

# Franco Berrino

## epidemiologo tenace

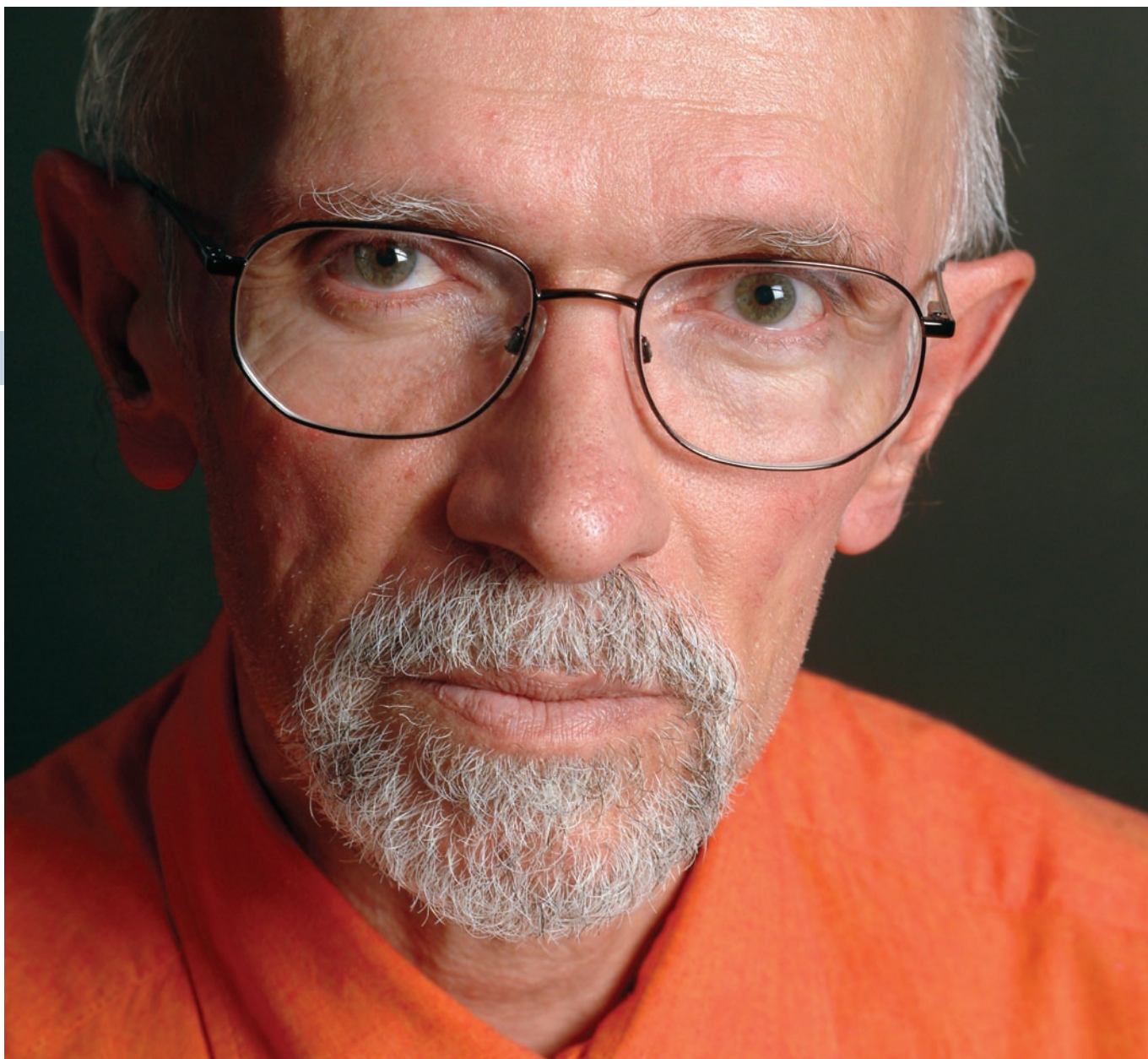
M. TONUS

FRANCO BERRINO NON SEMBRA una primadonna a caccia di riflettori. Ma il suo carisma resta intatto anche senza abbronzatura o tono di voce impostato. Lo sguardo di questo epidemiologo, che lavora dal 1975 all'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano e che dal 2002 è direttore del Dipartimento di medicina preventiva e predittiva dell'Istituto stesso, comunica vivacità di pensiero e insieme serietà. È lo sguardo di qualcuno devoto al proprio lavoro, che ci crede al punto da mettersi in gioco (in questo caso a dieta!) in prima persona rendendo il proprio corpo portabandiera della bontà delle sue convinzioni. Infatti ha un fisico snello perché, oltre a insegnare a mangiare correttamente alle "sue donne" operate al seno, ha deciso di eliminare dalla propria tavola i cibi raffinati e i grassi animali, essendo uno dei principali sostenitori della teoria secondo cui l'elevata incidenza di molte neoplasie nel mondo occidentale, in particolare il tumore del seno, è legata a stili di vita o abitudini alimentari scorrette.

