



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för Kliniska vetenskaper

Utvärdering av topikal behandling med Oxalic® vid benigna talgkörtelnoduler hos hund

Emilie Rogsmo Spiro

*Uppsala
2015*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2015:23*

Utvärdering av topikal behandling med Oxalic® vid benigna talgkörtelnoduler hos hund

Evaluation of a topical treatment with Oxalic® in canine benign, nodular sebaceous gland lesions

Emilie Rogsmo Spiro

Handledare: Kerstin Bergvall, institutionen Kliniska vetenskaper

Examinator: Helene Hamlin, institutionen Kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin, kliniska vetenskaper

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0736

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serietitel, nr: Examensarbete / Sveriges lantbruksuniversitet, Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap, Veterinärprogrammet 2015:23

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: talgkörtelhyperplasi, talgkörteladenom, talgkörtelepителиom, talgkörtelkarcinom, hund, behandling, Oxalic®

Keywords: sebaceous hyperplasia, sebaceous adenoma, sebaceous epithelioma, sebaceous carcinoma, dog, treatment, Oxalic®

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Kutana noder är vanligt förekommande hos hund, däribland benigna former av talgkörtelnoder. De senare kan orsaka problem för hundarna i form av bland annat ulcerationer och kliande. Då gängse behandling i form av kirurgi, kryokirurgi, kauterisation kräver sedering eller narkos medför detta potentiella hälsorisker för djuret och ekonomisk belastning för djurägaren. Peroral behandling med retinoider medför även risker för biverkningar. Benigna talgkörtelnoder är vanligast hos de äldre hundarna, vilket möjligen ytterligare kan påverka riskerna för behandlingsbiverkningar negativt. Denna studie syftar till att utvärdera effekten av ett topikalt behandlingsalternativ (Oxalic®) vid benigna talgkörtelnoder. I studien inkluderades 13 privatägda hundar med 37 benigna talgkörtelnoder, varav 23 behandlades med Oxalic® och 14 lämnades obehandlade. Tre besök omfattande klinisk undersökning, fotografering och mätning av talgkörtelnodulerna utfördes med 14 dagars intervall, en period på totalt 28 dagar. Oxalic® applicerades topikalt vid det första besöket. I de fall nodulära förändringar kvarstod efter 14 dagar applicerades Oxalic® ytterligare en gång. Samtliga noder mättes dag 0, 14 och 28. Av 23 behandlade noder bedömdes 21 som helt avläkta dag 28 (91,3%). Volymen var hos de behandlade lesionerna signifikant mindre jämfört med de obehandlade dag 14 ($p=0,0008$) och 28 ($p<0,0001$). Volymen hade hos de behandlade talgkörtelnodulerna minskat med i genomsnitt 93,8 % vid dag 28 ($p<0,0001$), medan obehandlade lesioner ökade i storlek. Avläkning efter behandling innebar en initial krustbildning med en efterföljande ärrbildning. Oxalic® utgör en effektiv, enkel, säker och kostnadseffektiv behandlingen vid benigna talgkörtelnoder hos hund.

SUMMARY

Benign, nodular sebaceous gland lesions and other cutaneous nodules are common in dogs. Benign, sebaceous gland nodules might cause clinical signs in the dog, for example ulcerations and itching. Current treatment options which include surgical excision, cryosurgery or cauterization are performed with sedation or anesthesia and carry potential health risks and can be costly. Oral treatment with retinoids also involves risks of adverse effects. Benign sebaceous gland nodules are more common in older dogs, which can further increase the risk of adverse events. This study aims to evaluate Oxalic®, an alternative topical treatment for canine, benign sebaceous gland nodules. The study included 13 privately owned dogs with in total 37 sebaceous gland nodules. Of these, 23 were treated with Oxalic® and 14 were left untreated. Three visits including clinical examination, photographing and measuring of the nodular lesions were performed with an interval of 14 days during a period of in total 28 days. Oxalic® was applied topically during the first visit. In case of remaining nodular lesion after 14 days, Oxalic® was applied again. All the nodules were measured on day 0, 14 and 28. Of 23 treated nodules, 21 (91,3%) were in 100% remission on day 28. The average of the (squared root of the) volume of treated nodules was significantly lower compared to untreated nodules on day 14 ($p=0,0008$) and day 28 ($p<0,0001$). The volume of treated nodules had decreased by 93,8% on day 28 ($p<0,0001$), whereas the volume of untreated nodules had increased. Post-treatment a crust developed followed by scar formation at the treated site. Oxalic® is an effective, easy, safe and economically beneficial treatment of benign, nodular sebaceous gland lesions in dogs.

INNEHÅLL

INLEDNING.....	1
LITTERATURÖVERSIKT	2
Bakgrund	2
Talgkörtelfunktion	2
Olika typer av nodulära talgkörtelförändringar	2
Prevalens	2
Etiologi.....	3
Klinisk bild.....	3
Diagnostik	4
Behandling	5
Topikal behandling med salpetersyra, kaliumnitrat, zinknitrat och bindmedel.....	5
METOD OCH MATERIAL	6
Insamling av data.....	6
Utförande av studien.....	6
Etiskt tillstånd.....	7
Statistisk analys	7
RESULTAT	7
Inkluderade hundar	7
Behandlade och obehandlade talgkörtelnoduler.....	8
Biverkningar	19
Statistisk analys	20
DISKUSSION	21
FÖRFATTARENS TACK.....	23
REFERENSER.....	23

INLEDNING

Kutana noduler är mycket frekvent förekommande hos hundar. Generellt kan kutana noduler ha ett infektiöst, reaktivt eller neoplastiskt ursprung. Neoplastiska noduler innebär att nybildningar består av celler från en specifik vävnad. För att skilja mellan olika typer av noduler kan, förutom den kliniska presentationen, cellprover för cytologisk undersökning tagna med finnålsaspirat, vara till god hjälp. I de fall cellprover inte är diagnostiska ger histopatologisk undersökning av vävnaden tagen via biopsring eller radikal kirurgisk borttagning en säkrare diagnos. Om nodulen utgörs av en tumör och en gradering av malignitet är aktuell, är ett cellprov taget med finnålsaspirat mindre tillförlitligt jämfört med histologisk undersökning av vävnadsbit.

Noduler utgående från talgkörtelvävnad är vanligt förekommande hos hund, medan de förekommer mer sällan hos katt (Goldschmidt & Shofer, 1992; Medleau & Hnilica 2006; Miller *et al.*, 2013). Klassiskt indelas talgkörtelnoduler i nodulära hyperplasier och tumörformerna talgkörteladenom och –epiteliom respektive –adenokarcinom (Miller *et al.*, 2013). Gemensamt för de nodulära hyperplasierna, adenomen och epiteliomen är att de är vanligast förekommande hos äldre hundar. Samtliga dessa former har ett godartat beteende och kan kliniskt likna varandra med ett vårtlikt utseende (Medleau & Hnilica, 2006). Adenokarcinomen har inte ett flikigt, vårtliknande utseende och avviker därmed från de mer benigna förändringarna. Epiteliom kan däremot kliniskt likna de släta, solitära adenokarcinomen och kan även uppvisa ett aggressivt beteende (Gross *et al.*, 2005).

Talgkörtelhyperplasier, –adenom och –epiteliom ulcererar ofta (Baba & Câtoi, 2007; Gross *et al.*, 2005; Miller *et al.*, 2013), kan vara estetiskt störande för djurägaren och ge upphov till lokala blödningar till följd av friktionsskada på grund av sin lokalisering hos hunden. Djurägarna kan därav vara intresserade av borttagning av dessa förändringar. Traditionellt är den vanligaste åtgärden borttagning till exempel via kirurgi, kryokirurgi eller kauterisation (Fontaine¹), åtgärder som kräver sedering eller narkos och därmed kan innebära en risk för den äldre hunden och dessutom medföra risk för sekundära sårkomplikationer.

Oxalic®, en lösning för topikalt bruk innehållande salpetersyra, kaliumnitrat, zinknitrat och bindmedel (N-vet läkemedel, 2014) har av tillverkaren angetts verka genom oxidation och mumifikation av benigna talgkörtelnoduler (Fontaine²). Motsvarande lösning har på humansidan använts topikalt med god effekt vid behandling av vårtor (papillom) orsakade av humant papillomvirus, HPV (Viennet *et al.*, 2013).

Fördelen med den topikala behandlingen är att den inte kräver sedering eller narkos. I och med att Oxalic® kan användas på vaken hund skulle detta således kunna vara ett säkrare och mer ekonomiskt alternativ jämfört med kirurgiskt avlägsnande.

Syftet med studien var att utvärdera om Oxalic® är en effektiv, enkel och säker behandling av talgkörtelhyperplasier och -adenom hos hund. Studien syftar även till att utvärdera om

¹ Jacques Fontaine, DVM, Dip ECVD, kommunikation via e-post 2014-10-19.

² Jacques Fontaine, DVM, Dip ECVD, kommunikation via e-post 2014-10-19.

djurägarna upplevt att hundarna påverkats av nodulerna före behandling och om de anser att behandlingen är enkel.

