taikant 0,05 kriterijų, jo nepasiekė taikant 0,01, nors skirtumai tarp eksperimentinės ir kontrolinės grupės rezultatų

nepakito. Šie eksperimentai niekada nebuvo paskelbti, nors jų išvados beveik neabejotinai buvo teisingos ir pakartojamos.

0,05 statistinio reikšmingumo lygmuo, reikalingas FDA patvirtinimui, yra visiška konvencija. Nepaisant to, tai yra barjeras, kurį reikia įveikti, kol nauji gydymo būdai bus prieinami pacientams. Kad ir koks perspektyvus būtų gydymas, FDA jo nepatvirtins, jei jis neatitinka šio statistinio kriterijaus. Tai turi svarbių pasekmių klinicinei praktikai. Pavyzdžiui, neseniai Kanadoje atliktas III fazės klinikinis tyrimas buvo susijęs su brachiterapija — procedūra, kurios metu radioaktyvaus jodo granulės laikinai implantuojamos naviko zonoje.¹ Paskelbtoje santraukoje buvo teigiama, kad procedūra nepadidino išgyvenamumo trukmės. Pacientas, skaitantis tik šią išvadą, greičiausiai vengtų procedūros, ypač atsižvelgiant į reikšmingus šalutinius poveikius. Tačiau atidžiau paskaičius paaiškėjo, kad brachiterapija leido pasiekti ilgesnę medianinę išgyvenamumo trukmę, palyginti su kontroline grupe, nors skirtumas pasiekė tik 0,07 statistinio reikšmingumo lygmenį. Kitaip tariant, kadangi buvo 7 procentų tikimybė, kad tyrimo rezultatai atsirado dėl atsitiktinės paklaidos, tyrėjai pranešė apie terapinio poveikio nebuvimą.

Smegenų vėžio ir kitų ligų, kurioms šiuo metu nėra veiksmingo gydymo, atveju būtų prasminga sumažinti šį statistinio reikšmingumo barjerą, kad daugiau gydymo būdų taptų prieinami. Pavyzdžiui, jei konvencinė medicina priimtų 0,20 tikimybės lygmenį, daug daugiau gydymo būdų atitiktų FDA sertifikavimo reikalavimus. Tiesa, būtų 20 procentų tikimybė, kad tyrimo rezultatai atsirado dėl atsitiktinio kintamumo, tačiau smegenų navikų ir kitų mirtinų ligų atveju tai atrodo priimtina rizika, siekiant gauti prieigą prie perspektyvių naujų gydymo būdų.

Viena pirmųjų pamokų, kurią studentai išmoksta bet kuriame statistikos kurse, yra nulinės hipotezės priėmimo pavojus. Kai eksperimentas neatitinka statistinio reikšmingumo kriterijaus, pavyzdžiui, 0,05 lygmens, tai neįrodo, kad poveikis neegzistuoja. Tai parodo tik tai, kad patikimas skirtumas nebuvo pademonstruotas pagal statistinį barjerą, dėl kurio susitarta prieš pradedant eksperimentą. Jei būtų naudotas mažiau griežtas statistinis kriterijus, galėjo būti prieita prie visiškai kitokios išvados.

Medicinos bendruomenė, veikdama išvien su FDA, tiesiog įsimylėjo nulinę hipotezę. Dėl to daugybė potencialių gydymo būdų buvo atmesti,

nors jie greičiausiai yra veiksmingi — galbūt veiksmingesni nei šiuo metu prieinami gydymo būdai.

Savavališkos kontrolinės sąlygos

Statistinis FDA patvirtinimo kriterijus nėra vienintelė savavališka praktika sertifikavimo procese. Kontrolinės sąlygos, dėl kurių derasi FDA ir klinikinių tyrimų tyrėjai, labai skiriasi nuo tyrimo iki tyrimo. Kadangi III fazės klinikiniai tyrimai paskirsto tiriamųjų į eksperimentinę ir kontrolinę grupes, labai svarbu, kad kontrolinė sąlyga būtų parinkta apgalvotai. Naujas gydymas gali atrodyti veiksmingas lyginant su placebo, tačiau neveiksmingas lyginant su jau egzistuojančiu gydymu.

Pavyzdžiui, 1996 m. FDA patvirtino pirmą naują smegenų navikų gydymą per daugiau nei dvidešimt metų — Gliadel. Gliadel sudaro polimeriniai diskeliai, turintys BCNU, kurie dedami į naviko ertmę operacijos metu. FDA patvirtinimas buvo paremtas klinikiniu tyrimu, kuriame pacientai su pasikartojančiais aukšto laipsnio navikais buvo atsitiktinai paskirti gauti Gliadel diskelius arba placebo diskelius.² Medianinė išgyvenamumo trukmė po gydymo buvo trisdešimt viena savaitė Gliadel grupėje ir dvidešimt trys savaitės placebo grupėje. Išgyvenamumo rodikliai šešis mėnesius po gydymo buvo 56 procentai Gliadel grupėje ir 36 procentai placebo grupėje. Abu šie skirtumai buvo statistiškai reikšmingi; tačiau jei Gliadel būtų lygintas su egzistuojančiu gydymu, o ne su placebo, statistiškai reikšmingas skirtumas galėjo nebūti nustatytas, ir vaistas galėjo negauti FDA patvirtinimo.³

Panagrinėkime temozolomido (Temodar) istoriją — naujo chemoterapijos agento, sukurto Anglijoje III ir IV laipsnio gliomoms gydyti. Šio rašymo metu temozolomidas yra gavęs FDA patvirtinimą III laipsnio gliomų gydymui, tačiau ne glioblastomos. Pastarojo sprendimo pagrindas buvo III fazės klinikinis tyrimas, kuriame temozolomidas buvo lyginamas su prokarbazinu — chemoterapijos agentu, dažnai naudojamu kaip antros eilės gydymas, kai pradinis gydymas (nitrozokarbamidai, tokie kaip BCNU) nepadėjo.⁴ Tyrimo dalyviai — glioblastomos pacientai, kurių navikai pasikartojo — lengviau toleravo temozolomidą, nes jis buvo mažiau toksiškas. Buvo vertinami trys papildomi rodikliai: pacientų, kurių navikas neprogresavo bent šešis mėnesius po gydymo pradžios, procentas (21

procentas temozolomido grupėje prieš 9 procentus prokarbazino grupėje); medianinė trukmė nuo gydymo pradžios iki naviko progresavimo (2,9 mėnesio prieš 1,9 mėnesio); ir medianinė išgyvenamumo trukmė po gydymo pradžios (7,3 mėnesio prieš 5,8 mėnesio). Pirmieji du skirtumai buvo statistiškai reikšmingi taikant 0,05 kriterijų. Trečiasis palyginimas davė statistinį rezultatą, kurio tikimybės lygmuo viršijo 0,05. Nepaisant teigiamų rezultatų, FDA nusprendė, kad temozolomidas neatitiko jos patvirtinimo kriterijų, nes išgyvenamumo trukmės skirtumas nepasiekė 0,05 statistinio kriterijaus. Jei temozolomidas būtų lygintas su placebo, kaip Gliadel atveju, greičiausiai būtų buvęs patvirtintas glioblastomos gydymui.

Prokarbazinas, kuris buvo priimtas be klinikinio tyrimo sertifikavimo, vis dar plačiai naudojamas be FDA kišimosi. Atsižvelgiant į tai, kad temozolomidas aiškiai pranašesnis keliais atžvilgiais, sunku suprasti, kodėl FDA nepatvirtino temozolomido kaip alternatyvaus gydymo. Iš tikrųjų FDA atsisakymas patvirtinti temozolomidą glioblastomos gydymui turėjo minimalų poveikį. Kadangi vaistas buvo patvirtintas III laipsnio gliomoms,⁵ jis gali būti skiriamas ir kitais tikslais. Onkologai dabar skiria temozolomidą visų tipų gliomoms, ignoruodami FDA padarytą skirtumą.

Neracionali sistema

Daugumai vėžiu sergančių pacientų klinikinio tyrimo statistinis patikimumas yra kur kas mažiau svarbus nei išmatuojami gydymo efektai — kokiam procentui pacientų gydymas padėjo, kiek ilgai jie išgyveno ir pan. Panagrinėkime hipotetinį pasirinkimą, su kuriuo gali susidurti glioblastomos pacientas: viena vertus, yra gydymas, kruopščiai ištirtas dideliame III fazės klinikiname tyrime. Gydymas gavo FDA patvirtinimą, kai buvo parodyta, kad jis padidina vidutinę išgyvenamumo trukmę nuo vieno iki penkių mėnesių, palyginti su placebo. Kita vertus, yra naujas gydymas, išbandytas II fazės tyrime su penkiasdešimčia pacientų, kuris parodė 50 procentų trejų metų išgyvenamumo rodiklį. (Paprastai glioblastomos pacientų trejų metų išgyvenamumo rodiklis yra 10 procentų.) Kurį gydymą turėtų pasirinkti pacientas?

Neuroonkologai, besilaikantys priimtose klinikinės praktikos taisyklių, skirtų pirmąjį gydymą, nes jis turi FDA patvirtinimą ir manoma, kad jo poveikis yra patikimas. Tačiau pacientas greičiausiai pasirinktų

eksperimentinį gydymą. Nors pirmasis variantas yra statistiškai patikimas, trijų mėnesių vidutinės išgyvenamumo trukmės padidėjimas nesuteikia daug vilties įveikti ligą. II fazės tyrime nurodyto poveikio mastas atrodo perspektyvesnis, nors, žinoma, renkantis neišbandytą gydymą egzistuoja neapibrėžtumas. Tiesa, II fazės tyrimo rezultatas buvo paremtas nedideliu pacientų skaičiumi ir nebuvo lyginamas su kontroline grupe; tačiau atsižvelgiant į dramatišką vidutinės išgyvenamumo trukmės pagerėjimą, tikėtina, kad eksperimentinis gydymas turi bent šiek tiek teigiamą poveikį. Pagrįstas sprendimas gali būti priimtas ir be statistinės analizės pagalbos.

Kadangi FDA statistiniai kriterijai dažnai neatitinka reikšmingų pacientų būklės pagerėjimų ir kadangi klinikiniuose tyrimuose naudojamos kontrolinės sąlygos yra savavališkos (kodėl placebo kontrolė buvo pakankama Gliadel, bet ne temozolomidui?), skirtumas tarp patvirtintų ir nepatvirtintų gydymo būdų taip pat turi būti laikomas savavališku. Bent jau tai neturėtų atgrasyti onkologų nuo agentų, paremtų tik II fazės duomenimis, svarstymo. Tačiau taip yra, ir tai riboja gydymo galimybes pacientams, kurie jau turi labai mažai pasirinkimų.

Taip pat verta paminėti, kad standartiniai glioblastomos gydymo būdai (chemoterapija, brachiterapija ir radiochirurgija) naudojami nuo 1970-ųjų — dar prieš dabartinius FDA patvirtinimo reikalavimus. Pagal kriterijus, kuriuos FDA taiko naujiems gydymo agentams, nė vienas iš šių „standartinių“ agentų nebuvo įtikinamai įrodytas kaip veiksmingesnis už vien tik spindulinę terapiją.⁶ Jei jie būtų pristatomi kaip nauji glioblastomos gydymo būdai šiandien, greičiausiai negautų FDA sertifikavimo. Vis dėlto jie yra nuolat rekomenduojami nepaisant reikšmingo toksinio poveikio, ypač brachiterapijos atveju. Jų priėmimas kaip standartinių gydymo būdų yra nulemtas ne tariamai griežtų FDA procedūrų, o esamų gydymo būdų perėmimo tuo metu, kai FDA reikalavimai tapo griežtesni, ir neaiškaus neuroonkologų sutarimo, paremto klinikinio stebėjimo ir II fazės klinikinių tyrimų deriniu.

Pacientams, sergantiems aukšto laipsnio gliomomis, dabartinė medicininė priežiūros sistema yra neracionali. Pirma, perspektyvūs nauji gydymo būdai dažnai atmetami dėl statistinių duomenų, susijusių su tyrimo pakartojamumu, o ne dėl gydymo poveikio masto. Antra, paprastai skiriami standartiniai gydymo būdai yra labai toksiški, o jų veiksmingumas nėra pagrįstas tokio lygio įrodymais, kokių reikalaujama naujiems gydymo būdams. Daugelis agentų, tirtų II fazės tyrimuose, atrodo siūlantys bent

tokią pat naudą kaip ir tradiciniai agentai, tačiau be didelio toksiškumo. Paciento požiūriu, neprotinga rinktis standartinius gydymo būdus, kurių sėkmės įrodymai menki, kai eksperimentiniai gydymo būdai rodo daugiau perspektyvų. Jei būtų duotas pasirinkimas, dauguma pacientų rinktųsi gydymą, kuris dar nebuvo pripažintas nesėkmingu.

Informuoto sprendimo priėmimas

Žinoma, kai kurie pacientai gauna didelės naudos iš tradicinių gydymo būdų. Nedidelė glioblastomos pacientų dalis (apie 1–5 procentus) bus „išgydyta“ — tai reiškia, kad jie išgyvens ilgiau nei penkerius metus. Daug didesnis procentas (15–25 procentai) pailgins savo išgyvenamumo trukmę. Paprastai šie pacientai reaguoja į kelis chemoterapijos kursus, tačiau jų navikai vėl pradeda augti, kai išsivysto atsparumas gydymui. Nepaisant to, išgyvenamumo trukmė gali padidėti nuo penkiolikos iki dvidešimt keturių mėnesių, tuo tarpu pacientai, nereaguojantys į chemoterapiją, paprastai gyvena nuo keturių iki dvylikos mėnesių.

Dauguma eksperimentinių gydymo būdų pasižymi panašiu modeliu. Kai kurie pacientai iš pradžių reaguoja palankiai, tačiau didžioji dauguma patiria recidyvą, kai išsivysto atsparumas gydymui. Sunku tiksliai žinoti, kokiam procentui glioblastomos pacientų padėtų konkretus eksperimentinis gydymas, nes II fazės klinikiniai tyrimai paprastai netrunka pakankamai ilgai, kad būtų galima įvertinti bendrą išgyvenamumo trukmę. Nepaisant to, kai kurie svarbūs duomenys yra prieinami:

- Tamoxifen, naudojamas pasikartojančioms aukšto laipsnio gliomoms, sukėlė naviko regresiją arba stabilizaciją 25–45 procentams tyrime dalyvavusių pacientų.⁷ Bent dalis šių pacientų išgyveno nuo dvejų iki aštuonerių metų.
- Kai Tamoxifen buvo derinamas su spinduline terapija ir BCNU, medianinė išgyvenamumo trukmė buvo šešiasdešimt devynios savaitės. Dar labiau įspūdinga tai, kad dvejų metų išgyvenamumo rodiklis buvo 45 procentai, o trejų metų — 24 procentai.⁸
- Accutane atveju medianinė išgyvenamumo trukmė viršijo vienerius metus tarp pacientų su pasikartojančiais navikais,

tuo tarpu tipinis chemoterapijos rezultatas yra nuo trijų iki penkių mėnesių.⁹

- Thalidomide atveju 50 procentų pacientų su pasikartojančiais navikais parodė regresiją arba stabilizaciją pradinės gydymo ekspozicijos metu.¹⁰
- Vėlesnis tyrimas, kuriame thalidomide buvo derinamas su karboplatina, padidino pradinį atsako rodiklį iki 67 procentų.¹¹

Nepaisant šių skaičių statistinio patikimumo, ryškėja tendencija. Eksperimentiniai gydymo būdai atrodo ne mažiau veiksmingi nei FDA patvirtinti gydymo būdai, nors tokie palyginimai yra abejotini dėl tiriamųjų populiacijų kintamumo.

Neuroonkologai puikiai suvokia standartinių gydymo galimybių ribotumą. Todėl jie skatina pacientus tapti bandomaisiais triušiais naujuose klinikiniuose tyrimuose. Atsižvelgiant į niūrias sėkmės perspektyvas taikant standartinius gydymo būdus, tyrimai yra patraukli alternatyva. Jie bent jau suteikia viltį, kad moksliniai tyrimai atves prie veiksmingesnių gydymo būdų ateityje ir kad iš paciento tragedijos gali kilti kažkas teigiamo.

Tačiau yra ir trečia alternatyva smegenų navikų pacientams: panaudoti II fazės klinikinių tyrimų įrodymus ir priimti geriausią galimą sprendimą dėl to, kuri agentų kombinacija suteiktų didžiausias išgyvenimo galimybes. Kitaip tariant, sudėti visas gydymo galimybes iš II fazės tyrimų ant stalo. Lyginant klinikinio veiksmingumo rodiklius — pacientų, kurių navikai regresavo, procentą; laiką iki pakartotinio augimo; pacientų, gyvų po šešių, dvylikos, aštuoniolikos ir dvidešimt keturių mėnesių, procentą — pacientai gali priimti informuotus sprendimus (suprasdami, kad didelė dalis įrodymų gali būti iškraipyta tokių kintamųjų kaip nereprezentatyvios pacientų populiacijos ar šališkumo dėl savanoriškos atrankos). Kodėl pacientams nesuteikiama tokia galimybė?

„Nekenkti“

Atsakymas į šį klausimą galiausiai siejasi su Hipokrato priesaika, kuri, kaip manoma, suformuluoja pirmąjį medicinos praktikos principą: „nekenkti“. ¹² Iš esmės būtent ištikimybė šiam principui atgraso gydytojus nuo gydymo

skyrimo, nebent yra profesinis sutarimas, kad gydymas bus veiksmingas. Prielaida yra ta, kad medicina yra kolektyvinė veikla, nustatanti patvirtintus gydymo standartus. Gydytojai negali remtis savo nemoksliniais įsitikinimais kaip medicininio gydymo pagrindu.

Kaip pirmasis medicinos principas, „nekenkti“ turi pagrindą, tačiau jis yra iš esmės nepakankamas, kai kalbama apie pacientus, sergančius nepagydoma liga. Kai priimtas gydymo standartas teikia mažai vilties, nepriimtina riboti kitų medicininių galimybių prieinamumą. Vien tik sertifikuotų gydymo būdų skyrimas atspindi klaidingą skirtumą medicinos bendruomenėje: veikimo nuodėmės prieš neveikimo nuodėmės. Jei gydytojas padaro kažką pacientui, kas sukelia žalą, gydytojas yra labiau kaltas nei tuo atveju, kai jis nesiūlo gydymo, kuris galėjo padėti. Tai pragmatinis rūpestis, su kuriuo turi gyventi kiekvienas gydytojas. Deja, perspektyvių gydymo būdų prieinamumo ribojimo pasekmės pacientui gali būti tragiškos.

Gydytojo atsisakymas siūlyti perspektyvius naujus gydymo būdus vien dėl to, kad jie nėra sertifikuoti FDA, negali būti pateisinamas medicinos principu „nekenkti“. Pacientai turi teisę į perspektyvius gydymo būdus, nepaisant FDA ir medicinos gildijos konvencijų. Reikalinga vyriausybės politika, skirianti pagydomas ir nepagydomas ligas. Gydytojai turėtų būti laisvi tyrinėti perspektyvius gydymo būdus iš II fazės klinikinių tyrimų be teisinių veiksmų grėsmės. Kai paciento padėtis beviltiška, ir pacientui, ir gydytojui turi būti leista taikyti visomis priemonėmis grindžiamą požiūrį į gydymą.

Pasirinkimas gydymo būdų, paremtų tik II fazės klinikinių tyrimų rezultatais, yra rizikingas. Tačiau tokia rizika turi būti vertinama sunkiai sergančio paciento situacijos kontekste. Kadangi standartinis gydymas bus nesėkmingas visiems, išskyrus mažytę mažumą, vienintelė galimybė yra bandyti naujus gydymo būdus, net jei yra tikimybė, kad ir jie bus nesėkmingi. Pacientai turi įvertinti II fazės klinikinių tyrimų pateiktus įrodymus — pageidautina gydytojų padedami — ir priimti geriausią sprendimą dėl to, kas yra perspektyviausia. Gydytojai neturi trukdyti savo pacientų sprendimams.

Rizikuojama paciento gyvybė, todėl paciento prerogatyva turėtų būti įvertinti gydymo privalumus ir kompromisus tarp galimos rizikos ir naudos. Negali būti jokio pateisinimo trukdyti pacientui daryti geriausią galimą pasirinkimą savo gyvybei išgelbėti.

IŠNAŠOS

1. Laperriere, N. J., et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1996;41(5):1005-1011.

2. Brem, H., et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intra-operative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-Brain Tumor Treatment Group. *Lancet*. 1995;345(8956):1008-1012.

3. Neaišku, ar Gliadel gydymas yra pranašesnis už intraveninį BCNU. Iš tiesų yra pagrindo manyti, kad skirtumas, jei toks yra, yra minimalus. Klinikinis tyrimas parodė, kad abiejose grupėse išgyvenamumo rodikliai po metų nuo gydymo buvo beveik vienodi, o tai rodo, kad Gliadel teigiamas poveikis yra palyginti trumpalaikis. Taip pat reiktų pažymėti, kad du trečdaliai Gliadel tyrimo dalyvių turėjo glioblastomos diagnozę, o vienas trečdalis — kitų smegenų navikų, todėl nurodytos išgyvenamumo trukmės buvo šiek tiek padidintos glioblastomos pacientų atžvilgiu. Šiais pastebėjimais nesiekama sumenkinti Gliadel kaip gydymo galimybės. Gliadel nesukelia sisteminių šalutinių poveikių, kuriuos paprastai sukelia intraveninis BCNU, ir tai nėra smulkmena. Tačiau būtų klaidinga glioblastomos pacientams manyti, kad Gliadel yra reikšmingas smegenų navikų gydymo proveržis, žymiai padidinantis jų išgyvenimo galimybes.

4. Yung, W. K. A., et al. Randomized trial of Temodar versus procarbazine (PCB) in glioblastoma at first release. *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*. 1999;abstract 532.

5. Yung, W. K., et al. Multicenter phase-II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodar Brain Tumor Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(9):2762-2771.

6. Neseniai didelis III fazės klinikinis tyrimas Didžiojoje Britanijoje pranešė, kad spindulinė terapija su PCV neturi pranašumo prieš vien tik spindulinę terapiją. (Brada, M., et al. Medical research council [MRC] randomized trial of adjuvant chemotherapy in high grade glioma [HGG]. *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*. 1998;abstract

1543.) Kiti tyrimai parodė tam tikrą teigiamą poveikį, nors jis skyrėsi nuo tyrimo iki tyrimo. Metaanalizė (prieštarinčiai vertinama statistinė procedūra, naudojama skirtingiems eksperimentiniams tyrimams agreguoti) daugelio klinikinių tyrimų, susijusių su chemoterapija, padarė išvadą, kad chemoterapija, pridėta prie spindulinės terapijos, padidino išgyvenamumo trukmę nuo vieno iki trijų mėnesių. (Fine, H. A., et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer*. 1993;71[8]:2585-2597.) Nemažai retrospektyvių analizių taip pat pagrindė chemoterapijos naudą. Kad ir kokia būtų šios išvados pagrįstumas, svarbu pripažinti, kad jai nustatyti naudotas metodas šiuo metu neatitiktų FDA patvirtinimui priimtino pagrindo.

7. Couldwell, W. T., et al. Clinical and radiographic response in a minority of patients with recurrent malignant gliomas treated with high-dose tamoxifen. *Neurosurgery*. 1993;32(3):485-489.

8. Vertosick, F. T., and Selker, R. G. The treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme using high dose tamoxifen, radiotherapy, and conventional chemotherapy. *Proceedings of the American Association of Cancer Research*. 1997;abstract 2887.

9. Yung, W. K., et al. Treatment of recurrent malignant gliomas with high-dose 13-cis-retinoic acid. *Clinical Cancer Research*. 1996;2(12):1931-1935.

10. Žr. 5 skyrius, 6 išnaša.

11. Glass, J., et al. Phase-I/II study of carboplatin and thalidomide in recurrent glioblastoma multiforme. *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*. 1999;abstract 551.

12. Iš tiesų Hipokrato priesaikoje nėra frazės „nekenkti“. Ši frazė randama kituose Hipokrato raštuose, ypač „Apie epidemijas“, tačiau pačioje priesaikoje nurodoma tik tai, kad gydytojas susilaikys nuo visko, kas yra „žalinga ir pražūtinga“. Duodantieji priesaiką prisiekia perduoti savo žinias tik savo vaikams, savo mokytojų vaikams ir mokiniams, prisiekusiems saugoti medicinos paslaptis. Kitaip tariant, priesaika suteikia pagrindą medicinai būti gildija, kuri riboja savo paslaptis ir galią tik tiems, kurie buvo inicijuoti:

„Prisiekiu Apolonu gydytoju, Asklepiju, Higija ir Panakėja bei visais dievais ir deivėmis, kad pagal savo sugebėjimus ir nuomonę laikysiuosi šios Priesaikos ir šio įsipareigojimo — gerbsiu tą, kuris mane mokė šio Meno, lygiai kaip savo tėvus, dalinsiu su juo savo turtą ir pagelbėsiu jam, jei prireiktų; žiūrėsiu į jo palikuonis kaip į savo brolius ir mokysiu juos šio meno, jei jie panorės mokytis, be atlyginimo ar įsipareigojimo; ir kad mokymu, paskaitomis bei visais kitais būdais perduosiu šio Meno žinias savo sūnums, savo mokytojų sūnums ir mokiniams, surištiems įsipareigojimu ir priesaika pagal medicinos įstatymą, tačiau niekam kitam. Laikysiuosi tokios gydymo tvarkos, kuri, mano sugebėjimų ir nuomonės pagrindu, bus naudinga mano pacientams, ir susilaikysiu nuo visko, kas žalinga ir pražūtinga. Niekam neduosiu mirštamą vaisto, net jei būčiau prašomas, ir nepatarsiu tokio dalyko; lygiai taip pat neduosiu moteriai priemonės persileidimui sukelti. Tyrumu ir šventumu gyvensiu ir praktikuosiu savo Meną. Nepjaustysiu akmenlige sergančių, bet paliksiu tai tiems, kurie tai praktikuoja. Į kokius namus beįžengčiau, eisiu sergančiųjų labui ir susilaikysiu nuo bet kokio tyčinio kenkimo ir nedorybės; taip pat nuo moterų ir vyrų, laisvųjų ir vergų gundymo. Ką, ryšium su savo profesine praktika ar ne, pamatyčiau ar išgirsčiau žmonių gyvenime, kas neturėtų būti viešai skelbiama, neatskleisiu, laikydamas tai paslaptimi. Kol laikysiuosi šios Priesaikos nepažeistos, tebūnie man suteikta gyventi ir praktikuoti meną, gerbiamam visų žmonių visais laikais! Bet jei sulaužyčiau ir pažeisčiau šią Priesaiką, tebūnie man lemta priešingai!"

(Encyclopaedia Britannica)

Klinikinių tyrimų sistemos etinės implikacijos

PRIEIGA PRIE PERSPEKTYVIŲ naujų gydymo būdų priklauso nuo savavališkų FDA taisyklių. Oficialiai FDA yra vartotojų apsaugos agentūra. Dauguma amerikiečių mano, kad ji tarnauja kilniam tikslui, ypač atsižvelgiant į pastaruoju metu plačiai nušviestą kovą su tabako pramone. Tačiau šis kilnumo įvaizdis yra nepagrįstas.

FDA įgijo monopolinę kontrolę vaistų skirstymui praktiškai visais lygmenimis.¹ Kaip matėme [8 skyriuje](#), jos sprendimų priėmimo kriterijai dažnai yra savavališki. Tolesniuose puslapiuose pamatysime, kad FDA įgyvendina klinikinių tyrimų sistemą, kuri neleidžia dalyviams gauti optimalios medicininės priežiūros, o kartais visiškai atima galimybę gydytis. Be to, yra daugybė atvejų, kai FDA pernelyg ilgai vilkino gydymo būdus, turinčius stiprų teigiamą poveikį, dėl ko žuvo nesuskaičiuojama daugybė žmonių.²

Kaip tokia žalinga politika gali ir toliau galioti? Anksčiau daugelis šių politikos krypčių neturėjo didelės reikšmės. Eksperimentiniai vėžio gydymo būdai buvo tik nežymiai veiksmingesni už esamus, ir pagrindinis rūpestis buvo tai, ar jie apskritai kam nors padeda. Tačiau dabar, kai nauji gydymo būdai tampa vis veiksmingesni, vilkinimas kainuoja nepriimtinais daug. FDA abejingumas pacientų gerovei sukūrė aplaidumo kultūrą medicinos bendruomenėje, paveikiančią ne tik pacientus, dalyvaujančius klinikiniuose tyrimuose, bet ir keliančią grėsmę gyvybę gelbstinčių gydymo būdų laukiančių žmonių gyvybėms.

Abejingumas klinikinių tyrimų dalyviams

Nors klinikiniai tyrimai yra būtini naujiems gydymo būdams įvertinti, jie neturėtų atimti iš pacientų geriausios išgyvenimo galimybės. Vis dėlto klinikiniai tyrimai yra sukurti tarnauti platesnės medicinos bendruomenės interesams, o ne juose dalyvaujančių pacientų. Dėl to gydytojai gali būti stebėtinai bejausmiai klinikinių tyrimų dalyvių atžvilgiu.

2000 m. rudenį dalyvavau garsiojo neurochirurgo dr. Keith Black paskaitoje, skirtoje neurologijos rezidentų grupei mūsų vietos veteranų ligoninėje. Dr. Black kalbėjo apie chirurgijos vertę ilginant glioblastoma sergančių pacientų išgyvenamumą. Jis pažymėjo, kad kontroliuojami klinikiniai tyrimai nebuvo atlikti, todėl šis klausimas vis dar buvo ginčytinas. Vienas paskaitoje dalyvavęs neurologas – ne rezidentas, o

etatinis gydytojas – paklausė, kodėl medicinos bendruomenė taip vėlavo atlikti randomizuotą klinikinį tyrimą, kuriame pusei pacientų nebūtų taikoma chirurgija. Šiek tiek sukrėstas šio klausimo, dr. Black greitai susitvėrė ir atsakė, kad nepaisant randomizuotų klinikinių tyrimų nebuvimo, beveik visi neurochirurgai buvo įsitikinę, kad chirurgija iš tiesų prailgina išgyvenamumą, ir toks tyrimas būtų neetiškas. Nepatenkintas šiuo atsakymu, neurologas išreiškė susirūpinimą, kad medicinos mokslas yra blogai aptarnaujamas dėl šio akivaizdaus neurochirurgų sentimentalumo.

Kai kuriais atvejais šis abejingumas pacientų gerovei yra institucionalizuotas ir oficialiai sankcionuotas. Pavyzdžiui, standartinis I fazės klinikinių tyrimų protokolai apima dozės didinimą, siekiant nustatyti naujo agento saugumo profilį ir optimalią dozę. Tyrimo pradžioje pacientams skiriamos labai mažos dozės. Tyrimui progresuojant, naujiems pacientams skiriamos didesnės dozės, kol pasireiškia toksiškumas. Net kai žinoma, kad agentas nėra toksiškas, tyrėjai pradeda nuo mažiausiai veiksmingos dozės.

Panagrinėkime nesenus klinikinius tyrimus su Endostatin – vaistu, slopinančiu angiogenezę (naujų kraujagyslių augimą, kuris, atrodo, yra būtinas naviko progresavimui). Prieš I fazės tyrimą Endostatin buvo testuotas toksiškumui tiek graužikams, tiek beždžionėms; net labai didelės dozės nesukėlė toksiškų šalutinių poveikių. Nepaisant to, ankstyvieji tyrimo dalyviai gavo tik mažiausias gydymo dozes. Atsižvelgiant į ankstesnius tyrimus su gyvūnų modeliais, buvo visos priežastys manyti, kad šios dozės bus neveiksmingos. Kokiam tikslui tarnavo sąmoningas neveiksmingos netoksiško vaisto dozės skyrimas mirtinai sergantiems pacientams? FDA teigia, kad tyrimai su gyvūnais yra nepakankamas pagrindas toksiškumui nustatyti ir kad galėjo nutikti kažkas katastrofiško, jei didesnės dozės būtų buvusios naudojamos nuo pat pradžių. Tarkime, kad tai buvo rimta, nors mažai tikėtina galimybė. Atsižvelgiant į jau atliktus tyrimus, ar kas nors tiki, kad tyrimo dalyviai būtų atsisakę galimybės gauti didesnę dozę? Net jei jiems būtų pasakyta, kad didesnė dozė gali kelti rimtą grėsmę jų sveikatai, jų alternatyvos buvo lygios nuliui. Be veiksmingos dozės jie būtų mirę per kelis mėnesius. Tačiau jiems nebuvo leista rizikuoti didesne doze, nors tai buvo jų vienintelė išgyvenimo galimybė. Kitaip tariant, FDA pasmerkė daugelį šių pacientų beveik neišvengiamai mirčiai – prisidengdama pacientų interesų apsauga.

Endostatin klinikiniai tyrimai neatskleidė toksiškumo net esant didžiausiai dozei. Tai atitiko gyvūnų tyrimų duomenis. Daugumai pacientų, gavusių mažiausias dozes, navikas augo, ir jie, tikėtina, mirė. Šios mirtys buvo tiesioginė FDA lankstumo stokos pasekmė. Užuoat leidusi klinikiniams tyrimams remtis turimomis mokslinėmis žiniomis, FDA verčia tyrėjus laikytis griežtų taisyklių atliekant klinikinius tyrimus. Bendrų taisyklių taikymas nepaisant aplinkybių yra biurokratų stiprioji pusė.

Abejingumas pacientams, laukiantiems gyvybę gelbstinčių gydymo būdų

Lankstumas yra vienas pagrindinių klausimų, su kuriais šiandien susiduria vyriausybės sveikatos politika. Dėl biologinės revoliucijos netoksiški gydymo būdai, turintys realią galimybę išgydyti vėžį, gali netrukus tapti prieinami. Klausimas – kaip greitai? Ar prireiks įprastų penkerių metų, kad būtų pereita per trijų etapų klinikinių tyrimų procesą, ar dramatiškai I ir II fazių rezultatai įtikins FDA padaryti šiuos gydymo būdus prieinamus greičiau? Šimtai tūkstančių gyvybių priklauso nuo šio klausimo sprendimo. Kasmet nuo vėžio miršta daugiau nei 500 000 amerikiečių. Kiekvienais metais, kuriuos turime laukti veiksmingo gydymo, matome metinį mirčių skaičių, prilyginantį amerikiečių nuostoliams abiejuose pasauliniuose karuose.

Neseniai buvo su didele pompa paskelbti naujo lėtinės mielogeninės leukemijos gydymo rezultatai. Žinomas kaip STI-571, tai bene vienintelis bet kokios vėžio formos gydymas, pasiekęs 100 procentų sėkmės rodiklį klinikiniame tyrime. Iš trisdešimt vieno paciento, gavusio gydymą I fazės tyrime, visiems baltųjų kraujo kūnelių skaičius grįžo į normą.³ Jei FDA būtų rūpinusis pacientų gerove, ji būtų nedelsiant padarusi šį gydymą prieinamą. Tačiau patvirtinimas neįvyko net po antrojo tyrimo, atlikto su 550 pacientų, kuriame 90 procentų dalyvių kraujo rodikliai normalizavosi. Iš tiesų gydymas buvo patvirtintas tik po trečiojo klinikinio tyrimo su 1 000 pacientų. Per visą šį testavimą STI-571 pasirodė esąs mažiau toksiškas nei aspirinas.⁴

Kodėl buvo būtini III fazės tyrimai? Randomizuoto tyrimo tikslas – užtikrinti, kad teigiami rezultatai nėra atrankos klaidos pasekmė. Tačiau neįmanoma sąmoningai sukurti atrankos paklaidą, kuri duotų 100 procentų

sėkmės rodiklį, juo labiau kad tai įvyktų atsitiktinai. Niekas negalėjo abejoti vaisto veiksmingumu po nepaprastų I fazės rezultatų. Tačiau FDA reikalavo didesnių tyrimų – didelėmis išlaidomis vaisto kūrėjui ir dar didesne kaina pacientams, negalėjusiems dalyvauti klinikiniuose tyrimuose. Kadangi šiems pacientams buvo atimta prieiga prie gyvybę gelbstinčio gydymo, jų liga progresavo ir daugelis jų mirė. Kiek gyvybių FDA pasirengusi paaukoti laikydamasi dirbtinių standartų?

Ironiška, tačiau FDA sveikina pati save dėl greito STI-571 patvirtinimo. Kai galutiniai klinikiniai tyrimai buvo baigti, paraiška buvo apdorota neįprastai greitai. Tačiau tai neatleidžia nuo didelio delsimo, kurį sukėlė nereikalingi papildomi tyrimai.

Antras pavyzdys susijęs su biotechnologijų įmone ImClone Systems Incorporated, kuri pateko į *New York Times* pirmąjį puslapį dėl kaltinimų, kad jos vadovai apgavo akcininkus. Šie kaltinimai buvo tiesioginė FDA atsisakymo peržiūrėti ImClone paraišką dėl naujo produkto – C-225 (Erbix) – patvirtinimo pasekmė. C-225 yra monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš epidermio augimo faktoriaus receptorių – vieną dažniausių ląstelių signalizacijos kanalų, sukeliančių piktybinį augimą. (Vėžinės ląstelės paprastai turi daug daugiau šio augimo faktoriaus receptorių nei normalios ląstelės, dėl ko vėžinės ląstelės nevaldomai dalijasi.) Kadangi šio signalizacijos kanalo blokavimas paprastai tiesiogiai nenaikina vėžio, C-225 geriausiai veikia kartu su chemoterapija ir spinduline terapija.

