Izvorni znanstveni članak
Original scientific paper

Med Jadert 2026: 56 (1-2): 53-60
DOI: 10.57140/mj.56.1-2.4

EVALUACIJA KHORANA RISC SCORA ZA PREDVIĐANJE RIZIKA ZA RAZVOJ TROMBOZE KOD AMBULANTNO LIJEČENIH BOLESNIKA S LOKALNO UZNAPREDOVALIM I METASTATSKIM KARCINOMOM U OPĆOJ BOLNICI ZADAR – PILOT STUDIJA

Evaluation of the Khorana risc score for predicting the risk of thrombosis in ambulatory patients with locally advanced and metastatic cancer at the General hospital Zadar – a pilot study

IVO DILBER[1], VESNA TELESMANIĆ DOBRIĆ[1], SARA BILIĆ KNEŽEVIĆ[2], BLANKA VINCELJEK[3], PETRA GRBIĆ PAVLOVIĆ[4], RENATA ZRILIĆ[5], DRAŽEN ZEKANOVIĆ[6,7]

[1]Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska
[2]Odjel za onkologiju i radioterapiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska
[3]Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska
[4]Klinika za internu medicinu, Odjel za nefrologiju i dijalizu, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska
[5]Odjel za kliničku radiologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska
[6]Klinika za internu medicinu, Odjel za kardiologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska
[7]Odjel za zdravtsvene studije, Sveučilište u Zadru, Zadar, Hrvatska

*Autor za dopisivanje /*Author for correspondence*: prim. Ivo Dilber, dr.med.
Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23 000 Zadar
E-mail: ivodilber81@gmail.com

Primljeno / *Received:* 2025-07-10
Ispravljeno / *Revised:* 2026-03-16
Prihvaćeno / *Accepted:* 2026-03-31

Ključne riječi:
karcinom; Khorane risc score; venska tromboembolija; tromboprofilaksa

Sažetak

Venska tromboembolija predstavlja povišeni rizik za pojavu morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika s malignom bolešću. Bolesnici s karcinomom imaju veći rizik za pojavu venske tromboembolije u odnosu na opću populaciju. Khorana risc score služi za procjenu rizika za razvoj venske tromboembolije kod bolesnika s karcinomom kod kojih se planira liječenje kemoterapijom. Cilj ovoga istraživanja je procijeniti rizik za razvoj tromboze i incidenciju trombotskih događaja kod bolesnika kod kojih se planira specifično onkološko liječenje. U istraživanje je uključeno 100 bolesnika iz Opće bolnice Zadar kod kojih je dijagnosticiran invazivni karcinom i kod kojih je proveden neki oblik sustavnog onkološkog liječenja. Trombotski događaj zabilježen je kod dvije bolesnice i kod jednog bolesnika. Svi su bili srednjeg

Korana risc score-a. U istraživanje je uključen mali broj bolesnika, a isto je provedeno kao pilot studija. Mali broj zabilježenih tromboembolijskih događaja onemogućio je provođenje inferencijalne statistike i analize podskupina prema tipu tumora ili vrsti terapije. Naši rezultati ističu potrebu za oprezom u primjeni rutinske tromboprofilakse kod onkoloških bolesnika, te potvrđuju važnost individualnog pristupa. Daljnja bi istraživanja trebala razviti preciznije prediktivne modele koji uključuju heterogenost bolesnika, biološke markere i specifičnosti onkološkog liječenja.

Summary

Venous thromboembolism represents an increased risk of morbidity and mortality in patients with malignant disease. Patients with cancer have a higher risk of developing venous thromboembolism compared to the general population. The Khorana risk score is used to assess the risk of venous thromboembolism in patients with cancer who are scheduled to undergo chemotherapy. The aim of this study was to evaluate the risk of thrombosis and the incidence of thrombotic events in patients for whom specific oncological treatment was planned. The study included 100 patients from Zadar General Hospital who were diagnosed with invasive cancer and underwent some form of systemic oncological therapy. A thrombotic event was recorded in two female patients and one male patient, all of whom had an intermediate Khorana risk scorek. In conclusion, our results highlight the need for caution in the routine use of thromboprophylaxis in oncology patients and underscore the importance of an individualized approach. Further research should aim to develop more precise predictive models that account for patient heterogeneity, biological markers, and treatment characteristics..