LITTERATURÖVERSIKT

Bakgrund

Talgkörtelfunktion

Utvecklingsmässigt formas talgkörtlar hos däggdjur av epidermal vävnad som sträcker sig ned i dermal vävnad och körtlarna har sina utförsmynningar antingen i hårfollikeln eller ibland direkt till huden (Sjaastad *et al.*, 2003). Intill samtliga hundens hårsäckar finns normalt en talgkörtel vars utförsgång mynnar i den övre delen (infundibulum) (Miller *et al.*, 2013). Hos många däggdjursarter bildar talgkörtlar från hårbeklädda områden två lober som innehåller talgkörtelceller av olika differentieringsgrad, som öppnar sig i en utförsgång (McEwan Jenkinson, 1990). Huden i hårlösa och mukokutana områden bildar ofta fler, större och multilobulära talgkörtlar som separeras av trabekler (McEwan Jenkinson, 1990; Miller *et al.*, 2013). Riklig förekomst av talgkörtlar finns hos hund också på bakkdelen, tassar, kind, svans och nacke (Miller *et al.*, 2013). Talgproduktionen i talgkörtlarna regleras av olika hormoner, vilket är mest studerat hos människa och laboratoriedjur (McEwan Jenkinson, 1990).

Olika typer av nodulära talgkörtelförändringar

I litteraturen beskrivs flera olika former av noduler utgående från talgkörtelvävnad hos hund, benämnda hyperplasier, adenom, epitelium, karcinom (Miller *et al.*, 2013), hamartom och nevus (Gross *et al.*, 2005). I litteraturen råder en påtaglig överlappning i definitionen och nomenklatur mellan olika former av talgkörtelnoduler (Bongiovanni *et al.* 2012). Karcinomen utgörs av en kliniskt och histopatologiskt väldefinierad tumörform (Medleau & Hnilica, 2006), medan hamartom och nevus skiljer sig från övriga former genom att hamartom som regel utgör medfödda ansamlingar av celler (malformationer) och nevus till viss del har påträffats hos valpar (Gross *et al.*, 2005). De medfödda förändringarna är mindre vanliga och kommer inte att beröras ytterligare i detta arbete.

Prevalens

Nodulära talgkörtelförändringar utgör enligt Jackson & Marsella (2012) 6-21% av alla kutana tumörer, fördelat på 50% hyperplasier, 30-40% epitelium, 8% adenom och 1-2% karcinom. Miller *et al.* (2013) uppger liknande prevalens med 53% talgkörtelhyperplasier, 37% epitelium, 8% adenom och 2% adenokarcinom.

Av totalt 162 kutana neoplasier hos hundar i Grenada (Chikveto *et al.*, 2011) utgjordes likaså majoriteten av de talgkörtelrelaterade nodulerna av talgkörtelhyperplasier (9/11), medan de övriga utgjordes av en vardera av talgkörteladenom och talgkörtel epitelium. Pakhrin *et al.* (2007) utvärderade prevalensen av olika kutana tumörer i Korea och av totalt 748 fall av kutana neoplasier uppgick antalet talgkörtelhyperplasier till 38 och talgkörteladenom till 50 och de utgjorde de 7:e respektive 6:e mest vanliga kutana neoplastiska nodulerna hos hundar i Korea.

Etiologi

Orsaken till de från sebocytorna utgående olika nodulerna är inte klarlagd (Miller *et al.*, 2013). Talgkörtlar och deras funktion hos hund anses påverkas hormonellt (Dedola *et al.*, 2010). Ginel *et al.* (2010) beskriver att ökade halter av androgener och androgenreceptorer i talgkörtlarna skulle kunna påverka (stimulera) bildningen av talgkörtelhyperplasier och leda till en minskad förekomst av östrogen- α -receptorer (ER α). En normal förekomst av ER α förefaller behövas för att bibehålla normal talgkörtelvävnad och ett samband har setts mellan ett minskat antal ER α och malignitet hos talgkörteltumörer. Sambandet kan antingen tänkas bero på att ER α motverkar proliferation hos talgkörtelceller eller att uttrycket av ER α minskar med den carcinogena utvecklingen. Den ökade proliferationen i talgkörtelvävnad som har iakttagits i samband med ökade progesteronnivåer kan, enligt samma studie, vara sekundär till progesteronets tillväxthormon(GH)-stimulerande effekt och behöver alltså inte vara en direkt följd av progesteronets inverkan på vävnaden. Även en låg förekomst av progesteronreceptorer (PR) i talgkörtlarna, vilken kan vara sekundär till en minskning av antalet ER α -receptorer, anses kunna påverka uppkomst av talgkörtelneoplasier. En lägre förekomst av ER α och PR har konstaterats hos adenokarcinom jämfört med normala talgkörtlar, vilket kan innebära att den hormonella inverkan på tumörtillväxt minskar med en tilltagande carcinogen utveckling (Ginel *et al.*, 2010).

Även läkemedel har rapporterats kunna påverka bildning av talgkörtelhyperplasier. I en studie där beaglehundar behandlades med Cyklosporin-A associerades denna medicinering med utveckling av talgkörtelrelaterade förändringar (Seibel *et al.*, 1989). Mekanismen bakom denna effekt är ej klarlagd.

Klinisk bild

De benigna förändringarna hyperplasier, adenom och epiteliom beskrivs kliniskt på ett likartat sätt, men skiljer sig histopatologiskt, medan adenokarcinom beskrivs ha ett makroskopiskt avvikande utseende (Medleau & Hnilica, 2006). Epiteliom kan dock kliniskt likna adenokarcinom. De kan vara lokalt aggressiva och recidivera efter radikal kirurgi (Gross *et al.*, 2005).

Både talgkörtelhyperplasier och adenom består av talgkörtelceller medan epiteliomen är basaliom innehållande sebocytter (Gross *et al.*, 2005). Dessa nodulära förändringar kan vara multipla eller solitära. De förekommer vanligtvis på huvud, ben, ögon, bröst eller rygg, men kan även förekomma på andra delar av kroppen (Goldschmidt & Shofer, 1992; Miller *et al.*, 2013). Vanligen är dessa talgkörtelnoduler godartade, även om metastasering till regional lymfknuta har rapporterats i ett fåtal fall av talgkörtelepiteliom (Baba & Câtoi, 2007; Gross *et al.*, 2005). Raser predisponerade för dessa typer av förändringar är till exempel Irish soft coated wheaten terrier, welsh terrier, bishon frisé, engelsk cocker spaniel, cocker spaniel, siberisk husky, kerry blue terrier, samojedhund, cairnterrier, toypudel, west highland white terrier, shih tzu, dvärgpudel med flera (Goldschmidt & Shofer, 1992).

Makroskopiskt består talgkörtelhyperplasier av ett flertal multilobulära, välavgränsade, vårtlika oftast ljusgula till rosa-orange, lobulerade eller släta strukturer, cirka 1 till 7 mm i diameter (Baba & Câtoi, 2007; Gross *et al.*, 2005 & Miller *et al.*, 2013). De återfinns oftast på

extremiteter, nacke, bål, svans eller ögonlock och kan ha en eroderad yta (Baba & Câtoi, 2007; Pakhrin *et al.*, 2007 & Miller *et al.*, 2013). Weiss & Frese (1974) beskriver att hyperplasier är mycket vanliga hos äldre hundar och genomsnittsåldern för hundar med talgkörtelhyperplasier i Korea var 8,6 år (Pakhrin *et al.*, 2007).

Talgkörteladenom brukar beskrivas som lobulerade förändringar i storlek mellan 0,5-3 cm i diameter, med ett fett- eller talgliket innehåll (Baba & Câtoi, 2007; Gross *et al.*, 2005; Strafuss, 1985) som ibland ulcererar (Gross *et al.*, 2005). Kliniskt uppges det dock vara svårt att skilja mellan hyperplasier och adenom (Baba & Câtoi, 2007). Adenomen återfinns oftast på extremiteter (Pakhrin *et al.*, 2007; Miller *et al.*, 2013), ögonlock (Miller *et al.*, 2013), nacke, huvud och bål (Pakhrin *et al.*, 2007). Även adenomen är vanligt förekommande hos hund (Weiss & Frese, 1974) och genomsnittsåldern hos hundar diagnosticerade med denna typ av förändringar angavs enligt Pakhrin *et al.* (2007) vara 10,3 år.

Talgkörtelepителиom är pigmenterade och liknar histologiskt basaliom, då de består av prolifererade basalceller (Baba & Câtoi, 2007; Strafuss, 1985), men beskrivs makroskopiskt som välavgränsade, rosa-orange, pigmenterade, släta, 5 mm- 5 cm i diameter, ofta ulcererade (Gross *et al.*, 2005; Miller *et al.*, 2013) vårtliknande eller lobulerade förändringar på huvudet eller ögonlock (Miller *et al.*, 2013). Goldschmidt & Hendrick (2002) beskriver att talgkörtelepителиom kan metastasera till regionala lymfknotor men att detta sällan förekommer och att ytterligare metastasering inte har iakttagits. Bettini *et al.* (2009) beskriver däremot ett fall där metastasering till CNS och lungor påträffas hos en hund med ett talgkörtelepителиom och Gross *et al.* (2005) förklarar att talgkörtelepителиom kan anses vara maligna men att fler studier behövs för att klargöra klassificeringen av dessa.

Talgkörtelkarcinom anges vara ovanliga hos hund (Baba & Câtoi, 2007; Gross *et al.*, 2005; Weiss & Frese, 1974). När de förekommer, förekommer de mest hos äldre hundar och har ett kliniskt något annorlunda utseende jämfört med de föregående nämnda talgkörtelnodulerna (Gross *et al.*, 2005; Medleau & Hnilica, 2006). Karcinomen anges vara 2-7,5 cm i diameter, nodulära, solitära, icke-lobulerade förändringar, ofta med tydligt ulcererad yta (Baba & Câtoi, 2007; Miller *et al.*, 2013; Gross *et al.*, 2005). Denna typ av tumör har ett mer aggressivt växtsätt och kan metastasera till lokala lymfknotor (Gross *et al.*, 2005). Spridning till inre organ är däremot ovanligt (Gross *et al.*, 2005; Miller *et al.*, 2013; Strafuss, 1976).

