

말기 암 환자에서 임상변수를 이용한 생존 기간 예측

국민건강보험공단 일산병원 ¹가정의학과, 고려의대 구로병원 ²가정의학과
연세의대 영동세브란스병원 ³가정의학과, 가톨릭의대 성모병원 ⁴종양내과
가톨릭의대 통계학과⁵

염창환¹ · 최윤선² · 이혜리³ · 홍영선⁴ · 박용규⁵

Abstract

Prediction of Life Expectancy for Terminally Ill Cancer Patients Based on Clinical Parameters

Chang-Hwan Yeom, M.D.¹, Youn Seon Choi, M.D.², Hye Ree Lee, M.D.³,
Young-Seon Hong, M.D.³ and Yonggyu Park, PhD.⁴

Department of Family Medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital¹

Department of Family Medicine, Korea University Guro Hospital²

Department of Family Medicine, Yong-dong Severance Hospital,

Yonsei University College of Medicine³

Department of Medical Oncology, St. Mary Hospital, College of Medicine,

Catholic University of Korea⁴

Department of Biostatistics, College of Medicine, Catholic University of Korea⁵

Purpose: Although the average life expectancy has increased due to advances in medicine, mortality due to cancer is on an increasing trend. Consequently, the number of terminally ill cancer patients is also on the rise. Predicting the survival period is an important issue in the treatment of terminally ill cancer patients since the choice of treatment would vary significantly by the patients, their families, and physicians according to the expected survival. Therefore, we investigated the prognostic factors for increased mortality risk in terminally ill cancer patients to help treat these patients by predicting the survival period.

Methods: We investigated 31 clinical parameters in 157 terminally ill cancer patients admitted to in the Department of Family Medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital between July 1, 2000 and August 31, 2001. We confirmed the patients' survival as of October 31, 2001 based on medical records and personal data. The survival rates and median survival times were estimated by the Kaplan-Meier method and Log-rank test was used to compare the differences between the survival rates according to each clinical parameter. Cox's proportional hazard model was used to determine the most predictive subset from the prognostic factors among many clinical parameters which affect the risk of death. We predicted the mean, median, the first quartile value and third quartile value of the expected lifetimes by Weibull proportional hazard regression model.

Results: Out of 157 patients, 79 were male (50.3%). The mean age was 65.1 ± 13.0 years in males and was 64.3 ± 13.7 years in females. The most prevalent cancer was gastric cancer (36 pa-

tients, 22.9%), followed by lung cancer (27, 17.2%), and cervical cancer (20, 12.7%). The survival time decreased with to the following factors; mental change, anorexia, hypotension, poor performance status, leukocytosis, neutrophilia, elevated serum creatinine level, hypoalbuminemia, hyperbilirubinemia, elevated SGPT, prolonged prothrombin time (PT), prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT), hyponatremia, and hyperkalemia. Among these factors, poor performance status, neutrophilia, prolonged PT and aPTT were significant prognostic factors of death risk in these patients according to the results of Cox's proportional hazard model. We predicted that the median life expectancy was 3.0 days when all of the above 4 factors were present, 5.7~8.2 days when 3 of these 4 factors were present, 11.4~20.0 days when 2 of the 4 were present, and 27.9~40.0 when 1 of the 4 was present, and 77 days when none of these 4 factors were present.

Conclusions : In terminally ill cancer patients, we found that the prognostic factors related to reduced survival time were poor performance status, neutrophilia, prolonged PT and prolonged aPTT. The four prognostic factors enabled the prediction of life expectancy in terminally ill cancer patients.

Key Words : Terminally ill cancer patients, Prognostic factors, Life-expectancy

서 론

의학의 발달로 사람의 생존 기간이 길어진 반면 암에 의한 사망률은 오히려 증가하고 있다[1, 2]. 우리나라의 경우 2000년도 통계청 발표에 의하면 사망 원인 질환 중 암이 59,020명(23.9%)으로 가장 많았다. 과거에는 심혈관 질환에 의한 사망이 1위였지만 그 수가 점점 감소한 반면 암으로 인한 사망은 신규 암 발생과 더불어 계속 증가하여 현재는 전체 사망 원인 중 1위를 차지하고 있다. 우리나라뿐만 아니라 세계적으로 암의 발생률과 사망률은 증가하는 추세이며, 그로 인한 의료비용 상승의 문제로 국가 정책의 필요성이 대두되고 있다[3]. 미국의 경우 Long 등의 연구에 의하면 말기 암 환자 1인당 마지막 연도에는 21,219달러가 소요되며, 그중 6,161달러(29%)는 임종 1달 사이에 사용되어진다고 한다[4]. 그러나 이렇게 많은 비용을 투자하면서도 실제적으로 완치가 불가능한 암 환자 중 55~60%에서 적절한 치료를 받지 못하고 있는 실정이다[5]. 또 암에 대한 치료 이상으로 환자의 남은 삶에 대한 질이나 의미도 중요시되고 있으며, 많은 환자들은 자신의 마지막 순간을 병원보다는 가정에서 가족과

함께 보내기를 원하고 있다. Karlsen과 Addington의 연구에서는 73%가 집에서 임종하기를 원하였지만 그중 58%만 가능하였고[6], Lloyd-Williams과 Lloyd-Williams의 연구에서는 90% 이상의 환자가 임종의 마지막 해를 가정에서 주치의의 치료를 받고 싶어하였으나 단지 25% 환자만이 가능하였다고 한다[7].

말기 암 환자를 진료하는 데 있어서 환자나 가족, 의료진은 더 이상 완치 목적의 치료가 적절하지 않는 것을 알고 있다. 그리고 그 시점에서는 환자의 고통을 없애면서 편안하게 해주는 것이 가장 좋다는 생각을 갖게된다. 그러기 위해서 환자의 생존 기간을 예측하는 것은 중요한 문제로 환자나 가족들에게 환자가 마지막 순간을 정리할 수 있도록 생존 기간을 정확히 제공하는 것은 큰 도움이 될 것이다[8, 9]. 일반적으로 암 환자의 예후를 평가할 때 가장 많이 보는 지표가 암의 종류, 조직검사를 통한 세포종류와 분화도, 진단 시점의 질병의 진행된 정도, 합병증, 환자의 수행능력 등이다[10]. 사실 이것은 암을 처음 발견하고 진단할 때 중요한 지표이지만 말기 암 환자의 경우에는 큰 의미를 갖지 못한다. 그것은 말기가 되면 수행능력을 제외하곤 이들 중요한 지표들이 대부분 비슷해지기 때문이다. 그래서 많은 의료진과 연구자들이 이런 점을

