

Intrahepatalna portalna hipertenzija uzrokovana oksaliplatinom u liječenju karcinoma želuca – prikaz bolesnika i pregled literature

Oxaliplatin induced intrahepatic portal hypertension in a patient with gastric cancer – case report and literature review

Ivo Dilber, Mirisa Tokić, Natalija Ljubičić Škorić, Oliver Jurić, Željko Čulina, Ivica Grgurević*

Sažetak

Karcinom želuca zauzima četvrto mjesto među najčešće dijagnosticiranim karcinomima, a godišnje se dijagnosticira preko milijun novih slučajeva diljem svijeta.¹ U vrijeme postavljanja dijagnoze većina oboljelih je uznapredovalog stadija bolesti obzirom na nespecifične simptome ranijeg stadija bolesti i nepostojanja ranog probira, osim u državama Istočne Azije.^{2,3,4} Adjuvantno liječenje adenokarcinoma želuca uključuje kemoterapiju ili kemoradioterapiju u bolesnika stadija bolesti IB-III, ovisno o prethodno provedenom kirurškom zahvatu. Adjuvantna kemoterapija bazira se na kombiniranom liječenju preparatima soli platine i fluoropirimidina. Zbog boljeg podnošenja, uz podjednak učinak, u svakodnevnoj kliničkoj praksi prednost ima primjena oksaliplatina u odnosu na cisplatin. Najčešće nuspojave liječenja oksaliplatinom su hematološke (neutropenija, trombocitopenija, anemija), alergijske i infuzijske reakcije, periferna senzorna neuropatija, laringofaringealna disestezijska. Rjeđa, no po život ugrožavajuća nuspojava oksalipatina je sindrom sinusoidne opstrukcije jetre, tj. SOS (eng. *Sinusoidal Obstruction Syndrome*) ili PSVD (eng. *Porto-Sinusoidal Vascular Disease*), ovisno o tome radi li se o presinusoidalnom (PSVD) ili postsinusoidalnom (SOS) obliku oštećenja vaskularnog endotela. U ovom radu prikazan je slučaj bolesnika koji je razvio portalnu hipertenziju praćenu obilnim ascitesom kao nuspojavu liječenja oksaliplatinom u sklopu adjuvantne kemoterapije adenokarcinoma želuca. Učinjenom neinvazivnom i invazivnom dijagnostičkom obradom potvrđeno je da se radi o intrahepatalnom uzroku portalne hipertenzije. Obzirom na široku primjenu oksaliplatina u liječenju karcinoma probavnog sustava, ovo je jedna od mogućih nuspojava koju bi trebalo imati na umu kod bolesnika s trombocitopenijom i razvojem splenomegalije za vrijeme liječenja ili najčešće 6-12 mjeseca nakon završetka liječenja oksaliplatinom.

Ključne riječi: karcinom želuca; oksaliplatin; portalna hipertenzija

Summary

Gastric cancer ranks fourth among the most frequently diagnosed cancers, with over a million new cases diagnosed worldwide each year.¹ At the time of diagnosis, most patients are in an advanced stage of the disease due to non-specific symptoms in the early stages and the lack of early screening, except in East Asian countries.^{2,3,4} Adjuvant treatment for gastric adenocarcinoma involves chemotherapy or chemoradiotherapy for patients in stages IB-III, depending on the previous surgical procedure. Adjuvant chemotherapy is based on combination therapy using platinum salts and fluoropyrimidines, with oxaliplatin being preferred over cisplatin due to better tolerance and similar effectiveness in clinical practice. Common

* Opća bolnica Zadar, Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu (Ivo Dilber, dr.med., Mirisa Tokić, dr.med.); Opća bolnica Zadar, Služba za interne bolesti, Odjel za gastroenterologiju (Natalija Ljubičić Škorić, dr.med.); Opća bolnica Zadar, Služba za kirurgiju (Oliver Jurić, dr.med.); Opća bolnica Zadar, Služba za interne bolesti, Odjel za pulmologiju (Željko Čulina, dr.med.); Klinička bolnica Dubrava, Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu (Prof.dr.sc. Ivica Grgurević, dr.med.)