C-225 davė įspūdingų rezultatų gydant galvos ir kaklo vėžį, kasos vėžį ir pažengusią storosios žarnos vėžį. ImClone nusprendė siekti FDA patvirtinimo C-225 kaip storosios žarnos vėžio gydymo priemonei, remiantis tyrimu, kuriame pacientams, kuriems chemoterapija nepadėjo, buvo toliau taikoma chemoterapija kartu su nauju vaistu. Nors FDA iš pradžių patvirtino tyrimo planą, 2001 m. gruodį ji pakeitė sprendimą, teigdama, kad negali būti tikra, jog tyrimo pacientams chemoterapija buvo neveiksminga prieš pridedant naują vaistą. Daugelis onkologų buvo priblokšti – jie laukė vaisto patvirtinimo ir planavo nedelsiant pradėti jį naudoti įvairiems pacientams.⁵ Istoriškai pacientai, kuriems nepavyko keli gydymo būdai, vargu ar gaus naudos iš bet kokio papildomo gydymo. C-225 suteikia vilties šiems pacientams; nepaisant to, dėl FDA veiksmų vaistas gali būti neprieinamas dar metus.

Vėžiu sergantiems pacientams, jų šeimoms ir draugams matyti perspektyvų gydymą horizonte ir žinoti, kad jis bus neprieinamas dar

vienerius–trejus metus – sunkiai pakeliama. Pavyzdys iš mano paties patirties susijęs su artimu draugu – tarptautiniu mastu žinomu Columbia University psichologijos profesoriumi. Kai sužinojau, jog jam buvo diagnozuotas smulkialąstelinis plaučių vėžys, pradėjau ieškoti naujų gydymo būdų medicinos literatūroje. Paprastai ši liga iš pradžių gerai reaguoja į spindulinę terapiją ir chemoterapiją, po to per šešis–aštuoniolika mėnesių atsinaujina, ir tuomet prognozė yra itin bloga. Mano draugui pradinis gydymas padėjo, tačiau galimybės užkirsti kelią atkryčiui atrode apgailėtinos.

Aptikau II fazės tyrimą, kuriame buvo derinamas monokloninis antikūnas su įprastomis bakterijomis, siekiant stimuliuoti imuninę sistemą smulkialąsteliu plaučių vėžiu sergančių pacientų organizme.⁶ Po daugiau nei ketverių metų tik 15 procentų pacientų patyrė atkrytį. Šie rezultatai buvo gerokai geresni nei bet kokio kito anksčiau paskelbto gydymo. Tačiau kai mano draugas pasiteiravo apie šį gydymą, jis sužinojo, kad II fazės tyrimas buvo baigtas ir dėl atmetimo kriterijų jis negalėjo dalyvauti III fazėje. Jo negalėjimas dalyvauti galbūt buvo net į naudą, nes jis nenorėjo rizikuoti 50 procentų tikimybe patekti į kontrolinę grupę, kuri negautų gydymo.

Apsvarstykite šios situacijos pasekmes. Egzistavo gydymas, perspektyvesnis už bet ką kitą, kas buvo prieinama; be jo mano draugas turėjo didelę tikimybę per metus patirti mirtiną atkrytį. Galiausiai FDA reguliavimas neleido mano draugui gauti šio gyvybę gelbstinčio gydymo, ir jis mirė.

FDA patvirtinimo procesas yra nereikalingas

Praeina daug metų, kol naujas vaistas tampa prieinamas visuomenei – delsimas, kuris atrodo ypač nepagrįstas, kai atsižvelgiame į skirtumą tarp pradinio patvirtinimo proceso ir nepatvirtintos indikacijos naudojimo. Kai FDA patvirtina vaistą vienai indikacijai, tą vaistą galima skirti ir kitoms būklėms. Dažnai šis nepatvirtintos indikacijos naudojimas turi didesnę poveikį nei pirminis. Pavyzdžiui, Thalidomide buvo patvirtintas tik raupų gydymui, tačiau dabar jis naudojamas vilkligei, Crohn ligai, daugybinei mielomai ir su ŽIV susijusioms ligoms, tokioms kaip Kaposi sarkoma. Jis

taip pat parodė tam tikrą veiksmingumą kelioms kitoms vėžio rūšims, įskaitant gliomas.

Nepatvirtintos indikacijos skyrimas yra neįkainojamas medicinos gydymo arsenalo komponentas. Ir kadangi FDA nedalyvauja patvirtinant šias indikacijas, jos nedelsiant prieinamos visuomenei. Jei medicinos bendruomene gali būti patikima naudoti vaistus kitiems tikslams nei pirminė indikacija, kodėl pirminė indikacija turi įveikti atskirą, sudėtingesnę FDA kliūčių rinkinį? Tokios priežiūros finansinė kaina yra milžiniška, o tūkstančiai gyvybių prarandamos, kol naujas vaistas pereina ilgą patvirtinimo procesą. Tai galėjo įvykti tik todėl, kad vyriausybė biurokratija sugebėjo išplėsti savo galios sritį viešojo intereso sąskaita.

Tačiau kalta ne tik vyriausybė. Vienodai kalta ir pagrindinė medicinos bendruomenė, nes ji padarė viską, kas buvo jos galioje, kad atsiribotų nuo alternatyviosios medicinos. Šiuolaikinė medicina nenori būti laikoma gydymo menu. Ji nori būti mokslu. Todėl ji skubėjo priimti netinkamų kriterijų rinkinį kaip pagrindą priimant ar atmetant naujus gydymo būdus. Šie kriterijai buvo pasiskolinti iš kitų mokslo disciplinų, kuriose keliama visiškai kitokie klausimai. Tuo pat metu buvo ignoruojami klausimai, tikrai svarbūs medicinai. Statydama šią „mokslinio vertinimo“ užtvarą, pagrindinė medicina tapo nejautri savo tikrajam tikslui: suteikti kiekvienam pacientui geriausią prieinamą medicininę priežiūrą.

Tiesa, daugelis perspektyvių naujų gydymo būdų, kaip antai smulkialąstelinio plaučių vėžio gydymas, turi neaiškumų, kuriuos reikia išspręsti. Tačiau dauguma mirtinai sergančių pacientų verčiau rizikuotų neapibrėžtumu, nei tenkintųsi tradicinėmis galimybėmis. Ir dauguma onkologų, jei jiems būtų diagnozuota mirtina liga, darytų viską, kas įmanoma, kad gautų šiuos naujus gydymo būdus. Tačiau jie atrodo taip suvaržyti savo profesijos taisyklių, kad visiškai pasirengę atsakyti šiuos gydymo būdus savo pačių pacientams.

Gydytojai, atliekantys klinikinius tyrimus, naiviai mano, kad statistiškai reikšmingas skirtumas tarp gydymo ir kontrolinės grupės leidžia padaryti prasmingą išvadą apie agento galimą naudą. Tačiau labai mažai vėžiu sergančių pacientų rūpi, ar gydymas, kurį jie svarsto, turėjo statistiškai reikšmingą poveikį, kai buvo pritaikytas atsitiktinai paskirtai 500 pacientų grupei, palyginti su panašia pacientų grupe, negaunančia gydymo. Kiekvienas vėžiu sergantis pacientas rūpinasi savo paties gerove. Jei klinikinis tyrimas neleidžia pacientams padaryti prasmingų sprendimų apie

tikėtiną gydymo naudą, skirtumas tarp gydymo ir kontrolinės grupių neturi nė menkiausios reikšmės.

IŠNAŠOS

1. Pirminė FDA kompetencija, suteikta 1938 m. Maisto, vaistų ir kosmetikos įstatymu, apsiribojo saugumo reguliavimu. Įmonės, siekiančios pateikti rinkai naują vaistą, turėjo pateikti naują vaisto paraišką su įrodymais, kad vaistas yra saugus vartoti. 1962 m., po talidomido tragedijos Europoje, senatorius Carey Estes Kefauver papildė šį įstatymą, leisdamas FDA nustatyti vaisto veiksmingumo vertinimo standartus. Kadangi talidomido problema buvo susijusi su saugumu, o ne veiksmingumu, koks buvo Kefauver pataisos pagrindas? Nors galutinio atsakymo į šį klausimą nėra, tuo metu nurodytas motyvas buvo sumažinti vartotojų išlaidas neveiksmingams vaistams. Tai yra, įstatymo projektas darė prielaidą, kad vartotojas ir medicinos bendruomenė yra per daug kvaili, kad suprastų, ar vaistas daro naudą, todėl FDA buvo pavesta priimti šį sprendimą už juos. Nuo to laiko FDA galia augo, ir dabar ji bando reguliuoti net tai, ką vaistų gamintojas sako apie savo vaistus. Pavyzdžiui, aspirino gamintojams neleidžiama reklamuoti savo produkto kaip širdies priepuolių prevencijos priemonės, nors šis poveikis yra gerai dokumentuotas ir kasdienė mažo aspirino dozė yra dažna medicininė rekomendacija.

2. Gieringer, D. H. Compassion vs. control: FDA investigational drug regulation. *Cato Institute Policy Analysis*. 1986 May 20;72. Also see Goldberg, R. Food and Drug Administration. In: Boaz, D., and Crane, E. H., eds. *The Cato Handbook for Congress*. Washington, D.C.: Cato Institute; 1995.

3. Leukemia drug heralds molecularly targeted era. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(1):6-8.

4. New pill touted as "holy grail" of leukemia research. *The Houston Chronicle*. 2000 Nov 2.

5. Onkologai nebuvo vieninteliai, besirūpinantys, kad perspektyvus naujas gydymas netaps prieinamu. Net konservatyvus *Wall Street Journal* (2002 Feb 13) kritikavo FDA dėl naujo vaisto peržiūros vilkinimo straipsnyje „Bullying ImClone: What Does the FDA Have Against Saving Lives?”

6. Grant, S. C., et al. Long survival of patients with small-cell lung cancer after adjuvant treatment with the anti-idiotypic antibody BEC2 plus *Bacillus Calmette-Guérin*. *Clinical Cancer Research*. 1999;5(6):1319-1323.

III fazės tyrimai: aukso standartas ar juokdario auksas?

DEŠIMTAS SKYRIUS

PĖSČIASIS SUTINKA girtą vyrą, šliaužiantį keturpėsčia netoli sankryžos. „Ką jūs darote?” – klausia pėsčiasis.

„Ieškau savo namo rakto,” – atsako girtas vyras.

„Kur jį pametėte?”

„Maždaug už trijų metrų šaligatviu.”

„Tai kodėl ieškote čia?”

„Čia šviečia šviesa.”

Ši gerai žinoma istorija yra prasminga analogija dabartinei oficialiai vyriausybės politikai vertinant naujus vėžio gydymo būdus. Užuovertinusi naują gydymą pagal jo klinikinės naudos mastą, FDA remiasi vertinimo metodu, pasiskolintu iš fundamentaliųjų mokslų, kur analizės tikslas iš esmės skiriasi. Šis metodas, taikomas III fazės klinikiniuose tyrimuose, koncentruojasi į tai, ar vaistas sukuria statistiškai reikšmingą skirtumą tarp gydymo grupės ir kontrolinės grupės.

Klinikinių tyrimų atlikimo metodai turi būti vertinami pagal tai, kaip gerai jie skatina klinikinių žinių pažangą. Kalbant apie smegenų navikus ir

kitas mirtinas ligas, klinikinių tyrimų sistema patyrė apgailėtiną nesėkmę. Iki šiol jokia klinikinių tyrimų pateikta informacija nepadeda smegenų navikų pacientams priimti esminių gyvybiškai svarbių sprendimų, įskaitant:

- Ar turėčiau iš karto po spindulinės terapijos pereiti prie chemoterapijos, ar atidėti chemoterapiją, kol navikas atsinaujins?
- Atsižvelgiant į mano profilį (amžių, naviko dydį ir panašiai), ar papildoma spindulinė terapija, pavyzdžiui, radiochirurgija ar brachiterapija, pailgins mano išgyvenamumą?
- Ar chemoterapija apskritai pagerina išgyvenamumą? Jei taip, kiek? Ar pakankamai, kad pateisintų mano gyvenimo kokybės pablogėjimą?
- Ar chemoterapija padeda vieniems žmonėms, bet ne kitiems (pavyzdžiui, jaunesniems pacientams lyginant su vyresniais)?

Bet kokia tyrimo procedūrų sistema, kuri neatsakė į tokius esminius klausimus, vargu ar gali būti giriamą už savo efektyvumą. Be to, ja nereikėtų remtis sprendžiant, kokius gydymo būdus pacientas gali gauti už klinikinių tyrimų ribų.

Jei FDA misija yra apsaugoti visuomenę, ji neturėtų trukdyti pacientams gauti naujus, potencialiai gyvybę gelbstinčius gydymo būdus. Priešingai, ji turėtų kuo greičiau palengvinti prieigą prie naujų gydymo būdų. Tam reikia dviejų pokyčių:

1) Ligoms, kurioms šiuo metu nėra veiksmingo gydymo, FDA ir medicinos bendruomenė turi atsisakyti III fazės klinikinių tyrimų reikalavimo.

2) Klinikinius tyrimus atliekantys gydytojai turi pateikti duomenis apie kiekvieną tyrimo dalyvį atskirai, kad būtų galima nustatyti gydymo poveikį konkrečioms subpopuliacijoms. Tik tada galėsime prognozuoti tikimybę, kad gydymas bus naudingas konkrečiam pacientui.

Kodėl reikia atsisakyti III fazės tyrimų?

III fazės klinikinių tyrimų kaina yra varomoji jėga, lemianti didelę naujai sukurtų vaistų kainą, kuri taip dažnai sukelia politikų ir visuomenės

pasipiktinimą. Dar svarbiau tai, kad per tipinius dvejus–ketverius metus, reikalingus III fazės tyrimams užbaigti, be reikalo prarandama daug gyvybių, kol pacientai laukia gydymo būdų patvirtinimo – gydymo būdų, kurių veiksmingumas jau buvo įrodytas II fazėje.

Ne mažiau nerimą kelia tai, kad daugelis perspektyvių vaistų niekada nepasiekia III fazės tyrimų, o kai pasiekia, klaidingos statistinės procedūros dažnai užgožia tikrąjį gydymo poveikį, taip užkertant kelią FDA patvirtinimui. Mintis, kad nauji gydymo būdai turi parodyti 0,05 statistinio reikšmingumo lygį randomizuotame klinikiname tyrime, yra tiesiog nepriimtina, ypač atsižvelgiant į klaidingą metodologiją, kuria grindžiamas šis vertinimas.

NULINĖ HIPOTEZĖ

III fazės tyrimo pabaigoje klinicistai palygina gydymo grupės pacientų rezultatus su kontrolinės grupės pacientų rezultatais. Šis skirtumas analizuojamas naudojant „nulinės hipotezės tikrinimą“ – statistinį metodą, pasiskolintą iš socialinių mokslų. Šis metodas buvo sukurtas nemedicininiais tikslais ir yra iš esmės netinkamas medicinos pažangai. Iš tiesų jis sukuria didžiulį konservatyvų šališkumą nustatant veiksmingus gydymo būdus.

Nulinės hipotezės tikrinimas prasideda prielaida (nuline hipoteze), kad bet koks skirtumas tarp gydymo ir kontrolinės grupių gali būti dėl pacientų savybių (tokių kaip amžius ar gydymo istorija) skirtumų, o ne dėl eksperimentinio vaisto. Tyrėjai turi paneigti šią prielaidą, kad gydymas būtų laikomas veiksmingu. Tam jie turi įrodyti, kad skirtumas tarp gydymo ir kontrolinės grupių yra statistiškai reikšmingas – kad egzistuoja maža tikimybė (mažesnė nei 0,05), jog skirtumas atsirado dėl kitų veiksnių, o ne dėl gydymo.

Mano paties eksperimentinės psichologijos srityje nulinės hipotezės tikrinimas paprastai laikomas priimtiniu statistiniu metodu. Kaip daugelio psichologijos žurnalų recenzentas turėjau daugybę progų vertinti, ar atskiruose eksperimentuose naudojamos statistinės procedūros atitinka jų tikslą. Tokiuose eksperimentuose nulinės hipotezės tikrinimas naudojamas bendro pobūdžio hipotezės pagrįstumui nustatyti. Mes pasirenkame griežtus statistinius kriterijus (tokius kaip tikimybės reikšmės 0,05 ar 0,01), nes nenorime, kad mūsų bendrieji moksliniai principai keltų abejonių.

Tačiau medicinos tyrimų tikslas nėra nustatyti bendrus mokslinius principus, o identifikuoti gydymo būdus, kurie gali turėti klinikinę naudą. Griežti statistiniai kriterijai čia yra netinkami, nes jie sukuria „klaidingai neigiamus rezultatus“, padidindami riziką, kad perspektyvus naujas gydymo būdas bus atmestas.

Nors nulinės hipotezės tikrinimas yra plačiai naudojamas keliose mokslo disciplinose, atrodo, kad jo konceptualus pagrindas nėra gerai suprantamas medicinos tyrėjų. Statistiškai reikšmingo skirtumo neradimas nuolat verčia tyrėjus daryti išvadą, kad gydymas yra neveiksmingas, tačiau nulinės hipotezės tikrinimo logika iš tikrųjų neleidžia daryti tokios išvados. Nesėkmė leidžia tik padaryti išvadą, kad statistiškai reikšmingas efektas dar nebuvo įrodytas. Nulinės hipotezės priėmimas yra dažna konceptuali klaida medicinos bendruomenėje. Įrodymų nebuvimas nėra nebuvimo įrodymas: vien tai, kad klinikinis tyrimas neaptiko statistiškai reikšmingo skirtumo, nereiškia, kad kitas tyrimas, naudojantis geresnę metodologiją, pasiektų tą patį rezultatą.

STATISTINIS TRIUKŠMAS

Statistinis reikšmingumas priklauso nuo skirtumo tarp gydymo ir kontrolinės grupės dydžio, palyginti su bendru rezultatų kintamumu tarp kontrolinės grupės pacientų. Jei pacientų populiacija yra itin nevienalytė, gydymo nauda gali būti užgožta. Tikrojo gydymo poveikio nustatymas tampa signalo aptikimo problema, panašia į tą, su kuria susiduria inžinieriai, privalantys atskirti nuoseklų signalą nuo foninio triukšmo. Tačiau klinikiuose tyrimuose šiam signalui išgauti naudojami metodai yra primityvūs.

Idealiame pasaulyje gydymo grupės subjektai būtų identiškai kontrolinės grupės subjektams visais atžvilgiais, tik viena grupė gautų gydymą, o kita – ne. Realybėje pacientai skiriasi daugybe aspektų, iš kurių kai kurie padeda nulemti klinikinį rezultatą. Smegenų navikų tyrimuose žinomi trys itin svarbūs veiksniai: amžius, Karnofsky balas ir gydymo istorija. Šie veiksniai dažnai vaidina didesnę vaidmenį paciento rezultatui nei tai, ar pacientas gauna eksperimentinį gydymą, ar ne. Todėl, kai gydymo vaistas tiriamas klinikiame tyrime, svarbu užtikrinti, kad gydymo poveikio neužgožtų pacientų savybių poveikis. Šį statistinį triukšmą galima eliminuoti, kad gydymo poveikis būtų matomas aiškiau.¹ Tačiau, kad ir kaip keista, FDA patvirtinta vertinimo procedūra nebando kontroliuoti šio

statistinio triukšmo. Dėl to daugelis vaistų pripažįstami neveiksmingais, nors galingesnės procedūros parodytų, kad jie yra veiksmingi.²

Klinicistai supranta, kad amžius, Karnofsky balas, gydymo istorija ir kiti veiksniai gali vaidinti svarbų vaidmenį nustatant klinikinio tyrimo rezultatą. Būtent todėl jie atsitiktinai paskirsto pacientus į gydymo arba kontrolinę grupę. Jie daro prielaidą, kad pašalinių veiksnių poveikis panaikins vienas kitą, kai jie bus vienodai atstovaujami abiejose eksperimentinio plano šakose. Iš principo tai tiesa; tačiau jei daug veiksnių prisideda prie statistinio triukšmo, jie gali sukelti tiek kintamumo, kad statistiškai reikšmingas efektas vis tiek nebus aptiktas. Todėl labai svarbu pripažinti, kad III fazės tyrimų rezultatai gali daugiau pasakyti apie tyrimo dalyvių kintamumą nei apie eksperimentinio gydymo veiksmingumą.

Kaip pavyzdį įsivaizduokite klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo dvylika identičių dvynių porų, kur vienas kiekvienos poros narys gavo eksperimentinį gydymą, o kitas – kontrolinę sąlygą. Kiekvienu atveju dvynys, gavęs eksperimentinį gydymą, turėjo geresnį klinikinį rezultatą. Akivaizdu, kad gydymas buvo veiksmingas. Tačiau tarkime, kad tie patys dvidešimt keturi pacientai buvo atsitiktinai paskirti į gydymo arba kontrolinę grupę. Jei skirtingos dvynių poros labai skirtųsi amžiumi, tyrimas greičiausiai neduotų statistiškai reikšmingo skirtumo. Gydymas būtų laikomas neveiksmingu ir dėl to atmestas klinikiniame naudojime.

Gydymo nauda dažnai lieka neaptikta III fazės klinikiniuose tyrimuose. Atsižvelgiant į tai, kad šie tyrimai gali būti klaidinantys, yra neapgalvota ignoruoti gydymo būdus, kurie parodė daug žadančius rezultatus II fazėje, vien todėl, kad jie neatitiko griežtų III fazės reikalavimų.

KLaidingi tikslai

Pernelyg skubus onkologijos atmetimas gydymo būdų, neišlaikiusių III fazės, yra tik dalis problemos. Kur kas rimtesnis yra tikslas, kuriuo grindžiama dabartinė naujų gydymo būdų vertinimo strategija: nustatyti vaistus, kurie sukuria statistiškai reikšmingą vidutinio ar medianos rezultato pagerėjimą, lyginant gydymą gaunančius pacientus su lygiaverčiais pacientais, negaunančiais gydymo.

Jei tyrimas parodo, kad gydymo grupės vidutinis išgyvenamumas yra trimis mėnesiais ilgesnis nei kontrolinės grupės, ir skirtumas yra statistiškai

reikšmingas, ką tai sako pacientui? Ar tai reiškia, kad pacientas gyvens trimis mėnesiais ilgiau, jei gaus šį gydymą? Žinoma, ne.

Pirma, pacientų rezultatai labai persidengia. Bet kuris kontrolinės grupės pacientas gali turėti geresnį rezultatą nei bet kuris gydymo grupės pacientas, ir atvirkščiai. Antra, kadangi klinikiniam tyrimams reikia didelio pacientų skaičiaus, gydymo būdams pakanka suteikti minimalią naudą, kad būtų pasiektas statistiškai reikšmingas efektas.³ Tokia yra statistinės analizės prigimtis. Kai naudojamos didelės imtys, net nedideli rezultatų skirtumai bus pripažinti statistiškai reikšmingais, o mažesnės imtys neduos reikšmingo skirtumo, nebent gydymo poveikis yra gana didelis.

Tai, ar vidutinio išgyvenamumų skirtumas yra statistiškai reikšmingas, suteikia informaciją tik pačiu bendriausiu lygiu. Tai neleis prognozuoti teigiamo poveikio tikimybės, juo labiau poveikio dydžio, jokiai konkrečiai pacientui. Realiam pasaulyje gydymo rezultatai yra tikimybiniai. Gydymas, kuris padeda vienam pacientui, gali nepadėti ar net pakenkti kitam. Tiek pacientai, tiek gydytojai turi žinoti šių skirtingų rezultatų tikimybę.⁴

Šiuo metu klinikinių tyrimų tikslas yra nustatyti, ar vienas gydymas yra geresnis už kitą (arba geresnis už placebo). Tinkamesnis tikslas būtų įvertinti tikimybę, kad gydymas bus naudingas konkrečiam pacientui. Tai galima pasiekti tik susiejant individualias tyrimo dalyvių savybes su eksperimentinio gydymo poveikiu. Kadangi III fazės tyrimai orientuojasi į statistinį reikšmingumą, jie paprastai ignoruoja individualių skirtumų poveikį gydymo rezultatui.

Kai pirmą kartą pradėjau skaityti klinikinių tyrimų literatūrą, buvau nustebęs ir priblokštas, kad dauguma tyrimų rezultatų neapėmė pacientams svarbiausios informacijos. Atsižvelgiant į pastangas ir išlaidas, susijusias su klinikinio tyrimo atlikimu, stebina, kaip mažai informacijos paprastai išgaunama iš rezultatų. Labiausiai stulbinantys pavyzdžiai yra tyrimai, kurie pateikia tik vidutinį išgyvenamumą, kartu su statistiniu vertinimu, ar skirtumai yra patikimi. Pavyzdžiui, glioblastomos klinikiniai tyrimai rodo, kad chemoterapija suteikia vienuolikos–dvylikos mėnesių vidutinį išgyvenamumą. Juose nepateikiamas pacientų procentas, kuriems gydymas bus naudingas. Nors chemoterapija reikšmingai pagerins rezultatus mažumai pacientų, svarbiausia informacija yra tai, kiek pacientų ji padeda ir kokio tipo pacientams labiausiai tikėtina gauti naudą.

Pacientų profilių kūrimas

Vėžio gydymas nėra nekenksminga procedūra, ir pacientai turi atlikti kaštų ir naudos analizę, kad nustatytų, kuriuos gydymo būdus verta iškęsti. Užuo žiūrėję į medianinius III fazės klinikinių tyrimų rezultatus, pacientai turi matyti rezultatus tų tyrimo dalyvių, kurie yra labiausiai panašūs į juos pačius. Individualūs skirtumai yra svarbūs, ir pacientai tiksliau prognozuos gydymo naudą, jei matys, kaip jis paveikė pacientus, turinčius panašų profilį. Dėl šios priežasties būtina, kad klinikiniai tyrimai pateiktų individualius kiekvieno subjekto duomenis.

Daugelis II fazės tyrimų jau skelbia kiekvieno tyrimo dalyvio rezultatus, taip pat duomenis apie amžių, naviko laipsnį ir kitas savybes. Ši informacija leidžia pacientams nustatyti klinikinio tyrimo dalyvius, kurie yra labiausiai panašūs į juos. Remdamiesi konkrečių tyrimo dalyvių rezultatais, individualūs pacientai gali daryti pagrįstą spėjimą apie tai, kokią poveikį gydymas turėtų jiems.

Norint atlikti tokį vertinimą, naują gydymą gaunančių pacientų klinikiniai rezultatai turi būti palyginti su „istorinėmis kontrolėmis“ – panašiais praeities pacientais, kurie negavo šio gydymo.⁵ Galime nustatyti, ar eksperimentinis gydymas pailgins išgyvenamumą konkrečiam paciento profiliui – pavyzdžiui, smegenų navikų pacientams, vyresniems nei šešiasdešimt metų, turintiems Karnofsky balą 90 – palyginę jų vidutinį rezultatą su atitinkamomis istorinėmis kontrolėmis. Jei eksperimentinis gydymas pagerina klinikinį rezultatą kiekvienai pacientų kategorijai, tai rodytų, kad gydymas yra apskritai veiksmingas. Jei tarp skirtingų pacientų profilių yra didelių rezultatų skirtumų, gydymas turėtų būti taikomas tik toms kategorijoms, kurių rezultatai viršijo istorines kontroles.

Istorinių kontrolių duomenų bazė turi būti pakankamai didelė, kad nustatytų patikimas klinikinio rezultato bazinės vertės skirtingiems pacientų profilams. Kuo daugiau istorinių kontrolių, tuo daugiau galimų pacientų kategorijų. Taigi esminis žingsnis gerinant klinikinius rezultatus yra sukurti didelę, internetu prieinamą duomenų bazę, kurioje kiekvieno klinikinio tyrimo pabaigoje būtų registruojami neapdoroti individualių pacientų duomenys. Net jei tyrimus atliekantieji neturi intereso kurti detalią informaciją, duomenų archyvavimas leistų kitiems tyrėjams analizuoti rezultatus. Tokie archyvai gerokai padidintų pacientų su aiškiai apibrėžtais profiliais skaičių, pagerinant mūsų gebėjimą prognozuoti gydymo

veiksmingumą konkrečioms asmenims. Nacionalinis vėžio institutas ar kita žymi vėžio organizacija būtų atsakinga už archyvų priežiūrą.

Pacientų profilių ir istorinių kontrolių naudojimas panaikintų pagrindinį susirūpinimą, kuris motyvuoja FDA ir apskritai klinikinius tyrėjus reikalauti randomizuotų III fazės tyrimų: sunkumą žinoti, ar tyrimo dalyviai atspindi didesnę pacientų populiaciją. Pavyzdžiui, konkretaus tyrimo dalyviai gali būti gerokai jaunesni nei vidutinis pacientas. Jei II fazės tyrimo pacientai suskirstomi pagal amžių ir kitus kriterijus, kurie, kaip žinoma, lemia klinikinį rezultatą, kiekvieną kategoriją galima palyginti su jos istorine kontrole. Tai sumažintų nuogąstavimą, kad konkretaus tyrimo subjektai yra nereprezentatyvūs.

II fazės tyrimų privalumai

Aukštindami III fazės klinikinius tyrimus, mes ignoruojame II fazės tyrimų įrodymus, net kai jie rodo, kad naujas gydymas turi didelę sėkmės tikimybę. Pavyzdžiui, II fazės tyrimas, kuriame Poly-ICLC buvo testuotas anaplastinės astrocitomą turintiems pacientams, parodė 5,4 metų vidutinį stabilizacijos laikotarpį, o dešimt iš vienuolikos pacientų vis dar buvo gyvi tyrimo rezultatų paskelbimo metu.⁶ Kai aprašiau šiuos rezultatus savo neuroonkologui, jis atmetė radinius kaip neįmanomus ir užsiminė, kad tyrime turėjo būti kažkas negerai. Iš tiesų tyrimas vėliau buvo publikuotas viename pagrindinių mokslo žurnalų, ir aš radau jį neįprastai aukštos kokybės dėl detalaus procedūrų ir rezultatų aprašymo. Vis dėlto, dėl nežinomų priežasčių, jis nepasiekė III fazės tyrimų ir greičiausiai niekada to nepasieks. Dėl to šis gydymas paprastai nėra prieinamas. Tačiau kai rezultatai palyginami su istorinėmis kontrolėmis, nėra jokių abejonių, kad Poly-ICLC yra didelis žingsnis pirmyn gydant anaplastinę astrocitomą. Jei atsisakytume III fazės tyrimų, Poly-ICLC šiandien būtų plačiai naudojamas.

III fazės tyrimų panaikinimas sumažintų sveikatos priežiūros išlaidas ir išgelbėtų daugybę gyvybių – ne tik padidindamas galimybes nustatyti naudingus gydymo būdus, bet ir iš karto padarydamas šiuos gydymo būdus prieinamus visuomenei. Be to, istorinių kontrolių naudojimas, vietoj dabartinės III fazės procedūros, kai pusė subjektų atsitiktinai paskiriami į kontrolinę grupę, atgrasytų nuo placebo kontrolių naudojimo. Du neseniai atlikti glioblastomos tyrimai, kuriuose dalyvavo Gliadel ir marimastat,

naudojo placebą, teigdami, kad veiksmingo gydymo nėra. Tai yra vienas iš ekstremalių nulinės hipotezės priėmimo atvejų, kokius esu matęs. Jei tai iš tiesų būtų tiesa, tuomet nebūtų jokio pagrindo taikyti bet koki gydymą smegenų navikų pacientui. Tai, žinoma, neatitinka tikrovės. Dabartinė klinikinė praktika grindžiama prielaida, kad kai kuriems glioblastomos pacientams tradicinis gydymas bus naudingas. Nėra pagrindo atsisakyti šios prielaidos klinikiniuose tyrimuose. Be to, jei kontrolinės grupės pacientai mano, kad gali gauti eksperimentinį gydymą, jie bus atgrasomi nuo alternatyvių gydymo būdų, kurie gali būti naudingi (pavyzdžiui, tamoxifen).

Geriausias būdas prognozuoti gydymo poveikį konkrečiam pacientui – pažvelgti į poveikį, kurį jis turėjo panašioms pacientams. Klinikinius tyrimus atliekantys onkologai tikriausiai laikys tai atsitraukimu nuo III fazės tyrimų mokslinio griežtumo, kuris pateikia aiškų taisyklių rinkinį naujiems gydymo būdams vertinti. Neabejotina, kad mano siūlomas metodas priklauso nuo intuityvaus sprendimo. Tačiau šį trūkumą reikia vertinti atsižvelgiant į tai, kad randomizuoti III fazės klinikiniai tyrimai dažnai pateikia klaidingą informaciją.

Panagrinėkime ankstyvuosius klinikinius tyrimus apie chemoterapijos poveikį smegenų navikų pacientams. Tuo metu buvo įprasta neskirti pacientų su glioblastomomis nuo pacientų su anaplastinėmis astroцитomomis. Abu navikai buvo traktuojami kaip „aukšto laipsnio gliomos“ ir tikėtasi, kad jie panašiai reaguos į gydymą. (Dabar žinome, kad skirtingų laipsnių navikai turi skirtingą prognozę, visų pirma todėl, kad III laipsnio navikai geriau reaguoja į spindulinę terapiją ir chemoterapiją.) Šių tyrimų rezultatai buvo labai nenuoseklūs; kai kurie parodė, kad chemoterapija turėjo statistiškai reikšmingą efektą, o kai kurie – ne. Galiausiai susiformavo konsensusas, kad chemoterapija iš tiesų suteikia statistiškai reikšmingą naudą, ir ji tapo gydymo standartu Jungtinėse Valstijose.

Retrospektyviai žiūrint, nenuoseklūs rezultatai buvo susiję su diagnostinių kategorijų suplakimu. Tačiau svarbiausia pamoka yra ta, kad tų klinikinių tyrimų pateikta informacija buvo klaidinanti abiem kategorijoms. Ji pernelyg nuvertino chemoterapijos naudą žemesnio laipsnio navikams ir pernelyg išpūtė naudą glioblastomos pacientams. Kokiu būdu šie randomizuoti III fazės tyrimai – aukso standartas – pažangino klinikinės žinias apie tai, kurie gydymo būdai bus veiksmingi skirtingoms pacientų kategorijoms?

Jei tyrėjai būtų pateikę visą rezultatų pasiskirstymą kartu su individualiais subjektų duomenimis (įskaitant naviko tipą), būtų buvę akivaizdu, kad chemoterapija skirtingai veikia skirtingus navikus. Svarbu suvokti šios problemos bendrumą. Jei klaidinga suplakti skirtingų diagnozių rezultatus, tai taip pat klaidinga suplakti rezultatus pagal skirtingą amžių, Karnofsky balus, gydymo istorijas ir panašiai.

Individualios savybės gali būti dominuojantys kintamieji, lemiantys gydymo veiksmingumą, ir tik laiko klausimas, kada pacientų profiliai prisiims kritinį vaidmenį vertinant naujus vaistus. Iš tiesų genetikos tyrimų pažanga rodo, kad genetinė tipologija yra susijusi su gydymo rezultatu. Neseniai atliktas tyrimas, susijęs su genu, atsakingu už DNR pažeidimų taisymą, nustatė, kad glioblastomos pacientai su defektiniu genu dažniau reaguoja į chemoterapiją (BCNU) nei pacientai, neturintys defektinio geno.⁷ Tikėtina, kad nepažeistas genas greitai ištaiso chemoterapijos padarytą žalą, padarydamas piktybines ląsteles atsparesnes citotoksiniam gydymo poveikiui. Atrodo, kad šis genas tarpininkauja chemoterapijos atsparumui ir daugelio kitų piktybinių navikų atveju. Neabejotina, kad ateities klinikiniai tyrimai atsižvelgs į tokius svarbius genetinius skirtumus. Tačiau šiandien nėra jokio pateisinimo ignoruoti žinomus skirtumus, tokius kaip amžius ir Karnofsky balas.

Onkologijos tikslas yra suteikti gydymą, siūlantį geriausią įmanomą išgyvenimo galimybę. Jei naujas gydymas parodo daug žadančius rezultatus II fazėje, šis gydymas turėtų būti nedelsiant prieinamas. Tai apribotų FDA vaidmenį gydymo toksiškumo vertinimu (I fazės tyrimų priežiūra) ir klinikinių rezultatų, kuriuos praneša vaistą naudojančios gydytojos, stebėjimu. Jei rezultatai neatitinka II fazės tyrimuose parodytų, tik tada FDA turėtų nustatyti, ar vaistas yra neveiksmingas ir ar jis turėtų būti pašalintas iš rinkos.

Dabartinės naujų gydymo būdų vertinimo procedūros neatitinka geriausių vėžio pacientų interesų. Tai nėra skirta būti visuotiniu III fazės klinikinių tyrimų svarbos pasmerkimu.⁸ Tačiau ligoms, kurioms nėra veiksmingo gydymo, III fazės tyrimai sukelia ilgus delsimus ir neteisėtą gydymo galimybių filtravimą, lemiantį daugybę mirčių. Bet kokia institucija, kurios misija yra apsaugoti visuomenę, neturėtų trukdyti pacientams gauti naujus gydymo būdus, galinčius išgelbėti jų gyvybes. Negaliu sugalvoti kitos srities, kurioje pačios pagrindinės žmogaus teisės būtų taip sutryptos ir su tokiomis siaubingomis pasekmėmis.

IŠNAŠOS

1. Psichologijoje ir kituose socialiniuose moksluose pagrindinė statistinė procedūra skirtingiems dispersijos šaltiniams atskirti vadinama dispersine analize (Analysis of Variance). Ši procedūra atskiria kintamųjų (ir jų sąveikų), kurie yra eksperimentinio plano dalis, poveikius nuo likusios dispersijos, vadinamos triukšmu arba „paklaidos dispersija“. Jei ši statistinė procedūra būtų taikoma klinikiniams tyrimams, analizė atskirtų ne tik gydymo poveikius, bet ir amžiaus bei Karnofsky balo poveikius. Dispersinė analizė sumažina paklaidos dispersiją, nes išskiria poveikius, priskirtinus identifikuojamiems kintamiesiems. Aptikti tikrąjį eksperimentinio gydymo poveikį yra daug lengviau, kai paklaidos dispersija yra maža.

