ORIGINAL ARTICLE

# *Relationship between Spatial Distribution of Esophageal and Gastric Cancers and Soil Conditions in Golestan Province*

Ali Aghababaei Ziarati[1],
Hadi Ghorbani[2],
Mohsen Hosseinalizadeh[3]

[1] MSc Student in Soil Sciences, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran
[2] Faculty of Water and Soil Sciences, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran
[3] Department of Watershed and Desert Management, Agricultural Sciences & Natural Resources University of Gorgan, Gorgan, Iran

(Received October 29, 2012 ; Accepted April 20 , 2013)

## *Abstract*

**Background and purpose:** Cancer is the common cause of death in developed and developing countries. Gastrointestinal cancer is a major cause of death in north of Iran which is located in the esophageal cancer belt. North east of Iran especiallyTorkman Sahra has the maximum number of patients with esophageal cancer. This type of cancer often appears in advanced stages. In this study we investigated the spatial variation of esophageal and gastric cancer in different parts of Golestan province and its relationship with soil conditions of that area.

**Materials and methods:** In this study the rates of esophagus and stomach cancer were evaluated using spatial statistics. Then Universal kriging map of the esophagus and stomach cancer was drawn.

**Results:** The minimum and maximum ASR ratio of esophageal cancer was 58.5 and 27.680, respectively. The optimal model for exponent changing of esophageal cancer, exponential model and gastric cancer is Gaussian model. Regions with the largest changes in loess deposits were found in north east of Golestan province and the maximum amount of esophageal and gastric cancer were observed in this region.

**Conclusion:** Maps derived from this study showed that esophageal cancer in Golestan province is more acute than gastric cancer. Map of incidence of cancer from west to east is more dens. Kalaleh city has most of loess sediments and the highest rate of esophageal cancer.

***Keywords:*** Esophageal cancer, Golestan, loess soil, geo statistic

**J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(Supple 1): 194-207 (Persian).**

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم ویژه نامه ۱ اسفند سال ۱۳۹۱ (۲۰۷-۱۹۴)

# ارزیابی ارتباط تغییرات مکانی توزیع سرطان های مری و معده و وضعیت خاک در استان گلستان

**علی آقابابایی زیارتی**[۱]
**هادی قربانی**[۲]
**محسن حسینعلی‌زاده**[۳]

## چکیده

**سابقه و هدف:** یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است. هنوز هم سرطان‌های دستگاه گوارش در شمال کشور، از مهم‌ترین علت‌های مرگ‌ومیر ناشی از سرطان است. شمال ایران علاوه بر این‌که از نقاط منطبق یافته بر کمربند سرطان مری است، یکی از کانون‌های سرطان مری در جهان محسوب شده و در شمال شرق ایران مانند ترکمن صحرا به حداکثر مقدار می‌رسد. سرطان مری معمولاً در مراحل پیشرفته ظاهر می‌شود به طوری که در نیمی از بیماران هنگام تشخیص بیماری موضعی پیشرفته می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات مکانی سرطان‌های مری و معده در نقاط مختلف استان گلستان و ارتباط آن با شرایط خاک منطقه بود.

**مواد و روش‌ها:** در این تحقیق با استفاده از زمین آمار سرطان‌های مری و معده و مجموع آن دو مورد ارزیابی و با مدل‌های مختلف زمین آماری مورد بررسی قرار گرفت و نهایتاً نقشه کریجینگ جهانی سرطان مری و معده ترسیم گردید.

**یافته‌ها:** نسبت ASR سرطان مری، حداقل ۵/۵۸ و حداکثر ۶۸۰/۲۷ بوده است و مدل بهینه تغییر نما برای سرطان مری، مدل نمایی و سرطان معده، مدل گوسی می‌باشد. جهت ناهمسانگردی، شمال شرقی- جنوب غربی بوده است. مناطق با بیش‌ترین تغییرات منطبق بر نهشته های لسی در شمال شرق استان واقع شده که بیش‌ترین تغییرات مورد مشاهده سرطان مری و معده در شمال شرق محدوده مورد مطالعه رخ داده است.