Adresa za dopisivanje/ Correspondence address: prim. Ivo Dilber, dr.med., Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23000 Zadar E-mail: ivodilber81@gmail.com

Primljeno/Received 2024-01-12; Ispravljeno/Revised 2024-02-09; Prihvaćeno/Accepted 2024-03-03

side effects of oxaliplatin treatment include hematological issues, allergies, infusion reactions, peripheral sensory neuropathy, and laryngopharyngeal dysesthesia. A rare but life-threatening side effect is the development of sinusoidal obstruction syndrome/porto-sinusoidal vascular disease of the liver. The text presents a case of a patient who developed portal hypertension with significant ascites as a side effect of oxaliplatin treatment for gastric adenocarcinoma. Non-invasive and invasive diagnostic tests confirmed that the cause of portal hypertension was intrahepatic. Given the widespread use of oxaliplatin in gastrointestinal cancer treatment, this is a possible side effect to consider, especially in patients with thrombocytopenia and the development of splenomegaly during or, most commonly, 6-12 months after oxaliplatin treatment.

Keywords: gastric cancer, oxaliplatin, portal hypertension

Med Jad 2024;54(2):129-134

Uvod

Kod bolesnika stadija bolesti IB, II i III karcinoma želuca, prema klasifikaciji Američkog zajedničkog odbora za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer* – AJCC) kod kojih je proveden kirurški zahvat, preporučuje se liječenje adjuvantnom kemoterapijom ili kemoradioterapijom.¹ U onih bolesnika kod kojih je napravljena radikalna gastrektomija uz D1 disekciju limfnih čvorova (disekcija perigastričnih limfnih čvorova) ili D0 disekciju (bez disekcije limfnih čvorova) preporučuje se adjuvantna kemoradioterapija, dok u onih kod kojih je napravljena radikalna gastrektomija, uz D2 disekciju (disekcija perigastričnih i celijačnih limfnih čvorova) preporučuje se adjuvantna kemoterapija. Prema važećim smjernicama vodećih onkoloških udruženja (European Society for Medical Oncology ESMO, National Comprehensive Cancer Network NCCN), preporučeni protokoli kemoterapije su kombinacija kapecitabina i oksaliplatin/cisplatin ili kombinacija fluorouracila i oksaliplatin/cisplatin.^{1,5} Oksaliplatin je citostatik koji spada u skupinu antitumorskih lijekova koji sadrže platinu, a strukturom se razlikuje od cisplatin i karboplatin. Svoj učinak na tumorske stanice postiže inhibicijom sinteze DNK u stanicama, stvarajući kovalentne veze kojima sprječava replikaciju i transkripciju DNK. Često prijavljene nuspojave oksaliplatin iz svakodnevnih kliničke prakse su alergijske i infuzijske reakcije, periferna senzorna neuropatija, laringofaringealna disestezijska karakterizirana osjećajem otežanog disanja i gutanja, promjene mirisa i okusa, suhoća usta i sluznica, te hematološke nuspojave (neutropenija, trombocitopenija, anemija). Mnoge od tih nuspojava javljaju se akutno ili nakon više dana, odnosno tjedana i uglavnom su reverzibilne. Među vrlo rijetkim nuspojavama u svakodnevnoj kliničkoj praksi navodimo sindrom sinusoidne opstrukcije jetre, tj. SOS (eng. *Sinusoidal Obstruction Syndrome*) i PSVD (eng. *Porto-Sinusoidal Vascular Disease*) koji uključuju peliozu jetre, nodularnu hiperplaziju i presinusoidalnu fibrozu.

