

Tumori mammari nel cane e nel gatto

Anatomia

CANE 5 paia di mammelle numerate da 1 a 5
partendo dalle craniali

GATTO 4 paia di mammelle numerate da 1 a 4
partendo dalle craniali

Vascolarizzazione da branche della epigastrica
superficiale craniale e caudale e dalle perforanti
toraciche

Anatomia

Drenaggio linfatico

1^a e 2^a drenano nei linfonodi ascellari

4^a e 5^a (3^a e 4^a nel gatto) drenano nei linfonodi inguinali superficiali

3^a ascellari o inguinali

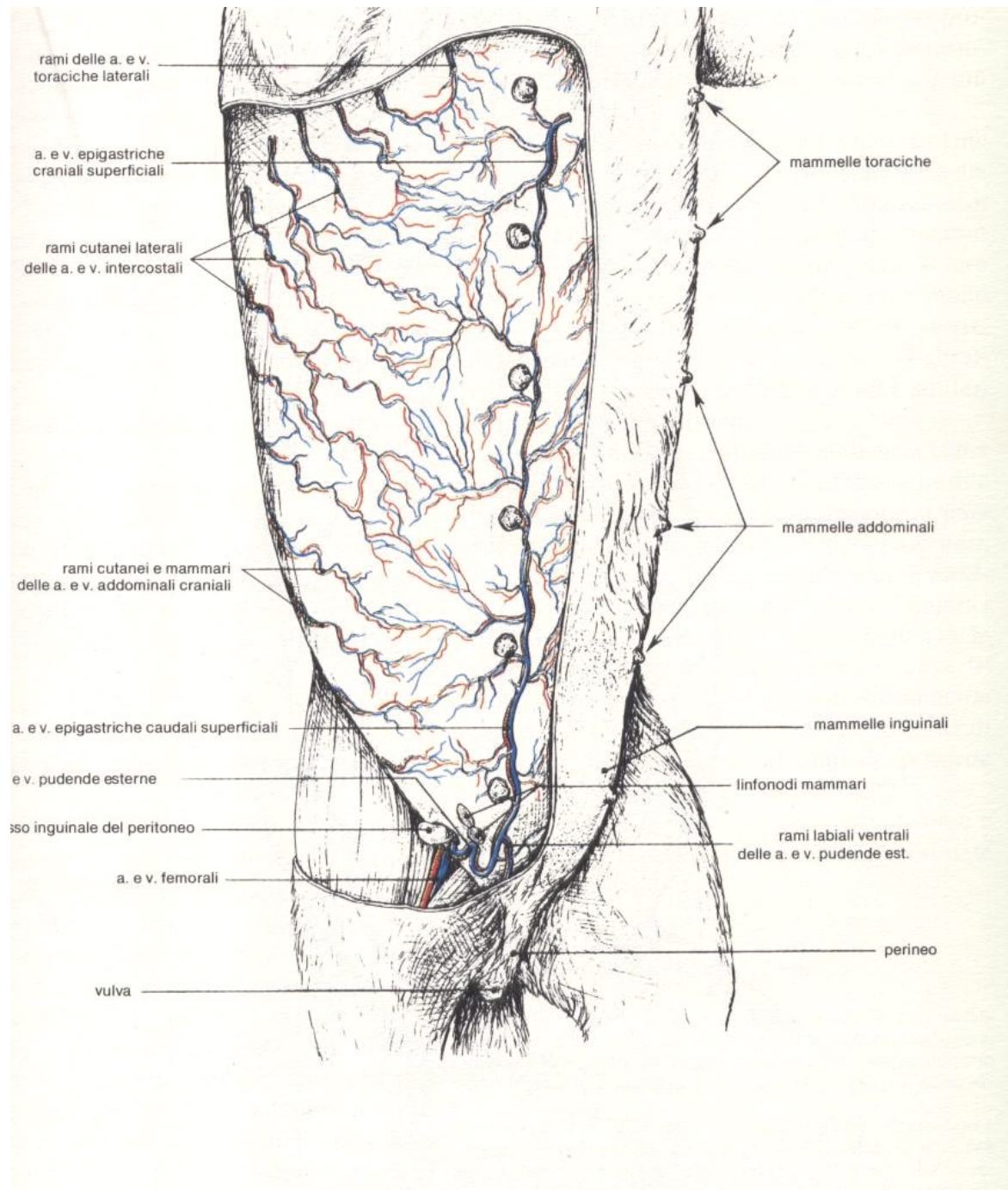
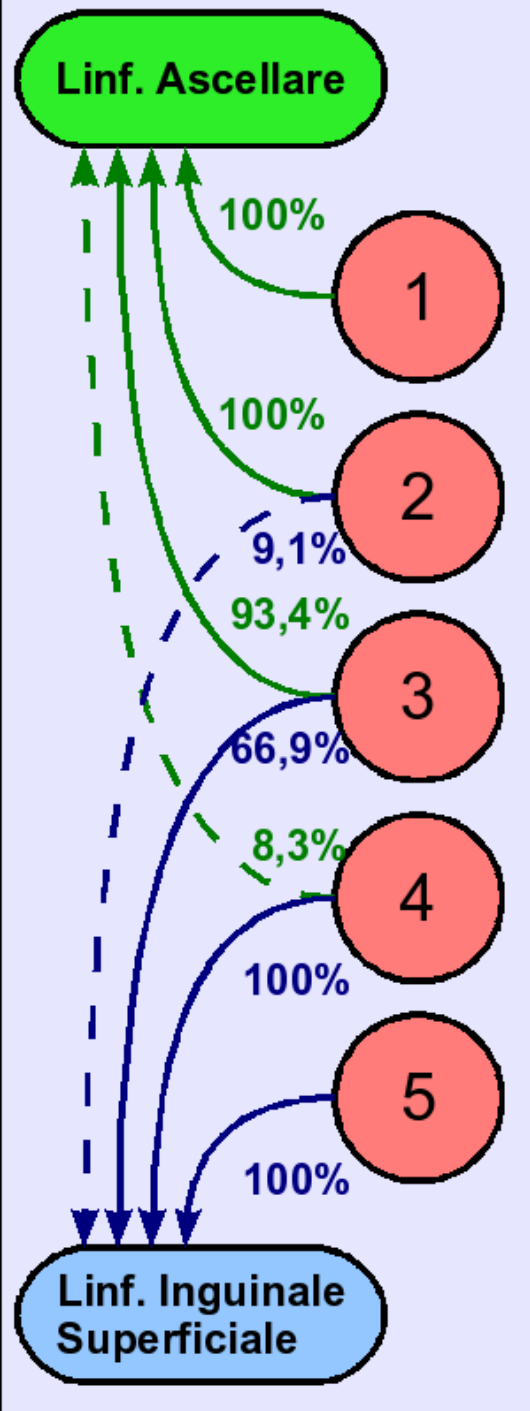
Interconnessione linfatica costante nella gatta,
incostante nella cagna

Anatomia

Drenaggio linfatico

Dai linfonodi ascellari alla giugulare o alla vena cava craniale

Dagli inguinali agli iliaci e sacrali e, attraverso il tronco lombare, alla cisterna del chilo, al dotto toracico e quindi alla vena cava craniale



Ghiandola mammaria	Drenaggio linfatico normale	Drenaggio linfatico in presenza di neoplasia mammaria
M1	LN ascellare	LN ascellare, LN sternale
M2	LN ascellare	LN ascellare, LN sternale
M3	LN ascellare, LN inguinale superficiale	LN ascellare, LN inguinale superficiale, LN iliaco mediale
M4	LN inguinale superficiale	LN inguinale superficiale, LN ascellare
M5	LN inguinale superficiale	LN inguinale superficiale, LN popliteo

Incidenza

In ordine di frequenza tumorale sono le neoplasie più comuni nella femmina e le seconde in ordine di importanza generale dopo i tumori cutanei

La percentuale di neoplasie mammarie maligne è del 55-60% nel cane e dell'85-90% nel gatto

Circa l'1% colpisce i maschi dove sono associati ad anomalie ormonali come il sertolioma secernente estrogeni.

l'incidenza nella cagna sia tre volte più elevata che nella donna

il tasso di incidenza cresce con la stessa tendenza in relazione all'età

Età media di presentazione 10.5 anni(7-14 a.)

