

# Aktuální doporučení pro prevenci a terapii venózní trombembolické nemoci u onkologicky nemocných

## Current Recommendations for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients

Halámková J.<sup>1,2</sup>, Penka M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Ústav lékařské etiky, LF MU, Brno

<sup>3</sup> Oddělení klinické hematologie, LF MU a FN Brno

### Souhrn

Během svého onkologického onemocnění prodělá venózní tromboembolickou nemoc (VTE) kolem 20 % pacientů. Aktivní nádorové onemocnění společně s onkologickou léčbou toto riziko dále výrazně zvyšuje, pravděpodobnost vzniku VTE stoupá v prvních 6 měsících od stanovení diagnózy. Nejčastěji VTE doprovází hematoonkologická onemocnění, nádory centrálního nervového systému, gastrointestinálního traktu, prsu, plic, ovarií a dělohy. Přítomnost vzdálených metastáz společně se zavedením centrálního venózního katetru toto riziko ještě zvyšuje. Onkologicky nemocný pacient má během antikoagulační terapie také 2–5× vyšší riziko rekurence VTE proti pacientovi bez malignity a současně 2–6× vyšší riziko závažného krvácení. Tromboembolická nemoc je také nezávislým prognostickým faktorem úmrtí pacientů s malignitou. Prevence a léčba VTE je tak součástí každodenní praxe onkologa, který by měl znát základní doporučení, týkající se jednotlivých léčebných postupů a klinických situací, které mohou u onkologicky nemocného nastat a měl by být schopen je adekvátně vyřešit. Je třeba myslet i na jistá specifika, která profylaxi, diagnostiku a léčbu žilního tromboembolismu v rámci onkologické péče provázejí. Mezinárodní iniciativa pro trombózu a nádorová onemocnění (ITAC-CME) vytvořila mobilní aplikaci, která se zakládá na mezinárodních pokynech pro prevenci a léčbu VTE. Jedná se o jednoduchý schématický algoritmus pro rozhodování, který pomáhá volit správné léčebné strategie a podporuje uvážlivé a odpovídající použití antikoagulancií v profylaxi a v léčbě VTE u pacientů s nádorovým onemocněním. Toto sdělení je souhrnem základních doporučení aplikovatelných v běžné klinické praxi.

### Klíčová slova

embolie a trombóza – zhoubný nádor – trombóza centrálního venózního katetru – doporučení

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This work was supported by Czech Ministry of Health – RVO (MMCI, 00209805).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



**MUDr. Jana Halámková, Ph.D.**

Klinika komplexní onkologické péče  
LF MU a Masarykův onkologický  
ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: jana.halamkova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 8. 2016

Přijato/Accepted: 26. 10. 2016

doi: 10.14735/amko2017100

## Summary

About 20% of patients suffer from venous thromboembolism (VTE) during oncology disease. Active cancer, along with cancer therapy, increases the risk of VTE, especially in the first 6 months after diagnosis. Most often VTE accompanies haematological malignancies and CNS tumours, and gastrointestinal, breast, lung, ovary and uterine cancer. The presence of distant metastases, together with the implantation of a central venous catheter, increases the risk even more. A cancer patient also has a 2–5× higher risk of recurrence of VTE during anticoagulant therapy than patients without a malignancy, as well as a 2–6× higher risk of serious bleeding. Thromboembolic disease is also an independent prognostic factor for death in patients with malignant tumours. Management of VTE is a part of everyday oncological practice, and oncologists should be aware of the basic recommendations regarding individual medical procedures and the clinical situations that may occur in cancer patients. They should also be able to adequately treat VTE when it occurs. It is necessary to consider some specificity during prophylaxis, diagnostics and treatment of venous thromboembolism in cancer care. The International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC-CME) has created a mobile application based on international guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism. It is a simple schematic algorithm for making decisions, and it helps in choosing the best therapeutic strategy and supports the judicious and appropriate use of anticoagulants for prophylaxis and treatment of VTE in cancer patients. This text contains a summary of the recommendations applicable in routine clinical practice.