2. Daugumoje vėžio klinikinių tyrimų pateikiamos kelios statistinės analizės. Pirmenybė buvo teikiama gydymo ir kontrolinės grupių išgyvenimo kreivių skirtumų analizei. Standartinis testas yra chi kvadrato variacija, apskaičiuojanti tikimybę, kad išgyvenusių asmenų proporcija tam tikrais laiko intervalais yra neproporcingai gydymo sąlygos naudai. Šio metodo priežastis yra ta, kad daugelis subjektų neišlieka iki klinikinio tyrimo pabaigos, o tyrėjai nori išsaugoti kuo daugiau savo duomenų. Deja, analizė ignoruoja galimybę, kad gydymas gali rodyti skirtingą poveikį vėlesniame tyrimo etape. Pavyzdžiui, glioblastomos tyrimuose, lyginančiuose spindulinę terapiją su spindulinės terapijos ir chemoterapijos kombinacija, standartinė analizė neatskleidė statistiškai reikšmingo skirtumo. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad chemoterapija padidina vidutinį dvejų metų išgyvenimo rodiklį 3–6 kartus, ši išvada yra klaidinanti. Bet koks testas, kuris nepatvirtina tokio didelio skirtumo, turi esminių trūkumų.

Antras klinikinių tyrimų analizės tipas, vadinamas Cox proporcingų rizikų analize (Cox Proportional Hazards Analysis), atskiria individualių kintamųjų (tokių kaip amžius) poveikius, statistiškai fiksuodamas visų kitų kintamųjų reikšmes. Šis metodas išskiria tai, kas priešingu atveju būtų statistinis triukšmas, kad eksperimentinio gydymo poveikį būtų lengviau pastebėti. Kiek man pavyko nustatyti, FDA nenaudoja Cox proporcingų rizikų analizės rezultatų. Tai gaila, nes išgyvenimo laiko analizė, kuri turi pirminę reikšmę FDA sprendimuose, leidžia pašaliniams veiksniams pakenkti moksliniam gydymo tikrojo poveikio vertinimui. Kodėl neišimti amžiaus, Karnofsky balo ir kitų kintamųjų iš lygties, kai svarstomas

klausimas yra tai, ar gydymas yra veiksmingas? Cox proporcingų rizikų modelis neidentifikuoja tokių kintamųjų sąveikų. Dispersinė analizė, aprašyta 1-oje išnašoje, tai daro.

Trečias statistinės analizės tipas, aptinkamas naujausiuose klinikiniuose tyrimuose, vadinamas daugialype regresija (Multiple Regression). Iš principo šis modelis atskiria ne tik amžiaus, Karnofsky balo, lyties ir kitų kintamųjų poveikius, bet ir jų tarpusavio sąveikas. Tačiau daugialypės regresijos analizė daro prielaidą, kad kiekvienas kintamasis turi normalųjų pasiskirstymą. Taip būna retai, o tai iš esmės pakerta daugialypės regresijos tikimybinių reikšmių, kaip rodiklio, kad gydymo poveikis nėra atsitiktinis, pagrįstumą. Dispersinė analizė priklauso nuo panašių prielaidų; tačiau kompiuterinės simuliacijos rodo, kad šių prielaidų pažeidimai paveikia šio modelio pagrįstumą tik retais atvejais. Dispersinė analizė remiasi centrine ribine teorema, kuri bet kokią pradinės populiacijos balų pasiskirstymą paverčia normaliu imties statistikų pasiskirstymu. Daugialypė regresija, kita vertus, nesinaudoja centrinės ribinės teoremos korekcine galia.

3. Egzistuoja esminis statistinis skirtumas tarp „efekto dydžio“ ir statistinio reikšmingumo lygio. Efekto dydis yra procentinė visų rezultatų dispersijos dalis, kuri priskirtina eksperimentiniam kintamajam. Kai subjektų skaičius didinamas, efekto dydis lieka pastovus, o reikiamą reikšmingumo lygį pasiekti tampa lengviau. Efekto dydis yra svarbiau.

4. Egzistuoja statistiniai metodai, žinomi kaip „dominavimo statistika“ (dominance statistics), kurie pateikia tiesioginę tikimybę, kad gydymas bus naudingas individualiam pacientui, įvertį. Pavyzdys yra vienos iš dažniausiai naudojamų neparametrinių statistikų – Mann-Whitney U – variacija. Kai U reikšmė padalijama iš gydymo ir kontrolinės grupių imčių dydžių sandaugos, rezultatas yra tiksli tikimybė, kad atsitiktinai parinktas gydymo grupės subjektas rezultatu viršys atsitiktinai parinktą kontrolinės grupės subjektą. Ši statistika būtų pranašesnė už šiuo metu FDA naudojamą, nes ji sprendžia pacientams svarbiausią klausimą – tikimybę, kad gydymas bus veiksmingas. Deja, kaip ir visos neparametrinės statistikos, šis metodas neišskiria dispersijos dėl kitų veiksnių ir neidentifikuoja dispersijos dėl eksperimentinio gydymo ir individualių skirtumų (tokių kaip amžius) sąveikų.

5. Keli neuroonkologijos centrai, įskaitant M.D. Anderson Houston mieste, pradėjo naudoti istorines kontroles, užuot skyrusios daug laiko ir išteklių III fazės tyrimams. Jie naudoja duomenų bazę, kuri suskirsto gliomos pacientus pagal amžių, naviko laipsnį ir kitus kintamuosius, sudarydama šešias pacientų klases. Šių skirtingų klasių išgyvenimo laikas skiriasi dešimt kartų. Norėdami patikrinti eksperimentinio gydymo rezultatus, tyrėjai palygina individualių pacientų, gavusių gydymą, rezultatus su atitinkamų kategorijų pacientais duomenų bazėje. Tokie palyginimai kartais prieštarauja III fazės klinikinių tyrimų rezultatams. Pavyzdžiui, bent viename didelio masto III fazės tyrime buvo parodyta, kad brachiterapija yra neveiksminga, ir daugelis tyrėjų teigė, kad II fazės tyrimuose paskelbta nauda atsirado dėl atrankos šališkumo. Tačiau kai gydymą gavę pacientai buvo suskirstyti į kategorijas ir palyginti su istorinėmis kontrolėmis, buvo parodyta, kad brachiterapija padidino išgyvenimo rodiklius kiekvienoje iš šešių pacientų kategorijų, o didžiausias pagerėjimas pasireiškė pacientams su blogiausia prognoze. (Videtic, G. M., et al. Use of the RTOG recursive partitioning analysis to validate the benefit of iodine-125 implants in the primary treatment of malignant gliomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1999;45[2]:687-692.)

6. Žr. 2 skyrių, 6.

7. Esteller, M., et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(19):1408-1409.

8. Yra situacijų, kuriose III fazės tyrimai yra naudingi ir informatyvūs. Jei liga turi veiksmingą gydymą, nauji gydymo būdai turėtų būti testuojami prieš jį III fazės tyrime. Tačiau net tokiomis aplinkybėmis svarbu pripažinti, kad testas būtų daug galingesnis, jei neapsiribotų randomizacija, o apimtų subjektų suskirstymą pagal individualius skirtumus, kurie, kaip žinoma, veikia klinikinį rezultatą.

Bastilijos diena vėžio pacientams

PACIENTAMS, KURIEMS POSTATYTOS mirtinos diagnozės, medicinos praktika ir vyriausybės politika turi būti peržiūrėtos. Mums reikia didesnio lankstumo tyrinėjant naujas gydymo galimybes, taip pat nedelsiant gauti prieigą prie perspektyvių gydymo būdų, kurie dar nėra praėję dabartinės FDA reguliavimo politikos patikrinimo. Turime užtikrinti, kad pacientai gautų optimalią priežiūrą klinikinių tyrimų metu ir kad klinicistai praneštų apie pacientų profilius bei klinikinius rezultatus visų tyrimų dalyvių atžvilgiu. Svarbiausia – mums reikia didesnio lankstumo ir vaizduotės kuriant naujus gydymo metodus, peržengiant „vienas dydis tinka visiems“ mentalitetą, kuris dominuoja medicininėje mąstysenoje.

Per pastaruosius trejus ar ketverius metus užmezgiau ryšius su daugybe smegenų navikų pacientų. Dauguma šių žmonių mirė nuo savo ligos. Dauguma negavo jokios pagalbos kuriant gydymo programą, išskyrus tai, kas buvo iš pradžių paskirta. Keliems pavyko įtikinti savo onkologą paskirti tamoksifeną, tačiau nė vienas iš jų neįtikino savo onkologo bendradarbiauti taikant kombinuotą gydymą, nors keli gydytojai sutiko, kad tai atrodė kaip gera idėja. Nors tiek Accutane, tiek talidomido veiksmingumą patvirtina patikimi II fazės tyrimų duomenys, dauguma onkologų nenorėjo jų įtraukti į savo gydymo protokolus.

Nedaugelis gydytojų vertina gydymo būdų, sukurtų už pagrindinės amerikiečių onkologijos ribų, naudą – tai apima melatoniną, grybų ekstraktus, tokius kaip PSK, ir polinesočiąsias riebalų rūgštis, tokias kaip gama-linoleno rūgštis. Iš dalies tai tiesiog nežinojimas, tačiau esminė problema yra ta, kad šie gydymo būdai nebuvo oficialiai sankcionuoti. Be tokio sankcionavimo nei klinikinė literatūra kitose šalyse, nei netoksiška šių gydymo būdų prigimtis nėra svarbios.

Būti onkologu nėra lengvas darbas. Bendravimas su mirštančiais, desperatiškais ir dažnai kenčiančiais žmonėmis yra nepaprastai reiklus. Užduotis tampa dar sunkesnė, kai pacientai turi nerealių lūkesčių dėl stebuklingų „vaistų“, kuriuos kartais propaguoja tie, kurie nepriklauso konvencinei medicinai. Nesunku suprasti onkologijos poreikį griežtiems

įrodymų standartams, kurie taptų užtvara prieš tokius teiginius. Tačiau sunku priimti neracionalų būdą, kuriuo ši užtvara buvo sukonstruota.

Klinikinių tyrimų logika yra iš esmės ydinga, ir ji kainavo tūkstančius gyvybių. Reikalaudami III fazės klinikinių tyrimų, mes ne tik prailginame laiką, kol veiksmingi gydymo būdai tampa prieinami, bet ir neleidžiame gydymo būdams su žinomu veiksmingumu pasiekti vartotojų. Daugelis vaistų niekada nepasieks III fazės tyrimų vien todėl, kad jiems trūksta pakankamo finansavimo, kad įveiktų FDA reguliavimo politiką. Tai galiojo Accutane, tamoksifenui ir daugumai kitų mano gydymo programos komponentų. Tačiau tai ypač kelia nerimą dėl gydymo būdų, kurie buvo plačiai įvertinti ir be abejonų priimti kitose šalyse.

Kova už mūsų gyvybes

Vėžio pacientai neturi su tuo taikstyti. Turime pavyzdį, kaip spręsti daugelį šių problemų: gėjų bendruomenė ir jos kova sukurti AIDS gydymą. Gėjų bendruomenė sukūrė savo žinių bazę apie gydymo alternatyvas, ir šios žinios buvo greitai ir plačiai paskleistos. Kai pasirodė nauji gydymo būdai, bendruomenė kovojo, kad jie būtų nedelsiant prieinami, aplenkdamą klinikinių tyrimų procesą, kuris būtų atidėjęs prieinamumą trejiems–penkeriems metams. AIDS vaistų kokteilis, atsakingas už daugelio tūkstančių žmonių gyvybių išgelbėjimą arba bent jau pratęsimą, niekada nebuvo patikrintas III fazės klinikiniais tyrimais. Vyriausybės pareigūnai tiesiog negalėjo atlaikyti politinio spaudimo. Jei FDA būtų pasiekusi savo tikslą pareikalauti įprastos vertinimo procedūros, pagalvokite, kokia būtų buvusi kaina. Vėžio pacientai vis dar moka tą kainą.

Tikėtina, kad internetas paskatins panašų aktyvizmą tarp vėžio pacientų, kurie iki šiol buvo stebėtinai nekritiškai vertinę vyriausybės priežiūrą kuriant naujus gydymo būdus. Vėžio bendruomenė yra tokia išsklaidyta, kad neatsirado jokio organizuojančio organo, kuris imtųsi ginti jos interesus. Be to, lobistinių pastangų nerėmė pagrindinės nevyriausybinės vėžio organizacijos, tokios kaip Amerikos vėžio draugija, kurios dažnai veikia kaip konvencinės medicinos politikos palaikymo grupės.

Sunku numatyti, kada susitelks pakankamai politinio spaudimo, kad būtų pakeista dabartinė medicinos reguliavimo politika. Tuo tarpu vėžio pacientai nebeprivalo priimti savo onkologų sprendimų dėl gydymo.

Komunikacijos technologijos daro žinias prieinamesnes, ir vėžio pacientai gali šias žinias panaudoti abejodami savo onkologų sprendimais. Kadangi pacientai reikalauja sužinoti, kodėl kitos gydymo galimybės nėra priimtinos, onkologams reikės tapti labiau informuotiems—ir lankstesniems—dėl galimybių, kurios nepatenka į medicinos gildijos oficialiai rekomenduojamus gydymo būdus.

Geresnės galimybės vėžio pacientams

Šios knygos pradžioje pažymėjau, kad medicina nėra tikslusis mokslas, o tikimybinis procesas, kuriame praktiškai kiekvieno vėžio gydymo rezultatas yra neapibrėžtas. Gydymo būdai, kurie padeda mažumai pacientų, neduoda jokios naudos – ir paprastai sukelia didelių sunkumų – daugumai. Šis faktas yra esminis šios knygos leitmotyvas. Net jei geriausias turimas gydymas turėtų 50 procentų tikimybę padėti konkrečiam pacientui, mums vis tiek reikėtų lankstesnių procedūrų naujų gydymo būdų sertifikavimui. Užuovertinę atskirus gydymo būdus pavieniui, turėtume svarstyti gydymo kokteilius—ypač kai vaistai yra santykinai netoksiški—kaip pirmąją galimybę.

Panagrinėkime pavyzdį iš mano paties patirties, kurį aprašiau ankstesniame skyriuje. Po to, kai man buvo diagnozuota glioblastoma, mano neuroonkologas pasakė, kad būsiu miręs per aštuoniolika mėnesių, jei man pasiseks. Tačiau kai pranešiau jam, kad noriu vartoti tamoksifeną kartu su chemoterapija, kurią jis buvo paskyręs, jis susirūpino dėl galimo pavojaus. Neturėjau jokio pagrindo rizikai įvertinti, išskyrus trumpą pokalbį telefonu su slaugytoja, dalyvaujančia II fazės klinikiniame tyrime, kuriame tamoksifenas buvo derinamas su BCNU. Ji pranešė man, kad tamoksifenas nesukėlė papildomo toksiškumo, išskyrus padidėjusią kraujo krešulių riziką, ir kad ši kombinacija, atrodo, padidino glioblastomos pacientų išgyvenamumą. Ši informacija buvo patvirtinta po poros metų, kai klinikinio tyrimo rezultatai buvo paskelbti nacionaliniame vėžio susitikime.¹ Medianinis išgyvenamumas glioblastomos pacientams, gaunantiems BCNU ir tamoksifeną, buvo šešiasdešimt šešios savaitės – šiek tiek, bet ne itin daug geriau nei istoriškai skelbiamas medianinis išgyvenamumas vien BCNU atveju (penkiasdešimt–šešiasdešimt savaitių).

Tačiau kur kas svarbesni buvo išgyvenamumas po dvejų metų (45 procentai) ir po trejų metų (24 procentai). Paprasčiausiai pridėjus tamoksifeną prie standartinio glioblastomos gydymo, buvo pasiektas dramatiškas pacientų rezultatų pagerėjimas. Kadangi tyrime dalyvavo tik dvidešimt trys pacientai, nežinome, kiek patikimi buvo rezultatai. Tačiau, turint omenyje, kad nemaža dalis glioblastomos pacientų gauna vien BCNU ir kad tamoksifenas prideda nedaug toksiškumo prie gydymo, kodėl pacientai neturėtų pridėti tamoksifeno prie įprasto gydymo režimo? Vis dėlto jie nėra informuojami apie šią galimybę, o kai patys ją atranda, yra atgrasomi nuo jos siekimo.

Pripažinus tikimybinį vėžio gydymo pobūdį, tampa akivaizdu, kad racionaliausia gydymo strategija yra derinti kuo daugiau gydymo modalumų, atsižvelgiant į prieinamumą ir toksiškumą. Ankstesniuose skyriuose aptariau konvencinius vaistus, tokius kaip tamoksifenas, Accutane ir talidomidas, taip pat esmines riebalų rūgštis ir grybų ekstraktus. Tolesniuose skyriuose daugelis šių, taip pat kiti potencialiai veiksmingi gydymo būdai, bus aprašyti išsamiau. Kai kuriuos iš šių vaistų galima derinti su mažu toksiškumu arba visai be jo.

Manau, kad veiksmingą gydymo būdų kombinaciją galima sukurti jau dabar, o ne laukti, kol medicinos establišmentas sankcionuos kokteilinį gydymą. Dauguma onkologų nesvarsto galimybes, kad daugiakryptis gydymo metodas gali būti pranašesnis už konvencinį – vieno patvirtinto vaisto vienu metu – metodą. Tai atspindi vaizduotės stoką, kurią galima suprasti tik profesinio indoktrinacijos kontekste. Tai taip pat ignoruoja faktą, kad konvencinis metodas buvo apgailėtina nesėkmė.

Informuoti, protingi pacientai, kuriems postatyta mirtina diagnozė, nebus varžomi medicininių konvencijų—net jei tai reiškia, kad jie turi būti agresyvūs bendraudami su savo onkologais, kad ir kaip tai būtų sunku. Paprastas faktas yra tas, kad šie pacientai mirs, jei jų gydymas apsiribos onkologų rekomendacijomis. Gydytojai kontroliuoja gydymo prieinamumą, bet tik iki tam tikros ribos. Daugelis potencialiai veiksmingų gydymo būdų nereikalauja receptų, o tuos, kuriems reikia, dažnai galima gauti internetu. Be to, pacientai gali ieškoti tų nedaugelio onkologų, kurie yra pakankamai lankstūs, kad matytų toliau nei jų ištikimybė klaidingai suprastai Hipokrato priesaikai.

Kritiškas skaitytojas pastebės, kad tai, ką propaguoju, pavojingai priartėja prie alternatyviosios medicinos. Per pastaruosius penkerius metus

tapau palankesnis alternatyviajai medicinai, arba bent jau tai daliai, kuri geriau apibūdinama kaip „komplementarioji medicina“. Jos praktikai deda nemažai pastangų identifikuoti natūraliai randamas, santykinai netoksiškas medžiagas, turinčias patikimą pagrindą suteikti gydomąją naudą. Jie greitai išvelgė vertę derinti vaistus, kurie individualiai turi tik nedidelį poveikį, bet kartu vartojami duoda didelį efektą. Nors konvencinė medicina ignoruoja alternatyvius gydymo būdus, daugelis jų parodė nemažą veiksmingumą, ir tėra laiko klausimas, kada jie bus priimti kaip standartinė medicinos praktika.

Nepaisant FDA ir medicinos bendruomenės keliamų kliūčių, yra pagrindo optimizmui. Mokslo pažanga netrukus pavers dabartinius standartinius vėžio gydymo būdus praeities reliktais, panašiai kaip frontalinės lobotomijos, naudotos šizofrenijai gydyti. Biologinė revoliucija kuria dramatiškus laimėjimus vis spartėjančiu tempu. Tikiuosi, kad šie pokyčiai ateis greičiau, o ne vėliau, ir kad reguliavimo institucijos palengvins, o ne trukdys, jų ankstyvą prieinamumą. Tūkstančiai gyvybių kabo ant plauko.

IŠNAŠOS

1. Žr. 8 skyrių, 8 išnašą.

Ko jūsų onkologas jums nepasakys

TREČIA DALIS

ONKOLOGINIAI PACIENTAI APRIBOJA save galimybes, jei apsiriboja tik tais gydymo būdais, kuriuos rekomenduoja jų onkologai. Jei pacientai imasi aktyvaus požiūrio, jie gali padaryti daug, kad padidintų savo išgyvenimo tikimybę.

Tolesniuose skyriuose aptariami įvairūs vėžio gydymo būdai, iš kurių kai kurie yra prieštaringai vertinami. Pacientai skatinami naudoti šią informaciją kaip atspirties tašką savo pačių tyrimams ir informuoti savo gydytojus prieš pradedant bet kokią naują gydymą.

Alternatyvioji medicina

DVYLIKTAJIS SKYRIUS

KAI PRADĖJAU tyrinėti savo smegenų naviko gydymo galimybes, turėjau konvencinės medicinos būdingą šališkumą alternatyviosios medicinos atžvilgiu. Kaip psichologas žinojau, kad žmonės gali būti lengvatikiai net geriausiu atveju, o juo labiau kai gresia jų sveikatai. Be to, kaip žmogus, gyvenęs pietų Kalifornijoje aštuntajame dešimtmetyje, buvau matęs daugybę šarlatanų, propaguojančių alternatyvius gyvenimo būdus, paremtus įvairiomis Vandens amžiaus dvasingumo atmainomis, kurias laikiau priešiškomis mokslui. Iš tiesų mano paties psichologijos sritis turėjo daugiau nei pakankamai teorinio absurdo, kurio dalis išsirutuliojo į visavertes disciplinas, nors paremtas tik menkaverčiais įrodymais. (Froido psichoanalitinė teorija yra puikus pavyzdys. Ironiška, kad konvencinė medicina Froido teoriją vertina labai rimtai; ji nuolat dėstoma daugelyje medicinos mokyklų.) Mano požiūriu, alternatyvioji medicina užėmė panašią nišą konvencinėje medicinoje.

Mano neigiamas požiūris nebuvo pagrįstas rimtu alternatyvių gydymo metodų tyrimu; veikiau jis atspindėjo paplitusią pašaipą „šarlataniškiems vaistams“, kurie esą buvo diskredituoti. Taip pat žinojau, kad kai kurios alternatyviosios medicinos atmainos (tokios kaip homeopatija ir antroposofija) kilo iš idėjų, kurias tiksliausiai apibūdintų terminas „pusiau okultinės“. Tačiau pacientai, sergantys nepagydoma vėžio forma, negali leisti sau neišnagrinėti nė vienos galimybės. Todėl nusprendžiau pakankamai susipažinti su alternatyviaja medicina, kad galėčiau nustatyti, ar ji siūlo ką nors perspektyvesnio nei konvencinė medicina.

Nusipirkau knygą pavadinimu *Alternative Medicine Definitive Guide to Cancer*, kurią parašė Diamond, Cowden ir Goldberg.¹ Joje aprašomas vėžio gydymo planų rinkinys ir individualios sėkmės istorijos iš dvidešimt trijų alternatyviosios medicinos praktikų. Dauguma jų yra medicinos daktarai, įgiję papildomą kvalifikaciją kurioje nors alternatyviosios medicinos srityje arba pritaikę savo klinikinę praktiką nekonvencinių gydymo metodų taikymui. Likusieji autoriai yra kvalifikuoti naturopatai ir chiropraktikai.

Knygoje aprašomi mitybos ir augaliniai maisto papildai, imuninės sistemos stiprinimo metodai ir cheminiai junginiai, kurių vengia pagrindinė medicinos srovė. Ji taip pat apima išsamią diskusiją apie vėžio gydymo politiką ir kodėl pacientai turėtų nepasitikėti teiginiu, kad alternatyvioji medicina neturi jokios vertės. Apskritai knyga pateikia platų įvadą į alternatyvius gydymo metodus ir filosofijas, parodydama šios amorfiškas medicinos kategorijos nevienodumą.

Nors atskiri alternatyviosios medicinos praktikai skiriasi savo konkrečiomis rekomendacijomis, juos vienija filosofija, kad kiekvienas individas turi unikalų medicininį profilį, į kurį reikia atsižvelgti individualiai. Taigi, kai dviem pacientams nustatoma ta pati diagnozė, jų gydymas gali skirtis. Holistinis požiūris apsunkina supratimą, kodėl konkreti gydymo priemonių kombinacija gali būti veiksminga. Toks mokslinio tyrimo trūkumas, atrodo, nekelia problemų alternatyviosios medicinos šalininkams, nes jie mano, kad medicina turėtų būti menas, o ne mokslas. Jų nuomone, geras gydytojas yra tas, kuris gali ištirti pacientą ir parinkti veiksmingą gydymą tam konkrečiam asmeniui. Todėl neturėtų stebinti, kad šį požiūrį pagrindžiantys įrodymai kyla ne iš statistinės analizės, o iš sėkmės istorijų rinkinio.²

Kuo daugiau sužinojau apie alternatyviąją mediciną, tuo kritiškiau vertinau praktikų nesugebėjimą dokumentuoti savo gydymo metodų veiksmingumo.³ Anekdotiniai įrodymai turi mažai vertės nustatant, ar gydymo metodą verta vertinti rimtai, nors jie gali tapti tolesnio tyrimo pagrindu. Tuo pat metu vis labiau domėjausi idėja, kad kombinuoti gydymo metodai, ypač stiprinantys imuninę sistemą, gali būti pranašesni už atskirus konvencinės medicinos siūlomus gydymo būdus. Taip pat pastebėjau, kad daugelis maisto papildų, kuriuos vartočiau remdamasis savo paties nepriklausomu tyrimu, buvo naudojami holistiniuose gydymo paketuose. Kadangi konvencinė medicina juos ignoravo nepaisant įtikinamų įrodymų, nenorėjau atmesti kitų alternatyvių gydymo metodų be tolesnio tyrimo.

Kas yra alternatyvioji medicina?

Apklausa rodo, kad nuo 40 iki 70 procentų vėžiu sergančių pacientų naudoja kokią nors alternatyviosios medicinos formą. Iš jų mažiau nei pusė apie tai informuoja savo onkologus. Nepaisant jos paplitimo, dauguma

amerikiečių onkologų alternatyviąją mediciną smerkia, nors vis daugiau jų taiko „neklausk, nesakyk“ politiką su savo pacientais.

Alternatyvūs gydymo metodai apima platų terapijų, maisto papildų ir gyvenimo būdo pokyčių spektrą. Pavyzdžiui, manoma, kad tam tikros dietos pašalina įvairias toksines medžiagas, skatinančias kancerogenezę. Kiti detoksikacijos metodai apima klizmas, sidabrinių dantų plombų pašalinimą, fluorintu ir chloruotu vandeniu atsisakymą ir chelaciją (procedūra, kurios metu sunkieji metalai, toksinai ir medžiagų apykaitos atliekos esą pašalinamos iš kūno audinių, surišant jas su chemine medžiaga, vadinama EDTA).

Dažniausi alternatyvūs gydymo metodai apima mineralus, vitaminus ir žoleles, dažnai didelėmis dozėmis. Šalininkai tiki, kad tokie maisto papildai stiprina imuninę sistemą ir kai kuriais atvejais turi tiesioginį priešvėžinį poveikį. Taip pat paplitusios meditacija ir vizualizacija, nes manoma, kad jos mažina žalingą streso poveikį.⁴

Sunkiai sergantys pacientai alternatyviąją mediciną naudoja vienu iš trijų būdų. Daugelis vartoja vitaminus, keičia mitybą ir daro kitus gyvenimo būdo pakeitimus, papildydami konvencinį gydymą. Kai kurie tiria alternatyvius gydymo metodus po to, kai standartinis gydymas nepadėjo. Dar kiti naudoja alternatyvias terapijas vietoj konvencinės medicinos, nes tiki, kad standartinis gydymas daro daugiau žalos nei naudos.

Plačiai paplitusį alternatyviosios medicinos naudojimą konvencinės medicinos praktikai arba ignoravo, arba aktyviai jam priešinosi. Net kai rekomenduoti gydymo metodai nepadėjo ir alternatyvioji medicina yra vienintelė galimybė, daugelis onkologų atgraso nuo jos naudojimo, teigdami, kad ji kuria klaidingą viltį ir gali išseikvoti finansinius išteklius. Tačiau onkologai kur kas ryžtingiau priešinasi, kai pacientai siekia visiškai pakeisti konvencinę mediciną.

Chemoterapijos kontroversija

Jei pacientas nusprendžia atsisakyti konvencinio gydymo, nėra neprotinga ieškoti kitų gydymo būdų — net neįrodytų — kurie galėtų suteikti naudos nesukeliant sunkaus šalutinio poveikio. Vienas mano kolega iš Kalifornijos universiteto priėmė tokį sprendimą. Jam buvo diagnozuotas metastazinis prostatos vėžys būnant keturiasdešimt devynerių, ir jis perėjo prie

makrobiotinės dietos. Praėjo keturiolika metų, ir tik dabar jis pradėjo vartoti androgenus slopinančius vaistus savo ligai kontroliuoti.

Standartinio vėžio gydymo apibūdinimas kaip „pjaustyti, deginti ir nuodyti“ nėra nepagrįstas, ir daugelis pacientų patiria didelę kančią su menka nauda. Be abejo, konvencinis gydymas sutrumpino kai kurių žmonių gyvenimą, tačiau tokia rizika yra neišvengiama, kai pasirenkame vienus iš pačių sunkiausių gydymo metodų, kuriuos medicina yra sukūrusi. Ar racionalu priimti šią riziką, priklauso nuo gydymo sėkmės rodiklio, palyginto su tikėtina gyvenimo kokybe ir trukme be gydymo.⁵ Nors chemoterapijos nauda skiriasi priklausomai nuo vėžio tipo, vienas tyrimas parodė, kad tik 7 procentai visų žmogaus vėžio atvejų pasiekia pastebimą išgyvenamumo pailgėjimą.⁶ Be to, kai kuriais atvejais tradiciniai vėžio gydymo metodai duoda neigiamą rezultatą. *British Journal of Cancer* paskelbė tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai po storosios žarnos vėžio operacijos. Viena grupė buvo gydoma chemoterapija, kita gavo placebo. Pirmuosius penkerius metus abiejų grupių išgyvenamumas buvo panašus, nors chemoterapijos grupė patyrė daugiau šalutinių poveikių ir žemesnę gyvenimo kokybę. Po penkerių metų ribos chemoterapijos grupėje staigiai padaugėjo mirčių, o negydytos grupės mirčių skaičius nepadidėjo. Placebo grupės ilgalaikis išgyvenamumas buvo beveik dvigubai didesnis nei chemoterapijos grupės (68 procentai prieš 38 procentus).⁷

Perskaičius šį tyrimą, ypatingai stengiausi nustatyti, kaip mano paties prognozę paveikė spindulinė terapija ir chemoterapija. Radau labai mažai informacijos. (Tai, ką radau, rodė žymiai padidėjusią leukemijos ir antrinių smegenų navikų riziką.) Duomenų stygius yra suprantamas glioblastoma sergančių pacientų atveju, nes nedaugelis jų išgyvena pakankamai ilgai, kad gydymo šalutinis poveikis taptų akivaizdus. Tai kur kas mažiau suprantama krūties vėžio, prostatos vėžio ir kitų vėžio formų, turinčių daug ilgalaikių išgyvenusiųjų, atveju; vis dėlto informacijos beveik neįmanoma rasti.

Atsižvelgiant į didelę riziką ir minimalią naudą, nenuostabu, kad alternatyviosios medicinos praktikai kritikuoja pagrindinius vėžio gydymo metodus. Mažai onkologų ginčytų faktą, kad tradiciniai gydymo metodai pareikalauja didelės kainos su neaiškia nauda; vis dėlto dauguma mano, kad didelė dalis alternatyviosios medicinos kelia grėsmę paciento gerovei. Be to, alternatyvūs gydymo metodai dažnai lydi didelis triukšmas, tačiau jiems trūksta mokslinių įrodymų sėkmės teiginiams pagrįsti. Dėl to pacientai kartais nutolsta nuo konvencinės medicinos, kuri, onkologų nuomone,

suteikia geriausias sėkmingo gydymo galimybes. Ši pagunda yra konvencinės medicinos antipatiškumo alternatyviajai medicinai esmė. Onkologai priešinasi ne konkretiems gydymo metodams — jie patys arba išnyks, arba išliks priklausomai nuo savo sėkmės rodiklio. Problema ta, kad alternatyvioji medicina yra įterpta į nemokslinės analizės rėmus, kur įrodymai geriausiu atveju yra anekdotiniai, o šalininkai veikia už mokslinio medicinos kanono ribų, dažnai tokiu būdu, kuris atrodo finansiškai savanaudiškas.

Tarp gydytojų auga nuomonė, kad FDA turėtų aktyviai reguliuoti alternatyvius maisto papildus, taikydama tuos pačius standartus, kurių reikalaujama konvenciniams vaistams. Tačiau įvairūs politikai, daugiausia Senate, yra palankūs alternatyviajai medicinai ir priešinosi FDA kontrolės išplėtimui. Jie taip pat įpareigojo Nacionalinį vėžio institutą (NCI) aktyviau domėtis alternatyviaja medicina. Dėl to NCI dabar turi atskirą padalinį alternatyvių gydymo metodų tyrimams finansuoti ir jau finansavo įstaigas keliuose pagrindiniuose vėžio centruose, įskaitant M.D. Anderson Houston mieste ir Sloan-Kettering New York mieste. Tarp tiriamų gydymo metodų yra žalioji arbata, amalas, ženšenis, oleandras, melatoninas, Flor-Essence (echinacinė arbata), 714X, kiniškosios žolelės, ryklių kremzlė ir dietiniai režimai kasos vėžiui gydyti.

Kai kurie onkologai, įskaitant NCI pareigūnus, griežtai priešinosi alternatyviosios medicinos padalinio įkūrimui. Jie tai laikė vyriausybės pritarimu nemokslinėms praktikoms ir bijojo, kad tai atitrauks lėšas nuo konvencinių tyrimų. Šis požiūris ignoruoja faktą, kad daugelis konvencinių gydymo metodų buvo sukurti iš liaudies medicinos. (Net Taxol, plačiai naudojamas chemoterapinis preparatas, buvo gautas iš medžio žievės, augančio Ramiojo vandenyno pakrantės miškuose.) Kaip ir praeityje, folkloras gali tapti perspektyvių naujų gydymo metodų pagrindu. Nėra jokios priežasties juos atmesti be tolesnio tyrimo, tačiau būtent taip amerikiečių medicina paprastai elgėsi.

Daugelis Europos ir Azijos šalių buvo palankesnės liaudies vaistams; iš tiesų jų gydytojai dažnai skiria nefarmaceutinius maisto papildus kaip pirmos eilės gydymą (pavyzdžiui, jonažolę lengvos depresijos atvejais arba gliukozaminą artritui gydyti). Net mūsų šiaurinis kaimynas Kanada yra tolerantiškesnė alternatyviajai medicinai. 1998 metais *Canadian Medical Association Journal* apžvelgė šešias alternatyvias terapijas. Nors jie nepateikė jokių rekomendacijų, recenzentai pastebėjo, kad keli gydymo

metodai parodė priešvėžinį aktyvumą laboratorijoje ir todėl verti tolesnio tyrimo.

Alternatyvių gydymo metodų perspektyvos

Konfliktas tarp konvencinės ir alternatyviosios medicinos apsunkina pacientų galimybę įvertinti ne pagrindinės srovės gydymo metodus. Pagrindinė problema yra įvairių informacijos šaltinių patikimumo vertinimas. Pavyzdžiui, kai konvencinės medicinos atstovai kritikuoja alternatyvius gydymo metodus, alternatyviosios medicinos praktikai dažnai kaltina etikos pažeidimais. Įrodymai, kurie esą diskredituoja jų teorijas, atmetami dėl įvairių priežasčių — nuo klinikinių tyrimų vykdytojų nekompetencijos iki tyčinio protokolų sabotazo siekiant užtikrinti, kad gydymo poveikis nebūtų aptiktas. Bene stipriausias kontrargumentas buvo tai, kad atskirų gydymo komponentų tyrimai yra negaliojantys, nes naudinga sąveika pasireiškia tik komponentus derinant.

Pacientai, vertinantys alternatyvius gydymo metodus, turi apsvarstyti abi puses. Toliau pateikiami pavyzdžiai iliustruoja keletą konflikto aspektų. Alternatyviosios medicinos pozicija daugiausia paimta iš *Alternative Medicine Definitive Guide to Cancer*. Kritika daugiausia kilusi iš Quackwatch — interneto svetainės, pateikiančios konvencinės medicinos požiūrį į daugelį alternatyvių gydymo metodų.⁸ Skaitant šiuos šaltinius greta vienas kito, kontrastas yra ryškus.

LAETRILE

Aštuntajame ir devintojo dešimtmečio pradžioje laetrile (taip pat žinomas kaip amigdalinas arba vitaminas B₁₇) įgijo didelį žinomumą kaip priešvėžinis preparatas. Šiandien jis plačiai laikomas diskredituotu. Pasak Quackwatch, laetrile yra ne tik neveiksmingas, bet ir pavojingas: pranešta, kad kai kuriems pacientams jis sukėlė mirtinę apsinuodijimą cianidu.

Įrodymai, kad laetrile neturi poveikio vėžiui, kilo iš NCI remiamų klinikinių tyrimų, kuriuos atliko Mayo klinika ir trys kiti vėžio centrai. Tyrimuose dalyvavę pacientai sirgo pažengusiu vėžiu, kuriam nebuvo žinomo įrodyto gydymo. Jiems tris savaites buvo skiriamas intraveninė laetrile, po to pereita prie geriamojo laetrile. Pasak Quackwatch, iš 178 pacientų nė vienas nebuvo išgydytas ar stabilizuotas, ir nė vienam

nesumažėjo su vėžiu susiję simptomai. Keli pacientai patyrė cianido toksiškumo simptomus, o jų kraujo lygiai priartėjo prie mirtinos ribos.