고려하여 다방면으로 연구를 실시하였다. Evan과 McCarthy은 Karnofsky index가 실제적으로 말기 환자의 예후를 평가하는데 중요한 평가 도구라고 하였고 [11], Forster와 Lynn의 연구에 의하면 말기 암 환자에서 암의 종류, 저나트륨혈증, 의식혼란 등의 인자가 환자의 생존 기간을 단축시킨다고 보고하였고, 또 통증, 호흡곤란, 섬망, 구토 등의 증상이 심해지면 임종이 가까웠음을 의미한다고 언급하였다[12]. Rosenthal 등은 암 환자에서 수행능력 저하, 진단 당시 호스피스 팀으로 의뢰된 경우, 고빌리루빈혈증, 저혈압 등이 사망위험도를 높이는데 통계학적으로 유의한 결과를 보여 이들 인자들을 가지고 생존 기간을 계산하였다[13]. 즉 수행능력 저하와 진단 당시 호스피스 팀으로 의뢰된 경우는 생존 기간이 1주일 미만인 반면, 고빌리루빈혈증과 저혈압이 있는 경우는 생존기간이 1~3개월로 예측된다고 하였다.

만약 환자의 생존 기간을 예측할 수 있다면 남은 기간에 따라 환자, 가족, 의료진은 치료의 선택에 큰 차이를 보일 것이다. 예를 들어 환자의 생존 기간이 많이 남아 있다면 완치를 위한 치료가 필요한 반면 단지 며칠 정도라면 항암 치료보다는 환자의 삶의 질이나 의미에 중점을 둔 호스피스 케어가 훨씬 더 환자에게 도움이 될 수 있다. 실제적으로 말기 암 환자에서 호스피스 케어는 환자가 가정에 있거나 입원해 있거나 이들 임종을 앞둔 환자에게는 가장 적절한 치료로 불필요한 처치나 검사를 하지 않으므로 의료비도 절감시킨다고 하였다[14]. Bayer 등은 말기 환자를 치료하는데 있어 의료비용 절감도 중요하지만 입원에 대한 정확한 기준, 환자와 가족들의 치료 결정에 대한 자율성, 호스피스 케어 같은 치료방법 모색을 강조하였으며, 특히 치료과정 중에 윤리적인 갈등이 생긴다는 것을 보고하였다[15]. 또 Wanzer 등의 연구에서도 의사의 결정이 환자나 가족들에게 중요하게 작용하지만 치료할 때 환자의 자율성을 충분히 반영시켜야하며, 의사 중심이 아닌 환자 중심적인 치료가 되어야한다고 하였

다[16]. 이에 저자 등은 말기 암 환자에서 사망 위험도를 높이는 예후 인자를 알아내고 이들 예후 인자의 개수에 따른 생존 기간을 예측하여 말기 암 환자의 진료에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 7월 1일부터 2001년 8월 31일 사이에 국민건강보험공단 일산병원 가정의학과에 말기 암으로 입원한 환자 157명을 대상으로 하였다. 이들 환자들은 더 이상 암 치료에 효과가 없는 사람으로 호스피스 케어를 받기 위해 입원한 환자들이었다.

2. 방 법

입원당시 환자의 임상변수 31가지를 조사하였다. 인구통계학적인 자료로는 나이, 성별, 병력으로는 암의 종류, 암 치료 방법, 전이 여부, 진통제 사용 및 용량, 임상 증상으로는 통증, 체중감소, 의식변화, 식욕부진, 호흡곤란, 오심과 구토를 조사하였다. 또 신체 검사상 혈압, 복수, 수행능력을 관찰하였다. 수행능력은 Karnofsky Performance status scale을 이용하였다. 혈액 검사로는 헤모글로빈, 백혈구, 중성구, 혈소판, 혈당, 크레아티닌, 알부민, 빌리루빈, 간효소(SGPT), 프로트롬빈 시간(Prothrombin Time; PT), 활성부분 트롬보플라스틴 시간(activated Partial Thromboplastin time; aPTT), 칼슘, 나트륨, 칼륨 등을 조사하였다. 그 외 흉부 사진상 흉수, 폐렴이 존재하는지 여부를 보았다. 환자가 재입원한 경우는 상기 조사 기간 동안 가장 처음에 입원한 자료로 평가하였다. 환자의 의무기록과 조사된 환자의 신상기록을 가지고 전향적으로 2001년 10월 31일까지의 환자의 생존 여부를 확인하였다(Table 1).

Table 1. 입원당시 환자의 임상변수

인구통계학적 자료: 나이, 성별
병력: 암의 종류, 암 치료 방법, 전이 여부, 진통제 사용 및 용량
임상 증상: 통증, 체중감소, 의식변화, 식욕부진, 호흡곤란, 오심과 구토
신체 검사: 저혈압(수축기 혈압<90mmHg), 복수 수행능력 저하(Karnofsky Performance status scale ≤50%),
혈액 검사: 빈혈(<10.0g/dL), 백혈구 증가증 (>10,000/mm ³), 중성구 증가증(>75%), 혈소판 감소증(<50,000/mm ³), 고혈당 (>140mg/dL), 크레아티닌 상승(≥2.0 mg/dL), 저알부민혈증(≤3.0mg/dL), 고빌리루빈혈증(≥2.0mg/dL), 간효소 (SGPT)치 증가(>43U/L), 프로트롬빈 시간(PT) 연장(>13.5 sec), 활성부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장(>40.0 sec), 고칼슘혈증(>10.8mg/dL), 저나트륨혈증(<135mM/L), 고칼륨혈증(>5.5 mM/L)
흉부 사진: 흉수, 폐렴

3. 분석 방법

임상변수들은 Table 1에 주어진 것과 같이 각각의 기준값으로 위험군과 대조군으로 분류하여 분석하였고, 생존율과 생존 기간의 중앙값은 Kaplan-Meier의 방법으로 계산하였다. 로그순위 검정(log-rank test)을 통하여 각각의 임상변수별 생존율에 차이가 있는지를 단변량 분석하였고, Cox의 비례위험함수모형(proportional hazard model)을 이용하여 여러 임상변수들 중 생존율에 영향을 미치는 예후 인자를 구하였다. 그리고 와이블 비례위험함수 모형(Weibull proportional hazard function model)을 이용하여 예후 인자들의 유무에 따른 생존기간의 평균, 중앙값, 제 1사분위수 그리고 제 3사분위수를 계산하였다. 모든 분석은 SAS (version 6.12)을 이용하였고, 검정의 유의수준은 0.05로 하였다.