**استنتاج:** نقشه‌های حاصل از این مطالعه نشان از این است که در استان گلستان سرطان مری وضعیت حادتری را نسبت به سرطان معده دارد. وضعیت نقشه سرطان از سمت غرب به شرق استان شدیدتر می‌شود. در شهرستان کلاله که بیش‌ترین مقدار رسوبات لسی در آن شهرستان واقع شده است، میزان سرطان مری در حداکثر مقدار می‌باشد.

**واژه های کلیدی:** سرطان مری، گلستان، خاک و زمین آمار

## مقدمه

سرطان، یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است. هنوز هم سرطان‌های دستگاه گوارش در شمال کشور، از مهم‌ترین علت‌های مرگ و میر ناشی از سرطان است. شمال ایران علاوه بر این‌که از نقاط منطبق یافته کمربند سرطان مری است، یکی از کانون‌های سرطان مری در

**مؤلف مسئول: علی آقابابایی زیارتی**- گرگان: دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان E-mail: Babaei11.ali@gmail.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد علوم خاک دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران
۲. گروه آب و خاک، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران
۳. گروه آب خیزداری و مدیریت مناطق بیابانی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۱/۸/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۱/۱۱/۷ تاریخ تصویب : ۱۳۹۱/۱۲/۵

جهان محسوب شده که در شمال شرق ایران مانند ترکمن صحرا به حداکثر مقدار می‌رسد. سرطان مری معمولاً در مراحل پیشرفته ظاهر می‌شود به طوری که در نیمی از بیماران هنگام تشخیص بیماری موضعی پیشرفته می‌باشد. سرطان مری همچنین می‌تواند سبب سوء هاضمه، ترش نمودن، استفراغ و احساس سیری بیش از اندازه شود گاهی یک تومور مری باعث سرفه و گرفتگی صدا هم می‌شود.

سرطان‌های دستگاه گوارش یکی از سرطان‌های شایع در سراسر جهان محسوب شده(۱)، به نحوی که سرطان مری با تقریباً ۳۸۶۰۰۰ مرگ‌ومیر در سال، ششمین سرطان شایع در سطح جهان به شمار آمده(۲) و در منطقه خاور دور و آسیای میانه و خاور نزدیک شیوع بالایی دارد(۳). کمربند جغرافیایی سرطان مری و معده از چین تا شمال ایران ادامه دارد(۴). استان گلستان در شمال ایران بر روی این کمربند قرار دارد و از ۴۰ سال قبل به عنوان منطقه با خطر بالای سرطان مری شناخته شده است. در مطالعه کمت[1] و محبوبی، میزان بروز سرطان مری در این منطقه ۱۰۸/۸ و ۱۷۴/۱ نفر به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ در مرد و زن گزارش شده است(۵). علی‌رغم کاهش مبتلایان به سرطان مری بر اساس مطالعات اخیر (۴۳/۴ مرد و ۳۶/۳ زن به ازای ۱۰۰ هزار نفر جمعیت)(۶)، بروز سرطان مری در این منطقه هنوز هم به طور قابل توجهی بالاتر از سایر نقاط دیگر جهان می‌باشد (۱۱/۵ مرد و ۴/۷ زن به ازای ۱۰۰ هزار نفر جمعیت)(۸،۷). سرطان مری یک بیماری چند عاملی است. مصرف مواد مخدر(۹)، مصرف الکل ($R_2$)، نوشیدن چای داغ(۱۰)، آرد حاوی سیلیس(۱۱)، رژیم غذایی حاوی بنزوپیرین (۱۲)، جهش ژنی $BRCA_2$(۱۳) و غلظت بالای سلنیوم در خاک(۱۴،۱۵) از جمله عوامل احتمالی ایجاد سرطان مری در استان گلستان می‌باشند.

اولین قدم در کنترل سرطان در یک منطقه خاص، شناسایی دقیق مشخصات بیماران و توزیع جغرافیایی آن می‌باشد که روش زمین آماری به عنوان یکی از روش‌های نوین تعیین توزیع جغرافیایی بیماری‌ها شناخته شده است.