Maltese, Chihuahua, West Highland White Terrier, Yorkshire Terrier, Bichon Frise e altre come Cocker Spaniel, English Setter, English Springer Spaniel, Pointer e Pastore Tedesco sono le più rappresentate

Cagne **sterilizzate** prima del primo estro hanno un rischio pari allo 0,5% di sviluppare neoplasie mammarie, ma tale rischio sale all'8% e al 26% se l'ovariectomia viene eseguita più tardi, rispettivamente tra il primo e il secondo estro e dopo il secondo estro. Non viene più riscontrato alcun effetto protettivo quando la sterilizzazione viene effettuata in fasi successive della vita riproduttiva dell'animale

Possibile effetto protettivo offerto dall'aver avuto più cucciolate

Gravidanza isterica non è stata rilevata nessuna relazione tra le irregolarità estrali e il rischio di sviluppo di tumori mammari.

Eziopatogenesi

Influenze ormonali

Fattori genetici

Fattori ambientali

Virale????

Influenze ormonali

Steroidi ovarici

Gli estrogeni (E2) e il progesterone (P4) sono gli ormoni più importanti coinvolti nel normale sviluppo mammario, ma sono anche i responsabili dello sviluppo tumorale e la durata all'esposizione agli steroidi ovarici durante la vita determina il rischio di sviluppo neoplastico

Estrogeni (E2) sono considerati promotori cellulari con i geni regolatori della trascrizione e alcuni proto-oncogeni. Sia i tumori benigni che quelli maligni esprimono i recettori per gli estrogeni (ER) e oltre ad essere coinvolti nella trasformazione maligna, rappresentano anche un bersaglio terapeutico nella cagna. Gli E2 sono considerati promotori cellulari con i geni regolatori della trascrizione e alcuni proto-oncogeni

Progesterone (P4) :farmaci progestinici hanno dimostrato la loro azione favorente lo sviluppo tumorale, sebbene non ci sia accordo riguardo alla frequenza con cui le diverse tipologie, displastica, benigna o maligna, si presentino. [

Ormoni proteici

Il meccanismo d'azione secondo cui il P4 induce i suoi effetti comprende uno stimolo alla produzione di GH da parte della ghiandola mammaria stessa con un effetto probabilmente autocrino e/o paracrino. GH stimola la proliferazione delle cellule mammarie staminali presenti in queste aree e che questo sia il primo passo del processo carcinogenetico.

Il GH ha un effetto diretto ma anche uno indiretto mediato dalle somatomedine o Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1). L'intera famiglia di IGF ha un importante ruolo sia nella normale proliferazione cellulare che nella trasformazione maligna, in particolare IGF-1 si è dimostrata coinvolta nella genesi di diversi tipi tumorali, tra cui quello mammario.

Recettori dei fattori di crescita e loro ligandi

I recettori per gli estrogeni (ER), per il progesterone (PR), per la prolattina (PRL-R) e per l'EGF (EGF-R) si trovano nel tessuto mammario normale e neoplastico.

Inoltre il 40-60% dei tumori benigni o maligni è positivo per ER, PR e PRL-R,[30, 136] per EGF-R, [30] e per i recettori degli androgeni

Oltre agli ormoni, proteici e steroidei, la crescita del tessuto mammario normale e neoplastico è influenzata dai cosiddetti **fattori di crescita** i quali si legano a specifici recettori (high affinity binding system) sulle cellule bersaglio.

Queste proteine, che fosforilano residui di tirosina o serina/treonina, sono codificate dai geni della famiglia delle chinasi di cui fanno parte molti oncogeni. Molti geni che codificano per tirosin-chinasi, inclusi c-yes e c-erbB-2) sono stati trovati amplificati nel cancro al seno umano.[15, 138, 151]

Questi ed altri (c-myc, c-ras, RR1) sono normalmente coinvolti nella regolazione della proliferazione cellulare, ma nella forma mutata promuovono la trasformazione neoplastica.

Fattori genetici

- Alterazione in funzione e struttura genica
- Over-expression C-erB-2 (c-neu) nelle neoplasie maligne
- Perdita od inattivazione degli oncosoppressori (p53)
- 15-30% delle neoplasie mammarie esprime mutazione della p53

Nutrizione

- Obesità giovanile
- Cibo casalingo
- Correlati a maggior rischio

ASPETTO MACROSCOPICO

Masse nodulari- nodose, solitamente mobili, delle dimensioni di pochi mm a svariati cm

