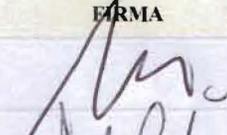
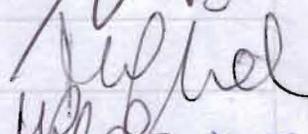
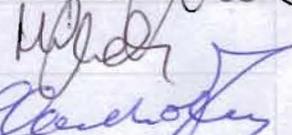
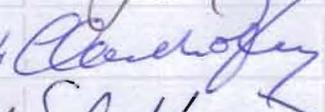
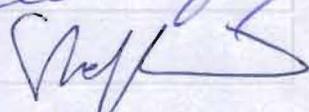


<b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b>  Dipartimento Materno Infantile  U.O. Ostetricia Gin. e 1 e 2	<b>PROTOCOLLO OPERATIVO</b>  <b>TROMBOPROFILASSI FARMACOLOGICA IN CHIRURGIA GINECOLOGICA PER PATOLOGIA BENIGNA E PER PATOLOGIA MALIGNA</b>	<b>P.O. 11</b>  Rev. 00  Pag. 1 di 7
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------

**P.O. 11**  
**TROMBOPROFILASSI FARMACOLOGICA IN CHIRURGIA  
GINECOLOGICA PER PATOLOGIA BENIGNA E PER  
PATOLOGIA MALIGNA**

FASI	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDATTO	<i>Prof. A. Gadducci</i>	Direttore U.O. Ostetricia e Gin. ad indirizzo oncol. U.	10/1/2014	
	<i>Dott.ssa M. G. Salerno</i>	Direttore U.O. Ostetricia e Ginecologia. 2 O.	10/1/14	
	<i>Dott.ssa A. Perutelli</i>	Dirigente medico U.O. Ostetricia e Ginec. 2 O.	10/1/14	
APPROVATO	<i>Dott. C. Favre</i>	Direttore Dipartimento Materno Infantile	10/1/2014	
EMESSO	<i>Dott. S. Giuliani</i>	Direttore S.D. Qualità e Accreditamento	11/01/2014	

<b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b>  Dipartimento Materno Infantile  U.O. Ostetricia Gin. e 1 e 2	<b>PROTOCOLLO OPERATIVO</b>  <b>TROMBOPROFILASSI FARMACOLOGICA IN CHIRURGIA GINECOLOGICA PER PATOLOGIA BENIGNA E PER PATOLOGIA MALIGNA</b>	<b>P.O. 11</b>  Rev. 00  Pag. 2 di 7
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------

**Il presente protocollo è stato elaborato a cura di:**

- *Dott.ssa Maria Giovanna Salerno*, direttore U.O. Ostetricia e Ginecologia. 2 O.
- *Prof. Angiolo Gadducci*, direttore U.O. Ostetricia e Ginecologia ad indirizzo oncologico U.
- *Dott.ssa Alessandra Perutelli*, dirigente medico U.O. Ostetricia e Ginecologia 2 O.

**revisionato a cura di:**

- *Dott. Claudio Favre*, direttore Dipartimento Materno-Infantile

**La Sez. Dip. Qualità e Accreditamento, in ottemperanza alla P.A. 01: “Gestione documentazione qualità”, ha provveduto ad effettuare:**

- la verifica di conformità (requisiti attesi, codifica, congruità con la documentazione aziendale esistente);
- la convalida e l’emissione (responsabilità, approvazione, definizione lista di distribuzione);
- la distribuzione e la conservazione.

