REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 9(2):28-33, 2024

www.kslymph.or.kr

하지 심부정맥혈전증과 하지 림프부종의 감별

부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 재활의학교실

여승미

Differential Diagnosis of Deep Vein Thrombosis and Lower Limb Lymphedema

Seung Mi Yeo, MD

Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, School of Medicine, Pusan National University, Yangsan, Republic of Korea

Lymphedema and deep vein thrombosis (DVT) are critical conditions that must be differentiated in patients presenting with lower extremity edema. Both conditions are typically characterized by unilateral swelling; however, DVT tends to manifest with more acute symptoms, such as redness and pain. When DVT is suspected, the diagnostic approach includes an initial assessment of clinical probability and screening with D-dimer testing, followed by imaging modalities such as compression ultrasound or CT/MR venography. Recently, direct oral anticoagulants (DOACs) have been preferred as a treatment for DVT, but depending on the patient's underlying disease or the severity of venous thromboembolism, a different therapeutic approach may be required. The incidence of both DVT and lymphedema is notably higher in cancer patients compared to the general population. Additionally, there is the potential for tumors to compress blood vessels or lymphatic structures, complicating diagnosis. Given that D-dimer reliability may be reduced in this population, a thorough consideration of all differential possibilities is essential in managing these patients.

Key Words: Deep Vein Thrombosis · Lower Limb Lymphedema · Cancer Patients

서 론

하지 부종은 림프부종 클리닉을 찾는 환자들의 주소인 경우가 많다. 특히 다양한 과에서 해당 하지 부종이 림프부종에 의한 것인지 감별을 요청하며 의뢰하는 경우가 많은데, 이 경우 가장 중요하게 감별해야 하는 하지 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis)에 대해 자세히 알아보고자 한다. 먼저 하지 심부정맥혈전증의 역학, 진단, 치료에 대해 순서대로 살펴보고 림프부종과 하지 심부정맥혈전증의 감별, 암 환자에서 하지 부종의 평가 시 고려사항, 그리고 림프부종 환자에서 부종의 악화 시 고려사항에 대해서 차례로 살펴보고자 한다.

▸ Received: October 14, 2024, ▸ Accepted: October 21, 2024
Address for correspondence: **Seung Mi Yeo,** MD
Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, School of Medicine, 20, Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Republic of Korea
Tel: +82-55-360-4104, Fax: +82-55-360-4251
E-mail: seungmi7@gmail.com

본 론

1. 하지 심부정맥혈전증의 역학

정맥 혈전색전증(Venous thromboembolism)은 일반적으로 심부정맥혈전증과 폐색전증(Pulmonary embolism)으로 분류된다. 정맥 혈전색전증은 전 세계적으로 매년 약 1,000만 건이 발생하며, 노령화, 비만, 심부전, 암과 같은 동반 질환의

유병률 증가 및 영상 검사의 민감도와 보급률 증가로 발생률이 지속적으로 증가되고 있다[1]. 정맥 혈전색전증의 강력한 위험 요인에는 수술, 부동상태(immobilization), 암이 있고, 주요(major) 정형외과 수술을 받은 환자의 경우 약물학적 혈전예방에도 불구하고 수술 후 발생률이 약 1%이다. 모든 정맥혈전색전증의 약 20%는 암과 관련이 있으며[2], 수술과 부동상태는 각각 15% 정도 차지한다[3]. 일반 인구집단에 비해 암 환자는 4에서 7배 정도 정맥 혈전색전증의 위험도가 높은 것으로 알려져 있다. 성별에 따른 위험은 차이가 없지만, 임신과 에스트로겐 치료와 관련된 정맥 혈전색전증을 고려하지 않을 때 남성이 여성보다 2배 더 높은 것으로 알려져 있다[4].

2. 하지 심부정맥혈전증의 진단

하지 심부정맥혈전증의 임상 증상은 부종, 발적, 압통이 있으나 임상 증상만으로 진단하는 것은 낮은 특이성 때문에 불가능하다[5]. 임상적으로 의심되는 심부정맥혈전증의 실제 유병율은 약 20%에 불과하므로[6], 영상 검사를 받아야 할 환자를 결정하는데 도움이 되도록 임상 확률 평가(Clinical probability assessment)와 D-dimer 검사를 포함하는 진단 알고리즘이 확립되어 있다.