Prikaz bolesnika

Kod bolesnika u dobi od 73 godine započeta je gastroenterološka obrada zbog gubitka na težini i nelagode u žličici. Učinjena je ezofago-gastroduodenoskopija (EGDS) kojom se prikaže ulkus s edematoznim rubovima na prednjoj stijenci antruma. Patohistološki nalaz biopata odgovarao je adenokarcinomu želuca. Na kompjutoriziranoj tomografiji (MSCT) toraksa, abdomena i zdjelice nije se vidjelo udaljenih presadnica. Tumorski markeri CEA i Ca19-9 bili su u granicama referentnih vrijednosti. Nakon prezentacije na multidisciplinarnom timu učinjena je subtotalna gastrektomija, uz D2 disekciju limfnih čvorova. Postoperativni tijek komplicirao se intraabdominalnim apscesom, zbog čega je bolesnik liječen dvojnog antibiotikom terapijom, a potom i perkutanom drenažom apscesa. Nakon produljenog oporavka započeto je liječenje adjuvantnom kemoterapijom po CAPEOX (oksaliplatin + kapecitabin) protokolu. Liječenje je provedeno po planu kroz šest mjeseci. Tri mjeseca nakon završetka adjuvantnog liječenja bolesnik dolazi na prvi kontrolni pregled onkologu. Klinički se ističe jasan gubitak mišićne mase, uz izraženu distenziju trbuha. MSCT toraksa, abdomena i zdjelice prikaže opsežan ascites, uz više hipodenznih lezija slezene otvorene etiologije. Vrijednosti tumorskih markera bile su u referentnim vrijednostima (CEA 4 ng/mL, Ca19-9 < 2 U/mL), krvna slika bila je bez odstupanja, uključujući i vrijednosti jetrenih enzima: aspartat aminotransferaza 32 (8-38U/L), a alanin aminotransferaza 36 (10-48U/L). Zbog kliničke sumnje na progresiju bolesti, u dva navrata je učinjena citološka analiza ascitesa kojom se ne dokaže prisustvo malignih stanica. Ukupni proteini u serumu iznosili su 63 (66-80g/L), albumini 36,7 (39,6 – 48,4g/L), C-reaktivni protein 5,5 (<5,0 mg/L). Bolesnik je upućen na daljnju gastroenterološku obradu. Ultrazvuk (UZV) abdomena učinjen u Kliničkoj bolnici Dubrava pokazao je jetru uredne veličine, iregularnih kontura, grublje morfologije, bez žarišnih promjena, krvožilni sustav uredne

morfologije i protočnosti, uvećanu slezenu (15×6 cm), s nekoliko hipoehogenih fokalnih promjena veličine do 2 cm, uz vrijednosti mjerenja tvrdoće jetrenog parenhima (engl. Liver Stiffness Measurement) u rasponu 8-9 kPa, te vrijednosti mjerenja tvrdoće parenhima slezene (engl. Spleen Stiffness Measurement) od 48-52 kPa prema fibroscanu. Uz navedeno prikazalo se dosta ascitesa čija biokemijska analiza ukazuje na vrijednost serum ascites albuminskog gradijenta (engl. Serum Ascites Albumin Gradient) >11 g/L, što govori u prilog portohipertenzivne etiologije bez malignih stanica, Interquartile Range (engl.) 2,8. Obzirom na navedeno, te diskrepancu ultrazvučnog nalaza u odnosu na opis MSCT-a, postavila se sumnja na PSVD nakon kemoterapije oksaliplatinom. Kontrastnim ultrazvukom slezene prikažu se dvije lezije koje bi odgovarale hemangiomima. Učinjeno je mjerenje gradijenata tlakova jetrenih vena (HVPG): Free Hepatic Venous Pressure (engl.) 21-22-22 mmHg, Wedged Hepatic Venous Pressure (engl.) 33-35-34 mmHg, Ostium 21 mmHg, tlak u donjoj šupljoj veni 21 mmHg, tlak u desnoj srčanoj pretkljetki 13 mmHg, uz zaključak da se radi o klinički značajnoj portalnoj hipertenziji. Odmah potom učinjena je i transjugularna biopsija jetre – patohistološki nalaz upućuje na prisutnu fokalnu sinusoidalnu dilataciju kao mogući znak PSVD-a. Nije se našlo znakova nodularne hiperplazije, septalne fibroze, niti ciroze. Nakon učinjene obrade utvrdilo se da se radi o intrahepatalnom uzroku portalne hipertenzije koji je nastao posljedično učinku kemoterapije na vaskularni endotel u jetri. U terapiju je kod ovog bolesnika uključen karvedilol 2×3,125 mg, te spironolakton 100 mg na drugi dan, uz preporuku restrikcije unosa soli. Na kontrolnom pregledu na UZV-u abdomena i MSCT-u abdomena i zdjelice prati se gotovo potpuna regresija ascitesa, bez znakova recidiva ili udaljenih presadnica, zbog čega se planira daljnje kliničko praćenje po onkologu i gastroenterologu.