Key words:
Cancer; Khorane Risc Score; Venous Thromboembolism; Thromboprophylaxis

UVOD

Venska tromboembolija (VTE) predstavlja jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s malignim bolestima. Uz osnovnu bolest, ona značajno doprinosi riziku hospitalizacije i smrti, te negativno utječe na kvalitetu života, odgađa planirano onkološko liječenje i dodatno povećava ukupne troškove zdravstvene skrbi.[1,2] Bolesnici oboljeli od karcinoma imaju značajno veći rizik za razvoj VTE u usporedbi s općom populacijom.[3] Posebno su ugroženi bolesnici s karcinomom želuca, gušterače i središnjeg živčanog sustava, dok je učestalost manja kod bolesnika s karcinomom prostate i dojke.[4]

Čimbenici koji dodatno povećavaju rizik uključuju prisutnost metastaza, prethodne operativne zahvate, komorbiditete, infekcije te predviđeno preživljenje kraće od 12 mjeseci.[4] U tom kontekstu, pravovremena identifikacija bolesnika s visokim rizikom za razvoj VTE i odgovarajuća primjena tromboprofilakse mogu značajno smanjiti pojavnost tromboembolijskih događaja i njihove posljedice.

Brojne randomizirane kliničke studije, uključujući PROTECHT, PROSPECT-ONKO 004, SAVE-ONCO i FRAGEM, pokazale su učinkovitost primarne profilakse s niskomolekularnim heparinom (LMWH) kod ambulantno liječenih onkoloških bolesnika.[1] Kao odgovor na rezultate navedenih istraživanja, vodeća stručna društva poput Američkog društva za onkologiju i hematologiju izdala su smjernice koje preporučuju periodičnu procjenu rizika i razmatranje primarne tromboprofilakse kod bolesnika s povišenim rizikom.[2]

Unatoč tome, rutinska primjena primarne tromboprofilakse u neselektiranoj populaciji bolesnika nije općeprihvaćena, ponajprije zbog nedoumica ve-

zanih uz omjer koristi i štete, kao i zbog troškova liječenja. U svrhu preciznijeg prepoznavanja bolesnika koji bi imali korist od profilaktičkog liječenja, razvijeni su brojni modeli za procjenu rizika, među kojima se najviše koristi Khorana risc score, uz Vienna Cancer and Thrombosis Score, Protecht Score, Onko-Score, Compass-CAT model i Onkotev Score.[1]

Khorana risc score, najčešće spominjan u međunarodnim smjernicama, temelji se na tipu tumora, laboratorijskim parametrima (broj leukocita i trombocita, vrijednost hemoglobina), te indeksu tjelesne mase. Prema broju ostvarenih bodova bolesnici se klasificiraju u kategorije niskog (0 bodova), srednjeg (1–2 boda) i visokog (≥3 boda) rizika za razvoj VTE. U dvije velike studije koje su procjenjivale učinkovitost ovog alata potvrđeno je smanjenje rizika od VTE kod bolesnika liječenih LMWH u usporedbi s placebom, ali i povećan rizik od ozbiljnih krvarenja.[5]

S obzirom na sve veći broj dostupnih podataka, ali i nedovoljnu primjenu profilakse u praksi, nužna je daljnja evaluacija učinkovitosti i praktične korisnosti ovih modela, osobito Khorana risc score-a, kako bi se omogućila sigurnija i učinkovitija procjena rizika od VTE kod onkoloških bolesnika.

BOLESNICI I METODE

Prospektivna studija s bolesnicima kod kojih je patohistološki i radiološki potvrđen lokalno uznapredovali ili metastatski karcinom te se planira započeti sistemsko onkološko liječenje.

Cilj istraživanja je procijeniti rizik za razvoj tromboze i incidenciju trombotskih događaja, uključujući trombozu dubokih vena i plućnu emboliju, kod bolesnika kod kojih se planira specifično onkološko liječenje.

Istraživanje je provedeno kao pilot studija. U skladu s pilotnom prirodom istraživanja, veličina uzorka određena je pragmatično, a formalna analiza statističke snage nije provedena. Statistička analiza uključivala je deskriptivnu i inferencijalnu statistiku. Kategorijske varijable prikazane su kao postoci. Povezanost između kategorijskih varijabli analizirana je primjenom Fisherova egzaktnog testa. Razina statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$.

Ispitanici su bolesnici s novodijagnosticiranim karcinom želuca, kolona, rektuma, pluća, te jajnika i dojke u razdobolju od 01.01.2023. do 31.12.2023. godine.