Diagnostik

Klinisk bild, cytologi och histopatologisk undersökning av biopsimaterial kan samtliga användas för diagnostik av olika talgkörtelnoduler (Medleau & Hnilica, 2006). Talgkörtelhyperplasier (och hamartom) har ytterligt få mitoser (Bongiovanni *et al.*, 2012), medan adenom, epителиom och karcinom uppvisar varierande antal mitoser (Bongiovanni *et al.*, 2012; Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Histopatologiskt består talgkörtelhyperplasier av ett flertal, nästintill mogna talgkörtlar (Weiss & Frese, 1974) eller talgkörtellober med körtelgång och körtelstrukturen har bibehållen normal placering runt talgkörtelmynning och hårsäckens övre del (Baba & Câtoi, 2007; Goldschmidt & Hendrick, 2002). Talgkörtlarna är förstörade och endast ett fåtal basalceller förekommer (Baba & Câtoi, 2007).

Talgkörteladenom består till största del av talgkörtelceller där mitosaktivitet noteras. Talgkörtelcellerna innehåller i vissa fall lipidvakuoler (Weiss & Frese, 1974). De beskrivs som mindre uttalat lobulära förändringar, med ett ökat antal basalceller och med mer svår-detekterade körtelgångar jämfört med utseendet hos talgkörtelhyperplasier (Baba & Cătoi, 2007). Adenomen utgår från området mellan dermis och epidermis och infiltrerar dermis men i vissa fall även subcutis. Mellan loberna förekommer bindväv (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

I talgkörtel.epiteliom förekommer få körtelgångar och måttligt med mitoser (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Talgkörtelkarcinom karakteriseras däremot av riklig förekomst av pleomorfa celler, mitoser förekommer i varierande grad och förändringarna är uppdelade i ett flertal lober (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Med hjälp av immunohistokemi kan uttryck av survivin (ett protein associerat med hämning av apoptos vid många cancerformer) användas för att skilja benigna talgkörteltumörer från maligna (Bongiovanni *et al.*, 2012). Detta eftersom en signifikant skillnad i survivinuttryck mellan karcinom och normala talgkörtlar, hamartom, hyperplasier, adenom och epiteliom påträffas i samma studie. Ett ökat survivinuttryck kan även korreleras till en ökad malignitet, mitosaktivitet och infiltrativ växt (Bongiovanni *et al.*, 2012).

Behandling

I litteraturen beskrivs den rekommenderade behandlingen av talgkörteltumörer vara kirurgiskt avlägsnande av desamma (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Goldschmidt & Shofer, 1992; Miller *et al.*, 2013). Vid kirurgisk borttagning återbildas dessa sällan (Miller *et al.*, 2013). Även kryokirurgi har använts för borttagning av talgkörteladenom på bland annat ögonlock (Roberts *et al.*, 1986). Medleau & Hnilica (2006) beskriver att benigna talgkörteltumörer inte kräver behandling, men om de är besvärande för hunden eller av kosmetiska skäl bör avlägsnas, rekommenderas kirurgisk borttagning med hjälp av laser- eller kryokirurgi. För hundar med stora mängder talgkörtelhyperplasier/-adenom, rekommenderas peroral behandling med retinoider: isotretinoin eller acitretin (syntetiska A-vitaminsyrederivat) med viss effekt. Vitamin A har också använts, men beskrivs eventuellt vara ett mindre effektivt behandlingsalternativ jämfört med föregående (Medleau & Hnilica, 2006). Retinoider är kraftigt teratogena substanser och kan även orsaka keratokonjunktivitis sicca, stelhet, hyperaktivitet, kräkningar och diarré. De syntetiska A-vitaminsyrederivaten har i studier på hund visat sig kunna orsaka tecken på hypervitaminos A, beroende på dos (Power & Ihrke, 1990). Vid talgkörtelkarcinom rekommenderas radikal kirurgisk borttagning, trots att dessa sällan metastaserar (Medleau & Hnilica, 2006).

Topikal behandling med salpetersyra, kaliumnitrat, zinknitrat och bindmedel

Oxalic® är en lösning för topikalt bruk. Den innehåller salpetersyra, kaliumnitrat, zinknitrat och bindmedel (N-vet läkemedel, 2014) och verkar genom oxidation och mumifikation av tumörerna (Fontaine³). Behandling med preparatet Verrutop®, som innehållsmässigt liknar

³ Jacques Fontaine, DVM, Dip ECVD, kommunikation via e-post 2014-10-19.

Oxalic® (Fontaine⁴) har på humansidan visat god effekt vid behandling av vårtor orsakade av humant papillomvirus (HPV) (Viennet *et al.*, 2013).

Oxalic® har anekdotiskt använts i Frankrike och Belgien som behandling mot talgkörtelhyperplasier och -adenom med god effekt (Ngo *et al.*, 2013). Oxalic® klassas som en handelsvara för användning av veterinärer (N-vet läkemedel, 2014). Till vår kännedom finns ännu ej några publicerade uppgifter avseende effekt och säkerhet vid behandling.

METOD OCH MATERIAL

Insamling av data

Information gällande talgkörtelhyperplasier och denna behandlingsstudie av benigna talgkörtelnoduler hos hund distribuerades till rasklubbar (Cockerspanielklubben, Bichon Frisé Ringen, Svenska Pudelklubben och inom Svenska Terrierklubben), Universitetsdjursjukhuset i Uppsala och hundtrim runt om i Uppland och i Sala i syfte att rekrytera fall till studien. Kontakt med intresserade ägare till privatägda hundar med misstänkta talgkörtelhyperplasier eller - adenom etablerades i en första fas. Efter kontakt med djurägarna fick de beskriva och fotografera hudförändringarna hos sina hundar. Hundar med makroskopiskt utseende överensstämmande med talgkörtelhyperplasier eller -adenom inkluderades till nästa fas av studien. Efter klinisk undersökning av dessa hundar inkluderades sedan de hundar som hade minst en hudförändring överensstämmande med kriterier för talgkörtelhyperplasier eller - adenom till en tredje fas (behandling) av studien efter att ett informerat djurägarmedgivande undertecknats.

Hudlesioner som uppvisade kliniska tecken på inflammation eller där malignitet kunde misstänkas exkluderades ur studien. Tveksamma fall provtogs för cytologisk bedömning av finnålsaspirat (FNA). Non-compliance till studieprotokollet medförde exklusion ur studien efter registrering av data.

Utförande av studien

Vid initialt besök genomfördes en fullständig klinisk undersökning. Hudförändringarna undersöktes kliniskt av diplomerad dermatolog och i tveksamma fall togs ett cellprov från förändringen via ett finnålsaspirat med en kanyl med 0,6 mm diameter för cytologisk undersökning.

Talgkörtelförändringarna mättes och fotograferades och deras volym beräknades. I de fall hunden uppvisade mer än en talgkörtelförändring behandlades cirka hälften och resten lämnades obehandlade som kontroller. De hudförändringar ägaren helst önskade få åtgärdade valdes då för behandling.

Hår runt talgkörtelförändringarna klipptes. Området tvättades med 70% alkohol. På huden runt förändringarna applicerades ett lager vaselin. Hela talgkörtelförändringen täcktes av Oxalic® lösning som applicerades med hjälp av ett kapillärrör. Ägaren fick rekommendation

⁴ Jacques Fontaine, DVM, Dip ECVD, kommunikation via e-post 2014-10-19.

att tvätta behandlat område med 70% alkohol en gång dagligen fram till återbesök efter 14 dagar.

Djurägarna tillfrågades om hur de uppfattat att hundarna påverkades av hudförändringarna ("Har din hund haft problem i form av att hudförändringarna bildar sår, blöder, kliar eller orsakar problem vid klippning/trimning eller annat?").

Efter två veckor genomgick hunden återigen en fullständig klinisk undersökning. Hudförändringarna fotograferades och mättes åter och eventuella biverkningar noterades. Talgkörtelförändringar i behov av ytterligare en behandling (där vävnad av talgkörtelhyperplasi eller -adenom fortfarande kunde visualiseras) behandlades enligt samma protokoll som vid besök 1. Efter ytterligare två veckor genomgick hunden en ny fullständig klinisk undersökning, eventuella biverkningar noterades samt mätning och fotografering av behandlade och eventuella obehandlade förändringar.

Djurägarna tillfrågades vid besök 2 och 3 om hur de upplevt effekten av behandlingen (ingen effekt, måttlig effekt, god effekt, eventuella noterade biverkningar samt om de upplever att det var en för hunden enkel, relativt enkel, relativt svår eller svår behandling).

Etiskt tillstånd

Studien omfattas av ett djurförsöksetiskt tillstånd (diarienummer C90/14) utfärdat av Uppsala djurförsöksetiska nämnd. Dispens erhöles för att använda icke destinationsuppfödda djur.

Statistisk analys

Stickprovsstorleken beräknades genom antagandet att två korrelerade proportioner användes med P-värde 0.05 och power 0.90. Enligt SAS Proc Power behövdes 19 hundar för att dessa värden skulle uppnås.

