

**Storia della Sezione di
Anatomia Istologia e Citologia Patologica “Marcello Malpighi”
dell’Alma Mater Studiorum - Università di Bologna
presso l’ Ospedale Bellaria di Bologna**

Antonmaria Mancini (1929-2007) celebrò il 12 Giugno 1989 i 130 anni dell’istituzione della I Cattedra di Anatomia Patologica dell’Ateneo Bolognese.

Il 12 giugno, del 1859 era una data emblematica, in quanto Cesare Taruffi (1821-1902) ricevette da Luigi Carlo Farini l’incarico per la prima cattedra di Anatomia Patologica. Nel giorno della festa fu anche presentato agli studiosi di Bologna il recuperato museo di anatomia patologica.

L’anatomia Patologica Bolognese, tuttavia ha radici ben più antiche[1] e in senso lato il capostipite può essere considerato **Giulio Cesare Aranzi** (1530-1589) (Aranzio è la forma latinizzata), autentico bolognese. Scoprì la circolazione fetale e la descrisse in modo splendido, con un latino da antologia . L’unica traccia che persiste di questi studi è il dotto venoso dell’Aranzio. Aranzi inoltre scoprì l’ippocampo. Aranzi pubblicò la prima opera anatomo-patologica Bolognese che combinava l’anatomia con la descrizione di processi patologici.

Non possiamo qui fare a meno di ricordare che il prossimo grande precursore bolognese dell’anatomia patologica, Marcello Malpighi, si formò come curatore delle grandi collezioni naturalistiche d’Aldrovandi.

Marcello Malpighi (1628-1694) da Crevalcore (Bologna)[2], fu allo stesso tempo un grande anatomico, anatomopatologo e clinico . Seppe per primo applicare la microscopia in grande stile allo studio della struttura degli organi. Per questo, ancora oggi si ritrova molto spesso il suo nome associato a parti della struttura del rene, della milza e della cute.

Antonmaria Valsalva (1666-1723) fu l’allievo maggiore di Malpighi. Proveniva da Imola (Bologna), e, come il maestro, dovette sempre vivere ai margini dell’ambiente accademico cittadino. Nel 2004, è trascorso trionfalmente il secondo centenario del suo splendido trattato sull’orecchio umano, monumento alla sua meticolosità di morfologo, davvero unica . Faremmo un torto a **Giovanbattista Morgagni** (1682-1771), da Forlì, il “Deus” dell’anatomia patologica

autoptica, considerandolo della scuola bolognese. Bologna lo rigettò, e lo trattò sempre in modo malevolo, nonostante egli provasse affetto per la città, grazie al legame con Valsalva.

Dopo la caduta di Napoleone, le istituzioni bolognesi furono affidate al Cardinale Carlo Oppizzoni, uomo di perspicacia e levatura morale veramente straordinarie. Oppizzoni curò con particolare passione la crescita della facoltà medica bolognese. Promosse, in particolare, la pratica delle autopsie, istituendo, fra l'altro, un premio, destinato al medico che eseguisse più autopsie nel corso di un anno. In ciò particolarmente si distinse **Antonio Alessandrini** (1786-1861), figura leggendaria della scuola medica bolognese. **Luigi Calori**, autore d'una splendida biografia di Alessandrini, è probabilmente l'unico morfologo che regge il confronto con questo straordinario studioso. Uno studio sistematico dell'immensa attività di Antonio Alessandrini, non è mai stato condotto. Anche oggi la mole di pubblicazioni da lui lasciata appare impressionante. Egli appartiene alla generazione di transito dalla morfologia macroscopica all'istologia ed all'istopatologia.