Uključujući kriteriji: odrasli bolesnici oba spola s dijagnosticiranim karcinomom stadija III i IV kod kojih ranije nije provedeno onkološko liječenje. Isključujući kriteriji: karcinomi stadija I i II, bolesnici koji su prethodno imali trombozu, imaju dijagnosticiranu fibrilaciju atrija ili su na antikoagulantnoj terapiji (LMWH, izravni oralni antikoaglulansi, vitamin K antagonisti). Bolesnici su mogli u terapiji imati aspirin, tiklopidin ili klopidogrel.

U radu su analizirani sljedeći podaci: Tablica 1: dob, spol, ECOG status, broj operiranih bolesnika, stadij bolesti, izbor terapije, laboratorijski nalazi, te pojavnost tromboze.

Khorana risc score izračunat je za svakog bolesnika prije početka liječenja, na temelju prikupljenih kliničkih i laboratorijskih podataka.

Bolesnici su klinički praćeni sveukupno do 12 mjeseci, odnosno do smrti.

Periodički (svaka 3 mjeseca) rađena je radiološka obrada (MSCT toraksa, abdomena i zdjelice), klinički pregled i laboratorijsko testiranje (uzorci krvi za analizu D-dimera). Analiza krvi (leukociti, hemoglobin, trombociti, D-dimeri) učinjena je prije započinjanja liječenja, dok su vrijednosti D-dimeri određivane svaka tri mjeseca kroz 12 mjeseci, kada je rađena i klinička procjena, te CT obrada.

Rutinski se nije radio probir na trombozu, nego su bolesnici periodički radili CT s kontrastom, uz vađenje krvi i klinički pregled. Zbog navedenoga postoji visoki rizik od propuštanja dijagnosticiranja asimptomatske VTE.

U slučaju suspektne tromboze učinjen je collor dopler, odnosno CT angiografija pluća.

Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Opće bolnice Zadar.

REZULTATI

U pilot studiju uključeno je 100 bolesnika iz Opće bolnice Zadar kod kojih je dijagnosticaran invazivni karcinom. Bolesnici su trebali biti stadij III ili IV i

Tablica 1. Karakteristike bolesnika
Table 1 *Patient characteristics*

Karakteristika/*Characteristics*	N 100
Prosječna dob (godina) / *Median age*	65,72
Spol/*Gender* Muški /*Male* Ženski / Female	 55 (55%) 45 (45%)
Stadij bolesti (broj bolesnika) *Stage of disease (number of patients*	
III	35 (35%)
IV	65 (65%)
Operativni zahvat (broj bolesnika)* *Surgery (number of patients)**	35
ECOG status n	
0	74 (74%)
1	23 (23%)
2	3 (3%)
Povišeni D-dimer u najmanje jednom mjerenju (raspon od 0,56 do 18,08 mg/L) *Elevated D-dimer in at least one measurement (range 0.56 to 18.08 mg/L)*	65 (65%)
Indeks tjelesne mase** *Body mass index*	od 16,1 do 38,72 kg/m2 (prosječno 24,9) (*average)*
Dijagnoza – broj bolesnika /*Diagnosis-number of patients*	
Karcinom želuca / *Stomach cancer*	10 (10%)
Karcinom debeloga crijeva / *Colon cancer*	21 (21%)
Karcinom rektuma /*Rectum cancer*	6 (6%)
Karcinom pluća / *Lung cancer*	40 (40%)
Karcinom jajnika / *Ovary cancer*	6 (6%)
Karcinom dojke /*Breast cancer*	17 (17%)
Uziman Megostat (broj bolesnika) / *Megostat used (number of patients)*	7 (7%)
Izbor terapije (broj bolesnika)/ *Therapy choice (no. of patients)*	
Kemoterapija /*Chemotherapy*	50 (50%)
Imunoterapija / *Immunotherapy*	1 (1%)
Kemoimunoterapija / *Chemoimmunotherapy*	17 (17%)
Tirozin kinazni inhibitor / *Tyrosine kinase inhibitor*	3 (3%)
Kemoterapija + bevacizumab / *Chemotherapy + bevacizumab*	11 (11%)
Kemoterapija + anti HER2 terapija *Chemotherapy + anti HER2 therapy*	5 (5%)
Kemoterapija + panitumumab/cetuximab *Chemotherapy panitumumab/cetuximab*	5 (5%)
Hormonska terapija /Hormone therapy	8 (8%)

