

تحقیقی

تحلیل عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از رگرسیون لگ نرمال

محمدامین پورحسینقلی^۱، دکتر ابراهیم حاجی زاده^۲، دکتر علیرضا ابدی^۳، آزاده صفایی^۴، بیژن مقیمی دهکردی^{۵*}، دکتر محمدرضا زالی^۵

۱- دانشجوی دکتری آمار زیستی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران. ۲- دانشیار آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران. ۳- استادیار آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران. ۴- کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران. ۵- فوق تخصص گوارش، استاد گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، تهران.

چکیده

زمینه و هدف: سرطان معده یکی از سرطان‌های عمده در جهان است که همچنان بخش قابل توجهی از آن در مراحل پیشرفته بیماری تشخیص داده می‌شود. این مطالعه به منظور تحلیل عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از مدل رگرسیون لگ نرمال انجام پذیرفت.

روش بررسی: در این مطالعه گذشته‌نگر به ۷۴۶ پرونده بیمار مبتلا به سرطان معده که از بهمن ۱۳۸۱ لغایت دی‌ماه ۱۳۸۵ در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران تحت درمان بودند؛ مراجعه شد و با تماس تلفنی اطلاعات مربوط به بقای بیماران جمع‌آوری گردید. جنسیت، سن در زمان تشخیص بیماری، سابقه خانوادگی سرطان، اندازه تومور و وجود متاستاز به سایر اندام‌ها به عنوان عوامل دموگرافیک و بالینی به مدل لگ نرمال وارد شدند و از خطر نسبی (RR) برای تفسیر نتایج استفاده گردید.

یافته‌ها: نتایج حاصل از آنالیز تک متغیری نشان داد که خطر نسبی مرگ در بیمارانی که در زمان تشخیص بیماری بیشتر از ۴۵ سال سن داشتند؛ به طور معنی‌داری بالاتر بود (۱/۰۳-۱/۰۱ CI ۹۵ درصد، $RR=1/01$). همچنین در بیماران با تومور بزرگ‌تر از ۳۵ میلی‌متر (۲/۲۵-۱/۰۷ CI ۹۵ درصد، $RR=1/64$) و نیز بیمارانی که سرطانشان متاستاز داده بود (۲/۸۶-۱/۶۰ CI ۹۵ درصد، $RR=2/14$)؛ نتایجی مشابه در آنالیز چندمتغیری برای اندازه تومور (۳/۳۳-۱/۲۳ CI ۹۵ درصد، $RR=2/04$) و متاستاز (۳/۵۶-۱/۱۳ CI ۹۵ درصد، $RR=2/01$) به دست آمد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که تشخیص سرطان معده در سنین پایین‌تر و مراحل ابتدایی توسعه آن، منجر به افزایش قابل توجهی در میزان بقای بیماران و کاهش خطر نسبی مرگ می‌گردد.

کلید واژه‌ها: سرطان معده، عوامل مرتبط، رگرسیون لگ نرمال

* نویسنده مسؤول: بیژن مقیمی دهکردی، پست الکترونیکی: b_moghimi_de@yahoo.com

نشانی: تهران، بزرگراه چمران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان تابناک، بیمارستان طالقانی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

کدپستی ۱۹۸۵۷۱۱۵۱، تلفن: ۲۲۴۳۲۵۱۵ (۰۲۱) داخلی ۱۲۴، شماره: ۲۲۴۳۲۵۱۷

وصول مقاله: ۸۶/۹/۱۹، اصلاح نهایی: ۸۷/۹/۱۶، پذیرش مقاله: ۸۷/۱۰/۲۵

مقدمه

سرطان معده دومین عامل مرگ در بین مرگ‌های ناشی از سرطان در جهان محسوب می‌شود (۱). میزان مرگ ناشی از این بیماری در جهان در حال افزایش است (۲) و در طول ۵۰ سال گذشته افزایش قابل توجهی داشته است. در ایالات متحده این سرطان در میان مجموع تومورهای سرطانی از ۰/۳ درصد به ۱/۸ درصد افزایش یافته است (۳) و پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۱۰ سرطان معده هشتمین عامل مرگ در جهان باشد (۴).