Data analyserades som upprepade mätningar. Proceduren Mixad i SAS (2011) användes för att analysera resultatet. Förhållandet mellan volymen hos talgkörtelförändringarna vid olika tidpunkter hos hundarna undersöktes med en AR(1) korrelationsstruktur. Jämförelse av behandlade och obehandlade hudförändringar utfördes med hjälp av att dra roten ur de olika volymvärdena för att uppnå ett resultat närmare normalfördelning alternativt med avseende på volymerna (för en procentuell beräkning). Volymernas medelvärde hos behandlade hudförändringar jämfördes mellan dag 0 och 14 respektive dag 0 och 28 och den procentuella volymminskningen beräknades. Medelvärdet av roten ur volymerna jämfördes mellan behandlade förändringar dag 28 och obehandlade förändringar dag 0, 14 och 28. Medelvärdet av roten ur volymerna jämfördes även mellan behandlade och obehandlade förändringar dag 0, 14 och 28. Parvisa jämförelser gjordes med hjälp av Tukey-Kramers metod. Antaganden kontrollerades med diagnostiska diagram (Olsson, 2011).

RESULTAT

Inkluderade hundar

Antalet hundar som av ägare anmäldes som möjligt lämpliga för inklusion i studien, baserat på information avseende talgkörtelhyperplasier och studieupplägg uppgick till 34. Foton av

dessas hundars lesioner och djurägarnas berättelser granskades och av dessa inkluderades 15 hundar till fas två, medan 19 hundar exkluderades på grund av att kliniskt utseende och anamnes inte stämde överens med den kliniska bilden för benigna talgkörtelnoduler som var tänkta att behandlas (3), att djurägarna inte var intresserade av, fick förhinder eller befann sig på för stort avstånd från platsen för studien för att medverka i studien (15), eller på grund av att hundarna misstänktes ha andra sjukdomar som bedömdes kräva annan veterinärmedicinsk vård (1). Vid klinisk undersökning av de till fas 2 inkluderade 15 hundarna exkluderades två, en på grund av sjukdom med beslut om avlivning (hjärtinsufficiens med kraftigt lungödem) och en på grund av att hunden insjuknat i en ortopedisk sjukdom utan anknytning till studien vilken föranledde att djurägaren inte ville utsätta hunden för fler veterinärbesök just då och studien avbröts därmed. Totalt inkluderades 13 privatägda hundar med minst en misstänkt talgkörtelnodul i studiens fas 3 (behandlingsdelen).

De 13 hundarna var mellan 5 och 13 år med medelåldern 10,7 år och medianåldern 11 år. De representerade hundraserna var tre borderterrier, två Irish softcoated wheaten terrier, tre jack russell terrier, en blandras bichon frisé/pudel, en lagotto romagnolo, en labrador retriever, en dansk svensk gårdshund och en vorsteh. Av de 13 medverkande hundarna var nio tikar och fyra hanar.

Majoriteten av hundägarna, åtta av 13 (61,5%), uppgav att hundarna uppvisade symtom (sår, besvär vid klippning/trimning, kliande eller slickande av hunden själv eller av andra hundar) medan övriga ägare ansåg att hunden var helt obesvärad av talgkörtelförändringarna.

Av det totala antalet hundar inkluderade i fas 3 (behandlingsdelen), hade två hundar blåsljud vid auskultation av hjärtat och en hund rapporterades ha epilepsi. Samma hund hade en tydlig, palpabel resistens i buken, ultraljudsundersökning rekommenderades, men ägaren avböjde.

Behandlade och obehandlade talgkörtelnoduler

Sammanlagt hade de inkluderade hundarna 37 talgkörtelnoduler kliniskt väl överensstämmande med talgkörtelhyperplasier och talgkörteladenom och inga finnålsaspirat bedömdes nödvändiga. Det totala antalet talgkörtelnoduler varierade i storlek mellan 8 mm³ och 384 mm³ med medelvärde 67,5 mm³ och median 32 mm³. Av de inkluderade nodulerna behandlades 23 medan 14 lämnades som obehandlade kontroller. Inom behandlingsgruppen var medelvärdet 87,6 mm³ och medianen 50 mm³ och inom kontrollgruppen var medelvärdet 34,5 mm³ och medianen 27 mm³.

Av 23 behandlade talgkörtelförändringar uppvisade 17 (73,9 %) 100% regress vid återbesöket efter två veckor, se figur 1. På platsen för lesionen hade 70,6% en ytlig krusta och 29,4% uppvisade ärrbildning, se tabell 1. De resterande 26,1% (6 av totalt 23 talgkörtelförändringar) som inte var i total regress, vid återbesöket hade minskat med i genomsnitt 59,7 % i storlek (volym). De förändringar som hade lämnats obehandlade var oförändrade eller hade ökat i volym mellan 0% och 33 %, med (medelvärde 2,2 %, median 0 %), se tabell 2.



Figur 1. Behandlade lesioner. Uppdelning av avläkta och icke avläkta talgkörtelförändringar efter första behandlingen.

Tabell 1. Oxalic®-relaterade hudlesioner på platsen för behandling, 14 respektive 28 dagar efter behandling. Iakttagelser registrerade vid platsen för de noder som bedömts vara fullständigt i regress vid 1:a återbesöket, n=17

Antal dagar efter behandling	Lesioner på platsen för behandling efter 1:a respektive 2:a behandlingen, % av det totala antalet noder helt i regress.	
	Krusta kvar	Ärr kvar
14	70,6 (12/17x100)	29,4 (5/17x100)
28	0	100

Vid återbesök efter ytterligare två veckor (28 dagar) uppvisade 21 av totalt 23 (91,3%) behandlade talgkörtelförändringar 100% regress, se figur 2. På platsen för tidigare lesioner uppvisade samtliga hundar lokal ärrbildning utan krusta. De två persisterande behandlade talgkörtelförändringarna hade minskat sin volym med i genomsnitt totalt 90,5%.

Av de förändringar som hade lämnats obehandlade (n=14) hade ingen minskat i storlek eller försvunnit (0/14). I genomsnitt hade de ökat i volym med totalt 3,8 % jämfört med storleken vid den första undersökningen, se tabell 2.

Tabell 2. Förändring hos talgkörtelnoder inom kontrollgruppen

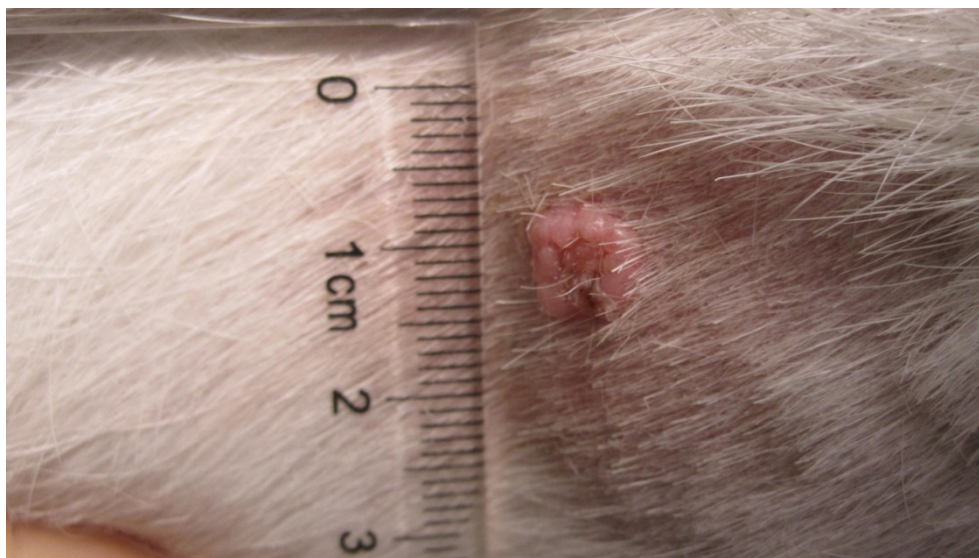
Uppföljning	Genomsnittlig storleksförändring (volym) hos talgkörtelnodulerna inom kontrollgruppen
1 (2v)	+ 2,2 %
2 (4v)	+ 3,8 %

I samtliga fall kunde behandlingarna utan problem genomföras utan sedering eller lokal anestesi.



Figur 2. *Behandlade lesioner: Uppdelning av avläkta och icke avläkta talgkörtelförändringar efter andra behandlingen.*

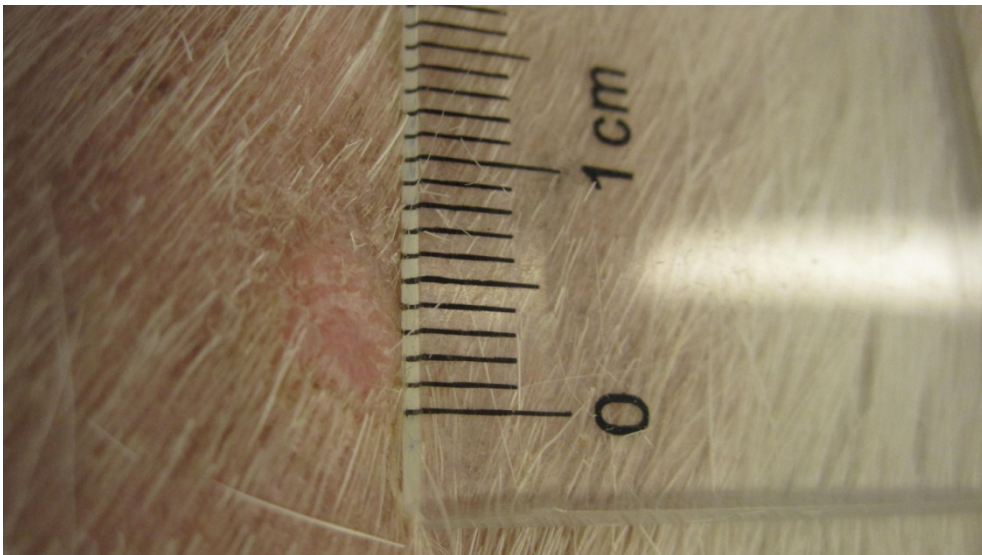
Fotografier togs av talgkörtelförändringarna före behandling vid varje tillfälle och redovisas i figur 3a-7c.