Consistenza duro-elastica

Con possibile ulcerazione

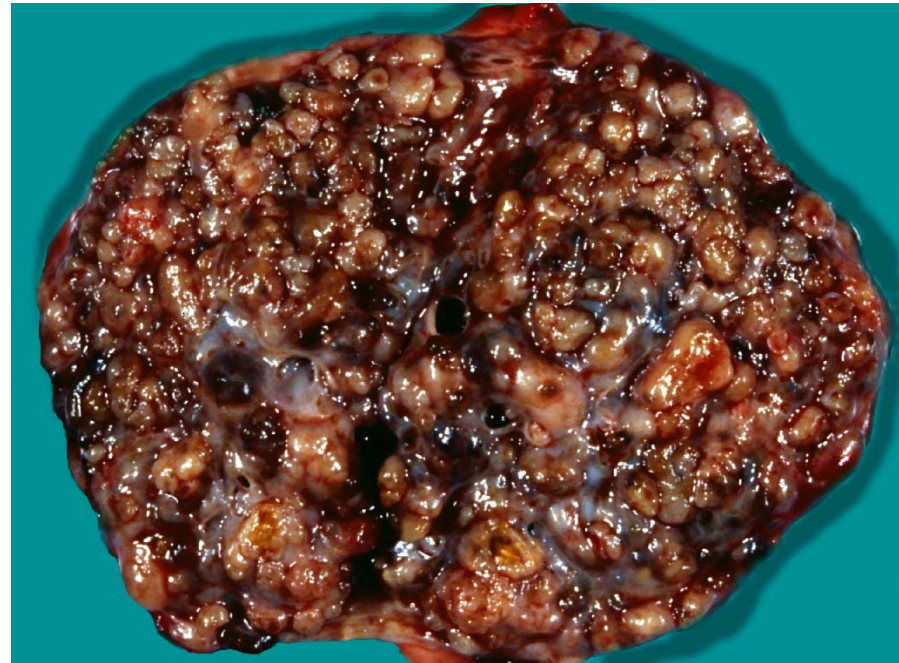
Con interessamento linfonodale

Nessuna predisposizione per la mammella d'insorgenza

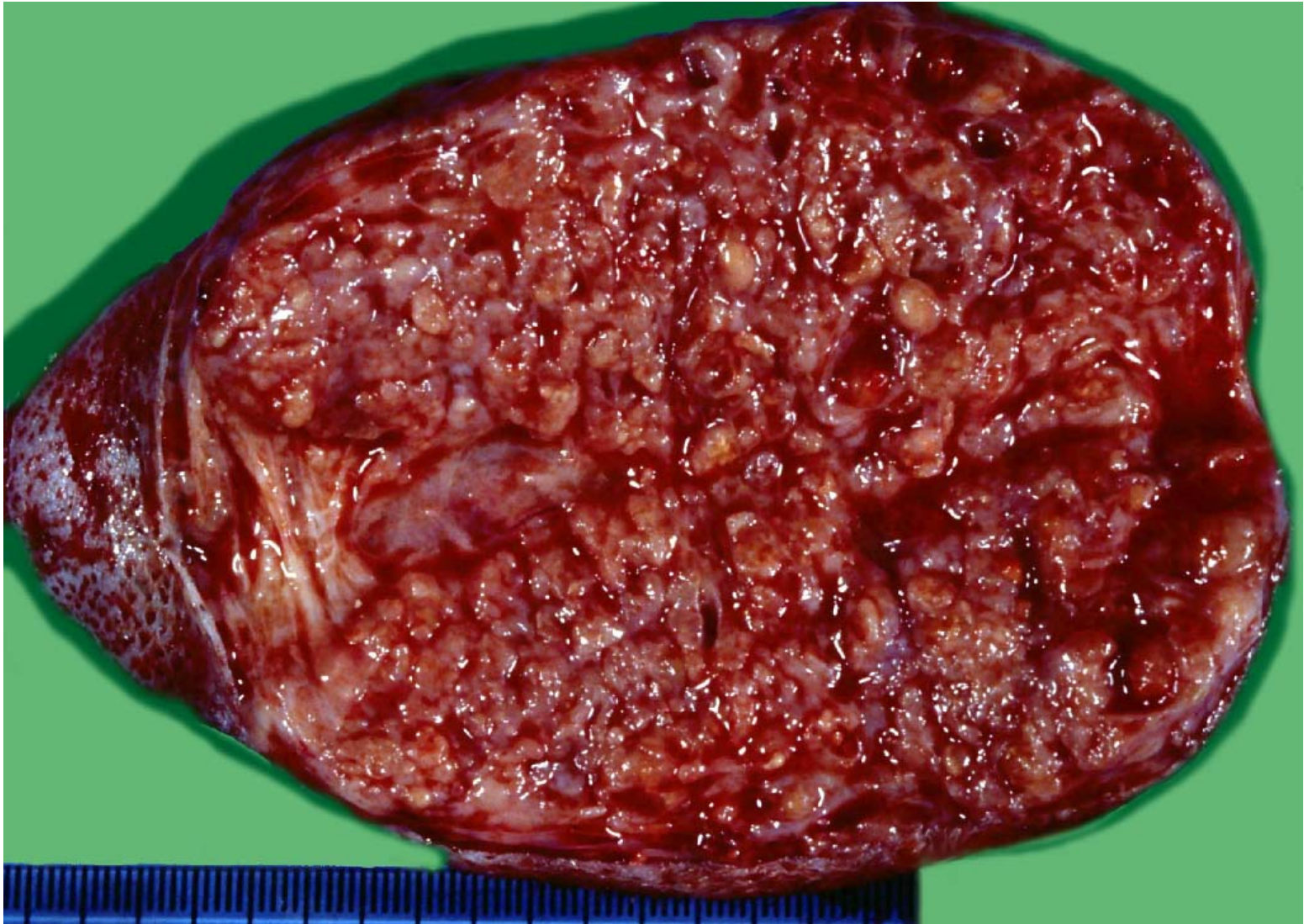




Adenoma



Carcinoma della mammella

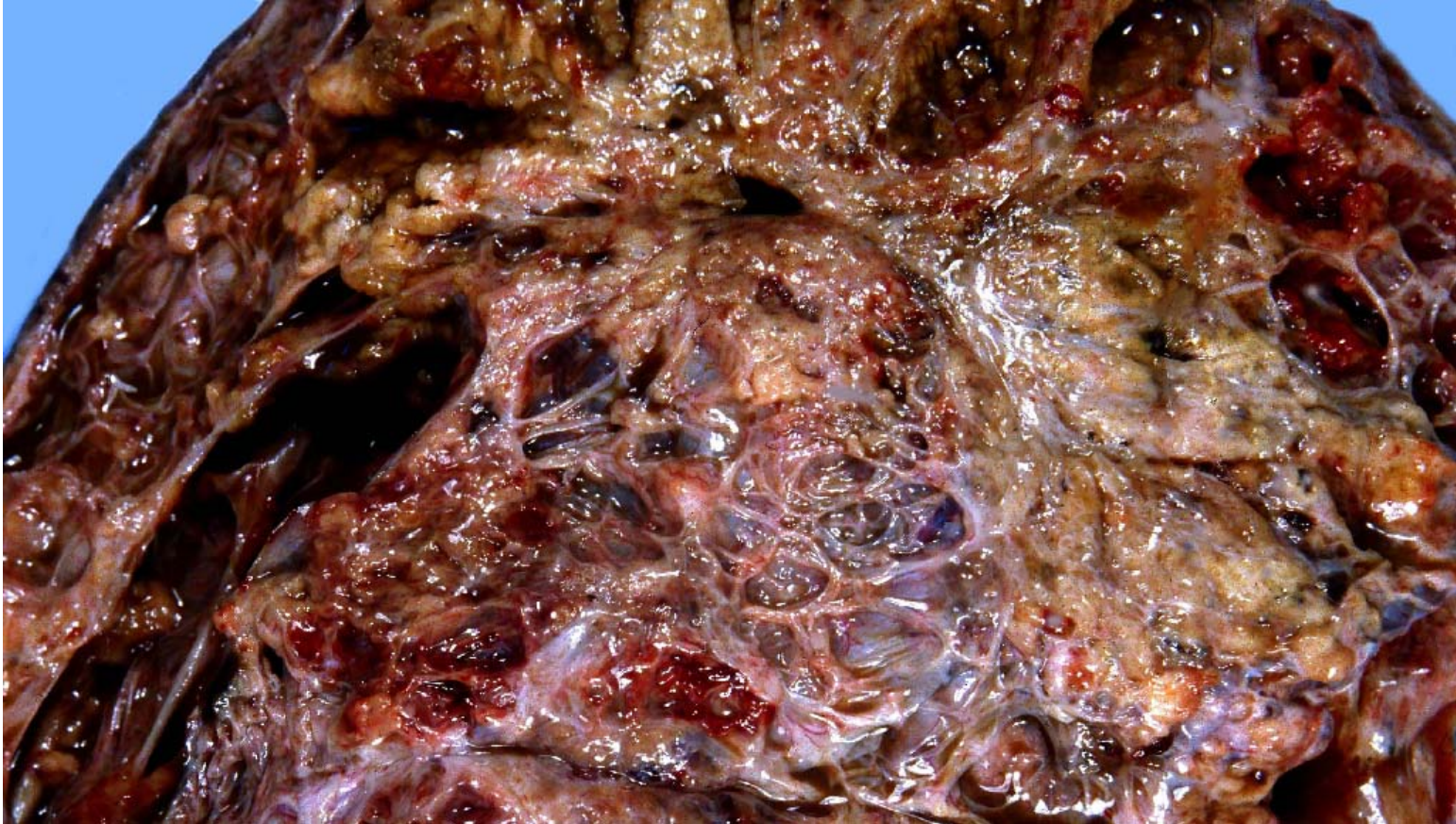


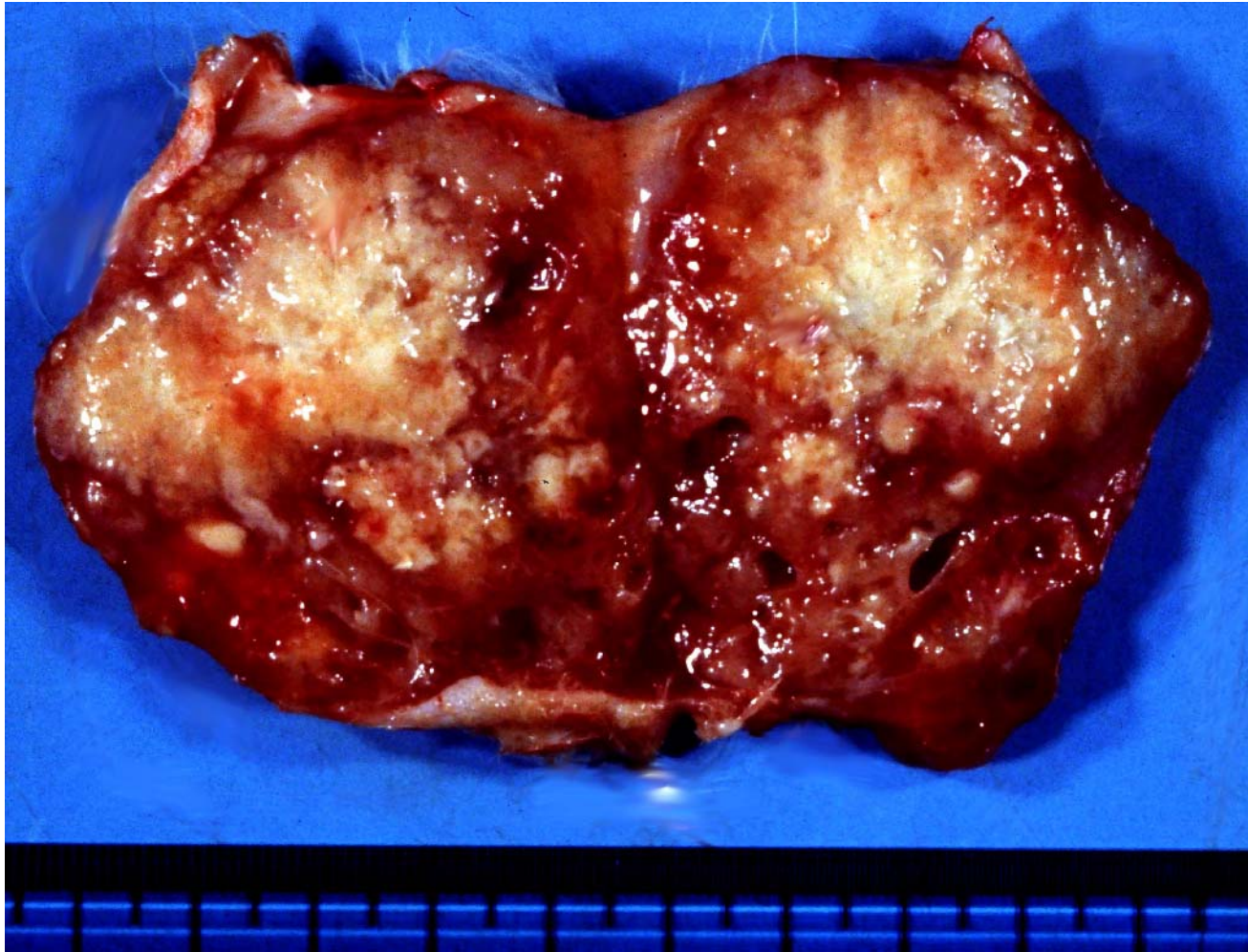






Carcinoma papillare della mammella. Cagna.





Carcinoma della mammella. Gatta. La neoplasia presenta, per più del 50% della superficie di sezione, aree giallastre di necrosi



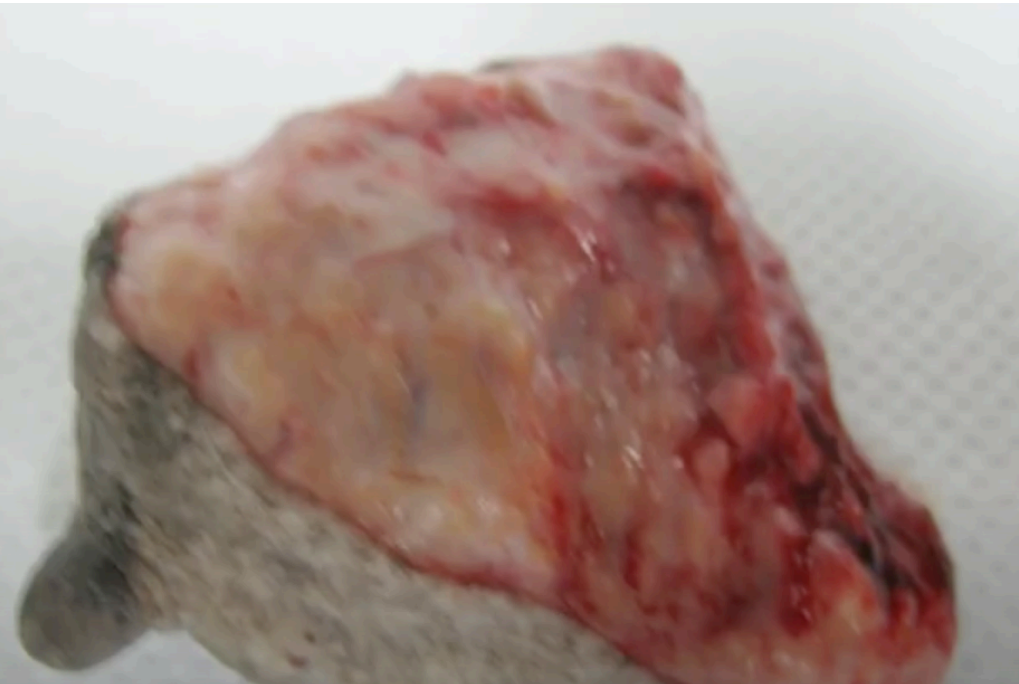
Palpazione accurata di entrambe le file
mammarie e valutazione della lesione primaria

Stato dei linfonodi tributari

Esame biochimico, emocromo ed urine

Rx del torace

Ecografia addominale



Diagnosi istologica

Inviare tutti i noduli interi

Identificare le singole neoplasie con punti

Eseguire dei tagli in caso di tumori di grosse dimensioni

Allegare i linfonodi regionali

Conservare in formalina tamponata al 10%

1974 HISTOLOGIC CLASSIFICATION⁷

- I. Carcinoma
 - A. Adenocarcinoma
 - 1. Tubular
 - (a) Simple type
 - (b) Complex type
 - 2. Papillary
 - (a) simple type
 - (b) complex type
 - 3. Papillary cystic
 - (a) simple type
 - (b) complex type
 - B. Solid carcinoma
 - (a) simple type
 - (b) complex type
 - C. Spindle cell carcinoma
 - (a) simple type
 - (b) complex type
 - D. Anaplastic carcinoma
 - E. Squamous cell carcinoma
 - F. Mucinous carcinoma
- II. Sarcoma
 - A. Osteosarcoma
 - B. Fibrosarcoma
 - C. Combined sarcoma
 - D. Other sarcomas
- III. Carcinosarcoma (malignant mixed tumor)
- IV. Benign
 - A. Adenoma
 - B. Papilloma
 - 1. Duct papilloma
 - 2. Duct papillomatosis
 - C. Fibroadenoma
 - 1. Pericanalicular
 - 2. Intracanalicular
 - (a) noncellular type
 - (b) cellular type
 - 3. Benign mixed tumor
