

Cyclooxygenase-2 선택적 억제제를 복용 중 자궁암 환자에 발생한 심부정맥혈전증 1예

고려대학교 의과대학 구로병원 가정의학과

고병준 · 최윤선 · 김수현 · 김정아 · 홍정익 · 윤도경 · 김정환 · 손근주

Abstract

Deep Vein Thrombosis in Advanced Cervical Cancer Patient after Taking Cyclooxygenase-2 Selective Inhibitors

Byung Joon Ko, Youn Seon Choi, Su Hyun Kim, Jeong A Kim, Jeong Ik Hong, Do Kyoung Yoon, Jung Hwan Kim and Keun Ju Sohn

Department of Family Medicine, Guro Hospital, College of Medicine, Korea University Medical Center

Cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors were specifically developed to reduce the risks of gastrointestinal bleeding associated with other NSAID drugs. However, the APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX) trials revealed that rofecoxib sometimes exerts prothrombotic effects. Meanwhile, cancer patients, who also carry a risk of thrombosis due to a variety of mechanisms, are often treated with COX-2 selective inhibitors, due to their relative gastrointestinal safety. This report concerns the case of a 46-year old woman with advanced cervical cancer, who had been treated with opioids and a COX-2 selective inhibitor (celecoxib) for 2 months, for the relief of pain associated with her cancer. The patient was admitted due to swelling of the left leg, which was also accompanied by pain. A computerized tomography scan revealed deep vein thrombosis occurring in multiple veins of both legs. After the administration of low-molecular weight heparin and oral warfarin, the patient's symptoms were relieved initially. However, her prothrombin time was found to be prolonged, necessitating the discontinuation of anticoagulation therapy. The patient's dyspnea worsened, ultimately resulting in her death. In conclusion, the administration of cox-2 selective inhibitors should be carefully considered in patients with a number of different risk factors, and assessed on a case-by-case basis.

Key Words: Cancer, Deep vein thrombosis, Cyclooxygenase-2-selective inhibitor

서론

책임저자: 최윤선, 서울시 구로구 구로동길 97번지
고려대학교 의과대학 구로병원 가정의학과
Tel : 02-818-6886, Fax : 02-837-0613
E-mail : younseon@korea.ac.kr

위장관계의 암환자에서 정맥혈전색전증의 발생 빈도가 높다는 보고[1]가 19세기 후반에 있는 이후로 암과 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis)과

의 연관성을 보여주는 많은 연구들이 발표되었다 [2-6]. 심부정맥혈전증의 합병증인 폐혈전색전증은 종종 치명적일 수 있기 때문에 즉각적인 진단과 치료가 필수적이다. 암 환자는 여러 사이토카인이나 혈관 내벽 손상, 혈소판 및 단핵구 활성화, 조직인자, 시스테인 단백분해효소 등에 의해 응고체계에 변화가 생겨 혈전이 잘 생기며 [2,4,7-9] 항암요법, 호르몬요법 [5,8,10], 중심정맥도관 [9-11], 고령, 수술, 부동화 등의 혈전 위험인자를 공유하게 되므로 쉽게 심부 정맥혈전증이 발생할 수 있다 [6]. 암환자들은 장기적 진통제 사용, 병합 약물 사용, 출혈 위험의 증가 등으로 전통적인 NSAIDs에 비해 Cyclooxygenase-2 (COX-2) 선택적 억제제를 사용하게 되는 경우가 있다. 하지만 COX-2 선택적 억제제는 심혈관계의 혈전 가능성을 높일 수 있음 [12-14] 이 몇몇 연구에서 보고되었으며, 최근 rofecoxib (Vioxx[®]) 는 장기간 무작위 대조군 연구 도중 혈전 가능성 증가가 확인되어 시장에서 철수하였다 [15]. 하지만 아직 다른 COX-2 선택적 억제제들의 혈전 발생 위험에 대한 인과관계 규명에는 좀 더 많은 연구가 필요하다. 저자들은 암성 통증 조절을 위해 COX-2 선택적 억제제를 복용 중이던 호스피스 암 환자에서 발생한 심부정맥혈전증을 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

46세 여자 환자가 양측 하지의 부종과 통증을 주소로 2004년 8월 23일 외래 통해 입원하였다. 환자는 2002년 2월에 자궁경부암(선암, stage IIb)으로 선행 항암 화학요법 후 근치적 자궁절제술 및 동시 항암 화학요법과 방사선치료를 받았었다. 2000년 10월부터 마른 기침이 심하여 촬영한 흉부 방사선 검사 결과 폐 전이 소견을 보여 더 이상의 치료 효과를 기대할 수 없어 2004년 3월부터 호스피스를

시작하였다.