Rasprava

Karcinom želuca zauzima četvrto mjesto među najčešće dijagnosticiranim karcinomima, a godišnje se dijagnosticira preko milijun novih slučajeva diljem svijeta.¹ U vrijeme postavljanja dijagnoze većina oboljelih je uznapredovalog stadija bolesti, obzirom na nespecifične simptome ranijeg stadija bolesti i nepostojanja ranog probira, osim u državama Istočne Azije.^{2,3,4} Portalna hipertenzija se razvija kada postoji povećan otpor protoku krvi u portalnoj cirkulaciji i pogoršava se prisustvom kolaterala.⁶ Najčešća je intrahepatalna kod ciroze, bez obzira na etiologiju, ali također može biti prehepatalna kod tromboze vene

porte ili posthepatalna kao kod Budd-Chiarijeva sindroma.⁷ U 90% slučajeva uzrok je ciroza jetre, dok se ostali uzroci javljaju u svega 10% slučajeva, uključujući i idiopatsku portalnu hipertenziju.⁸ Dva su uzroka povećanog otpora: strukturne i dinamičke promjene.⁶ Strukturne promjene se javljaju kada postoji poremećaj u mikrocirkulaciji jetre kao posljedica fibroze, nodularnih promjena, angiogeneze i vaskularne okluzije.⁹ Dinamičke promjene se javljaju kod kontrakcije aktivnih stelatnih stanica jetre i miofibroblasta koji okružuju jetrene sinusoidne koje se nalaze u fibroznim septama i glatkoj muskulaturi jetrenih krvnih žila. Dinamičke promjene su uglavnom posljedica povećane proizvodnje vazokonstriktora (endotelin, angiotenzin-II, norepinefrin, tromboksan A2) i snižene razine vazodilatatora (dušikov oksid). Idiopatska necirotična portalna hipertenzija (INCPH eng. *Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension*) karakterizirana je prisutnošću portalne hipertenzije uz odsutnost ciroze/fibroze jetre ili drugih čimbenika koji mogu uzrokovati portalnu hipertenziju.¹⁰ Za razliku od INCPH, PSVD uključuje i bolesnike bez portalne hipertenzije. SOS, ranije poznat pod nazivom venookluzivna bolest (VOD) karakteriziran je oštećenjem endotela sinusoidalnih stanica nakon ekspozicije vanjskim toksinima, što rezultira parcijalnom ili kompletnom okluzijom malih intrahepatalnih vena.¹⁰ SOS/PSVD se može javiti u sklopu hematoloških bolesti, infekcija, kao nuspojava imunosupresivne terapije, nakon kemoterapije koja sadrži oksaliplatin, te u bolesnika koji uzimaju biljne lijekove koji sadrže pirolizidin alkaloid.^{10,11} Kod primjene oksaliplatina dolazi do smanjene razine glutationa uz aktivaciju metaloproteinaza (MMP-2 i MMP-9), što dovodi do oslobađanja slobodnih radikala i posljedično sinusoidalnog oštećenja, sprječavanja regeneracije stanica, uz pogoršanje portalnog tlaka i razvoja portalne hipertenzije.¹¹ Klinička prezentacija SOS/PSVD uključuje žuticu, bol u desnom gornjem abdomenu, hepatosplenomegaliju, ascites i edeme. Dijagnosticira se na osnovu kliničke, slikovne i histopatološke konstelacije. U neinvazivne metode spadaju vrijednosti laboratorijskih nalaza (anemija, neutropenija i trombocitopenija), elastografija jetre, slikovne metode poput MSCT-a i MR-a. U invazivne metode spadaju EGDS (prikaz varikoziteta jednjaka), mjerenje portalnog tlaka i biopsija jetre. Za potvrdu dijagnoze PSVD potrebna je biopsija jetre kojom se isključi ciroza, uz kliničke znakove portalne hipertenzije poput variksa, krvarenja ili portosistemskih kolaterala viđenih na slikovnim pretragama. U slučaju izostanka znakova portalne hipertenzije za potvrdu dijagnoze potrebna je