 - 4. Total fibroadenomatous change
 - D. Benign soft tissue tumor
- V. Unclassified Tumors
- VI. Dysplasias
 - A. Cyst
 - 1. Nonpapillary
 - 2. Papillary
 - B. Adenosis
 - C. Epitheliosis
 - D. Duct ectasia
 - E. Fibrosclerosis
 - F. Gynecomastia
 - G. Other nonneoplastic proliferative lesions
 - 1. Noninflammatory lobular hyperplasia
 - 2. Inflammatory lobular hyperplasia

1999 HISTOLOGIC CLASSIFICATION¹³

- I Malignant tumors
 - 1.1 Noninfiltrating (in situ) carcinoma
 - 1.2 Complex carcinoma
 - 1.3 Simple carcinoma
 - 1.3.1 Tubulopapillary carcinoma
 - 1.3.2 Solid carcinoma
 - 1.3.3 Anaplastic carcinoma
 - 1.4 Special type of carcinomas
 - 1.4.1 Spindle cell carcinoma
 - 1.4.2 Squamous cell carcinoma
 - 1.4.3 Mucinous carcinoma
 - 1.4.4 Lipid-rich carcinoma
 - 1.5 Sarcoma
 - 1.5.1 Fibrosarcoma
 - 1.5.2 Osteosarcoma
 - 1.5.3 Other sarcomas
 - 1.6 Carcinosarcoma
 - 1.7 Carcinoma or sarcoma in benign tumor
- 2 Benign tumors
 - 2.1 Adenoma
 - 2.1.1 Simple adenoma
 - 2.1.2 Complex adenoma
 - 2.1.3 Basaloid adenoma
 - 2.2 Fibroadenoma
 - 2.2.1 Low-cellularity fibroadenoma
 - 2.2.2 High-cellularity fibroadenoma
 - 2.3 Benign mixed tumor
 - 2.4 Duct papilloma
- 3 Unclassified Tumors
- 4 Mammary hyperplasia and dysplasia
 - 4.1 Ductal hyperplasia
 - 4.2 Lobular hyperplasia
 - 4.2.1 Epithelial hyperplasia
 - 4.2.2 Adenosis
 - 4.3 Cysts
 - 4.4 Duct ectasia
 - 4.5 Focal fibrosis (fibrosclerosis)
 - 4.6 Gynecomastia

Proposed Histologic Classification: 2010

1: Malignant Epithelial Neoplasms

Carcinoma—in situ

Carcinoma—simple

- a. Tubular
- b. Tubulopapillary
- c. Cystic-papillary
- d. Cribriform

Carcinoma—micropapillary invasive

Carcinoma—solid

Comedocarcinoma

Carcinoma—anaplastic

Carcinoma arising in a complex adenoma/mixed tumor

—The benign counterpart is still detectable in the section.