Table 2. 인구통계학 및 병력 자료

변수	환자 수(%)
나이(평균 연령±표준 편차)	64.7±13.3세
성별	
남자	79 (50.3)
여자	78 (49.7)
암의 종류	
위암	36 (22.9)
폐암	27 (17.2)
대장암	20 (12.7)
담도암	11 (7.0)
간암	8 (5.1)
유방암	5 (3.2)
자궁경부암	3 (1.9)
기타	47 (29.9)
항암 치료	
수술	53 (33.8)
화학요법, 방사선 치료	46 (29.3)
없음	58 (36.9)
전이 여부	
있음	139 (88.5)
없음	18 (11.5)
물린 사용	
있음	136 (86.6)
평균 용량±표준 편차 (범위)	44.1±31.6mg (6~250mg)
없음	21 (13.4)

결 과

1. 환자 분포

1) 인구통계학 및 병력

말기 암 환자 157명 중 성별은 남자가 79명(50.3%), 여자가 78명(49.7%)이었고, 평균 연령은 남자가 65.1±13.0세, 여자는 64.3±13.7세였다. 암의 종류를 보면 위암이 36명(22.9%)으로 제일 많았고, 폐암이 27명(17.2%), 대장암이 20명(12.7%) 순이었다. 과거에 암 치료를 받은 환자 99명(63.1%) 중 수술이 53명(33.8%), 화학요법이나 방사선 치료가 46명(29.3%)이었고, 나머지 58명(36.9%)은 아무 치료도 받지 않았다. 이미 전이가

된 4기 환자가 139명(88.5%)이었고, 물핀을 투여 받은 환자는 136명(86.6%)이었으며, 사용한 환자의 물핀의 평균 투여량은 39.0±28.0mg이었다(Table 2).

2) 임상 증상 및 신체 검사

입원당시 환자의 임상 증상은 식욕부진이 145명(92.4%)으로 가장 많았으며, 통증 129명(82.2%), 오심과 구토 89명(56.7%), 호흡곤란 68명(43.3%), 체중감소 66명(42.0%) 순이었다. 이에 비해 의식변화는 23명(14.6%)으로 비교적 적게 호소하였다. 신체 검사상 저

Table 3. 임상 증상과 신체 검사

변수	환자 수(%)
임상 증상	
통증	
있음	129 (82.2)
없음	28 (17.8)
체중 감소	
있음	66 (42.0)
없음	91 (58.0)
의식 변화	
있음	23 (14.6)
없음	134 (85.4)
식욕부진	
있음	145 (92.4)
없음	12 (7.6)
호흡곤란	
있음	68 (43.3)
없음	89 (56.7)
오심과 구토	
있음	89 (56.7)
없음	68 (43.3)
신체 검사	
혈압(mmHg)	
수축기 <90	11 (7.0)
수축기 ≥ 90	146 (93.0)
복수	
있음	38 (24.2)
없음	119 (75.8)
수행능력 상태(%)	
KPSS* >50	69 (43.9)
KPSS ≤50	88 (56.1)

KPSS* : Karnofsky Performance status scale

혈압 환자가 11명(7.0%), 복수가 있는 환자가 38명(24.2%), 수행능력 저하인 환자가 88명(56.1%)이었다(Table 3).

3) 혈액 검사와 흉부 사진

혈액 검사상 저알부민혈증은 118명(76.1%), 중성구 증가증은 98명(62.4%), 저나트륨혈증은 81명(51.9%),

Table 4. 혈액 검사와 흉부 사진

변수	환자 수(%)
혈액 검사	
헤모글로빈(g/dL)	
< 10.0	54 (34.4)
≥ 10.0	103 (65.6)
백혈구(/mm ³)	
≤ 10,000	95 (60.5)
> 10,000	62 (39.5)
중성구(%)	
≤ 75	59 (37.6)
> 75	98 (62.4)
혈소판(/mm ³)	
< 50,000	8 (5.1)
≥ 50,000	149 (94.9)
혈당(mg/dL)	
≤ 140	114 (74.5)
> 140	39 (25.5)
크레아티닌(mg/dL)	
< 2.0	135 (86.5)
≥ 2.0	21 (13.5)
알부민(mg/dL)	
≤ 3.0	118 (76.1)
> 3.0	37 (23.9)
빌리루빈(mg/dL)	
< 2.0	113 (77.9)
≥ 2.0	32 (22.1)
간효소치(U/L)	
≤ 43	121 (79.1)
> 43	32 (20.9)
PT(초)	
≤ 13.5	75 (52.4)
> 13.5	68 (47.6)
aPTT(초)	
≤ 40	135 (94.4)
> 40	8 (5.6)
칼슘(mg/dL)	
≤ 10.8	115 (95.8)
> 10.8	5 (4.2)
나트륨(mM/L)	
< 135	81 (51.9)
≥ 135	75 (48.1)
칼륨(mM/L)	
≤ 5.5	144 (91.7)
> 5.5	13 (8.3)
흉부 사진	
흉수	
있음	25 (15.9)
없음	132 (84.1)
폐렴	
있음	27 (17.2)
없음	130 (82.8)

PT 연장은 68명(47.6%) 그리고 백혈구 증가증은 62명(39.5%) 순으로 많았다. 반면에 고칼슘혈증은 5명(4.2%), 혈소판 감소증은 8명(5.1%), aPTT 연장은 8명(5.6%), 고칼륨혈증은 13명(8.3%)으로 비교적 적게 나타났다. 흉부 사진상 흉수는 25명(15.9%), 폐렴은 27명(17.2%)의 환자에게 있었다(Table 4).

2. 생존 분석

1) 전체 생존

입원 환자 중 57명(36.3%)은 증상이 호전되어 퇴원했다가 재입원 하였고, 나머지 100명(63.7%)은 입원 후 임종할 때까지 퇴원하지 못하였으며, 평균 재원 기간은 15.1±15.1일이었다. 2001년 10월 31일까지 생존 여부를 추적 관찰한 결과 사망한 환자가 144명(91.7%), 생존한 환자가 7명(4.5%), 추적이 불가능한 환자

가 6명(3.8%)이었다. 평균 추적기간은 37.5±49.7일(중앙값 17, 범위 1~250)이었으며, 평균 생존기간은 42.4일(중앙값 18, 사분위수 범위 7~44일)이었다(Table 5). 입원 후 1주일까지의 생존율은 70.6%였으며, 1개월은 35.5%, 3개월은 15.7%, 6개월은 6.1%, 8개월은 3.3%의 생존율을 보였다(Fig. 1).