2004년 5월부터 환자는 기침이 심해졌고 진해제와 코데인을 240 mg을 복용하였으나 호전이 없었으며 기침으로 인한 근육통으로 6월 8일부터 COX-2 선택적 억제제인 celecoxib를 하루 200 mg씩 2개월 간 복용하여 왔다.

내원 시 하루 oxycodone 20 mg, prednisolone 20 mg, codein phosphate 300 mg, zipeprol (Respi-lene[®]) syrup 60ml, celecoxib 200 mg를 경구 복용 중이었다. 자궁경부암 이외에는 특별한 병력이 없었고 만삭 2회에 유산 1회의 산과력이 있었으며 흡연과 음주는 하지 않았다. Eastern cooperative oncology group (ECOG) 활동지수는 2점이었다.

환자는 전신 쇠약감, 호흡곤란 및 흉통, 심한 기침을 호소하였으며 내원 1주일 전 갑자기 발생한 양측 하지의 통증을 동반한 부종이 있었다. 하지 부종은 우측에 비해 좌측에서 심하게 호소하였으며 점점 심해졌다고 하였다.

입원 당일 시행한 체온은 37.1°C, 맥박수는 분당 118회, 호흡수는 분당 24회였으며 혈압은 120/80 mmHg이었다. 만성적인 병색을 띄고 있었으나 의식은 명료하였다. 결막은 다소 창백하였으나 공막의 황달은 보이지 않았다. 청진상 양측 폐 전역에서 거친 호흡음과 천명이 들렸고 심음은 규칙적이었으나 빈맥이 측지되었다. 복부는 부드럽고 편평하였으며 만져지는 종괴나 간비종대 소견은 없었다. 장운동은 정상적이었지만 우측 옆구리에는 경한 압통이 있었다. 양측 하지에서 부종이 관찰되었으며 부종은 좌측하지가 우측보다 심했고 종아리 부위가 허벅지보다 심했다(Fig. 1). 좌측 하지에는 열감 및 압통이 있었다. 호만 징후(Homans' sign)는 양측 모두 음성이었다.

혈액 검사에서 혈색소치 10.5 g/dl, 백혈구 17,100/L, 혈소판 143,000/L로 빈혈과 백혈구 증가 및 경도의 혈소판 감소 소견 보이고 있었으며 혈중

요소 질소(BUN)와 혈중 크레아티닌은 각각 9.32 mg/dl와 0.78 mg/dl로 정상 범위 내였다. 프로트롬빈 시간(PT)은 13.6초이며 International normalized ratio (INR)는 1.19였다. 동맥혈 검사상 pH 7.513, pCO₂ 32.7 mmHg, pO₂ 53.2 mmHg, HCO₃ 26.5 mmol/L, 산소 포화도 90.4%로 호흡성 알칼리증 소견을 보였다. 흉부 방사선 검사에서는 양측 폐 전역으로 다발성으로 전이된 결절 소견 보이고 있었다(Fig. 2).

양측 하지의 통증을 동반한 부종으로 심부정맥혈전증 의심 하에 컴퓨터 단층 혈관 촬영을 실시한

결과좌측 얇은 넓다리정맥(superficial femoral vein), 오금정맥(popliteal vein), 종아리정맥(peroneal vein), 뒤 정강정맥(posterior tibial vein)에 혈전이 관찰되었고 우측 하지에서도 장딴지(calf vein), 깊은 근육 가지(deep muscular branch)에 음영 결손을 보이는 심부정맥혈전이 발견되었다(Fig. 3). 치료를 위해 저분자량 헤파린인 Enoxaparin 60 mg을 12시간 간격으로 6일간 피하주사 하였고 저분자량 헤파린 투여 다음 날부터 와파린 5 mg을 경구 투여하면서 INR을 관찰하였으며 혈전을 일으킬 가능성이 있는 약

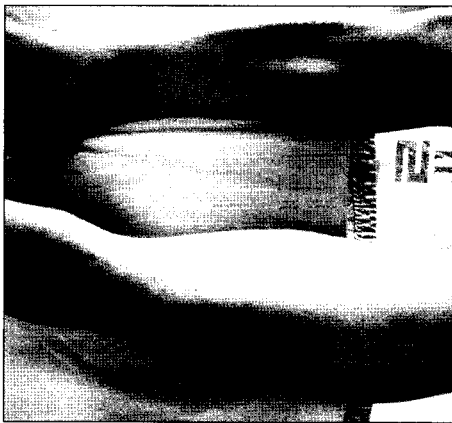


Fig. 1. Both leg swelling: Left leg swelling was predominant compared to the right leg.