بقای پنج‌ساله بیماران مبتلا به سرطان معده پس از انجام عمل جراحی، در کشورهای غربی فقط بین ۲۰-۳۰ درصد است (۵و۶). اگرچه به نظر می‌رسد؛ بروز این سرطان روبه کاهش باشد؛ اما همچنان نزدیک به ۵۰ درصد موارد تشخیصی این سرطان در مراحل پیشرفته آن است (۷). مطالعات متعددی در زمینه بررسی عوامل مؤثر بر طول عمر بیماران مبتلا به سرطان معده انجام شده است. سن تشخیص بیماری، درجه تمایز تومور، وسعت نفوذ تومور به دیواره معده، درگیری گره‌های لنفاوی مجاور، مرحله تومور و نوع عمل جراحی از عوامل مؤثر بر بقا در سرطان معده عنوان شده‌اند (۸-۱۰).

تحلیل بقا یک مدل‌بندی آماری برای بررسی عوامل مرتبط با طول عمر بیماران است. مطالعات زیادی با هدف بررسی عوامل دموگرافیک و بالینی مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده انجام شده است که عموماً از رگرسیون کاکس برای یافتن ارتباط آماری بین زمان بقا و متغیرهای مستقل بهره برده‌اند (۱۱-۱۷). هرچند مدل‌های متناسب کاکس (۱۸ و ۱۹) کاربردی‌ترین و شناخته‌شده‌ترین مدل آماری برای بررسی ارتباط زمان بقا با عوامل محیطی و بالینی است؛ تحت برخی شرایط، مدل‌های پارامتریک مانند رگرسیون لگ‌نرمال نیز می‌توانند به خوبی مدل کاکس این‌گونه اثرات را مدل‌بندی و برآورد کنند (۲۰ و ۲۱).

مطالعه حاضر به منظور بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از رگرسیون لگ‌نرمال انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه گذشته‌نگر ۷۴۶ بیمار مبتلا به سرطان معده که از بهمن‌ماه ۸۱ تا دی‌ماه ۸۵ به منظور درمان به بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران مراجعه نموده بودند؛ بررسی شدند. وضعیت بقای تمامی آن بیماران از تاریخ مراجعه تا دی‌ماه ۸۵ از طریق بازخوانی پرونده‌های آنها و نیز تماس تلفنی مشخص شد. جنس، سن بیمار در زمان تشخیص بیماری، سابقه خانوادگی وجود سرطان، اندازه تومور و وجود متاستاز تومور به سایر اندام‌ها به عنوان عوامل دموگرافیک و بالینی به مدل رگرسیون لگ‌نرمال وارد شد و از خطر نسبی (RR) برای تفسیر نتایج استفاده شد. برای ارزیابی برازش مدل از نمودارهای مانده‌ها (Residual Graphs) و معیار آکائیکه (Akaike Criteria) استفاده شد. سطح معنی‌داری مقادیر احتمال ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و برای انجام مقایسه در گروه‌های دموگرافیک و بالینی بیماران از آزمون کای‌اسکوئر استفاده گردید.

یافته‌ها

از مجموع ۷۴۶ بیمار مبتلا به سرطان معده ۵۳۰ بیمار (۷۱ درصد) مذکر و ۲۱۶ بیمار (۲۹ درصد) مونث بودند. میانگین سن بیماران در زمان تشخیص بیماری 59.6 ± 12.9 سال بود. ۲۵۶ بیمار (۳۸/۶ درصد) در طول این مدت در گذشته بودند و ۶۱/۴ درصد همچنان زنده بودند؛ یا اطلاعات دقیقی از وضعیت بقای آنها موجود نبود. ۱۱۱ نفر از بیماران (۱۵ درصد) در زمان تشخیص بیماری، کمتر از ۴۵ سال سن داشتند؛ ۳۲۲ نفر (۳۶/۴ درصد) به مرحله متاستاز رسیده بودند و ۹۳ بیمار (۲۶/۶ درصد) دارای توموری با اندازه بزرگ‌تر از ۳۵ میلی‌متر بودند و آزمون کای‌اسکوئر اختلاف معنی‌داری بین سطوح همه این متغیرها نشان داد (جدول یک). نمودار احتمال مانده‌های مدل لگ‌نرمال در آنالیز تک‌متغیری و چندمتغیری نشان داد که مدل لگ‌نرمال به خوبی به داده‌ها برازش شده است و معیار آکائیکه برابر ۱۰۵۵ به دست آمد که نشان داد؛ درست‌نمایی مدل مناسب بوده است. براساس نتایج آنالیز تک‌متغیری، بیمارانی که در زمان تشخیص بیماری بیشتر از ۴۵ سال سن داشتند؛ به‌طور معنی‌داری در معرض خطر بالاتر مرگ بودند (۱/۰۳-۱/۰۱).