2) 인구통계학적 및 병력 변수에 따른 단변량 생존 분석

남자가 여자(위험비 0.925, P=0.2942)에 비해, 전이가 된 경우가 전이가 안된 경우(위험비 0.735, P=0.2760)에 비해, 진통제 사용한 경우가 사용하지 않은 경우(위험비 0.700, P=0.1601)에 비해 생존 기간이 짧은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 6).

3) 임상 증상과 신체 검사 변수에 따른 단변량 생존 분석

체중감소를 제외한 모든 임상 증상에서는 증상이 있는 경우가 증상이 없는 경우에 비해 생존 기간이 더 짧은 것으로 나타났으며, 그 중 의식변화(위험비 0.609, P=0.0348)와 식욕부진(위험비 0.480, P=0.0345)은 생존기간을 단축시키는 유의한 요인으로 나타났다. 또한 신체 검사상 저혈압(위험비 0.396, P=0.0054)과 수행능력 저하(위험비 2.424, P=0.0001)이 생존 기간을

Table 5. 환자의 입원 경과 및 추적 상태

	환자 수 (%)	평균± 표준편차	중앙값 (범위)
입원경과			
퇴원한 환자	57 (36.3)		
퇴원 못한 환자	100 (63.7)		
평균 재원 일수		15.1 ± 15.1일	
추적 기간(일)		37.5 ± 49.7	17 (1~250)
추적 상태사망			
생존	7 (4.5)		
모름	6 (3.8)		

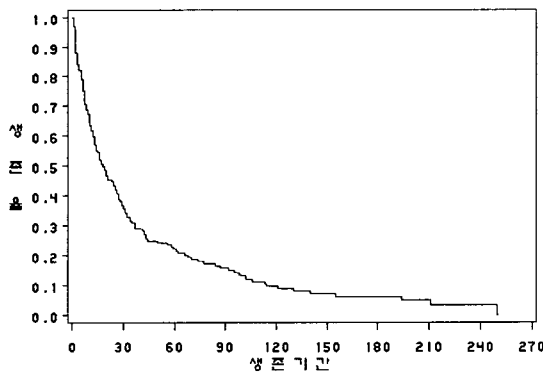


Fig. 1. 전체 생존율 및 생존 기간.

Table 6. 인구통계학 및 병력 변수에 따른 단변량 생존 분석

변수	생존 기간(일)			위험도	P값*
	평균값	중앙값	사분위수 범위		
성별					
남자	42.5	14	6~43	1	.
여자	42.5	20	8~50	0.925	0.2942
전이 여부					
있음	40.4	18	6~42	1	.
없음	53.5	19	10~61	0.735	0.2760
물핀 사용					
있음	40.2	16	6~37	1	.
없음	55.3	56	14~102	0.700	0.1601

Table 7. 임상 증상과 신체 검사 변수에 따른 단변량 생존 분석

변수	생존 기간(일)			위험도	P값*
	평균값	중앙값	사분위수 범위		
임상 증상					
통증					
있음	40.8	19	7~42	1	.
없음	45.6	14	5~77	0.889	0.6054
체중 감소					
있음	47.1	25	6~68	1	.
없음	37.9	15	7~42	1.149	0.4141
의식 변화					
있음	21.1	11	4~23	1	.
없음	45.8	20	7~58	0.609	0.0348
식욕부진					
있음	38.7	16	6~42	1	.
없음	62.8	62	17~113	0.480	0.0345
호흡곤란					
있음	33.6	13	4~42	1	.
없음	49.0	26	10~61	0.722	0.0547
오심과 구토					
있음	36.9	18	6~42	1	.
없음	48.9	19	7~77	0.843	0.3173
신체 검사					
혈압(mmHg)					
수축기 <90	7.9	2	2~20	1	.
수축기 ≥90	44.3	20	7~56	0.396	0.0054
복수					
있음	31.2	15	7~37	1	.
없음	46.3	20	6~61	0.790	0.2235
수행능력(%)					
KPSS* >50	61.4	37	17~98	1	.
KPSS* ≤50	26.7	10	3~21	2.424	0.0001

KPSS* : Karnofsky Performance status scale
 Kaplan-Meier 방법으로 생존기간 계산
 로그 순위 검정으로 P값 구함

단축시키는 유의한 관련성을 보였다(Table 7).

4) 혈액 검사와 흉부 사진 변수에 따른 단변량 생존 분석

혈액 검사 결과의 모든 항목에서 위험군이 대조군에 비해 생존율이 감소하는 것으로 나타났으며, 그 중 백혈구 증가증, 중성구 증가증, 크레아티닌 상승, 저알부민혈증, 고빌리루빈혈증, 간효소(SGPT)치 상승, PT

연장, aPTT 연장, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 등이 아닌 경우보다 통계학적으로 유의하게 생존율이 짧았다. 흉수와 폐렴은 있는 경우가 없는 경우보다 생존율이 감소하였으나 유의한 차이는 없었다(Table 8).