Grande importanza per l'anatomia patologica ebbe anche la fondazione della **Società Medica Chirurgica Bolognese** (1823), la quale si fece promotrice della presentazione di casi autoptici nelle proprie sessioni. I casi dovevano essere pubblicati, e gli organi prelevati erano destinati, insieme con un'accurata descrizione, al museo di patologia, che ne diveniva il custode perpetuo. Nel 1844 fu nominato settore anatomico temporaneo e curatore del museo il giovane chirurgo **Cesare Taruffi** [3], destinato a divenire entro breve tempo il primo professore di anatomia patologica dell'Ateneo Bolognese. Si dedicò inizialmente alla chirurgia ma già dagli esordi, però, si curava anche dell'anatomia patologica. Oltre a creare praticamente dal nulla un'istituzione nuova, egli si dedicò con grande alacrità alla teratologia.

Il fatto di maggior rilevanza è tuttavia costituito dalle pubblicazioni scientifiche, sempre illustrate con numerose tavole che rappresentano con grande precisione i temi trattati. Per la teratologia, anzi, le tavole sono state di estrema importanza nel riordino del museo.

Oltre a varie memorie e pubblicazioni su singoli reperti teratologici, Taruffi lasciò un'opera monumentale, la *Storia della teratologia*. Quando, nel 1893, Taruffi si ritirò dall'insegnamento, gli subentrò **Giovanni Martinotti** (1857-1928), piemontese, il quale giunse a Bologna quando oramai si trovava all'apice della propria carriera accademica, iniziata a Torino.

A Bologna si dedicò soprattutto alla didattica. A questo proposito, fu un appassionato sostenitore della creazione del nuovo istituto di anatomia patologica, l'attuale istituto anatomico di Via Irnerio,

ultimato nel 1907. In esso erano accolti sia l'Istituto di anatomia patologica che quello di anatomia normale.

La sede precedente era ormai fatiscente: si trattava infatti ancora di quella di Palazzo Malvezzi Lupari, a un passo dal Rettorato. Anche il Museo, ricevette colà una sistemazione più adeguata.

Dell'epoca del Martinotti rimangono ancora alcuni registri delle autopsie, ora in anatomia umana normale. Negli ultimi anni della direzione martinottiana, le autopsie cliniche divennero ufficialmente e definitivamente compito esclusivo dei patologi, prerogativa, fra l'altro, appassionatamente rivendicata dallo stesso Martinotti. Ciò coincise con un incremento notevolissimo delle autopsie (da 100 a quasi mille per anno).

A quel periodo risalgono anche le prime testimonianze di diagnosi istologiche su materiale biptico e chirurgico.

Martinotti morì improvvisamente e tragicamente, e la chiamata a Bologna di **Giulio Tarozzi**, Torinese (1868-1948), fu piuttosto repentina.

Mentre del Taruffi, grazie al Museo, e del Martinotti, grazie ad una lapide nell'anticamera dell'Aula Magna dell'oramai decrepito Istituto, un pallido ricordo esiste ancora, Tarozzi è quasi dimenticato.

Abbiamo soltanto rinvenuto uno scritto commemorativo, opera del suo allievo (da studente a Cagliari) e successore a Bologna: Armando Businco (6).

Il Tarozzi si ritirò dall'insegnamento nel 1938, e gli subentrò **Armando Businco** (1886-1967), di Ierzu (Nuoro), il padre dell'anatomia patologica bolognese contemporanea e di una generazione di patologi alcuni ancora viventi.

Iniziò la sua attività accademica a Cagliari, ma presto l'interruppe, partendo volontario, nel 1916, per la guerra (sottotenente medico).

Estremamente attivo, in quel periodo compì una revisione dei preparati istopatologici ottenuti da una sperimentazione, disposta dal ministero della guerra italiano, sugli effetti di varie sostanze tossiche su animali da esperimento.

Dopo la guerra, Businco ricoprì l'insegnamento dell'Anatomia Patologica presso diverse Università: nell'ordine, Perugia, Cagliari, Palermo, e di nuovo Cagliari, finché, nel 1938, non fu chiamato a Bologna, dove rimase fino al collocamento fuori ruolo, nel 1956.