جدول ۱: عوامل دموگرافیک و بالینی در بیماران مبتلا به سرطان معده

متغیرها	زیر گروه‌ها	تعداد (درصد)	ارزش P
جنس	مذکر	۵۳۰ (۷۱)	<۰/۰۰۱
	مؤنث	۲۱۶ (۲۹)	
سن (سال) در زمان تشخیص	کمتر از ۴۵	۱۱۱ (۱۵)	<۰/۰۰۱
	بیشتر از ۴۵	۶۳۱ (۸۵)	
سابقه خانوادگی وجود سرطان	مثبت	۱۷۹ (۲۵/۵)	<۰/۰۰۱
	منفی	۵۲۳ (۷۴/۵)	
اندازه تومور (میلی‌متر)	کمتر از ۳۵	۲۴۴ (۷۲/۴)	<۰/۰۰۱
	بیشتر از ۳۵	۹۳ (۲۷/۶)	
متاستاز به سایر اندام‌ها	مثبت	۱۸۴ (۳۶/۴)	<۰/۰۰۱
	منفی	۳۲۲ (۶۳/۶)	

جدول ۲: نتایج حاصل از آنالیز تک متغیری و چند متغیری عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از رگرسیون لگ نرمال

ارزش P	آنالیز چند متغیری		آنالیز تک متغیری			
	RR	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	ارزش P	RR		فاصله اطمینان ۹۵ درصد
۰/۲۳	۱/۳۳	(۰/۸۲-۲/۱۷)	۰/۶۴	۱/۰۶	(۰/۸۱-۱/۴۱)	جنسیت
۰/۱۰۷	۱/۰۲	(۰/۹۹-۱/۰۳)	۰/۰۰۳	۱/۰۲	(۱/۰۱-۱/۰۳)	سن در زمان تشخیص
۰/۶۵۷	۰/۸۹	(۰/۵۴-۱/۴۹)	۰/۱۶۴	۰/۸۲	(۰/۶۱-۱/۰۸)	سابقه خانوادگی وجود سرطان
۰/۰۰۶	۲/۰۴	(۱/۲۲-۳/۳۳)	۰/۰۲۴	۱/۶۴	(۱/۰۷-۲/۵۶)	اندازه تومور
۰/۰۱۷	۲/۰۱	(۱/۱۳-۳/۵۶)	<۰/۰۰۱	۲/۱۴	(۱/۶۰-۲/۸۶)	متاستاز به سایر اندام‌ها

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که سن بالای بیمار در زمان تشخیص، اندازه و متاستاز به سایر اندام‌ها از عوامل مهم کاهش بقای بیماران مبتلا به سرطان معده می‌باشند.

اگرچه برخی مطالعات نشان می‌دهند که بقای بیماران مبتلا به سرطان معده در حال بهبود است (۲۱)؛ این سرطان همچنان دومین عامل مرگ در میان مرگ‌های ناشی از سرطان در جهان محسوب می‌شود (۱). مطالعات گذشته‌نگر بسیاری با هدف مشخص کردن عوامل پاتولوژیک و بالینی موثر بر بقای این بیماری انجام شده است (۲۷-۲۰). این عوامل از طریق بررسی گروه‌های متعددی از متغیرها (۲۰ و ۲۱)، از جمله اندازه تومور (۲۵ و ۲۶)، متاستاز به سایر اندام‌ها (۲۶-۲۴) و جنسیت

CI ۹۵ درصد، $RR=1/01$). همچنین بیمارانی با تومور بزرگ‌تر از ۳۵ میلی‌متر $CI 1/07-2/25$ ۹۵ درصد، $RR=1/64$ و نیز بیمارانی که سرطان‌شان متاستاز داده بود $CI 1/60-2/86$ ۹۵ درصد، $RR=2/14$ نیز به طور معنی‌داری در معرض خطر مرگ بالاتری بودند.