임상 확률 평가에는 Wells 심부정맥혈전증 점수가 가장 대표적이며, 열 가지 항목으로 이루어져 있다(Table 1)[7]. 합산 점수에 따라 심부정맥혈전증의 가능성이 높거나 낮은 이분법적 점수이나[8], 이것만으로는 심부정맥혈전증을 안전하게 배제할 수 없고, D-dimer와 함께 사용해야 한다. Wells 점수에서 심부정맥혈전증의 가능성이 낮다고 생각되는 환자의 경우, 정상 D-dimer가 확인되면 안전하게 진단을 배제할 수 있다[6]. 이 접근 방식으로 의심되는 환자의 약 1/3에서 영상 진단과 치료를 유보할 수 있으며, 이 중 1% 미만이 추후 3개월 동안 정맥혈전색전증으로 진단된다[6]. 임상 확률 평가에서 심부정맥혈전증의 가능성이 높을 경우 바로 영상 진단을 받아야 한다. 하지만 암 환자의 경우 D-dimer 검사의 거짓 양성과 거짓 음성이 모두 높은 것으로 나타나서[9], 영상 진단으로 바로 넘어가는 것을 고려할 수 있다. 또한 연령이 증가하면서 D-dimer 수치도 증가하므로 50세 이상에서 10 μg/L을 곱한 연령 조정 임계값(age-adjusted threshold)을 사용하기도 한다[10].

Wells 점수에 따라 심부정맥혈전증이 발생할 가능성이 높은 환자들과 점수 상 심부정맥혈전증 가능성이 낮은 것으로 분류되었으나 D-dimer 수치가 임계값보다 높은 환자들은 진단 영상 검사를 받아야한다. 영상 검사로는 압박 초음파(Compression ultrasonography)가 가장 선호되는 검사이다. 전형적인 양성 결과는 정맥이 초음파 프로브에 의해 압축되지 않는 것이며, 정맥 내강내 혈전의 시각화, 확장된 정맥, 도플러 흐름의 부재, 결정맥(collateral veins) 등이 있으며, 비압축성

Table 1. Clinical probability assessment (Wells Deep Vein Thrombosis Score)

Criteria	Points
Active cancer	+1
Paralysis, paresis, recent cast on lower extremity	+1
Recent immobilization that lasted more than 3 days, or, surgery within the past month	+1
Localized tenderness of deep venous system	+1
Swelling of the entire leg	+1
Calf swelling of more than 3 cm (compared to non-swollen-leg)	+1
Pitting edema (unilateral)	+1
Collateral superficial veins	+1
Prior deep vein thrombosis	+1
Alternative likely diagnosis	-2

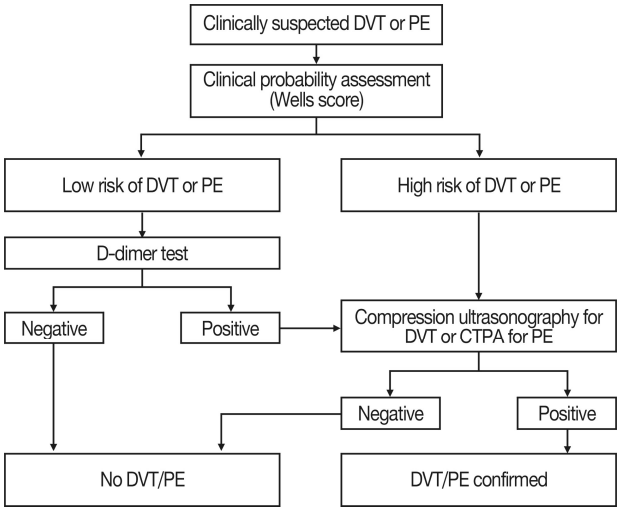


Fig. 1. Diagnostic algorithm of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.
Abbreviation: DVT; deep vein thrombosis, PE; pulmonary embolism, CTPA; computed tomography pulmonary angiography/angiogram