Fig. 2. Multiple variably-sized metastatic nodules and masses in both lungs on August 2004.



Fig. 3. Left superficial femoral vein extension to popliteal, peroneal, and posterior tibial vein, and right calf and deep muscular vein on a computerized tomography scan.

제인 COX-2 선택적 억제제 투여를 중단하였다. 또한 비약물적인 치료로 하지를 거상시켰다. 치료 후 점차적으로 환자의 하지 통증은 완화되었으나 입원 8일째 INR이 5.8로 증가되어 이에 따른 출혈 위험 증가 등을 고려하여 항응고제 투여를 중단하였다.

항응고제 투여를 중단 후 입원 8일째부터 호흡곤란 증상이 악화되기 시작하였으며 입원 9일째부터 모니터 상 산소포화도가 90% 미만으로 떨어져 산소를 마스크로 공급하였고, 입원 13일째인 9월 4일 산소포화도 70%이상 유지되지 않던 중 호흡곤란 증상 악화되면서 의식 소실되고 오전 11시 06분 사망하였다.

고 찰

심부정맥혈전증과 폐혈전색전증은 미국에서 매년 10만 명당 117건 꼴로 발생하며 60세 이상에서는 더욱 발생률이 증가되어 85세에서는 10만 명당 900건까지 증가한다[16]. 최근의 연구에 의하면 남성에서는 폐암, 전립선암 및 대장암 등이, 여성에서는 유방암, 난소암 및 폐암 등이 심부정맥혈전증이 많이 발생하는 암으로 보고되고 있다[17]. 본 증례의 환자는 항응고제 중단 후 호흡곤란이 심해지면서 사망하였는데 부검을 하지 않아 정확한 사인 추정 은 불가능하지만 가능한 사인으로는 자궁경부암의 폐전이로 인한 호흡부전, 폐렴 등에 의한 폐혈증과 함께 심부정맥혈전증의 위험한 합병증인 폐혈전색전증의 가능성을 추정할 수 있다.

만성 정맥부전증후군은 심부정맥혈전증의 다른 중요한 합병증의 하나[18]로 이러한 합병증의 예방을 위해서는 무엇보다 즉각적인 치료와 주의 깊은 관찰이 요구된다. 심부정맥혈전증의 발생기전은 Virchow의 3요소인 혈관 내벽의 손상, 혈류 정체, 응고 항진상태로 설명하며 암환자에서는 여러 가지 요소가 혈전증을 유발하는데 우선 단핵구 또는 대

식세포가 암세포의 자극을 받아 종양괴사인자, 인터루킨-1, 인터루킨-6 등을 배출하며 이는 내피세포의 손상을 초래하여 혈관 내벽 자체를 혈전이 잘 생기는 조건으로 변화시킨다. 또한 대식세포와 암세포의 상호 작용을 통하여 혈소판, 응고 인자 XIII, XI이 활성화되어 트롬빈 생성과 혈전 생성을 유발하게 된다. 암세포 자체는 시스테인 단백질분해효소, 조직 인자 등을 배출하게 되며 이들은 응고 인자 X에, 그리고 단핵구 또는 대식세포에서 방출된 조직인자는 응고 인자 VII에 직접 작용하여 이들 인자를 활성화시켜 혈액 응고를 촉진하게 된다[2,4,7-9]. 이 외에도 항암치료제인 백금화합물이나 고농도의 플로로우라실, 미토마이신, 타목시펜, 성장인자들이 혈전의 위험을 증가시키며 항암화학요법이나[5,8,10] 고농도영양주입법에 사용되는 중심정맥도관[9-11]이 혈전이나 색전과 관련이 있음이 알려져 있다. 또한 암 환자의 경우 고령, 암 제거수술이나 지속적인 침상안정 등의 심부정맥혈전증의 위험인자를 공유하는 경우가 많으므로 암환자가 아닌 사람에 비해 발생률이 증가할 것임을 예측할 수 있다.