نتایج مشابه در آنالیز چند متغیری نیز نشان‌دهنده خطر بالاتر مرگ برای بیماران با تومور بزرگ‌تر از ۳۵ میلی‌متر $CI 1/23-3/33$ ۹۵ درصد، $RR=2/04$ و متاستاز به سایر اندام‌ها $CI 1/13-3/56$ ۹۵ درصد، $RR=2/01$ بود. در هیچ کدام از مدل‌های تک متغیری و چند متغیری اثر معنی‌داری برای جنسیت و سابقه خانوادگی سرطان مشاهده نشد. سن نیز در آنالیز چند متغیری معنی‌دار نبود (جدول ۲).

(۲۷) مشخص شده‌اند.

مطالعات قبلی که خطر بالاتری برای مرگ بیماران دارای تومورهای بزرگ‌تر و در مراحل پیشرفته‌تر گزارش کرده‌اند؛ مشابه بود (۴۲ و ۴۴ و ۴۵).

مطالعه حاضر ارتباطی بین بقای بیماران و وجود سابقه خانوادگی سرطان را مشخص نکرد. از جمله موانع موجود بر سرراه هر پژوهش، ناقص بودن اطلاعات و پرونده‌های افراد تحت مطالعه می‌باشد که ما نیز در این بررسی از این قاعده مستثنی نبودیم. از مشکلات دیگر موجود در این مطالعه، عدم دسترسی به برخی از بیماران به علت تغییر آدرس و شماره تلفن و نیز برخورد نامناسب برخی دیگر از ایشان در پاسخگویی به سؤالات می‌توان اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد، سن بیمار در زمان تشخیص، اندازه تومور و متاستاز به سایر اندام‌ها از عوامل مهم مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده می‌باشند. در نتیجه در صورت تشخیص این بیماری در سنین پایین‌تر و مراحل اولیه پیشرفت بیماری، خطر نسبی مرگ به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل اطلاعات ثبت شده در گروه تحقیقاتی سرطان مرکز تحقیقات گوارش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بود. بدین وسیله از تمامی افراد گروه تحقیقاتی که در ثبت و به‌روزرسانی این اطلاعات مشارکت داشتند؛ قدردانی می‌شود.

References

- 1) Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999 Sep 24;83(1):18-29.
- 2) Joossens JV, Geboers J. Nutrition and gastric cancer. *Nutr Cancer*. 1981;2(4):250-261.
- 3) Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol*. 2004 Jan;99(1):23-32.
- 4) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24; 349(9064):1498-1504.
- 5) Shiu MH, Perrotti M, Brennan MF. Adenocarcinoma of the stomach: a multivariate analysis of clinical, pathologic and

برخی مطالعات میزان بقای بهتری را برای زنان (۲۸ و ۲۹) و میزان خطر مرگ بالاتری را برای مردان (۳۰) گزارش کرده‌اند. Curtis نشان داد که بقای زنان مبتلا، همسان شده برای سن و مرحله پیشرفت سرطان از مردان بیشتر است (۲۹). هرچند این اختلاف در برخی مطالعات ناچیز ولی همچنان معنی‌دار بوده است (۳۱ و ۳۲). در مطالعه ما اختلاف معنی‌داری بین خطر نسبی مرگ و جنسیت بیمار یافت نشد. مطالعه‌ای که براساس اطلاعات ۲۷۷۳ بیمار مبتلا به سرطان معده در مرکز ثبت سرطان رتردام انجام شد، نیز نشان داد که بین میزان بقای زنان و مردان اختلافی وجود ندارد (۳۳).

سن در زمان تشخیص یکی دیگر از عوامل مرتبط با بقای بیماران شناخته شد که مشابه نتایج برخی مطالعات قبلی است که سن را عاملی معنی‌دار معرفی و بقای بهتری را برای بیماران جوان‌تر گزارش کرده‌اند (۳۴ و ۳۵).