## Key words

venous thromboembolism – cancer – central venous catheter thrombosis – guidelines

## Úvod

Během svého onkologického onemocnění prodělá venózní trombembolickou nemoc (venous thromboembolism – VTE) kolem 20 % pacientů. Aktivní nádorové onemocnění zvyšuje u těchto nemocných riziko vzniku VTE 4,1–6,9×, spo-

lečně s chemoterapií je pak toto riziko ještě vyšší (6,5–9,9×) [1]. Se stoupající incidencí nádorových onemocnění stoupá i výskyt venózního trombembolismu vznikajícího v souvislosti s nádorem. Prevence a léčba VTE je tak součástí každodenní praxe onkologa. Nejčastěji VTE

doprovází hematoonkologická onemocnění, zhoubné nádory centrálního nervového systému, gastrointestinálního traktu, prsu, plic, ovarií a dělohy. Přítomnost vzdálených metastáz společně se zavedením centrálního venózního katetru toto riziko ještě zvyšuje. Pravděpodobnost vzniku VTE se v průběhu onemocnění mění, nejvyšší je v prvních 6 měsících od stanovení diagnózy, následně stoupá s případným operačním zákrokem, systémovou léčbou či hospitalizací. Pokud se pacienta podaří uvést do kompletní remise, riziko VTE klesá a opět roste se vznikem vzdálených metastáz a následně v preterminálním a terminálním stadiu onemocnění. Onkologicky nemocný pacient má během antikoagulační terapie také 2–5× vyšší riziko recurence VTE proti pacientovi bez malignity a současně 2–6× vyšší riziko závažného krvácení [2,3]. Trombembolická nemoc je také nezávislým prognostickým faktorem úmrtí pacientů s malignitou (graf 1) [1]. Rizikové faktory pro vznik VTE v přítomnosti nádorového onemocnění jsou shrnuty v tab. 1.

**Tab. 1. Rizikové faktory pro vznik VTE [12–16].**

### Faktory na straně pacienta

- vyšší věk (zejména > 65 let)
- rasa (africká > asijská)
- obezita
- komorbidita
- předchozí anamnéza VTE
- dědičné protrombotické mutace
- těhotenství

### Faktory v souvislosti s nádorovým onemocněním

- primární lokalizace nádorového onemocnění (zejména pankreas, gastrointestinální trakt, mozek, plíce, gynekologické, renální, hematologické nádory)
- začátek 3–6 měsíců od stanovení diagnózy
- probíhající metastazující onemocnění

### Faktory v souvislosti s léčbou

- velký operační zákrok v nedávné době
- probíhající hospitalizace
- centrální žilní katetr
- aktivní chemoterapie
- aktivní hormonální léčba
- současná nebo recentní antiangiogenní léčba (thalidomid, lenalidomid, bevacizumab)
- současná léčba erytrocyty stimulujícími faktory

VTE – venózní trombembolická nemoc

## Farmakologická profylaxe venózního trombembolismu

### Doporučení pro farmakologickou profylaxi u onkologického pacienta – chirurgický výkon

Operační riziko vzniku VTE u pacienta s aktivním onkologickým onemocněním je 2× vyšší než u operace z jiné než onkologické příčiny.

- V prevenci VTE se u operovaných pacientů s malignitou doporučuje nejvyšší možná profylaktická dávka nízkomolekulárního heparinu (low molecular weight heparin – LMWH) 1× denně nebo nízká dávka nefrakcionovaného heparinu (unfractionated heparin – UFH) 3× denně, zahájení 12–2 hod před výkonem a následně 7–10 dní, aplikace LMWH 1× denně je výhodnější.
- U pacientů s vysokým rizikem VTE, nízkým rizikem krvácení, po laparotomickém, příp. rozsáhlém chirurgickém výkonu je doporučena prodloužená profylaxe 4 týdny.
- V případě laparoskopie platí obdobná doporučení jako u laparotomie [1].

