

# ОКСАЛИПЛАТИН-ИНДУЦИРАНА ЧЕРНОДРОБНА ТОКСИЧНОСТ

## ФОКУС ВЪРХУ ПОРТАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ

### ОКСАЛИПЛАТИН-БАЗИРАНАТА ХИМИОТЕРАПИЯ Е ЕДИН ОТ ОСНОВНИТЕ ТЕРАПЕВТИЧНИ РЕЖИМИ

в лечението на гастроинтестиналните злокачествени заболявания, между които приложението ѝ е най-често при болните с колоректален карцином. Освен неврологичната, хематологичната и гастроинтестиналната токсичност, важно клинично и прогностично значение има и оксалиплатин-индуцираната портална хипертония. Също така, вече е установено, че оксалиплатина може да причинява увреждане на синусоидалните ендотелни клетки и обструкция им, което води до портална хипертония, като патогенетичните механизми все още не се изяснени. Оксалиплатин-свързаната портална хипертония се лекува с преустановяване на приложението на оксалиплатин, като терапевтичните последици и прогнозата на болните остават неясни. Статията разглежда публикуваните клинични случаи, обзори и експериментални проучвания, касаещи патогенезата, клиничната картина и терапевтичните подходи при наличие на оксалиплатин-индуцирана портална хипертония.



зл. ас. Венета  
Петрова, дм,  
проф. д-р Жасмина  
Михайлова, дм

Клиника по  
медицинска  
онкология, ВМА,  
гр. София

#### Ключови думи:

оксалиплатин-  
индуцирана  
портална  
хипертония,  
чернодробна  
токсичност,  
оксалиплатин

Оксалиплатин-базираната химиотерапия (ХТ) има важна роля като един от основните медикаменти в комбинация с флуоропиримидини в химиотерапевтичните режими при пациенти с метастатичен колоректален карцином (КРК)<sup>[1-3]</sup>. Приложен като адювантна терапия, оксалиплатин отново в комбинация с флуоропиримидини подобрява преживяемостта, свободна от заболяване (DFS) при болните с операбилен КРК<sup>[1]</sup>. Като неоадювантна ХТ при болни с гранично-резектабилни чернодробни и/или белодробни метастази, приложението на оксалиплатин-базираните режими позволява радикална хирургична резекция на метастатичните лезии<sup>[2,3]</sup>. От проучванията на медикамента в неоадювантен аспект и данните от хистологичното изслед-

ване на чернодробна тъкан след проведено неоадювантна ХТ и последваща чернодробна резекция, идват и голяма част от данните по отношение на оксалиплатин-индуцираната чернодробна токсичност<sup>[4]</sup>. Добре известни са най-честите странични действия на оксалиплатин като неврологична, хематологична и гастроинтестинална токсичност<sup>[4]</sup>. Освен това, оксалиплатин-индуцираната портална хипертония без циротични промени също вече е добре известно усложнение на лечението с този медикамент<sup>[4]</sup>. Също така, вече е установено, че оксалиплатин може да причинява увреждане на синусоидалните ендотелни клетки и обструкция им, което води до портална хипертония, като патогенетичните механизми все още не се изяснени. Оксалиплатин-свързаната

портална хипертония се лекува с преустановяване на приложението на оксалиплатин, като терапевтичните последици и прогнозата на болните остават неясни<sup>[4]</sup>.

Оксалиплатин е медикамент, принадлежащ към групата на алкилиращите цитостатици. Оксалиплатин е платинов-комплекс, който осъществява противотуморното си действие посредством инхибиране на синтезата на ДНК и протеиновата синтеза, образувайки кръстосани връзки с базите на ДНК<sup>[5]</sup>. Чернодробното увреждане в резултат на приложението му варира от леко-степенно повишаване на чернодробните ензими при 42 до 57% от пациентите в клинични проучвания<sup>[5]</sup> до рядко тежко засягане, водещо до остра чернодробна негостатъч-

ност<sup>[6]</sup>. Хроничната увреда, дължаща се на засягане на ендотелните клетки (синусоидално увреждане) и промяна в чернодробната архитектура, може да се прояви години след приложението на нодуларна регенеративна хиперплазия (NRH), портална склероза и нецироза портална хипертония (NCPH)<sup>[6,7]</sup>. Хронично субклинично увреждане възниква при до 78% от пациентите<sup>[7]</sup>. Диагнозата на индуцираното от оксалиплатина чернодробно увреждане може да бъде срещена с неалкохолна стеатоза (NAFLD). Дългосрочните последици от хроничното чернодробно увреждане остават неясни. Тя може да бъде предизвикателство, особено когато се представя години по-късно с NCPH.