prisutnost specifičnih histopatoloških lezija, kao što su inkompletna septalna fibroza, inkompletna septalna ciroza, odnosno nodularna hiperplazija.¹⁰ Patohistološki SOS karakteriziran je opstrukcijom sinusoida, uz nekrozu stanica i krvarenje.¹⁰ Laboratorijski nalazi jetrenih transaminaza uglavnom su uredni. Čimbenici rizika su prethodno zračenje u području trbuha, ponavljajuća primjena kemoterapije, uznapredovala maligna bolest, jetrene metastaze, ženski spol, te prethodna bolest jetre.¹² Dugo vremena se smatralo da SOS/PSVD uglavnom nastaje uslijed liječenja kolorektalnog karcinoma s presadnicama u jetri.^{13,14,15} Prvi slučaj teškog oštećenja jetre opisan je još 2004. godine, te se od tada ovaj entitet uzima u obzir prilikom dijagnosticiranja navedenih nuspojava liječenja oksaliplatinom.¹⁶ Rubbia-Brandt i suradnici u svojoj studiji navode da je 51% bolesnika koji su liječeni neoadjuvantnom kemoterapijom baziranoj na oksaliplatinu, nakon metastazektomije jetre, imalo sinusoidalno oštećenje jetre, dok je čak 48% bolesnika imalo razvijenu i fibrozu jetrenog parenhima. U kontrolnoj skupini, bolesnici kod kojih je učinjena metastazektomija jetre bez prethodne primjene kemoterapije, nisu imali navedeno oštećenje jetre.¹⁶ Gangi i suradnici su u svom radu analizirali podatke iz devet istraživanja kod bolesnika koji su razvili neki oblik jetrenog oštećenja nakon primjene oksaliplatina. U analizu je sveukupno bilo uključeno 520 bolesnika. Najmanji zabilježen postotak SOS-a iznosio je 5,4% u radu Vautheya i suradnika, dok je najveći postotak (54%) zabilježen u radu Rubbia-Brandta i suradnika. U 3 od 9 radova zabilježen je i povišen morbiditet bolesnika, ali bez povećanog mortaliteta.¹⁷ Dong Ik Cha i suradnici u svom su radu analizirali 356 bolesnika s kolorektalnim karcinomom koji su liječeni adjuvantnom kemoterapijom na bazi oksaliplatine.¹⁸ Kod 90,2% (321/356) bolesnika MSCT-om je zabilježena heterogenost jetrenog parenhima, dok je kod 62,4% (225/356) njih zabilježeno povećanje slezene. U 23,9% (85/356) bolesnika primijećen je neki od znakova portalne hipertenzije. Nakon prekida liječenja kemoterapijom, samo kod 1,4% (5/256) bolesnika primijećeni su znakovi kronične portalne hipertenzije. Prema radu navedenih autora, prevalencija sinusoidalne ozljede jetre izazvane kemoterapijom veća je u bolesnika liječenih oksaliplatinom, nego drugim kemoterapeutima. Visoku razinu jetrenog oštećenja u svom radu objašnjavaju činjenicom da je ista procjenjivana na osnovu MSCT-a, dok je u drugim studijama jetreno oštećenje temeljeno na histopatološkim promjenama uslijed liječenja oksaliplatinom. Opisom više slučajeva jetrenog oštećenja kasnije se shvatilo da za razvoj ovog kliničkog entiteta nije uvjet