심부정맥혈전증의 증상은 이환 부위의 부종, 열감, 발적 등이며 이환된 정맥을 따라 압통이 나타나기도 하며 촉지가 가능하기도 하다. 피부 긴장도의 증가, 표재 정맥의 확장, 측부 혈관의 발달 등이 관찰되기도 하며 심한 경우 청색증 및 괴사가 보이기도 한다[18]. 본 증례에서도 양측 하지의 부종이 관찰되었으며 좌측 하지의 열감 및 압통이 관찰되어 심부정맥혈전증을 의심할 수 있었다. 진단법은 D-Dimer 검사[19-21], 이중 정맥 초음파 검사[22], 컴퓨터 단층 혈관촬영[23,24], 자기공명영상[25], 임피던스 혈량 측정법[26], 정맥 혈관 조영술 등이 있다. D-Dimer는 안정화된 피브린의 산물이며 정맥혈전증에서 상승한다. 이를 근거로 한 D-Dimer검사는 민감도는 매우 높으나 특이도가 낮은 방법으로 혈전증 외에도 고령, 임신, 수술 후, 염증, 암 등

에서 상승할 수 있다. 임상적으로는 저위험군 환자에게서 음성이 나왔을 때 진단을 배제하는데 사용된다. 이중 정맥 초음파 검사는 심부정맥혈전증의 의심될 때 가장 흔히 이용되는 검사로 정확도가 시행자의 숙련도에 따라 달라지며 과거의 혈전과 새로운 혈전을 구별할 수 없고 골반 내 또는 종아리 부위의 혈전을 찾아내기 힘들며, 비만 혹은 심한 부종 시 혈전 발견율이 떨어지는 단점이 있으나 초음파상으로 직접 혈전을 볼 수 있으며 눌렀을 때 정맥이 편평해지지 않는 것으로 진단이 가능한 장점이 있다. 근위부 심부정맥혈전증에는 95%, 증상이 있는 종아리 부위 심부정맥혈전증에는 75%의 민감도를 갖는다. 표재성 정맥염, 슬와부 낭종, 농양 등에서는 위양성을 보일 수 있다. 컴퓨터 단층 혈관촬영은 이중 정맥 초음파에 비해 가격이 비싸며 조영제 사용에 대한 부작용의 우려가 있다. 아직은 이중 정맥 초음파에 비해 우월하다는 증거가 부족하나 폐혈전색전증이 의심되는 환자에서 동반된 심부정맥혈전증 여부를 확인할 때 흉부와 동시에 하지를 검사할 수 있으며 특이도가 높은 장점이 있다. 본 증례에서는 컴퓨터 단층촬영을 통해 임상적으로 의심이 되는 하지 혈전의 위치를 확인할 수 있었다. 그 밖의 다른 진단 방법으로 자기공명영상은 가격이 매우 비싼 단점이 있으나 종아리와 골반 내의 혈전을 찾아내는 데에 초음파만큼 진단가치가 높아 초음파로 누를 수 없는 혈관내의 혈전을 찾아내는데 유용하며 임피던스 혈량 측정법은 비침습적이고 이동 가능한 장점이 있으나 이전에 생각했던 것과는 달리 연속적인 측정의 민감도가 떨어지고 폐혈전색전증의 위험성이 높은 근위부의 혈전을 간과할 가능성이 있다. 정맥 혈관 조영술은 확진법이 지만 침습적이며 통증, 정맥염, 과민독성반응 등의 부작용이 있다.

암 환자에서 심부정맥혈전증이 생겼을 때의 약물 치료로는 전통적으로 unfractionated heparin과 경

구 와파린을 사용한다. Unfractionated heparin은 초기 용량으로 5,000 IU을 정맥 주입하며 지속적으로 30,000 IU 정도를 24시간에 걸쳐 투여하는데 aPTT를 정상 수준의 2배 정도가 되도록 용량을 조절한다. 헤파린에 저항성일 때는 50,000 IU까지 용량을 올리기도 한다. 처음 헤파린 투여 후 24시간 내에 경구 와파린이 투여되어야 하며 경구 와파린에 의해 치료적 농도인 INR 2-3에 도달할 때까지 헤파린은 최소 5일간 유지한다[27]. 최근 들어 근위부 심부정맥혈전증 치료에 있어서 저분자량 헤파린을 하루 2회 피하 주사하는 것이 병원에서 unfractionated heparin을 정맥 투여하는 것과 같은 효과를 갖는다는 연구 결과가 있는데[28-30] 저분자량 헤파린은 aPTT 수준을 모니터링할 필요가 없으며 가정에서 투여가 가능한 것 등으로 삶의 질을 향상시킬 수 있다는 점에서 주목할 만하다. 이 밖에도 저분자량 헤파린이 와파린 치료에 실패한 환자들에게 효과적이라는 보고가 있으며[31] 암 환자에 있어서 지속적인 저분자량 헤파린 치료가 정맥혈전의 2차 예방에 있어서 와파린보다 안전하고 효과적이라는 보고[5,32,33]가 있으나 향후 보다 많은 연구가 뒤따라야 할 것이다.