در تحقیقی در منطقه دریای خزر با انجام تجزیه و تحلیل زیست محیطی، رژیم غذایی و تأثیرات اجتماعی و اقتصادی بر توزیع سرطان مری و معده به ارتباط معنی‌دار بین تراکم خاص سرطان‌های مری و معده با رژیم غذایی اشاره شده است. خانواده‌هایی که در مناطق شیوع بالایی از سرطان مری بودند، مصرف میوه‌ها و سبزیجات آن‌ها نسبت به خانواده‌هایی که در مناطق شیوع کم از سرطان بود بسیار پایین بوده است. این تحقیق سازگار با یک مطالعه مورد شاهدی در منطقه نشان داد که مصرف بیش‌تر از سبزیجات خام خطر ابتلا به سرطان مری را ۴۰-۵۰ درصد کاهش می‌دهد. میزان بروز سرطان در مناطق روستایی بیش‌تر بود؛ شیوع بالای سرطان مری با نوع غذایی محدود در مناطق شرقی دریای خزر به ویژه در دشت ترکمن مشاهده شد. همچنین تغییرات سیستماتیک جغرافیایی آن‌ها تأثیر خاص در بروز سرطان‌های مری و معده در سراسر منطقه خزر و به ویژه در مناطق با خطر بالا در مناطق شرقی تحقیق مد نظر وجود دارد(۱۶). با توجه به این که بخش اعظم لس در شمال چین است، شیوع بیماری کیشان، بیماری گواتر و فلوئوروزیس در بخش‌های لسی بیشتر است. آرسنیک در آب‌های زیرزمینی در منطقه لسی چین گزارش شده و شمال غربی چین به عنوان منبع عمده‌ای از گرد و غبارهای معدنی که برای انسان و بهداشت حیوانات بیماری زاست، به شمار می‌آید(۱۷). در مطالعه‌ای در استان گلستان به وجود ارتباط تنگاتنگ بین نهشته‌های لسی و بروز برخی از بیماری‌های اندومیک مانند سرطان مری اشاره شده است. نتایج نشان داد که بر طبق شواهد زمین شناسی پزشکی، شاید نهشته‌های لسی استان گلستان را بتوان به دلیل تأثیر کانی‌های رسی بر چرخه بیوشیمیایی، وجود سیلیس بالا

1. kmet

در ترکیبات شیمیایی نهشته‌های لسی و ارتباط مستقیم اندازه دانه‌ها را به عنوان اتیولوژی شیوع سرطان مری در نظر گرفت. به طوری که تغییرات شیوع سرطان مری در ۳۰ سال اخیر در استان هنوز بیانگر درصد بالای شیوع سرطان مری در بخش شرقی آن که دارای گستردگی زیادی از نهشته های لسی است، می‌باشد(۱۸). در تحقیقی دیگر اشاره شده است که میزان سلنیوم در خاک منطقه استان گلستان بیش از حد مجاز بوده و ارتباط مستقیم و معنی‌داری بین میزان سلنیوم خاک و بروز سرطان مری (ASR)وجود دارد(۱۹).