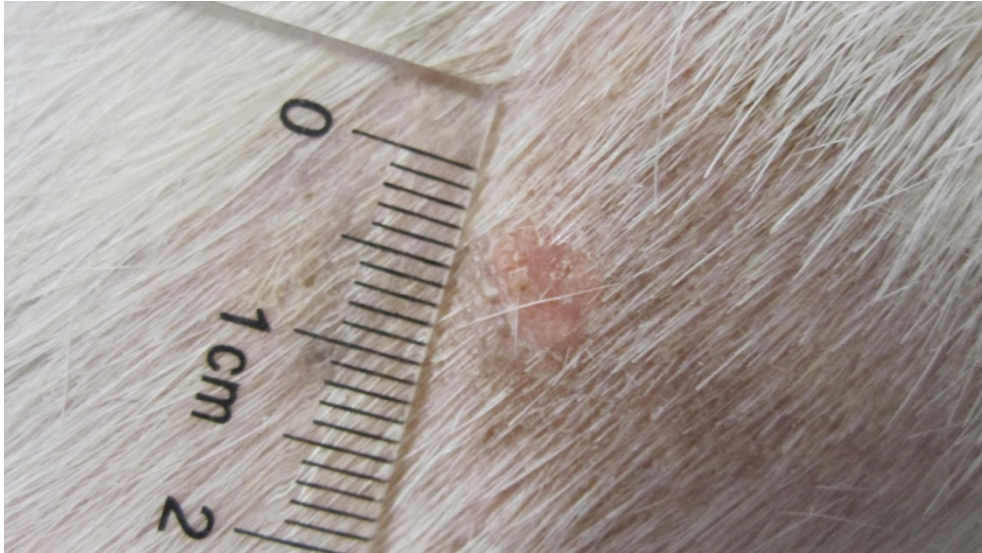
Figur 3a. *Fotografi av en talgkörtelförändring före första behandlingen.*



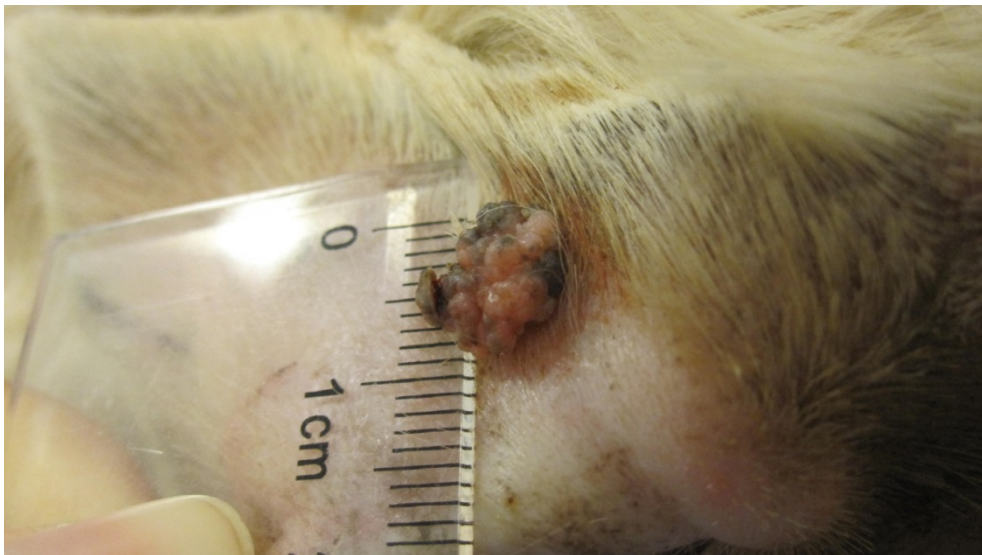
Figur 3b. *Fotografi av samma talgkörtelförändring som i fig. 3a vid det första behandlingstillfället, efter applikation av Oxalic®.*



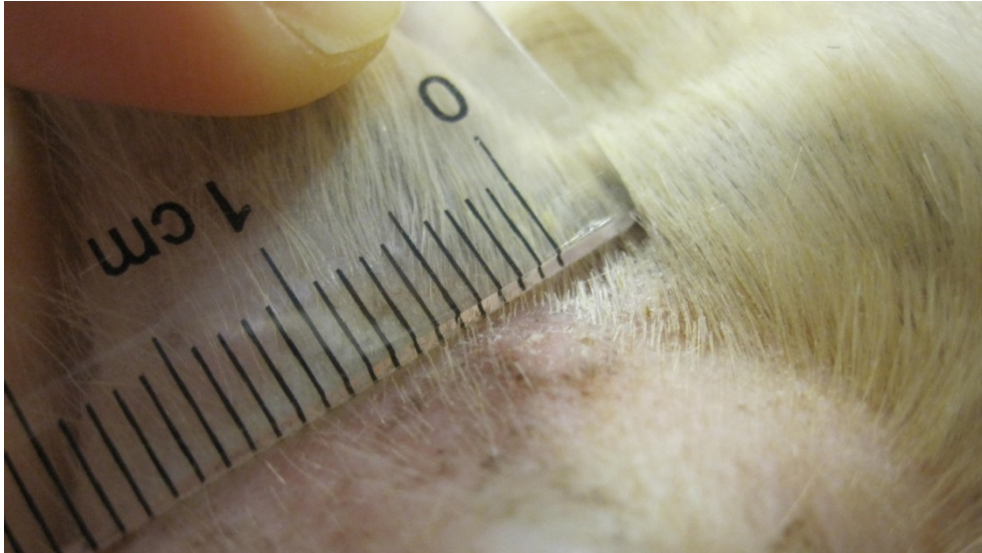
Figur 3c. *Fotografi av samma talgkörtelförändring som i fig. 3a-3b vid det andra behandlingstillfället (dag 14). Lesionen bedömdes som i fullständig regress.*



Figur 3d. *Fotografi av samma talgkörtelförändring som i fig. 3a-3c vid det tredje undersökningstillfället (dag 28).*



Figur 4a. *Fotografi av en talgkörtelförändring före första behandlingen.*



Figur 4b. Fotografi av samma talgkörtelförändring som i fig. 4a vid det andra undersökningstillfället (dag 14). Förändringen bedömdes vara fullständigt avläkt.



Figur 4c. Fotografi av samma talgkörtelförändring som i fig. 4a-4b åtta veckor efter initial behandling. Inga tecken på recidiv kan påvisas.



Figur 5a. Fotografi av en talgkörtelförändring före första behandlingen.



Figur 5b. Fotografi av samma talgkörtelförändring som i fig. 5a vid det andra undersökningstillfället (dag 14). Förändringen bedömdes som fullständigt utläkt.



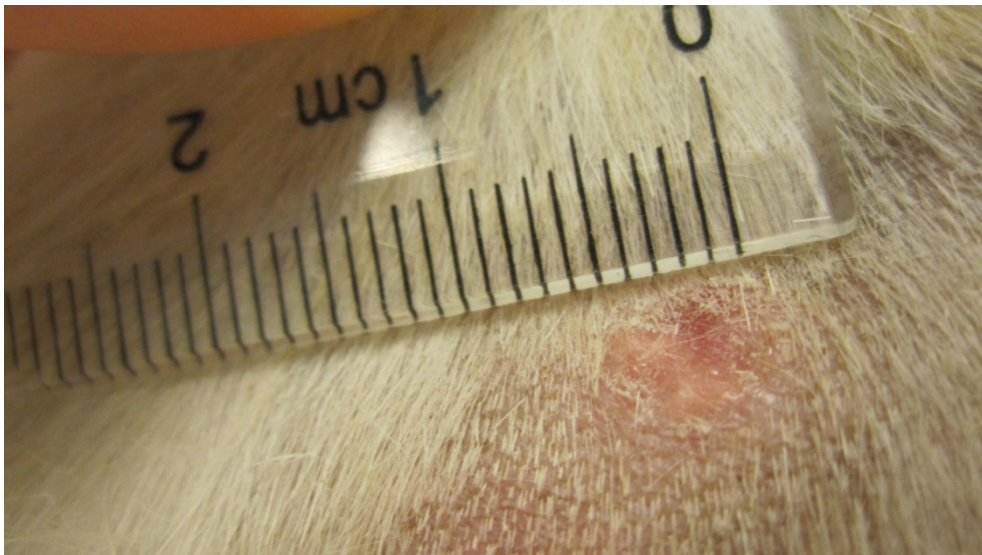
Figur 5c. *Fotografi av samma talgkörtelförändring som i fig. 5a-5b vid det tredje undersökningstillfället (dag 28).*