#### Doporučení pro farmakologickou profylaxi u onkologického pacienta – nechirurgická terapie

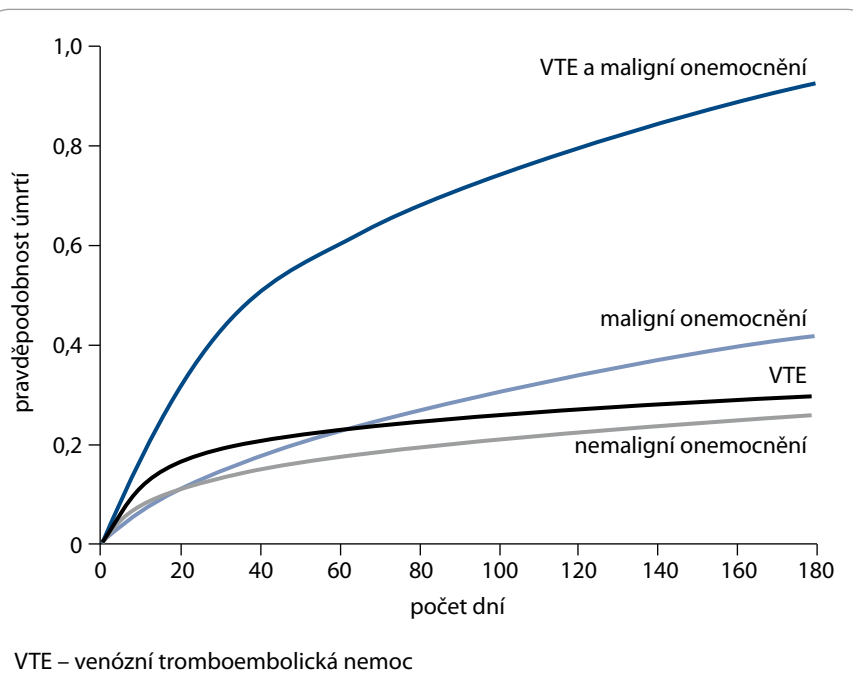
- U hospitalizovaných onkologických pacientů léčených chemoterapií, radioterapií, hormonoterapií či cílenou léčbou se profylaxe VTE doporučuje, zatímco u nemocných v ambulantní péči rutinně antitrombotická profylaxe doporučena není [4].
- Farmakologickou profylaxi VTE lze indikovat u ambulantních pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem pankreatu, kteří jsou léčení chemoterapií a mají nízké riziko krvácení a vysoké riziko VTE. Farmakologickou profylaxi lze doporučit i u ambulantních pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem plic léčených chemoterapií s nízkým rizikem krvácení a vysokým rizikem VTE (studie PROTECT, TOPIC 2) [1,2,5–8].
- Farmakologická profylaxe VTE je doporučena u pacientů s mnohočetným myelomem léčených talidomidem nebo lenalidomidem v kombinaci se steroidy a/nebo chemoterapií (v tomto případě lze volit mezi LMWH v profylaktických dávkách, warfarinem v nízkých nebo terapeutických dávkách, ale také kyselinou acetylsalicylovou v nízké dávce) [9].
- Prevence VTE se jednoznačně doporučuje u hospitalizovaných farmakologicky léčených málo mobilních pacientů s malignitou.
- U pacientů s centrálním žilním katectrem se primární profylaxe VTE nedoporučuje.

Tab. 2. Prediktivní model pro vznik VTE v přítomnosti nádorového onemocnění [15].

Charakteristika pacienta	Skóre rizika
lokalizace nádoru	
• velmi vysoké riziko (žaludek, pankreas)	2
• vysoké riziko (plíce, lymfom, gynekologické orgány, močový měchýř, varlata)	1
počet trombocytů $\geq 350 \times 10^9/l$	1
hladina hemoglobinu $< 100 \text{ g/l}$ nebo užívání erytrocyty stimulující faktory	1
počet leukocytů před chemoterapií $> 11,0 \times 10^9/l$	1
BMI $\geq 35$	1

**Souhrnné skóre  $\geq 3$  označuje vysoké riziko (7% riziko vzniku VTE) u mimonemocničních pacientů s nádorovým onemocněním.**

VTE – venózní tromboembolická nemoc, BMI – body mass index



Graf 1. Pravděpodobnost úmrtí pacienta po proběhlé hospitalizaci podle Levitan et al [12].