#### **Патогенеза на оксалиплатин-индуцираната портална хипертония**

Разпространението на индуцирано от ХТ синусоидално увреждане (ендотелна увреда) е по-често срещано при лечение с оксалиплатин, отколкото с други агенти, и честотата на индуцираното от оксалиплатин синусоидално увреждане (ОСУ) варира от 19 до 78%<sup>[6,8-12]</sup> в сравнение с около 21% при пациентите, получаващи други химиотерапевтични средства<sup>[11-13]</sup>. Клиничното значение на ОСУ остава спорно; все пак е общоприето, че то не трябва да повлиява на решението за употреба на оксалиплатин, особено в неoadjuвант план<sup>[11-13]</sup>. Въпреки това се съобщава, че развитието на ОСУ при пациенти, подложени на чернодробна резекция за метастатично заболяване, е свързано с увеличаване на морбидитета<sup>[12,13]</sup>, по-голяма нужда от кръвопреливане<sup>[10,12]</sup> и по-голяма продължителност на хоспитализацията<sup>[9,11]</sup>.

Повечето причини за портална хипертония се дължат на повишена резистентност за притока на кръв между порталната и чернодробната венозна система. В опит да се декомпресира порталната система, кръвният поток може да бъде пренасочен чрез порто-системни колатерали, което може да доведе до образуването на варици на хранопровода и хемороиди. Вариците на хранопровода обикновено са късно усложнение на порталната хипертония, когато налягането в порталната вена надвишава 12 mmHg. Спленомегалията е допълнително усложнение, водещо до секвестрация на тромбоцитите в слезката. В тежки случаи получената персистенция на тромбоцитопения е довела до необходимост от провеждане на хематологична оценка за алтернативни етиологии, включително биопсии на костен мозък, които демонстрират достатъчен брой мегакариоцити<sup>[14]</sup>. Въпреки че оксалиплатина се свързва с имуномедирана тромбоцитопения, секвестрацията на тромбоцитите в слезката е основна причина при пациенти с тромбоцитопения в първите години-две след адjuвантна терапия<sup>[15-20]</sup>.

Изследвания върху чернодробно увреждане при животински модели показват, че синусоидалното увреждане от химиотерапевтични средства често причинява повишена порьозност на синусоидалния ендотел и увеличен брой клетъчни фенестрации. Увеличаване на активността на матриксната металопротеиназа също води до разграждане на екстрацелуларния матрикс в пространството на Disse, причинявайки агрегирането на ендотелната обвивка<sup>[21]</sup>. В този предложен модел синусоидалните ендотелни клетки след това се дислокират, за-

пушват синусоидалите и водят до прекъсване на порталната циркулация. Резултатът е чернодробен застои и евентуално повишено портално налягане. Въпреки че не съществува окончателно установен механизъм за това явление, проучвания върху животни показват, че повишените нива на свободни радикали често се свързват с чернодробно синусоидално увреждане, причинено от други химиотерапевтични агенти<sup>[22]</sup>.

#### **Клинични данни за наличие на оксалиплатин-индуцирана портална хипертония**

В проучване на *Slade и сътрудници*<sup>[23]</sup> са описани шест случая на пациенти с КРК, които развиват портална хипертония след лечение с оксалиплатина, най-вероятната причина на което е ОСУ (оксалиплатин-индуцирано синусоидално увреждане). Базисните (преди започване на лечението) лабораторни изследвания, като общ билирубин, аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, алкална фосфатаза, протромбиново време и албумин, са в нормални граници за всички пациенти. Приложението на оксалиплатин е свързано с хистологично потвърдено синусоидално увреждане. Според авторите на проучването клиничните последици от това откритие са неясни, но вероятно ще бъдат най-очевидни при пациентите, получаващи продължително лечение с оксалиплатин. Всички включени пациенти са получили продължително лечение с оксалиплатин (медиана от 12 цикъла) и са развили симптоми на портална хипертония. Във всички тези случаи ОСУ е било най-вероятната непосредствена причина за NCPH. Усложненията на порталната хипертония, свързани с оксалиплатина, включват асцит, спленомегалия,