Nepaisant šių įrodymų, devynios iš dvidešimt trijų gydymo schemų, aprašytų knygoje *Alternative Medicine Definitive Guide to Cancer*, ir toliau apima laetrile. Šie praktikai ginčija Mayo klinikos tyrimo pagrįstumą, teigdami, kad buvo naudota santykinai neaktyvi laetrile forma ir kad pacientai buvo tokie nusilpę, jog jokia terapija nebūtų turėjusi ilgalaikio poveikio. Jie taip pat tvirtina, kad 70 procentų pacientų buvo stabilizuoti intraveninės laetrile metu; tik kai intraveninis gydymas buvo pakeistas geriamuoju laetrile, pacientų sveikata pablogėjo. Jie toliau teigia, kad gyvūnų tyrimus, patvirtinančius laetrile veiksmingumą, aštuntajame dešimtmetyje atliko dr. Kanematsu Sugiura Sloan-Kettering ligoninėje, tačiau įrodymus nusiėpė vėžio centro vadovybė. Dr. Ralph Moss, dabar alternatyviosios medicinos literatūros autorius, buvo atleistas, nes atskleidė, kad vadovybė nusiėpė teigiamus rezultatus. Manomas šio nusiėpimo motyvas buvo laetrile nepatentuojamumas: teigiami rezultatai kėlė grėsmę farmacijos pramonės pelnams, iš kurių Sloan-Kettering gauna nemažai lėšų.⁹

Visi šie kaltinimai buvo užginčyti, o alternatyvioji medicina nepateikė jokių vertingų laetrile klinikinio veiksmingumo įrodymų. Šis kritinio vertinimo trūkumas puikiai pagrindžia pagrindinės medicinos srovės alternatyviosios medicinos kaip šarlatanystės atmetimą.

HIDRAZINO SULFATAS

Aštuntojo dešimtmečio pradžioje hidrazino sulfatas sulaukė nemažo susidomėjimo kaip svarbus gydymo proveržis. Sukurtas dr. Joseph Gold kacheksijai gydyti (svorio kritimas ir apetito netekimas, dažnai susiję su vėžiu), jis greitai buvo vertinamas kaip potencialus paties vėžio gydymo būdas.

Hidrazino sulfatas trukdo procesui, kurio metu pieno rūgštis (sukurama vėžinių ląstelių) vėl paverčiama gliukoze. Pagal dr. Gold teoriją, šis konversijos procesas reikalauja daug energijos, ir ši energija paimama iš normalaus organizmo medžiagų apykaitos proceso, sukeldama svorio kritimą. Dr. Gold tikėjo, kad dauguma vėžiu sergančių pacientų miršta ne nuo vėžio, o nuo bendro nusilpimo, susijusio su kacheksija. Taigi, slopindamas pieno rūgšties konversiją atgal į gliukozę, hidrazino sulfatas

turėtų pagerinti bendrą sveikatos būklę ir galutinį klinikinį vėžiu sergančių pacientų rezultatą.

Nesutariama dėl to, kad kacheksija yra svarbiausia daugelio mirčių nuo vėžio priežastis. Tačiau diskutuotina, ar hidrazino sulfatas yra veiksmingas kacheksijos gydymo būdas ir ar jis turi reikšmingos naudos vėžiu sergantiems pacientams. Keli gyvūnų tyrimai patvirtino hidrazino sulfato veiksmingumą, o klinikiniai tyrimai Rusijoje pranešė, kad 33 procentai vėžiu sergančių pacientų parodė išmatuojamus pagerėjimus su minimaliu toksiškumu.^{10,11} Tačiau kai Sloan-Kettering atliko klinikinį tyrimą, jis nepatvirtino Rusijoje paskelbtų teigiamų rezultatų. Dr. Gold laikė šį klinikinį tyrimą tyčiniu bandymu sabotuoti vaistą: buvo naudojamos kur kas didesnės dozės nei jis rekomendavo, o tai, jo teigimu, sumažino vaisto veiksmingumą ir sukėlė nemažą toksiškumą.¹²

Vėlesni klinikiniai tyrimai, kuriuos devintajame dešimtmetyje atliko dr. Rowan Chlebowski UCLA, buvo sėkmingesni.¹³ Tai sukėlė atnaujintą susidomėjimą hidrazino sulfatu, po kurio buvo atlikti trys nauji randomizuoti, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai. Nė vienas jų neparodė klinikinio veiksmingumo.^{14,15,16} Be to, vienas iš tyrimų parodė, kad vaistas gali turėti neigiamą poveikį, pagreitindamas vėžio progresavimą ir sumažindamas gyvenimo kokybę. Ir vėl dr. Gold teigė, kad tyrimai yra negaliojantys, nes protokoluose buvo įvairių medžiagų, trukdžiusių vaisto poveikiui.

Pasak *Alternative Medicine Definitive Guide to Cancer*, nukrypimai nuo rekomenduojamo protokolo buvo tyčinių pastangų užkirsti kelią konkurencijai su farmacijos pramone dalis. Pasak Quackwatch, Nacionalinis vėžio institutas iš naujo išanalizavo klinikinio tyrimo rezultatus, kad įvertintų tariamų trikdančių kintamųjų vaidmenį, ir nerado jokių įrodymų, kad jie paveikė tyrimo rezultatą.

ISCADOR

Vienas iš plačiausiai Europoje naudojamų maisto papildų yra Iscador — Europos amalo ekstraktas (kitokios rūšies nei amerikietiškas amalas). Pasak *Canadian Medical Association Journal* apžvalgos,¹⁷ daugiau nei 80 000 pacientų Šveicarijoje ir Vokietijoje buvo gydyti Iscador, dažnai kartu su dietinėmis, meninėmis ir judėjimo terapijomis, kilusių iš antroposofijos disciplinos, kurią 1920 metais Austrijoje pristatė Rudolf Steiner. Pasak

antroposofinės medicinos modelio, žmogų sudaro keturi energijos matmenys, kurie veikia ir valdo visus gyvenimo aspektus: fizinis kūnas; gyvybinės energijos laukas, supantis kūną; jausmų ir emocijų sritis; ir ego — savimonės ir sąmoningumo centras. Sveiki asmenys pasižymi šių keturių matmenų darna; todėl vėžys, kaip ir visos ligos, turėtų būti laikomas viso žmogaus, o ne ląstelių liga.¹⁸

Antroposofija laiko Iscador skatinančiu šias aukštesnes organizacines jėgas, tačiau Quackwatch atmeta Iscador vertę, pažymėdamas, kad Rudolf Steiner propagavo okultinį tikėjimą. Vis dėlto nėra jokios priežasties, kodėl taip plačiai medicininiam kontekste naudojamas vaistas negalėtų būti atskirtas nuo savo istorinės kilmės. Šiuolaikinė medicinos praktika apima daug elementų, turėjusių abejotiną pradžią, tačiau tai neturi reikšmės jų naudingumui.

Priešingai nežeminamai Quackwatch nuomonei, yra nemažai įrodymų iš graužikų eksperimentų, kad Iscador yra naudingas, įskaitant daugiau nei 90 procentų plaučių metastazių iš melanomos navikų slopinimą ir visišką kancerogenais sukeltų sarkomų inhibiciją net esant labai mažoms dozėms.^{19,20} Labiausiai tikėtinas šių poveikių paaiškinimas yra tas, kad pagrindinės Iscador sudedamosios dalys — iskumenas ir viskotoksinas — yra lektinai, kurie slopina baltymų sintezę ir stimuliuoja įvairius citokinus, didinančius leukocitų skaičių (baltuosius kraujo kūnelius, būtinus imuninei funkcijai). Iscador taip pat turi polisacharidų, panašių į tuos, kurie randami įvairiuose grybų ekstraktuose (aptariama [13 skyriuje](#)), kurie gali prisidėti prie jo poveikio įvairiems gyvūnams.²¹ Toks poveikis taip pat buvo užfiksuotas žmonių klinikiniuose tyrimuose, įskaitant vieną, kuriame dalyvavo gliomos pacientai:²² pacientų, gavusių Iscador kartu su spinduliu terapija, medianinis išgyvenamumas buvo dvidešimt mėnesių, palyginti su dešimčia mėnesių pacientams, gavusiems tik spindulinę terapiją.²³

Laboratoriniai tyrimai apie gydomąjį Iscador poveikį per pastaruosius penkerius metus paspartėjo, ir nemažai pranešimų buvo pristatyta 1999 metų Amerikos vėžio tyrimų asociacijos susitikime. Daugybė gyvūnų tyrimų kartu su anekdotiniais įrodymais rodo, kad Iscador yra potencialus pagalbinis vėžio gydymo būdas ir kandidatas tolesniam tyrimui. Be to, remiantis ilga jo naudojimo istorija, atrodo, kad rizika yra nedidelė, nes vienintelis nustatytas šalutinis poveikis yra lengva uždegiminė reakcija injekcijos vietoje.

Bet koks preparatas, turintis nusistovėjusį saugumo profilį ir tvirtus įrodymus apie imuninės sistemos stiprinimą, turėtų būti vertinamas rimtai. Tačiau dėl savo istorinės kilmės amerikiečių onkologija skyrė mažai dėmesio įrodymams, patvirtinantiems Iscador klinikinę naudą. Tai puikus pavyzdys, kaip konvencinė medicina atmeta alternatyvius preparatus ne mokslinių įrodymų pagrindu, o dėl jų sąsajos su „nepriimtinais“ medicinos metodais.

UKRAIN

Jei Iscador naudojamas kaip papildomas gydymas prie standartinio vėžio gydymo, kai kurie alternatyvūs preparatai yra skirti pakeisti konvencinės chemoterapijos formas. Perspektyviausias iš jų yra Ukrain, kuris, kaip rodo pavadinimas, buvo sukurtas buvusioje Sovietų Sąjungoje. Ten jis laikomas ne alternatyviaja medicina, o chemoterapijos forma. Jis turi mažiau šalutinių poveikių nei konvencinė chemoterapija ir, kaip pranešama, stiprina, o ne žaloja imuninę sistemą.²⁴

Ukrain ypač įdomus tuo, kad viena iš dviejų jo sudedamųjų dalių yra thiotepa — labai toksiškas chemoterapinis preparatas, naudojamas kaulų čiulpų transplantacijose, kur jo toksiškumas leidžia veiksmingai naikinti esamas kaulų čiulpų ląsteles prieš transplantaciją. Antroji Ukrain sudedamoji dalis — paplitęs augalas, vadinamas didžiuoju čistotelu — neutralizuoja thiotepa toksiškumą normalioms ląstelėms.

Manoma, kad Ukrain didina deguonies suvartojimą tiek normaliose, tiek vėžinėse ląstelėse. Po hiperoksidavimo normalių ląstelių metabolizmas grįžta į normą, o vėžinių ląstelių metabolizmas visiškai sustoja, ir jos žūva. Taip pat manoma, kad Ukrain didina T pagalbininkų ląstelių skaičių, taip stiprindamas imuninę sistemą. In vitro tyrime su šešiasdešimt skirtingų ląstelių linijų, kurias Nacionalinis vėžio institutas naudoja potencialių vėžio gydymo būdų atrankai, vidutinės Ukrain dozės slopino ląstelių augimą penkiasdešimt septyniose linijose, o didelės dozės slopino augimą visose šešiasdešimtyje.²⁵ Šiuos rezultatus patvirtina klinikiniai įrodymai. Dr. Robert Atkins (Atkins mažai angliavandenių turinčios dietos kūrėjas ir *Alternative Medicine Definitive Guide to Cancer* autorius) pranešė, kad keturiasdešimt iš pirmųjų penkiasdešimt dviejų jo Ukrain gydytų pacientų gavo reikšmingos naudos, nors nedetalizavo, ką tai reiškia. Du kiti *Alternative Medicine Definitive Guide to Cancer* autoriai taip pat įtraukė šį

vaistą į savo gydymo protokolus, ir vienas jų pranešė apie sėkmę derinant Ukrain su Taxol.

Paskelbti klinikiniai Ukrain rezultatai daugiausia susideda iš atvejų aprašymų, kurių nemažai rodo visiškas remisijas. Ligos istorijos apima pacientus su pažengusiu gimdos kaklelio vėžiu, metastaziniu krūties vėžiu, stemplės vėžiu, plaučių vėžiu ir metastazine melanoma. Dauguma šių pacientų, kaip pranešama, bandė ir jiems nepadėjo konvenciniai gydymo metodai. Nors ligos istorijos suteikia tik silpnus gydymo veiksmingumo įrodymus, faktas, kad visiškos remisijos įvyko pacientams su ypač prastomis prognozėmis, turėtų paskatinti tolesnius tyrimus. Kol kas Jungtinių Valstijų onkologai parodė mažai susidomėjimo Ukrain potencialu.

Vienas tikras randomizuotas klinikinis tyrimas ištyrė Ukrain kaip tiesiosios ir storosios žarnos karcinomos gydymo būdą.²⁶ Kontrolinė grupė gavo standartinį gydymą 5-fluorouracilu ir spinduline terapija. Pacientams su metastaziniu vėžiu naviko regresija įvyko 40 procentų Ukrain gydytų pacientų, o kontrolinėje grupėje regresija nebuvo pastebėta. Pacientams su nemetastaziniu tiesiosios ir storosios žarnos vėžiu dvidešimties mėnesių išgyvenamumas buvo 79 procentai Ukrain grupėje ir tik 33 procentai konvencinį gydymą gavusiai grupei. Antras randomizuotas klinikinis tyrimas ištyrė Ukrain poveikį kasos vėžio gydymui.²⁷ Pacientai gavo 5,4 g/d. vitamino C ir arba fiziologinio tirpalo injekcijas, arba Ukrain. Vienerių metų išgyvenamumas buvo 81 procentas Ukrain grupėje, palyginti su 14 procentų kontrolinėje grupėje. Dvejų metų išgyvenamumas buvo 43 procentai Ukrain grupėje prieš 5 procentus kontrolinėje grupėje. Medianinis išgyvenamumas buvo septyniolika mėnesių pacientams, gavusiems Ukrain, ir septyni mėnesiai negavusiems. Tipiškas kasos vėžiu sergančių pacientų medianinis išgyvenamumas yra šeši–aštuoni mėnesiai.

Atrodo, nekyla jokių abejonių, kad Ukrain turėtų būti svarstomas kaip gydymo galimybė. Tolesni tyrimai aiškiau apibrėš jo veiksmingumo laipsnį skirtingų vėžio rūšių atveju.

KITI GYDYMO METODAI

Šie pavyzdžiai suteikia tik apytikslį įspūdį apie alternatyviosios medicinos rekomenduojamus gydymo metodus. Išsamesnis pristatymas apimtų echinacinę arbatą (essiac), Cantron, 714x, Coley toksiną ir daugybę kitų. Norėdami sužinoti daugiau apie šiuos ir kitus gydymo metodus, kreipkitės į *Alternative Medicine Definitive Guide to Cancer*. Konvencinės medicinos

požiūriui — apsilankykite quackwatch.com. Tarp šių dviejų šaltinių beveik nėra jokio sutapimo.

Mano paties požiūriu, daugelis gydymo metodų nėra tokie absurdiški, kaip konvencinė medicina norėtų mus priversti manyti, nors pagrindžiantys įrodymai toli gražu neįtikina. Pavyzdžiui, Quackwatch atmeta idėją, kad generalizuota imunologinė reakcija į toksiną ar virusą gali būti veiksmingas vėžio gydymo būdas; vis dėlto tai prieštarauja nemažam tyrimų skaičiui. Smegenų navikų pacientai, kuriems pasireiškia pooperacinės infekcijos, atrodo, turi geresnę prognozę, o tai leidžia manyti, kad imuninės sistemos atsakas į infekcinį agentą sensibilizuoja imuninę sistemą vėžinėms ląstelėms. Bent jau kai kurie klinikinių tyrimų įrodymai patvirtina šią idėją.

Pavyzdžiui, dešimtojo dešimtmečio pradžioje II fazės klinikiniai tyrimai išbandė toksiną ImuVert (*Serratia marcescens* biologinį ekstraktą) prieš recidyvuojančias gliomas.²⁸ Nors tik nedidelė procentinė pacientų dalis parodė išmatuojamą atsaką, trys iš devyniolikos pacientų pasiekė ilgalaikį išgyvenamumą. Kitas pavyzdys — Newcastle ligos tyrimas. Ši liga yra mirtina vištoms, tačiau, atrodo, neturi neigiamo poveikio normalioms žmogaus ląstelėms. Tačiau vėžinėms ląstelėms yra įrodymų, kad Newcastle ligos vakcina turi stiprų citotoksinį poveikį.²⁹ Nedideliame, bet randomizuotame klinikiname tyrime trisdešimt trys pacientai su įvairaus tipo pažengusiu vėžiu gavo arba vakciną, arba placebo. Placebo grupėje regresijų nebuvo pastebėta, tačiau naviko regresija įvyko aštuoniems vakciną gavusiems pacientams, iš kurių septyni vis dar buvo gyvi po dvejų metų stebėjimo. Vienintelis šalutinis poveikis buvo nedidelė temperatūra mažumai pacientų. Dar įspūdingesni rezultatai buvo gauti naudojant Newcastle virusą melanomai gydyti: III stadijos melanomos pacientai, gavę vakciną po operacijos, pasiekė dešimties metų išgyvenamumą, viršijantį 60 procentų.³⁰

Yra dar tvirtesnių įrodymų, patvirtinančių įvairių žolinių gydymo metodų klinikinį veiksmingumą. Panagrinėkime žolinį mišinį, žinomą kaip SPES, kurį kinų imperatoriaus rūmų gydytojas sukūrė šlapimo takų ir prostatos problemoms gydyti. Apie SPES pirmą kartą sužinojau iš dėdės, sergančio prostatos vėžiu. Kai jis pridėjo SPES prie savo žolinių ir vitamininių maisto papildų asortimento, jo padidėjęs PSA rodiklis (prostatos specifinio antigeno rodiklis, rodantis prostatos vėžio aktyvumo laipsnį) nukrito beveik iki nulio. Po tam tikro tyrimo sužinojau, kad SPES tapo toks populiarus, jog jį ėmė tyrinėti konvencinė medicina. Viename

tyrime 82 procentai pacientų, gavusių SPES — įskaitant nemažą dalį tų, kurie tapo nejautrūs standartiniam androgenų slopinimo gydymui — patyrė sumažėjusį PSA lygį per du mėnesius, o 88 procentai turėjo sumažėjusį PSA po dvylikos mėnesių, o tai rodo, kad gydymas neprarado savo veiksmingumo laikui bėgant.³¹ Šalutinis poveikis buvo panašus į estrogeno gydymo sukeltą, įskaitant padidėjusią kraujo krešulių riziką ir lytinio potraukio sumažėjimą. Panašūs rezultatai buvo paskelbti keliuose vėžio žurnaluose.

Kadangi yra mažai alternatyvų pacientams, kuriems neveiksmingas androgenus slopinantis gydymas, SPES greičiausiai taps standartiniu prostatos vėžio gydymo metodu. Mano viltis, kad kiti perspektyvūs alternatyvūs gydymo metodai taip pat sulauks rimto konvencinės medicinos dėmesio.

Konvencinė prieš alternatyviają mediciną

Bet koks naujas alternatyviosios medicinos siūlomas gydymo metodas turi įveikti užburta ratą: viena vertus, joks gydymo metodas nebus priimtas, jei neatitiks konvencinės medicinos nustatytų standartų. Kita vertus, preparatai, nepalaikomi medicinos ir farmacijos bendruomenių, negeneruoja rimtam tyrimui reikalingų išteklių. Kitaip tariant, turite žaisti pagal taisykles, bet jie neleis jums žaisti be bilieta. Tai kuria didelę dalį alternatyviosios medicinos pykčio konvencinės medicinos praktikai. Remdamiesi savo klinicine patirtimi, alternatyviosios medicinos praktikai yra įsitikinę, kad naudoja veiksmingus gydymo metodus, ir atrodo noriai atlieka nedidelius klinikinius tyrimus savo teiginiams pagrįsti. Vis dėlto jiems niekaip nepavyksta sudominti platesnės medicinos bendruomenės. Tai nereiškia, kad konvencinės medicinos šalininkai klastingai kenkia alternatyviajai medicinai. Tai tiesiog atspindi konvencinių standartų įsitvirtinimą, net kai jie nėra gerai apgalvoti. Kaip pažymėta [8 skyriuje](#), pirmasis Hipokrato priesaikos principas — palaikyti narystės reikalavimus medicinos gildijoje. Šiuolaikinė konvencinė medicina tiesiog eina gerai pramintais takais.

Burzynski atvejis

Sąlygų, susijusių su naryste medicinos gildijoje, pavyzdys yra Stanislaw Burzynski atvejis — antineoplastoninio vėžio gydymo tėvas. Po keturių atskirų JAV vyriausybės bandymų patraukti jį baudžiamojon atsakomybėn, po kurių sekė pacientų palaikymo banga, galiausiai lėmusi parodymų davimą Kongrese, Burzynski yra laikomas didvyriu didelės vėžiu sergančiųjų bendruomenės dalies. Jo byla dabar įgavo epines proporcijas.

Apdovanotasis žurnalistas Thomas D. Elias puikiai aprašo Burzynski istoriją knygoje *The Burzynski Breakthrough and the Government's Campaign to Squelch It*.³² Stanislaw Burzynski yra medicinos tyrėjas, gavęs ir medicinos daktaro, ir filosofijos daktaro laipsnius iš pirmaujančio Lenkijos medicinos universiteto. Savo disertacijoje, paskelbtoje 1968 metais, Burzynski aprašė amino rūgščių skirtumus tarp inkstų ligomis sergančių ir sveikų pacientų. Jis iškėlė hipotezę, kad šie skirtumai gali būti svarbūs suprantant vėžį. Burzynski pastebėjo, kad inkstų ligomis sergantys pacientai retai suserga vėžiu ir kad vėžiu sergantiems pacientams dažnai trūksta kelių svarbių amino rūgščių. Kadangi viena iš inkstų funkcijų yra filtruoti amino rūgštis iš kraujo, jis padarė išvadą, kad vėžiu sergančių pacientų inkstai pašalina amino rūgštis, svarbias vėžio prevencijai.

Iš pradžių Burzynski tyrimus gerai priėmė Lenkijos valdžia, ir jis buvo aktyviai verbuojamas stoti į Komunistų partiją. Jis atsisakė, nes jo paties šeima buvo persekiojama komunistinės vyriausybės, o jo brolis aktyviai dalyvavo pasipriešinimo judėjime. Netrukus jo brolis buvo suimtas (ir, tikėtina, nužudytas), o Burzynski gavo šaukimą į kariuomenę. Jis nedelsiant paliko Lenkiją ir išvyko į Jungtines Valstijas, vežasi nepasitikėjimą Didžiuoju Broliu vyriausybe ir polinkį priešintis jos kišimuisi į jo mokslinį darbą.

Atvykęs į Jungtines Valstijas, Burzynski gavo puikią akademinę poziciją Baylor universitete Houston mieste, Teksase, dirbdamas su dr. George Unger anesteziologijos katedroje. Pusę laiko jis skyrė Unger vadovaujamiems projektams, o pusę — nepriklausomiems amino rūgščių tyrimams. Šiuo laikotarpiu Burzynski sukūrė teoriją, kuri vadovaus jo būsimoms pastangoms: vėžinės ląstelės nekontroliuojamai auga, nes joms trūksta amino rūgščių, reikalingų normaliam ląstelių dalijimuisi; taigi, šių amino rūgščių tiekimas atkurs normalų ląstelių dalijimąsi ir diferenciaciją.

Burzynski gavo paaukštinimą ir atlyginimo padidinimą, taip pat Nacionalinio vėžio instituto grantą savo tyrimams tęsti. Jis pradėjo distiliuodamas tai, ką laikė svarbiausios amino rūgštimis, iš savo paties

šlapimo, o paskui jas bandydamas įvairių vėžinių ląstelių kultūrose. Jis pastebėjo nemažą priešvėžinio potencialumo variaciją tarp skirtingų amino rūgščių, todėl sutelkė pastangas į veiksmingiausias. Jas pavadino antineoplatonais, iš žodžio *neoplasm* — graikiško termino, reiškiančio vėžinius navikus.

KOVA SU FDA

Burzynski transformacija iš kylančios žvaigždės į medicinos atstumtąjį įvyko, kai jis bandė pritaikyti savo antineoplatonų gydymą žmonėms Baylor universitete. Tam jam reikėjo IND (leidimo tiriamiesiems naujiems vaistams), patvirtinto tiek Baylor universiteto, tiek FDA. Jis atitiko pirmąjį kriterijų — parodė, kad antineoplatonų gydymas yra veiksmingas žmogaus vėžinių ląstelių kultūrose. Tačiau neatitiko antrojo kriterijaus: įrodyti, kad gydymas veiksmingas gyvūnų modeliuose (paprastai su implantuotais navikais, gautais iš žmogaus ląstelių linijų). Iš tiesų antineoplatonai parodė mažai poveikio gyvūnų eksperimentuose. Pasak Burzynski, taip yra todėl, kad gyvūnų gaminami peptidai vėžinėms ląstelėms kontroliuoti yra rūšiai specifiniai. Nesvarbu, ar tai tiesa,³³ jis negalėjo gauti IND nei iš Baylor universiteto, nei iš FDA.

Nenusimindamas, Burzynski įtikino vietinę bendruomenės ligoninę, nesusijusią su pagrindinėmis medicinos mokyklomis, leisti jam išbandyti savo gydymą nepagydomai sergantiems pacientams. Šis sprendimas veikti už medicinos establishmento taisyklių ribų buvo pirmasis žingsnis profesinės izoliacijos ir galimojo baudžiamojo persekiojimo link.

Netrukus Burzynski susidūrė su svarbiausiu sprendimu, kuris nulemė jo karjeros kelią. Jo rėmėjas George Unger paliko savo poziciją anesteziologijos katedroje, priversdamas Burzynski ieškoti savo kelio. Baylor pakvietė Burzynski tapti visaetačiu Baylor vėžio tyrimų centro nariu su sąlyga, kad jis atsisakys privačios medicinos praktikos. Šis pasiūlymas būtų suteikęs Burzynski profesinį prestižą ir saugumą, tačiau jo laboratorinė erdvė ir vidinių grantų parama būtų sumažėjusi, nes vėžio centras neturėjo tokio pat finansavimo lygio kaip anesteziologijos katedra.

Burzynski atsisakė. Galbūt, po savo patirčių Lenkijoje, jis nenorėjo paklusti institucijos valdžiai. Kol turėjo privačią medicinos praktiką, galėjo naudoti bet kokius vaistus, kuriuos laikė veiksmingais, su vienintele sąlyga — paciento sutikimu. Tačiau ateitis nebus tokia paprasta.

Burzynski nutraukė savo ryšį su Baylor universitetu 1977 metais. Per ateinančius kelerius metus jis gamino perspektyviausius antineoplonus ir juos naudojo savo privačioje medicinos praktikoje. Kelios jo sėkmės istorijos sulaukė nemažo viešumo, ir netrukus jo „neįrodytas gydymo metodas“ patraukė medicinos institucijų dėmesį.

1983 metais FDA pateikė ieškinį, deklaruodama ketinimą uždaryti jo vieno žmogaus verslą. Dar prieš ieškinį galint išnagrinėti, FDA paprašė laikino draudimo sustabdyti Burzynski veiklą. Iš tiesų agentūra neturėjo jurisdikcijos, išskyrus tą, kurią suteikė Tarpvalstybinės prekybos aktas: kol Burzynski nesiunčia savo vaistų per valstijų sienas, federalinė vyriausybė buvo bejėgė jį sustabdyti. Kaip ir buvo galima tikėtis, teisėjas įpareigojo Burzynski nustoti siųsti ir pardavinėti antineoplonus per valstijų sienas, kol jie nebus patvirtinti FDA, ir suderinti savo gamybos procesą su gera gamybos praktika. Teisėjas taip pat aiškiai pasakė, kad niekas jo sprendime neturėtų būti interpretuojama kaip draudimas Burzynski naudoti savo vaistus Teksase.

Per ateinantį dešimtmetį FDA tęsė bandymus patraukti Burzynski baudžiamojon atsakomybėn. Du kartus ji įtikino vyriausybės institucijas sušaukti didžiąją porotą, tačiau kaltinimai niekada nebuvo pateikti. Vis dėlto FDA atkaklumas galiausiai davė vaisių — du atskiri baudžiamieji procesai. Pirmasis baigėsi neišsprendusia porota, antrasis — išteisinimas. Per visą šį laikotarpį Burzynski buvo kaltinamas pelno siekimu ir teismo draudimo pardavinėti antineoplonus per valstijų sienas pažeidimu. Nė karto gydymo veiksmingumas nebuvo nagrinėjamas. Vietoj to, kadangi gydymas nebuvo patvirtintas FDA, jis ipso facto buvo neteisėtas, nepaisant jo veiksmingumo.

Neabejotina, kad Burzynski gydė pacientus iš kitų valstijų, tačiau jie pirmiausia turėdavo atvykti į Houston miestą įvertinimui ir gydymo instrukcijoms. Kai ilgalaikis buvimas Houston mieste buvo neįmanomas, pacientai gaudavo vaistus paštu, tačiau ne tiesiogiai iš Burzynski. Vietoj to pacientų draugai ar giminaičiai įsigydavo vaistus iš Burzynski, todėl jis manė esąs atleistas nuo atsakomybės už tai, kas kitaip būtų laikoma nusikalstamu veiksmu.

FDA kaltinimas pelno siekimu, matyt, buvo pagrįstas didele Burzynski gydymo kaina. Nors buvo minimos įvairios sumos, daugelis šaltinių vertina, kad ji siekė 10 000 dolerių per mėnesį. Žinoma, konvenciniai vėžio gydymo metodai dažnai kainuoja tiek pat, o kai kurie, pavyzdžiui kaulų čiulpų

transplantacijos, yra daug kartų brangesni. Taip pat svarbu pripažinti didelę Burzynski verslo kainą. Jis negavo jokios vyriausybės paramos, jam vis sunkiau sekėsi gauti draudimo kompanijų apmokėjimą už savo gydymą, ir jis priėmė vis daugiau pagalbos prašančių pacientų. Visa tai reikalavo didelių ir brangių operacijų. Pelno siekimo kaltinimas buvo ypač ironiškas, turint omenyje atvirą FDA sankcionavimą amerikiečių farmacijos kompanijų pelno siekimo. Amerikos kompanijų gaminami vaistai yra pastebimai pigesni kiekvienoje kitoje pasaulio šalyje, o skirtumas siekia net dešimt kartų. Vaistų kompanijos ir FDA teigia, kad ši antkainis suteikia būtinas lėšas fundamentiniams tyrimams ir vaistų kūrimui. Kodėl Burzynski veikla turėtų būti vertinama kitaip?

Nepailstami FDA bandymai patraukti Burzynski baudžiamojon atsakomybėn kainavo vyriausybei milijonus dolerių. Per visą šią istoriją Burzynski sulaukė didelio savo pacientų palaikymo, įskaitant demonstracijas prie teismo rūmų ir laiškų rašymo kampanijas vyriausybės pareigūnams. Tai galiausiai privedė prie Kongreso klausymų, kuriuose liudijo FDA pareigūnai, Burzynski ir keli jo pacientai. Kongresas nebuvo patenkintas FDA elgesiu. Iš tiesų kongresmenas Richard Burr, klausymų komiteto narys, paskelbė nepaprastą pasmerkimą: „FDA piktnaudžiavimas valdžia peržengia reguliavimo nusižengimo ribas. Tai yra ne kas kita, kaip vienas blogiausių baudžiamosios teisės sistemos piktnaudžiavimų, kokius esu matęs.“

FDA pasidavė politiniam spaudimui ir suteikė Burzynski IND. Burzynski šiuo metu vykdo klinikinius tyrimus, kurių rezultatai bus pateikti FDA. Tik laikas parodys, ar gydymas bus sėkmingas.

PRIEŠTARINGI ANTINEOPLATONŲ GYDYMO ĮRODYMAI

Tarp Elias pasakojimo apie Burzynski gydymą ir Quackwatch, kuris galbūt atspindi bendrą konvencinės medicinos nuomonę, perspektyvos yra nepaprastas kontrastas. Savo 1996 metų abejotinų vėžio terapijų apžvalgoje Quackwatch užginčijo Burzynski teiginį, kad jis padėjo daugeliui vėžiu sergančių pacientų. Skaitytojams buvo nurodyta Saul Green 1992 metais *Journal of the American Medical Association* paskelbta publikacija, kurioje padaryta išvada, kad nė vienas iš Burzynski vaistų nebuvo parodęs gebėjimo normalizuoti navikines ląsteles. Quackwatch taip pat pažymėjo, kad teisiniai veiksmai prieš Burzynski buvo prezumpcinis nusikaltimo įrodymas. Toliau buvo pranešta, kad šeši pacientai mirė netrukus po to, kai

kreipėsi į jį gydymosi, nors nebuvo pateikta jokios informacijos apie jų diagnozes.

Didžioji dalis šių „įrodymų“ nesuteikia jokio pagrindo vertinti Burzynski gydymą. Saul Green publikacija yra įdomesnė, nes ji sudaro pagrindą pusiau oficialiai nuomonei apie Burzynski. Thomas Elias išsamiai nagrinėja Green straipsnį ir daro išvadą, kad jis buvo itin šališkas ir mažai dėmesio skyrė Burzynski gydymui svarbiems įrodymams. Elias nuomonę patvirtina vidinė apžvalga, kurią dr. Lichuan Chen atliko Nacionalinių sveikatos institutų Alternatyviosios medicinos biurui. Chen daugelį Green teiginių apibūdino kaip „iškraipymus ir klaidingus aiškinimus“, padarydamas išvadą, kad Burzynski darbas yra patikimas ir vertas tolesnio tyrimo.

Nors neaišku, koks bus tikslus Burzynski gydymo veiksmingumas, jis aiškiai nusipelno rimto tyrimo. Ruošiantis pirmajam baudžiamajam procesui, Burzynski advokatai paprašė dr. Robert Burdick, gerbiamo onkologo iš Vašingtono universiteto medicinos mokyklos, įvertinti septyniolikos Burzynski gydytų pacientų ligos istorijas. Burdick ataskaita nebuvo priimta kaip įrodymas, nes teisėjas nusprendė, kad antineoplastonų veiksmingumas nėra susijęs su byla. Šis sprendimas buvo apgailėtinas, nes Burdick vertinimas būtų Burzynski patikimumą parodęs kitokioje šviesoje. Jis pažymėjo, kad Burzynski gydymas buvo nepaprastai sėkmingas: iš septyniolikos nagrinėtų atvejų buvo septynios visiškos remisijos, devynios dalinės remisijos po 50 procentų ar daugiau ir vienas pacientas su stabilia liga.

Palaikymas taip pat ateina iš Nacionalinio vėžio instituto (NCI). Pagal naują politiką, NCI nusiuntė vertinimo grupę aplankyti Burzynski kliniką ir įvertinti jo geriausius rezultatus. Burzynski pristatė dvidešimties smegenų navikų pacientų ligos istorijas, tačiau vertinimo grupė išnagrinėjo tik septynias, nurodydama laiko trūkumą. Nepaisant riboto atvejų skaičiaus, grupė nustatė, kad priešnavikinis aktyvumas buvo aiškiai dokumentuotas.

Trečiasis palaikymo šaltinis — nepriklausomų radiologų Southwest Neuro-Imaging Center Phoenix mieste atlikta apžvalga. Iš dvidešimt aštuonių Burzynski gydytų smegenų navikų pacientų trylikos navikai sumažėjo daugiau nei 50 procentų, o dar trims buvo pastebėtas reikšmingas pagerėjimas, mažesnis nei 50 procentų.

Klinikiniai tyrimai tik pridėjo kontroversijų. Pirmasis tyrimas, kurį rėmė Nacionalinis vėžio institutas ir kuriame buvo tiriami smegenų navikai,

buvo paskelbtas *Mayo Clinic Proceedings*.³⁴ Buvo paskelbti tik devynių pacientų rezultatai, o tai neleidžia padaryti jokios galutinės išvados apie gydymo veiksmingumą. Devyni pacientai neparodė jokios naviko regresijos, ir keli patyrė toksinį šalutinį gydymo poveikį. Šie rezultatai atrodo gana žalingi Burzynski teiginiams, tačiau tyrimo vykdyme buvo keletas pažeidimų, leidžiančių manyti, kad tai galėjo nebūti teisingas antineoplatonų patikrinimas.

Tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko, kai Burzynski prieštaravo pacientų tinkamumo kriterijų pakeitimui. Pakeitimas buvo padarytas, nes pagal pirminius kriterijus nepavyko surinkti pakankamai pacientų. Kyla klausimas, kaip galėjo kilti pacientų pritraukimo problemų, kai šimtai pacientų buvo pasiruošę keliauti tūkstančius mylių ir mokėti tūkstančius dolerių už Burzynski gydymą. Kodėl pagrindiniai vėžio centrai — Nacionaliniai sveikatos institutai, Mayo klinika ir Sloan-Kettering — nesugebėjo sukelti susidomėjimo, kai gydymas buvo nemokamas?

Pacientų ligos istorijų analizė leidžia manyti, kad potencialūs tyrimo dalyviai buvo patariami ieškoti kitų gydymo būdų, nebent jų atvejis buvo beviltiškas. Be to, daugelis dalyvių turėjo vieną ar du gydymo kursus tarp pradinio naviko atsinaujinimo ir antineoplatonų gydymo, o laiko tarpas iki kito atsinaujinimo buvo labai trumpas, o tai rodė labai agresyvius navikus. Net ir tada medianinis išgyvenamumas po antineoplatonų gydymo buvo maždaug septyni mėnesiai — ne itin įspūdinga, bet vis tiek geriau nei keturi–šeši mėnesiai, būdingi kitiems gydymo metodams. Be to, trys iš devynių pacientų gyveno metus ar ilgiau. Taigi teiginys, kad gydymas neparodė jokio poveikio klinikiniuose tyrimuose, buvo klaidinantis.