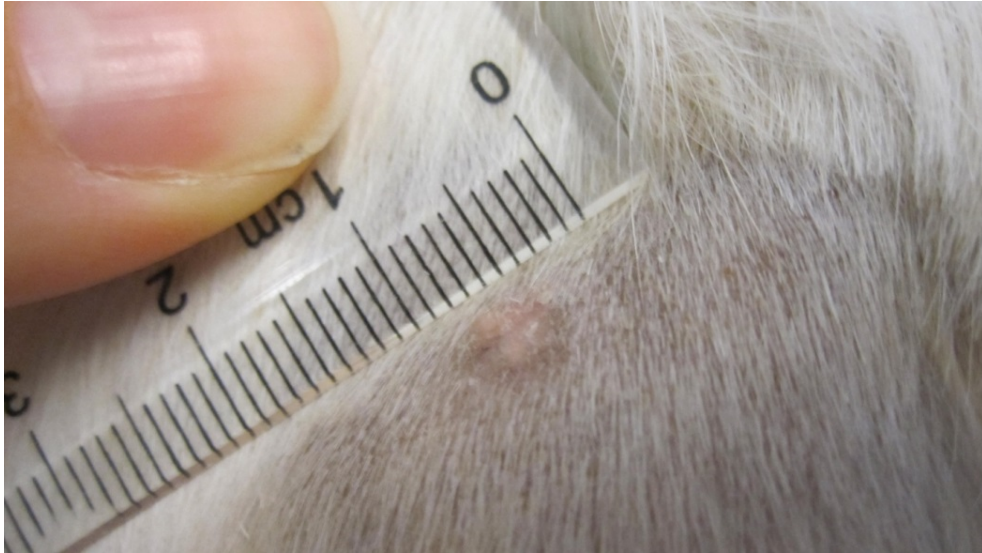
Figur 6a. *Fotografi av en talgkörtelförändring före första behandlingen.*



Figur 6b. Fotografi av samma talgkörtelförändring som i fig. 6a vid det första behandlingstillfället, efter applikation av Oxalic®.



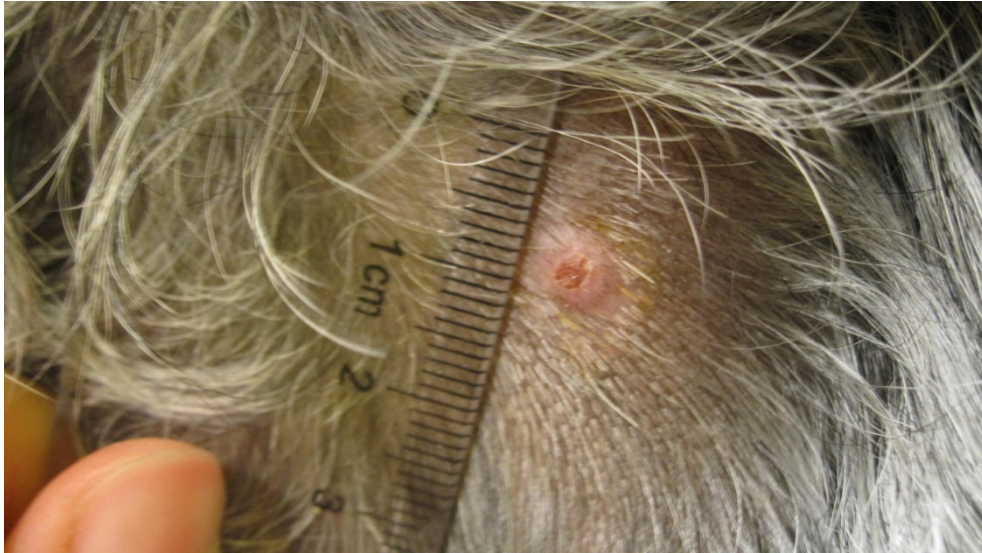
Figur 6c. Fotografi av samma talgkörtelförändring som i fig. 6a-6b vid det andra undersökningstillfället (dag 14). Lesionen bedömdes vara i fullständig regress.



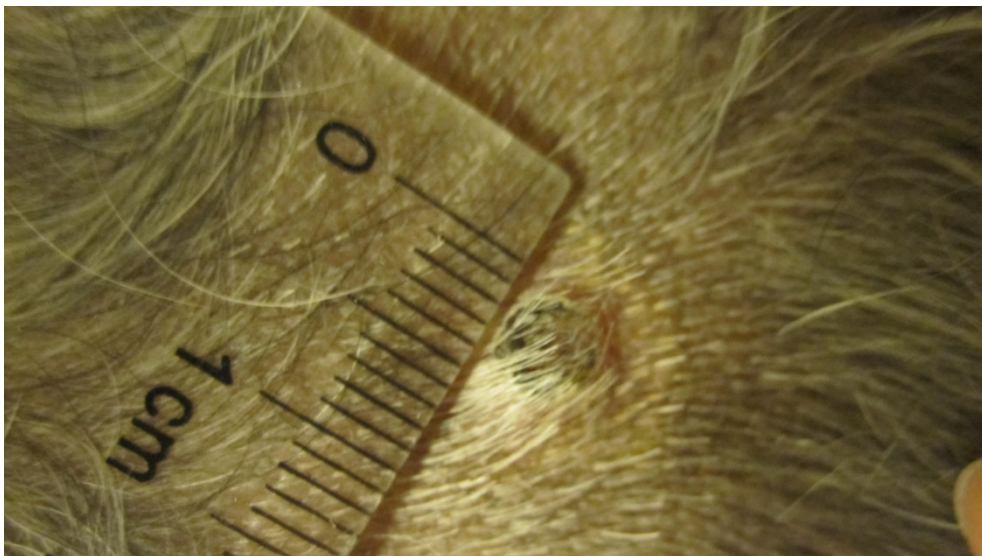
Figur 6d. *Fotografi av samma talgkörtelförändring som i fig. 6a-6c vid det tredje undersökningstillfället (dag 28).*



Figur 7a. *Fotografi av en talgkörtelförändring före första behandlingen.*



Figur 7b. Fotografi av samma talgkörtelförändring som i fig. 7a vid det andra undersökningstillfället (dag 14). Lesionen bedömdes bestå av kvarvarande talgkörtelvävnad och behandlades en andra gång med Oxalic®.

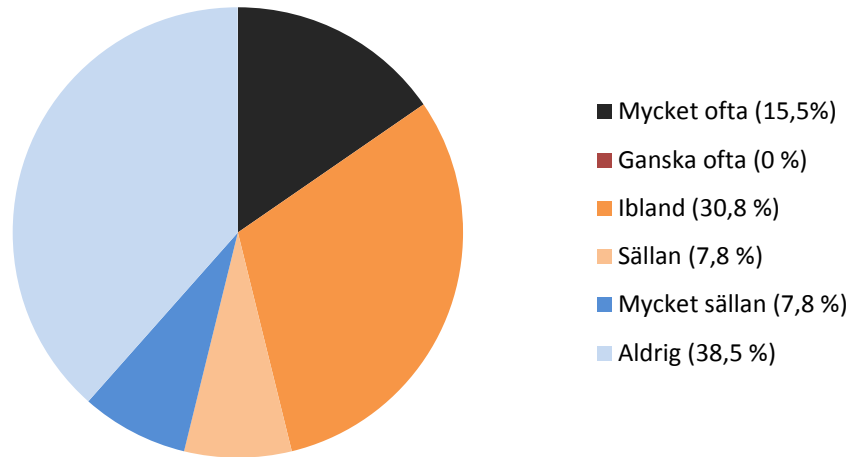


Figur 7c. Fotografi av samma talgkörtelförändring som i fig. 7a-7b vid det tredje undersökningstillfället (dag 28). Lesionen bedömdes vara i fullständig regress med en efterföljande krusta på behandlingsplatsen.

Av de 21 behandlade talgkörtelförändringarna med 100 % regress, jämfördes ytan på förändringarna före behandling med ytan av den kvarvarande ärrvävnaden efter 28 dagar. Ytan av ärrvävnad var i genomsnitt 20,4 % större jämfört med ytan av primärlesionen.

Djurägarna fick svara på frågan: ”Hur ofta har din hund haft problem av att förändringarna blöder, bildar sår, besväras vid klippning/trimning, kliar eller slickas på av hunden själv eller av andra hundar eller besväras på annat sätt?”. Resultatet redovisas i figur 8.

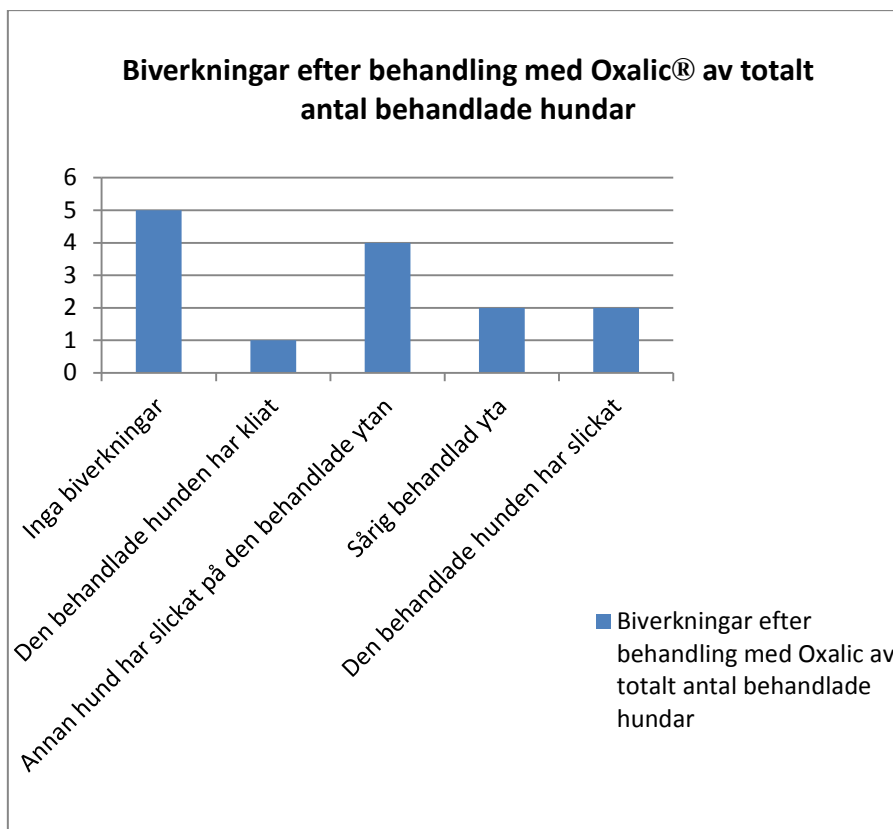
Av ägaren noterade problem förorsakade av talgkörtelförändringarna före behandling. Till exempel sår, besvär vid klippning/trimning, kliande eller slickande (av hunden själv eller av andra hundar) eller annat.