*Nije zabilježen povećani rizik za trombozu
** Kod dvoje bolesnika snižen, dok je kod 31 bolesnika bio iznad referentnih vrijednosti
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group
**No increased risk of thrombosis was noted*
*** Two patients had a decreased risk, while 31 patients had a higher risk*
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

Tablica 2. Pojavnost tromboembolijskog incidenta prema Khorana risc score-u
Table 2 *Incidence of thromboembolic incident according to Khorana risc score*

Khorana risc score	Ukupno (n) *Total*	Tromboza n (%) *Thrombosis*	95% Cl (%)	p-vrijednost *p-value*
Niski/*Low*	33	0 (0)	0,0 – 10,6	
Srednji/*Medium*	56	3 (5,4)	1,1 – 14,9	
Visoki/*High*	11	0 (0)	0,0 – 25,9	
Ukupno/*Total*	100	3 (3,0)	0,6 – 8,5	**0,25***

*Fisherov egzaktni test (srednji Khorana risc score vs. ostali)
**Fisher's exact test (mean Khorana risk score vs. others)*

morali su primati neki oblik sustavne onkološke terapije. Dio bolesnika podvrgnut je operativnom zahvatu, a osam bolesnika je primilo konkomitantnu ili sekvencijsku radioterapiju. Kod bolesnika koji su operirani nije zabilježen povećan rizik za trombozu. Za sve bolesnike izračunat je Khorana risc score (Tablica 2). Demografski podaci i podaci o bolesti prikazani su u tablici 1. Najčešće primarno sijelo tumora bila su pluća (40 bolesnika - 40%). Šezdeset i pet bolesnika bili su stadija IV, kod njih 17 metastaze su bile prisutna u dva i više organa. Kemoterapija je primjenjena kod 88 bolesnika (88%), dok je raspodjela ostalih terapijskih modaliteta prikazana u tablici 1. Tromboembolijski incident zabilježen je u 3 od 56 bolesnika sa srednjim Khorana risc scoreom, dok u skupinama niskog i visokog rizika nije zabilježen nijedan događaj. Razlika u pojavnosti tromboze između skupina nije bila statistički značajna (tablica 2). Svo troje bolesnika imali su stadij IV bolesti, a dijagnosticirana im je duboka venska tromboza donjih ekstremiteta. Bolesnici su praćeni kroz 12 mjeseci ili do smrti. Za vrijeme kliničkog praćenja kod 43 bolesnika (43%) zabilježena je progresija bolesti.

RASPRAVA

Venska tromboembolija predstavlja povišeni rizik za pojavu morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika s dijagnozom maligne bolesti. U odnosu na opću populaciju 12-mjesečni rizik za pojavu venske tromboembolije je 9 puta veći kod bolesnika s dijagnozom karcinoma, te čak 20 puta veći kod onih koji primaju sistemsko onkološko liječenje. U ovom radu prikazan je pregled aktualnih smjernica i dostupnih modela za procjenu rizika, kao i klinička primjena primarne tromboprofilakse.[6]

Tradicionalno, niskomolekularni heparini bili su standard u prevenciji tromboembolije kod onkoloških bolesnika. Njihova upotreba, međutim, nosi izazove, uključujući potrebu za parenteralnom terapijom, povećani rizik od krvarenja i visoke troškove. Klinička istraživanja pokazala su učinkovitost nadroparina i semuloparina u smanjenju incidencije tromboembolijskih događaja, bez značajnog povećenja rizika od krvarenja.[7,8] Izravni oralni antikoagulansi, kao što su rivaroksaban i apiksaban, pokazali su se kao učinkovita alternativa, uz potencijalno veću prihvatljivost zbog oralne primjene.[9,10] Iako su dostupni antikoagulantni lijekovi pokazali visoku učinkovitost u prevenciji tromboembolije, njihova klinička primjena je i dalje ograničena zbog straha od nuspojava, te zbog neadekvatne selekcije bolesnika koji bi od profilakse imali najveći benefit.

Khorana risc score, kao trenutno najraširenij model za procjenu rizika od tromboembolije kod bolesnika na kemoterapiji, ima brojne prednosti poput jednostavnosti primjene i dostupnosti potrebnih parametara.[11] Rezultati recentnih studija, pak, uključujući i vlastito istraživanje, pokazuju da se većina tromboembolijskih događaja javlja u skupinama koje nisu klasificirane kao visokorizične prema tom modelu. To upućuje na potencijalno ograničenu kliničku vrijednost Khorana risc score-a, osobito u kontekstu personalizirane medicine i sve raznovrsnijih onkoloških terapija.