Quando racconta di sé, del suo lavoro, di Eurocare, Epic, Ordet, infila una parola via l'altra, ma il tono di voce resta quasi sempre basso, come a smorzare qualsiasi velleità di presunzione. Un flusso di pensieri tumultuoso che trasmette una certa tribolazione, anche se sorride spesso, e forse non è un caso che le sue prime parole, quando gli abbiamo chiesto di raccontare la sua storia, siano state: «Sono nato sotto un bombardamento infernale e anche la gravidanza non deve essere stata una passeggiata perché mia madre non aveva molto da mangiare a parte castagne e olio di oliva».

Negli anni del liceo, frequentato a Torino, Franco Berrino legge i testi di Sigmund Freud e ne rimane affascinato al punto da desiderare di approfondire gli studi e diventare uno psicanalista.

Senonché, in occasione di una conferenza aperta al pubblico, un incontro con Franco Bagaglia, il padre della legge 180 di riforma della psichiatria in Italia, lo delude al punto da fargli cambiare idea. L'Istituto di anatomia patologica di Torino diventa nel frattempo un forte polo di attrazione per il giovane studente. Qui avevano lavorato personaggi del calibro di Benedetto Terracini (attuale direttore scientifico della rivista *Epidemiologia & Prevenzione*), Lorenzo Tomatis, ex direttore della Iarc di Lione, e il premio Nobel Renato Dulbecco. È naturale che Franco Berrino vi trovi, a suo dire: «Grande sintonia, profondità di carattere e serietà maggiori che altrove». Nel 1969, raggiunge il traguardo della laurea ma dietro l'angolo incombe l'obbligo di leva. «In quegli anni era in vigore una legge che consentiva di fare il servizio civile in un Paese in via di sviluppo come alternativa al militare, ma non erano ancora stati approvati i regolamenti di attuazione» racconta l'epidemiologo. «Siccome ero un deciso antimilitarista mi sono dato da fare per cercare un lavoro all'estero per proporre ai Ministeri competenti la mia scelta. Benedetto Terracini mi disse che era appena stata creata, sotto l'egida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, un'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro a Lione che promuoveva programmi anche per l'estero. Quindi andai a Lione dove Tomatis mi fece conoscere alcuni esperti, tra cui un epidemiologo che aveva intrapreso uno studio sul cancro del fegato in Africa. Era infatti appena stato scoperto un test per la diagnosi precoce. Fatto sta che nell'aprile del 1970 sono partito per l'Africa con un progetto di ricerca epidemiologica su questo tumore mentre, nel frattempo, cercavo di prendere contatti col Ministero della difesa per far valere l'anno impiegato all'estero come servizio civile. Questa



esperienza di lavoro in Africa è stato lo sprone che mi ha fatto decidere di dedicarmi alla ricerca sull'eziologia del cancro».

### **La sfida dei Registri**

Rientrato in Italia, Franco Berrino deve comunque assolvere l'obbligo di leva per poi trovare un impiego. Viene assunto come anatomopatologo all'ospedale di Legnano, dove lavora con Enrico Turolla che, oltre a insegnargli il mestiere, lo coinvolge in indagini sulla possibile origine professionale di molte neoplasie facendolo partecipe del fervore con cui, negli anni precedenti l'approvazione della legge 833/78 di riforma sanitaria, la medicina ricercava le radici della malattia

anche nell'organizzazione sociale. «Per tanti anni mi sono occupato di patologia di origine professionale ma una delle ragioni per cui ho deciso di lavorare in Lombardia è il fatto che in questa regione si cominciava a parlare di istituire il primo Registro tumori in Italia. Mentre lavoravo a Legnano ho infatti contribuito alla promozione di questo progetto fino a quando, nel 1975, Umberto Veronesi mi offrì un posto all'Istituto dei Tumori di Milano».

L'Istituto fu il primo ospedale in Italia a creare al suo interno un'Unità di epidemiologia e a farsi promotore di un Registro tumori per la raccolta di dati omogenei e di buona qualità.