이 가장 중요한 소견이다. 골반 또는 하대정맥 심부정맥혈전증의 진단은 압박 초음파로 어려울 수 있으므로, Computed tomography (CT) 또는 자기공명영상(Magnetic resonance imaging; MRI) 정맥 조영술을 고려해야 한다[11]. 심부정맥혈전증 의심환자의 약 10%는 과거력을 가지고 있고[6], 약 50%의 심부정맥혈전증 환자가 발병 1년 후에도 영상에서 이상소견을 보이기 때문에 심부정맥혈전증의 재발을 압박 초음파로 진단하는데에는 어려움이 있을 때가 있다[12]. 이전 영상과의 비교가 어렵다면 CT 정맥 조영과 같은 추가 검사가 고려되어야 한다. 심부정맥혈전증이 의심되는 환자에서 평가하는 알고리즘은 Fig. 1과 같다.

3. 하지 심부정맥혈전증의 치료

항응고요법은 정맥혈전색전증 치료의 가장 중요한 부분이며 일반적으로 진단 후 첫 5-10일인 급성기, 3-6개월의 유지기간, 그 이후의 연장 기간으로 나눌 수 있다[13]. 급성기 동안의 치료 옵션은 low-molecular-weight heparin (LMWH), fondaparinux, unfractionated heparin, 비타민 K 길항제, direct oral factor Xa inhibitors (DOAC)이 있다. DOAC의 종류로는 apixaban, rivaroxaban, dabigatran, edoxaban이 있다. 약제별 투여 방법은 unfractionated heparin은 정맥주사, LMWH과 fontaparinux는 피하주사, 비타민 K 길항제와 DOAC은 경구복용이다[13]. Unfractionated heparin은 aPTT를 모니터하며 상한 기준치의 1.5배를 유지하며, LMWH과 fondaparinux는 체중을 기준으로 용량을 정한다. 비타민 K 길항제는 5일간 헤파린 치료 후 목표 INR을 2에서 3으로 맞추며 조절하고, dabigatran과 edoxaban 또한 5일간 헤파린 전처치 후 각각 150 mg 하루 두 번, 60 mg 하루 한 번 사용한다. Rivaroxaban은 3주간은 15 mg 하루 두 번을 투여하고 이후에는 20 mg 하루 한 번으로 유지하며, apixaban은 1주간 10 mg 하루 두 번을 투여하고 이후에는 5 mg 하루 두 번으로 유지한다. 헤파린 중에서는 신장 기능이 매우 나쁜 환자(Creatinine clearance less than 30 mL/min)나 thrombolysis를 받는 환자에서만 unfractionated heparin이 선호되며, 나머지 경우에서는 우월한 효과와 안정성 때문에 LMWH가 선호된다[14]. 비타민 K 길항제는 초기 5일 간 헤파린 또는 fondaparinux를 함께 투여해야하는 점, 약물 상호작용, INR 모니터링 등으로 선호되지 않는 추세이다. 트롬빈 억제제인 dabigatran과 DOAC인 rivaroxaban, apixaban, edoxaban은 상호작용이 거의 없고, INR 모니터링없이 고정된 용량으로 투여할 수 있어 각광받고 있다. 대규모 임상에서 비타민 K 길항제에 대비하여 DOAC의 높은 안정성과 효과의 비열등성에 대해 입증이 되었다[15-18]. DOAC끼리의 우월성에 대해서는 증명된 바가 없으므로, 여러 조건을 고려해 선택하면 되겠다. 예를 들면, rivaroxaban과 apixaban은 급성기부터 단일 약물만 투여가 가능하며, dabigatran과 edoxaban은 5일간의 헤파린 전처치가 필요하다. 유지기에서는 rivaroxaban과 edoxaban의 1일 1회 용법이 순응도를 높일 수 있다. 중증도 신기능 장애 환자의 경우 dabigatran은 피하는 것이 좋으며, 심각한 신기능 장애의 경우 여전히 비타민 K 길항제가 추천된다[19]. DOAC의 경우 역전제(reversal agents)가 없었으나, 최근 idarucizumab이 dabigatran의 역전제로 승인되었고[20], 타 DOAC도 연구중이다. 활동성 암 환자에서 발생한 정맥혈전색전증의 치료는 현재까지는 LMWH이 가장 추천된다[21].