Mulder i suradnici proveli su meta-analizu koja je obuhvatila 34.555 bolesnika s dijagnozom maligne

bolesti, liječenih sistemskom onkološkom terapijom u ambulantnim uvjetima. Rezultati analize pokazali su da je incidencija duboke venske tromboze u razdoblju od šest mjeseci iznosila 11% kod bolesnika s visokim Khorana risc score-om, dok je za bolesnike sa srednjim i niskim rizikom incidencija iznosila 6,6% odnosno 5%. Zanimljivo, samo 25% bolesnika koji su razvili trombozu imali su visoki Khorana risc score, što ukazuje na potencijalno ograničenu prediktivnu vrijednost ovog modela u kliničkoj praksi.[12]

Velike retrospektivne analize[5,6,13] ukazuju na to da je apsolutni rizik od VTE u stvarnim kliničkim uvjetima manji nego što je prikazano u randomiziranim kontroliranim studijama. Time se dodatno ističe potreba za pažljivom i individualiziranom procjenom rizika koja uključuje, ne samo laboratorijske i kliničke parametre, već i vrstu tumora, stadij bolesti, prethodne trombotske događaje, te opće stanje bolesnika.

Prema studiji Gumana i suradnika, provedenoj na 2729 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom, utvrđeno je da je svega 9,6% bolesnika klasificirano kao visokorizično prema navedenim modelima, dok je 90,4% njih imalo nisku procjenu rizika. Ukupno je 160 bolesnika (5,9%) razvilo VTE tijekom praćenja. Rizik za VTE bio je dvostruko veći među visokorizičnim bolesnicima u usporedbi s niskorizičnima za Khorana, PROTECHT i 5-SNP bodovni sustav.[5] Unatoč razlici u pojavnosti tromboza, oslanjanje na navedene modele u odlučivanju primjene tromboprofilakse nije u potpunosti pouzdano, što upućuje na moguću smanjenu kliničku relevantnost korisnosti navedenih modela u selekciji bolesnika koji bi najviše profitirali od tromboprofilakse.

Također, nova istraživanja sugeriraju da učinkovitost Khorana risc score-a dodatno opada kod bolesnika liječenih imunoterapijom. Junmin Song i suradnici analizirali su 5174 bolesnika s nemalostaničnim karcinomom pluća, koji su primali imunoterapiju, i utvrdili da je visoki Khorana risc score povezan s većom stopom venske i arterijske tromboze.[14] No, Overvard i suradnici, u istraživanju na 3946 onkoloških bolesnika koji su također liječeni imunoterapijom, navode da je 6-mjesečna incidencija tromboze iznosila tek 2,6%, što je znatno niže u odnosu na ranije randomizirane studije.[5] Nadalje, uloga imunoterapije kao sve češćeg modaliteta liječenja, dodatno komplicira procjenu rizika. Premda neka istraživanja pokazuju višu incidenciju VTE kod bolesnika s visokim Khorana risc score-om i na imunoterapiji, druge analize, poput one Overvada i suradnika, izvještavaju o niskim stopama tromboze u ovoj populaciji.[5] Takva heterogenost rezultata ukazuje na to da tradicionalni alati poput Khorana risc score-a možda nisu dovoljno osjetljivi ni specifični u predviđanju rizika kod bolesnika na imunoterapiji, što potencijalno otvara potrebu za razvojem novih modela koji će u obzir uzimati i vrstu liječenja.

Smjernice različitih stručnih društava (NCCN – National Comprehensive Cancer Network, ASCO – American Society of Clinical Oncology, ESMO - European Society For Medical Oncology, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis, ITAC – International Initiative on Thrombosis and Cancer, ASH – American Society of Hematology) nisu u potpunosti usklađene. Dok neke preporučuju primjenu profilakse kod bolesnika s visokim rizikom, neovisno o vrsti liječenja, druge preporuke ograničavaju uporabu antikoagulantne profilakse isključivo na bolesnike koji primaju kemoterapiju. Dodatno, trajanje profilakse nije jasno definirano u svim smjernicama, iako većina predlaže trajanje do šest mjeseci.[14,15,16]