L'arrivo a Bologna corrispose con l'apice della fama nazionale del Businco. Egli si era in quegli anni particolarmente distinto per gli studi sull'endemia malarica in Sardegna.

Businco era un deciso assertore della pratica delle autopsie, e riteneva che i clinici dovessero assistere personalmente al riscontro, per poter avere sempre un franco e non sterile scambio di idee col

patologo. Gli stessi direttori degli altri Istituti erano invitati a presenziare alle autopsie.

Crisi dell'autopsia a parte, già prima della guerra, il Businco aveva compreso i grandi cambiamenti cui andava incontro l'Anatomia Patologica: il miglioramento delle tecniche chirurgiche consentiva infatti un numero d'interventi sempre più elevato ed un crescente ricorso alla biopsia su organi prima inaccessibili. Ciò comportava per il patologo una diagnosi istopatologica di tipo nuovo e più difficile, la quale richiede una precisa conoscenza delle notizie cliniche e quindi uno stretto rapporto col clinico.

Questo profondo travaglio dell'anatomia patologica moderna era particolarmente sentito dal Businco, e gl'ispirò l'idea della necessità di un nuovo approccio, da lui denominato "approccio anatomoclinico all'anatomia patologica", che già aveva discusso nella sua prolusione del 1938. Come molti altri patologi, Businco percepì subito la grande importanza della radiologia, egli riteneva che, trattandosi di scienza morfologica, la radiodiagnostica dovesse appartenere all'anatomia patologica. Analogamente, auspicava il controllo della nascente radioterapia da parte dei patologi, a causa dell'impegno da essi profuso nella diagnostica oncologica.

Proprio all'inizio del periodo bolognese, si accorse infatti del dilagare di una malattia poco frequente e, fino a quel momento, proprio per la sua relativa rarità, ancora mal conosciuta: il cancro polmonare che fu per lui una fonte di autentica preoccupazione. In un decennio di pubblicazioni egli evidenzia il drammatico incremento del numero di queste neoplasie, e, negli anni cinquanta, cerca di crearne una classificazione razionale, basata, come sempre, su rilievi anatomoclinici molto accurati.

L'Istituto di Anatomia Patologica Bolognese collocato presso il Policlinico S. Orsola dopo il Prof. Businco ebbe direttori in successione **Armando Giunti, Anton Maria Mancini, Alessandro Piccaluga. Vincenzo Eusebi** fu l'ultimo direttore dell'Istituto che fu sciolto nel 1985 per confluire nel Dipartimento Clinico di Scienze Radiologiche ed Istocitopatologiche.

Una costola dell'Istituto si staccò per andare a fondare la Sezione di Anatomia, Istologia e Citologia Patologica "Marcello Malpighi" a Direzione Universitaria il 6 Novembre 1989. L'attività iniziale era incentrata esclusivamente in un laboratorio con 4250 casi per anno e il personale era costituito da 4 unità mediche (di cui 2 universitarie), 2 tecnici ed 1 segretaria. Da quel momento la sezione si è espansa, fino a raggiungere una sistemazione spaziale eccellente con la costruzione di un Istituto fornito di laboratori per routine istopatologica e per routine molecolare. I casi pervenuti nel 2009