5) 예후 인자를 통한 다변량 생존 분석

단변량 분석의 결과를 이용하여 생존율에 영향을 미치는 인자를 찾기 위해 Cox의 비례위험함수모형의

Table 8. 혈액 검사와 흉부 사진 변수에 따른 단변량 생존 분석

변수	생존 기간(일)			위험도	P값*	
	평균값	중앙값	사분위수 범위			
혈액 검사						
헤모글로빈(g/dL)	≥ 10.0	49.2	21	7~62	1	.
	<10.0	27.3	13	6~42	1.420	0.0509
백혈구(/mm ³)	≤ 10,000	54.9	26	9~77	1	.
	>10,000	22.7	12.5	6~28	1.856	0.0005
중성구(%)	≤ 75	61.0	37	12~95	1	.
	>75	30.4	13	4~29	1.911	0.0002
혈소판(/mm ³)	≥ 50,000	43.8	19	7~50	1	.
	<50,000	16.8	7	2~27.5	1.930	0.0729
혈당(mg/dL)	≤ 140	44.0	21	6~62	1	.
	>140	33.7	15	7~28	1.262	0.2260
크레아티닌(mg/dL)	<2.0	45.2	21	8~58	1	.
	≥ 2.0	14.9	3	2~10	1.927	0.0072
알부민(mg/dL)	>3.0	71.9	43	25~106	1	.
	≤ 3.0	33.5	14	6~31	1.932	0.0013
빌리루빈(mg/dL)	<2.0	49.9	26	8~70	1	.
	≥ 2.0	27.7	11	3.5~20.5	1.916	0.0023
간효소치(U/L)	≤ 43	45.7	24	8~61	1	.
	>43	27.0	8.5	3.5~16	1.774	0.0061
PT(초)	≤ 13.5	59.7	29	11~92	1	.
	>13.5	23.6	11.5	4~24	1.999	0.0001
aPTT(초)	≤ 40	46.2	20	8~58	1	.
	>40	5.9	4.5	2.5~6.5	4.597	0.0001
칼슘(mg/dL)	≤ 10.8	47.7	24	9~62	1	.
	>10.8	11.0	10	7~13	2.850	0.0266
나트륨(mM/L)	≥ 135	53.0	26	7~77	1	.
	<135	31.0	16	6~37	1.464	0.0257
칼륨(mM/L)	≤ 5.5	41.1	20	7~50	1	.
	>5.5	43.5	3	2~9	1.232	0.5238
흉부 사진						
흉수	있음	42.4	19	7~44	1	.
	없음	42.7	18	6~50	0.971	0.9008
폐렴	있음	34.0	16	7~34	1	.
	없음	42.7	20	6~50	0.951	0.8221

Kaplan-Meier 방법으로 생존기간 계산
로그 순위 검정으로 P값 구함

로 분석한 결과, 31가지 임상변수 중 수행능력 상태는 Karnofsky Performance status scale이 50% 이하일 때가 50% 초과일 때보다 생존 기간이 약 2.2배(95% CI 1.48~3.14, P=0.0001) 더 짧았으며, 중성구는 75%

이상 증가일 때가 75% 미만(정상치)일 때보다 생존 기간이 약 1.8배(95% CI 1.26~2.54, P=0.0023) 더 짧은 것으로 나타났다. PT에서는 13.5초 초과일 때가 13.5초 이하일 때보다 생존기간이 약 1.8배(95% CI

Table 9. 예후 인자들의 비교위험도(다변량)

예후 인자	회귀계수	표준오차	비교 위험도	95% 신뢰구간	P값
수행능력 저하	0.77	0.19	2.16	1.48~3.14	0.0001
중성구 증가증	0.57	0.19	1.76	1.23~2.54	0.0023
PT 연장	0.56	0.19	1.75	1.20~2.54	0.0033
aPTT 연장	0.95	0.40	2.58	1.19~5.61	0.0167

Cox의 비례위험함수 모형

Table 10. 예후 인자를 통한 생존 기간 예측

중성구 증가증	PT 연장	수행능력 저하	aPTT 연장	생존 기간(일)			
				평균값	중앙값	제1사분위수	제3사분위수
-	-	-	-	115.1	77.0	29.4	164.6
+	-	-	-	59.7	40.0	15.3	85.4
-	+	-	-	57.7	38.6	14.7	82.5
-	-	+	-	47.0	31.5	12.0	67.2
-	-	-	+	41.7	27.9	10.6	59.6
+	+	-	-	29.9	20.0	7.6	42.8
+	-	+	-	24.4	16.3	6.2	34.9
-	+	+	-	23.6	15.8	6.0	33.7
+	-	-	+	21.6	14.5	5.5	30.9
-	+	-	+	20.9	14.0	5.3	29.9
-	-	+	+	17.0	11.4	4.3	24.3
+	+	+	-	12.2	8.2	3.1	17.5
+	+	-	+	10.8	7.3	2.8	15.5
+	-	+	+	8.8	5.9	2.3	12.6
-	+	+	+	8.5	5.7	2.2	12.2
+	+	+	+	4.4	3.0	1.1	6.3

와이블 비례위험함수 모형

1.20~2.54, P=0.0033) 더 짧았으며, aPTT은 40초 초과일 때가 40초 이하일 때보다 생존 기간이 약 2.6배 (95% CI 1.19~5.61, P=0.0167) 더 짧게 나타났다 (Table 9).

3. 생존 기간

Cox의 비례위험함수모형 분석에서 생존율에 유의한 영향을 미쳤던 4가지 예후 인자를 사용하여 와이블 비례위험함수 모형을 통해 말기 암 환자들의 생존 기간을 다음과 같은 식에 의해 예측하였다. log(누적위험함수)와 log(시간)간의 기울기를 그려본 결과 거의 직선

적인 형태로 나타나 기저함수로 와이블 분포를 사용하여 생존 기간을 예측할 수 있었다.

생존기간의 평균 =

$$e^{8.00420426 - 0.8954298 \times A - 0.6560531 \times B - 0.6911556 \times C - 1.015852 \times D}$$

생존기간의 백분위수 =

$$e^{8.00420426 - 0.8954298 \times A - 0.6560531 \times B - 0.6911556 \times C - 1.015852 \times D + 1.09626897 \cdot \log(-\log(1 - p))}$$

(A:수행능력 저하, B:중성구 증가증, C:PT 연장, D:aPTT 연장, P백분위수(중앙값은 0.5, 제 1사분위수는 0.25, 제 3사분위수는 0.75)

이 공식을 이용하여, 사망위험도를 높이는 각각의 예후 인자가 있는 경우를 1, 없는 경우를 0으로 해서

계산해보면 생존 기간을 예측할 수 있었다. 생존 기간의 중앙값은 4가지 인자가 모두 있는 경우는 3.0, 3가지만 있는 경우는 5.7~8.2일, 2가지만 있는 경우는 11.4~20.0일, 1가지만 있는 경우는 27.9~40.0일, 4가지 모두 없는 경우는 77일로 예측되었다(Table 10).