متاستاز سرطان به سایر اندام‌ها یکی از عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده است (۳۶-۳۹). در مطالعه حاضر متاستاز به عاملی با دو سطح عبارت از متاستاز به اندام‌های مجاور و عدم متاستاز، تبدیل شده بود. نتایج حاصل از هر دو آنالیز تک‌متغیری و چندمتغیری وجود خطر بالای مرگ را برای بیماران دارای متاستاز نشان داد که با نتایج مطالعات مشابه که متاستاز را عامل کاهش بقا می‌دانند، هم‌خوانی داشت (۴۰-۴۳).

اندازه تومور یکی دیگر از عوامل موثر بر بقای بیماران در هر دو آنالیز تک‌متغیری و چندمتغیری بود. این نتایج نیز با

treatment factors. *Hepatogastroenterology*. 1989 Feb; 36(1):7-12.

6) Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993 Nov;218(5):583-592.

7) Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin*. 1998 Jan-Feb;48(1):6-29.

8) Erturk MS, Ciçek Y, Ersan Y, Saribeyoğlu K, Doğusoy G, Erginoz E. Analysis of clinicopathological prognostic parameters in adenocarcinoma of the gastric cardia. *Acta Chir Belg*. 2003 Nov-Dec;103(6):611-615.

9) Káposztás Z, Kalmár K, Cseke L, Illényi L, Kelemen D, Horváth OP. Prognostic factors in the surgical treatment of gastric

cancer--10 years experience. *Magy Seb.* 2007 Apr;60(2):71-78.

10) Zhang XF, Huang CM, Lu HS, Wu XY, Wang C, Guang GX, et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients. *World J Gastroenterol.* 2004 Dec 1;10(23):3405-3408.

11) Maehara Y, Moriguchi S, Yoshida M, Takahashi I, Korenaga D, Sugimachi K. Splenectomy does not correlate with length of survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Cancer.* 1991 Jun 15;67(12):3006-3009.

12) Shimoyama S, Kaminishi M, Joujima Y, Oohara T, Hamada C, Teshigawara W. Lymph node involvement correlation with survival in advanced gastric carcinoma: univariate and multivariate analyses. *J Surg Oncol.* 1994 Nov;57(3):164-170.

13) Ghiandoni G, Rocchi MB, Signoretti P, Belbusti F. Prognostic factors in gastric cancer evaluated by using Cox regression model. *Minerva Chir.* 1998 Jun;53(6):497-504.

14) Casariego Vales E, Pita Fernández S, Rigueiro Veloso MT, Pértega Díaz S, Rabuñal Rey R, García-Rodeja ME, Álvarez Cervela L. [Survival and prognostic factors for gastric cancer. Analysis of 2,334 patients] *Med Clin (Barc).* 2001 Oct 6;117(10):361-365. [Article in Spanish]

15) Fernandez E, Porta M, Malats N, Belloc J, Gallén M. Symptom-to-diagnosis interval and survival in cancers of the digestive tract. *Dig Dis Sci.* 2002 Nov;47(11):2434-2440.

16) Borie F, Rigau V, Fingerhut A, Millat B; French Association for Surgical Research. Prognostic factors for early gastric cancer in France: Cox regression analysis of 332 cases. *World J Surg.* 2004 Jul;28(7):686-691.

17) Orsenigo E, Tomajer V, Palo SD, Carlucci M, Vignali A, Tamburini A, et al. Impact of age on postoperative outcomes in 1118 gastric cancer patients undergoing surgical treatment. *Gastric Cancer.* 2007;10(1):39-44.

18) Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society Series B (JSTOR).* 1972;34(2): 187-220.

19) Efron B. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. *Journal of the American Statistical Society.* 1977;72:557-565.

20) Oakes D. The asymptotic information in censored survival data. *Biometrika* 1977 64(3):441-448.

21) Hansson LE, Sparen P, Nyren O. Survival in stomach cancer is improving: Results of a nationwide population-based Swedish study. *Annals of surgery.* 1999; 230(2):162-169.

22) Michelassi F, Takanishi DM Jr, Pantalone D, Hart J, Chappell R, Block GE. Analysis of clinicopathologic prognostic features in patients with gastric adenocarcinoma. *Surgery.* 1994 Oct;116(4):804-809.

23) Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg.* 1997;84(12): 1651-1664.