predisponirajuća jetrena bolest, a opisan je i slučaj bolesnice s karcinomom želuca koja je liječena oksaliplatinom u sklopu adjuvantnog liječenja.¹⁹ Trenutačno nije utvrđeno specifično liječenje SOS/PSVD-a. Za liječenje komplikacija portalne hipertenzije vrijede preporuke kao i kod bolesnika s cirozom jetre, no važno je naglasiti da je prognoza bolesnika sa SOS/PSVD bolja u odnosu na bolesnike s cirozom, pogotovo u slučaju krvarenja iz variksa, obzirom na očuvanu funkciju jetre. Ova nuspojava može se razviti za vrijeme liječenja, ali i mjesecima nakon završetka liječenja. Nadležni liječnik treba obratiti pažnju na bilo kakve promjene broja trombocita i razvoja splenomegalije nakon početka primjene oksaliplatina, osobito unutar početnog razdoblja od 6 do 12 mjeseci nakon liječenja.

U ovom radu prikazan je slučaj bolesnika koji je razvio portalnu hipertenziju kao nuspojavu liječenja oksaliplatinom u sklopu adjuvantnog liječenja adenokarcinoma želuca, bez prethodne predisponirajuće bolesti jetre. Nakon završenog liječenja u kliničkom praćenju verificirana je splenomegalija uz obilan ascites. Nakon isključivanja progresije osnovne bolesti postavljena je sumnja na oštećenje jetre u sklopu liječenja oksaliplatinom. Učinjenom neinvazivnom i invazivnom dijagnostičkom obradom potvrđeno je da se radi o intrahepatalnom uzroku portalne hipertenzije uz otvoreno pitanje radi li se o presinusoidalnom obliku (PSVD) ili postsinusoidalnom obliku (SOS) oštećenja vaskularnog endotela. Prema elastografskim kriterijima izgledniji je PSVD, ali postoji diskrepanca u odnosu na HVPG mjerenja koja bi sugerirala već klinički značajnu portalnu hipertenziju sinusoidalnog tipa.²⁰ Patohistološki nalaz biopsije jetre nije u potpunosti razriješio, odnosno precizirao mjesto oštećenja jetre, no kod našeg bolesnika prognostički je histologija povoljna, te se bolest klinički manifestira tek akumulacijom ascitesa. Bolesniku je u terapiju uključen neselektivni beta blokator i spironolakton uz preporuku restrikcije unosa soli, na što se ascites gotovo potpuno povukao. Dobar klinički odgovor kod našeg bolesnika na preporučenu terapiju u skladu je s rezultatima istraživanja Dong Ik Cha i suradnika.

Obzirom na široku primjenu oksaliplatine u liječenju karcinoma probavnog sustava, važno je u svakodnevnoj kliničkoj praksi posumnjati na SOS/PSVD kao moguću nuspojavu u slučaju razvoja kliničkih simptoma i znakova portalne hipertenzije. Trombocitopenija kao nuspojava liječenja oksaliplatinom je česta i uglavnom se smatra posljedicom supresije koštane srži, te je najčešće reverzibilna. U slučaju izostanka oporavka broja trombocita nakon odgode ili završetka liječenja,