Al Registro tumori di Varese, nato appunto

nel 1976 grazie anche a Berrino, è seguito il Registro di Parma. Negli anni ottanta se ne sono aggiunti nove (Ragusa, Latina, Trieste, Firenze, Torino, Genova, Modena, Romagna, Veneto); altri due infine hanno iniziato la loro attività negli anni novanta (Ferrara e Macerata), per un totale di 13 Registri generali, a cui più recentemente si sono affiancati i registri dell'Umbria, di Sassari, di Napoli e Salerno. A questi vanno sommati quattro Registri specializzati: il Registro dei tumori infantili del Piemonte (avviato nel 1967), il Registro tumori coloretali di Modena (istituito nel 1984), il Registro dei tumori primitivi dell'osso dell'Istituto Rizzoli di Bologna e il Registro dei tumori della mammella di Palermo. In totale, senza contare i Registri specialistici, circa otto milioni di cittadini italiani (pari al 15 per cento della popolazione del paese) vivono in aree di osservazione della frequenza dei tumori. «Tuttavia la distribuzione geografica dei Registri italiani ha risentito della spontaneità che ha caratterizzato la loro istituzione e della mancanza, fino a oggi, di un progetto nazionale di registrazione dei tumori. Infatti, a fronte di un'ottima presenza delle attività di registrazione nel Centro Nord del paese, sono scarsi i Registri nel Sud, cosicché per questi territori la conoscenza del fenomeno neoplastico è meno affidabile in quanto basata su pochi punti di osservazione. Analogamente a quanto accaduto in altri paesi, nel 1997 i Registri tumori italiani si sono costituiti in associazione (Associazione Italiana Registri Tumori, Airt) come strumento organizzativo di coordinamento delle attività e dei programmi di ricerca» spiega l'epidemiologo.

Nel 1976 nasce anche il cosiddetto Gruppo dell'Ascensione (chiamato così perché si riunisce tradizionalmente il giovedì e il venerdì dell'Ascensione, ogni anno in un Paese diverso) di

cui Franco Berrino ora è diventato presidente. «Il Gruppo dell'Ascensione (o Gruppo dei registri di lingua latina, Grell) fu creato per promuovere la raccolta sistematica dei dati anche in quest'area del Vecchio continente. L'iniziativa ha avuto grande successo perché ha appoggiato la nascita di molti Registri in Francia, Italia, Spagna, Svizzera. Il gruppo si riunisce ancora oggi, ma pur essendo presidente, sono in verità piuttosto critico rispetto a questo modo obsoleto di fare epidemiologia, che si limita alla raccolta di informazioni su incidenza, mortalità e sopravvivenza. I Registri scontano un ritardo culturale, sono ormai diventate macchine poco fantasiose e caratterizzate da una grande inerzia. A mio parere dobbiamo trovare un nuovo ruolo per queste raccolte sistematiche di dati: ora sappiamo molto bene, soprattutto in Europa, quali sono i tumori più diffusi e in quali Paesi. I Registri dovrebbero prepararsi ad affrontare sfide moderne, per esempio promuovere la raccolta di dati sulla caratterizzazione biologica delle neoplasie, stimolare l'approfondimento e l'interpretazione delle informazioni. Perché è grazie alle osservazioni dei Registri tumori che è possibile formulare le grandi ipotesi eziologiche e valutare l'efficacia dell'assistenza».

Una delle prime osservazioni del gruppo dell'Ascensione fu, per esempio, che l'incidenza dei tumori della laringe era molto alta in Italia e in Francia, da cui iniziò un grande studio per capire quali fossero le cause poi identificate in alcol, tabacco e alcuni fattori professionali.

«La grande impresa del Registro tumori della Lombardia ora è Eurocare, un enorme progetto che prevede studi di sopravvivenza dei malati oncologici residenti in tutto il Vecchio continente» dice Franco Berrino impegnato anche su questo fronte. «La sopravvivenza dei malati neopla-

stici rilevata a livello di intere popolazioni – cioè attraverso i registri tumori e non mediante le casistiche di singole strutture ospedaliere o, peggio ancora, di singoli reparti di degenza – è considerata uno dei principali indicatori dell'efficacia dell'assistenza oncologica. La sopravvivenza è funzione del tempestivo accesso dei pazienti alle cure più adeguate ed efficaci. Grazie a questo dato si può dare una valutazione della performance complessiva dei servizi sanitari. Inoltre, adeguatamente trattati, i tassi di sopravvivenza dei diversi Paesi possono essere confrontati tra loro. Ed è proprio la possibilità di effettuare questo confronto, e il gran numero di Paesi coinvolti, che fornisce il valore aggiunto di Eurocare. Differenze significative tra Paesi, ma anche tra diverse regioni dello stesso Paese, indicano che c'è spazio per il miglioramento dei servizi offerti ai pazienti».