24) Böttcher K, Becker K, Busch R, Roder JD, Siewert JR. [Prognostic factors in stomach cancer. Results of a uni- and multivariate analysis] *Chirurg.* 1992 Aug;63(8):656-661. [Article in German]

25) Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients: a study using univariate and multivariate analyses. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1987; 22(Issue S133): 63-68.

26) Shiu MH, Perrotti M, Brennan MF. Adenocarcinoma of the stomach: a multivariate analysis of clinical, pathologic and treatment factors. *Hepatogastroenterology.* 1989 Feb;36(1):7-12.

27) Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T, Baba H, Saito A, Sugimachi K. DNA ploidy and tumor invasion in human gastric cancer. Histopathologic differentiation. *Arch Surg.* 1989 Mar;124(3):314-318.

28) Feuer EJ, Wun LM, Boring CC. Probability of developing cancer. In: Miller BA, Ries LA, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK, eds. *Cancer Statistics Review: 1973-1989.* National Cancer Institute, NIH pub.No.92-2789; 1992; pp: 1-9.

29) Curtis RE, Kennedy BJ, Myers MH, Hankey BF. Evaluation of AJC stomach cancer staging using the SEER population. *Semin Oncol.* 1985 Mar;12(1):21-31.

30) Bako G, Ferenczi L, Hanson J, Hill GH, Dewar R. Factors influencing the survival of patients with cancer of the stomach. *Clin Invest Med.* 1985;8(1):22-28.

31) Muñoz N, Connelly R. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in the United States. *Int J Cancer.* 1971 Jul 15;8(1):158-164.

32) Hanai A, Matsuo S, Kawai M, Fujimoto I, Taniguchi H. Trends in stomach cancer by histologic type in Osaka. *Jpn J Cancer Clin* 1981; 27: 1813-1819.

33) Damhuis RA, Tilanus HW. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer. *Eur J Cancer.* 1995 Jun;31A(6):928-931.

34) Arveux P, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Dusserre-Guion L, Monnet E, et al. Prognosis of gastric carcinoma after curative surgery. A population-based study using multivariate crude and relative survival analysis. *Dig Dis Sci.* 1992 May;37(5):757-763.

35) Haugstvedt TK, Viste A, Eide GE, Søreide O. Norwegian multicentre study of survival and prognostic factors in patients undergoing curative resection for gastric carcinoma. The Norwegian Stomach Cancer Trial. *Br J Surg.* 1993 Apr;80(4):475-478.

36) Jaehne J, Meyer HJ, Maschek H, Geerlings H, Burns E, Pichlmayr R. Lymphadenectomy in gastric carcinoma. A prospective and prognostic study. *Arch Surg.* 1992 Mar;127(3):290-294.

37) Adachi Y, Kamakura T, Mori M, Baba H, Maehara Y, Sugimachi K. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. *Br J Surg.* 1994; 81(3): 414-416.

38) Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Prediction of early and late recurrence after curative resection for gastric carcinoma. *Cancer.* 1996 Jun 15;77(12):2445-2448.

39) Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, Yasuda K, Adachi Y, Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Cancer.* 2000 Jul

15;89(2):255-261.

40) de Manzoni G, Verlato G, Guglielmi A, Laterza E, Genna M, Cordiano C. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg*. 1996 Nov;83(11):1604-1607.

41) Msika S, Benhamiche AM, Rat P, Faivre J. [Long-term prognosis of gastric cancer in the population of Côte-d'Or] *Gastroenterol Clin Biol*. 2000 Jun-Jul;24(6-7):649-655. [Article in French]

42) Orsenigo E, Carlucci M, Braga M, Tomajer V, Di Palo S, Tamburini A, Di Carlo V, Staudacher C. [Prognostic factors of gastric neoplasms: experience with 1,074 cases undergoing surgical treatment at a single center] *Suppl Tumori*. 2005 May-

Jun;4(3):S86-87. [Article in Italian]

43) Costa ML, de Cássia Braga Ribeiro K, Machado MA, Costa AC, Montagnini AL. Prognostic score in gastric cancer: the importance of a conjoint analysis of clinical, pathologic, and therapeutic factors. Comment in: *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):362-364.

44) Coburn NG, Swallow CJ, Kiss A, Law C. Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer. *Cancer*. 2006 Nov 1;107(9):2143-2151.

45) Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998 Oct;228(4):449-461.