Navikų regresijos nebuvimas NCI tyrimuose prieštarauja Burzynski retrospektyvinei ataskaitai, paskelbtai *Clinical Drug Investigation*.³⁵ Iš trisdešimt šešių pacientų su recidyvuojančiais pirminiais smegenų navikais šešiolika turėjo visišką arba dalinį atsaką. Vienuolika vis dar buvo gyvi, kai ataskaita buvo paskelbta, ir jų vidutinis išgyvenamumas buvo 5,5 metų nuo antineoplatonų terapijos pradžios. Kiti keturi pacientai su stabilia liga taip pat dar buvo gyvi, vidutiniškai išgyvenę 3,5 metų. Šiuos rezultatus sunku interpretuoti, nes jie nėra suskirstyti pagal diagnostines kategorijas. Tik keturiolika pacientų sirgo glioblastoma, ir jų rezultatai buvo neaiškūs. Vis dėlto rezultatai leidžia manyti, kad antineoplatonai gali turėti reikšmingą veiksmingumo laipsnį.

Burzynski taip pat pateikė metinę ataskaitą, detalizuojančią jo 1997 metais gydytus pacientus, organizacijai *The Cancer Letter*, leidžiančiai Quackwatch. *The Cancer Letter* pasamdė tris nepriklausomus recenzentus Burzynski rezultatams įvertinti. Smegenų navikų pacientams recenzentas buvo dr. Henry Friedman iš Duke universiteto, neuro-onkologas, kuriam jaučiu didelę pagarbą.

Friedman vertinimas buvo griežtas, švelniai tariant. Dalis jo kritikos buvo susijusi su Burzynski procedūromis: jis buvo praleidęs svarbias detales, pavyzdžiui kaip buvo tikrinamas protokolų laikymasis ir kokiais momentais buvo vertinami pacientų rezultatai. Dar svarbiau, Friedman nebuvo įsitikinęs, kad Burzynski MRT interpretacija buvo teisinga. Kaip pažymėjo Friedman, yra daugybė veiksnių, susijusių su naviko pokyčių atskyrimu nuo kitų kintamųjų, darančių įtaką MRT, įskaitant steroidų lygio pokyčius ir likusius randų audinius po operacijos ir spindulinės terapijos, kurie gali savaime resorbuotis nepriklausomai nuo gydymo. Vis dėlto neteisinga sakyti, kad Burzynski vertinimas rėmėsi vien jo paties MRT interpretacija. Iš tiesų Burzynski tris kartus buvo pateikęs savo dokumentus, įskaitant paeiliui darytus MRT, nepriklausomiems recenzentams. Kiekvienu atveju recenzentai sutiko su Burzynski, o kai kurie jų vertinimai buvo net pozityvesni.

Friedman taip pat pažymėjo didelį susirūpinimą dėl galimo antineoplatonų toksiškumo, ypač smegenų navikų pacientams. Vaistai sukelia aukštą natrio lygį, kuris gali pabloginti edemą. Turint omenyje, kad smegenų navikų pacientai dažnai miršta nuo intrakranijinio spaudimo, tai kelia rimtą grėsmę. Burzynski bandė atsakyti į šį susirūpinimą kelis kartus, pažymėdamas, kad aukštas natrio lygis ir padidėjusi edema greitai normalizuojasi, jei pacientas geria pakankamai vandens, kad būtų tinkamai hidratuotas.

Svarbu pažymėti, kad Friedman neteigė, jog Burzynski gydymas yra neveiksmingas — tik kad jo poveikis buvo taip aplaidžiai aprašytas, jog rezultatai nėra interpretuojami. Jis taip pat ragino ilgesnį stebėjimo laikotarpį, kad būtų galima geriau įvertinti išgyvenamumo trukmę.

Ką smegenų naviku sergantis pacientas turėtų manyti apie neįtikėtiną kontroversiją, supančią Burzynski gydymą? Ar antineoplatonai turėtų būti svarstomi kaip galimybė? Mano nuomone, gydymas turi bent šiek tiek veiksmingumo, ir nepriklausomų recenzentų MRT vertinimai patvirtina šią išvadą. Tuo pačiu metu pacientams reikia daugiau informacijos:

veiksmingumas nebuvo nurodytas atskiroms smegenų navikų rūšims. Burzynski sujungė diagnostines kategorijas į vieną, o tada argumentavo antineoplatonų terapijos naudai, aprašydamas niūrią prognozę ir veiksmingo gydymo trūkumą smegenų navikams apskritai. Nors toks vertinimas yra teisingas glioblastomų atveju, konvenciniai gydymo metodai turi nemažai privalumų žemesnio laipsnio navikams. Pavyzdžiui, pacientai su III laipsnio astrocitomomis, gydomi konvencine chemoterapija (paprastai PCV), turi medianinis išgyvenamumą beveik keturis metus. Oligodendrogliomoms taip pat gerai veikia chemoterapija. Galbūt dramatiškiausi rezultatai buvo pastebėti II fazės tyrime, kuriame pacientams su anaplastinėmis astrocitomomis buvo skiriamas Poly-ICLC; visi, išskyrus vieną, buvo gyvi po penkerių metų.³⁶

Akivaizdu, kad daugeliui smegenų navikų yra kitų gydymo galimybių be Burzynski. Tačiau tai negalioja glioblastomoms. Jei Burzynski sėkmės rodiklis su glioblastomomis yra bent kiek panašus į jo nurodytus skaičius smegenų navikams apskritai, jo antineoplatonai taps centrine tema. Tačiau be detalesnės jo rezultatų ataskaitos argumentas nebus padarytas.

Atskiriant faktus nuo fikcijos

Burzynski atvejis iliustruoja konfliktą tarp konvencinės ir alternatyviosios medicinos. Pastaroji kategorija yra tokia amorfiška, kad jos gydymo metodai turi mažai bendra — išskyrus faktą, kad konvencinė medicina juos laiko neįrodytais ir nepriimtinais. Tačiau, kaip matėme, daugelis alternatyvių gydymo metodų yra perspektyvūs. Klaida juos atmesti vien todėl, kad jie neatitinka konvencinės medicinos taisyklių. Taip elgdamasi, pagrindinė medicinos srovė rodo didesnę rūpestį savo hegemonijos medicinos praktikoje palaikymu nei pacientų rezultatų gerinimu. Jei Burzynski gydymas pasirodys veiksmingas glioblastomoms, jo priespaudą konvencinės medicinos establišmento ir ypač FDA pusės prisimins kaip vieną savanaudiškiausių epizodų medicinos istorijoje. Dėl savo neišsames ataskaitų teikimo Burzynski tikrai yra iš dalies atsakingas už dalį neigiamo atsako į jo darbą. Tačiau problema yra ne tai, kas laimės kovą tarp Burzynski ir jo kritikų. Problema — kaip maksimaliai padidinti naudą vėžiu sergantiems pacientams. Ar galima pasitikėti, kad konvencinė medicina tarbaus šiam aukštesniam tikslui, yra abejotina.

Kol konvencinės ir alternatyviosios medicinos praktikai tęsia savo nesutarimą, vėžiu sergantys pacientai turi perkratyti prieštaringą informaciją. Jie sužinos, kad kai kurie alternatyvūs gydymo metodai, kaip laetrile, neturi jokių patvirtinančių įrodymų, tuo tarpu kitų, kaip Iscador ir Ukrain, nauda yra gerai dokumentuota. Tačiau dauguma gydymo metodų yra mažiau aiškūs. Daugelis jų prasideda pagrįstu pagrindimu, kodėl jie veikia, kartu su laboratoriniais tyrimais, kurie suteikia bent šiek tiek paramos jų veiksmingumui. Dažnai šie gydymo metodai plačiai naudojami kitose šalyse, nors naudojimas gali būti pagrįstas ligos istorijomis, o ne kontroliuojamais klinikiniais tyrimais. Toks naudojimas gali paskatinti klinikinius tyrimus Jungtinėse Valstijose, kur gydymo metodai dažnai nesugeba parodyti veiksmingumo. Alternatyviosios medicinos šalininkai tada atmets klinikinius tyrimus, kaltindami aktyviu farmacijos pramonės ir konvencinės medicinos sąmokslu.

Kaip aptarta ankstesniuose skyriuose, konvencinės medicinos griežtas skirstymas tarp įrodytų ir neįrodytų gydymo metodų yra nepateisinamas. Yra daugybė būdų gauti neigiamą klinikinio tyrimo rezultatą, net kai gydymo metodas yra veiksmingas. Tai nereiškia, kad už kiekvieno medžio slepiasi piktadarys, tyčia bandantis sabotuoti klinikinius tyrimus. Hidrazino sulfato atveju trys tyrimai, atlikti po teigiamų dr. Chlebowski rezultatų, buvo visiškai įtikinami. Nė vienas jų nepateikė net užuominos apie hidrazino sulfato naudą, nes nedidelis skaitmeninis skirtumas tarp gydymo ir kontrolinės grupių buvo kontrolinės grupės naudai.

Faktas, kad kai kurie alternatyvūs gydymo metodai gali būti įtikinamai atmesti, nepateisina plataus alternatyviosios medicinos menkinimo. Pirma, nesėkmė III fazės klinikiniuose tyrimuose nereiškia, kad gydymo metodas yra neveiksmingas. Antra, konvenciniai vėžio gydymo metodai nebuvo pakankamai sėkmingi, kad galėtume atmesti kitus perspektyvius gydymo metodus vien todėl, kad jie nepriklauso pagrindinei srovei. Kai net keli glioblastoma sergantys pacientai, kaip pranešama, yra išgydomi nauju gydymo metodu, tas gydymo metodas turėtų būti vertinamas rimtai. Beveik bet kuri alternatyva, turinti nors menkiausių įrodymų, atrodo pranašesnė už konvencinių gydymo metodus, turinčius žinomą nesėkmės istoriją.

IŠNAŠOS

1. Diamond, W. J., Cowden, W. L., and Goldberg, B. *Alternative Medicine Definitive Guide to Cancer*. Tiburon, Calif.: Future Medicine Publishing, Inc.; 1997.

2. Svarbu suprasti, kad ligos istorijos yra natūralus duomenų pateikimo metodas, kai individualiems pacientams kuriami saviti gydymo planai. Reikia pripažinti, kad alternatyviosios medicinos praktikai nepaisė standartinių gydymo veiksmingumo įrodymo procedūrų, nes tiki, jog didžioji dalis įrodymų atsiranda individualaus paciento lygmenyje. Nors dauguma onkologų sutinka, kad amžius, funkcionavimo lygis ir kiti kintamieji darys įtaką paciento rezultatui, konvencinė medicina ignoruoja galimybę, kad individualūs skirtumai taip pat gali lemti gydymo poveikį. Tai yra tradicinės medicinos trūkumas. Priešingai, alternatyvioji medicina tiki, kad paciento ir gydymo sąveika gali būti tokia pat svarbi, jei ne svarbesnė, nustatant gydymo rezultatą, kaip ir pats gydymo tipas.

3. Tai yra pagrindinis priekaištas alternatyviajai medicinai. Kol praktikai nevedės ir neteiks gerų visų savo pacientų apskaitos duomenų, kritikai turi visišką teisę ginčyti bet kokius jų teiginius. Jei alternatyvioji medicina tikisi būti vertinama rimtai, gydymo rezultatų suvestinė yra būtina. Mirtinų vėžio formų, tokių kaip glioblastoma, kasos vėžys ir dauguma pažengusio metastazinio vėžio tipų, atveju dokumentuotas sėkmės rodiklis gali būti priimtinas gydymo veiksmingumo įrodymas, net jei nė du pacientai negauna to paties gydymo protokolo.

4. Kaip konvencinio gydymo papildymas, šios terapijos atrodo santykinai nekenksmingos, ir daugelis žmonių jas laiko komplementariąja, o ne alternatyviaja medicina. Vis dėlto kai kurie iš šių gydymo metodų buvo kontroversiški. Pavyzdžiui, daugelis ekspertų mano, kad antioksidantų reikėtų vengti pacientui gaunant spindulinę terapiją ir chemoterapiją. Šį klausimą aptarsime kitame skyriuje, kartu su rekomendacijomis, kurie maisto papildai labiausiai tikėtina bus naudingi.

5. Skirtingos vėžio stadijos turi labai skirtingas prognozes. Kai vėžys yra ankstyvoje stadijoje, jis dažnai gali būti visiškai pašalintas ir dėl to išgyvenamumas yra aukštas. Esant pažengusiam metastaziniam vėžiui, operacija nebėra galimybė ir paprastai naudojama tik chemoterapija. Vėžio

išgyvenamumo rodiklių susiejimo su įvairiais gydymo metodais problema ta, kad skirtingos vėžio stadijos dažnai pateikiamos kaip vienas agregatas. Pacientams, sprendžiantiems, ar taikyti chemoterapiją, tokia agreguota statistika nėra naudinga. Esminė informacija — išgyvenamumo rodiklis arba gyvenimo pailgėjimas, kai chemoterapija yra vienintelė galimybė. Daugumai vėžio tipų nedaugeliui pacientų su vėlyva stadija padeda chemoterapija.

6. Diamond, W. J., Cowden, W. L., and Goldberg, B. *Alternative Medicine Definitive Guide to Cancer*. Tiburon, Calif.: Future Medicine Publishing, Inc.; 1997:845.

7. Chlebowski, R. T., et al. Late mortality and levamisole adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *British Journal of Cancer*. 1994;69:1094-1097.

8. Quackwatch (www.quackwatch.com) yra daugiausia prižiūrimas dr. Stephen Barrett, dažno medicinos knygų apie alternatyviąją mediciną autorius.

9. Diamond, W. J., Cowden, W. L., and Goldberg, B. *Alternative Medicine Definitive Guide to Cancer*. Tiburon, Calif.: Future Medicine Publishing Inc.; 1997:673-674.

10. Diamond, W. J., Cowden, W. L., and Goldberg, B. *Alternative Medicine Definitive Guide to Cancer*. Tiburon, Calif.: Future Medicine Publishing, Inc.; 1997:667-673.

11. Filov, V. A., et al. Experience of the treatment with Sehydrin (hydrazine sulfate, HS) in advanced cancer patients. *Investigational New Drugs*. 1995;13(1):89-97.

12. Diamond, W. J., Cowden, W. L., and Goldberg, B. *Alternative Medicine Definitive Guide to Cancer*. Tiburon, Calif.: Future Medicine Publishing, Inc.; 1997:671-672.

13. Chlebowski, R. T., et al. Hydrazine sulfate influence on nutritional status and survival in non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8(1):9-15.

14. Loprinzi, C. L., et al. Randomized placebo-controlled evaluation of hydrazine sulfate in patients with advanced colorectal cancer. *Journal of*

Clinical Oncology. 1994;12(6):1121-1125.

15. Kosty, M. P., et al. Cisplatin, vinblastine, and hydrazine sulfate in advanced, non-small cell lung cancer: a randomized placebo-controlled, double-blind phase-III study of the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(6):1113-1120.

16. Loprinzi, C. L., et al. Placebo-controlled trial of hydrazine sulfate in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(6):1126-1129.

17. Kaegi, E. Unconventional therapies for cancer: 3 Iscador. Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer Research Initiative. *Canadian Medical Association Journal*. 1998;158(9):1157-1159.

18. Atsisakius metafizinių poteksčių, tai yra apskritai holistinės medicinos perspektyva. Ji rimtai vertina proto ir kūno sąveikos koncepciją ir tiki, kad nefizinės jėgos padeda kontroliuoti kūno funkcijas. Ši perspektyva yra priešinga grynai natūralistiniam požiūriui, kad visus kūno procesus galima suprasti biologijos dėsnų terminais. Šiuolaikinei medicinai mašinoje nėra vaiduoklio.

Įvairios psichologinės manipuliacijos gali paveikti mūsų sveikatą. Pavyzdžiui, stresas gali sukelti hipertenziją ar slopinti imuninę sistemą, o Pavlovo ir operantinis sąlygojimas gali sukelti hormonų, veikiančių kūno procesus, išsiskyrimą. Nors tokius poveikius sukuria psichologiniai kintamieji, tai nereiškia, kad veikia nefizinės jėgos. Šie poveikiai galiausiai kyla dėl nervų sistemos pokyčių, reguliuojančių fiziologinius procesus. Nėra jokio „proto“, stovinčio už nervų sistemos ribų ir nurodančio, ką daryti.

19. Kuttan, G., et al. Anticarcinogenic and antimetastatic activity of Iscador. *Anti-cancer Drugs*. 1997 April;8(suppl 1):15S-16S.

20. Antony, S., et al. Effect of *Viscum album* in the inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F10 melanoma cells. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 1997;16(2):159-162.

21. Kuttan, G., and Kuttan R. Reduction of leukopenia in mice by *Viscum album* administration during radiation and chemotherapy. *Tumori*. 1993;79(1):74-76.

22. Lenartz, D., et al. Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Research*. 1996;6B:3799-3802.

23. Lenartz, D., et al. Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Research*. 2000;20(3B):2073-2076.

24. Jagiello-Woŧtowicz, E., et al. Ukrain (NSC-631570) in experimental and clinical studies: a review. *Drugs under Experimental Clinical Research*. 1998;24(5-6):213-219.

25. Liepins, A. Ukrain as an experimental cytotoxic agent. *Journal of Chemotherapy*. 1992;5(suppl):797-799.

26. Susak, Y. M., et al. Comparison of chemotherapy and x-ray therapy with Ukrain monotherapy for colorectal cancer. *Drugs under Experimental and Clinical Research*. 1996;22(3-5):115-122.

27. Zemskov, V. S., et al. Ukrain (NSC-631570) in the treatment of pancreas cancer. *Drugs under Experimental Clinical Research*. 2000;26(5-6):179-190.

28. Jaeckle, K. A., et al. Phase-II trial of *Serratia marcescens* extract in recurrent malignant astrocytoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8(9):1408-1418.

29. Csatory, L., et al. Attenuated veterinary virus vaccine for the treatment of cancer. *Cancer Detection and Prevention*. 1993;17(6):619-627.

30. Batliwalla, F. M., et al. A 15-year follow-up of AJCC stage-III malignant melanoma patients treated postsurgically with Newcastle disease virus (NDV) oncolysate and determination of alternations in the CD8 T-cell repertoire. *Molecular Medicine*. 1998;4(12):783-794.

31. de la Taille, A., et al. Herbal therapy PC-SPES: in vitro effects and evaluation of its efficacy in 69 patients with prostate cancer. *Journal of Urology*. 2000;164(4):1229-1234.

32. Elias, Thomas D. *The Burzynski Breakthrough and the Government's Campaign to Squelch It*. Santa Monica, Calif.: General Publishing Group; 1997.

33. Taivane atliktas tyrimas pranešė apie reikšmingas implantuotų hepatomos navikų regresijas pelėse dėl distiliuoto žmogaus šlapimo. (Lai, G. M., et al. Human urine extracts [CDA-2] as a novel anticancer agent in the aspects of induction of differentiation and apoptosis, antitumorigenesis, chemoprevention, and reversal of drug resistance. *Proceedings of the American Association of Cancer Research*. 1999;abstract 0727.

34. Buckner, J. C., et al. Phase-II study of antineoplastons A10 (NSC648539) and As2-1 (NSC620261) in patients with recurrent glioma. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999;74(2):137-145.

35. Burzynski, S. R., et al. A retrospective study of antineoplastons A10 and As2-1 in primary brain tumors. *Clinical Drug Investigation*. 1999;18(1):1-10.

36. Žr. 2 skyrių, 6 išnašą.

Maisto papildų vertė

TRYLIKTASIS SKYRIUS

MAISTO PAPILDAI, PARDUODAMI SVEIKOS MITYBOS parduotuvėse, bakalėjos parduotuvėse ir vaistinėse, išaugo į didelę pramonės šaką. Kelios farmacijos kompanijos turi atskirus padalinius, skirtus „nutriceutikams“, kurie apima įprastą vitaminų ir mineralų asortimentą bei visą žolinių vaistų spektrą. Daugiau nei pusė vėžiu sergančių pacientų vartoja maisto papildus, kartais atsisakydami įprasto gydymo. Dažniau maisto papildai naudojami siekiant sustiprinti įprastų gydymo metodų poveikį ir sušvelninti šalutinį poveikį.

Prieš aptariant populiarius maisto papildus, reikia apsvarstyti du bendrus klausimus. Pirma – tai skirtumas tarp vėžio prevencijos ir vėžio gydymo. Daugelis alternatyviosios medicinos praktikų daro prielaidą, kad

jei įrodyta, jog tam tikra medžiaga mažina vėžio riziką, ji turėtų būti veiksminga ir gydant vėžį. Iš tikrųjų tarp šių dviejų poveikių nebūtinai yra ryšys.

Pavyzdžiui, žinoma, kad antioksidantai mažina vėžio riziką, tačiau jie taip pat gali trukdyti vėžio gydymui. Įvairiuose alternatyviosios medicinos protokoluose antioksidantai (tokie kaip kofermentas Q₁₀ ir vitaminas E) derinami su gama linoleno rūgštimi (GLA), kuri, kaip manoma, sukuria aukštą laisvųjų radikalų lygį. (Prisiminkite, kad GLA yra netoksiška normalioms ląstelėms, bet labai toksiška vėžinėms ląstelėms.) Laboratoriniai eksperimentai parodė, kad antioksidantai gali neutralizuoti šiuos laisvuosius radikalus, taip veiksmingai sumažindami GLA priešvėžinę naudą.

Antras svarstytinas klausimas – tai, kad maisto papildų naudojimą pagrindžia skirtingos kokybės įrodymai. Silpniausia ir dažniausia įrodymų forma yra epidemiologinė. Pavyzdžiui, Azijos gyventojai serga vėžiu rečiau nei europiečiai. Tai, kad Azijos gyventojai vartoja daugiau sojų produktų, buvo laikoma įrodymu, jog soja yra veiksmingas priešvėžinis agentas, todėl turėtų būti įtraukta į kiekvieno žmogaus mitybą. Ši rekomendacija turi nemažai privalumų. Tačiau svarbu pripažinti, kad epidemiologiniai įrodymai iš prigimties yra silpni. Visada veikia kiti veiksniai, dėl kurių priežastinis išvadų darymas yra neįmanomas. Pavyzdžiui, Azijos ir Europos gyventojų mityboje skiriasi ir raudonos mėsos, žaliosios arbatos bei kitų medžiagų vartojimas. Geriausiu atveju epidemiologiniai įrodymai gali paskatinti tolesnį tyrinėjimą kontroliuojamomis sąlygomis.

Vienu lygiu aukščiau nei epidemiologiniai įrodymai yra tyrimai, kuriuose tiriamieji užfiksuoja savo mitybos įpročius. Tuomet skirtumai koreliuojami su vėžio dažniu. Iš jų garsusis Framingham tyrimas yra žinomiausias – jame tirtas kavos, alkoholio ir kitų medžiagų poveikis žmogaus sveikatai. Rezultatai greitai patenka į žiniasklaidą, tačiau paprastai pateikiami pernelyg supaprastintai. Dažnai visuomenė nemato, kad įrodymai grindžiami koreliacijomis, kurios nebūtinai atspindi priežastinius ryšius. Todėl laikraščiai, žurnalai ir televizija yra pilni naujų atradimų, kuriuos netrukus paneigia kiti atradimai, o visuomenė nusivilia kada nors sužinoti, kurie mitybos įpročiai yra naudingi ar kenksmingi.

Dar vienas įrodymų lygmuo gaunamas iš eksperimentų su laboratorijoje augintomis vėžinėmis ląstelėmis. Jei medžiaga slopina šių vėžinių ląstelių augimą, ji tampa rimta kandidate klinikinių tyrimų etapui.

Tačiau pakeliui yra daug spąstų. Dažniausiai jie susiję su dozavimu: ar galima pasiekti pakankamai didelę dozę pacientams, kad būtų atkurtas laboratorijoje stebėtas citotoksiškumas? Tai ypač aktualu medžiagoms, vartojamiems per burną, nes virškinimo sistema gali jas drastiškai pakeisti. Pavyzdžiui, ryklių kremzlė yra plačiai naudojama alternatyviojoje medicinoje, nes ji pasižymi antiangiogeninėmis savybėmis. Šiuo metu antiangiogenezė yra perspektyviausias požiūris į vėžio gydymą ir gali net suteikti išgydymą. Tačiau tai nereiškia, kad ryklių kremzlė yra veiksmingas vėžio gydymas. Kritikai pažymi, kad sudėtingi baltymai, slopinantys angiogenezę, suvirškinama vartojant per burną, todėl veiksmingumas laboratorijoje vargu ar bus perkeltas į klinikinį veiksmingumą.

Stipresnę laboratorinių įrodymų formą suteikia eksperimentai su gyvūnais, kuriems implantuotos žmogaus vėžinės ląstelės. Darant prielaidą, kad dozės, reikalingos poveikiui pelėse pasiekti, yra palyginamos su žmonėms reikalingomis dozėmis, tokie įrodymai gali pagrįsti gydymo veiksmingumą. Tačiau ir čia yra spąstų. Pirma, vaistus iš organizmo šalina kepenys ir inkstai, o skirtingi gyvūnai šalina vaistą skirtingu greičiu. Be to, graužikai, naudojami daugelyje vėžio eksperimentų, turi nuslopintą imuninę sistemą, leidžiančią implantuotam navikui augti, gyvūno organizmui jo neatmetant. Nuslopintos imuninės sistemos tiriamųjų naudojimo pasekmės yra neaiškios.

Kadangi gydymo metodai, veikiantys gyvūnų eksperimentuose, gali veikti arba neveikti žmonėms, turime juos išbandyti su žmonėmis. Tačiau gyvūnų eksperimentai bent jau suteikia atskaitos tašką potencialių gydymo metodų atrankai. Jei medžiaga yra labai veiksminga – ir netoksiška – gyvūnams, nėra nepagrįsta ją išbandyti kaip vėžio gydymą žmonėms, net kai klinikinių tyrimų duomenų nėra. Jei kaina, potencialios žalos prasme, yra minimali, verta išbandyti agentą, kuris gali duoti naudos.

Nors daugumos maisto papildų naudą patvirtina tik epidemiologiniai ar laboratoriniai įrodymai, būtų klaida nuvertinti jų vertę. Nemažai jų parodė teigiamus rezultatus bona fide klinikiniuose tyrimuose, ir tėra laiko klausimas, kada atsiras daugiau įrodymų, atsižvelgiant į tai, kad Nacionaliniai sveikatos institutai dabar remia šiuos tyrimus.

„The Life Extension Foundation“

Iki šiol maistinių papildų tyrimai vyko lėtai, nes konvencinė medicina nenoriai žiūri į juos rimtai. Vėžiu sergantys pacientai negali laukti nedviprasmiškų įrodymų ir turi priimti sprendimus remdamiesi turima informacija.

Keli akademiniai žurnalai, įskaitant *Nutrition and Cancer*, *Cancer Letters* ir *Journal of Nutrition*, teikia informaciją apie maistinių papildų naudojimą tiek gyvūnų eksperimentuose, tiek klinikiniuose tyrimuose. Deja, dauguma vėžiu sergančių pacientų negali praleisti laiko medicinos mokyklos bibliotekoje ieškodami šios informacijos, o jų gydytojai, net jei žino apie naujus atradimus, greičiausiai jais nesidalins. Todėl pacientai didžiąją dalį informacijos gauna iš maisto papildų tiekėjų arba kitų pacientų. Nors didelė dalis šios informacijos yra prastos kokybės (o dažnai ir visiškai klaidinga), yra keletas tiekėjų, kurie atrodo patikimi. Remiantis mano asmenine patirtimi, vertingiausia informacija buvo gauta iš „The Life Extension Foundation“, kuri leidžia mėnesinį žurnalą, kupiną empirinių tyrimų apie įvairius maisto papildus. „The Life Extension Foundation“ yra ne pelno organizacija, turinti išpūdingą gydytojų patariamąją tarybą. Narystė tikrai verta savo nedidelės kainos. Be mėnesinio žurnalo, nariai gauna nemažą nuolaidą maisto papildams, kurie atrodo aukščiausios kokybės pramonėje.¹

„The Life Extension Foundation“ atlieka dar vieną svarbią funkciją: teisiškai ginčija FDA bandymus viršyti savo įgaliojimus. Ypač svarbi buvo jos kova siekiant neleisti FDA uždrausti vaistų importą, kai tie vaistai iš esmės yra tokie patys kaip Amerikos farmacijos kompanijų gaminami vaistai. Tipiškas atvejis susijęs su Hydergine, kuris apsaugo ir sustiprina neurologinę funkciją. Europos tiekėjai siūlo šį vaistą už mažiau nei 20 dolerių, o lygiavertis kiekis Jungtinėse Valstijose kainuoja apie 175 dolerius. FDA vaisto uždraudimas buvo grindžiamas kaltinimu, kad europinė versija yra nešvari ir neatitinka amerikiečių kokybės standartų. „The Life Extension Foundation“ atliko savo analizę ir nustatė, kad europinė versija iš tikrųjų viršijo amerikiečių farmacijos standartus.²

Fondas siūlo subalansuotą diskusiją apie įvairių maisto papildų vertę, įskaitant teorinius jų veikimo mechanizmus ir išsamias nuorodas, padedančias skaitytojams nuspręsti, ar informacija yra patikima. Dažnai jis kritikuoja maisto papildus, propaguojamus kitų alternatyviosios medicinos bendruomenės narių – ryškus pavyzdys yra ryklių kremzlės atmetimas, paremtas narių, kurie ją vartojo, apklausa. Organizacija retai pervertina savo

teiginius. Vietoj to, ji leidžia pacientams vertinti maisto papildus išnagrinėjus visą įrodymų spektrą, o ne tik konvencinės medicinos klinikinių tyrimų rezultatus.

Laimei, daugelis šių agentų klasifikuojami ne kaip vaistai, o kaip maistiniai papildai. Tai dirbtinis skirstymas, bet svarbus, nes jis riboja FDA jurisdikciją tik kokybės kontrole. Užuoat reguliavusi veiksmingumo įrodymus, FDA vaidmuo apsiriboja draudimu tiekėjams teikti nepagrįstus teiginius. Tai reiškia, kad daugelis naudingų maistinių papildų yra prieinami kiekvienam vėžiu sergančiam pacientui, norinčiam jų ieškoti.

Toliau aptariami maisto papildai, kurie turi pagrįstą tikimybę būti naudingi vėžiu sergantiems pacientams. Daugelį jų pagrindžia klinikiniai tyrimai su žmonėmis, kiti buvo tirti tik su gyvūnais. Kai kurie turi veiksmingumo kaip prevenciniai agentai, o ne kaip gydymas, įrodymų – ši riba dažnai neryški žmonėms, kuriems gresia didelė vėžio rizika (pavyzdžiui, žmonėms su žarnyno polipais ar šeimine krūties vėžio anamneze).

Vitaminų papildai ir antioksidantai

Nemažai alternatyviosios medicinos praktikų savo vėžio protokoluose naudoja mega dozes vitaminų. Dažniausiai tai vitaminas C, kurio intraveninės dozės rekomenduojamos iki 50 g per dieną. Vitamino C vartojimo logika siekia XX a. aštuntojo dešimtmečio vidurį, kai dvigubas Nobelio premijos laureatas Linus Pauling ir škotų gydytojas Ewan Cameron paskelbė tyrimą apie šimtą nepagydomo vėžio pacientų, gydytų 10 000 mg vitamino C per dieną. Remiantis jų rezultatais, šie pacientai gyveno tris–keturis kartus ilgiau nei panašūs pacientai, negavę vitamino C.³ Abiejų grupių pacientai nebuvo atsitiktinai paskirstyti, ir kritikai teigė, kad tyrimo rezultatai buvo šališki, nes vitaminą C gavę pacientai buvo Dr. Cameron pacientai, o jo negavę – kitų gydytojų pacientai. Be to, jie teigė, kad Cameron savo pacientus paskelbė „nepagydomomis“ ankstesnėje ligos stadijoje nei kiti gydytojai, taip beviltiškai supainiodamas vitamino C poveikį. Atsakydami į šią kritiką, Cameron ir Pauling paskelbė antrąjį tyrimą, pažymėdami, kad tie patys gydytojai dalyvavo abiejose pacientų grupėse ir kad antroji kontrolinė grupė atitiko gydymo grupę visais

svarbiais atžvilgiais, įskaitant ligos stadiją. Antrojo tyrimo rezultatai buvo panašūs į pirmojo, o tai, atrodo, pateikė galutinį atsakymą kritikams.⁴

Nepaisant to, vėlesni atsitiktinės atrankos, dvigubai akli tyrimai, atlikti Mayo klinikoje, nepakartojo Pauling ir Cameron atradimų.⁵ Pauling pateikė keletą priežasčių, įskaitant per mažas dozes, per trumpus gydymo režimus ir pacientų populiaciją, jau nualintą spindulinės terapijos ir chemoterapijos. Nors tokia kritika skamba kaip standartinė alternatyviosios medicinos litanija, visas įrodymų spektras įtikino nemažą dalį medicinos bendruomenės, kad vitaminas C padeda užkirsti kelią vėžiui, nors vis dar neaišku, ar jis teikia kokią nors naudą gydant vėžį. 1990 m. rugsėjį Nacionaliniai sveikatos institutai surengė simpoziumą įrodymams apie vitaminą C apžvelgti ir padarė išvadą, kad jis teikia apsauginį poveikį.⁶

Požiūrio į vitaminą C ir kitus maistinius papildus pokyčius iš dalies lėmė didėjantis antioksidantų vertinimas. Antioksidantai apsaugo žmogaus ląsteles nuo žalos, kurią sukelia laisvieji radikalai, susidarantys oksidacijos metu. Laisvasis radikalas – tai molekulė su neporuotu elektronu. Nestabili ir labai reaktyvi molekulė siekia pagauti elektroną, kuris ją stabilizuotų. Pagaudama elektronus iš gretimų molekulių, laisvieji radikalai paverčia kitas molekules laisvaisiais radikalais, taip inicijuodami destruktivią grandininę reakciją. Šis procesas sukelia DNR pažeidimus, vedančius prie genetinės mutacijos. Antioksidantai mažina šią žalą, suteikdami alternatyvų laisvųjų elektronų šaltinį ir padėdami apsaugoti normalių ląstelių DNR. Be vitamino C, vitaminai A ir E taip pat laikomi antioksidantais, o vitaminas E pasižymi stipriausiomis antioksidacinėmis savybėmis.

Laisvieji radikalai pakeitė mūsų požiūrį į daugelį ligų, įskaitant vėžį, širdies ligas, aterosklerozę, kataraktą ir artritą. Kai kurie mokslininkai tiki, kad senėjimas iš esmės yra kumuliacinis oksidacijos poveikis, neatsiejamas nuo gyvybei palaikyti būtino metabolinio proceso. Pavyzdžiui, laisvųjų radikalų kiekis padidėja intensyvaus fizinio krūvio metu, kai metabolizmo greitis yra didžiausias. Ir atvirkščiai – gyvūnų tyrimai rodo, kad gyvenimo trukmė pailgėja, kai dieta apima apie 50 procentų įprastos kalorijų normos, o tai, matyt, koreliuoja su sumažėjusiu metabolizmo greičiu. Abu atradimai rodo, kad gyvenimas turėtų pailgėti, kai laisvuosius radikalus neutralizuoja antioksidantai.

Laisvųjų radikalų koncepcija yra esminė siekiant suprasti daugelį skirtingų medicinos ir fiziologijos aspektų. Skaitytojui, susipažinusiam su technine biochemijos kalba, rekomenduoju skyrių „Oxidant Stress and Host

Oxidant Defense Mechanisms", autoriai Ogino, Packer ir Traber, knygoje *Nutritional Oncology*.⁷ Mažiau techninė knyga – *The Antioxidant Miracle*, autoriai Packer ir Colman.⁸ Dr. Lester Packer, šiuo metu dirbantis Kalifornijos universitete, Berkeley, daugelį metų buvo vienas pagrindinių antioksidantų tyrėjų. Vienas svarbiausių jo indėlių – iš naujo konceptualizuoti antioksidantus: apie juos reikėtų galvoti ne kaip apie nepriklausomai veikiančius agentus, kurių poveikis sumuojamas, o kaip apie tinklą, kuriame vieni antioksidantai palaiko kitų poveikį. Pavyzdžiui, vitaminas C gali atnaujinti vitaminą E po to, kai jis pagauna laisvuosius radikalus, leisdamas vitaminui E pagauti daugiau laisvųjų radikalų. Panašias funkcijas atlieka lipoino rūgštis, selenas ir kofermentas Q₁₀, ne tik vitamino E atžvilgiu, bet ir glutathiono, kurį Packer laiko svarbiausiu ląstelės antioksidantu. Glutathionas neutralizuoja laisvuosius radikalus, aktyvina DNR taisymo fermentus ir reguliuoja genus, susijusius su artritu, vilklige ir kitomis autoimuninėmis ligomis. Glutathioną gamina organizmas, tačiau jo kiekis svyruoja. Vėžiu sergantys pacientai paprastai turi sumažėjusį lygį. Geriausias būdas padidinti glutathiono kiekį – vartoti lipoino rūgštį, vieną iš jo metabolinių pirtakų.