персистираща тромбоцитопения, и кървене от варици на хранопровода и хемороиди. Спленомегалия и развитие на варици, потвърдени с образна диагностика, и със съпътстваща тромбоцитопения (брой на тромбоцитите  $<100\,000/\text{mm}^3$ ), също са наблюдавани във всеки случай. В четири от в случаите не са налице други рискови фактори за портална хипертония, включително цироза, синдром на Budd-Chiari, хепатит, алкохолна злоупотреба или бъбречно заболяване. В един случай пациентът е имал данни за перикардни калцификати, които обикновено се свързват с предишен инфекциозен перикардит, който би могъл да доведе до констриктивен перикардит и повишено портално налягане. В последния случай хроничната употреба на алкохол може да е довела до ранни, неразпознати цирозни промени. В такива случаи терапията с оксалиплатин може да е влошила съществуваща преди това портална хипертония. Възможно е да съществува генетична причина за това усложнение, тъй като всички пациенти от женски пол са с азиатски произход<sup>[23]</sup>.

Поради заболяемостта често наблюдавана при пациенти, които развиват портална хипертония и нейните последващи усложнения, авторите<sup>[23]</sup> препоръчват обмисляне на техники за клиничен скрининг и/или мониторинг. На базата на предполагаемата връзка между дозата на оксалиплатин и размера на слезката, те предлагат да се използват образни изследвания за оценка на размера ѝ, като по този начин се определи продължителността на приложението на оксалиплатин както при адювантно лечение, така и при метастатично заболяване. Функционалните тестове за чер-

нодробна функция не са достатъчни индикатори за синусоидално увреждане, тъй като промени в транс-аминазите, алкалната фосфатаза и маркерите на синтетичната чернодробна функция са рядкост в тази ситуация, както е показано и случаите тук. При пациенти без противопоказания би могло да се обмисли профилактичната употреба на неселективни бета-блокери, когато се установи увеличаване в размера на слезката или се установят клинични последици от портална хипертония. Авторите препоръчват обмислянето на скриниращи горни ендоскопии въз основа на по-високото разпространение на варици при тези пациенти. Прекратяване на лечението с оксалиплатин според тях трябва да влезе в съображение при пациенти с високорискови варици или остро варикозно кървене. При избрани пациенти с персистираща тромбоцитопения и метастатично заболяване със запазен функционален статус, емболизацията на слезката би могла да позволи възстановяване на тромбоцитния брой за провеждане на следващи линии на лечение<sup>[14]</sup>. Авторите изказват предположение, че степента на портална хипертония, оценена чрез размера на слезката, изглежда се подобрява между 1 до 3 години след завършване на химиотерапия с оксалиплатин.

*Kim и сътрудници*<sup>[24]</sup> идентифицират седем пациенти с индуцирано от оксалиплатина чернодробно увреждане, включени в DILIN (Drug Induced Liver Injury Network) между 1.09.2014 г. и 1.10.2019 г. При три случая се установява остро холестатично увреждане в рамките на 9 месеца от началото на лечението с оксалиплатина. Четирима пациенти (на възраст 53-64 год.) са диагностицирани с портална хипертония 3.9 до 11.8 години

след приложението на оксалиплатин. Специалисти, непринадлежащи към DILIN, първоначално поставят диагноза цироза при всички четирима пациенти и вероятно NAFLD при трима от пациентите след проведена чернодробна биопсия. Диагнозата на хепатопатолог, принадлежащ към DILIN, предполага чернодробна увреда с оксалиплатина. Всички четирима пациенти имат измерване на градиента на чернодробното венозно налягане (диапазон 7-20 mmHg), докато двамата пациенти са имали тромбоцитопения ( $<150\,000/\text{mL}$ ). Всички четирима пациенти са имали значителен морбидитет през периода на проследяване.

#### Последици от порталната хипертония

Както вече беше посочено, дифузното синусоидално увреждане води до обструкция на синусоидите и в крайна сметка може да доведе до чернодробен застои и портална хипертония. Последствия от портална хипертония, като хемороидално или гастроезофагеално варикозно кървене, асцит и увеличаване на размера на слезката, са съобщавани след приложение на оксалиплатин<sup>[23,28-30]</sup>. Изследване върху образни изследвания на пациенти, лекувани с оксалиплатин, изказва предположението, че хетерогенността на чернодробния паренхим при проведени КТ изследвания е свързана с ОСУ<sup>[31]</sup>.