고 찰

우리 나라의 경우도 해마다 암으로 사망하는 환자가 이미 6만명에 육박하며, 새롭게 암으로 진단 받는 환자도 10만명 이상이나 되었다[1]. 10만명 이상 새롭게 발생하는 암 환자 치료도 중요하지만 6만 명에 가까운 사망 환자를 위한 진료도 그에 못지 않게 중요하다. 암 환자에서 의학적으로 좋은 죽음을 평가할 때 다음 9가지를 평가하게 된다[17]. 첫째는 질병에 대한 진단이 정확한지, 둘째는 의사가 치료할 때 적응, 조화, 일관성, 협동, 의사소통, 동정심 등을 가졌는지, 셋째는 치료자원 이용이 효율적이었는지, 넷째는 항암 치료뿐만 아니라 증상 조절에도 적절하고 적극적이었는지, 다섯째는 환자가 잘못된 치료 방법 때문에 시간을 낭비하지 않았는지, 여섯째는 환자와 가족이 질병의 진행 과정을 알고, 죽음에 대해 정확히 이해하였는지, 일곱째는 환자, 가족, 치료자들간의 상호 이해와 협조가 잘 되었는지, 여덟째는 임종 시기를 어느 정도 예측할 수 있었는지, 아홉째는 환자의 권리가 보장되었는지를 들 수 있다. 이 중에서 환자의 임종 시기를 예측하는 것은 실제적으로 환자를 진료함에 있어 환자 자신이나 가족, 의료진에게 매우 중요한 문제이다. 왜냐하면 환자의 생존기간에 따라 앞으로의 치료 방향이 다르고, 환자와 가족들이 임종을 준비하는 과정도 차이가 있기 때문이다. 이것은 다른 나머지 8가지의 어떤 지표보다도 중요하지만 현실적으로 이를 아는 것은 어렵다. 그리고 지금까지 많은 연구들이 생존기간을 알기 위해 노력하였지만 불행하게도 아직까지 효과적으로 환자의 생존기간을 예측하지는 못하였다[10, 18~

20].

본 연구 결과를 보면 157명 중 위암이 제일 많고, 폐암 순으로 이는 우리 나라 암 분포도와 일치하였다. 평균 재원 기간은 15.1일이고, 입원 환자 중 57명(36.3%)만 증상이 호전되어 퇴원했으며, 평균 생존 기간은 42일이었다. 본 연구는 환자에 따라 1일에서 250일까지 추적 관찰하여 환자의 생존여부를 확인하였다.

의식변화, 식욕부진, 저혈압, 수행능력 저하, 백혈구 증가증, 중성구 증가증, 크레아티닌 상승, 저알부민혈증, 고빌리루빈혈증, 간효소(SGPT)치 상승, PT 연장, aPTT 연장, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 등이 통계학적으로 생존 기간을 단축시켰다. 이들 인자들은 암 환자의 주된 사망 원인인 감염, 장기 부전시 나타날 수 있는 소견들로 생각된다.

생존 기간을 알기 위해 Cox의 비례위험함수모형 분석을 통해 생존율에 유의한 영향을 미치는 예후 인자를 구하였다. 이들 인자로서 수행능력 저하, 중성구 증가증, PT 연장, aPTT 연장 등 4가지가 통계학적으로 유의하게 나왔다.

수행능력은 Karnofsky Performance status scale을 사용하였는데, 50%이하로 저하된 경우가 50%초과인 경우보다 사망 시간이 짧은 것을 알 수 있었다. 수행능력은 환자의 전반적인 상태를 평가하는 지표로서 Rosenthal 등 논문에서 이미 환자의 생존 기간과 관련된 가장 중요한 인자로서 평가되었다[13]. Karnofsky Performance status scale은 1940년대 개발된 것으로 기능적 상태에 대한 화학요법의 효과를 평가하는 도구로서 11구간(100=정상, 0=죽음)으로 나누었다[21]. Yates 등은 104명의 진행된 암 환자를 대상으로 3~12개월간을 Karnofsky Performance status scale를 가지고 추적 관찰한 결과 Karnofsky Performance status scale이 떨어질수록 환자의 생존 기간이 짧았다는 것을 보고하였다[22]. 그 후 Mor 등은 685명을 대상으로 전신 질환을 가지고 있는 Karnofsky Performance status scale이 낮은 환자가 전이 소견이 없는

Karnofsky Performance status scale이 높은 환자에 비해 생존 기간이 짧을 것이라는 가정에서 연구를 시작하였다[23]. 그 결과 Karnofsky Performance status scale이 10%이하인 경우 18일 이내 사망이 71%, 19~36일 이내 사망이 21%, 37일 이상 생존이 7%이었고 반면 50%이상인 경우 18일 이내 사망이 9%, 19-36일 이내 사망이 21%, 37일 이상 생존이 70%으로 나왔다. 그러나 암의 종류나 전이 여부와는 생존 기간에 차이가 없었다. Evan과 McCarthy는 의사 판단이나 Karnofsky Performance status scale을 사용하여 환자의 생존 기간에 어느 정도 정확한지를 42명의 호스피스 환자를 대상으로 조사하였는데, 의사의 평가가 Karnofsky Performance status scale보다 정확하지 못한 것으로 나왔다[11]. 그러나 Karnofsky Performance status scale이 실제로 어떻게 생존 기간과 연관이 있는지는 설명하지 못하였다. 단 Karnofsky Performance status scale이 독립 인자로서 환자의 예후에 관계함을 알 수 있었다.

중성구 증가증은 환자의 감염 상태를 평가하는 지표이며, 말기 암 환자들은 대부분 영양 상태도 안 좋고 그로 인해 면역상태도 떨어져 있으므로 감염에 상대적으로 약하다. Inagaki 등이 보고한 암 환자 사망 원인 중 감염은 전체 45%로 제일 많았고, 그 다음이 장기 부전(25%), 뇌경색이나 심근경색(12%), 암종증(10%), 출혈(7%) 순이었다(24). 중성구 증가증은 환자가 감염이 되었음을 의심할 수 있고, 그로 인해 사망에 가까워졌음을 예측할 수 있다.

PT은 응고 경로 중 외부 경로(extrinsic pathway)인 혈액응고인자 VII과 공통 경로(common pathway)인 혈액응고인자 X, V, 프로트롬빈, 피브리노겐을 측정하고, aPTT은 내부 경로(intrinsic pathway)인 혈액응고인자 XII, XI, IX, VIII과 공통 경로(common pathway)인 혈액응고인자 X, V, 프로트롬빈, 피브리노겐을 측정한다. PT 연장은 주로 간부전시 나타나며, 그 외 신부전이나 요독증에서도 나타날 수 있다. PT

연장과 aPTT 연장은 파종성 혈관내 응고일 때도 나타나므로 중성구 증가증과 함께 패혈증 같은 심각한 감염을 의심할 수 있는 지표가 되기도 한다[25]. 그리고 이 소견들이 일단 나타나면 출혈시 지혈이 어려워 예후가 좋지 않을 것으로 예측할 수 있다.