از روش‌های زمین آماری برای به‌دست آوردن نقشه‌های احتمال خطر سلامت تنفسی از طریق مطالعه ارتباط بین ترافیک موجود و وجود علایم یا بیماری تنفسی در منطقه پیزا-کاسکینا۱ کشور ایتالیا استفاده شد. نتایج نشان داد که تکنیک درونیابی، بیان کننده ارائه یک توزیع مناسب علائم و یا بیماری در سطوح بالا می‌باشد(۲۰). همچنین محققین روش‌های زمین آماری را با کارایی مفید در پزشکی معرفی نموده و کارایی هر یک از آن‌ها با روش‌های عملی و پایه‌ای مقایسه گردید، به‌طوری‌که با به‌کار بردن در علوم سلامت تطابق داشت(۲۱، ۲۲). با مطالعه تغییرات مکانی و روند زمانی از سرطان بیضه در بریتانیا اختلاف آماری در تفاوت‌های جغرافیایی در خطر ابتلا به سرطان بیضه در سطح منطقه‌ای معنی دار گزارش شده است. علاوه بر این نشانه‌ای دال بر وجود تغییرات مکانی در سطح کوچک منطقه‌ای وجود نداشته است(۲۳). در مطالعه تغییرات مکانی در توزیع مرحله در سرطان روده بزرگ در هلند مشخص شد در هر دو سرطان روده و مقعدی، تنوع قابل توجه مکانی در مرحله بروز خاص، به جز در مرحله III و IV سرطان روده بزرگ بود. مناطق با بروز مراحل بالاتر تقریباً همه در بخش جنوب شرقی هلند بود، در نتایج تحقیق بیان شد که نقشه‌های ترسیمی درک و بینش کلی نسبت به تفاوت در بروز مرحله خاصی از سرطان کولون و رکتوم در هلند را می‌دهد(۲۴). در تحقیقی در چین، مرگ و میر سرطان با استفاده از پارامترهای کریجینگ و آنالیز واریوگرام زمین‌آماری مورد بررسی قرار گرفت و مدل کروی و نمایی به عنوان بهترین مدل‌ها تعیین شدند. نتایج این تحقیق نشان دهنده وجود همبستگی مکانی در نسبت مرگ و میر سرطان است. برآورد نسبت مرگ و میر سرطان با استفاده از مدل کروی در گروه‌های سنی ۶۴-۰ سال برای کل جمعیت زن و مرد به ترتیب ۰/۰۶۹۴۳، ۰/۰۸۷۶ و ۰/۰۵۰۲ درصد بود(۲۵). در تحقیقی روش‌های زمین‌آماری برای متغیرهای مکانی و آنالیز داده‌های مرگ و میر سرطان به کار رفت. از روش کریجینگ پوآسون[2] برای ارزیابی زیر خط مرگ و میر استفاده گردید. به‌طور کلی بیان شده است که سرطان پروستات در سراسر ایالات متحده در طی زمان افزایش داشته است؛ و نسبت مرگ و میر برای مردان سیاه در واقع زیادتر از مردان سفید بوده است (دو برابر زیادتر از میانگین)، و این اختلاف در طی زمان توزیع شده است(۲۶). بنابراین با توجه به اهمیت سرطان مری و معده در استان گلستان، هدف از این تحقیق، کارایی روش‌های زمین‌آماری در بررسی وضعیت سلامت و تعیین تغییرات مکانی سرطان‌های مری و معده است.

## مواد و روش‌ها

منطقه مورد مطالعه:

استان گلستان با مساحت ۲۰۴۳۷/۷۴ کیلومتر مربع، ۱/۳ درصد مساحت کل کشور را تشکیل داده و در بخش شمالی کشور واقع شده است. استان از شمال به کشور ترکمنستان، از جنوب به استان سمنان، از شرق به استان خراسان شمالی و از غرب به دریای خزر و استان مازندران محدود می‌شود.

*زمین شناسی استان*

رسوبات لسی که شمال استان را دربرگرفته از وسعت

1. Pisa- Cascina

2. Poisson

قابل توجهی برخوردار بوده و از سازند های مهم زمین شناسی است که در زمین پزشکی استان نقش دارد. کمربند اصلی لس دنیا بیش از صد هزار کیلومتر طول دارد. نهشته‌های لسی به عنوان کمربند غلات دنیا نیز نام-گذاری شده‌اند که خود باعث توسعه کشاورزی و صنعت در نواحی لسی شده است.این کمربند از دریای‌زرد تاجزایربریتانیا را دربرگرفته است. شمال آمریکای مرکزی و شمال آرژانتین را شامل می‌شود. مواد اصلی تشکیل‌دهنده لس‌ها از لیمون‌های جویبارها و سیلاب‌ها و همچنین از ذرات ریزی که در نتیجه چرخه‌های انجماد خاک از آن جدا شده و بر اثر باد به نقطه دیگری حمل گردیده‌اند به وجود می‌آیند(۲۷). کانی‌هایی که در لس‌های استان مشاهده شد کوارتز، فلدسپار، میکا، کلسیت و کانی‌های رسی مانند ایلیت و کلریت می‌باشد که با اغلب کانی‌هایی که در لس‌های دنیا وجود دارد تطابق داشته است(۲۸). ارتباط برخی از خصوصیات خاک‌های لسی از جمله افزایش مقدار کانی رسی که ممکن است بر چرخه بیوشیمیایی تأثیر گذاشته و سبب تغییرات در چرخه غذایی گردد و می‌تواند در شیوع زیاد سرطان مری تأثیر گذار باشد(۲۹).