탄력 압박스타킹은 사용 시 혈전 후 증후군의 위험을 낮추는 것으로 입증되어 심부정맥혈전증 치료의 중요한 부분이었다[22]. 그러나 최근 무작위 시험에서는 무릎 길이의 탄력 압박스타킹의 이점이 없다는 결과가 나와 일부 의문이 제기되고 있지만[23], 부작용이 거의 없으므로 환자의 증상성 부종을 완화하는데 여전히 이점이 있다.

재발성 정맥혈전색전증을 예방하기 위해 항응고 요법은 최소 3개월 동안 지속되어야 한다. 이후의 사용기간은 원인에 따라 달리 고려되어야 한다. 예를 들면, 대수술과 같은 일시적 위험요인에 의해 발생한 정맥혈전색전증은 치료를 3개월로 제한할 수 있으나[24], 암 환자의 경우 6개월 내 재발 위험이 약 8%로, 특히 활동 중인 경우 항응고제를 지속하는 것이 강력히 권장된다[25]. 또한 특발성 정맥혈전색전증도 중단 시 재발 확률이 높아 치료 연장이 추천되지만, 불필요한 출혈 위험도 고려해야 한다. 연장 기간 동안의 약물 용량에 대해서도 아직 확립된 바가 없지만, apixaban의 경우 치료 용량(하루 두 번 5.0 mg)과 예방 용량(하루 두 번 2.5 mg)은 모두 재발성 정맥혈전색전증의 위험을 위약에 비해 80% 줄이므로, 예방 용량을 선택하면 비주요 출혈의 위험을 낮출 수 있는 이점이 있다[26].

4. 림프부종과 하지 심부정맥혈전증의 감별

림프부종과 하지 심부정맥혈전증은 하지 부종에서 중요하게 감별해야하는 두 가지 질환이다. 두 질환 모두 전신적 원인이 아닌 국소적 원인에 의한 부종으로, 하지 부종의 임상적 양상을 각각 기술하겠다.

림프부종은 여성에서 더 발생률이 높으며, 어느 연령에서도 나타날 수 있고 2/3의 경우는 한쪽에만 발생한다[27]. 처음에는 말단부부터 이환이 되며 점차 근위부로 증가하고, 발도 이환된다. 초기 증상은 주로 통증없는 부종이며, 무거운 느낌을 호소하기도 한다. 초기 평가에서는 함요부종을 나타내지만, 시간이 지나면서 피하조직의 섬유화로 전형적인 비함요 특성이 관찰된다. Stemmer 사인(발등의 엄지와 검지 사이의 피부가 꼬집어지지 않는 증상)이 확인되며, 시간이 지나며 피부가 두꺼워지고 거칠어지며, 피부 긴장도가 증가한다[28]. 심한 경우 피부 손상으로 봉와직염이 발생해 림프관 기능의 추가적인 악화로 이어져 부종이 악화되는 악순환이 일어난다.

심부정맥혈전증은 붓고, 열감이 있으며, 압통이 있는 것이 임상적 특징이다. 부종은 함요부종 양상이며, 이미 진단된 림프부종과 비교하여 훨씬 부드럽다. 또한 최근의 수술, 부동상태, 암, 장시간의 비행, 혈전증 등과 같은 위험 인자들이 있다. 심부정맥혈전증의 만성 후유증은 혈전 후 증후군으로, 심부정맥계에서 역류나 심부 정맥 부전이 발생하여 사지의 만성 부종, 피부하 조직경화증, 정맥류가 생기는 것을 말하며, 심한 경우 정맥 궤양이 생길 수 있다. 임상적으로만 봤을 때 이를 림프부종과 구분하기 어려울 수 있다[28].

림프신티그라피는 림프계를 평가하는 표준 검사이다. 민감도는 73-97%이며, 특이도는 100%로 림프부종을 진단하며[29], 이 검사 하나만으로 하지 부종환자의 1/3에서 원인으로 림프부종을 배제할 수 있다. 정맥 궤양이 있거나 정맥류가 있는 환자에서도 림프신티그라피의 지연된 림프 배수가 관찰되지만, 지역림프절과 피부 역류는 정상 소견을 보이므로 이것이 가장 중요한 감별점이 되겠다[30]. 초음파 검사는 심부정맥혈전증과 만성 정맥 부전의 진단에서도 가장 중요한 검사이므로, 임상적으로 감별이 어려울 때 시행을 고려해보아야 하는 검사이다. 림프부종의 경우 초음파에서 피하조직의 두께와 에코의 증가 및 벌집 혹은 조약돌 모양의 변화, 격막 비후, 저에코로 나타나는 체액 축적 등을 확인할 수 있으나, 이는 심하거나 진행된 림프부종에서 특징적으로 확인되어 초기 림프부종에서는 확인하기 어렵다[31].