많은 환자들은 가족과 함께 집에서 임종하기를 원하지만 현실적으로 일부의 환자에서만 가능하였다고 한다[6]. 현실적으로 가정에서 치료가 가능하려면 가정 방문 의사가 있어야하고, 환자를 돌볼 보호자가 있어야 한다. Lloyd-williams와 Lloyd-williams의 연구에 의하면 가정의들은 환자를 가정에서 치료하고 싶다고 하였고[7], 그러기 위해서는 가정의들에 대한 적절한 교육이 필요하다고 언급하였다. 또, Grande의 보고에 의하면 가정에서 환자의 증상 조절을 하기가 힘든 이유로서 지역간호사와 의사사이의 관점에 차이가 있어 환자의 증상조절이 잘 안된다고 설명하였다[26]. 그러므로 의사가 직접적으로 환자에게 증상을 물어보지 않는 한 많은 증상들을 조절하기 어렵다고 하였다. Devulder 등은 185명의 가정의를 대상으로 완화의료에 대한 지식과 태도에 대해서 물어보았다[27]. 185명 중 69명이 응답하였고, 응답한 의사들은 통증 조절이 중요하다고 언급하였지만 실질적인 지식 수준은 떨어져있었다고 보고하였다. Payne 등의 연구에서 환자와 가족들은 완치에 대한 기대보다는 환자나 가족들에게 닥쳐올 죽음에 대한 불안감과 두려움, 그리고 여러 가지 증상에 대한 대비책이 부족하기 때문에 가정에서 환자를 돌보기가 어렵다고 하였다[28]. 즉 숙련된 가정 방문 의사만 있다면 보호자들도 가정에서 환자를 돌보는데 큰 불안감이 없을 것이다. 그러므로 환자를 병원이 아닌 가정에서 돌보는 데 큰 문제가 없을 것으로 생각된다. 그 외 말기 암 환자 가족들에게 있어서 관심 사항으로는 비록 얼마의 시간이 주어질 지 모르지만 환자와 충분한 대화를 나누는 것이라고 하였다[29]. 그러므로 환자의 생존 기간을 아는 것은 매우 중요하다.

초창기 생존기간에 대한 연구는 Karnofsky Performance status scale이 주된 연구 도구였지만 1988년 Reuben 등의 연구부터 Karnofsky Performance status scale과 더불어 다른 임상 증상을 이용한 생존 기간 연구가 시작하였다[30]. Reuben 등의 연구에서 Karnofsky Performance status scale에 따라 3부분으로 나누어 평균 생존 기간을 구하였고, 생존 기간에 관여하는 중요 증상(먹는 것 호흡곤란 구갈 삼키는 것 체중 감소) 여부에 따라 생존 기간에 차이가 있음을 보고하였다[31]. Forster와 Lynn은 인구통계학적 자료와 건강 상태가 생존 기간에 영향을 미치는 지를 보았다[12]. 비록 Karnofsky Performance status scale이 높을수록 생존 기간이 길었지만 낮은 경우도 예상외로 생존 기간이 길게 나왔다. 이는 암보다는 만성질환이 환자의 수행능력에 영향을 미친다고 생각되었다. Bruera 등은 식욕부진, 인지장애, 체중감소가 생존 기간을 단축시킨다고 언급하였고, 수행능력은 큰 의미를 갖지 못한다고 하였다[32]. 이것은 대부분의 환자가 안좋은 상태라 기능 평가를 하기가 어려워서 그런 결과가 나온 것으로 설명하였다.

그 동안 생존 분석에 대한 많은 연구가 진행되었지만 정확히 환자의 생존 기간을 예측한 것은 없었다. 본 연구도 기존의 다른 연구들처럼 환자의 생존 기간을 알기 위한 연구이지만, 대부분의 다른 연구들이 생존 기간이 짧아질 수 있는 위험 인자를 밝히는데 초점을 둔 반면, 본 연구는 위험 인자뿐만 아니라 위험 인자에 따른 환자의 기대 수명을 아는 데 초점을 두고 연구한 것이기 때문에 그 의의가 더 크다고 생각된다. 즉 환자의 사망위험도를 높이는 예후 인자를 찾아 그것을 가지고 환자의 생존 기간을 알 수 있는 공식을 얻었으며, 그 공식을 이용하여 예후 인자를 적용하여 환자의 상태에 따른 예상 생존 기간을 예측할 수 있었다. 비록 모든 환자에게 100% 정확하게 적용된다고 할 수는 없지만 전향적 연구를 통해 객관화된 자료를 가지고 연구되었으므로, 얼마 남지 않은 삶이지만 말

기 암 환자를 진료하는 의사뿐만 아니라 환자와 가족이 죽음을 준비하는 데 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 의학의 발달로 인간의 생존 기간이 길어졌지만 암 발생률과 사망률은 오히려 증가하고 있어 그로 인해 말기 암 환자는 계속 늘어나고 있는 실정이다. 말기 암 환자를 진료하는 데 있어서 환자의 생존 기간을 예측하는 것은 중요한 문제로 만약 환자의 생존 기간을 예측할 수 있다면 남은 시간에 따라 환자, 가족, 의료진은 치료의 선택에 큰 차이를 보일 것이다. 이에 저자 등은 말기 암 환자에서 사망 위험도를 높이는 예후 인자를 알아내고 이들 예후 인자의 개수에 따른 생존 기간을 예측하여 말기 암 환자의 진료에 도움이 되고자 하였다.

방법 : 2000년 7월 1일부터 2001년 8월 31일 사이에 국민건강보험공단 일산병원 가정의학과에 말기 암으로 입원한 환자 157명을 대상으로 입원당시 환자의 임상변수 31가지를 조사하였다. 그리고 환자의 의무기록과 조사된 환자의 신상기록을 가지고 2001년 10월 31일까지의 환자의 생존 여부를 확인하였다. Kaplan-Meier 방법과 로그순위 검정(log-rank test)을 이용하여 임상변수에 따른 생존 기간에 차이가 있는지를 알아보았다. Cox의 비례위험함수 모형(Cox's proportional hazard model)을 이용하여 임상변수 중 사망 위험도를 높이는 유의한 변수를 얻은 후 이를 예후 인자로 삼고, 이것을 와이블 비례위험함수 모형(Weibull proportional hazard function model)을 이용하여 예후 인자들의 유무에 따른 생존 기간의 평균, 중앙값, 제 1사분위수 그리고 제 3사분위수를 계산하여 생존 기간을 예측하였다.