<b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b>  <b>Dipartimento Materno Infantile</b>  <b>U.O. Ostetricia Gin. e 1 e 2</b>	<b>PROTOCOLLO OPERATIVO</b>  <b>TROMBOPROFILASSI FARMACOLOGICA IN CHIRURGIA GINECOLOGICA PER PATOLOGIA BENIGNA E PER PATOLOGIA MALIGNA</b>	<b>P.O. 11</b>  Rev. 00  Pag. 3 di 7
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------

## *INDICE*

1.	<b>PREMESSA</b>	pag.	4
2.	<b>SCOPO E OBIETTIVI</b>	pag.	4
3.	<b>CAMPO DI APPLICAZIONE</b>	pag.	4
4.	<b>RESPONSABILITÀ</b>	pag.	5
5.	<b>ABBREVIAZIONI UTILIZZATE</b>	pag.	5
6.	<b>MODALITÀ OPERATIVE</b>	pag.	5
	6.1	<i>Criteria per la scelta della profilassi tromboembolica</i>	pag. 5
	6.2	<i>Indicatore applicazione protocollo</i>	pag. 7
7.	<b>MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ</b>	pag.	7
8.	<b>RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI</b>	pag.	7

<p><b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b></p> <p><b>Dipartimento Materno Infantile</b></p> <p><b>U.O. Ostetricia Gin. e 1 e 2</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>PROTOCOLLO OPERATIVO</b></p> <p style="text-align: center;"><b>TROMBOPROFILASSI FARMACOLOGICA IN CHIRURGIA GINECOLOGICA PER PATOLOGIA BENIGNA E PER PATOLOGIA MALIGNA</b></p>	<p><b>P.O. 11</b></p> <p>Rev. 00</p> <p>Pag. 4 di 7</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

## 1. PREMESSA

La chirurgia si associa a un rischio di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP), che dipende dall'entità e dal tipo di traumatismo chirurgico, dalla durata dell'anestesia, dall'immobilità post-operatoria, dall'età del soggetto e dalla presenza di eventuali comorbidità (quali obesità, presenza varici venose, pregressi eventi tromboembolici, deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi/eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, infezioni gravi, pregresso infarto miocardico o ictus, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, sindrome nefrosica, insufficienza respiratoria, patologia oncologica). Altri fattori che aumentano il rischio sono il fumo, assunzione di estrogeni o di estrogeni progestinici e l'eventuale presenza di cateteri venosi centrali.

Gli eventi trombotici sono più frequenti nei pazienti oncologici. Il cancro rappresenta una condizione trombofilica acquisita, e circa il 50% di tutti i pazienti neoplastici presentano qualche anomalia dei parametri emostatici. La patogenesi della trombosi è correlata sia all'attività pro-coagulante diretta di sostanze rilasciate dalle cellule tumorali, quali il Tissue Factor (TF) ed il Cancer Procoagulant (CP), sia all'interazione tra cellule tumorali, monociti/macrofagi, piastrine e cellule endoteliali. Il TF è una fosfolipoproteina lipofila transmembrana espressa costitutivamente da diverse neoplasie umane. Inoltre recettori di adesione presenti sulle cellule tumorali possono legarsi ai monociti/macrofagi che una volta attivati generano TF. Questo fattore attiva la via estrinseca della coagulazione, legando ed attivando il fattore VII (FVII) ed inducendo successivamente la catalisi del fattore X (FX) a FXa e della protrombina in trombina. Il CP è una cistein-proteasi vitamina K-dipendente espressa in molte neoplasie umane che attiva direttamente il fattore X ed induce una attivazione piastrinica dose-dipendente. Le cellule tumorali possono rilasciare citochine infiammatorie, quali il Tumor Necrosis Factor (TNF) e l'interleuchina-1 (IL-1), che determinano up-regulation di TF e down-regulation di trombomodulina nelle cellule endoteliali, convertendo così il normale endotelio "antitrombotico" in un endotelio "pro-trombotico". Le terapie mediche antineoplastiche, che possono essere somministrate prima della chirurgia con finalità neoadiuvante (ad esempio nel carcinoma cervicale localmente avanzato e nel carcinoma ovarico avanzato giudicato non citoreducibile in prima istanza), contribuiscono ulteriormente allo stato pro-trombotico. La chemioterapia può aumentare il rischio tromboembolico per il danno endoteliale indotto dal farmaco, per il rilascio di citochine infiammatorie, per l'aumentata espressione di TF nei monociti/macrofagi e nelle cellule endoteliali, e per la riduzione dei livelli di proteina C e di proteina S.