#### Specifické situace v onkologii

- U pacientů s těžkým renálním selháním (clearance kreatininu  $< 30 \text{ ml/min}$ ) lze použít mechanickou profylaxi a individuálně lze zvážit farmakologickou profylaxi (po individuálním zvážení lze použít UFH).
- U pacientů s malignitou a mírnou trombocytopenií – při počtu trombocytů  $> 80 \times 10^9/l$  – lze použít farma-

kologickou profylaxi, pokud je počet trombocytů  $< 80 \times 10^9/l$ , lze individuálně uvažovat o farmakologické profylaxi za důsledné laboratorní a klinické monitorace, při počtu trombocytů  $< 50 \times 10^9/l$  je antikoagulační terapie kontraindikována.

- U gravidních pacientek s karcinomem je nutno provádět standardní profylaxi [1].

**Tab. 3. Wellsova klinická kritéria pro diagnostiku HŽT.**

Kritérium	Hodnocení (body)
aktivní nádor	1
paréza, plegie, sádra, jiná imobilizace	1
větší operace v posledním měsíci	1
lokalizovaná bolest končetiny	1
otok celé končetiny	1
obvod lýtky > 3 cm v porovnání se zdravou končetinou	1
vytlačitelný otok končetiny	1
dilatace podkožních žil	1
HŽT v anamnéze	1
Je pravděpodobnější jiná diagnóza než HŽT?	-2

Počet bodů	Pravděpodobnost HŽT
≤ 0	nízká
2	střední
≥ 3	vysoká

HŽT – hluboká žilní trombóza

Pro výpočet pravděpodobného vzniku VTE lze využít např. prediktivní model pro vznik trombózy (tab. 2).

### Diagnostika venózního trombembolizmu

Hlavní klinické projevy hluboké žilní trombózy (HŽT) jsou bolest končetiny, otok, barevné změny končetiny, zvýšená náplň žil, jedná se však o nespecifické a nespolehlivé symptomy. Homansovo případně plantární znamení může být zavádějící. U hospitalizovaných a starších pacientů často probíhá HŽT asymptomaticky. Na základě klinického vyšetření a anamnézy většinou nelze HŽT diagnostikovat, proto byly vypracovány nejrůznější skórovací systémy. Lze využít např. Wellsova klinická kritéria (tab. 3). **Mezinárodní iniciativa pro trombózu a nádorová onemocnění (ITAC-CME)** vytvořila mobilní aplikaci, která se zakládá na mezinárodních pokynech pro prevenci a léčbu VTE. Jedná se o jednoduchý schematický algoritmus pro rozhodování, který pomáhá volit správné léčebné strategie a podporuje uvážlivé a odpovídající použití antikoagulancií v profylaxi a v léčbě VTE u pacientů s nádorovým onemocněním. Je k dispozici

k volnému stažení na <https://www.ita-ccme.com/en/practice-guidelines/guidelines-app>.

Vzhledem k možným tichým příznakům HŽT musí být každé klinické podezření řádně verifikováno zobrazovací metodou. Vyšetřovací metodou první volby je kompresní celokončetinová ultrasonografie, která má vysokou senzitivitu (91–97 %) i specifitu (91–94 %), jako metodu druhé volby lze využít i CT flebografie, kterou lze kombinovat s CT angiografií k vyloučení současně probíhající plicní embolie, případně flebografie MRI, která je také metodou druhé volby. RTG flebografie se dnes již běžně nepoužívá. Vyšetření D dimerů lze, vzhledem k modifikaci hladiny samotným nádorovým onemocněním, využít pouze k vyloučení VTE, nikoliv k potvrzení, senzitivita tohoto vyšetření je 93 %, specifita je však pouze kolem 25 %. Stanovení hladiny D dimerů má však negativní prediktivní výpovědní hodnotu 99,5 %, v případě, že je jejich hladina v normálním laboratorním rozmezí, pak se s velkou pravděpodobností o VTE nejedná [1].