Figur 8. *Fördelning av hur många hundar som av ägaren uppgavs ha problem orsakade av talgkörtelförändringarna, i % av totala antalet hundar.*

Biverkningar

Av 13 behandlade hundar rapporterades inga biverkningar hos fem hundar. I fyra fall hade andra hundar i hemmet slickat på det behandlade området och två hundar uppvisade ett ytligt sår på platsen för behandling. Hos två hundar hade hundarna själva slickat på det behandlade området och en hund hade kliat på det, se figur 9.



Figur 9. Djurägarna fick svara på vilka biverkningar de har upplevt att behandlingen med Oxalic® orsakat. De fyra biverkningarna i diagrammet var de enda noterade.

Djurägarna fick efter avslutad behandling svara på frågan: ”Hur tycker du att behandlingen har varit för hunden?” och ”Hur har effekten av behandlingen varit?”. Samtliga djurägare upplevde behandlingen som enkel för hunden. Svartalternativen var enkel, relativt enkel, relativt svår och svår. Av svartalternativen god effekt, måttlig effekt och ingen effekt, upplevde samtliga djurägare även att behandlingen hade en god effekt.

Statistisk analys

Vid jämförelse av resultatet hos de behandlade talgkörtelförändringarna, dag 0 och 14 hade volymen minskat med 81,6 % ($p < 0,0001$) och dag 0 och 28 hade volymen minskat med 93,8% ($p < 0,0001$). Vid jämförelse av resultat hos behandlade talgkörtelförändringar dag 28 och obehandlade förändringar dag 0, 14 och 28, var volymen 5,1, 5,2 och 5,3 mm³ mindre hos de behandlade förändringarna, $p < 0,0001$ (Olsson, 2011).

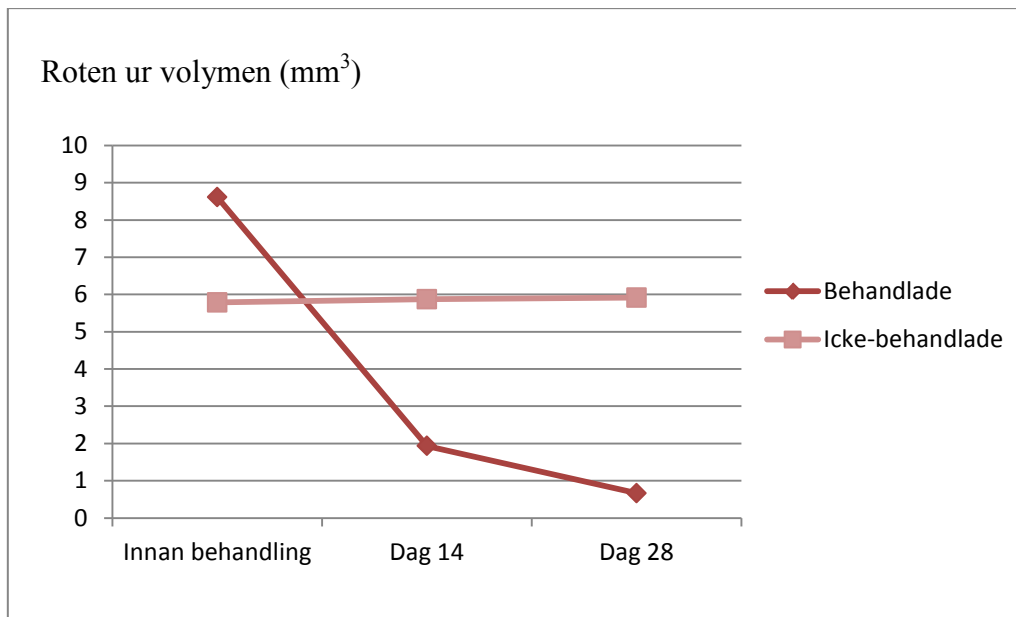


Fig. 10. Jämförelse mellan de behandlade och icke-behandlade talgkörtelförändringarna vid de olika behandlingstillfällena, med avseende på roten ur volymen (Olsson, 2011).

I figur 10 finns en tydlig skärningspunkt mellan linjerna för de behandlade och icke-behandlade talgkörtelförändringarna. Den grupp noduler som behandlades var större initialt, jämfört med de som ej behandlades. Skillnaderna mellan de behandlade och icke-behandlade talgkörtelförändringarna dag 0 var $2,823 \text{ mm}^3$ ($P=0,0345$). Vid dag 14 var de behandlade nodulerna mindre jämfört med de obehandlade, skillnaden uppgick till $3,9403 \text{ mm}^3$ ($P=0,0008$) och dag 28 var skillnaden mellan grupperna $5,2505 \text{ mm}^3$ ($P<0,0001$) (Olsson, 2011).

DISKUSSION

Behandlingen med Oxalic® visades i denna studie utgöra en effektiv behandling som i hög grad leder till regression av talgkörtelförändringar kliniskt överensstämmande med senila talgkörtelhyperplasier och -adenom. Eftersom talgkörtelhyperplasier, -adenom och -epiteliom ofta beskrivs med ett likartat utseende kliniskt (Gross et al., 2005), histologiskt och inte alltid definieras väl i litteraturen (Bongiovanni et al., 2012) är det rimligt att anta att en överlappning mellan dessa olika former kan föreligga. Det går därav inte att med säkerhet utesluta att vi även kan ha behandlat något talgkörtelepiteliom i denna studie. För en mer säker definiering av dessa skulle histopatologisk vävnadsundersökning behövas, vilket då innebär kirurgiskt borttagande av större delen av, eller hela förändringen. Då syftet med studien var att undersöka om benigna talgkörtelnoduler hos äldre hundar kunde elimineras utan kirurgisk åtgärd, var detta inte ett alternativ. Den mer maligna formen av talgkörtelvävnad, talgkörtelkarcinom, har ett avvikande kliniskt utseende (Gross et al., 2005; Medleau & Hnilica, 2006) och antas inte ha inkluderats i denna studie, där endast lesioner med ett multilobulärt, vårtliknande och benigt utseende inkluderats.

Volymen hos de behandlade nodulerna var signifikant mindre jämfört med de obehandlade vid båda uppföljningarna. Den initiala storleken av i studien ingående talgkörtelnoduler

skiljde sig dock mellan grupperna vilket kan påverka resultatet. Dock var talgkörtelförändringarna större i den grupp som behandlades, jämfört med de som lämnades obehandlade, vilket snarare är en skillnad till behandlingsresultatets fördel, då större noduler troligtvis är svårare att behandla till 100 % regress (Olsson, 2011).

Behandlingen orsakade en krustabildning som sedan övergick i ärrbildning. Att ärran blev större till ytan jämfört med de initiala talgkörtelförändringarna kan bero på att lösningen kan påverka intakt hud runt förändringen. Vaseline applicerades för att skydda oaffekterad hud, men kan ha lämnat hud närmast nodulen utan täckning. Eftersom vaselinet hindrar kontakt mellan Oxalic® och vävnad (N-vet läkemedel, 2014) penslades det på med någon till några millimeters mellanrum till förändringarna för att inte riskera att täcka själva förändringen. På den oskyddade ytan runt om förändringarna kan därför medlet ha påverkat huden ledande till vidare ärrbildning jämfört med om vaselin hade strukits på ytan närmare talgkörtelförändringarna. Ärrbildningen var dock fortfarande liten och kan inte betraktas som mer omfattande jämfört med vad som uppstår vid kirurgiskt avlägsnande.

Behandlingens effekt där den totala volymminskningen beräknas till 93,8 % ($p < 0,0001$) hos de behandlade nodulerna kan jämföras med den höjdminskning (86%) och diameterminskning (70%) ($p < 0,0001$) som iaktogs totalt fyra veckor efter behandling av 29 hundar med totalt 35 talgkörtelhyperplasier eller – adenom i en pilotstudie i Frankrike och Belgien (Ngo *et al.*, 2013). I nämnda studie ansåg 83% av behandlande veterinärer att behandlingen utgjort en effektiv och användbar behandling. Skillnaden i behandlingsresultat mellan denna och vår studie kan bero på att fördelningen mellan hyperplasier och adenom kan ha skiljt sig i materialet. Kliniskt och definitionsmässigt överlappar dessa typer varandra och de olika typerna av förändringar kan ha olika känslighet för behandling. Andra möjliga orsaker till skillnaden i resultat är mätmetod för beräkning av volymen, hur noga lösningen applicerats för att täcka förändringen och initial tumörstorlek.