Проучване на *Politano и сътрудници*<sup>[31]</sup> показва, че пациентите, получаващи адювантна химиотерапия по схема FOLFOX, имат високи нива на спленомегалия и персистираща тромбоцитопения. В този ретроспективен анализ на 97 пациенти, адювантно приложение на режима FOLFOX е свързан с уголемяване на слезката

при 86% от пациентите и е установено, че тромбоцитопенията се развива в зависимост от приложената доза. Намира се статистически значима корелация между степента на уголемяване на слезката и общия брой от приложените цикли по схема FOLFOX. Не са описвани клинични последици, дължащи се на портална хипертония.

Проучване на *Cha и сътрудници*<sup>[32]</sup> изследва честотата на свързани с портална хипертония усложнения и дългосрочни данни за проследяване на ОСУ, включително лабораторни изследвания и резултатите от КТ. В проучването са включени 356 пациенти. Деветдесет и четирима пациенти са получили лечение по схема FOLFOX, 262 – по схема XELOX. Среден период на проследяване след прекратяване на химиотерапията е 5.2±1.9 години (0.2-8.1 години). Времето между операцията и изходното КТ изследване преди прилагане на оксалиплатина е средно 9.6±29.6 дни. Пациентите са проследени по следните пет критерии: 1) хетерогенност на чернодробния паренхим; 2) значително увеличение в размера на слезката; 3) внезапна поява на портосистемни шънтова по време на химиотерапия; 4) хронична портална хипертония; 5) лабораторни резултати – AST, ALT, албумин, общ билирубин и тромбоцитен брой преди, по време на и след оксалиплатин-базираната химиотерапия.

#### **Хетерогенност на чернодробния паренхим**

Хетерогенността на чернодробния паренхим е класифицирана независимо от двата абдоминални рентгенолози с помощта на 5-точкова скала: 1) няма чернодробна паренхимна хетерогенност; 2) глгусмислен резултат;

3) лека; 4) умерена и 5) тежка хетерогенност. В проучването нито един пациент не е имал паренхимна хетерогенност преди лечението при проведената КТ на корема. По време на лечението с оксалиплатин 90.2% (321/356) от пациентите развиват паренхимна хетерогенност (степен 2 или по-висока). Установява се статистически значима връзка между степента на паренхимна хетерогенност и обща кумулативна доза оксалиплатин ( $p < 0.001$ ). Множество сравнения показват, че общата приложена доза се различава значително между пациентите, които са имали първа степен чернодробна хетерогенност (нормални) и такива с други степени. Въпреки това не се намира разлика в дозите, приложени на пациенти, които развиват хетерогенност на степени 2-5. Степента на чернодробна хетерогенност е по-висока при пациенти, които са получили терапия по схема XELOX в сравнение с тези, които са получили схемата FOLFOX ( $p = 0.001$ ). Времето между базисната КТ и най-тежката паренхимна хетерогенност е средно 6.3±1.8 месеца. Времето до нормализиране на чернодробния паренхим след спиране на лечението с оксалиплатин е средно 9.4±0.3 месеца, като 67.7% от пациентите се възстановяват в рамките на първата година и 99.7% през първите две години.

#### **Значително увеличение в размера на слезката**

Значително увеличение в размера на слезката се определя като увеличение от 10% или повече на максималния диаметър на слезката по време на периода на лечение с оксалиплатин в сравнение с размера, наблюдаван при изходната КТ на корема преди лечението. Максималният

диаметър на слезката е определен като най-голямото от всички измервания, направени във всички КТ равнини. Значително увеличение в размера на слезката по време на лечение с оксалиплатин се наблюдава при 62.4% (225/356) от пациентите, със средно увеличение от 18.7±6.9% (диапазон: 10-45.5%). Времето между базисната КТ и отчитането на най-големия размер на слезката е средно 7.1±2.2 месеца. Времето до нормализиране на размера след вършване на лечението е 14.5±0.9 месеца, като размерът се нормализира при 50.4% от пациенти (по-малко от 110% от изходния размер) през първата година, в 88.7% през първите две години, в 93.9% в рамките на три години и в 96.2% в рамките на четири години. Схемата на лечение не се свързва с промяна в размера на слезката ( $p = 0.539$ ).