Z klinických příznaků plicní embolie se jedná nejčastěji o dušnost, bolesti na hrudníku, hypotenzi, tachykardii, pří-

padně synkopu. Kašel či hemoptýza jsou jako prvotní projev plicní embolie vzácnější. V případě hemodynamické stability pacienta s malou nebo střední pravděpodobností vzniku plicní embolie provádíme vyšetření D dimerů, pokud jsou pozitivní, pak došetříme provedením spirálního CT plic. U hemodynamicky nestabilních pacientů je pak spirální CT plic metodou volby. Pokud není CT dostupné, je metodou druhé volby ventilačně-perfuzní plicní scintigrafie. Dalšími pomocnými metodami je pak RTG plic, echokardiografie srdce, EKG, BNP (natriuretický peptid B), NT proBNP (N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B), troponin [1].

### Terapie VTE u pacientů s maligním onemocněním

Základem konzervativní léčby VTE u onkologických pacientů je podání LMWH. Trombolýza není pro onkologické pacienty metodou volby z důvodu rizika krvácení, může však být ve specifických případech zvažována. V případě kontraindikace antikoagulační terapie či recidiv i přes adekvátní antikoagulační léčbu lze zvážit zavedení kaválního filtru, ten však není indikován jako primární profylaxe VTE u onkologických pacientů. LMWH jsou preferovány pro:

- lepší biologickou dostupnost,
- delší dobu působení než UFH,
- rychlý nástup účinku,
- dobrou korelaci antikoagulační odpovědi s hmotností,
- není třeba laboratorní monitorace (pouze u pacientů s renálním selháním, těhotných, obézních, astenických či dětí),
- menší riziko heparinem indukované trombocytopenie.

Délka podání LMWH je min. 3 měsíce, obecně je však doporučováno 3–6 měsíců dle tolerance, aktivity nádoru či preference pacienta. Delší terapie, tj. 6–12 měsíců, je indikována v případě přetrvávání vyvolávajícího faktoru VTE; u komplikovaného průběhu (např. symptomatická plicní embolie, rozsáhlá žilní trombóza) lze individuálně zvážit podávání i nad 12 měsíců (např. recidivující VTE, průkaz trombofilie). Léčba VKA (antagonisté vitamínu K) u onkolo-

gických pacientů není vhodná, protože zvyšuje riziko relapsu VTE a krvácení. Samotný LMWH na rozdíl od LMWH následovaného VKA signifikantně snižuje riziko rekurence VTE o 50 % bez současného zvýšení rizika krvácení, ale nemá žádný vliv na mortalitu [2]. Cíle terapie HŽT jsou shrnuty v tab. 4.

#### Léčba a profylaxe katetrové trombózy u onkologicky nemocných

- Pro léčbu katetrové žilní trombózy u onkologických pacientů je doporučeno min. 3měsíční podávání LMWH, VKA mohou být užity, chybí však vzájemné přímé srovnání s LMWH.
- Pokud je katetr v dobré pozici, neinfikovaný a funkční, lze jej i v případě diagnostikované žilní trombózy ponechat.
- Bez ohledu na to, zda je centrální žilní katetr ponechán na svém místě nebo vyjmut, nebyla z hlediska délky anti-koagulační léčby přijata žádná standardní doporučení.
- Rutinní užití antikoagulantů v profylaxi katetrové trombózy (catheter related thrombosis – CRT) není doporučováno [10].

#### Role nových perorálních antikoagulačních přípravků u onkologicky nemocných

- Ve studiích s přímými orálními antikoagulanty (direct oral anticoagulants – DOAC) byla jejich účinnost u onkologických pacientů hodnocena jako noninferiorní vůči VKA; k dispozici jsou pouze omezené údaje.
- Není žádné srovnání vůči LMWH, který je standardem v léčbě onkologických pacientů.
- U onkologických pacientů léčených systémovou terapií mohou mít lékové interakce s DOAC klinický význam.
- V této chvíli nejsou z důvodu chybění údajů k dispozici žádná doporučení.
- Prospektivní klinické studie u onkologicky nemocných probíhají [2,11].

#### Aktuální doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii ASCO – Update 2014 [4]

- Většina hospitalizovaných pacientů s aktivním nádorem je indikována

Tab. 4. Cíle terapie HŽT.