لس‌های موجود در سطح استان گلستان از نظر موقعیت جغرافیایی و خصوصیات فیزیوگرافی آن‌ها به پنج بخش شامل: لس‌های موجود بر روی دامنه‌های شمالی البرز و دشت‌های دامنه‌ای مینودشت - پوشش لسی ارتفاعات و منطقه تپه ماهوری شمال خاوری و بالاخره لس‌های آبشویی شده بر روی آبرفت‌های اواخر کواترنر و متعلق به رودخانه‌های سه‌گانه اترک- گرگان رود و قره سو تقسیم می‌گردد. کامل‌ترین توالی لس-پالئوسل سرزمین‌ها پست کاسپین بین رودخانه‌های اترک و گرگانرود در استان گلستان قرار دارد.

*منابع داده‌ها و بررسی آن‌ها:*

ابتدا ASR[1] (میزان بروز استاندارد شده سنی) داده‌های مربوط به بیماران مبتلا به سرطان مری و معده در کل استان گلستان از واحد ثبت سرطان مبتنی بر جمعیت استان گلستان تهیه شد(۳۰). بعد از جمع‌آوری جدیدترین داده‌های موجود سرطان، داده‌های سال ۱۳۸۵ به صورت تفکیک سرطان مری و معده، به همراه مجموع دو سرطان، مورد بررسی قرار گرفتند که بررسی داده‌ها به فهم دقیق‌تر رفتار متغیر و همچنین انتخاب مدل بهینه به منظور درونیابی کمک می‌نماید.

*بررسی داده‌ها در این تحقیق، شامل مراحل زیر می‌شود:*

پلات QQ نرمال: با استفاده از این نمودار، نرمال بودن مجموعه داده‌ها بررسی می‌شود. در بسیاری از محاسبات و تخمین‌های زمین‌آماری، داده‌ها باید از توزیع نرمال تبعیت کنند و شرط نرمال بودن داده‌ها اساس کار را تشکیل می‌دهد(۳۱، ۳۲). از طرفی فرض نرمال بودن فقط برای نقشه‌های چهارک و احتمالاتی برای انواع کریجینگ اعم از جهانی، ساده و معمولی ضروری است و برای انواع نقشه‌های دیگر نظیر نقشه پیش‌بینی و خطای استاندارد پیش‌بینی ضروری نمی‌باشد. در بین پیش‌بینی کننده‌های شکل گرفته از میانگین‌های وزن‌دار، کریجینگ به عنوان بهترین پیش‌بینی کننده نااریب در هر دو حالت توزیع نرمال و غیر نرمال می‌باشد(۳۳). با توجه به نرمال نبودن داده‌ها در مورد سرطان‌های مری و معده، تبدیل لگاریتمی[2] برای آن‌ها صورت گرفت.

تجزیه و تحلیل روند[3]:در زمین آمار تغییرات مکانی به صورت دو مؤلفه مجزا، اعم از مؤلفه قطعی (روند) و تصادفی مدل‌سازی می‌شوند(۳۴). روند یکی از مؤلفه‌های جهت دار موثر در تخمین می‌باشد. وجود روند به علت یک عامل فیزیکی بوده و تغییرات آن به صورت یک تابع ریاضی قابل مدل کردن است. دلیل عمده حذف روند، فهم عمیق‌تر موضوع و همچنین رسیدن به فرضیه ایستایی (زوج داده‌های با فاصله و جهت یکسان دارای مجذور اختلاف یکسانی می‌باشند)