결과 : 말기 암 환자 157명 중 성별은 남자가 79명(50.3%), 여자가 78명(49.7%)이었고, 평균 연령은 남자

가 65.1±13.0세, 여자는 64.3±13.7세였다. 암의 종류를 보면 위암이 36명(22.9%)으로 제일 많았고, 폐암이 27명(17.2%), 대장암이 20명(12.7%) 순이었다. 의식변화, 식욕부진, 저혈압, 수행능력 저하, 백혈구 증가증, 중성구 증가증, 크레아티닌 증가, 저알부민혈증, 고빌리루빈혈증, 간효소(SGPT)치 증가, 프로트롬빈 시간(PT) 연장, 활성부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증 등을 보이는 환자는 통계학적으로 유의하게 생존 기간이 짧았다. 이중 Cox의 비례위험함수 모형을 통해 수행능력 저하, 중성구 증가증, PT 연장, aPTT 연장인 경우가 환자의 사망위험도를 높이는 유의한 예후 인자로 나왔다. 생존 기간의 중앙값은 4가지 인자가 모두 있는 경우는 3.0일, 3가지만 있는 경우는 5.7~8.2일, 2가지만 있는 경우는 11.4~20.0일, 1가지만 있는 경우는 27.9~40.0일, 4가지 모두 없는 경우는 77일로 나왔다.

결론: 말기 암 환자에서 수행능력 저하, 중성구 증가증, PT 연장, aPTT 연장이 사망위험도를 높이는 예후 인자임을 알 수 있었다. 이들 4개 인자를 통해 말기 암 환자에서 생존 기간을 예측할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 보건사회부. 한국인 암등록 조사자료 보고서. 2000
2. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 1996; 46:5-27.
3. Hodorn DC. The oregon priority-setting exercise: quality of life & public policy. Hastings center report. May-June 1991;11-6
4. Long SH, Gibbs JO, Crozier JP, Cooper DI, Newman JF, Larsen AM. Medical expenditures of terminal cancer patients during the last year of life. Inquiry 1984;21:315-27.
5. Stjernsward J. Cancer pain relief: An important global public health issue. In: Field HL, et al., eds. Advances in Pain Research and Therapy. Vol 9. New York: Raven Press, 1985:555-8.

6. Karlsen S, Addington-Hall J. How do cancer patients who die at home differ from those who die elsewhere? Palliative Med 1998;12:279-86.
7. Lloyd-Williams M, Lloyd-Williams F. Palliative care teaching and today's general practitioners - is it adequate? Eur J Cancer Care 1996;5:242-5.
8. Wright K, dyck S. Expressed concerns of adult cancer patients' family members. Cancer Nurs 1984;10:371-4.
9. Lewandowski W, Jones S. The family with cancer: nursing interventions throughout the course of living with cancer. Cancer Nurs 1988; 11:313-21
10. Forster LE, Lynn J. Predicting life span for applicants to inpatient hospice. Arch Intern Med 1988;148:2540-3.
11. Evans C, McCarthy M. Prognostic uncertainty in terminal care: Can the Karnofsky Index help? Lancet 1985;1:1204-6.
12. Foster LE, Lynn J. The use of physiologic measures and demographic variables to predict longevity among inpatient hospice applicants. Am J Hosp Care 1989;6:31-4
13. Rosenthal MA, Gegski VJ, Kefford Rf, Stuart-Harris RC. Prediction of life-expectancy in hospice patients: Identification of novel prognostic factors. Palliative Med 1993;7:199-204.
14. Greer DS, Mo V, Morris JN, et al. Alternative in terminal care: Results of the national hospice study. J Chronic Dis 1986;39:9-26.
15. Bayer R, Callahan D, Fletcher J, et al. The care of the terminally ill: Morality and economics. N Engl J Med 1983;309:1490-4.
16. Wanzer SH., Adelstein SJ, Cranford RE, et al. the physician's responsibility toward hopelessly ill patients. N Engl J Med 1984;310:955-9
17. Anderson MD, Braithwaite DL, Cairns M, Coy P, Cummings L, Dixon J, Downing GM, Fraser J, Kuhl D, Wainwright W, Wilde JM. Images fo death. In: Medical care of the dying. 2nd ed. Canada: Victoria Hospice society, 1993: 415-20
18. Addington-Hall JM, MacDonald LD, Anderson HR. Can the spitzer quality of life index help to reduce prognostic uncertainty in terminal cancer? Br J Cancer 1990;62: 695-9
19. Heyse-Moore LH, Johnson-Bell VE. Can doctors accurately predict the life expectancies of patients with terminal cancer? Palliat Med 1987;1: 165-6.

20. Parkes CM. Accuracy of predictions of survival in later stages of cancer. *BMJ* 1972;2:29-31
21. Kaynofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod CM, ed. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press, 1949:191-205.
22. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Kaynofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 1980;45:2220-5.
23. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Kaynofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research study. *Cancer* 1984;53:2002-7.
24. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Proceedings: Causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974;33:568-73.
25. 임상병리파일. 대한임상의학 연구소. 의학문화사. 1996;785-7
26. Grande GE, Barclay SI, Todd CJ. difficulty of symptom control and general practitioners' knowledge of patients' symptoms. *Palliat Med* 1997;11:399-406.
27. Devulder J, De Laat M, Dumoulin K, Ghys L, Rolly G. Palliative Care: Knowledge and attitudes of general practitioners: the results of a questionnaire after training. *Acta Clin Belg* 1997; 52:207-10.
28. Payne S, Hillier R, Langley-Evans A, roberts T. Impact of witnessing death on hospice patients. *Soc Sci Med* 1996;43:1785-94
29. Kidder D. the impact of hospice on the health-care costs of terminal cancer patients. In: Mor V, Greer DS, Kastenbaum R, eds. *The Hospice Experiment*. Baltimore MD: Johns Hopkins University Press, 1988:48-68
30. Dass ND. Estimating length of survival in end-stage cancer: A review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:548-55.
31. Reuben D, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med* 1988;148:1586-91.
32. Bruera E, Miller MJ, Kuehn N, MacEachern T, Hanson J. Estimate of survival of patients admitted to a palliative care unit: A prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:82-6.