potrebno je posumnjati na sinusoidalno oštećenje jetre. Također naglašavamo važnost kliničke sumnje na SOS/PSVD kod asimptomatskih bolesnika kod kojih se radiološkim metodama otkrije splenomegalija ili heterogene hipoatenuacijske lezije jetre, obzirom na to da se navedene promjene na jetri povremeno opisuju kao presadnice ili progresija osnovne bolesti. Kod bolesnika s dijagnozom SOS/PSVD-a povišen je rizik od komplikacija portalne hipertenzije, kao i mortalitet. Unatoč gore navedenim istraživanjima, te niskog postotka opisane nuspojave u sažetku opisa svojstava lijeka (manje od 1 na 10000 osoba), klinički značaj SOS/PSVD ostaje kontroverzan. Obzirom na koristi oksaliplatinu u adjuvantnom i perioperacijskom liječenju gastrointestinalnih tumora, smatramo da to kod većine bolesnika ne bi trebalo utjecati na odluku o liječenju. Trenutne dobrobiti kemoterapije bazirane na oksaliplatinu za liječenje metastatske bolesti nadmašuju rizike sinusoidalnog oštećenja jetre, dok bi se u adjuvantnom liječenju mogle uzimati u obzir i potencijalne dugoročne posljedice na zdravlje bolesnika.

Literatura

1. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:1005-1020.
2. Choi KS, Jun JK, Suh M. et al. Effect of endoscopy screening on stage at gastric cancer diagnosis: results of the National Cancer Screening Programme in Korea. *Br J Cancer* 2015;112:608-12.
3. Fan X, Qin X, Zhang Y. et al. Screening for gastric cancer in China: Advances, challenges and visions. *Chin J Cancer Res* 2021;33:168-180.
4. Mabe K, Inoue K, Kamada T, Kato K, Kato M, Haruma K. Endoscopic screening for gastric cancer in Japan: Current status and future perspectives. *Dig Endosc* 2022;34:412-419.
5. NCCN Guidelines Version 2.2023 Gastric Cancer. [Pristupljeno 2023.09.25.]. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
6. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis, *J Hepatol* 2012;57:458-61.
7. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:141-55.
8. Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HLA. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011;54:1071-81.
9. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:281-290.
10. Kmeid M, Liu X, Ballentine S, Lee H. Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension and Porto-Sinusoidal Vascular Disease: Review of Current Data. *Gastroenterology Res* 2021;14:49-65.
11. Puente A, Fortea JI, Del Pozo C. et al. Porto-Sinusoidal Vascular Disease Associated to Oxaliplatin: An Entity to Think about It. *Cells* 2019;8:1506.
12. Zhu C, Ren X, Liu D, Zhang C. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Toxicology* 2021;460:152882.
13. Cleary JM, Tanabe KT, Lauwers GY, Zhu AX. Hepatic toxicities associated with the use of preoperative systemic therapy in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma to the liver. *Oncologist* 2009;14:1095-105.
14. Vreuls CP, Van Den Broek MA, Winstanley A. et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (SOS) reduces the effect of oxaliplatin in colorectal liver metastases. *Histopathology* 2012;61:314-8.
15. Liu F, Cao X, Ye J, Pan X, Kan X, Song Y. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in a patient with gastric cancer: A case report. *Mol Clin Oncol* 2018; 8: 453–456.
16. 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 15:460-6.
17. Gangi A, Lu SC. Chemotherapy-associated liver injury in colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2020;13:1756284820924194.
18. Cha DI, Song KD, Ha SY, Hong JY, Hwang JA, Ko SE. Long-term follow-up of oxaliplatin-induced liver damage in patients with colorectal cancer. *Br J Radiol* 2021 ;94:20210352.
19. Choi JH, Won YW, Kim HS, Oh YH, Lim S, Kim HJ. Oxaliplatin-induced sinusoidal obstruction syndrome mimicking metastatic colon cancer in the liver. *Oncol Lett* 2016;11:2861-2864.
20. Gressens SB, Cazals-Hatem D, Lloyd V. et al. Hepatic venous pressure gradient in sinusoidal obstruction syndrome: diagnostic value and link with histological lesions. *JHEP Rep* 2022;4:100558.