1. Age Standardized Incidence Rate

2. Log
3. Trend Analysis

است که پس از حذف روند، تغییرات در دامنه کوتاه و تدریجی قابل مدل کردن بوده و تغییرات جزئی با تمرکز بیشتر و صحت و دقت بالاتری مدل‌سازی می‌شوند(۸، ۲۶)، زیرا روند جهانی در آنالیز مکانی تأثیر ندارد. بنابراین سرطان‌های مورد مطالعه، از لحاظ روند، مورد بررسی قرار گرفت.تشخیص روند با استفاده از برنامه جانبی زمین آمار[1] و مرحله بررسی داده‌ها[2] و حذف آن با استفاده از معجزه‌گر زمین آماری[3] و مرحله حذف روند[4] در نرم افزار ARC GIS صورت گرفت.

*آمار کلاسیک*

در این تحقیق برخی خصوصیات آمار کلاسیک از جمله میانگین، چولگی، کشیدگی و... با استفاده از برنامه جانبی در ماژول Arc Map برای سرطان مری، معده و مجموع این دو سرطان، به تفکیک بررسی شد.

*تجزیه و تحلیل زمین آماری*

تجزیه و تحلیل زمین آماری در ۵ مرحله به شرح زیر صورت گرفت:

الف) انتخاب روش زمین‌آماری: در این تحقیق از بین ۶ روش کریجینگ (ساده[5]، معمولی[6]، جهانی[7]، شاخص[8]، احتمالاتی[9] و عطف[10]) به انتخاب روش کریجینگ جهانی (به علت وجود روند و پایه قوی‌تر نسبت به کریجینگ معمولی) پرداخته شد(۸). در نظر گرفتن روند نیز منجر به کاهش خطای مربوط به پیش‌بینی می‌شود(۳۵، ۳۶). نوع تبدیل به منظور نرمال کردن و درجه روند در این مرحله در نظر گرفته شد.

ب) حذف روند: در تجزیه و تحلیل زمین آماری، ابتدا روند از داده‌ها حذف شده و این روند پس از پیش‌بینی دوباره به پیش‌بینی اضافه می‌شود(۸). در تحقیق حاضر حذف روند برای تمامی سرطان‌ها صورت گرفت. حضور روند و تابع آن نیز در قسمت بررسی داده‌ها مشخص شده و مدل‌سازی بر روی باقیمانده‌ها[11] صورت گرفت.

ج) مدل‌سازی نیم تغییرنما[12]: برازش مدل‌های مختلف نیم تغییرنما، با در نظر گرفتن روند، ناهمسان‌گردی، پارامترهای مدل نیم تغییرنما (اثر قطعه‌ای[13]، دامنه تأثیر[14] و سقف[15])، تعداد و طول گام‌های مختلف با توجه به شاخص‌های ارزیابی مدل در این مرحله انجام شد.

د) همسایگی جستجو: به علت وجود ناهمسانگردی (تغییر نیم‌تغییرنما در جهت‌های مختلف) در کل سرطان‌ها، دایره جستجو به بیضوی جستجو با ۴ قطاع و وجود حداقل ۲ نمونه در هر قطاع (نااریب بودن تخمین) جهت تخمین، مورد استفاده قرار گرفت.

ه) ارزیابی متقاطع: با توجه به شاخص‌های ارزیابی مدل شامل (میانگین خطای پیش بینی، میانگین جذر خطای پیش بینی و ..) به انتخاب بهترین مدل نیم تغییرنما پرداخته شد. مراحل ج تا ه برای هر سرطان، چندین مرتبه انجام گرفت و نهایتاً با مقایسه شاخص‌های ارزیابی مدل و ارزیابی متقاطع[16]، بهترین مدل مشخص شد.

و) نقشه‌های کریجینگ و خطای استاندارد پیش‌بینی: بعد از به دست آوردن مدل بهینه نیم تغییرنما به همراه پارامترهای آن، نوبت به تهیه نقشه‌ها اعم از نقشه‌های کریجینگ جهانی، خطا و احتمال با استفاده از همان پارامترهای مدل می‌رسد(۱۳).