### **Il gruppo dell'Ascensione**

Ma Franco Berrino non abbandona la sua visione prospettica. «Oggi possiamo fare un passo avanti perché sappiamo che i tumori di uno stesso organo non sono tutti uguali, anche se al microscopio così sembra. Sono favorevole a sostenere il filone di ricerca sui microarray per capire quali sono i geni attivati e come questo elemento possa influire sui comportamenti biologici e sull'eziologia dei tumori. Secondo me, non appena i biologi molecolari saranno in grado di dirci quali sono i geni importanti nella patogenesi, i Registri dovrebbero adattarsi a questa nuova prospettiva di conoscenza e incoraggiare una raccolta di campioni biologici allo scopo di verificare se l'epidemiologia di questi sottogruppi di tumori è la stessa in tutti i Paesi oppure no. Sarebbe molto interessante e molto lungimirante se i Registri tumori si attrezzassero per fare questo tipo di ricerche». Anche gli studi di sopravvi-

venza di popolazione potrebbero essere molto più sofisticati. «Per esempio, nel caso del cancro della mammella, su campioni con simili caratteristiche istologiche è possibile identificare 3-4 pattern di attivazione genica diversa associati alla prognosi» continua Berrino. «Alcuni casi hanno una prognosi migliore, altri peggiore, anche se in apparenza i campioni sembrano uguali. Gran parte degli investimenti sul cancro va già in questa direzione. Non intendo dire che i Registri debbano farsi carico della ricerca in biologia molecolare, ma vorrei che si organizzassero con le reti di Istituti di anatomia patologica in modo tale da avere accesso ai campioni biologici, quando i genetisti molecolari scopriranno quali sono i geni importanti per definire la maggiore o minore malignità di un tumore e dove andarli a ricercare. La genetica molecolare da un lato ci aiuta a fare il punto sulla prognosi, dall'altro può fornire informazioni per lo studio dell'eziologia. Se i Registri tumori avessero accesso al preparato istologico si potrebbe, per esempio, andare a vedere nei casi di tumore mammario che si verificano nei grandi studi di coorte, come Epic, che tipo di casi sono, che tipo di attivazione genica è in atto».

Lo studio Epic (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) è un altro progetto che sta molto cuore a Franco Berrino. Coordinato da Elio Riboli, già compagno di lavoro di Berrino negli anni settanta e ora in forza alla Iarc di Lione, è il più vasto studio di popolazione condotto sui rapporti tra dieta e salute. L'indagine riguarda 520.000 persone provenienti da dieci Paesi europei. In Italia i cinque centri che partecipano (Firenze, Varese, Torino, Napoli e Ragusa) hanno arruolato, tra il 1993 e il 1998, 47.749 volontari (15.171 uomini e 32.578 donne).

Lo scopo dello studio Epic è investigare i rapporti tra dieta, fattori ambientali, stile di vita e incidenza di cancro, uno dei cavalli di battaglia di Franco Berrino.

### **Dieta versus cancro**

All'epidemiologo milanese abbiamo infine chiesto perché, tra le tante neoplasie, il suo interesse si sia rivolto proprio al cancro della mammella.

«Sono venuto a lavorare qui, all'Istituto dei tumori di Milano, quando quest'ospedale era il centro mondiale della ricerca sul cancro della mammella. Mi è sembrato quindi doveroso, oltre che interessante e naturale, occuparmi di questa patologia ma, un po' da bastian contrario, invece di accodarmi alle dominanti ipotesi iperestrogeniche per spiegare l'origine del tumore mammario, mi colpì una teoria alternativa. Era quella proposta nel 1964 su *Cancer* da un ginecologo, Renzo Grattarola secondo cui la principale alterazione ormonale responsabile del cancro al seno andava imputata a una condizione di anovulazione cronica associata a un'aumentata produzione di androgeni. Inizialmente Grattarola sosteneva che, sia nell'iperplasia dell'endometrio sia nel tumore della mammella, l'anormalità dipendeva da una continua stimolazione da parte degli estrogeni ovarici non contrastata dal progesterone. Ben presto Grattarola realizzò che gli estrogeni da soli non potevano stimolare la proliferazione oltre un certo punto e che un altro fattore doveva promuovere l'iperplasia atipica dell'endometrio e il tumore della mammella. Questo fattore fu identificato in un aumento della produzione di androgeni dovuto a un'iperplasia delle cellule interstiziali dell'ovaio. Anche nelle pazienti con patologia mammaria benigna furono osservate le stesse alterazioni delle pazienti con cancro, ossia cicli mestruali anovula-