È stato calcolato che il rischio complessivo di TVP in chirurgia ginecologica senza profilassi antitrombotica oscilla tra il 7% e il 18% per le donne con patologia benigna e tra il 30% ed il 45% per quelle con patologia maligna, e che l'1-6% delle donne con TPV possono sviluppare una EP.

Secondo l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), tutte i pazienti neoplastici sottoposti a chirurgia maggiore (laparotomia o laparoscopia o toracosopia che duri più di 30 minuti), sono definiti ad alto rischio per lo sviluppo di tromboembolismo venoso. Fattori aggiuntivi di rischio sono rappresentati da una pregressa storia di tromboembolismo venoso, da un elevato Body Mass Index (BMI), e dalla persistenza di tumore residuo dopo chirurgia (come spesso capita negli interventi di citoreduzione primaria o secondaria per carcinoma ovarico avanzato).

La tromboprofilassi peri-operatoria comprende sia strumenti meccanici sia mezzi farmacologici. I primi contrastano la stasi venosa sia passivamente con calze a compressione graduata sia attivamente con *device* a compressione pneumatica intermittente dei polpacci, mentre la profilassi farmacologica può utilizzare l'eparina non frazionata (UFH), l'eparina a basso peso molecolare (LMWH) ed il fondaparinux (pentasaccaride sintetico).

La profilassi meccanica ha il vantaggio di non avere rischi di sanguinamento, ma è meno efficace della profilassi farmacologica. I metodi meccanici possono essere aggiunti agli agenti farmacologici, ma, a meno che non vi siano controindicazioni assolute alla trombo profilassi farmacologica, non devono essere utilizzati da soli. Sono controindicazioni all'utilizzo dei metodi meccanici la presenza di arteriopatie periferiche degli arti inferiori, di neuropatie periferiche e di gravi dermatiti.

È necessario in ogni caso incoraggiare la mobilitazione precoce dei pazienti anche attraverso esercizi per gli arti inferiori. Nei soggetti immobilizzati è necessario assicurare un'adeguata idratazione.

## 2. SCOPO E OBIETTIVI

Riduzione del rischio di TVP e di EP in donne sottoposte a chirurgia ginecologica benigna o maligna presso la U.O. di Ostetricia e Ginecologia ad indirizzo Oncologico I attraverso l'adozione di una procedura specifica.

## 3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura deve essere applicata dal personale medico ogniqualvolta una donna accede ad intervento chirurgico per patologia benigna o maligna presso la U.O. Ostetricia e Ginecologia ad indirizzo Oncologico I.

<b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b>  <b>Dipartimento Materno Infantile</b>  <b>U.O. Ostetricia Gin. e 1 e 2</b>	<b>PROTOCOLLO OPERATIVO</b>  <b>TROMBOPROFILASSI FARMACOLOGICA IN CHIRURGIA GINECOLOGICA PER PATOLOGIA BENIGNA E PER PATOLOGIA MALIGNA</b>	<b>P.O. 11</b>  Rev. 00  Pag. 5 di 7
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------

#### 4. RESPONSABILITÀ

Le responsabilità delle singole attività verranno indicate di volta in volta nelle varie fasi.

#### 5. ABBREVIAZIONI UTILIZZATE

<b>ASCO</b>	<b>American Society of Clinical Oncology</b>
<b>BMI</b>	<b>Body Mass Index</b>
<b>CP</b>	<b>Cancer Procoagulant</b>
<b>EP</b>	<b>Embolia polmonare</b>
<b>FVII</b>	<b>fattore VII</b>
<b>FX</b>	<b>Fattore X</b>
<b>IL-1</b>	<b>Interleuchina-I</b>
<b>LMWH aPTT</b>	<b>Low-molecular-weight heparin Tempo di tromboplastina parziale attivata</b>
<b>TF</b>	<b>Tissue Factor</b>
<b>TNF</b>	<b>Tumor Necrosis Factor</b>
<b>TVP</b>	<b>Trombosi venosa profonda</b>
<b>UFH</b>	<b>Unfractionated heparin</b>