بعد از اتمام مراحل بالا، نقشه‌های کریجینگ جهانی، خطای استاندارد پیش‌بینی و حدود اطمینان پیش‌بینی برای هر سرطان، به طور جداگانه تهیه گردید.

1- Geostatistical Analyst Extention
2- Data Explore
3- Geostatistical Wizard
4- Detrending
5- Simple
6- Ordinary
7- Universal
8- Indicator
9- Probability
10- Disjunctive
11- Residual
12- Variography
13- Nugget Effect
14- Range
15- Sill
16- Cross Validation

## یافته‌ها

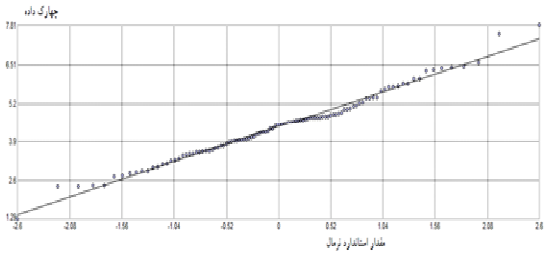
در این تحقیق حداقل میزان بروز سرطان مری در استان ۵/۵۸ و حداکثر ۶۸۰/۲۷ در ۱۰۰۰۰۰ نفر بوده است که پس از نرمال نمودن جهت کارهای آماری ۱/۷۲ و ۶/۵۲ بود، همچنین حداقل میزان بروز سرطان معده در استان ۳/۶۵ و حداکثر ۱/۲۴۶۹ در ۱۰۰۰۰۰ نفر بوده است. داده های نرمال سرطان معده حداقل ۱/۲۹ و حداکثر ۷/۸۱ بود. برخی از خصوصیات آماری کلاسیک سرطان مری، معده و مجموع این دو سرطان بعد از نرمال کردن داده‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است. طبق نتایج این تحقیق سرطان مری و معده در شهرستان‌های شرقی استان بالاترین میزان بروز سرطان را داشت. شهرستان کلاله و رامیان در سطوح بالاتری از شهرستان‌های دیگر بوده‌اند و شهرستان‌های گرگان و علی آباد در کم‌ترین میزان نسبت به شهرستان‌های دیگر قرار گرفتند. شهرستان‌های کلاله و مینودشت بیشترین میزان بروز سرطان معده و شهرستان‌های کردکوی و بندرگز کمترین میزان بروز را نشان دادند.

تقریباً تا سی سال پیش سرطان مری نوع سنگفرشی (SCC) در سطح جهان، از جمله کشورهای غربی شایع‌ترین نوع و نزدیک به نود درصد سرطان‌های مری را تشکیل می‌داد. همزمان با کاهش سرطان نوع SCC، سرطان نوع آدنوکارسینوما (ADC) رو به افزایش می‌باشد. به طوری که ۶۰ درصد از انواع سرطان مری در آمریکای شمالی و اروپای غربی را تشکیل می‌دهد(۳۷). در کشورهایی از جمله ایران و چین سرطان مری نوع SCC در حال حاضر همچنان شایع‌ترین نوع سرطان مری است و حدود نود درصد سرطان‌های مری را تشکیل می‌دهد(۲). تحقیقات اخیری که در استان گلستان صورت گرفته است، نشان‌دهنده نسبت یک در مرد به زن است و سرطان سنگفرشی در این استان غالب است(۳۸). در بین استان‌های با شایعه بیش‌تر سرطان مری، استان گلستان با میزان بروز ۴۳/۳ در هر صد هزار نفر در مردان و ۳۶/۳ در هر صد هزار نفر در زنان بالاترین میزان را دارد؛ مطالعاتی که در نواحی گنبد در استان گلستان در مورد سرطان مری از نوع سنگفرشی صورت گرفت(۳۹). بر اساس آخرین محاسبات به عمل آمده بر روی سرطان‌های مری ثبت شده (بر اساس تشخیص پاتولوژی) در واحد ثبت سرطان دانشگاه علوم پزشکی گلستان، بروز بیماری در شرق استان گلستان ۴۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر و در غرب استان ۶ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در طی یک سال تخمین زده شد؛ با توجه به ارقام به دست آمده از بروز سرطان مری در جهان و مقایسه آن ها با یکدیگر، از شمال ایران (گنبد) به عنوان قسمتی از «کمربند سرطان مری» نامبرده می‌شود که تا شرق چین امتداد دارد(۱۲۲)؛ که در نقشه‌های حاصل از روش زمین آمار (تصاویر شماره ۴ تا ۶) در این تحقیق به طور کامل مشهود است.