Carcinoma—complex type

—The epithelial component is malignant, and the myoepithelium is benign.

Carcinoma and malignant myoepithelioma

—The epithelial and myoepithelial components are malignant.

Carcinoma—mixed type

—The epithelial component is malignant; the myoepithelial mesenchymal component is benign; and the mesenchymal component is cartilage or bone.

Ductal carcinoma—malignant counterpart of ductal adenoma

Intraductal papillary carcinoma—malignant counterpart of intraductal papillary adenoma

2: Malignant Epithelial Neoplasms—Special Types

Squamous cell carcinoma

Adenosquamous carcinoma

Mucinous carcinoma

Lipid-rich (secretory) carcinoma

Spindle cell carcinomas

 Malignant myoepithelioma

 Squamous cell carcinoma—spindle cell variant

 Carcinoma—spindle cell variant

Inflammatory carcinoma (see Inflammatory Carcinoma section)

3: Malignant Mesenchymal Neoplasms—Sarcomas

Osteosarcoma

Chondrosarcoma

Fibrosarcoma

Hemangiosarcoma

Other sarcomas

4: Carcinosarcoma—Malignant Mixed Mammary Tumor

5: Benign Neoplasms

Adenoma—simple

Intraductal papillary adenoma (duct papilloma⁹)

Ductal adenoma (basaloid adenoma⁹)

With squamous differentiation (keratohyaline granules)

Fibroadenoma

Myoepithelioma

Complex adenoma (adenomyoepithelioma)

Benign mixed tumor

6: Hyperplasia/Dysplasia

Duct ectasia

Lobular hyperplasia (adenosis)

 Regular

 With secretory activity (lactational)

 With fibrosis—interlobular fibrous connective tissue

 With atypia

Epitheliosis

Papillomatosis

Fibroadenomatous change

Gynecomastia

7: Neoplasms of the Nipple

Adenoma

Carcinoma

Carcinoma with epidermal infiltration (Paget-like disease)

8: Hyperplasia/Dysplasia of the Nipple

Melanosis of the skin of the nipple

Tabella 1 - Classificazione istologica delle displasie e neoplasie mammarie della cagna secondo Goldschmidt et al. 2011.

Neoplasie epiteliali maligne - Carcinomi	<p>Carcinoma non infiltrante (<i>in situ</i>) Carcinoma semplice a. Tubulare b. Tubulo-papillare c. Cistico-papillare d. Cribriforme Carcinoma micropapillare invasivo Carcinoma solido Carcinoma comedonico Carcinoma anaplastico Carcinoma in adenoma complesso/ in tumore misto benigno Carcinoma complesso Carcinoma e mioepitelioma maligno Carcinoma misto Carcinoma duttale Carcinoma papillare intraduttale</p>
Neoplasie epiteliali maligne - Tipi speciali	<p>Carcinoma a cellule squamose Carcinoma adenosquamoso Carcinoma mucinoso Carcinoma con cellule ricche in lipidi Carcinomi a cellule fusate Mioepitelioma maligno Carcinoma squamoso variante a cellule fusate Carcinoma variante a cellule fusate Carcinoma infiammatorio</p>
Neoplasie mesenchimali maligne - Sarcomi	<p>Osteosarcoma Condrosarcoma Fibrosarcoma Emangiosarcoma Altri sarcomi</p>
Carcinoma o sarcoma in tumore benigno	
Neoplasie benigne	<p>Adenoma semplice Adenoma papillare intraduttale Adenoma duttale (Adenoma basaloide) Con differenziazione squamosa Fibroadenoma Mioepitelioma Adenoma complesso (adenomioepitelioma) Tumore misto benigno</p>
Iperplasie e displasie mammarie	<p>Ectasia duttale Iperplasia lobulare (Adenosi) Classica - con attività secernente - con tessuto connettivo fibroso interlobulare - con atipia Epiteliosi Papillomatosi Cambiamento fibroadenomatoso Ginecomastia</p>

Tabella 2 - Classificazione istologica delle displasie e neoplasie mammarie della gatta secondo Misdorp et al. 1999.

Neoplasie epiteliali maligne - Carcinomi	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma non infiltrante (in situ) Carcinoma tubulo-papillare Carcinoma solido Carcinoma cribroso Carcinoma squamoso Carcinoma mucoso
Neoplasie mesenchimali maligne - Sarcomi	<ul style="list-style-type: none"> Carcinosarcoma
Carcinoma o sarcoma in tumore benigno	
Neoplasie benigne	<ul style="list-style-type: none"> Adenoma <ul style="list-style-type: none"> Adenoma Semplice Adenoma complesso Fibroadenoma <ul style="list-style-type: none"> Fibroadenoma a bassa cellularità Fibroadenoma ad alta cellularità Tumore misto benigno Papilloma duttale
Tumori non classificati	
Iperplasie e displasie mammarie	<ul style="list-style-type: none"> Iperplasia duttale Iperplasia lobulare Iperplasia epiteliale Adenosi Fibroadenomatosi Cisti Ectasia duttale Fibrosi focale (fibrosclerosi)

STADIAZIONE E DECORSO CLINICO

- Grandezza del tumore (pT)
- Grado di differenziazione
- Invasione linfatica
- Stato dei linfonodi ascellari
- Margini della resezione
- Recettori per l'estrogeno (ER) e per il progesterone (PR)
- Indice di proliferazione (Ki-67 / MIB1)
- HER-2/NEU

1)ISTOTIPO

COSA è LO STADIO DI UN TUMORE

E' la rappresentazione sintetica dell'estensione anatomica del tumore.

E', in pratica, il modo più semplice e standardizzato per dire quanto il tumore sia grande e quanto sia diffuso nel momento in cui viene diagnosticato.

2)TNM

Il sistema TNM è il modo, universalmente accettato, per definire l'estensione di un tumore

Si basa sulla valutazione di tre elementi:

- T : estensione del tumore primitivo
- N: assenza o presenza e estensione di metastasi ai linfonodi regionali
- M: assenza o presenza di metastasi a distanza
- L'aggiunta di numeri a queste 3 componenti indica l'estensione del tumore, cioè:
 - T0, T1,T2,T3,T4 N0,N1,N2,N3 M0,M1

2)TNM

T: Tumore primario

T₁ diametro < 3 cm

T₂ diametro tra i 3 e i 5 cm

T₃ diametro >5 cm

N: Stato dei linfonodi tributari

N₀ nessuna metastasi

N₁ metastasi

M: Metastasi sistemica

M₀ nessuna metastasi

M₁ metastasi

Classificazione

Stadio

I	T ₁	N ₀	M ₀
II	T ₂	N ₀	M ₀
III	T ₃	N ₀	M ₀
IV	T _n	N ₁	M ₀
V	T _n	N _n	M ₁

2)GRADO TUMORALE

Il grado di differenziazione (grading) descrive quanto la neoplasia si discosta, nel suo aspetto istologico, dal tessuto normale da cui ha preso origine

Si tratta quindi, sempre, di un'indicazione che può essere data solo da un esame istologico

Si applica a tutti i tumori solidi

2)GRADO TUMORALE

Table 2. Criteria for Histologic Malignant Grade

	Tubule Formation	Nuclear Pleomorphism	Mitoses per 10 HPF ^a / Hyperchromatism ^b
1 point			
Peña ³	Tubule formation > 75% of the specimen	Uniform or regular small nucleus and occasional nucleoli	0–9 mitoses/10 HPF
Misdorp ⁹	Well marked tubule formation	Mild nuclear pleomorphism and staining	Occasional hyperchromatic nuclei or mitotic figures per HPF
2 points			
Peña	Moderate formation of tubular arrangements (10–75% of the specimen) admixed with areas of solid tumor growth	Moderate degree of variation in nuclear size and shape, hyperchromatic nucleus, and presence of nucleoli (some of which can be prominent)	10–19 mitoses/10 HPF
Misdorp	Moderate tubule formation	Moderate nuclear pleomorphism and staining	2–3 hyperchromatic nuclei or mitotic figures per HPF
3 points			
Peña	Minimal or no tubule formation (< 10%)	Marked variation in nuclear size and hyperchromatic nucleus, often with one or more prominent nucleoli	> 20 mitoses/10 HPF
Misdorp	Few or no tubules	Marked nuclear pleomorphism and staining	2–3 hyperchromatic nuclei or mitotic figures per HPF

^a Peña. HPF, high-power field.