Antioksidantų tinklo koncepcija suteikia kitokią perspektyvą klinikiniams tyrimams, kuriuose antioksidantai buvo tiriami atskirai. Be Mayo klinikos vitamino C tyrimų, kurie neparodė jokios naudos, tyrimai su beta karotinu, vitamino A pirtaku, taip pat davė neigiamus rezultatus. Iš tikrųjų du atskiri tyrimai su rūkančiaisiais parodė, kad beta karotinas padidino plaučių vėžio dažnį 15–25 procentais. Tai ne tik rodo, kad mega dozės vitaminų gali būti kenksmingos, bet ir patvirtina konservatyvias kasdienes dozes, rekomenduojamas mitybos ir vyriausybinių institucijų. Tačiau šios išvados yra nepagrįstos, atsižvelgiant į tai, kad vitaminas A gali būti veiksmingas, jei yra kiti tinklo elementai. Nesant kitų svarbių antioksidantų, didelės kai kurių vitaminų dozės gali būti prooksidacinės, ypač kai aplinkoje yra daug oksidacinio streso (kaip rūkančiųjų atveju).

Epidemiologiniai įrodymai rodo, kad šviežių vaisių ir daržovių, kuriuose gausu antioksidantų, vartojimas sumažina vėžio riziką. Nemažai tyrimų, stebinčių vaisių ir daržovių vartojimą, parodė, kad žmonės viršutiniame ketvirtadalyje serga vėžiu 50 procentų rečiau nei žmonės apatiniame ketvirtadalyje. Štai kodėl vyriausybės institucijos rekomenduoja bent penkias šviežių vaisių ir daržovių porcijas per dieną. Tačiau neaišku, ar už šį teigiamą poveikį atsakingi būtent antioksidantai.

Vaisiai ir daržovės turi daug kitų cheminių medžiagų, pasižyminčių stipriu poveikiu. Be to, žmonės, besilaikantys sveikos mitybos, dažnai apskritai gyvena sveikai: jie daugiau sportuoja, vengia nutukimo ir nerūko – visa tai padeda užkirsti kelią vėžiui. Nors dauguma epidemiologinių tyrimų bando eliminuoti šias savybes, to padaryti visiškai neįmanoma; todėl teorijų, aiškinančių vaisių ir daržovių poveikį, pagrįstumas lieka neaiškus.

Visiškai įmanoma, kad kai kurie antioksidantai padeda užkirsti kelią vėžiui, tačiau neturi jokio poveikio vėžio gydymui. Šį skirtumą patvirtino didelis atsitiktinės atrankos klinikinis tyrimas, atliktas Suomijoje.⁹ Tyrime buvo vertinamas plaučių ir prostatos vėžio dažnis keturiose rūkančių vyrų grupėse: gavusiems placebo, gavusiems alfa tokoferolį (dažniausią vitamino E formą), gavusiems beta karotiną ir gavusiems abu – alfa tokoferolį ir beta karotiną. Lyginant su placebo, alfa tokoferolis sumažino prostatos vėžio dažnį 32 procentais ir mirtingumą nuo prostatos vėžio – 41 procentu. Plaučių vėžiui jis poveikio neturėjo. Kita vertus, beta karotinas sukėlė 23 procentais didesnę prostatos vėžio dažnį (rezultatas, atitinkantis jo poveikį plaučių vėžiui) ir 15 procentų didesnę mirtingumą. Diagnozavus prostatos ar plaučių vėžį, nė vienas vitaminas neturėjo įtakos išgyvenamumui.

Onkologai dažnai pataria pacientams atsisakyti antioksidantinių papildų vėžio gydymo metu. Jie teigia, kad antioksidantai pakerta vieną iš mechanizmų, kuriais veikia spindulinė terapija ir chemoterapija – laisvųjų radikalų kiekio padidinimą iki lygio, kuris yra mirtinas vėžinėms ląstelėms. Šis lygis taip pat kenkia normalioms ląstelėms, tačiau manoma, kad jos turi veiksmingus DNR taisymo mechanizmus. Alternatyviosios medicinos šalininkai, kita vertus, pabrėžia būtinybę apsaugoti normalias ląsteles. Jie teigia, kad pacientai, gaunantys antioksidantus gydymo metu, yra sveikesni ir turi geresnę prognozę. Onkologai atsako, kad mitybos palaikymas gali pagerinti pacientų savijautą, tačiau tai yra apgaulinga, nes antioksidantai sukuria tą patį efektą kaip mažesnė spindulinės terapijos ar chemoterapijos dozė.

Iki šiol nė viena šio ginčo pusė nepateikė klinikinių duomenų, turinčių stiprų poveikį šiam klausimui; vis dėlto *American Journal of Clinical Nutrition* paskelbė straipsnių seriją, skirtą šiai diskusijai pabrėžti. Šalininkai, palaikantys antioksidantų derinimą su konvenciniu vėžio gydymu,¹⁰ teigė, kad būtina atskirti skirtingas antioksidantų rūšis. Kai kurie antioksidantai, atrodo, apsaugo normalias ląsteles nuo žalingo spindulinės terapijos ir chemoterapijos poveikio. Kiti slopina įvairius augimo

signalizacijos kanalus, kurie yra daugelio vėžio rūšių pagrindas. Dar kiti aktyvina ląstelių diferencijavimo genus ir P53 navikų slopintojo geną, kuris yra esminis genetinių mutacijų aptikimui. Šalininkai toliau teigė, kad antioksidantų deriniai dažnai yra veiksmingesni nei jų vartojimas atskirai. Jie citavo keletą laboratorinių tyrimų, kuriuose pavieniai antioksidantai neturėjo jokio poveikio vėžio augimui ląstelių kultūrose, o deriniai beveik visiškai slopino vėžinių ląstelių augimą. Jie taip pat aprašė tyrimus, kuriuose antioksidantų ir chemoterapijos derinys buvo daug veiksmingesnis nei vien chemoterapija, įskaitant neatsitiktinės atrankos klinikinį tyrimą, kuriame smulkialąstelinio plaučių vėžiu sergantys pacientai buvo gydomi antioksidantais kartu su įprasta spinduline terapija ir chemoterapija, ir tai, atrodo, pailgino išgyvenamumą, palyginti su istorinėmis kontrolinėmis grupėmis.¹¹

Oponentai, prieštaraujantys antioksidantų naudojimui spindulinės terapijos ir chemoterapijos metu,¹² teigė, kad laisvieji radikalai atlieka svarbų vaidmenį skatinant vėžinių ląstelių apoptozę (programuotą ląstelių mirtį). Jie aprašė tyrimus, kuriuose vitaminas E sumažino ląstelių mirtį, sukeltą cisplatinos (vieno dažniausiai naudojamų chemoterapijos agentų). Jie taip pat citavo tyrimą,¹³ kuriame pelės su implantuotais smegenų navikais buvo maitinamos dieta, arba netekusi antioksidantų, arba papildyta antioksidantais. Naviko augimas buvo žymiai mažesnis esant antioksidantų trūkumui, o apoptozės greitis buvo padidėjęs.

Išskyrus nekontroliuojamą plaučių vėžio tyrimą, nepavyko rasti klinikinių duomenų, kurie būtų aiškiai svarbūs šiai diskusijai. Tačiau keliuose klinikiniuose tyrimuose buvo naudojami maistinių medžiagų deriniai, iš kurių kai kurie buvo antioksidantai. Vienas nedidelis tyrimas parodė, kad maistiniai papildai pailgino išgyvenamumą nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sergantiems pacientams. Standartinį gydymą gavę pacientai taip pat vartojo liofilizuotą sriubą su atrinktomis daržovėmis. Atsisakę pacientai buvo laikomi kontroline grupe. (Tai reiškia, kad tyrimas nebuvo atsitiktinės atrankos.) Skirtumas tarp dviejų grupių buvo dramatiškas: atsisakiusiųjų papildų mediana išgyvenamumas buvo mažesnis nei keturi mėnesiai, o gavusiųjų papildą – daugiau nei penkiolika mėnesių. Rezultatų pasiskirstymas tarp dviejų grupių beveik nesutapo.¹⁴ Tolesnio tyrimo¹⁵ rezultatai parodė dar ilgesnius išgyvenamumui ir apėmė laboratorinį eksperimentą, kuriame pelės buvo maitinamos dieta iš sriubos ingredientų. Naviko augimas pelėse buvo slopinamas 50–75 procentais.

Tiksli sriubos receptūra nėra aprašyta, tačiau ji apėmė kryžmažiedžius augalus (pvz., brokolius ir briuselio kopūstus), sojas, shiitake grybus, žaliąsias pupeles, raudonąsias datules, svogūnų laiškų, česnaką, lęsius, porus, gudobelės vaisius, svogūnus, ženšenį, angelikos šaknį, saldymedžio šaknį, kiaulpienės šaknį, senegalo šaknį, imbierą, alyvuoges, sezamo sėklas ir petražoles. Šie ingredientai buvo parinkti dėl jų netoksiškumo ir rezultatų priešvėžiniuose laboratoriniuose tyrimuose. (Kai kurie iš šių ingredientų, pvz., saldymedžio šaknis, taip pat naudojami SPES – prostatos vėžio gydyme, aprašytame [12 skyriuje](#).) Ingredientų įvairovė neleidžia analizuoti, kurie komponentai buvo veiksmingiausi. Vis dėlto, didelis rezultatų skirtumas daro šį tyrimą provokuojantį, nepaisant atsitiktinės atrankos nebuvimo.

Atsitiktinės atrankos tyrime, paskelbtame 1999 m. metiniame Amerikos vėžio tyrimų asociacijos susirinkime, maisto papildai buvo naudojami lokalizuotam prostatos vėžiui gydyti.¹⁶ Dvidešimčiai vyrų buvo suplanuota chirurginė prostatos šalinimo operacija. Tris savaites prieš operaciją dalyviai gavo arba 15 mg likopeno du kartus per dieną, arba jokios intervencijos. (Likopenas, vitamino A forma, randamas daugelyje raudonų daržovių, ypač pomidoruose. Laboratoriniai tyrimai rodo, kad jis yra bene stipriausias antioksidantas iš įvairių vitamino A formų.) Kai prostatos liaukos buvo ištirtos po operacijos, likopeno grupėje buvo nustatyti mažesni PSA rodikliai ir mažesni navikai, kurie dažniau buvo ribojami prostatoje. Nors šis nedidelis tyrimas neteikia informacijos apie likopeno poveikį išgyvenamumui, jis rodo, kad likopenas slopina piktybinį procesą, bent jau laikinai.

Didžioji dalis antioksidantų tyrimų yra pradiniam etape, todėl sunku vertinti šių maistinių papildų veiksmingumą. Iki šiol rezultatai buvo provokuojantys, suteikdami patikimumo alternatyviosios medicinos šalininkams, kurie daugelį metų propagavo vitaminų papildus.

Maisto papildai, kurių veiksmingumą patvirtina tvirti įrodymai

MELATONINAS

Melatoninas, hormonas, kurį išskiria epifizė, reguliuoja paros ir sezoninius organizmo ritmus.¹⁷ Kliniškai jis naudojamas kaip dirbtinis biologinio laikrodžio nustatymo būdas, ypač keliautojams su laiko juostų pokyčių sindromu ir darbuotojams su nereguliariomis darbo valandomis. Kai kurie

ekspertai mano, kad senstančios epifizės išskiria mažiau melatonino, todėl pagyvenę žmonės turi nereguliuojamus miego modelius. Be to, melatoninas parodė įvairių poveikį imuninei sistemai.

Keli tyrimai nepatvirtino teiginių apie melatonino poveikį laiko juostų pokyčių sindromui ir nereguliuojamoms darbo pamainoms. Tyrimai taip pat parodė, kad melatonino lygis nemažėja mums senstant, todėl papildai gali nepadėti reguliuoti miego modelių pagyvenusiems žmonėms. Turiu nemažą patirtį su melatoninu, įskaitant kitų jį naudojusią žmonių atsiliepimus, ir abejoju, ar ši kritika yra teisinga. Mačiau pernelyg daug atvejų, kai jo poveikis buvo gana stiprus, kartais net pernelyg (kai kurie žmonės praneša jaučiantys apsnūdimą pabudę ryte). Tik laikas parodys, kaip tokie neformalūs stebėjimai bus suderinti su klinikinių tyrimų rezultatais.

Melatoninas prieinamas bet kurioje vaistinėje Jungtinėse Valstijose ir daugelyje bakalėjos parduotuvių. Europoje, kur jis laikomas neurohormonu su nežinomu toksiškumu, jis prieinamas tik su receptu. Nors itin didelės dozės standartiniuose tyrimuose neparodė toksiškumo, kai kurie tyrėjai nerimauja dėl galimo žalingo poveikio, įskaitant reprodukcinės sistemos pažeidimą ar melatonino receptorių jautrumo pokyčius. Tokios spekuliacijos tęsiasi, nes labai mažai žinome apie melatonino veikimo mechanizmą.

Melatonino poveikis imuninei sistemai iš tikrųjų buvo nustatytas.¹⁸ Jis veikia kaip antioksidacinis hidroksilų radikalų gaudytojas, taip apsaugodamas nuo DNR pažeidimų; indukuoja įvairius citokinus T ląstelėse, įskaitant TNF-alfa, interleukiną-1, interleukiną-2 ir gama interferoną; taip pat daro nuo antigeno nepriklausomą poveikį natūralių žudikų ląstelių aktyvumui. Visa tai gerina organizmo gebėjimą kovoti su svetimais baltymais. Taip pat yra duomenų, kad melatoninas turi tiesioginį citotoksinį poveikį kai kurioms vėžinių ląstelių rūšims, ypač melanomai ir prostatos vėžiui, nors mechanizmas, kuriuo tai vyksta, yra nežinomas.

Didžioji dalis tyrimų apie melatoniną kaip vėžio gydymą buvo atlikta Italijoje. Kai atradau šiuos tyrimus, kurie apėmė atsitiktinės atrankos klinikinį tyrimą glioblastoma sergantiems pacientams, buvau nustebęs, kad amerikiečių onkologai nerodė jokie susidomėjimo šiais rezultatais. Ar tai atspindi šališkumą užsienio tyrimų atžvilgiu, ar skepticizmą dėl alternatyviosios medicinos – neaišku. Galbūt amerikiečių onkologija atmeta melatoniną todėl, kad jis yra prieštaringojo Revici vėžio protokolo komponentas, kurį amerikiečių onkologai mano esant diskredituotą.

Yra nemažai įrodymų, patvirtinančių melatoniną kaip priešvėžinį agentą. Jis buvo naudojamas kartu su mažomis interleukino-2 dozėmis – gydymo režimas, laikomas bent jau tokiu pat veiksmingu kaip didelės interleukino-2 dozės, bet be susijusio toksiškumo. Be to, tyrimai rodo, kad melatoninas padeda sušvelninti toksišką chemoterapijos poveikį, ypač trombocitų skaičiui.

II fazės klinikiniuose tyrimuose melatoninas buvo tiriamas vėžiu sergantiems pacientams, kuriems nepavyko pradinis gydymas. Tarp jų buvo metastazavusių prostatos vėžiu sergantys pacientai po nesėkmingo androgenų slopinimo gydymo, metastazavusių krūties vėžiu sergančios pacientės, kurioms nepavyko tamoksifeno terapija, ir įvairūs pacientai su kolorektaliu, kasos, gimdos, kepenų, kiaušidžių ir plaučių vėžiu. Nemažai šių pacientų, kurių būklė sparčiai blogėjo prieš melatonino gydymą, liga stabilizavosi, o keliems navikai sumažėjo. Tokie duomenys, žinoma, neįrodo, kad melatoninas yra veiksmingas vėžio gydymas. Vėžio progresavimas gali būti labai kintamas, ir melatonino poveikis turi būti kiekybiškai įvertintas prieš bet kokią vertinimą.

Atsitiktinės atrankos klinikiniuose tyrimuose palyginti pacientai, gavę melatoniną kartu su standartiniu gydymu, su pacientais, gavusiais tik standartinį gydymą. Tarp jų buvo glioblastoma sergantys pacientai, kuriems nepavyko spindulinė terapija,¹⁹ nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sergantys pacientai, kuriems nepavyko cisplatinos chemoterapija,²⁰ melanomos pacientai su recidyvais limfmazgiuose,²¹ ir kolorektaliu vėžiu sergantys pacientai, kuriems nepavyko 5-fluorouracilo chemoterapija.²² Visais atvejais pacientai, gavę melatoniną, vidutiniškai gyveno ilgiau nei jo negavusieji. Tai nereiškia, kad melatoninas išgydė, – tik kad jis pailgino gyvenimo trukmę.

Dar viename tyrime nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sergantys pacientai gavo cisplatiną, etoposidą ir melatoniną kaip pirmos eilės gydymą.²³ Tarp gavusių etoposidą ir cisplatiną be melatonino vienerių metų išgyvenamumas buvo maždaug 19 procentų; tarp pacientų, gavusių visus tris agentus, išgyvenamumas buvo 44 procentai. Be to, melatoninas, atrodo, pagerino gyvenimo kokybę.

Didesniame atsitiktinės atrankos klinikiname tyrime pažengusių metastaziniu vėžiu sergantys pacientai buvo atsitiktinai priskirti gauti tik chemoterapiją arba chemoterapiją su 20 mg melatonino per dieną.²⁴

Objektyvios naviko regresijos (įskaitant šešias visiškas regresijas) buvo stebimos 42 iš 124 pacientų, gavusių melatoniną, bet tik 19 iš 126 kontrolinės grupės pacientų (be visišκών regresijų). Melatonino grupėje po vienu metų gyveno 63 pacientai, palyginti su 29 kontrolinėje grupėje. Tokie rezultatai yra geresni nei tie, kuriuos duoda konvencinis gydymas, ypač atsižvelgiant į tai, kad tyrimo pacientai sirgo pažengusia liga.

Nors melatoninas rodo aiškų veiksmingumo įrodymą, amerikiečių medicina jį, atrodo, visiškai ignoruoja. Galbūt nėra geresnio pavyzdžio, iliustruojančio pacientų poreikį patiems ieškoti informacijos.

PSK, LENTINANAS IR KITI POLISACHARIDAI

Kelios Azijos šalys savo vėžio protokoluose naudoja grybų ekstraktus, klasifikuojamus kaip biologinio atsako modifikatorius. Didžioji dalis tyrimų apie šiuos ekstraktus buvo atlikta Japonijoje ir tik fragmentiškai paskelbta amerikiečių žurnaluose. Tyrimai buvo tokie įspūdingi, kad pusę tuzino šių ekstraktų dabar plačiai vartoja japonų pacientai, sergantys vėžiu. Iš tikrųjų jie dengiami Japonijos nacionalinio sveikatos draudimo kaip standartinio kelių vėžio rūšių gydymo dalis.

Plačiausiai tirti ekstraktai yra PSK (polisacharidų krestinas), gaunamas iš grybo *Coriolus versicolor*, ir lentinanas, gaunamas iš shiitake grybų. PSK galima vartoti per burną, o lentinanas skiriamas injekcijomis. Kol kas nėra aiškių požymių, kad vienas būtų geresnis už kitą. Manoma, kad abu stiprina imuninę sistemą per gama interferono gamybą, interleukino-2 gamybą ir padidintą T ląstelių aktyvumą.²⁵ Be to, in vitro tyrimai parodė citotoksinį poveikį per matrikso skaidančių fermentų slopinimą, kurie yra naviko invazijos ir gretimų audinių pagrindas, ir angiogenezės slopinimą.²⁶ Šie polisacharidai taip pat parodė didesnę atsparumą bakterinėms, virusinėms ir parazitinėms infekcijoms AIDS pacientams.²⁷ Nė vienas ekstraktas neparodė jokio toksiškumo.

PSK ir lentinanas gali pailginti gyvenimą pažengusiu ir recidyvavusiu skrandžio vėžiu, kolorektaliu vėžiu, krūties vėžiu, leukemija ir nesmulkialąsteliu plaučių vėžiu sergantiems pacientams. Viename reprezentatyviame tyrime, susijusiame su nesmulkialąsteliu plaučių vėžiu, I stadijos pacientų, gavusių 3 g PSK per dieną, penkerių metų išgyvenamumas buvo 39 procentai, palyginti su 17 procentų negavusiems PSK. III stadijos pacientų penkerių metų išgyvenamumas buvo 26 procentai

su PSK ir 8 procentai be jo. Abu skirtumai buvo statistiškai reikšmingi.²⁸ Tyrimai su storosios žarnos ir skrandžio vėžiu taip pat parodė, kad PSK gerina išgyvenamumą.

Kitame tyrime PSK buvo tiriamas kaip gliomos gydymas kartu su ACNU (cheminiu BCNU giminaičiu) ir vinkristinu.²⁹ Glioblastoma sergančių pacientų išgyvenamumas buvo 56 procentai po vieno metų ir 37 procentai po dvejų metų. Kadangi kontrolinės grupės nebuvo, tikslus PSK poveikis buvo neaiškus; tačiau dvejų metų išgyvenamumas buvo gerokai didesnis nei tas, kurį paprastai duoda tradicinis gydymas.

Deja, nei PSK, nei lentinano šioje šalyje nėra lengva gauti. Nedidelis pardavėjas Eugene, Oregon, parduoda mėnesio PSK atsargą už 125 dolerius.³⁰ Lentinanui reikia injekcinės formos, ir jis neprieinamas Jungtinėse Valstijose. Sveikos mitybos parduotuvės siūlo geriamuosius maitake, shiitake, reishi ir kitų grybų, turinčių polisacharidų, panašių į lentinaną, ekstraktus. Iš jų maitake D frakcija (skystas viso grybo ekstraktas) gali būti veiksmingiausia.³¹ Viename eksperimente 93 procentams pelių, kurioms buvo suleistas žinomas kancerogeninas, per keturiasdešimt penkias dienas išsivystė navikai, palyginti su tik 30 procentų pelių, maitintų maitake D frakcija. Antrame kontroliuojamame eksperimente maitake D frakcija slopino 90 procentų krūties naviko augimo. Trečiame eksperimente ekstraktas buvo derinamas su chemoterapija, slopinant 87 procentus metastazinių navikų iš suleistų kepenų vėžio ląstelių. (Vien chemoterapija slopino tik 50 procentų.) Šių tyrimų autoriai pažymėjo, kad panašūs eksperimentai su lentinanu davė žymiai mažesnę poveikį.

Manoma, kad veiklioji šių grybų ekstraktų medžiaga yra molekulė, vadinama beta gliukanu. Nutriceutikų gamintojai pradėjo prekiauti šiuo agentu, kuris taip pat gaunamas iš galvijų kremzlės, sudėtingų grūdų baltymų ir kitų šaltinių. Nėra paprasto būdo įvertinti skirtingų produktų santykinį veiksmingumą.

Nepaisant plačios klinikinės literatūros Japonijoje, rodančios, kad grybų ekstraktai yra vertingas konvencinio vėžio gydymo papildymas, amerikiečių onkologai juos daugiausia ignoravo, ir dauguma pacientų niekada nesužino apie jų egzistavimą.

Gama linoleno rūgštį (GLA) kaip galimą glioblastomos gydymą atradau perskaitęs Indijos tyrimą, parodžiusį didelę naviko regresiją, kai GLA buvo infuzuojama tiesiai į naviko ertmę. Gilinantis į riebalų rūgštis ir jų poveikį vėžiui, supratau, kad tai bene sudėtingiausia tema onkologijos biochemijoje.

Yra keletas riebalų rūgščių rūšių, tačiau tik polinesočiosios riebalų rūgštys atrodo svarbios vėžio prevencijai ar gydymui. Mononesočiosios riebalų rūgštys, tokios kaip alyvuogių aliejus, ir sočiosios riebalų rūgštys, tokios kaip randamos mėsos, matyt, atlieka nedidelį vaidmenį vėžio atveju, nors pastarosios buvo siejamos su širdies ir kraujagyslių ligomis.

Polinesočiosios riebalų rūgštys skirstomos į dvi bendrąsias klases: omega-3 ir omega-6. Omega-3 apima alfa linoleno rūgštį (randamą linų sėmenų aliejuje ir perilla aliejuje) ir jos pagrindinius darinius – eikozapentaeno (EPA) ir dokozaheksaeno (DHA) rūgštis (gausiausios randamas žuvų taukuose). Pagrindinė omega-6 riebalų rūgštis yra linolo rūgštis, randama kukurūzų aliejuje ir sojų aliejuje. Linolo rūgštis metabolizuojasi į GLA, kuri toliau skaidosi į dihomogama linoleno rūgštį arba arachidono rūgštį. Kiekviena iš šių kategorijų apima daugybę porūšių su skirtingomis biocheminėmis savybėmis.

Bendrasis sutarimas, kuris toli gražu nėra vienbalsis, yra tas, kad omega-3 riebalų rūgštys padeda užkirsti kelią vėžiui, o omega-6 jį skatina. Todėl žuvų taukų papildų vartojimas ir kukurūzų aliejaus vengimas turėtų sumažinti vėžio riziką – ši išvada daugiausia grindžiama krūties ir prostatos vėžio tyrimais su graužikais. Teoriškai skirtingos riebalų rūgštys skatina skirtingus prostaglandinus – svarbiausius uždegiminio proceso, kuriuo imuninė sistema kovoja su svetimais baltymais, komponentus. II tipo prostaglandinus, kuriuos stimuliuoja arachidono rūgštis, manoma, sukelia stiprias uždegimines reakcijas. I tipo prostaglandinus, kuriuos stimuliuoja omega-3 riebalų rūgštys, moduliuoja šį uždegiminį poveikį.

Šio mąstymo pagrindas – prielaida, kad per stiprus uždegiminis procesas skatina vėžį. Yra įrodymų, kad tai tiesa, bent jau kai kurių vėžio formų atveju. Pavyzdžiui, storosios žarnos vėžio rizika sumažėja reguliariai vartojant prieš uždegiminius vaistus, tokius kaip ibuprofenas.³² Tai šiek tiek prieštarauja intuicijai, nes galima tikėtis, kad agentai, stiprinantys uždegiminį procesą, turėtų turėti naudingą poveikį. Jei imuninė sistema energingai atakuoja bet kokią svetimą baltymą, ar ji neturėtų būti labiau linkusi sunaikinti genetines mutacijas, sukeliančias vėžį? Tačiau intuicija

mažai naudinga siekiant suprasti tokį sudėtingą dalyką kaip imuninė sistema.

Gali būti, kad uždegiminis procesas atlieka priešingus vaidmenis vėžio prevencijoje ir vėžio gydyme. Bet kokios išvados apie skirtingas riebalų rūgštis priklauso nuo vėžio tipo, kuriam jos vertinamos. Apibendrinimus dar labiau riboja faktas, kad GLA, omega-6 riebalų rūgštis, turi priešuždegiminių savybių. Tyrimai parodė, kad GLA gali būti veiksmingas reumatoidinio artrito – autoimuninės ligos – gydymas.³³ Tai atrodo paradoksalu, nes manoma, kad omega-6 turi uždegiminį poveikį.

Atsižvelgiant į sudėtingas sąveikas tarp riebalų rūgščių, yra mažai pagrindo prognozuoti, kaip jos turėtų veikti kaip terapiniai agentai. Todėl turime nagrinėti faktinius duomenis, o ne daryti išvadas iš numatomų veikimo mechanizmų. Išsamią riebalų rūgščių poveikio apžvalgą 1998 m. paskelbė tarptautinis simpoziumas.³⁴ Remiantis šiais šaltiniais, neabejotina, kad esminės riebalų rūgštys turi didžiulį potencialą vėžio gydyme.

Laboratorijoje vėžinių ląstelių linijos parodė pažeidžiamumą kelioms riebalų rūgštims, ypač GLA ir EPA. Šiam citotoksiškumui gali būti keli mechanizmai. Geriausiai dokumentuotas yra riebalų rūgščių metabolizavimas vėžinėse ląstelėse, kuris sukuria aukštą laisvųjų radikalų lygį, mirtingą piktybinėms ląstelėms. Ši išvada pagrįsta tuo, kad antioksidantai (pvz., vitaminas E) mažina citotoksiškumą, o prooksidantai (pvz., geležis) jį didina. Kiti galimi mechanizmai apima angiogenezės slopinimą, P53 navikų slopintojo geno aktyvavimą, padidintą ląstelių adhezijos molekulių (padedančių užkirsti kelią vėžinių ląstelių plitimui) raišką ir baltymo kinazės C (svarbaus augimo signalizacijos kanalo) slopinimą. Riebalų rūgštys taip pat keičia ląstelių membranų struktūrą, o tai, manoma, padidina tiek chemoterapijos, tiek spindulinės terapijos veiksmingumą. Tuo pat metu įrodyta, kad jos apsaugo normalias ląsteles nuo spinduliuotės pažeidimų.

Dar neseniai vienintelė klinikinėje praktikoje naudojama riebalų rūgštis buvo gama linoleno rūgštis. Anksčiau aprašiau Indijos tyrimą, kuriame gliomos pacientams GLA buvo infuzuojama tiesiai į naviko ertmę.³⁵ Iš penkiolikos gydytų pacientų daugumai navikai sumažėjo, ir dvylika iš penkiolikos buvo gyvi tuo metu, kai ataskaita buvo paskelbta. Trys mirusieji buvo gana pagyvenę. Dėl dramatiškų rezultatų susisiečiau su pagrindiniu publikacijos autoriumi, norėdamas sužinoti, ar kas nors už Indijos ribų naudoja šią procedūrą. Jis nukreipė mane į neurochirurgą Velse,

kuris ją naudojo, tačiau ne tokiu sėkmingu laipsniu kaip pranešta Indijoje. Nors Velso procedūra parodė nemažą veiksmingumą, neurochirurgą neramino tai, kad alkoholis, reikalingas GLA ištirpinti, gali kenkti smegenims. (Kaip ir kiti riebalai, GLA nėra tirpi vandenyje.)

Naujesniame klinikiniam tyrime palygintas geriamasis GLA kartu su tamoksifenu ir vien tamoksifenas pažengusių krūties vėžiu sergančioms pacientėms.³⁶ Praėjus trims mėnesiams nuo gydymo pradžios, 5 procentai pacienčių, gavusių derinį, parodė visišką atsaką (palyginti su nulių pacienčių, gavusių tik tamoksifenu), o 37 procentai turėjo dalinę regresiją (palyginti su 13 procentų tamoksifeno grupėje). Visa likusi abiejų grupių dalis, išskyrus nedidelę frakciją, turėjo stabilią ligą.

Kitas GLA tyrimas vyksta Addenbrooke ligoninėje Cambridge, Anglijoje, kur GLA skiriama kasos vėžiu – pagrindiniu glioblastomos varžovu dėl mirtingiausio vėžio tipo titulo – sergantiems pacientams. Šiame tyrime GLA derinama su ličio druska, kad taptų tirpi vandenyje, ir skiriama intraveniniu būdu. I fazės rezultatai atrodo perspektyvūs, o išgyvenamumas viršija tą, kurį paprastai duoda konvenciniai metodai.³⁷

Kitame tyrime palygintas žuvų taukų papildų ir placebo poveikis gydant kelias skirtingas pažengusio vėžio rūšis.³⁸ Trisdešimt pacientų, nusilpusių dėl kacheksijos, buvo atsitiktinai paskirti gauti arba placebo, arba 18 g žuvų taukų per dieną kartu su 200 mg vitamino E per dieną. Kiti trisdešimt pacientų, nekenčiančių nuo mitybos nepakankumo, buvo panašiai atsitiktinai paskirti. Abiejose grupėse žuvų taukų ir vitamino E derinys reikšmingai padidino medianą išgyvenamumą (210 dienų prieš 110 dienų maitinimosi nepakankamumą kenčiantiems pacientams ir 500 dienų prieš 350 dienų normalios mitybos pacientams).

Jungtinėse Valstijose vieninteliai GLA šaltiniai yra maisto papildai, gaminami iš įvairių sėklų aliejų. Dažniausi yra nakvišų aliejus, borago sėklų aliejus ir juodųjų serbentų sėklų aliejus, prieinami bet kurioje sveikos mitybos parduotuvėje. Nakvišų aliejuje yra 10 procentų GLA koncentracija. Borago sėklų aliejuje koncentracija maždaug dvigubai didesnė – apie 20–25 procentus. Neaišku, ar šių papildų vartojimas užtikrins pakankamą GLA kiekį reikšmingam priešvėžiniam poveikiui; tačiau anksčiau aprašytas krūties vėžio tyrimas rodo, kad geriamasis vartojimas tikrai teikia klinikinę naudą.

Nė viena iš šių esminių riebalų rūgščių neparodė toksiškumo jokia tirta doze. Todėl, jei vėžiu sergantis pacientas gali toleruoti pakankamai

borago sėklų kapsulių, kad pasiektų 3 g GLA per dieną, ir finansines išlaidas, tai verta pabandyti, ypač kartu su chemoterapija. Chemoterapijos ir GLA citotoksiniai mechanizmai, atrodo, yra panašūs, o GLA padidina ląstelių membranų pralaidumą, leisdamą chemoterapijai lengviau patekti vidun. Be to, naujausi įrodymai rodo, kad GLA turi antiangiogeninį poveikį ir gali būti sinerginis su tamoksifenu.

Atsižvelgiant į naujausius įrodymus, taip pat reikėtų apsvarstyti konjuguotą linolo rūgštį (CLA) – izomerinę linolo rūgšties formą, randamą raudonoje mėsoje ir sūryje. Laboratoriniuose tyrimuose su žiurkėmis ir pelėmis CLA parodė stiprias priešvėžines savybes, ypač prieš krūties ir prostatos navikus, kolorektalinį ir skrandžio vėžį bei melanomą.³⁹ CLA koncentracijos, turėjusios citotoksinį poveikį laboratorijoje, lengvai pasiekiamos per mitybą ar papildus. Pavyzdžiui, čederio sūrio valgymas, atrodo, sukuria terapines CLA koncentracijas. Tą patį daro ir komerciniai papildai, gaminami specialiu saulėgrąžų aliejaus izomerizacijos būdu.

CLA turi nuostabių savybių, ne tik priešvėžinių. Tarp jų – gebėjimas veikti kaip insulino sensibilizatorius, mažinant atsparumą insulinui ir insulino lygį. (Tai turėtų ypač dominti žmones su II tipo cukriniu diabetu.) Ji taip pat mažina kūno riebalų procentą, galbūt didindama medžiagų apykaitos greitį. Nepaisant jos naudos – ir toksiškumo nebuvimo net labai didelėmis dozėmis – klinikinių CLA tyrimų nėra paskelbta.

GENISTEINAS

Genisteinas yra izoflavonas, randamas sojų produktuose. Epidemiologiniai duomenys rodo koreliaciją tarp sojų vartojimo ir mažesnio vėžio dažnio, nors šiam atradimui galėjo turėti įtakos kiti mitybos veiksniai. Pavyzdžiui, kultūros, vartojančios daug sojų, dažnai vartoja ir žaliąją arbatą – kitą agentą, manomą turintį priešvėžinių savybių. Tačiau šiuos tyrimus patvirtina laboratoriniai tyrimai, kuriuose nustatytas priešvėžinis poveikis. Didžioji dalis šių tyrimų buvo pristatyta 1996 m. tarptautiniame susitikime apie sojų naudą sveikatai; pranešimai buvo paskelbti 1998 m. Iš visų aptartų ingredientų genisteinas, atrodo, yra svarbiausias vėžio gydymui.⁴⁰

Pirmą kartą apie genisteiną sužinojau ieškodamas informacijos apie mažo intensyvumo brachiterapiją. Jungtinėse Valstijose radau tik tris vietas, naudojančias mažo intensyvumo implantus, įskaitant Vermonto universitetą. Kai paskambinau pagrindiniam tyrėjui, jis paaiškino, kad procedūra buvo atlikta tik keliems pacientams ir be ryškos sėkmės. Tada jis su entuziazmu

papasakojo apie savo naujausius genisteino tyrimus. Jo laboratoriniai tyrimai parodė, kad genisteinas slopino glioblastomos ląstelių migraciją iš pirminės naviko vietos ir kad reikiama dozė gali būti pasiekta tiesiog vartojant daugiau sojų produktų. Jis taip pat nurodė, kad žymiai didesnės genisteino koncentracijos turėjo citotoksinį poveikį.⁴¹

Tuo metu rinkoje buvo vos keli sojų ekstraktai, turintys santykinai mažą genisteino koncentraciją. Praėjus dvejiems metams, „The Life Extension Foundation“ pristatė papildą su dešimt kartų didesne genisteino koncentracija nei bet kas kitas rinkoje, ir nuo tada jį vartuju. Iki tol stengiausi padidinti sojų kiekį mityboje – sojų mėsainiais, sojų pienu, sojų riešutais ir pan., kartu su papildais, turinčiais didžiausią prieinamą genisteino koncentraciją. Tai tapo varginančiu maitinimosi režimu, kuriam palaikyti reikėjo tam tikros valios pastangos.

Pradėjau tirti genisteino poveikio pagrindą, norėdamas nustatyti, ar tai verta pastangų. Tai buvo nuolatinis darbas, nes vis daugiau tyrimų pripažįsta, kad genisteinas yra galingas priešvėžinis agentas. Viename eksperimente pelės buvo maitinamos skirtingomis genisteino koncentracijomis, paskui joms buvo suleista melanomos ląstelių, žinomų kaip sukeliančių plaučių metastazes. Priklausomai nuo genisteino kiekio dietoje, navikų skaičius buvo sumažintas maždaug 50–75 procentais.⁴² Ankstesniame tyrime praneštas dar didesnis slopinimo efektas, kai į dietą buvo pridėti pilni sojų ekstraktai, o ne vien genisteinas. Daugybė laboratorinių tyrimų davė panašius rezultatus.