erano 27520, il personale strutturato ha raggiunto le 30 unità di cui 8 mediche. La componente Universitaria è paritaria a quella del SSN. Per la didattica la sezione serve i Corsi di Laurea di Medicina e Chirurgia, di Odontoiatria e Protesi Dentaria, di Biotecnologie ed Infermieristica. La Sezione è sede della Direzione Editoriale di “Virchows Archiv” & “Int.J.Surg:Pathol.”, del Comitato Editoriale WHO dei Tumori Mammella e dei Tumori Endocrini, del Centro di Riferimento Europeo UICC di Diagnostica Telepatologica per Patologia Mammaria e della Direzione della Scuola di Specializzazione di Anatomia Patologica. Negli anni 2007 – 2009 sono stati prodotti 52 lavori a stampa per IF totale 181,388. I principali finanziamenti MIUR sono stati costituiti da “Caratterizzazione genetico-molecolare del carcinoma lobulare della mammella” (Euro 64.700) (fondi ex 40%); “Utilizzo di nuove tecnologie per la caratterizzazione del glioblastoma” (Euro 1.100.000, fondi FIRB); “Ricerca di parametri prognostici nel carcinoma del cavo orale” (30.000 Euro) (fondi ex 40%); “Caratterizzazione hNIS nelle neoplasie” (45.000 Euro) (fondi ex 40%). I principali finanziamenti Regionali sono stati : “Caratterizzazione biomolecolare del carcinoma del cavo orale” e “Caratterizzazione biomolecolare del glioblastoma”. Numerosi sono gli allievi formati presso la Sezione che occupano posizioni prestigiose come primariati Nazionali, posti accademici in sedi non Bolognesi ed infine primariati e posti accademici in Inghilterra.

Grazie a protocolli di gene expression array sono stati identificati circa cinquanta geni differenzialmente espressi nei glioblastomi rispetto ai gliomi di basso grado[4]. Di questi tre in particolare, IGFBP-2, CDC-20 e TM4SF2, hanno mostrato la più alta significatività dal punto di vista statistico e questi valori sono stati dimostrati anche tramite tecniche complementari quali la RT-qPCR e l'immunoistochimica [14]. I risultati ottenuti hanno avuto valenza clinica finalizzata alla diagnosi differenziale tra glioblastomi, astrocitomi e oligodendrogliomi, che è di fondamentale importanza prognostica e terapeutica e che, se pure in una minoranza dei casi, può essere difficile, sulla base dei soli criteri morfologici.

L'analisi epigenetica nei gliomi di alto e basso grado, in particolare per definire lo stato di ipermetilazione del gene *MGMT*, è un test che viene effettuato di routine nel nostro laboratorio e che è necessario perché correlato alla prognosi oltre che alla sensibilità alla temozolomide. L'analisi è stata condotta in più di 800 casi tramite protocolli innovativi di methylation sensitive PCR (MS-qPCR) [14-16].

Nei tumori della mammella, utilizzando protocolli di array comparative genomic hybridization (aCGH) e costruzione di alberi filogenetici tramite studio di mutazioni della porzione D-loop del genoma mitocondriale, sono state condotte analisi di derivazione clonale tra carcinomi lobulari in situ rispetto a carcinomi lobulari invasivi e carcinomi duttali in situ multicentrici di grado 1, 2, 3. Queste indagini sono attualmente svolte anche nei carcinomi multipli squamosi del cavo orale e nei carcinomi non a piccole cellule del polmone, quando multipli siano essi sincroni o metacroni. In questi casi è estremamente utile sapere se sono direttamente correlati poiché è noto che la prognosi di metastasi o recidive da tumori primitivi è peggiore rispetto a tumori secondari indipendenti. Nei tumori del colon-retto, sono stati messi a punto protocolli di analisi di instabilità micro satellitare tramite multiplex fluorescent PCR con l'utilizzo di 10 marcatori in contemporanea [17], oltre all'analisi ultrasensibile (0.1%) di mutazioni dei geni *KRAS* e *BRAF* tramite allele specific real time PCR (AS-qPCR) con primers modificati con locked nucleic acid (LNA).

La ricerca che viene svolta, con tecniche morfologiche e molecolari è di tipo traslazionale, volta a ricercare parametri che siano di aiuto pratico nella diagnosi e nella valutazione prognostica delle neoplasie.