암환자에서 항 응고요법의 예방적 사용은 수술 시나 중심정맥도관 유지 시에는 반드시 고려해야 하며 항암요법이나 호르몬요법 시에는 장단점을 따져보아 시행여부를 결정해야 한다[5,27]. 비스테로이드소염제는 소염, 진통, 해열 작용을 하며 암 환자에서는 특히 골성 통증에 효과가 있어 진행된 암 환자의 진통보조제로 쓰이거나 경도의 통증에 사용된다[34]. 기존의 비스테로이드소염제가 COX-1도 억제함으로써 프로스타글란딘 합성의 저해로 위장관 출혈, 미란이나 궤양 등의 합병증을 일으킬 수 있다. 이에 반해 COX-2 선택적 억제제는 COX-2만 선택적으로 억제하여 부작용의 발현을 현저히 줄여 이전의 소화성 궤양, 출혈 병력이 있거나 고령

의 환자, 스테로이드나 항응고 요법을 동시 시행하는 환자에서 선호되는 약제이다. 하지만 COX-1 억제제가 혈소판 응집을 억제하는데 비해 COX-2 억제는 이러한 항혈전작용을 공유하지 않으며, 혈관을 확장시키고 혈소판 응집을 막는 프로스타사이클린(PGI₂)의 생산을 저해하여 혈전 발생 가능성을 높일 수 있다[12-14]. 그러나 죽상동맥경화가 일종의 염증 반응의 과정[35,36]이므로 COX-2 선택적 억제제의 항염증작용이 죽상동맥경화에 대한 보호 효과를 가질 수 있다는 주장도 있다. COX-2 선택적 억제제의 혈전 발생 위험에 대한 대규모의 임상 연구 결과가 있었는데 그 중 하나는 류마티스 관절염 환자 8,076명을 대상으로 rofecoxib와 naproxen의 위장관계 독성을 비교한 Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research study (VIGOR)[37]이며 다른 하나는 류마티스 및 퇴행성 관절염 환자 8,059명을 대상으로 celecoxib와 기존의 비스테로이드 소염제인 ibuprofen, diclofenac을 비교한 Celecoxib Arthritis Safety Study (CLASS)[38]이다. VIGOR 연구에서는 rofecoxib 치료군에서 0.4%로 naproxen의 0.1%에 비해 심근 경색의 발생률이 유의하게 높았으나 naproxen이 비교적 높은 항혈소판 작용을 가지고 있으며 류마티스 관절염 자체가 심근경색의 위험이 높은 점, 아스피린의 예방적 사용이 적용되는 고위험군에서 aspirin을 사용하지 않은 점에서 논란의 여지가 있다. CLASS 연구에서는 celecoxib 사용군과 diclofenac 및 ibuprofen 사용군 간의 혈전 발생에 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 두 약물 모두 아스피린의 1차 예방에 대한 메타 분석에서 나온 위약군의 심근경색 연간 발생률 0.5%와 비교하면 rofecoxib는 0.74%, celecoxib는 0.8%로 높은 것을 볼 수 있다[14]. Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX (APPROVe, VIOXX의 선종성 용종 예방 시험)는 전향적, 무작위추출, 위약 대조 임상 시험에서 나온 새로운 3년 데이터로 rofecoxib

(Vioxx[®]) 사용 후 결장직장의 선종의 병력이 있는 환자들의 결장직장 재발에 관한 예방 효과를 평가하는 연구였다. 치료 후 18개월 이후부터 심장 발작, 뇌졸중과 같은 확인된 심혈관계 사고의 위험이 증가되기 시작하여 머크사에서는 2004년 9월 30일자로 회사 차원에서 전 세계적인 rofecoxib의 회수를 단행하였다[15].