Trots att vi i denna studie iakttog en total regress av förändringarna (93,8 % av den initiala volymen, $p < 0,0001$) skulle behandlingsresultatet ha kunnat påverkas till det sämre av att lösningen applicerats i otillräcklig mängd eller inte applicerats så att det täckte hela förändringen i de fall där nodulen delvis kvarstod vid uppföljning. Det är dessutom möjligt att eventuell schamponering (några hundar hade badats under tvåveckorsperioden efter behandling) minskade effekten av behandlingen. I några fall hade hunden själv eller andra hundar kommit åt att slicka eller klia på behandlade områden, vilket även det kan tänkas påverka behandlingsresultatet. I samtliga fall rekommenderades ägaren att tvätta behandlat område med 70% etanol en gång dagligen tills återbesök. Teoretiskt skulle tvätten kunna orsaka eliminering av talgkörtelnodulerna, men detta betraktas som osannolikt, med avseende på den typ av cellrik vävnad som behandlas.

Att djurägarna i så stor utsträckning uppfattat att hunden besvärats av sina noduler, kan givetvis vara beroende av att just dessa djurägare varit mer motiverade till att anmäla sin hund för deltagande i studien och ska därmed inte ses som applicerbart för den generella populationen av äldre hundar med benigna talgkörtelnoduler. I studien var åtta av de 13 hundarna av terrierras, men eftersom insamling av hundar skedde med hjälp av bland annat

olika hundtrim och olika rasklubbar, bör fördelningen i studien inte ses som representativ information om rasfördelning för talgkörtelnoduler.

Några biverkningar av betydande art kunde inte konstateras hos någon av de behandlade hundarna i denna studie. De av djurägarna noterade biverkningarna bestod endast av lindrig klåda eller slickande på behandlat område.

Då medelåldern hos hundar med den aktuella typen av förändringar är hög, är den gängse formen av åtgärd krävande sedering eller full anestesi, inte att betrakta som helt okomplicerad. Detta belyses väl av iakttagelser i vår studie, där tre av 13 hundar uppvisade andra kliniska fynd (blåsljud vid hjärtauskultation, hjärtinsufficiens, epilepsi respektive tumor i buken) som därmed skulle kunna medföra komplikationsrisk. Behandling med retinoider är förenat med betydande hälsorisker (Power & Ihrke, 1990) och deras effekt är måttlig (Medleau & Hnilica, 2006). En enkel, topikal behandling utgör därmed ett för hunden säkrare och för ägaren billigare behandlingsalternativ.

Sammanfattningsvis utgör topikal behandling med Oxalic® ett effektivt, säkert, enkelt och billigt behandlingsalternativ vid godartade talgkörtelnoduler. Behandlingsmetoden är inte utvärderad på adenokarcinom. I tveksamma fall rekommenderas cytologisk undersökning av cellprov före behandling, alternativt radikal operation.

FÖRFATTARENS TACK

Ett stort tack till Kerstin Bergvall för hjälp, stöd och konstruktiv kritik. Tack även till Djurakuten i Stockholm och Universitetsdjursjukhuset i Uppsala för all hjälp vid mottagning och behandling av privatägda hundar, Jacques Fontaine (DVM, Dip ECVD) för information om Oxalic® och N-vet läkemedel för tillhandahållning av Oxalic®. Tack Ulf Olsson (professor i statistik) för hjälp med statistiska beräkningar. Tack även Svenska Terrierklubben, Cockerspanielklubben, Bichon Frisé Ringen, Svenska Pudelklubben, Universitetsdjursjukhuset i Uppsala och hundtrim runt om i Uppland och i Sala för hjälp vid insamling av privatägda hundar med talgkörtelnoduler.

REFERENSER

- Baba, A.I. & Cătoi, C. (2007). *Comparative Oncology*. Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy. Tillgänglig <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9558/> [2014-09-29]
- Bettini, G., Morini, M., Madrioli, L., Capitani, O. & Gandini, G. (2009). CNS and lung metastasis of sebaceous epithelioma in a dog. *Veterinary Dermatology*, Vol 20(4), ss. 289-294.
- Bongiovanni, L., Suter, M.M., Malatesta, D., Ordinelli, A., Ciccarelli, A., Romanucci, M. Brenner, O. & Della Salda, L. (2012). Nuclear survivin expression as a potentially useful tool for the diagnosis of canine cutaneous sebaceous lesions. *Veterinary Dermatology*. Vol 23, ss. 394-e73.
- Chikveto, A., McNeil P., Bahiyat, M.I., Stone, D., & Sharma, R.N. (2011). Neoplastic And Nonneoplastic Tumors of Dogs in Grenada, West Indies. *ISRN Veterinary Science*, 2011, Article ID 416435.
- Dedola, C., Ressel, L., Hill, P.B., van der Broek, A.H.M. & Thoday, K.L. (2010). Idiopathic generalized sebaceous gland hyperplasia of the Border terrier: a morphometric study. *Veterinary Dermatology*. Vol 21(5), ss. 494-502.

- Ginel, P.J., Lucena, R., Millan, Y., Gonz ales-Medina, S., Guil, S., García-Monterde, J., Espinosa de los Monteros, A. & Martín de las Mulas, J. (2010). Expression of oestrogen and progesterone receptors in canine sebaceous gland tumors. *Veterinary Dermatology*. Vol 21(3), ss. 297-302.
- Goldschmidt, M.H. & Hendrick, M.J. (2002). Tumors of the skin and soft tissues. I Meuten, D.J. *Tumors in domestic animals*. 4. ed. Ames: Iowa state press. Tillg nglig: http://www.google.co.il/books?hl=sv&lr=&id=IbFdttw_qJEC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Tumors+in+domestic+animals+2002&ots=NN2KAtJcrm&sig=IeberXy_K9XwKpoAFLvnYwKir-E&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false [2014-11-29], ss. 65-67
- Goldschmidt, M.H. & Shofer, F.S. (1992). Skin tumors of the dog and cat. Oxford: Pergamon Press.
- Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J. & Affolter, V.K. (2005). Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis. 2. ed. Ames, Iowa: Blackwell publishing.
- Jackson, H.A. & Marsella, R. (2012). *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology*. 3. Ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- McEwan Jenkinson, D. (1990). Sweat and Sebaceous Glands and their Function in Domestic Animals. I von Tscherner, C & Halliwell R.E.W. *Advances in Veterinary Dermatology* Vol 1. London: Mackays of Chatham, ss. 229-250.
- Medleau, L. & Hnilica, K.A. (2006). *Small animal dermatology: a color atlas and therapeutic guide*. 2. ed. Missouri: Elsevier Inc.
- Miller, W.H. Griffin, C.E. Campbell, K.L. Muller, G.H. (2013) *Muller and Kirk's Small animal dermatology*. 7. ed. Missouri: Elsevier Inc. http://www.google.se/books?id=urlFOAYWjxkC&printsec=frontcover&hl=sv&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false . [2014-09-29]
- Ngo, J., Beco, L., Calinot, C., Floran, E., Jamet, J-F., Muller, A. & Fontaine, J. (2013). *A pilot uncontrolled open study on the use of Oxalic® (Medeor International) for treatment of sebaceous gland adenoma/hyperplasia in dogs* [Opublicerat manuskript presenterat i en poster]. ESVD/ECVD  rliga kongress i Valencia, Italien,  r 2013
- N-vet läkemedel, (2014). *Oxalic (kan endast best llas av veterinärer/kliniker, handelsvara)*. http://n-vet.se/?page_id=1563 [2014-11-29]
- Olsson, Ulf (2011): *Statistics for Life Science 2*. Lund, Studentlitteratur
- Pakhrin, B., Kang, M.-S., Bae, I.-H., Park, M.-S., Jee, H., You, M.-H., Kim, J.-H., Yoon, B.-I., Choi, Y.-K. & Kim, D.-Y. (2007). Retrospective study of canine cutaneous tumors in Korea. *Journal of veterinary Science*. Vol 8(3), ss 229-236.
- Power, H.T., & Ihrke, P.J. (1990). Synthetic Retinoids in Veterinary Dermatology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol 20(6), ss 1525-1539
- Roberts, S.M., Severin, G.A. & Lavach, J.D. (1986). Prevalence and treatment of palpebral neoplasms in the dog: 200 cases (1975-1983). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol 189(10), ss. 1355-1359.
- Sjaastad,  .V., Hove, K & Sand, O. (2003). *Physiology of Domestic Animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. (735 pp)
- Seibel, W., Sundberg, J.P., Lesko, L.J., Sauk, J.J., McCleary, L.B. & Hassell, T.M. (1989). Cutaneous Papillomatous Hyperplasia in Cyclosporine-A Treated Beagles. *The Journal of investigative dermatology*. Vol 93(2), ss. 224-230.

- Strafuss, A.C. (1976). Sebaceous Gland Carcinomas in Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol 169(3), ss. 325-326.
- Strafuss, A.C. (1985). Skin Tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol 15 (3), ss. 473-492.
- Viennet, C., Gheit, T., Muret, P., Aubin, F., Cabou, J., Marchal, A., Tommasino, M. & Humbert, P. (2013). Assessment of the efficacy of a new formulation for plantar wart mummification: new experimental design and human papillomavirus identification. *Clinical and Experimental Dermatology*, Vol 38, ss 85-88
- Weiss, E. & Frese, K. (1974). Tumours of the skin. *Bulletin of the World Health Organization*. Vol 50(1-2), ss. 79-100.