Matyt, didžioji dalis genisteino priešvėžinių savybių kyla iš jo gebėjimo blokuoti epidermio augimo faktoriaus receptorių ląstelės membranoje. Šie receptoriai perduoda signalą, leidžiantį ląstelėms dalytis. Vėžinės ląstelės turi didžiulį šių receptorių skaičių, todėl ląstelės dalijasi nekontroliuojamai. Užblokavus šiuos receptorių, vėžinės ląstelės arba diferencijuojasi į normalias ląsteles, arba žūva. Augant šių receptorių svarbos supratimui, mažiausiai pusė tuzino farmacijos kompanijų kuria savo slopinimo agentus, paprastai monoklonių antikūnų forma. Be epidermio augimo faktoriaus receptorių blokavimo, genisteinas, atrodo, slopina baltymo kinazę C, kuri, atrodo, yra esminis piktybinio augimo gliomose signalas. Kadangi tamoksifenas taip pat slopina baltymo kinazę C, yra pagrindo manyti, kad genisteino ir tamoksifeno derinys galėtų būti ypač veiksmingas.⁴³ Galiausiai vis daugiau įrodymų rodo, kad genisteinas užkerta kelią angiogenezei.⁴⁴

Šiuo metu vyksta klinikiniai tyrimai su žmonėmis, naudojančiais genisteiną kaip vėžio gydymą. Genisteinas buvo išskirtas 1987 m., ir tik dabar yra pakankamai laboratorinių įrodymų, kad paskatintų klinikinę plėtrą. Ar tokia plėtra įvyks, dar pasimatys. Farmacijos kompanijos turi mažai paskatų, nes genisteinas nėra patentuojamas. Plėtrai greičiausiai reikės vyriausybės intervencijos, kuri kol kas nebuvo pasiūlyta.

Potencialūs maisto papildai vėžio gydymui ir prevencijai

Be melatonino, PSK, GLA ir genisteino, dar pusė tuzino maistinių papildų parodė galintys padėti užkirsti kelią vėžiui arba sukelti esamų navikų regresiją. Kai kurie iš jų tiriami I fazės klinikuose tyrimuose. Nors jų poveikio įrodymai vis dar fragmentiški, bent jau kai kurie iš šių agentų taps mitybos pagrįstų vėžio gydymo programų dalyviais, o tokios programos bus sukurtos per kelerius metus. Šias programas turės vystyti vyriausybė, nes tai aiškiai neatitinka farmacijos kompanijų interesų. Ingredientai yra pernelyg lengvai prieinami, kad būtų patentuojami, ir jie tiesiogiai konkuruos su farmacijos kompanijų vėžio vaistais.

SELENAS

Šio mikroelemento veiksmingumas buvo atrastas beveik atsitiktinai atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamame klinikuose tyrimuose. Selenas, dažnai randamas svogūnuose ir česnakuose, buvo tiriamas kaip odos vėžio prevencinis agentas. Nors jis neturėjo jokio poveikio odos vėžio dažniui, jis turėjo reikšmingą poveikį kitų vėžio rūšių dažniui, įskaitant plaučių, kolorektalinį ir prostatos vėžį. Dramatiškiausi rezultatai buvo prostatos vėžio atveju – jo dažnis sumažėjo 63 procentais tarp gavusių seleną.⁴⁵

Laboratoriniai tyrimai rodo, kad selenas turėtų būti veiksmingas ir gydant vėžį. Įrodyta, kad jis slopina naviko augimą in vitro, o seleno papildai slopino plaučių metastazes, kai pelėms buvo suleista melanomos ląstelių. Naujausi tyrimai taip pat rodo, kad selenas stipriai slopina laboratorijoje augintų gliomos ląstelių augimą.⁴⁶

ŽALIOJI ARBATA

Tiek Kinijoje, tiek Japonijoje žalioji arbata vartojama jau 5000 metų dėl manomų gydomųjų savybių. Pagrindiniai jos priešvėžiniai ingredientai laikomi polifenoliniai katechinai, iš kurių ryškiausias yra epigalokatechino-3-galatas (EGCG).

Žalioji arbata parodė priešvėžinį poveikį žiurkėms ir pelėms – tiek su implantuotais, tiek su kancerogenų sukeltais navikais.⁴⁷ Be to, Nacionaliniai sveikatos institutai išskyrė žaliąją arbatą kaip perspektyviausią alternatyvų agentą, vertą tolesnių tyrimų. Kol kas nėra klinikinių tyrimų duomenų, leidžiančių įvertinti žaliosios arbatos naudingumą; tačiau, atsižvelgiant į tai, kad jos vartojimas neturi neigiamos pusės, žalioji arbata galėtų būti įtraukta į bet kurią vėžio gydymo programą.

LIMONENAS

Limonenas yra monoterpenas, eterinių aliejų, randamų citrusiniuose vaisiuose ir kituose augaluose, sudedamoji dalis. Gaunamas iš citrusinių žievės, jis panašus į citrinos aliejų, naudojamą medinių baldų priežiūrai.

Laboratoriniuose tyrimuose limonenas kartu su savo dariniu perililo alkoholiu parodė priešvėžinį poveikį kepenų, krūties, plaučių ir kasos vėžiui, taip pat leukemijai ir neuroblastomai. Šiuo metu jis tiriamas žmonių klinikiniuose tyrimuose. Kaip ir kiti maistiniai papildai, jis gali geriausiai veikti kartu su kitais agentais. Viename žmonių klinikiniame tyrime limonenas buvo derintas su lovastatinu – dažnu vaistu cholesterolui mažinti. Pirminiai rezultatai rodo, kad kai kuriems tiriamiesiems buvo ilgi remisijos laikotarpiai.⁴⁸

KVERCETINAS

Kvercetas yra vienas iš augaluose randamų flavonoidų. Dažniausi jo šaltiniai yra svogūnai ir obuoliai. Kaip ir genisteinas, kvercetas, atrodo, slopina tirozino kinazės aktyvumą, o laboratoriniuose tyrimuose, derinant kvercetas ir genisteiną, buvo pastebėtas sinerginis poveikis tiek kiaušidžių, tiek krūties vėžio ląstelėms.⁴⁹ Šiuo metu jis tiriamas I fazės klinikiniuose tyrimuose.

IŠRŪGŲ BALTYMAS

Išrūgų baltymas prekiaujamas kaip aukščiausios kokybės baltymų forma, daugiausia skirta intensyviai sportuojantiems žmonėms. Keliuose

laboratoriniuose tyrimuose žiurkės ir pelės buvo maitinamos išrūgų baltymo dieta ir tuo pat metu joms buvo skiriamos vėžį sukeliančios cheminės medžiagos. Šiems gyvūnams išsivystė gerokai mažiau navikų nei graužikams, negavusiems išrūgų baltymo dietos, o išsivystę navikai buvo daug mažesni.

Manoma, kad priešvėžinis poveikis atsiranda todėl, kad išrūgų baltymas sumažina vėžinių ląstelių glutationo kiekį, bet ne normalių ląstelių. Glutationas leidžia greitai atstatyti chemoterapijos sukeltus pažeidimus; padidėjęs jo kiekis gali būti viena priežasčių, kodėl vėžinės ląstelės yra atsparios chemoterapijai. Sumažinus glutationo lygį, tokie taisymai turėtų būti užkirsti ir chemoterapija turėtų tapti veiksmingesnė.

Viename nedideliame klinikiniam tyrimo naudotas išrūgų baltymo produktas, vadinamas Immunocal. Septyni pacientai su skirtingais pažengusio vėžio tipais gavo 30 g išrūgų baltymo per dieną šešis mėnesius. Dviem pacientams navikai sumažėjo, o dar dviem liga stabilizavosi.⁵⁰ Klinikinių tyrimų, derinančių išrūgų baltymą su chemoterapija, kol kas nėra paskelbta.

BROKOLIŲ DAIGAI

Mano mėgstamiausias vėžio gydymas, neseniai pasirodęs scenoje, yra brokolių daigai. Nepaisant vyresniojo George'o Bush'o nuomonės, brokolių daigai yra skanus priedas prie salotų, ir egzistuoja atvirkštinis ryšys tarp vėžio rizikos ir kryžmažiedžių daržovių (brokolių, žiedinių kopūstų, briuselio kopūstų ir kopūstų) vartojimo. Vyraujanti teorija yra ta, kad jų priešvėžinis poveikis atsiranda dėl medžiagos, vadinamos sulforafanu.⁵¹ Trijų–keturių dienų amžiaus daigai turi 10–100 kartų daugiau sulforafano nei subrendusios daržovės. Siekiant patikrinti, ar šių daigų vartojimas per burną turi priešvėžinį poveikį, džiovinoti brokolių daigai buvo duodami žiurkėms su sukeltais vėžiais, ir pastebėta nemaža navikų regresija.⁵²

Nustatyti ir kiti potencialūs priešvėžiniai maisto papildai, įskaitant kofermentą Q₁₀, DHEA, fitino rūgštį (randamą daugelyje viso grūdo produktų) ir kurkuminą (randamą ciberžolėje). Priešvėžinių maisto produktų identifikavimui tampant intensyvesne veikla, tėra laiko klausimas, kada bus izoliuota ir ištirta daugiau ingredientų.

Nacionalinės vėžio strategijos išbandymas – tai kaip bus valdomas kitas plėtros etapas. Atsižvelgiant į tai, kad dauguma maisto ingredientų yra laisvai prieinami, farmacijos kompanijos vargu ar turės ekonominę motyvaciją tirti šias medžiagas. Ir dėl neįtikėtinai didelių išlaidų, būdingų FDA kontroliuojamam reguliavimo procesui, alternatyviosios medicinos šalininkai negalės finansuoti jų plėtros. Ar vyriausybė užpildys šią spragą? Turiu didelių abejonių. Laimei, alternatyviosios medicinos bendruomenė ir toliau populiarins šių maisto papildų vertę. Kitaip vėžiu sergantys pacientai niekada nesužinotų apie lengvai prieinamus agentus, galinčius pagerinti jų prognozę.

IŠNAŠOS

1. Daugiau informacijos apie „The Life Extension Foundation“ rasite adresu www.lef.org, skambinkite 1-800-820-3251 arba rašykite The Life Extension Foundation, P.O. Box 229120, Hollywood, Florida, 33022.

2. Jau blogai, kad vyriausybė institucija klaidingai apibūdino farmacijos produktą. Dar rimčiau – ši institucija turi galią persekioti asmenis, importuojančius vaistus, patvirtintus Europoje, bet ne Jungtinėse Valstijose. Diskutuojama apie kiekvieno amerikiečio teisę gauti vaistus, nepriklausomai nuo FDA patvirtinimo, kai tvirti įrodymai rodo, kad vaistai gali būti naudingi.

3. Cameron, E., and Pauling, L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1976;73(10):3685-3689.

4. Cameron, E., and Pauling, L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1978;75(9):4538-4542.

5. Creagan, E. T., et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer: a controlled trial. *New*

England Journal of Medicine. 1979;301(13):687-690.

6. Ascorbic acid: biologic functions and relation to cancer. Proceedings of a conference held at the National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. 1990 Sept 10-12. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1991;54(suppl 6):1113S-1327S.

7. Ogino, T., et al. Oxidant stress and host oxidant defense mechanisms. In: Heber, D., Blackburn, G., and Go, V., eds. *Nutritional Oncology*. San Diego: Academic Press; 1999:253-275.

8. Packer, L., and Colman, C. *The Antioxidant Miracle*. New York: John Wiley and Sons; 1999.

9. The Alpha-Tocopherol/Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group: the effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancer in male smokers. *New England Journal of Medicine*. 1994;330:1029-1035.

10. Prasad, K. N., et al. Scientific rationale for using high-dose multiple micronutrients as an adjunct to standard and experimental cancer therapies. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001 Oct;(suppl 5):450S-463S.

11. Prasad, K. N., et al. High doses of multiple antioxidant vitamins: essential ingredients in improving the efficacy of standard cancer therapy. *Journal of the American College of Nutrition*. 1999 Feb;18(1):13-25.

12. Salganik, R. I. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001 Oct;20(suppl 5):464S-472S.

13. Salganik, R. I., et al. Dietary antioxidant depletion: enhancement of tumor apoptosis and inhibition of brain tumor growth in transgenic mice. *Carcinogenesis*. 2000 May;21(5):909-914.

14. Sun, A. S., et al. Phase-I/II study of stage-III and -IV non-small cell lung cancer patients taking a specific dietary supplement. *Nutrition and Cancer*. 1999;34(1):62-69.

15. Sun, A. S., et al. Pilot study of a specific dietary supplement in tumor-bearing mice and in stage-IIIB and -IV non-small cell lung cancer patients. *Nutrition and Cancer*. 2001;39(1):85-95.

16. Kucuk, O., et al. Phase-II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2001;10(8):861-868.

17. Descartes laikė epifizę proto ir kūno sąveikos vieta, leidžiančia protui nurodyti kūnui, kaip elgtis. Jo pagrindimas buvo tas, kad epifizė buvo vienintelė jo identifikuota smegenų struktūra, kuri nebuvo dvišalė. Daugelį metų neurologai neįsivaizdavo, kokia jos funkcija, ir laikė ją panašia į apendiksą – evoliucijos relikvija, neatliekančia jokios prisitaikymo funkcijos. Dabar žinome, kad epifizė išskiria melatoniną ir įvairius kitus hormonus.

18. Neri, B., et al. Melatonin as biological response modifier in cancer patients. *Anticancer Research*. 1998;18(2B):1329-1332.

19. Lissoni, P., et al. Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology*. 1996;53(1):43-46.

20. Lissoni, P., et al. Randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in advanced nonsmall cell lung cancer resistant to a first-line chemotherapy containing cisplatin. *Oncology*. 1992;49(5):336-339.

21. Lissoni, P., et al. Adjuvant therapy with the pineal hormone melatonin in patients with lymph node relapse due to malignant growth. *Journal of Pineal Research*. 1996;21(4):239-242.

22. Barni, S., et al. A randomized study of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin versus supportive care alone in metastatic colorectal cancer patients progressing under 5-fluorouracil and folates. *Oncology*. 1995;52(3):243-245.

23. Lissoni, P., et al. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide, and the pineal hormone as a first-line treatment of advanced non-

small cell lung cancer patients in a poor clinical state. *Journal of Pineal Research*. 1997;23(1):15-19.

24. Žr. 18 išnaša.

25. Tsukagoshi, S., et al. Krestin (PSK). *Cancer Treatment Reviews*. 1984;11(2):131-155.

26. Kobayashi, H., et al. Antimetastatic effects of PSK (Krestin), a protein-bound polysaccharide obtained from Basidiomycetes: an overview. *Cancer Epidemiology, Biomarkers, and Prevention*. 1995;4(3):275-281.

27. Chihara, G. Recent progress in immunopharmacology and therapeutic effects of polysaccharides. *Developments in Biological Standardization*. 1992;77:191-197.

28. Hayakawa, K., et al. Effect of Krestin as adjuvant treatment following radical radiotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Detection and Prevention*. 1997;21(1):71-77.

29. Kaneko, S., et al. Evaluation of radiation immunochemotherapy in the treatment of malignant glioma: combined use of ACNU, VCR and PSK. *Hokkaido Journal of Medical Science*. 1983;58:622-630.

30. JHS Natural Products, P.O. Box 50398, Eugene, Oregon, 97405; 1-542- 341-1396.

31. Nanba, H., and Kubo, K. Effect of maitake D-fraction on cancer prevention. *Annals of New York Academy of Sciences*. 1997;833:204-207.

32. DuBois, A. N. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prevention of colorectal cancer. *Current Gastroenterology Reports*. 1999 Oct;1(5):441-448.

33. Zurier, R. B., et al. Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 1996;39(11):1808-1817.

34. Jiang, W. G., et al. Essential fatty acids: molecular and cellular basis of their anti-cancer action and clinical implications. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1998;27(3):179-209.

35. Žr. 3 skyrių, 9 išnaša.

36. Kenny, F. S., et al. Gamma-linolenic acid with tamoxifen as primary therapy in breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2000;85(5):643-648.

37. Fearoni, K. C. H., et al. An open-label phase-I/II escalation study of the treatment of pancreatic cancer using lithium gammalinolenate. *Anticancer Research*. 1996;16:867-874.

38. Gogos, C. A., et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. *Cancer*. 1998;82(2):395-402.

39. Ip, C. Review of the effects of transfatty acids, oleic acid, n-3 polyunsaturated fatty acids, and conjugated linoleic acid on mammary carcinogenesis in animals. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;66(suppl 6):1523S-1529S.

40. Second International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease, Brussels, Belgium, September 1996. Proceedings published in *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998;68(suppl 6).

41. Penar, P. L., et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor-associated tyrosine kinase blocks glioblastoma invasion of the brain. *Neurosurgery*. 1997;40(1):141-151.

42. Li, D., et al. Soybean isoflavones reduce experimental metastasis in mice. *Journal of Nutrition*. 1999;129(5):1075-1078.

43. Baltuch, G. H., and Yong, V. W. Signal transduction for proliferation of glioma cells in vitro occurs predominantly through a protein kinase C-mediated pathway. *Brain Research*. 1996;710(1-2):143-149.

44. Zhou, J. R., et al. Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. *Journal of Nutrition*. 1999;129(9):1628-1635.

45. Clark, L. C., et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *Journal of the American Medical Association*. 1996;276(24):1957-1963.

46. Sundaram, N., et al. Selenium causes growth inhibition and apoptosis in human brain tumor cell lines. *Journal of Neuro-oncology*. 2000;46(2):125-133.
47. Kuroda, Y., and Hara, Y. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of tea polyphenols. *Mutation Research*. 1999;436(1):69-97.
48. Vigushin, D. M., et al. Phase-I and pharmacokinetic study of D-limonene in patients with advanced cancer. Cancer Research Campaign Phase-I/II Clinical Trials Committee. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1998;42(2):111-117.
49. Shen, F., and Weber, G. Synergistic action of quercetin and genistein in human ovarian carcinoma cells. *Oncology Research*. 1997;9(11-12):597-602.
50. Kennedy, R. S., et al. The use of a whey protein concentrate in the treatment of patients with metastatic carcinoma: a phase I-II clinical study. *Anticancer Research*. 1995;15(6B):2643-2649.
51. Verhoeven, D. T., et al. A review of mechanisms underlying anticarcinogenesis by brassica vegetables. *Chemico-Biological Interactions*. 1997;103(2):79-129.
52. Fahey, J. W., et al. Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(19):10367-10372.

Pažangiausias vėžio gydymas

KETURIOLIKTAS SKYRIUS

1971 METAIS Richardas Nixon paskelbė Karą prieš vėžį – nacionalinę misiją, kuriai buvo skirta tiek pat atsidavimo, kiek NASA pastangoms išsiųsti žmogų į Mėnulį. Deja, Karas prieš vėžį buvo žymiai mažiau sėkmingas. Jungtinėse Valstijose nuo vėžio kasmet miršta maždaug 500 000 žmonių, o mirštamumo nuo vėžio rodiklis per pastaruosius dvidešimt metų nuolat augo. Nors dalis šio augimo susijusi su gausėjančia pagyvenusių žmonių populiacija, kuriai vėžys pasireiškia dažniau, didelę dalį augimo lemia nežinomos priežastys. Kai kuriuos vėžio tipus, pavyzdžiui, melanomą, veikia žinomi aplinkos pavojai, o kitus, pavyzdžiui, plaučių vėžį, akivaizdžiai lemia gyvenimo būdo pasirinkimai. (Tiek vyrų mirštamumo mažėjimas, tiek moterų mirštamumo didėjimas yra tiesiogiai susiję su rūkymo įpročių pokyčiais.) Tačiau apskritai apie vėžio priežastis žinome nedaug daugiau nei tuo metu, kai Nixon paskelbė savo Karą.

Esame lygiai taip pat nežinantys, kaip išgydyti šią ligą, nors keletas vėžio tipų, įskaitant Hodžkino ligą, vaikų leukemiją ir sėklidžių vėžį, dabar turi sėkmingus gydymo būdus. Prieš du dešimtmečius buvo manoma, kad šios ligos yra mirties nuosprendis. Šiandien šiomis ligomis sergantys pacientai paprastai išgyja. Be to, pastebimi išgyvenamumo pagerėjimai įvyko kiaušidžių vėžio ir limfomos atvejais. Tačiau tokios sėkmės istorijos yra išimtis. Penkerių metų išgyvenamumas daugumai vėžio tipų mažai pasikeitė nuo 1965 metų, o nedideli pagerėjimai daugiausia susiję su ankstyvesnės diagnostikos metodais, tokiais kaip mamograma krūties vėžiui ir PSA testas prostatos vėžiui. Chemoterapija – pagrindinis ginklas vėžio gydyme – nepagerino prognozės krūties, plaučių, prostatos ir storosios žarnos vėžio atvejais, kurie sudaro didžiąją dalį vėžio atvejų.¹

Karas prieš vėžį buvo vykdomas menku mastu. Nors Nixon deklaracija lėmė nemažą mokslinių tyrimų finansavimo padidėjimą, jo akivaizdžiai nepakako, nes perspektyvūs gydymo būdai liko neištirti dėl vyriausybinių finansavimo trūkumo. Palyginus su kitomis vyriausybės išlaidomis, Karas prieš vėžį tiesiog nėra aukštai šalies prioritetų sąrašė. Iš tikrųjų dabartinis finansavimo lygis yra gerokai mažesnis nei tai, ką Žemės ūkio departamentas moka ūkininkams, kad jie apribotų maisto gamybos apimtį ir taip palaikytų kainų rėmimą. Tai naudinga daugiausia dešimčiai milijonų ūkininkų, tuo pat metu didinant maisto kainas plačiajai visuomenei. Priešingai, 40 procentų amerikiečių per savo gyvenimą sužinos, kad serga vėžiu. Jei amerikiečiai žinotų, kaip leidžiami jų pinigai, tokie keisti biudžeto prioritetai vargu ar tęstųsi.

Alternatyviosios medicinos šalininkai teigia, kad vėžio tyrimų lėšos buvo blogai panaudotos ir didžia dalimi iššvaistytos. Jie tvirtina, kad „pjaustymas, deginimas ir nuodijimas“ ir toliau dominuoja vėžio gydyme ne todėl, kad tai tarnauja pacientams, o todėl, kad tai atitinka farmacijos ir medicinos įstaigų interesus. Todėl jie reikalauja skirti daugiau dėmesio aplinkos vėžio priežasčių šalinimui ir vėžiu sergančių pacientų imuninės sistemos stiprinimui.

Kalbant apie išgyvenamumo rodiklių gerinimą, šis argumentas turi nemažai pagrindo. Autoritetingos apžvalgos numato, kad mirštamumas nuo vėžio sumažėtų 70 procentų, jei žmonės pakeistų savo mitybą, atsisakytų tabako gaminių, sumažintų alkoholio vartojimą, padidintų fizinį aktyvumą ir reguliariai tikrintųsi dėl storosios žarnos, prostatos ir krūties vėžio. Žinoma, yra ribų, kiek vyriausybė gali pakeisti piliečių elgesį laisvoje visuomenėje. Žmogaus elgesį didžia dalimi lemia tiesioginės pasekmės. Neišvengiamai tokių blogų pasirinkimų kaip rūkymas ir per didelis saulės poveikis padarinių gydymas visada bus svarbus prioritetas. Tokie gydymo būdai taip pat būtini daugumai vėžio tipų, kuriems nėra aiškos etiologijos, įskaitant smegenų vėžį.

Pritariu alternatyviosios medicinos šalininkams, pastebintiems, kad per pastaruosius dvidešimt penkerius metus tyrimai davė nedaug sėkmės klinikinio rezultato prasme. Kita vertus, mokslinės naujovės tyliai brendo po dabartinių vėžio protokolų paviršiumi – naujovės, kurios visiškai pakeis vėžio gydymo ateitį. Nuo DNR atradimo šeštajame dešimtmetyje mūsų supratimas apie ląstelių dalijimąsi ir tai, kas negerai, kai ląstelės tampa piktybinėmis, nuolat didėjo. Dėl to mokslas nustatė keletą taikinių, leidžiančių įsikišti į piktybinio augimo procesą. Esame ant slenksčio šias naujas žinias perkelti į klinikinę praktiką. Kiek tai užtruks, dar pamatysime, ypač atsižvelgiant į biurokratinės kliūtis, išmėtytas vystymosi kelyje.

Tolesniuose puslapiuose pateikiama mokslo pažangos, galinčios pakeisti vėžio gydymą, apžvalga. Kai kurios iš jų yra klinikiniuose tyrimuose ir gali būti pasiekiamos vos po kelių metų. Kitos parodė dramatišką sėkmę gyvūnų tyrimuose, tačiau reikia daugiau darbo, kol bus pereita prie klinikinių tyrimų.

Antiangiogeneze

Kad navikai galėtų augti, jie turi pritraukti naujus kraujagysles – procesas, vadinamas angiogeneze – padidėjusiems energijos poreikiams patenkinti. Jei šių naujų kraujagyslių susidarymas gali būti užkirstas, naviko dydis stabilizuosis arba sumažės, suteikiant kitiems gydymo būdams galimybę sunaikinti vėžines ląsteles.

Antiangiogeninių vaistų tyrimai prasidėjo aštuntajame dešimtmetyje, tačiau tik dešimtojo dešimtmečio viduryje klinikiniai tyrimai ėmė tikrinti šį metodą kaip vėžio gydymą. Tyrimuose buvo naudojamas talidomidas – liūdnai pagarsėjęs Europoje šeštajame dešimtmetyje sukurtas vaistas nuo ryto pykinimo, dėl kurio gimė daug vaikų su gimimo defektais, daugiausia pasireiškiančiais deformuotomis rankomis ir kojomis. Dr. Judah Folkman, Harvard medicinos mokyklos profesorius, suprato, kad talidomidas sukėlė šiuos defektus slopindamas naujų kraujagyslių, svarbių embrioniniams galūnių užuomazgoms, augimą. Jis iškėlė hipotezę, kad talidomidas turės tokį patį poveikį vėžinėms ląstelėms, lėtindamas kraujagyslių, būtinų vėžinių ląstelių išgyvenimui ir dauginimui, augimą.

Klinikiniuose tyrimuose buvo tiriamas talidomido poveikis prostatos vėžiui, Kaposi sarkomai, glioblastomai ir dauginei mielomai. EntreMed, nedidelė biotechnologijų bendrovė, finansavo dr. Folkman tyrimus mainais už teises į jo sukurtus ar atrastus vaistus. Nors tyrimų rezultatai nepatvirtino talidomido kaip labai veiksmingo vėžio gydymo, jie parodė tam tikrą veiksmingumą. Pavyzdžiui, glioblastomos tyrimas nustatė, kad 50 procentų pacientų su pasikartojančia liga turėjo stabilizavusius arba sumažėjusius navikus reikšmingą laikotarpį.² Vėlesnis tyrimas, derinęs talidomidą su karboplatina, parodė regresijos arba stabilizacijos rodiklius nuo 60 iki 70 procentų.³ Atsižvelgiant į tai, kad medianinis išgyvenamumas pacientams su pasikartojančia glioblastoma yra nuo trijų iki keturių mėnesių, talidomidas yra pažanga; tačiau dauguma pacientų, gydytų talidomidu, galiausiai patiria atkrytį ir miršta nuo savo ligos.

Šiuo metu talidomidas yra vienintelis receptinis vaistas su paskelbtais klinikiniais duomenimis, patvirtinančiais jo naudojimą kaip antiangiogeninį agentą. Jis gavo FDA patvirtinimą kaip raupsų gydymo priemonė dėl antrojo poveikio: uždegiminio citokino, vadinamo naviko nekrozės faktoriumi, slopinimo. Ši savybė daro talidomidą veiksmingu gydymo būdu įvairioms autoimuninėms ligoms, įskaitant Crohn ligą ir vilkligę. Kadangi vaistus, patvirtintus bet kokiam tikslui, gydytojas savo nuožiūra gali skirti

kitoms ligoms, talidomidas dabar plačiai vartojamas vėžiu sergančių pacientų, nors III fazės vėžio tyrimai niekada nebuvo atlikti.

Mechanizmas, kuriuo talidomidas slopina naujų kraujagyslių augimą, šiuo metu nežinomas; tačiau apie angiogenezės procesą yra labai daug informacijos, ir šios žinios sudaro pagrindą daugeliui naujų vaistų, kurie netrukus pasirodys. Paskutiniu skaičiavimu, mažiausiai dvidešimt tokių vaistų yra kuriami, o kai kurie iš jų pasiekė II fazės klinikinių tyrimų etapą.

Kurdamos antiangiogeninius agentus, dauguma vaistų bendrovių bandė nustatyti baltymų „augimo faktorius“, kuriuos išskiria vėžinės ląstelės. Augimo faktoriai nurodo kraujagyslių ląstelėms inicijuoti naują augimą naviko ląstelių kryptimi. Kraujagyslių ląstelės, kaip ir visos ląstelės, turi specifinius baltyminius receptorius ant savo paviršiaus. Šie receptoriai leidžia augimo faktoriams patekti į kraujagyslių ląsteles ir sukelti vidinius pokyčius, dėl kurių ląstelės dauginasi. Vienas būdas užkirsti kelią naujų kraujagyslių augimui – pažeisti šią signalizacijos sistemą: arba neutralizuojant augimo faktorius, kuriuos išskiria vėžinės ląstelės, arba blokuojant receptorius ant kraujagyslių ląstelių paviršiaus.

Naujų kraujagyslių susidarymo procese dalyvauja keli augimo faktoriai, įskaitant fibroblastų augimo faktorių, trombocitų kilmės augimo faktorių ir kraujagyslių endotelio augimo faktorių (VEGF). VEGF atrodo svarbiausias, o vaistai, nukreipti prieš jį, atrodo sėkmingesni nei tie, kurie nukreipti prieš kitus augimo faktorius. Tačiau bet kuris vaistas, nukreiptas tik prieš vieną ar galbūt net du ar tris augimo faktorius, gali turėti tik dalinę sėkmę. Vėžinės ląstelės mutuoja ir evoliucionuoja, išskirdamos bet kokius augimo faktorius, būtinus išgyvenimui. Taigi, net jei vaistas visiškai slopina VEGF signalizacijos sistemą, vėžinės ląstelės gali padidinti kitų augimo faktorių sekreciją, kad kompensuotų praradimą.

Judah Folkman ir jo bendradarbiai nusprendė atakuoti angiogenezę iš kito kampo.⁴ Jie pastebėjo, kad chirurginis pirminio naviko pašalinimas dažnai yra lydimas spartaus metastazinių navikų augimo kitose kūno vietose. Tai rodo, kad pirminis navikas kažkaip slopina palydovinių metastazių augimą. Folkman iškėlė hipotezę, kad pirminis navikas arba organizmas, reaguodamas į pirminį naviką, išskiria vieną ar daugiau agentų, slopinančių metastazinio naviko augimą. Galiausiai jis nustatė, kad šie slopinantys agentai buvo angiostatinas ir endostatinas – sudėtingi baltymai, iš pradžių išskirti iš pelių šlapimo, bet dabar gaminami rekombinantinės DNR technologijomis. Kai šie vaistai buvo suleidžiami laboratorinėms

pelėms su implanuotais navikais, rezultatai buvo patys stulbinančiausi, kada nors paskelbti vėžio tyrimuose.⁵ Vien endostatinas sukėlė kelių skirtingų tipų navikų regresiją. Regresija tęsėsi, kol vaisto skyrimas buvo nutrauktas – tada navikai vėl pradėjo augti. Atnaujinus skyrimą, navikų regresija pasikartojo. Šis augimo ir regresijos modelis buvo kartojamas iki septynių ciklų. Galiausiai endostatino skyrimas buvo tęsiamas, kol navikas tapo nebematomas. Nutraukus vaistą, naviko augimas nepasirodė iš naujo. Kiti tyrimai parodė, kad angiostatino ir endostatino derinys ne tik žymiai padidino navikų regresiją, bet ir reikalavo daug mažesnių dozių nei vien endostatinas.⁶ Be to, nei vienas vaistas nesukėlė pastebimo toksiškumo. Vėlesni tyrimai, naudoję labai dideles endostatino dozes beždžionėms, patvirtino toksiškumo nebuvimą.

Galimybė moduluoti naviko augimą vaistų terapijos ciklais nesukuriant toksiškumo ir nesumažinant vaisto veiksmingumo skelbia naują vėžio gydymo erą. Tai gali padėti įveikti vieną kritiškiausių šiandieninio gydymo problemų: atsparumą vaistams. Daugelis chemoterapijos agentų iš pradžių yra šiek tiek veiksmingi, tačiau pakartotinai skiriant jie greitai praranda veiksmingumą. Panašiai kaip ŽIV, vėžinės ląstelės bando užtikrinti savo išgyvenimą greitai mutuodamos ir prisitaikydamos prie aplinkos. Šis didelis mutacijų greitis kartu su dideliu ląstelių dalijimosi greičiu apsunkina bet kurio atskiro vaisto veiksmingumo išlaikymą. Tačiau angiostatinas ir endostatinas nenukreipti prieš vėžines ląsteles. Jie nukreipti prieš endotelio ląsteles, iš kurių susideda naujos kraujagyslės. Endotelio ląstelės mutuoja lėtai, jei apskritai mutuoja, todėl joms nesivysto atsparumas vaistams. Taigi angiostatinas ir endostatinas gali sustabdyti endotelio ląstelių dauginimąsi, užkertant kelią naujų kraujagyslių augimui. Tai numarins vėžines ląsteles nepriklausomai nuo jų bandymų prisitaikyti prie naujų aplinkos reikalavimų. Kaip Napoleono armija Rusijoje, vėžinės ląstelės nuožmumas neturi reikšmės, jei nėra energijos palaikyti jo puolimą.

Dar reikia pamatyti, ar angiostatinas ir endostatinas bus klinikinėje praktikoje tokie pat veiksmingi kaip laboratoriniuose eksperimentuose. Abu šiuo metu tiriami žmonių klinikinuose tyrimuose. I fazės rezultatai endostatinui buvo paskelbti 2000 m. lapkritį: trims iš šešiasdešimties pacientų, gavusių vaistą, buvo pastebėta reikšminga naviko regresija, o dar maždaug tuzinui – stabilizacija. Iš pirmo žvilgsnio šis rezultatas atrodo nelabai įspūdingas, tačiau prisiminkime, kad I fazės tyrimuose naudojamas dozių didinimas, tad daugelis pacientų pradėjo nuo nepakankamų dozių. Be

to, vaisto skyrimo būdas (kasdienės intraveninės infuzijos) skyrėsi nuo gyvūnų eksperimentuose naudoto metodo (poodinės injekcijos). Pastaruoju metodu vaistas absorbuojamas į kraują daug lėčiau ir organizme išlieka ilgesnį laiką. Nauji klinikiniai tyrimai dabar vykdomi naudojant tiek poodines injekcijas, tiek nuolatinės mažų dozių infuzines pompas. Folkman nuo pat pradžių pasisakė už šiuos metodus, tačiau FDA ir Nacionalinis vėžio institutas jo nepaklausė.

Nepaisant vaistų toksiškumo nebuvimo ir nepaisant įrodymų, kad jie mažiausiai dešimt kartų veiksmingesni derinant kartu, biurokratinės taisyklės reikalauja, kad angiostatinas ir endostatinas būtų tiriami atskirai, prieš juos galint išbandyti derinyje. Tie, kurie kuria tokias taisykles, akivaizdžiai nejaučia nė kiek to skubos jausmo, kurį patiria vėžiu sergantys pacientai, desperatiškai ieškantys veiksmingo gydymo. Jei mūsų vaidmenys būtų sukeisti, abejoju, ar bet kuris iš jų susvyruotų užsiregistruoti į tyrimą, kuriame abu vaistai derinami, nepriklausomai nuo to, ar buvo atlikti preliminarūs tyrimai.

Dėl FDA reikalaujamų klinikinių tyrimų protokolų prireiks dar vienerių–dvejų metų, kol šie vaistai taps prieinami. Tuo tarpu onkologai, pasisakantys už antiangiogenezinį gydymą, pradeda kurti antiangiogeninius kokteilius iš jau prieinamų vaistų, sukurtų kitais tikslais. Celebrex ir Vioxx – COX-2 inhibitoriai, naudojami artritui gydyti – ir rosiglitazonas (Avandia), sukurtas II tipo diabetui, dabar žinomi kaip turintys reikšmingų antiangiogeninių savybių. Kai kurie onkologai derina šiuos vaistus su talidomidu ir chemoterapija. Kadangi tokie bandymai yra labai nauji, klinikinių rezultatų duomenys dar nepaskelbti.

Įvairūs kiti gydymo agentai, iš kurių daugeliui nereikia recepto, taip pat žinomi dėl antiangiogeninio poveikio. Tai tamoksifenas,⁷ gama-linoleno rūgštis,⁸ genisteinas,⁹ žalioji arbata,¹⁰ kurkuminas,¹¹ vitaminas D₃,¹² ir silimarinas (papildas, gautas iš margojo styblio, dažniausiai naudojamas kepenų detoksikacijai).¹³ Ne atsitiktinai kelis iš šių agentų buvau anksti identifikavęs kaip galimus savo daugialypio gydymo programos komponentus.

Skirtingi agentai gali turėti skirtingus angiogenezės prevencijos mechanizmus. Kol kas šie mechanizmai didžia dalimi nežinomi. Tačiau atrodo įmanoma, kad agentų derinimas sukurs sinerginį efektą. Pavyzdžiui, vienas tyrimas parodė, kad talidomido ir sulindako (priešuždegiminio vaisto, naudojamo artritui) derinys sukėlė didesnę antiangiogeninį efektą nei

bet kuris agentas atskirai.¹⁴ Be to, laboratoriniai tyrimai parodė, kad net mažos antiangiogeninių vaistų dozės gali labai padidinti tiek spindulinės terapijos, tiek chemoterapijos veiksmingumą.^{15,16} Užkertant kelią kraujagyslių pritraukimui, šie vaistai, kaip manoma, blokuoja ląstelių atstatymo mechanizmus, kurių vėžinės ląstelės reikia, kad įveiktų tradicinių gydymo būdų citotoksinį poveikį. Tokie deriniai galėtų turėti didelę klinikinę naudą, tačiau, kaip aptarta ankstesniuose skyriuose, kombinuotas gydymas yra žemai konvencinių vėžio tyrimų darbotvarkėje, todėl vėžiu sergantys pacientai turi patys kurti savo derinius. Laimei, daugumą šiame skyriuje aptariamų agentų gali gauti bet kuris vėžiu sergantis pacientas, nors ir su tam tikrais sunkumais.