- Zábřana progresu vzniklé trombózy
- Zábřana dislokace trombu
- Prevence plicní embolie a následně chronické trombembolické plicní hypertenze
- Dosažení maximální rekanalizace žily
- Prevence recidivy trombózy

HŽT – hluboká žilní trombóza

k profylaxi VTE během hospitalizace. Data, která by podpořila rutinní profylaxi VTE u pacientů hospitalizovaných pro krátkodobou aplikaci chemoterapie nebo pro jiné krátkodobé, např. diagnostické důvody, nejsou.

- Rutinní podávání tromboprefylaxe pro ambulantní pacienty není indikováno až na vysoce selektované skupiny s vysokým rizikem VTE.
- Pacient s mnohočetným myelomem léčený antiangiogenní léčbou s chemoterapií a/nebo kortikoidy by měl být indikován k tromboprefylaxi (LMWH nebo níže dávkovanou kyselínou acetylsalicylovou).
- Pacient, který podstupuje chirurgický výkon, by měl mít standardní profylaxi v délce 7–10 dní začínající 12–24 hod před výkonem.
- Pacient s větším abdominálním či pelvickým výkonem by měl podstoupit rozšířenou profylaxi na 4 týdny.
- V případě diagnózy VTE je indikován LMWH na 5–10 dní s následnou profylaxi na nejméně 6 měsíců.
- DOAC zatím nejsou běžně doporučována v léčbě VTE u pacientů s malignitou.
- Antikoagulační léčba není indikována k prodloužení života nemocných s malignitou, pokud chybí další indikace.
- U onkologicky nemocných by mělo pravidelně proběhnout anamnestické i fyzikální vyšetření s pátráním po VTE.
- Pacient by měl být onkologem instruuován o symptomech VTE.

#### Závěr

Cílem textu není uvést veškeré informace o prevenci a léčbě VTE u pacientů s nádorovým onemocněním, ale upozornit na jistá specifika, která profylaxi, diagnostiku a léčbu žilního trombemboli-

zmu v rámci onkologické péče provázejí, a shrnout základní doporučení aplikovatelná v běžné klinické praxi.

Během recenzního řízení článku byly aktualizovány doporučené postupy ITAC-CME pro léčbu a profylaxi VTE u onkologických pacientů – Farge D, Bounameaux H, Brenner B et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): e452–e466. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30369-2.

#### Literatura

1. Hirmerová J, Karetová D, Malý R et al. Akutní žilní trombóza 2014: současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Doporučený postup české angiologické společnosti ČLS JEP [citováno 23. července 2016]. Dostupné z: <http://csth.cz/index.php?goto=doporucene-postupy>.
2. Farge D, Deboureau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11(1): 56–70. doi: 10.1111/jth.12070.
3. Chew HK, Wun T, Harvey D et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166(4): 458–464.
4. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015; 33(6): 654–656. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351.
5. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10(10): 943–949. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
6. Verso M, Gussoni G, Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in patients with advanced lung cancer receiving chemotherapy: a combined analysis of the PROTECT and TOPIC-2 studies. *J Thromb Haemost* 2010; 8(7): 1649–1651. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03901.x.
7. Maraveyas A, Waters J, Roy R et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48(9): 1283–1292. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.017.
8. Riess H, Pelzer U, Opitz E et al. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: final results of the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 15): abstr. 4033.
9. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism.

N Engl J Med 2012; 366(21): 1959–1967. doi: 10.1056/NEJMoa1114238.

10. Debourdeau P, Farge D, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11(1): 71–80. doi: 10.1111/jth.12071.

11. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist* 2014; 19(1): 82–93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.

12. Levitan N, Dowlati A, Remick SC et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78(5): 285–291.

13. Ay C, Dunkler D, Marosi C et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116(24): 5377–5382. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116.

14. Farge-Bancel D, Bounameaux H, Brenner B et al. Implementing thrombosis guidelines in cancer patients: a re-

view. *Rambam Maimonides Med J* 2014; 5(4): e0041. doi: 10.5041/RMMJ.10175.

15. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111(10): 4902–4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.

16. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5490–5505.