U našem istraživanju zabilježena je relativno niska ukupna incidencija VTE (3%) s naglaskom na to da se niti jedan trombotski događaj nije javio u skupini visokog rizika. Iako se radi o malom uzorku, naši podaci također upućuju na moguću ograničenu kliničku korisnost trenutnih modela procjene rizika i naglašavaju potrebu za individualiziranim pristupom u donošenju odluka o primarnoj tromboprofilaksi. Također, iako su povišene vrijednosti D-dimera zabilježene kod čak 65% bolesnika, one same nisu bile dovoljne za precizno predviđanje trombotskih događaja. Kod bolesnika s povišenim vrijednostima D-dimera, 26% njih imalo je povišene vrijednosti prije terapije, dok su kod 74% bolesnika povišene vrijednosti zabilježene u tijeku liječenja. Uzimajući u obzir da je krva-

renje potencijalno ozbiljna komplikacija antikoagulantne terapije, osobito u onkološkoj populaciji s čestim komorbiditetima, neophodna je pažljiva evaluacija odnosa koristi i rizika.

"Snaga i ograničenja istraživanja"

Glavna snaga ovog istraživanja je detaljna deskriptivna analiza onkoloških bolesnika u realnoj kliničkoj praksi, što pruža uvid u učestalost venske VTE u heterogenoj populaciji. Studija, međutim, ima nekoliko ograničenja. Prvenstveno ograničenje predstavlja to što je u njuu uključen mali broj bolesnika, a istraživanje je provedeno kao pilot studija. Rutinski probir na VTE nije proveden, što može dovesti do propuštanja asimptomatske tromboembolije. Mali broj zabilježenih tromboembolijskih događaja onemogućio je provođenje inferencijalne statistike i analize podskupina prema tipu tumora ili vrsti terapije. Zbog toga rezultati ne mogu biti izravno generalizirani na pojedine tumorske entitete ili specifične terapijske protokole i zahtijevaju potvrdu u većim, prospektivnim studijama.

Zaključno, naši rezultati ukazuju na potrebu za oprezom u rutinskoj primjeni tromboprofilakse kod onkoloških bolesnika. Odluka o njezinu uvođenju mora biti temeljena na individualnoj procjeni koja uključuje, ne samo kliničke i laboratorijske parametre, nego i vrstu tumora, vrstu liječenja, opće stanje bolesnika, te očekivano trajanje preživljenja. Buduća istraživanja trebala bi se usmjeriti na razvoj novih prediktivnih modela koji bolje odražavaju heterogenost onkološke terapije i populacije.

Literatura

1. Cella CA, Knoedler M, Hall M, et al. Validation of the ONKOTEV Risk Prediction Model for Venous Thromboembolism in Outpatients With Cancer. JAMA Netw Open 2023;6:e230010.
2. Martin KA, Molsberry R, Khan SS, Linder JA, Cameron KA, Benson A 3rd. Preventing venous thromboembolism in oncology practice: Use of risk assessment and anticoagulation prophylaxis. Res Pract Thromb Haemost 2020; 25;4:1211-1215.
3. Moik F, Englisch C, Pabinger I, Ay C. Risk assessment models of cancer-associated thrombosis – Potentials and perspectives. Thrombosis update. 2021; 5:100075.
4. Guntupalli SR, Spinosa D, Wethington S, Eskander R, Khorana AA. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. BMJ 2023;381:e072715.
5. Overvad TF, Skjøth F, Piazza G, et al. The Khorana score and venous and arterial thrombosis in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A Danish cohort study. J Thromb Haemost 2022 ;20:2921-2929.
6. Guman NAM, van Geffen RJ, Mulder FI, et al. Evaluation of the Khorana, PROTECHT, and 5-SNP scores for prediction of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2021;19:2974-2983.
7. 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;10:943-9.
8. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. N Engl J Med. 2012 366:601-9.
9. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med 2019;380:720-728.
10. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med 2019;380:711-719.
11. Khorana AA, Francis CW, Kuderer NM, et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. Thromb Res 2017;151:89-95.
12. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a syste-

matic review and meta-analysis. Haematologica 2019;104:1277-1287.
13. Song J, Morgan AA, Abram AMD, et al. Khorana risk score in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a real-world study. J Thromb Thrombolysis 2025;58:497-502.
14. Overvad TF, Ording AG, Nielsen PB, et al. Validation of the Khorana score for predicting venous thromboembolism in 40 218 patients with cancer initiating chemotherapy. Blood Adv 2022;6:2967-2976.
15. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023;34:452-467.
16. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2024;22:483-506.