#### **Внезапна поява на портосистемни шънтове по време на химиотерапия**

Развитието на остри портосистемни шънтове се определя като разширяване на параумбиликални вени или гастрорезофагеални варици по време на периода на лечение с оксалиплатин, които са отсъствали преди започването ѝ. Общата степен на развитие на остър портосистемен шънт (разширяване на параумбиликалните вени и развитие на варици на хранопровода) поради портална хипертония по време на периода на приложение на оксалиплатин е 23.9% (85/356). Всички шънтове са изчезнали след спиране на лечението с изключение на пет пациенти, които развиват хронична портална хипертония. Не се установява значителна разлика между честотата на развитие на шънтовете и вида на химиотерапевтичния

режим (FOLFOX 20.2% [19/94] срещу XELOX 25.2% [66/262],  $p=0.398$ ).

### Хронична портална хипертония

Образните данни за портална хипертония продължават и прогресират при 1.4% (5/356) от пациентите, дори след завършване на базираното на оксалиплатин лечение. Всички те са получавали лечение по схема XELOX. Чернодробна биопсия е извършена при един пациент, при когото хистологичният резултат показва лека синусоидална дилатация и конгестия и фокална перивенуларна и перисинусоидална фиброза. Предполага се, че патологичната находка е следствие от обструкция в отока от чернодробния паренхим. Образните находки на хроничната портална хипертония персистират и прогресират до последното проследяване с КТ на корема.

### Лабораторни резултати

Серумните нива на AST и ALT са били нормални в началото и се повишават над горната граница на референтната норма. След завършване на лечението с оксалиплатин нивата се нормализират, но не се връщат до изходни нива. Серумните нива на общия билирубин леко се повишават по време на приложение на оксалиплатин, но е в рамките на нормалните граници. След завършване, нивата намаляват, но не достигат предтерапевтичните нива. Нивата на серумния албумин леко намаляват, но остават в рамките на нормата по време на лечение, и се нормализират след завършването му. Броят на тромбоцитите в серума намалява значително по време на приложение на оксалиплатин, което води до тромбоцитопения. При завършване, нивата се повиша-

ват до норма, но не и до базисните нива. Химиотерапевтичният режим не повлиява значително промените в нивата на AST и албумин по време на химиотерапия ( $p=0.323$  и  $p=0.510$ , съответно). Нивата на ALT обаче са били значително по-високи при пациенти в групата, получаваща FOLFOX ( $p=0.037$ ). Общите нива на билирубин са значително по-високи и броят на тромбоцитите са значително по-ниски в групата на XELOX ( $p<0.001$  и  $p=0.002$ , съответно) по време на химиотерапия.

Макар и рядко, са правени съобщения за чернодробна недостатъчност след употреба на базирана на оксалиплатин химиотерапия<sup>[25,26]</sup>. Повишени чернодробни ензими и нисък тромбоцитен брой могат също да възникват като следствие на ОСУ<sup>[20,27]</sup>.

## Заклучение

Данните за оксалиплатин-индуцираната портална хипертония стават все повече. Клиничните последиствия от оксалиплатин-индуцираното синусоидално увреждане трябва да се изучават, за да могат да се разпознават в рутинната клинична практика. Пациентите, получаващи лечение с оксалиплатин, следва да бъдат проследявани за белези на портална хипертония и нейните усложнения. Предвид данните за зависимост между дозата и честотата на проява на портална хипертония, е уместно проследяване на лесно оценими показатели като например тромбоцитен брой и размер на слезката преди започване на лечение с оксалиплатин и на определени интервали след това, без на този етап да може да се направи конкретна препоръка за продължителността на тези интервали. Важно е това

проследяване да продължи и след завършване на лечението поради риска от късна поява на нециротична портална хипертония и свързани усложнения. ■