^b Misdorp.

Formazione di tubuli, morfologia cellulare e frequenza mitotica sono le caratteristiche che costituiscono la base per la classificazione dei mammiferi carcinomi (Tabella 2 e 3).

Table 3. Histologic Malignancy Grade of Mammary Neoplasms

Total Score	Grade of Malignancy
3 to 5	
Peña ²	I (low)
Misdorp ⁹	Well differentiated
6 to 7	
Peña	II (intermediate)
Misdorp	Moderately differentiated
8 to 9	
Peña	III (high)
Misdorp	Poorly differentiated

Caratteristiche	Punteggio
Grado di formazione di tubuli	
Alto (>75%)	1
Moderato (10-75%)	2
Basso o nullo (<10%)	3
Pleomorfismo cellulare e nucleare	
Nuclei e cellule piccoli, regolari e uniformi	1
Aumento moderato di dimensioni e della variabilità	2
Marcato aumento di dimensioni e variabilità	3
Indice mitotico (numero di mitosi in dieci campi microscopici 40X)	
0-7	1
8-14	2
≥15	3

Tabella 2: valutazione del grading dei carcinomi mammari felini. Modificata da: Castagnaro *et al.*, 1998.

Punteggio ottenuto	Grado	Caratteristiche istologiche
Tra 3 e 5	1	Ben differenziato
Tra 6 e 7	2	Moderatamente differenziato
Tra 8 e 9	3	Scarsamente differenziato

Tabella 3: Rlazione tra punteggio ottenuto, grading corrispondente e caratteristiche istologiche. Modificata da: Castagnaro *et al.*, 1998.

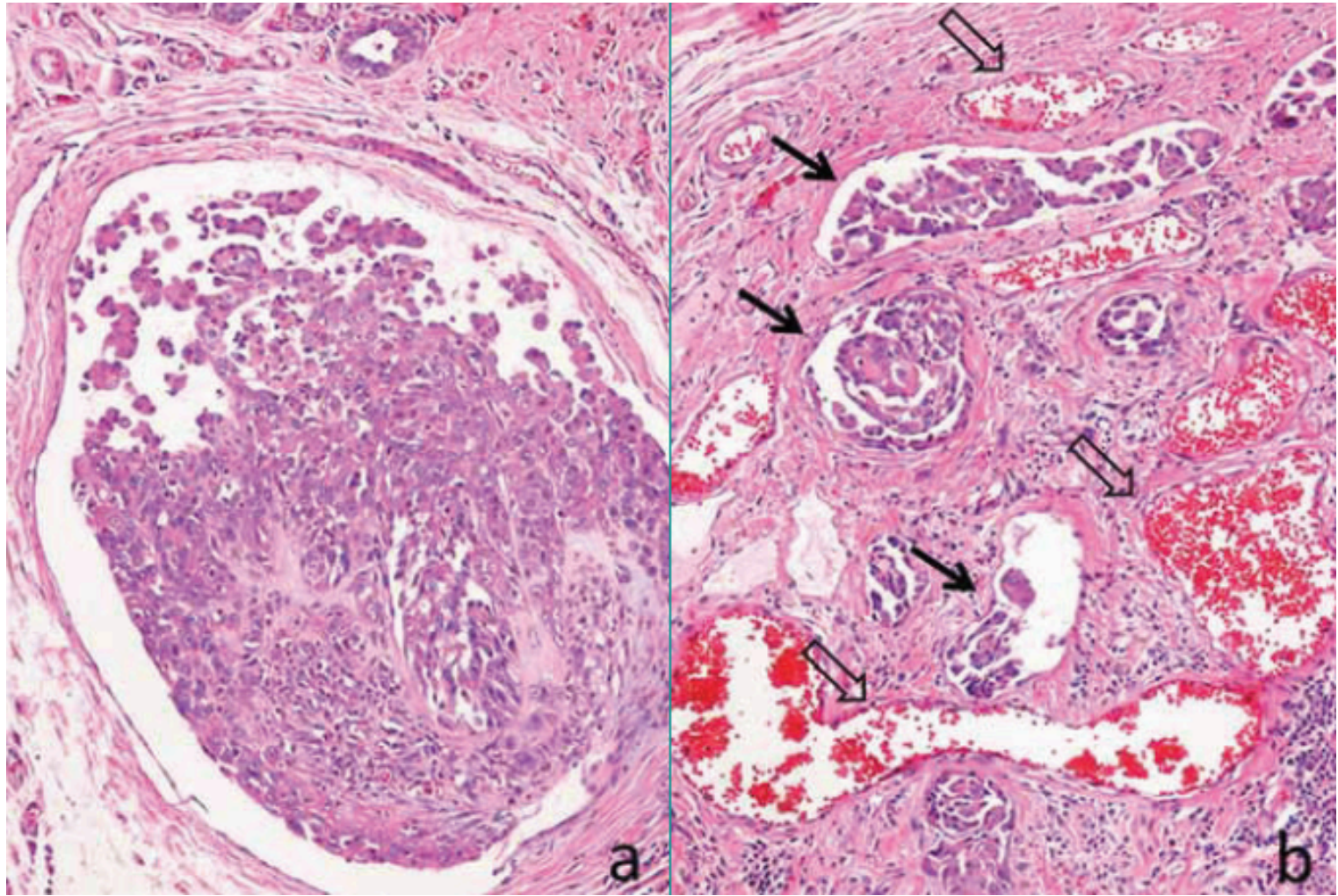
Tabella 3 - Criteri per il grado istologico di malignità nel carcinoma mammario della cagna secondo Peña et al. 2011.

Formazione di tubuli	Pleomorfismo nucleare	Mitosi in 10 campi a forte ingrandimento	
Abbondante > 75% nel campione	Nuclei piccoli regolari e uniformi e occasionali nucleoli	< 9 mitosi	→ score 1
Moderata 10-75% nel campione	Moderata variazione in dimensione e forma del nucleo, nucleo ipercromatico e presenza di nucleoli alcuni dei quali prominenti	10 - 19 mitosi	→ score 2
Minima o assente < 10% nel campione	Marcata variazione in dimensione del nucleo, nucleo ipercromatico e frequente presenza di uno o più nucleoli prominenti	> 20 mitosi	→ score 3
Score totale	Grado	Decessi in un periodo di follow-up di minimo 28 mesi	
3-5	I (Carcinoma di basso grado)	0%	
6-7	II (Carcinoma di grado intermedio)	15,8%	
8-9	III (Carcinoma di alto grado)	58,8%	