Antiangiogeniniai agentai galėtų būti potencialiai derinami su vario depletacijos agentais. Naujausi tyrimai parodė, kad varis reikalingas naujų kraujagyslių konstravimui. Agentai (ir dietos), sukeliantys žemą vario lygį organizme, todėl gali slopinti angiogenezę. Dr. George Brewer ir bendradarbiai University of Michigan sukūrė vario depletacijos cheminį junginį, vadinamą amonio tetratiomolibdatu (TM), Wilson ligos – genetinės, kartais mirtinos ligos, sukeliančios pavojingai dideles vario koncentracijas įvairiuose organuose – gydymui. (TM gamina Aldrich Chemical Company, ir jis yra daug pigesnis nei dauguma receptinių vaistų.) Dr. Brewer taip pat naudojo cinko acetatą kaip vario depletacijos agentą. Abu vaistai yra santykinai netoksiški.¹⁷ Vykstančiame klinikiniame tyrime aštuoniolika pacientų su pažengusiu metastaziniu vėžiu (ir tikėtina gyvenimo trukmė mažiau nei trys mėnesiai) gavo pakankamai TM, kad jų vario lygis būtų palaikomas tokiaame intervale, kuris nesukeltų klinikinių šalutinių poveikių.¹⁸ Šeši iš aštuoniolikos pacientų pasiekė stabilizaciją. Vėlesni tyrimai, naudojant didesnę TM dozę, davė dar aukštesnius atsako rodiklius.

Ląstelių signalizacijos kanalų slopinimas

Visos ląstelės turi augimo faktorių receptorių, leidžiančius joms priimti signalus, nurodančius dalintis. Tačiau vėžinėse ląstelėse dažnai atsiranda mutacijos, dėl kurių šie receptoriai nekontroliuojamai dauginasi, sukeldami didelį ląstelių dalijimosi greitį.

Viena augimo faktorių kategorija yra baltymų klasė, žinoma kaip tirozino kinazės, apimanti epiderminį augimo faktorių (EPGF). Reikšminga dalis vėžio atvejų turi EPGF receptorių perteklių, įskaitant maždaug pusę glioblastomų ir beveik visus plokščiųjų ląstelių vėžio atvejus.

Sprogstamajam piktybiniam augimui, kurį sukelia EPGF receptorių perteklius, kovoti buvo naudojamos dvi strategijos. Pirmoji – sukonstruoti monokloninius antikūnus, kurie arba jungiasi su šiais receptoriais, neleisdami augimo faktoriui patekti į ląstelės kūną, arba prisijungia prie ląstelės, žudydami ją toksinu ar nedideliu radiacijos krūviu (radioaktyviu jodu, panašiu į tą, kuris naudojamas skydliaukės vėžio gydymui). Buvo iširtos kelios šio gydymo versijos. Hahnemann universitete Philadelphia tyrėjai intraveniškai skyrė monokloninius antikūnus, nukreiptus prieš EPGF receptorius glioblastomos pacientams.¹⁹ Kadangi monokloniniai antikūnai buvo pakrauti radioaktyviu jodu, buvo tikimasi, kad jie sunaikins visas vėžines ląsteles, su kuriomis turės kontaktą. Tačiau šio tyrimo rezultatus buvo nelengva interpretuoti. Nors nedideliame skaičiui pacientų buvo pastebėta reikšminga naviko regresija, medianinis išgyvenamumas buvo neįspūdingas. Tai galėjo lemti faktas, kad tik pusė glioblastomos navikų turi EPGF receptorių perteklių. Taip pat monokloniniai antikūnai yra didelės molekulės, ir jiems sunku prasiskverbti pro kraujo ir smegenų barjerą, kad pasiektų visas piktybines ląsteles.

Monokloninių antikūnų gydymas buvo sėkmingesnis plokščiųjų ląstelių odos vėžio atveju. Viename tyrime antikūnai, sukurti blokuoti EPGF receptorius, buvo naudojami kartu su standartine chemoterapija. Šis derinys visiškai pašalino piktybinį procesą daugiau nei 90 procentų tyrimo dalyvių,²⁰ o tyrimo rėmėjai pažymėjo, kad monokloninių antikūnų gydymas galėtų padėti plačiam vėžiu sergančių pacientų spektrui.

Antras metodas kovoti su piktybiniais tirozino kinazės aktyvumo padariniais – naudoti mažas molekules, kurios imituoja epiderminį augimo faktorių, nestimuluodamos EPGF receptorių reaguoti į signalą. Nors farmacijos kompanijos kuria sintetines versijas, tokios molekulės jau yra 13-*cis*-retinoine rūgštyje (kitaip žinomoje kaip Accutane arba izotretinoinas) ir genisteinas (izoflavonas, randamas sojoje) – abu yra galingi tirozino kinazės aktyvumo inhibitoriai.

Kitas augimo faktorius, stimuliuojantis kai kurių vėžinių ląstelių dauginimąsi, yra baltymų kinazė C. Tamoksifenas yra žinomas baltymų kinazės C inhibitorius, tačiau kuriama daug kitų inhibitorių, ir kai kurie iš jų

greičiausiai bus dar veiksmingesni. Agentų, nukreiptų prieš baltymų kinazę C arba epiderminį augimo faktorių, derinimas galėtų sukurti sinerginį slopinimo efektą.

Be augimo faktorių receptorių, vėžinėse ląstelėse yra interleukino receptorių perteklius. Interleukinai yra citokinai, didinantys imuninės sistemos uždegiminę reakciją į svetimus baltymus. Prie tam tikrų interleukinų prijungus citotoksinį agentą, turėtų būti įmanoma taikyti ir sunaikinti specifines vėžines ląsteles. Ši strategija tiriama klinikiniuose tyrimuose su glioblastomos pacientais. Glioblastomos turi interleukino-4 ir interleukino-13 receptorius, kurie yra daug labiau paplitę ant vėžinių ląstelių nei ant normalių smegenų ląstelių. Viename klinikiniame tyrime *Pseudomonas* (dažnos bakterijos, sukeliančios pneumoniją, šlapimo pūslės infekcijas ir kitas infekcijas) toksinas buvo sujungtas su interleukinu-4, tada suleistas į naviko sritį per intrakranijinį kateterį. Tai sukėlė reikšmingą naviko nekrozę penkiems iš pirmų septynių pacientų, gavusių gydymą;²¹ tačiau nekrozės laipsnis sukėlė gyvybei pavojingą edemą. Laboratoriniai tyrimai rodo, kad interleukino-13 receptoriai yra daug specifiškesni gliomos ląstelėms nei interleukino-4 receptoriai, todėl turėtų būti saugesni. Klinikiniai tyrimai, nukreipti prieš interleukino-13 receptorius, šiuo metu vykdomi.

STI-571, dabar žinomas kaip Gleevec, yra neabejotinai sėkmingiausias augimo faktorių slopinimo pavyzdys. Sukurtas santykinai retai leukemijos formai, jis nukreiptas prieš specifinį receptorių ant leukemijos ląstelių ir pasiekė beveik 90–100 procentų sėkmę stabdant piktybinį procesą.²²

Monokloniniai antikūnai

Augimo faktorių receptorių taikymas yra tik vienas iš daugelio monokloninių antikūnų panaudojimų. Kai vėžinės ląstelės turi baltymų, skiriančių jas nuo normalių ląstelių, galima sukonstruoti monokloninius antikūnus, nukreiptus prieš tuos baltymus, taip selektyviai naikinant vėžines ląsteles radiacija arba toksinu. Tačiau šis metodas dažnai duoda nuviliančius rezultatus. Pirma, reikia, kad baltymai, į kuriuos nukreipti monokloniniai antikūnai, būtų labai specifiški vėžinei ląstelei. Priešingu atveju bus pažeistos ir normalios ląstelės. Antra, norint sunaikinti naviką,

monokloniniai antikūnai turi turėti kontaktą su visomis vėžinėmis ląstelėmis. Ar tai įvyks, priklauso nuo naviko vietos ir naviko kraujotakos.

Ankstesniame skyriuje aprašiau savo susidomėjimą monokloniniais antikūnais kaip gydymo priemone mano smegenų navikui. Sukurtas Italijoje,²³ šis gydymas buvo tiriamas dr. Henry Friedman Duke universitete. Dr. Friedman naudojo monokloninius antikūnus, nukreiptus prieš tarpląstelinį baltymą, žinomą kaip tenascinas. Tenascino funkcija didžia dalimi nežinoma, nors jis randamas ant kai kurių normalių suaugusiųjų ląstelių ir aptinkamas embrioninio bei vaisiaus vystymosi metu. Didelis tenascino kiekis randamas daugelio vėžio tipų ląstelėse; didesnis kiekis, atrodo, rodo blogesnę prognozę. Pavyzdžiui, tarp smegenų navikų glioblastomos turi daug daugiau tenascino nei žemesnio laipsnio gliomos. Panaši koreliacija buvo nustatyta skirtingiems gimdos kaklelio vėžio laipsniams. Norint būti svarstomam dr. Friedman gydymui, turėjau išsiųsti savo naviko histologinius blokus, kad jis galėtų įvertinti mano tenascino lygius. Mano navikas šį testą praėjo su kaupu, patvirtindamas mano blogą prognozę.

Galiausiai atsisakiau dalyvauti Duke klinikiname tyrime, nes įsitikinau, kad mano naviko konfigūracija daro mane netinkamu kandidatu šiam gydymui. Mano navikas buvo labai didelis ir pasklidęs per dvi atskiras sritis. Atrodė mažai tikėtina, kad antikūnai turės kontaktą su visomis naviko ląstelėmis. Be to, gliomos ląstelės išplinta už stebimų naviko lovio ribų. Nors radiacija galėtų sunaikinti ląsteles, esančias šalia tų, su kuriomis kontaktavo monokloniniai antikūnai, ląstelės, esančios vos nedideliu atstumu, liktų nepaveiktos. Kaip ir visi lokalizuoti smegenų navikų gydymo metodai, ši procedūra galėjo sulėtinti mano naviko augimą, tačiau maniau, kad ilgalaikė nauda mažai tikėtina.

Kiek kitoks monokloninių antikūnų panaudojimas – nukreipti juos prieš mirusį audinį, kuris paprastai susidaro glioblastomos centre. Spartus naviko augimas į išorę atima energiją iš centre esančių ląstelių, todėl šios ląstelės miršta. Monokloniniai antikūnai, pakrauti radioaktyviu jodu, gali būti nukreipti prieš šį mirusį audinį, taip apšvitindami aplink jį esančias gyvas vėžinės ląsteles. Ši procedūra turėtų būti veiksmingesnė kuo dažniau ji taikoma, nes kiekvienas gydymas sunaikina gyvasias ląsteles šalia mirusiojo audinio, sukurdamas dar didesnę taikinį kitam gydymo etapui.²⁴

Bendras smegenų navikų nepasiekiamumas kelia problemą monokloninių antikūnų gydymui. Kiti vėžio tipai gali būti gydomi

sėkmingiau; tačiau tyrėjai turi įveikti vieną labai svarbią problemą: naviko ląstelės skirtingų individų turi savo specifinius antigenus, todėl sunku sukonstruoti monokloninį antikūną, tinkamą visiems. Viena taktika – kurti monokloninius antikūnus kiekvienam pacientui individualiai, tačiau tai brangu ir atima daug laiko. Be to, tai negarantuoja sėkmės, nes individai gali turėti skirtingus antigenų modelius ant skirtingų savo naviko komponentų. Kita taktika – konstruoti monokloninius antikūnus, nukreiptus prieš vidutinį antigenų modelį diagnostinėje kategorijoje. Tai reiškia, kad gydymas bus veiksmingesnis vieniems žmonėms nei kitiems. Šiuo metu yra daugiau nei šimtas bendrųjų monokloninių antikūnų, atitinkančių skirtingus antigenų rinkinius. Du iš jų – vienas B ląstelių limfomai ir vienas krūties vėžiui – gavo FDA patvirtinimą vėžio gydymui. Šeši kiti buvo patvirtinti ne vėžio gydymui.

Herceptin, patvirtintas krūties vėžiui, iliustruoja tiek monokloninių antikūnų gydymo pažadą, tiek jo ribotumą. Tarp krūties vėžiu sergančių pacienčių 25–30 procentų turi HER2 onkogeno receptorių perteklių. HER2 onkogenas yra tirozino kinazė, susijusi su epiderminiu augimo faktoriumi, aptartu [čia](#) ir [čia](#). Kai Herceptin jungiasi su HER2 onkogeno receptoriais, jis slopina vėžinių ląstelių augimą mažindamas ląstelių dalijimosi signalus. Jis taip pat didina jautrumą chemoterapijai, slopindamas ląstelių atstatymo mechanizmus.

Pacientai, kuriems Herceptin gali padėti, nustatomi imunotyrimu. Gydymo pritaikymas pagal individualias savybes bus svarbus įrankis ateityje, tačiau šiuo atveju rezultatai nebuvo labai dramatiški. Viename II fazės tyrime Herceptin buvo skiriamas pacientėms su metastaziniu krūties vėžiu, kurioms nepadėjo standartinis gydymas; 10–15 procentų pacienčių patyrė naviko regresiją, o 30 procentų – stabilizaciją.²⁵ Kitas tyrimas, derinęs Herceptin su chemoterapija, padidino pacienčių su naviko regresija procentą ir maždaug padvigubino stabilizacijos laikotarpį, tačiau daugelis pacienčių vis tiek negavo naudos iš gydymo.²⁶ Nevienodi rezultatai tikriausiai atspindėjo baltymų antigenų kintamumą tarp pacienčių.

Panašūs rezultatai buvo gauti su monokloniniais antikūnais, nukreiptais prieš B ląstelių limfomą. Maždaug 50 procentų pacientų patyrė naviko regresiją su pailgėjusiu išgyvenamumu.²⁷ Kaip ir Herceptin, šis gydymas yra reikšminga pažanga, tačiau akivaizdžiai tai nėra stebuklinis vaistas.

Genų terapija

Vėžys yra genų liga, atsirandanti dėl DNR kodo anomalijų. Normalūs genai skatina ląsteles augti, kol jos diferencijuojasi į specializuotas funkcijas, o vėžinių ląstelių onkogenai sukelia spartų ląstelių dalijimąsi, ir ląstelės lieka gana primityvios, nediferencijuotos būsenos, panašios į vaisiaus ląsteles.

Iš principo vėžį būtų galima veiksmingai gydyti nustatant genetinio defekto pobūdį, po to įterpiant normalius genus, pakeičiančius defektinius. Šis metodas buvo tiriamas daugiau nei dešimtmetį, tačiau rezultatai buvo nuvyliantys. Tokiam gydymui reikia milžiniško kiekio informacijos apie pagrindines genetines anomalijas, būdo gaminti genus, tiksliai imituojančius natūraliai pasitaikančius genus (priešingu atveju vėžinės ląstelės gali tiesiog jų nepaisyti), ir technologijos pakaitinius genus įterpti į visas naviko ląsteles. Tačiau pažanga daromas, ir daug daugiau tikimasi dabar, kai Žmogaus genomo projektas pateikė visą mūsų chromosomų genetinę seką. Per artimiausius penkerius–dešimt metų turėsime detalią supratimą apie daugelio vėžio tipų genetinį pagrindą. Deja, FDA patvirtinimo procesas atitolins prieigą prie genų terapijos gydymo, ir daugelis žmonių, šiandien sergančių vėžiu, nesulauks, kol šios naujovės bus įgyvendintos.

Smegenų vėžio tyrimuose tyrėjai įterpė genus su žinomomis savybėmis į vėžinės ląsteles, suteikdami vėžinėms ląstelėms specifinių bruožų, padarančių jas taikiniaus terapiniams agentams. Pavyzdžiui, vienuose tyrimuose buvo naudojamas modifikuotas herpeso virusas, sukonstruotas infekuoti aktyviai besidalijančias ląsteles. Kadangi normalios ląstelės reguliariai nesidalija, tik vėžinės ląstelės buvo infekuotos virusu. Infekuotos ląstelės tada buvo naikinamos antivirusiniais vaistais.

Šis gydymas turėjo du apribojimus. Pirma, herpeso virusas buvo sukonstruotas taip, kad negalėtų pats replikuotis (encefalito prevencijai). Tai reiškė, kad turimo viruso kiekis buvo apribotas tik tuo, kas buvo tiesiogiai suleista. Antra, kadangi virusas infekavo tik dalijimosi procese esančias ląsteles, nesidalijančios vėžinės ląstelės nebuvo infekuotos. Nepaisant šių apribojimų, keli laboratoriniai eksperimentai sukėlė didelę, kartais visišką naviko regresiją po šio gydymo taikymo graužikams. Kai ląstelės buvo sunaikintos genų terapija, jos darė „pašaliečio efektą“, naikindamos didelę dalį aplinkinių ląstelių, neinfekuotų virusu. Taip pat daugelis neinfekuotų ląstelių žuvo, net kai jos nebuvo greta infekuotų ląstelių. Tai rodo, kad

imuninė sistema sukūrė antikūnus prieš infekuotų vėžinių ląstelių antigenus, ir šie antikūnai buvo taikomi neinfekuotoms ląstelėms dėl jų genetinio panašumo.

Kai pradėjau gydymo paieškas, genų terapijos I fazės tyrimai ką tik buvo prasidėję. Paskambinau dviem universitetams, vykdantiems šiuos tyrimus, pasiteirauti apie pastebėtas problemas ir naudą. Man buvo pasakyta, kad keli pacientai turėjo reikšmingą naviko regresiją, trukusią kelis mėnesius; tačiau nedaugelis, jei apskritai kuris nors, buvo išgydyti, ir dauguma pacientų gavo minimalią naudą.

Klinikinio tyrimo rezultatai buvo paskelbti 1998 m., trejus metus po mano pirminės užklauso, ir jie patvirtino man pateiktą informaciją.²⁸ Iš dvylikos pacientų su pasikartojančia glioblastoma medianinis išgyvenamumas buvo 206 dienos, o 25 procentai pacientų išgyveno ilgiau nei dvylika mėnesių. Praėjus keturiems mėnesiams po gydymo, keturi pacientai neturėjo atkryčio. Jų medianinis išgyvenamumas buvo 528 dienos, palyginti su 194 dienomis pacientų, kuriems buvo atkrytis. Iš pirmosios grupės vienas pacientas vis dar neturėjo atkryčio beveik trejus metus po gydymo. Akivaizdu, kad genų terapija nėra panacėja, tačiau prisiminkite, kad medianinis išgyvenamumas glioblastomos pacientams, gydomiems po atkryčio, yra nuo trijų iki penkių mėnesių; iš jų labai nedaugelis ilgai išgyvena. Taigi genų terapija rodo pažadą, o procedūros patobulinimai galėtų duoti dar pozityvesnių rezultatų. Deja, klinikinio tyrimo rėmėjas, Novartis Pharmaceuticals, atsisakė projekto, nes manė, kad rezultatai nėra pakankamai perspektyvūs, kad būtų pelningi.

Naujas požiūris į vėžio gydymą, pagrįstas rekombinantinės DNR technologija, vadinamas antisensine genų terapija. Šiame gydyme dirbtinai sukonstruotas genas, turintis antisensinę DNR (neutralizuojančią bet kurį tikslinį DNR segmentą), yra įterpiamas į vėžines ląsteles. Nors gydymo detalės viršija šios knygos apimtį, neabejotina, kad antisensinė technologija gali neleisti anomaliems vėžinių ląstelių genams sukelti piktybinio augimo. Pavyzdžiui, M.D. Anderson vėžio centro tyrėjai naudojo antisensinę technologiją, nukreiptą prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (VEGF), būtiną angiogenezei (žr. [čia](#)). Jie naudojo rekombinantinį adenovirusą – tą patį virusą, kuris sukelia paprastą peršalimą – antisensinei DNR pernešti į vėžines ląsteles. Buvo tikimasi, kad DNR pažeis geną, sukeliantį VEGF gamybą. Kai buvo išbandyta pelėms su aktyviai

augančiomis glioblastomomis, šis genų įterpimo metodas reikšmingai slopino naviko augimą.²⁹

Imunologiniai gydymo metodai

Kadangi vėžinės ląstelės turi kitokią genetinę struktūrą nei normalios ląstelės, jos generuoja svetimus baltymus. Šiuos baltymus turėtų aptikti imuninė sistema, sukeliant tokią pačią reakciją kaip bet kuris svetimas virusas ar bakterija. Tačiau imuninė sistema neatlieka savo darbo. Tam yra dvi žinomos priežastys.

Pirma, vėžinės ląstelės išskiria fermentus ir baltymus, slopinančius imunologinio aptikimo sistemą. Tai ypač būdinga glioblastomoms, kurios naudoja mažiausiai tris skirtingus maskavimo mechanizmus. Kad imunologinis vėžio gydymas būtų veiksmingas, jis turi įveikti šiuos naviko gynybos mechanizmus. Iki šiol tačiau pasiekta santykinai nedidelė pažanga, nors tiriami įvairūs nauji požiūriai.

Antra, susilpnėjusi imuninė sistema gali būti neveiksmingi kovodama su vėžinėmis ląstelėmis. Pavyzdžiui, AIDS pacientai suserga daugeliu skirtingų ligų, įskaitant vėžį, nes jų imuninė sistema buvo stipriai susilpninta ŽIV viruso. Panašiai vyresni vėžiu sergantys pacientai dažnai turi blogesnę prognozę nei jaunesni pacientai, kurie paprastai turi stipresnę imuninę sistemą. Visa tai rodo, kad vėžį galbūt būtų galima sėkmingai gydyti tiesiog stiprinant paciento imuninę sistemą. Tai yra plataus spektro stipriklių, tokių kaip interferonai, pagrindas. (Interferonų gydymas iš tikrųjų buvo šiek tiek veiksmingas, ypač melanomos atveju. Jis taip pat turėjo poveikį smegenų navikams, nors nauda paprastai būna trumpalaikė.) Melatoninas, įvairūs grybų ekstraktai ir Poly-ICLC taip pat, atrodo, stiprina imuninę sistemą. Tokie agentai gali būti naudingi bet kurio vėžio gydymo papildai, ypač jei jie netoksiški.

Imunologiniai gydymo metodai turi tiesioginį patrauklumą, nes daugelis vėžiu sergančių pacientų mano, kad jie bus lengviau toleruojami nei chemoterapija. Užuoť nuodijus organizmą, argi nebūtų geriau stiprinti jo gynybą nuo ligos? Tai vienas pagrindinių alternatyviosios medicinos principų, kuris smerkia debilituojantį standartinių vėžio gydymo metodų poveikį.

Deja, imunologiniai gydymo metodai nebūtinai yra nekenksmingi. Pavyzdžiui, interferonų gydymas sukelia uždegiminį efektą, panašų į stiprią alerginę reakciją. Kai uždegimas yra per stiprus, jis gali būti mirtinas. Ta pati problema kyla ir su kitais agentais, didinančiais imunoreaktyvumą, ypač uždegiminiais citokinais. Tai apima naviko nekrozės faktorių ir įvairius interleukinus. Interleukinas-2 yra bene dažniausias – ir vienas iš galingiausių.

1995 m. *Cancer* žurnale buvo paskelbtas imunologinio pasikartojančių smegenų navikų, daugiausia glioblastomų, gydymo tyrimas.³⁰ Smegenų naviku sergančio paciento baltieji kraujo kūneliai buvo sumaišyti su nesusijusio donoro baltaisiais kraujo kūneliais, tada inkubuoti kelias dienas. Tai sukūrė „piktuosius baltuosius kraujo kūnelius“ – limfocitų žudikautes ląsteles, generuojančias daugybę uždegiminių citokinų. Šios ląstelės buvo sujungtos su interleukinu-2, tada infuzuotos į paciento naviko lovį per intrakranijinį kateterį. Pacientai reguliariai gaudavo šį gydymą, kol tapo akivaizdus ligos progresavimas. Gydymas davė medianinį išgyvenamumą penkiasdešimt tris savaites. (Kai pasikartojantys navikai gydomi chemoterapija, tikėtinas išgyvenamumas yra nuo trijų iki keturių mėnesių.) Autoriai pažymėjo, kad rezultatai galėjo būti geresni, jei pacientai būtų gavę gydymą iš karto po diagnozės. Atkryčio metu dauguma pacientų jau buvo gavę chemoterapiją, kuri, tikėtina, susilpnino jų imuninę sistemą. Autoriai teigė, kad imunoterapija turėtų būti pirmasis gydymo pasirinkimas, o chemoterapija turėtų būti palikta tam atvejui, kai imunoterapija neveikia.

Kiek kitokis imunologinis metodas naudoja techniką, kuri padidina T ląstelių kiekį vėžiu sergantiems pacientams. Viena tyrimo glioblastomos ląstelės, surinktos operacijos metu, buvo auginamos augimo faktorių buvime, tada poodiniu būdu suleistos atgal pacientui. Po to, kai susiformavo imunologinė reakcija, limfocitai, puolantys naviko ląsteles, buvo pašalinti iš paciento limfmazgių. Tada jie buvo auginami su stafilokoko toksinu ir maža interleukino-2 doze. Tai sukūrė didelį kiekį aktyvuotų T ląstelių, kurios tada buvo pateiktos pacientui intraveninės infuzijos būdu. Iš dešimties tyrimo dalyvavusių pacientų du patyrė naviko regresiją, kurios viena vis dar tęsėsi tyrimo paskelbimo metu (daugiau nei septyniolika mėnesių po gydymo). Iš aštuonių pacientų su progresuojančia liga keturi buvo gyvi po vieno metų, o tai rodo, kad gydymas turėjo tam tikros naudos, nesusijusios su naviko regresija.³¹

Šventasis gralis imunoterapijoje yra veiksmingų vėžio vakcinų sukūrimas. Tai turėtų būti įmanoma dėl skirtumų tarp vėžinių ir normalių ląstelių baltyminių struktūrų. Nors pasiekta tam tikra pažanga, ypač melanomos atveju, vėžio vakcinos apskritai buvo nuviliančios. Kaip ir su monokloniniais antikūnais, pagrindinė problema yra ta, kad skirtingi žmonės turi skirtingus antigenus, todėl bendrinės vakcinos neveiks visiems. Dėl šios priežasties pacientui specifinių vakcinų kūrimas dabar yra pagrindinis imunoterapijos tyrimų dėmesys.

Kita aktyviai tiriama sritis – pastangos padidinti naviko antigenų aptinkamumą. Kaip minėta anksčiau, navikai išskiria fermentus, kurie iš esmės suteikia apsauginį apvalkalą šiems antigenams. Kuo didesnis navikas, tuo stipresnė jo gynyba nuo imuninės sistemos aptikimo. (Dėl šios priežasties vėžio vakcinos, atrodo, geriausiai veikia, kai navikai yra maži.) Perspektyviausias šio gynybos mechanizmo įveikimo metodas yra dendritinių ląstelių naudojimas. Kilusios iš kaulų čiulpų, dendritinės ląstelės buvo apibūdintos kaip „profesionalios antigenus pateikiančios ląstelės“. Jos auginamos kartu su ląstelėmis, paimtomis iš paciento naviko, ir ši kultūra stimuliuojama granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (GM-CSF) ir interleukinu-4. (GM-CSF yra augimo faktorius, naudojamas kovoti su baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimu, kurį sukelia chemoterapija.) Kai mišinys suleidžiamas pacientui, jis sukelia sustiprėjusią imuninės sistemos reakciją. Ši procedūra reikšmingai pailgino išgyvenamumą žiurkėms su gliomomis.³² Šiuo metu ji tiriama žmonių klinikiniuose tyrimuose.

Kai kurios iš šių naujų gydymo priemonių, tokios kaip monokloniniai antikūnai ir vėžio vakcinos, rodo laipsnišką pažangą, o kitos, tokios kaip antiangiogeniniai vaistai, pasiekė dramatišką sėkmę laboratoriniuose eksperimentuose, nors ši sėkmė dar nebuvo pakartota klinikiniuose tyrimuose. Tai, kad šie gydymo būdai yra toli pažengę klinikinių tyrimų procese, yra pagrindas optimizmui. Jei pasiseks, kai kurie iš jų artimiausiu metu atneš didelių pagerėjimų vėžio gydyme.

IŠNAŠOS

1. Smith, T. J., et al. Efficacy and cost effectiveness of cancer treatment: rational allocation of resources based on decision analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(18):1460-1474.
2. Fine, H., et al. A phase-II trial of the anti-angiogenic agent, thalidomide, in patients with recurrent high-grade gliomas. *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*. 1997;abstract 1372.
3. Glass, J., et al. Phase-I/II study of carboplatin and thalidomide in recurrent glioblastoma multiforme. *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*. 1999;abstract 551.
4. The story of Folkman's twenty-year struggle to develop antiangiogenic treatments for cancer is chronicled in a *Dr. Folkman's War* (New York: Random House; 2000) by noted science writer Robert Cooke.
5. Boehm, T., et al. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature*. 1997;390(6658):404-407.
6. Yokoyama, Y., et al. Synergy between Angiostatin and Endostatin: inhibition of ovarian cancer. *Cancer Research*. 2000;60(8):2190-2196.
7. Gagliardi, A. R., et al. Antiestrogens inhibit endothelial cell growth stimulated by angiogenic growth factors. *Anticancer Research*. 1996;16(3A):1101-1106.
8. Cai, J., et al. Inhibition of angiogenic factor- and tumour-induced angiogenesis by gamma linolenic acid. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1999;60(1):21-29.
9. Zhou, J. R., et al. Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. *Journal of Nutrition*. 1999;129(9):1628-1635.
10. Cao, Y., and Cao, R. Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature*. 1998;392:381.
11. Arbiser, J. L., et al. Curcumin is an in vivo inhibitor of angiogenesis. *Molecular Medicine*. 1998;4(6):376-383.

12. Majewski, S., et al. Vitamin D₃ is a potent inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. Symposium Proceedings. *Journal of Investigative Dermatology*. 1996;1(1):97-101.

13. Jiang, C., et al. Anti-angiogenic potential of a cancer chemopreventive flavonoid antioxidant, silymarin: inhibition of key attributes of vascular endothelial cells and angiogenic cytokine secretions by cancer epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000;276(1):371-378.

14. Verheul, H. M., et al. Combination oral antiangiogenic therapy with thalidomide and sulindac inhibits tumor growth in rabbits. *British Journal of Cancer*. 1999;79(1):114-118.

15. In animal studies, low doses of Angiostatin given immediately after radiation treatment greatly increased the cytotoxic effect of the radiation. (Gorski, D. H., et al. Potentiation of the antitumor effect of ionizing radiation by brief concomitant exposures to Angiostatin. *Cancer Research*. 1998;58[24]:5686-5689.)

16. When squalamine (a new antiangiogenic agent derived from the liver of dogfish) was combined with cisplatin, the cytotoxic effect on ovarian cancer cells substantially increased. (Pietras, R. J., et al. Squalamine and cisplatin block angiogenesis and growth of ovarian cancer cells with and without overexpression of HER-2/neu oncogene. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*. 1999;abstract 398.)

17. If copper levels become too low, existing blood vessels may be damaged. Patients using copper-depleting agents should have their hematocrit and white-blood-cell count monitored as well as their level of ceruloplasmin, a glycoprotein that transports serum copper.

18. Fox, Maggie. Copper-lowering drug may fight cancer. Reuters News Service. 2000 Jan 20.

19. Snelling, L., et al. Epidermal growth factor receptor 425 monoclonal antibodies radiolabeled with iodine-125 in the adjuvant treatment of high-grade astrocytomas. *Hybridoma*. 1995;14(2):111-114.

20. ImClone Systems Incorporated press release, 1999 May 17.

21. Neurocrine Biosciences press release, 1998 Nov 25.
22. Leukemia drug heralds molecularly targeted era. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(1):6-8.
23. Riva, P., et al. ¹³¹I radioconjugated antibodies for the locoregional radioimmunotherapy of high-grade malignant glioma: phase-I and -II study. *Acta Oncologica*. 1999;38(3):351-359.
24. Techniclone Corporation press release, 1997 May 19.
25. Baselga, J., et al. Phase-II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Seminars in Oncology*. 1999;26(4 suppl 12):78-83.
26. Pegram, M. D., et al. Phase-II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(8):2659-2671.
27. Grillo-Lopez, A. J., et al. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Seminars in Oncology*. 1999;26(5 suppl 4):66-73.
28. Klatzmann, D., et al. A phase-I/II study of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase "suicide" gene therapy for recurrent glioblastoma. Study Group on Gene Therapy for Glioblastoma. *Human Gene Therapy*. 1998;9(17):2595-2604.
29. Im, S. A., et al. Antiangiogenesis treatment for gliomas: transfer of antisense-vascular endothelial growth factor inhibits tumor growth in vivo. *Cancer Research*. 1999;59(4):895-900.
30. Hayes, R. L., et al. Improved long-term survival after intracavitary interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for adults with recurrent malignant glioma. *Cancer*. 1995;76(5):840-852.
31. Plautz, E. G., et al. Systemic T cell adoptive immunotherapy of malignant gliomas. *Journal of Neurosurgery*. 1998;89(1):42-51.
32. Liao, L. M., et al. Treatment of intracranial gliomas with bone marrow-derived dendritic cells used with tumor antigens. *Journal of*

Neurosurgery. 1999;90(6):1115-1124.

Informacijos šaltiniai

PENKIOLIKTAS SKYRIUS

VĖŽIU SERGANTYS PACIENTAI elgtųsi neprotingai, jei visiškai pasikliautų savo onkologų rekomendacijomis. Kaip aptarta ankstesniuose skyriuose, onkologų teikiamus patarimus lemia daugybė aplinkybių, ir kai kurios iš jų prieštarauja pacientų interesams. Todėl būtina, kad patys pacientai arba jų artimieji atliktų savo tyrimus ir surastų papildomas gydymo galimybes. Šiame skyriuje trumpai aprašomi įvairūs informacijos šaltiniai internete. Šis sąrašas jokių būdu nėra išsamus, nes internete galima rasti išsamios informacijos bet kokia įmanoma tema. Problema yra nustatyti, kuri informacija yra patikima ir naudinga, ir rasti šaltinius, kuriais galite pasitikėti.

Pasaulinio žiniatinklio privalumas yra tas, kad daugelyje svetainių pateikiamos nuorodos į kitas svetaines. Taigi, radus naudingą svetainę, ji gali atvesti prie didžiulio kiekio informacijos. Pagalbos ieškant informacijos internete rasite adresu www.whatsonthe.net. Taip pat galite pasinaudoti Susan Detwiler knyga *Super Searchers on Health and Medicine: The Online Secrets of Top Health and Medical Researchers* (Medford, N.J.: Cyberage, 2000).

Pirmoji stotelė bet kuriam vėžiu sergančiam pacientui turėtų būti www.cancerguide.org. Steve Dunn, šios svetainės kūrėjas, yra vėžį įveikęs žmogus, puikiai suprantantis vėžiu sergančių pacientų poreikius ir siūlantis metodus, palengvinančius pacientų tyrimus. Nuodugnus jo svetainės ir jos nuorodų tyrinėjimas labai padės vėžiu sergantiems pacientams gauti pagrindinę, bet itin svarbią informaciją.

Smegenų vėžiu sergantiems pacientams Al Musella svetainė www.virtualtrials.com yra gausus išteklių šaltinis, teikiantis informacijos apie naujus gydymo būdus ir klinikinius tyrimus. Joje taip pat yra daugybė nuorodų, įskaitant el. pašto grupę „BrainTmr“, kurią minėjau anksčiau.

Informacijos apie komplementarią ir alternatyviąją mediciną rasite adresu www.rosenthal.hs.columbia.edu/Guide6.html — šią svetainę prižiūri Rosenthal centras. Informacijos apie maisto papildus ir bendras sveikatos naujienas rasite „The Life Extension Foundation“ svetainėje www.lef.org.

Internete randama informacija retai būna pirminė. Ji dažnai būna netiksli ir nebūtinai atspindi naujausius pokyčius. Norėdami gauti tiksliausią informaciją, apsilankykite PubMed — nemokamoje paslaugoje, pasiekiamoje adresu www.pubmedcentral.nih.gov. PubMed skelbia pirminių medicinos žurnalų straipsnių santraukas. Žurnalų straipsniai paprastai grindžiami tyrimais, baigtais prieš vienerius ar dvejus metus. Šiuo istoriniu laikotarpiu, kai nauji gydymo būdai diegiami precedento neturinčiu greičiu, šis vėlavimas terminalinės stadijos vėžiu sergantiems pacientams gali reikšti gyvybę arba mirtį. Norėdami gauti naujausią informaciją apie naujus gydymo būdus, skaitykite pagrindinių vėžio konferencijų pranešimus, įskaitant metinius Amerikos vėžio tyrimų asociacijos ir Amerikos klinikinės onkologijos draugijos susirinkimus. Metinių susirinkimų pranešimų santraukos skelbiamos atitinkamose organizacijų svetainėse: www.aacr.org ir www.asco.org. Šiose santraukose dažnai pateikiama informacija apie naujus gydymo būdus bei klinikinių tyrimų vietas. Kai tik įmanoma, susisiekit su šiuos tyrimus vykdančiais onkologais, kad sužinotumėte gydymo detales ir visus galimus rezultatus.

Galiausiai, Medscape kas mėnesį teikia naujausią informaciją apie pažangiausius medicinos gydymo būdus, įskaitant naujausius žurnalų straipsnių ir profesinių konferencijų rezultatus. Nemokamą prenumeratą galite užsisakyti adresu <http://oncology.medscape.com>.