tori, iperplasia endometriale e aumentata attività androgenica. Quindi abbiamo deciso di organizzare uno studio prospettico per valutare il profilo ormonale delle donne prima della comparsa della malattia e capire se gli androgeni possono diventare un utile parametro di valutazione clinica. Così è nato Ordet, progettato nel 1986 con un'ottica popperiana. Le oche di Karl Popper, infatti, campeggiano nel logo di Ordet perché le ipotesi scientifiche, per essere messe alla prova, devono, come le oche, offrire un collo lungo alla mannaia del carnefice. Da qui l'attenzione maniacale alla qualità nella raccolta dei dati, fin dalla stesura del protocollo (10.000 donne sane fra i 35 e i 64 anni non ovariectomizzate o in trattamento ormonale, prelievo a digiuno tra le 8 e le 9 del mattino tra il 20esimo e il 24esimo giorno del ciclo, data dalla mestruazione precedente e successiva, misurazioni di peso, altezza, sebo cutaneo, questionari su fattori costituzionali, riproduttivi, psicologici eccetera)».

### **Le oche di Ordet**

Il primo lavoro derivato da Ordet viene pubblicato dopo dieci anni. «Ora, a distanza di circa vent'anni, i dati raccolti confermano che le donne con alti livelli sierici di androgeni hanno un maggior rischio di carcinoma mammario e di recidive, indipendentemente dal livello di estrogeni.

La validità della teoria iperandrogenica è stata dimostrata oltre ogni dubbio. L'eccesso di androgeni è l'alterazione ormonale che caratterizza le donne con carcinoma mammario o a rischio di questa malattia, predittivo della comparsa di metastasi e della risposta alla terapia ormonale. In più è un fattore di rischio facilmente riconoscibile e potenziale correggibile.

Ora ci si attende che lo studio Epic contribuisca a mettere in luce il ruolo della dieta nel-



l'eziologia del carcinoma mammario. Nei paesi occidentali nel corso dell'ultimo secolo ci si è progressivamente discostati dalla dieta tradizionale: cibi che un tempo erano mangiati soltanto occasionalmente, come molti alimenti di origine animale, a cominciare dalla carne ma anche dal latte che era difficilmente conservabile, oppure che non erano neppure conosciuti, come lo zucchero e le farine molto raffinate, sono diventate un nutrimento quotidiano. Attualmente si consumano anche cibi che in natura non esistono affatto, come certi grassi presenti nelle margarine. Questo modo di mangiare, sempre più ricco di calorie, di zuccheri semplici e di proteine ma in realtà povero di alimenti naturalmente completi, ha contribuito grandemente allo sviluppo di malattie, tra cui verosimilmente il tumore della mammella».

Basandosi su queste osservazioni e sull'ipotesi androgenica, l'Unità operativa di Franco Berrino ha avviato una serie di studi randomizzati di intervento alimentare denominati Diana (Dieta e Androgeni, su 104 donne sane in post menopausa con alti livelli di androgeni, per circa 5 mesi) per valutare se opportune modificazioni

della dieta fossero in grado di abbassare i livelli circolanti di testosterone, riducendo uno dei fattori di rischio per il carcinoma al seno. «I risultati di questi studi ci dicono che una dieta ipoglicemizzante, con ridotta assunzione di pane bianco, patate e dolci, povera di grassi animali, ricca di cereali integrali, legumi, soia e pesce, è in grado di correggere l'eccesso di androgeni circolanti e di migliorare la sensibilità insulinica, riducendo così alcuni fattori di rischio del cancro alla mammella». La dieta è un potenziale strumento di prevenzione e Franco Berrino ci crede al punto che all'Istituto dei Tumori di Milano si impara anche a stare dietro ai fornelli in modo sano e senza sacrificare i piaceri del palato.

A distanza di venti anni, la tenacia del bastian contrario ha avuto la meglio sullo scetticismo dei più. Ora che i dati epidemiologici a conferma della teoria iperandrogenica sono stati pubblicati sulle riviste più accreditate, si auspica che possano uscire dalle stanze della ricerca e diventare strumenti della prevenzione clinica. La dieta, infatti, può contribuire sia alla prevenzione della malattia nelle donne sane, sia a prevenire le recidive nelle donne malate.