5. 암 환자에서 하지 부종의 평가 시 고려사항

암 환자에서 하지 부종이 나타났을 때, 일반 인구군과는 다른 고려 사항들이 필요하다. 먼저 암의 유형과 단계, 암 치료 이력을 파악해야 한다. 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 대장암과 같은 암은 종양의 덩어리나 전이로 인해 림프관이나 정맥이 막힐 수 있다. 또한 수술에서 골반 림프절 절제 여부와 절제 범위는 림프부종의 가장 큰 위험 요소이며, 방사선 요법 또한 림프관의 섬유화와 이로 인한 림프부종을 유발하는 위험 요소이다[32]. 화학 요법 중 taxane 계열은 체액 저류를 일으켜 부종을 유발할 수 있다[33]. 암 자체 또는 치료로 인해 심장, 신장 또는 간 기능의 저하의 가능성도 높으므로 이에 대한 평가도 필요하며, 앞서 말한 바와 같이 정맥 혈전색전증의 위험도도 훨씬 높다. 이러한 요소들을 고려하여 임상 증상을 평가하여야 한다. 통증, 발적, 발열은 혈전증이나 감염의 가능성을 시사하며, 양측 부종은 전신적인 원인일 가능성이 높으며, 일측 부종은 림프부종이나 심부정맥혈전증에서 더 일반적이다. 갑작스러운 발병은 심부정맥혈전증과 같은 급성 문제를, 점진적이 발병은 림프부종이나 만성 정맥 부전을 더 시사한다. 신체 검사로는 피부 변화의 확인과 온도, 함요부종과 압통 확인 등이 필요하겠다. 심부정맥혈전을 스크리닝하기 위한 좋은 검사인 d-dimer는 암 환자에서는 위양성과 위음성이 모두 높아, 무조건적으로 신뢰하기는 어렵다[9]. 진단을 위한 다른 검사들로는 심부정맥혈전을 배제하기 위한 도플러 초음파, 종양에 의한 림프 폐쇄나 정맥 압박을 확인하기 위한 CT 또는 MRI, 혈액검사(감염, 신장 기능 및 응고 장애), 림프신티그라피를 가능성이 높은 순서대로 고려해 보아야겠다.

6. 림프부종 환자에서 부종의 악화 시 고려사항

이미 림프부종이 진단된 환자에서 부종이 악화되었을 때, 악화시킬 수 있는 유발 요인이나 근본적인 변화를 확인하기 위한 평가가 중요하다. 먼저 감염의 기왕력과 현재 감염의 여부에 대해 평가하여야 한다. 림프부종 환자에서 부종을 악화

시키는 가장 주요한 합병증이기 때문이다. 림프부종의 진행에 대해서도 평가하여야 하는데, 객관적인 부피의 측정과 함께 초음파나 림프신티그라피 검사가 사용될 수 있겠다[34,35]. 체중 및 체지방량의 증가가 있지는 않았는지도 확인이 필요하다. 환자의 complete decongestive physical therapy phase 2의 순응도도 중요한 요소이다. 압박 요법, 도수림프배출, 운동, 피부관리가 모두 잘 이루어졌는지 확인하여야 한다[36]. 항고혈압제나 비스테로이드성 항염증제와 같이 일부 부종을 악화시킬 수 있는 약물의 추가가 있었는지, 신장/심장/간 질환의 발생이나 악화는 없었는지 확인해야 한다. 심부정맥혈전증과 같은 합병증을 배제하기 위해서는 도플러초음파 검사를 고려해야 하며, 표재 측부 정맥의 발생이나 함요 부종의 재발생 등의 징후가 있을 때 특히 고려하여야 한다.