#### 6. MODALITÀ OPERATIVE

##### 6.1 Criteri per la scelta della profilassi trombo embolica

##### **Responsabilità: medico ginecologo**

**UFH, LMWH e fondaparinux**, che esercitano effetto anticoagulante con un meccanismo d'azione simile basato essenzialmente sulla neutralizzazione del FXa, hanno una emivita rispettivamente di 1 ora, 3-7 ore, e 20 ore. Le dosi di UFH vengono modulate in base al tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), mentre LMWH e fondaparinux non necessitano di monitoraggio di laboratorio.

Le controindicazioni all'uso di una tromboprofilassi farmacologica sono classificate come assolute o relative, ma sulla loro definizione ci sono discordanze fra le diverse linee guida. Secondo il documento di indirizzo della Regione Toscana, sono controindicazioni assolute: sanguinamento in atto (cerebrale e/o gastrointestinale e/o genito-urinario); piastrinopenia <20.000/ $\mu$ L (per piastrinopenia fra 20.000 e 50.000/ $\mu$ L è indicata la valutazione individuale del rapporto rischio emorragico/rischio trombotico); puntura lombare, anestesia lombare o epidurale nelle 4 ore precedenti o prevista nelle 12 ore successive; coagulopatie congenite non trattate (emofilia e malattia di von Willebrand grave). Viceversa sono considerate controindicazioni relative: coagulopatie acquisite (insufficienza epatica nella quale un aumento INR >1,5 si può combinare con piastrinopenia); metastasi cerebrali o angiomi cerebrali a rischio sanguinamento; ictus emorragico/ischemico; emorragie gastriche e/o genito-urinarie o oculari nei 14 giorni precedenti; ipertensione arteriosa III grado (230/120 mmHg); endocardite infettiva acuta (a eccezione di quelle relative a protesi meccaniche).

La meta-analisi di studi randomizzati sulla trombo-profilassi in chirurgia oncologica ginecologica ha dimostrato che non vi è differenza in termini TVP o di EP tra UFH e LMWH. Tuttavia LMWH ha il vantaggio di poter essere somministrata con una sola dose giornaliera e di comportare un rischio minore di trombocitopenia eparina-indotta eparina. Non vi sono evidenze che il fondaparinux possa causare quest'ultima complicanza. Pertanto in pazienti con pregressa storia di trombocitopenia, il fondaparinux può rappresentare una valida alternativa per la profilassi antitrombotica.

Le **dosi giornaliere di LMWH** da utilizzare nella trombo profilassi peri-operatoria sono 2500-5000 UI per la dalteparina, 2000-4000 UI per la enoxaparina, 2850-5700 UI per la nadroparina, 2500-3500 U per la bemiparina, e 2.5 mg per il fondaparinux.

Le eparine e il fondaparinux sono eliminati soprattutto per via renale. Nelle pazienti con compromissione della funzione renale trattate con tali farmaci esiste, quindi, un pericolo di accumulo, con conseguente aumento del rischio emorragico. Questo può essere particolarmente rilevante nelle donne anziane e nelle donne diabetiche. L'uso di LMWH non è

<p><b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b></p> <p><b>Dipartimento Materno Infantile</b></p> <p><b>U.O. Ostetricia Gin. e 1 e 2</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>PROTOCOLLO OPERATIVO</b></p> <p style="text-align: center;"><b>TROMBOPROFILASSI FARMACOLOGICA IN CHIRURGIA GINECOLOGICA PER PATOLOGIA BENIGNA E PER PATOLOGIA MALIGNA</b></p>	<p style="text-align: right;"><b>P.O. 11</b></p> <p style="text-align: right;">Rev. 00</p> <p style="text-align: right;">Pag. 6 di 7</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

controindicato per clearance della creatinina <30 ml/min, ma è necessario un adattamento posologico su base individuale. E' necessario controllare la scheda tecnica della singola preparazione. L'uso di fondaparinux è controindicato per clearance della creatinina r <20 ml/min. Nelle pazienti con clearance fra 20 e 50 ml/min, la scheda tecnica di fondaparinux consiglia di utilizzare la dose di 1,5 mg/die.