Nel campo della patologia mammaria è stato studiato il tipo di crescita e di estensione del carcinoma all'interno della ghiandola mammaria. Applicando la tecnica delle macrosezioni (ampie sezioni istologiche che permettono di vedere una sezione completa dell'organo asportato) si è visto che il carcinoma duttale in situ di basso grado e la neoplasia lobulare in situ hanno un'estensione ampia all'interno della ghiandola mammaria localizzandosi frequentemente a quadranti multipli. Al contrario il carcinoma duttale in situ di grado intermedio ed alto ha una localizzazione in genere limitata ad un solo quadrante. L'analisi di clonalità ha confermato che i carcinomi di tipo duttale di basso grado e la neoplasia lobulare sono le vere lesioni multicentriche.

La metodica del linfonodo sentinella è ormai una pratica corrente, applicata alla maggior parte delle pazienti con carcinoma della mammella. Tuttavia la valutazione istologica del linfonodo sentinella non è sempre semplice. Si è pertanto contribuito a studi multicentrici, europei, per la standardizzazione della valutazione del linfonodo sentinella[19]. Inoltre si è messo a punto una metodica di immunoistochimica rapida che consente di valutare in linfonodo sentinella durante l'intervento chirurgico. Questo consente di effettuare la dissezione ascellare, quando necessaria, in un'unica

seduta, evitando quindi il re-intervento.

Nel campo delle neoplasie del colon – retto sono stati identificati aspetti, mucoide ed ossifilo, che, quando presenti nella biopsia pre-operatoria, sono fortemente indicativi di resistenza a radio e chemioterapia neo-adiuvante.

Nell'ambito della patologia del distretto testa-collo sono state studiate le neoplasie delle ghiandole salivari e il carcinoma squamoso del cavo orale. In particolare si è visto che la perdita di espressione di caderina-E è un parametro utile, predittivo di comparsa di metastasi ai linfonodi laterocervicali nel carcinoma squamoso del cavo orale.

Ora si sta preparando un protocollo per la valutazione del potenziale metastatico sulle biopsie pre-operatorie, in modo da dare al Chirurgo un parametro aggiuntivo nella pianificazione dell'intervento chirurgico.

Ringraziamenti. Gli autori, Maria Pia Foschini; Luca Morandi Vincenzo Eusebi, vogliono ringraziare il Prof. Paolo Scarani ispiratore della parte “storica” di questo scritto.

References

1. Scarani P, Eusebi V: Dalla luna nuova al plenilunio: l'Anatomia Patologica bolognese dal cinquecento ad Armando Businco. *Pathologica* 101:64-75, 2009.
2. Scarani P, Salvioli GP, Eusebi V: Marcello Malpighi(1628-1694).A founding father of modern anatomic pathology. *Am J Surg Pathol* 18:741-746, 1994.
3. Scarani P: Cesare taruffi: un teratologo dimenticato. *Rivista di Neuroradiologia* 16:333-338, 2003.
4. Marucci G, Morandi L, Magrini E, Farnedi A, Franceschi E, Miglio R, Calo D, Pession A, Foschini MP, Eusebi V: Gene expression profiling in glioblastoma and immunohistochemical evaluation of IGFBP-2 and CDC20
7. *Virchows Arch* 453:599-609, 2008.
5. Morandi L, Pession A, Marucci G, Foschini MP, Pruneri G, Viale G, Eusebi V: Intraepidermal cells of Paget's carcinoma of the breast can be genetically different from those of the underlying carcinoma. *Hum Pathol* 34(12):1321-1330, 2003.
6. Morandi L, Marucci G, Pession A, Eusebi V: DNA mitocondriale e CGH array in patologia mammaria. *Pathologica* 97:188-189, 2005.
7. Morandi L, Marucci G, Foschini MP, Cattani MG, Pession A, Riva C, Eusebi V: Genetic similarities and differences between lobular in situ neoplasia (LN) and invasive lobular carcinoma of the breast. *Virchows Arch* 449:14-23, 2006.
8. Morandi L, Asioli S, Cavazza A, Pession A, Damiani S: Genetic relationship among atypical adenomatous hyperplasia, bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 56:35-42, 2007.
9. Foschini MP, Tot T, Eusebi V: Large-section (Macrosection) Histologic Slides. In Silverstein MJ (ed): *Ductal Carcinoma in situ of the Breast*. Philadelphia, Lippincott, 2002.
10. Foschini MP, Righi A, Cucchi MC, Ragazzini T, Merelli S, Santeramo B, Eusebi V: The impact of large sections and 3D technique on the study of lobular in situ and invasive carcinoma of the breast. *Virchows Arch* 448:256-261, 2006.
11. Foschini MP, Flamminio F, Miglio R, Calo DG, Cucchi MC, Masetti R, Eusebi V: The impact of large sections on the study of in situ and invasive duct carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 38:1736-1743, 2007.
12. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, Arisio B, Bori R, Peterse JL, Sapino A, Castellano I, Drijkoningen M, Kulka J, Eusebi V, Foschini MP, Bellocq JP, Marin C, Thorstenson S, Amendoeira I, Reiner-Concin A, Decker T, Lacerda M, Figueiredo P, Fejes G: Sentinel lymph node biopsy in staging smakll (up to 15 mm) breast carcinomas. Results from a European Multi-Institutional Study. *Pathol Oncol Res* 13:5-14, 2007.

13. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, Arisio R, Bori R, Peterse JL, Sapino A, Drijkoningen M, Kulka J, Eusebi V, Foschini MP, Bellocq JP, Marin C, Thorstenson S, Amendoeira I, Reiner-Concin A, Decker T: Sentinel lymph node biopsy and non-sentinel node involvement in special type breast carcinomas with a good prognosis. *EuR J Cancer* 43:1407-1414, 2007.
14. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, Arisio R, Peterse JL, Sapino A, Castellano I, Drijkoningen M, Kulka J, Eusebi V, Foschini MP, Bellocq JP, Marin C, Thorstenson S, Amendoeira I, Reiner-Concin A, Decker T, Lacerda M, Figueiredo P: Validation of clinical prediction rules for a low probability of nonsentinel and extensive lymph node involvement in breast cancer patients. *Am J Surg* 194:288-293, 2007.
15. Foschini MP, Gaiba A, Cocchi R, Pennesi MG, Gatto MR, Frezza GP, Pession A: Pattern of p63 expression in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Virchows Arch* 444:332-339, 2004.
16. Foschini MP, Gaiba A, Cocchi R, Pennesi MG, Pession A: p63 expression in salivary gland tumors: role of $\Delta Np73L$ in neoplastic transformation. *Int J Surg Pathol* 13:329-335, 2005.
17. Ambrosini-Spaltro A, Salvi F, Betts C, Frezza GP, Piemontese A, Del Prete P, Baldoni C, Foschini MP, Viale G: Oncocytic modifications in rectal adenocarcinomas after radio and chemotherapy. *Virchows Arch* 448:442-448, 2006.
18. Ambrosini-Spaltro A, Salvi F, Miglio R, Liguori L, Fabbri C, Piemontese A, Martelli O, Frezza GP, Foschini MP: High MUC2 immunohistochemical expression is a predictor of poor response to preoperative radiochemotherapy (RCT) in rectal adenocarcinoma. *Applied Immunohistochemistry* 16:227-231, 2008.
19. van Deurzen CH, Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, Arisio R, Wesseling J, Asslaber M, Foschini MP, Sapino A, Castellano I, Callagy G, Faverly D, Martin-Martinez M-D, Quinn C, Amendoeira I, Kulka J, Reiner-Concin A, Cordoba A, Seldenrijk CA, van Diest PJ: Nodal-Stage classification in invasive lobular breast carcinoma: influence of different interpretations of the pTNM classification. *J Clin Oncol* 28:999-1004, 2010.