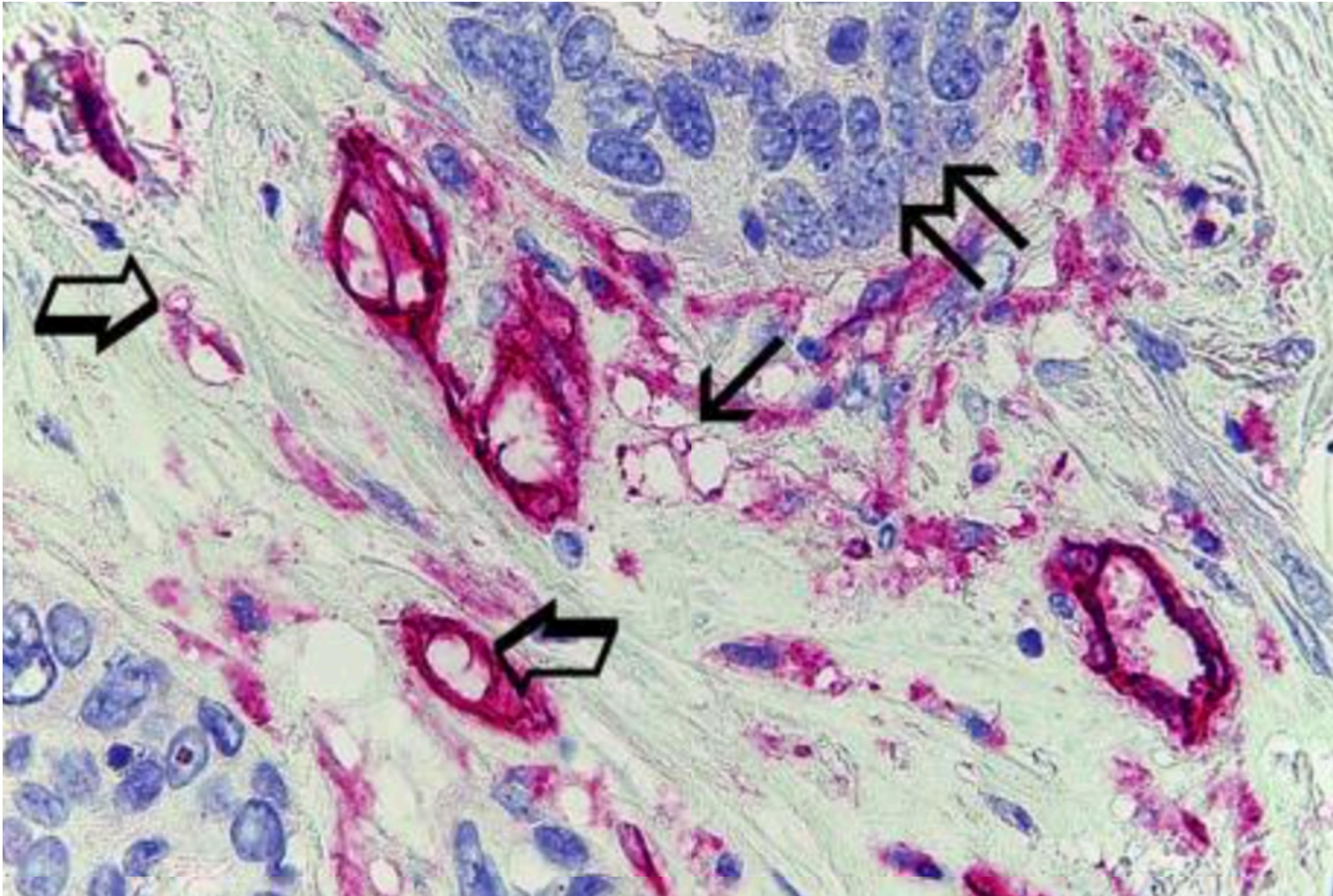
Tabella 4 - Criteri per il grado istologico di malignità per il carcinoma mammario invasivo della gatta secondo Mills et al. 2015.

Invasione linfovascolare	Forma del nucleo	Conteggio delle mitosi in 10 campi con elevata attività mitotica a forte ingrandimento (400x)	
Presenza	≤ 5% anormale	≤ 62 mitosi	→ score 0
Assenza	> 5% anormale	> 62 mitosi	→ score 1
Score totale	Grado	Sopravvivenza mediana	
0	I (carcinoma di basso grado)	31 mesi	
1	II (carcinoma di grado intermedio)	14 mesi	
2-3	III (carcinoma di alto grado)	8 mesi	