**Basso rischio di complicanze tromboemboliche:** chirurgia vulvare o vaginale o mini-invasiva (laparoscopica/robotica) di durata inferiore a 30 minuti per patologia benigna, in soggetti che non presentano comorbidità, non fumano, non assumono terapia estrogenica o estrogeno-progestinica e sono di età inferiore a 60 anni-> non vi è indicazione a profilassi farmacologica di routine.

**Rischio intermedio di complicanze tromboemboliche:** pazienti sottoposte a chirurgia laparotomica ovvero a chirurgia vulvare o vaginale o mini-invasiva che duri più di 30 minuti, per patologia ginecologica benigna-> è indicata profilassi con LMWH, a meno che non siano le controindicazioni di cui sopra.

La **profilassi** prevede una mono-somministrazione giornaliera che può iniziare 12 ore prima o 12 ore dopo l'intervento chirurgico e che viene proseguita nel periodo postoperatorio per 7 giorni se non presenti comorbidità, se la paziente non fuma e non assume terapia estrogenica o estrogeno-progestinica. La terapia può essere protratta più a lungo (≥14 giorni) in presenza di comorbidità, fumo o assunzione di estrogeni o estrogeno-progestinici (rischio intermedio-alto).

Il documento di indirizzo della Regione Toscana riporta che, anche se le schede tecniche prevedono l'inizio del trattamento eparinico nell'immediato preoperatorio, la somministrazione di LMWH dovrebbe iniziare 8-12 ore dopo l'intervento. La dose preoperatoria non sarebbe raccomandata perché l'inizio dell'intervento verrebbe a coincidere con il picco plasmatico del farmaco. La decisione se procedere o meno alla somministrazione preoperatoria di LMWH deve essere presa sul singolo caso in base alla valutazione del rapporto rischio emorragico/rischio trombotico. La dose preoperatoria non deve in ogni caso essere somministrata nei casi in cui si prevede l'applicazione di un catetere peridurale per l'anestesia loco-regionale o per il controllo del dolore post-operatorio.

**Rischio alto di complicanze trombo-emboliche:** pazienti sottoposte a chirurgia laparotomica o vulvare o vaginale o mini-invasiva per patologia ginecologica maligna-> è indicata profilassi con LMWH, a meno che non siano le controindicazioni di cui sopra. La **profilassi** prevede una mono-somministrazione giornaliera che può iniziare 12 ore prima o 12 ore dopo l'intervento chirurgico e che viene proseguita nel periodo postoperatorio per 4 settimane. Infatti due studi clinici randomizzati su soggetti sottoposti a chirurgia addomino-pelvica per neoplasie di diversa origine, compresi anche tumori ginecologici, hanno dimostrato che la somministrazione di LMWH per 4 settimane era associata ad una incidenza significativamente minore di TPV quando confrontata con LMWH per una settimana. Il documento di indirizzo della Regione Toscana riporta che, anche se le schede tecniche prevedono l'inizio del trattamento eparinico nell'immediato preoperatorio, la somministrazione di LMWH dovrebbe iniziare 8-12 ore dopo l'intervento. La dose preoperatoria non sarebbe raccomandata perché l'inizio dell'intervento verrebbe a coincidere con il picco plasmatico del farmaco. La decisione se procedere o meno alla somministrazione preoperatoria di LMWH deve essere presa sul singolo caso in base alla valutazione del rapporto rischio emorragico/rischio trombotico. Bisogna tuttavia considerare che il rischio di TPV e di EP è molto più elevato nelle pazienti con patologia neoplastica rispetto a quelle con patologia di benigna. Le linee guida dell'ASCO riportano infatti che le pazienti che si sottopongono a chirurgia maggiore per patologia oncologica dovrebbero iniziare la tromboprofilassi prima della chirurgia. La dose preoperatoria non deve in ogni caso essere somministrata nei casi in cui si prevede l'applicazione di un catetere peridurale per l'anestesia loco-regionale o per il controllo del dolore post-operatorio.