본 증례에서는 암 자체만으로도 심부정맥혈전증의 고위험군인 것은 사실이지만 이와 함께 celecoxib를 2개월간 사용한 병력이 심부정맥혈전증 발생에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 암 환자에서는 이 증례에서와 같이 스테로이드를 함께 사용한다거나 고령, 장기간 진통제 사용, 혈소판 감소, 병합 약물 사용 등으로 인해 출혈 위험성이 증가되기 때문에 COX-2 선택적 억제제를 고려하게 되는 상황이 적지 않다. 하지만 암환자에서는 여러 가지 원인에 의해 심부정맥혈전증이 발생할 가능성 또한 많으므로 COX-2 억제제를 선택함에 있어서도 신중하여야 하며 주의 깊은 감시가 필요하다. 향후 다른 계열의 COX-2 선택적 억제제들 간의 혈전 발생 위험에 대한 위약대조군 무작위 임상 대조군 연구 또한 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Trousseau A. Phlegmasiaalba dolens. In: Anonymous. Clinique Medicale del'Hotel-Dieu de Paris. London: The New Sydenham Society, 1865:94-6
- 2) Folkman J. Tumor angiogenesis and tissue factor. Nat Med 1996;2:167-8.
- 3) Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1996;10:499-530
- 4) Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Hemostatic alterations in cancer patients. Cancer Metastasis Rev 1992;11: 237-48
- 5) Mandala M, Ferretti G, Cremonesi M, Cazzaniga M, Curigliano G, Barni S. Venous thromboembolism and cancer: new issues for an old topic. Crit Rev Oncol Hematol 2003;48:65-80

- 6) Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:109-11
- 7) Gordon SG, Mielicki WP. Cancer procoagulant: a factor X activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:73-86
- 8) von Tempelhoff GF, Dietrich M, Hommel G, Heilmann L. Blood coagulation during adjuvant epirubicin/cyclophosphamide chemotherapy in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2560-8
- 9) Gordon SG, Cross BA. A factor X-activating cysteine protease from malignant tissue. *J Clin Invest* 1981;67:1665-71
- 10) Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hrynuk W, et al. The thrombogenic effect of anti-cancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318:404-7
- 11) Balestreri L, De Cicco M, Matovic M, Coran F, Morassut S. Central venous catheter-related thrombosis in clinically asymptomatic oncologic patients: a phlebographic study. *Eur J Radiol* 1995;20:108-11
- 12) Catella-Lawson F, Crofford LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med* 2001;110(Suppl 3A):28S-32S.
- 13) Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-11
- 14) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9
- 15) <http://www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer/index.jsp>
- 16) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93
- 17) Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-9
- 18) Kasper D, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 16 ed. New York: McGraw-Hill, 2004;1491-2
- 19) Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56
- 20) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35
- 21) Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med* 2003;114:276-82
- 22) Ramzi DW, Leeper KV. DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *Am Fam Physician* 2004;69:2829-36
- 23) Baldt MM, Zontsich T, Stumpflen A, Fleischmann D, Schneider B, Minar E, et al. Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. *Radiology* 1996;200:423-8
- 24) Peterson DA, Kazerooni EA, Wakefield TW, Knipp BS, Forauer AR, Bailey BJ, et al. Computed tomographic venography is specific but not sensitive for diagnosis of acute lower-extremity deep venous thrombosis in patients with suspected pulmonary embolus. *J Vasc Surg* 2001;34:798-804
- 25) Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89-98
- 26) Cogo A, Prandoni P, Villalta S, Polistena P, Bernardi E, Simioni P, et al. Changing features of proximal vein thrombosis over time. *Angiology* 1994;45:377-82
- 27) Ramzi DW, Leeper KV. DVT and pulmonary embolism: Part II. Treatment and prevention. *Am Fam Physician* 2004;69:2841-8
- 28) Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:657-62
- 29) Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81
- 30) Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682-7
- 31) Luk C, Wells PS, Anderson D, Kovacs MJ. Extended outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of recurrent venous thromboembolism despite warfarin therapy. *Am J Med* 2001;111:270-3
- 32) Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35

- 33) Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53
- 34) Jacox A, Carr DB, Payne R. New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *N Engl J Med* 1994;330:651-5
- 35) Koenig W. Inflammation and coronary heart disease: an overview. *Cardiol Rev* 2001;9:31-5
- 36) Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M, Enseleit F, Spieker L, Hermann M, et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:405-9
- 37) Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8, 2 p following 1528
- 38) Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55