### Книгопис:

- André T, Bani C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–51. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032709>
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GI, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–16. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)6455-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)6455-9)
- Masi G, Cupini S, Marucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegri G, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 58–65. doi: <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.03.094>
- Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, Wu T-T, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065–72. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.3074>
- Oxaliplatin prescribing information. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021759s012lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021759s012lbl.pdf). Accessed December 22, 2019.
- Tavernier E, Chalayer E, Cornillon J, et al. Fulminant hepatitis due to very severe sinusoidal obstruction syndrome (SOS/VOD) after autologous peripheral stem cell transplantation: a case report. *BMC Res Notes* 2018; 11: 436.
- Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460–466.
- Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mihy E, Benoit S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243: 1–7. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815774de>
- Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu M-P, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008; 247: 118–24. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815774de>
- Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JAC, Hubscher SG, Bramhall SR, et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 782–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.09.007>
- Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4983–90. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.8156>
- Hewes JC, Dighe S, Morris RW, Hutchins RR, Bhattacharya S, Davidson BR. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases. *World J Surg* 2007; 31: 353–64. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0103-8>
- Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2870–6. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1166-1>
- Kaufman CR, Mahesh A, Kopetz S, et al. Partial splenic embolization for cancer patients with thrombocytopenia requiring systemic chemotherapy. *Cancer* 2008; 112: 2283–8.
- Pavic M, Monchamont P, Sève P, et al. Oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 797–8.
- Curtis BR, Kalczyk J, Marques MB, et al. Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. *Am J Hematol* 2006; 81: 193–8.
- Taleghani BM, Meyer O, Fontana S, et al. Oxaliplatin-induced immune pancytopenia. *Transfusion* 2005; 45: 704–8.
- Koutras AK, Makatsoris T, Palogianni F, et al. Oxaliplatin-induced acute-onset thrombocytopenia, hemorrhage and hemolysis. *Oncology* 2004; 67: 179–82.
- Dolid F, Mitchell EP. Sudden-onset thrombocytopenia with oxaliplatin. *Ann Intern Med* 2003; 139: E156.
- Sarbye H, Bruserud Y, Dahl O. Oxaliplatin-induced haematological emergency with an immediate severe thrombocytopenia and haemolysis. *Acta Oncol* 2001; 40: 882–3.
- DeLeve LD, Ito Y, Bethea NW, et al. Embolization by sinusoidal lining cells obstructs the microcirculation in rat sinusoidal obstructive syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G1945–52.
- DeLeve LD, Wang X, Kuhlterkamp JF, et al. Toxicity of azathioprine and monoclonal anti-murine sinusoidal endothelial cells and hepatocytes: the role of glutathione and relevance to hepatic venoocclusive disease. *Hepatology* 1996; 23: 589–99.
- Slade JH, Altair ML, Fogelman DR, Overman MJ, Agawal A, Maru DM, et al. Portal hypertension associated with oxaliplatin administration: clinical manifestations of hepatic sinusoidal injury. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8: 225–30. doi: <https://doi.org/10.3816/CCC.2009.n.038>
- Kim HP, Navarro V, Zacks S, Odin J, Kleiner DE, Hayashi PH. Drug-Induced Liver Injury Network Investigators. The Clinical Spectrum and Diagnosis of Oxaliplatin Liver Injury in the Era of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;19(10):2199–2201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.038>. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33007507; PMCID: PMC8007645.
- Ishizaki T, Abe T, Koyanagi Y, Katsumata K, Wada T, Tsuchida A, et al. A case of liver failure associated with liver damage due to mFOLFOX 6 after resection for multiple liver metastases from colorectal cancer. *Gan To Kagaku Kyokai Zasshi* 2007; 34: 945–8.
- Souzaire O, Brouquet A, Zaïnais S, Ferris B, Brizault C, Mallevy E, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg* 2010; 251: 454–60. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181c79403>
- Tisman G, MacDonald D, Shindell N, Reece E, Patel P, Honda N, et al. Oxaliplatin toxicity masquerading as recurrent colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3202–4. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.99.108>
- Arçagren A, Calic V, Berthelémy P, Parent Y, Mallevy E, Echary F, et al. Severe sinusoidal lesions: a serious and overlooked complication of oxaliplatin-containing chemotherapy? *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 1313–6. doi: [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(06\)73542-4](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(06)73542-4)
- Overman MJ, Maru DM, Chansangavej C, Loyer EM, Wang H, Pathak P, et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2549–55. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.5701>
- Han NY, Park BJ, Kim MJ, Sung DJ, Cho SB. Hepatic parenchymal heterogeneity on contrast-enhanced CT scans following oxaliplatin-based chemotherapy: natural history and association with clinical evidence of sinusoidal obstruction syndrome. *Radiology* 2015; 276: 766–74. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141749>
- Pollano S, Pathak P, Hoff PM, et al. The use of 5-fluorouracil and oxaliplatin (FOLFOX) for colorectal cancer is associated with the development of splenomegaly and thrombocytopenia. Presented at: The American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, May 30-June 3, 2008; Chicago, Illinois. Abstract 4102.
- Cha DI, Song KD, Ha SY, Hong YJ, Hwang JA, Ko SE. Long-term follow-up of oxaliplatin-induced liver damage in patients with colorectal cancer. *Br J Radiol*. 2021 Jun 16;94(1123):20210352. doi: <https://doi.org/10.1259/bjr.20210352>. Epub ahead of print. PMID: 34133224; PMCID: PMC82