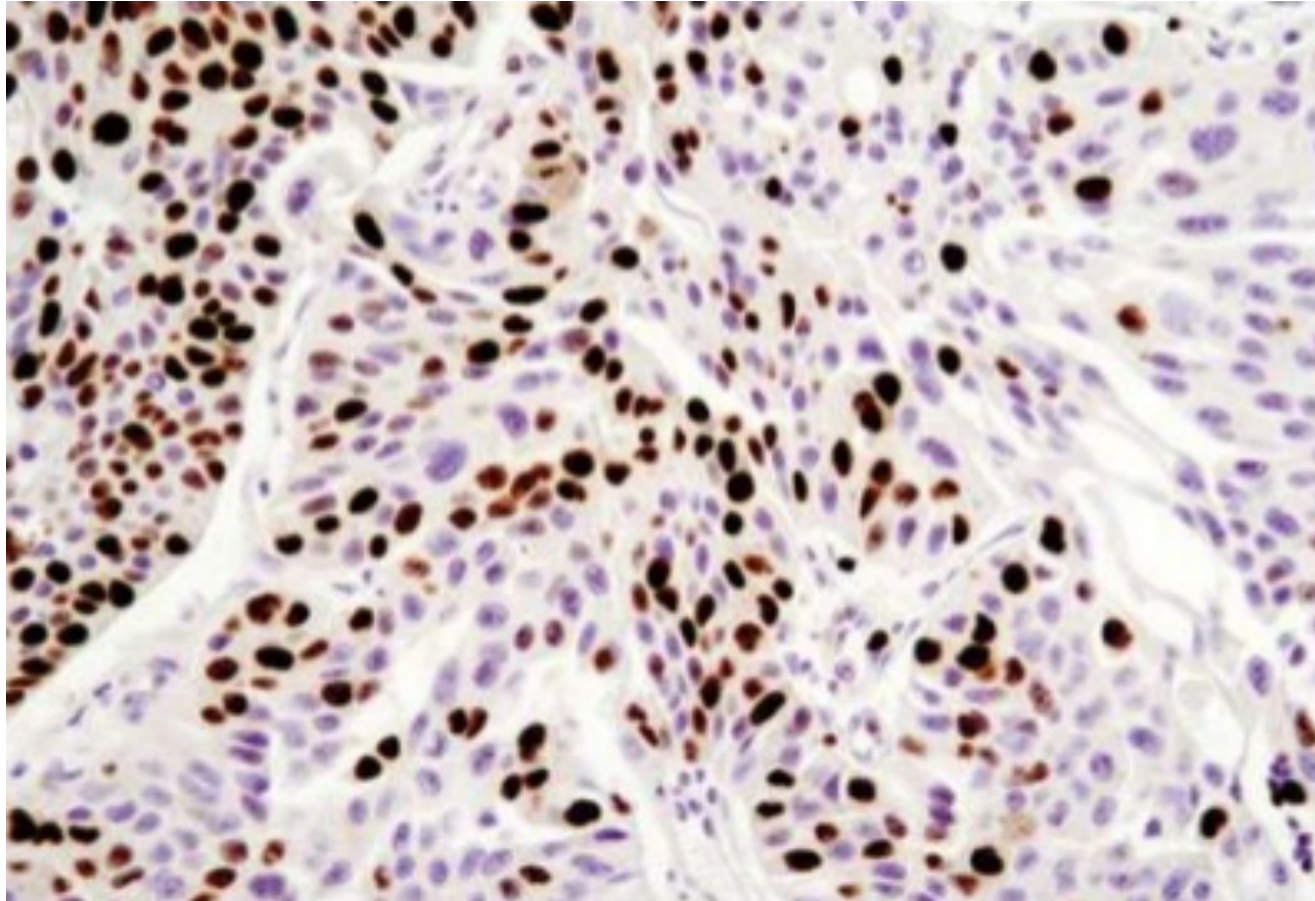
3) INVASIONE LINFO-VASCOLARE



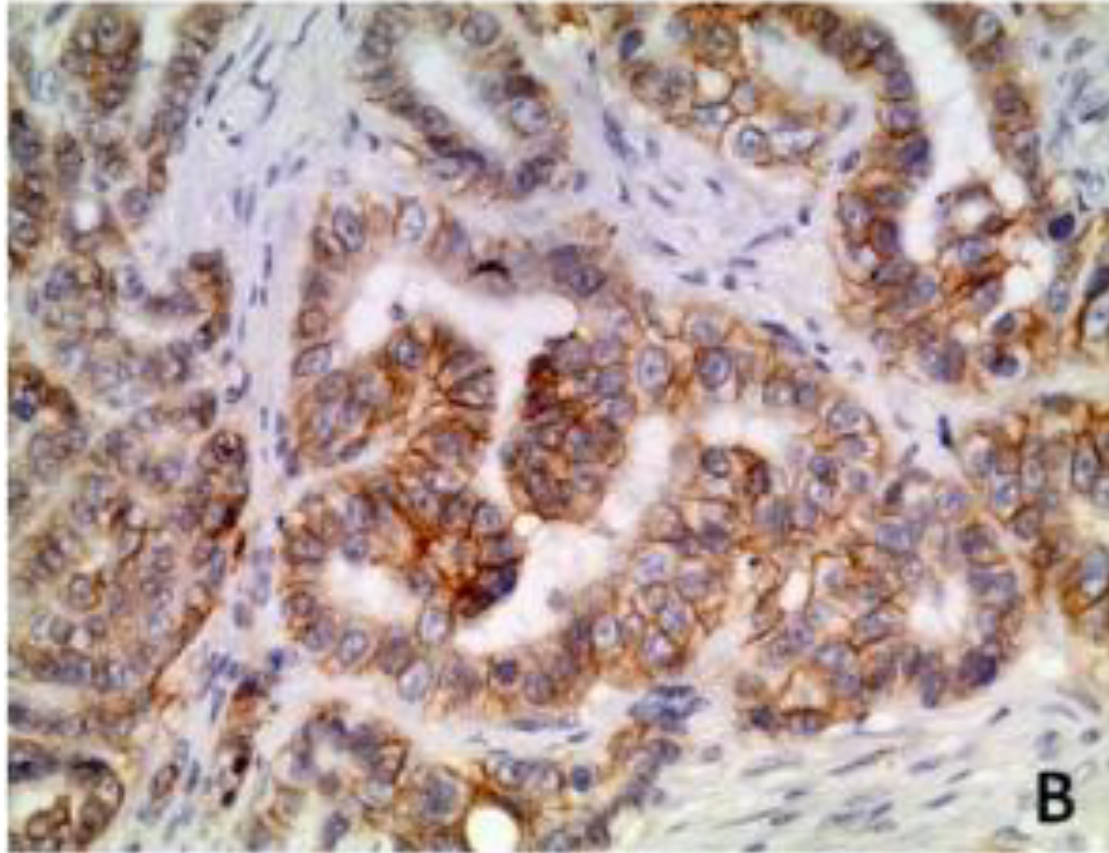
4) ANGIOGENESI



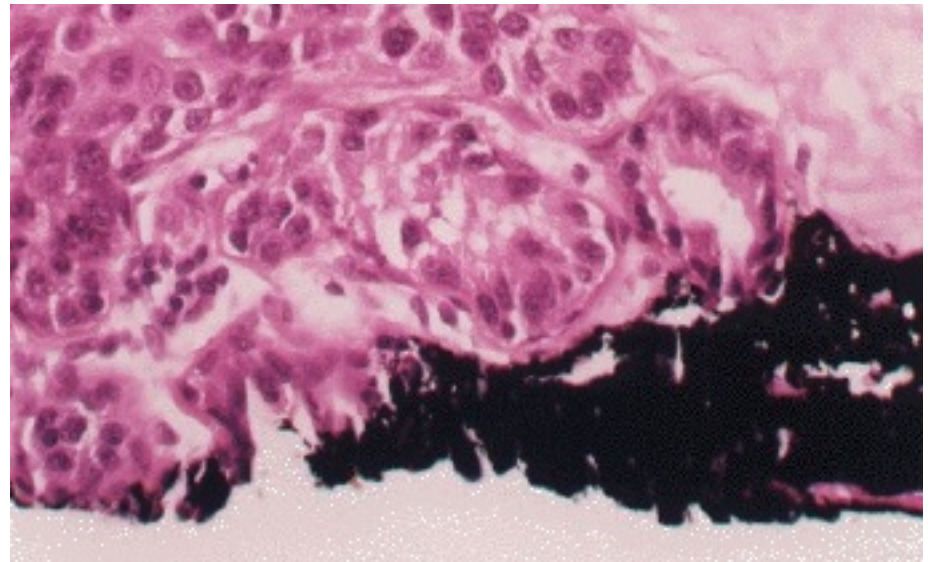
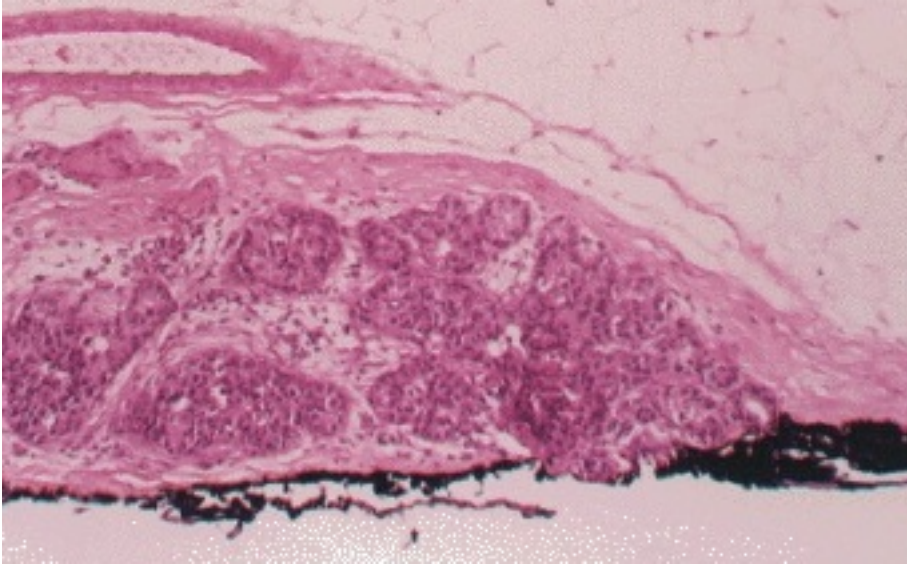
5) INDICE DI PROLIFERAZIONE (Ki-67)



6) RECETTORI ESTRO-PROGESTINICI



7) MARGINI DI RESEZIONE



7) Espressione di oncogeni o perdita dell'espressione di geni oncosoppressori

c-erb-B2, c-myc, ras, p21, p53, NM23

Trattamento chirurgico

Non c'è accordo sul tipo di chirurgia da usare

Ampia escissione della o delle mammelle interessate

Mastectomia radicale (anche bilaterale) per neoplasie mammarie in soggetti di giovane età o adulti ma sterilizzati da tempo

Nel gatto è preferibile rimuovere sempre tutta la fila anche in caso di neoplasie di piccole dimensioni, localizzate ad una singola mammella

- 1 e 2
- 3
- 4 e 5
- Rimuovere le prime 3 compresi i linfonodi ascellari
- Tutta la fila
- 3-5 o 4 e 5 compresi i linfonodi inguinali

Dimensioni	Stage	Tipo	Istopatologia	Trattamento
<3 cm	1	Carcinoma	Ben differenziato Tubulare/Papillare	Escissione completa Ovariectomia
<3 cm	1	Carcinoma	Non differenziato	Escissione completa Ovariectomia Chemioterapia
>3 cm	2-3	Carcinoma	Qualsiasi	Escissione completa Ovariectomia Chemioterapia
Qualsiasi	4	Carcinoma	Qualsiasi	Escissione completa includendo i linfonodi tributari Ovariectomia Chemioterapia
Qualsiasi	5	Carcinoma	Qualsiasi	Chirurgia e chemioterapia solo palliative
Qualsiasi	Qualsiasi	Carcinoma	Infiammatorio	Chirurgia +/- Trattamenti palliativi Analgesici, antinfiammatori Chemioterapia
Qualsiasi	1-3	Sarcoma Carcinosarcoma	Qualsiasi	Escissione completa a margini ampi Radioterapia se la rimozione è incompleta Chemioterapia