결 론

부종, 발적, 압통과 같은 증상을 특징으로 하는 심부정맥혈전은 그 증상만으로는 진단 특이성이 낮기 때문에, 구조화된 임상 확률 검사(Wells 점수) 및 d-dimer 검사로 스크리닝을 한 후 압축 초음파 검사나 CT/MRI의 영상검사로 확진할 수 있다. 암 환자에서는 심부정맥혈전증의 가능성이 더 높아지나, 암 자체에 의한 혈관 또는 림프절의 압박이나 림프부종의 가능성 또한 높아지므로 다양한 가능성에 대한 고려가 필요하다. 또한 이미 진단된 림프부종 환자 또한 암 환자이므로 일반 인구군에 비해 심부정맥혈전증의 발생률이 높으므로, 부종이 악화되었을 때 이에 대해서도 항상 염두에 두고 평가를 진행해야 하겠다.

REFERENCES

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34:2363-2371.
2. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood 2013;122:1712-1723.
3. Jensvoll H, Severinsen MT, Hammerstrøm J, Brækkan SK, Kristensen SR, Cannegieter SC, et al. Existing data sources in clinical epidemiology: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort. Clin Epidemiol 2015;7:401-410.
4. Roach RE, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, le Cessie S. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained. Circulation 2014;129:51-56.
5. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). J Am Coll Cardiol 2011;57:700-706.
6. Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. Bmj 2014;348:g1340.
7. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997;350:1795-1798.
8. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. Jama 2006;295:172-179.
9. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, Söhne M, Leebeek FW, Bossuyt PM, et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. Thromb Haemost 2010;104:831-836.
10. Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. Bmj 2010;340:c1475.
11. Liu D, Peterson E, Dooner J, Baerlocher M, Zypchen L, Gagnon J, et al. Diagnosis and management of iliofemoral deep vein thrombosis: clinical practice guideline. Cmaj 2015;187:1288-1296.
12. Linkins LA, Stretton R, Probyn L, Kearon C. Interobserver agreement on ultrasound measurements of residual vein diameter, thrombus echogenicity and Doppler venous flow in patients with previous venous thrombosis. Thromb Res 2006;117:241-247.
13. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. Jama 2014;311:717-728.
14. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2010:Cd001100.
15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson

M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:799-808.
16. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363: 2499-2510.
17. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:1406-1415.
18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342-2352.
19. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Lancet 2016;388:3060-3073.
20. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med 2015;373:511-520.
21. Akl EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014:Cd006650.
22. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet 1997;349:759-762.
23. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2014;383:880-888.
24. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. Arch Intern Med 2010;170:1710-1716.
25. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149:315-352.
26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:699-708.
27. Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, Wahner HW. Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: a prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities. J Vasc Surg 1993;18:773-782.
28. Mortimer PS. Swollen lower limb-2: lymphoedema. Bmj 2000;320:1527-1529.
29. Hassanein AH, Maclellan RA, Grant FD, Greene AK. Diagnostic Accuracy of Lymphoscintigraphy for Lymphedema and Analysis of False-Negative Tests. Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open 2017;5:e1396.
30. Sollini M, Boni R, Marciano A, Zanca R, Bartoli F, Erba PA. Lymphoscintigraphy for the Differential Diagnosis of Peripheral Edema and Intracavitary Lymph Effusion. In: Mariani G, Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA, eds. Atlas of Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Mapping: A Pictorial Case-Based Approach. Cham: Springer International Publishing; 2020. p.79-142.
31. Forte AJ, Huayllani MT, Boczar D, Cinotto G, McLaughlin SA. Ultrasound Elastography Use in Lower Extremity Lymphedema: A Systematic Review of the Literature. Cureus 2019;11:e5578.
32. Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M, Kawata A, Akiba N, Suzuki K et al. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: a hospital-based retrospective cohort study. BMC Womens Health 2017;17:1-10.
33. Markman M. Managing taxane toxities. Support Care Cancer. 2003;11:144-147.
34. Casley-smith JR. Measuring and representing peripheral oedema and its alterations. Lymphology. 1994;27:56-70.
35. Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, Wahner HW. Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities. J Vasc Surg. 1993;18:773-782.
36. Ko DS, Lerner R, Klose G, Cosimi AB. Effective treatmentof lymphedema of the extremities. Arch Surg. 1998;133:452-458.