In presenza di comorbidità (ed in particolare di obesità con BMI > 30, presenza di varici venose, e pregressi eventi trombo-embolici), può essere associata anche una profilassi meccanica (compressione graduata o compressione pneumatica intermittente) che meccanica deve essere mantenuta fino alla dimissione o almeno fino alla completa mobilizzazione della paziente.

In pazienti con pregressa storia di trombocitopenia, la LMWH deve essere sostituita dal fondaparinux. In tal caso questo farmaco deve essere somministrato 6-24 ore dopo l'intervento e poi una volta al giorno.

Se la paziente assumeva terapia anticoagulante orale (Warfarin) o terapia antiaggregante pre-operatoriamente, questi farmaci devono essere interrotti 5-7 giorni prima della chirurgia e sostituiti con LMWH.

Nell'esercizio del suo giudizio clinico, il medico può discostarsi dalle raccomandazioni riportate nella procedura; tuttavia, ogni decisione contraria o distante dalle raccomandazioni dovrebbe essere documentata e giustificata in cartella clinica.

<p><b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b></p> <p><b>Dipartimento Materno Infantile</b></p> <p><b>U.O. Ostetricia Gin. e 1 e 2</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>PROTOCOLLO OPERATIVO</b></p> <p style="text-align: center;"><b>TROMBOPROFILASSI FARMACOLOGICA IN CHIRURGIA GINECOLOGICA PER PATOLOGIA BENIGNA E PER PATOLOGIA MALIGNA</b></p>	<p><b>P.O. 11</b></p> <p>Rev. 00</p> <p>Pag. 7 di 7</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

### 6.2 Indicatore applicazione protocollo

**Responsabilità: direttore di U.O.**

**Tempi: almeno 1 volta l'anno in occasione del monitoraggio interno previsto dal requisito M36 DPGRT 10/R in materia di "Accreditamento Istituzionale":**

- ☞ numero di pazienti con patologia benigna sottoposte a chirurgia che ricevono tromboprolifassi con LMWH o fondaparinux secondo i criteri sopra riportati/ numero totale di pazienti con patologia benigna sottoposte a chirurgia (STANDARD: 100%),
- ☞ numero di pazienti con patologia maligna sottoposte a chirurgia che ricevono tromboprolifassi con LMWH o fondaparinux secondo i criteri sopra riportati/ numero totale di pazienti con patologia maligna sottoposte a chirurgia (STANDARD: 100%).

### **7. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ**

L'aggiornamento del presente protocollo è consequenziale al mutamento delle norme nazionali, regionali o etico-professionali o in occasione di mutamenti di indirizzo proposti da norme, regolamenti ed indicazioni tecniche degli organismi scientifici nazionali ed internazionali o in occasione di mutamenti delle strategie, delle politiche complessive e delle esigenze organizzative aziendali. Si precisa che, ad ogni modo, la revisione va effettuata almeno ogni 3 anni.

### **8. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI**

Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2007;105:813-9.

>Cohen AT. Prevention of postoperative venous thromboembolism. *BMJ.* 2009; 339:b44773

Polk HC Jr, Qadan M Prevention of venous thromboembolism after elective surgery is better influenced by judgement than by protocols. *Br J Surg.* 2010; 97:1315-7.

>Regione Toscana. Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati. Documento 20, Novembre 2011.

Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM et al. ; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2189-204.

>Lyman GH, Khorana AA, Falanga A. Thrombosis and cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013:337-45.