در بررسی زمین آماری این تحقیق در تصویر شماره ۱ به عنوان نمونه، پلات QQ نرمال سرطان معده در حالت بعد از نرمال نمودن داده‌ها قابل مشاهده است. برای هر دو سرطان مری و معده و مجموع دو سرطان لگاریتم گرفته شد. با بررسی روند، مشخص شد که برای هر دو سرطان مری و معده و مجموع این دو سرطان روند وجود دارد که نتایج آن در جدول شماره ۲ ذکر شده است. این جدول نشان دهنده وجود روند در جهت شمال شرقی- جنوب غربی است. قابل ذکر است در هر زاویه‌ای که تغییرات خط شدیدتر باشد، روند در آن جهت وجود دارد.

**جدول شماره ۱:** آمار توصیفی متغیرهای مورد مطالعه بعد از نرمال شدن

| خصوصیت / نام سرطان | حداقل | حداکثر | متوسط | انحراف معیار | تعداد | چهارک اول | چهارک سوم | چولگی | کشیدگی |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| سرطان مری | ۱/۷۲ | ۶/۵۲ | ۴/۳۶ | ۱/۰۸ | ۱۰۷ | ۳/۷۰ | ۵/۲۲ | -۰/۳۴ | ۲/۵۹ |
| سرطان معده | ۱/۲۹ | ۷/۸۱ | ۴/۳۹ | ۱/۱۳ | ۱۰۸ | ۳/۵۸ | ۴/۹۸ | ۰/۲۹ | ۳/۳۹ |
| سرطان مری و معده | ۲/۶۸ | ۷/۸۱ | ۴/۶۵ | ۰/۹۶ | ۱۸۲ | ۳/۹۳ | ۵/۲۴ | ۰/۳۸ | ۳/۰۳ |



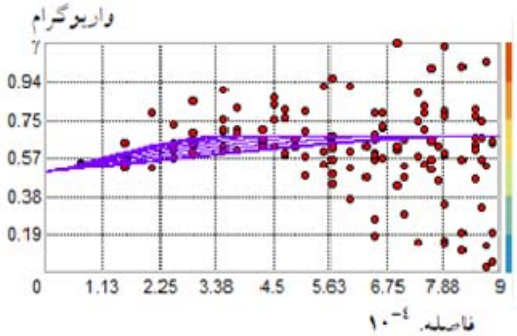

**نمودار شماره ۱:** پلات QQ نرمال سرطان معده (بعد از تبدیل داده‌ها)

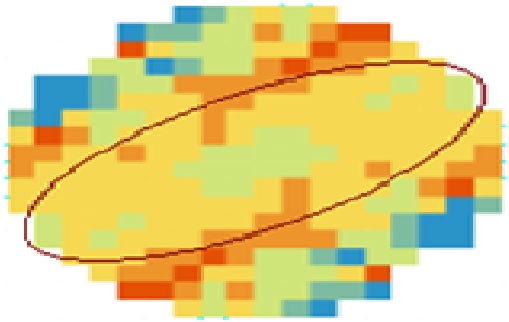
**جدول شماره ۲:** پارامترهای روند به تفکیک سرطان

| سرطان / پارامتر | جهت روند در صفحه (درجه) | درجه روند |
|---|---|---|
| سرطان مری | | |
| سرطان معده | شمال شرقی- جنوب غربی | ۲۲ |
| سرطان مری و معده | | |

*تجزیه و تحلیل زمین آماری*

با توجه به وجود روند، از مدل نیم تغییرنمای جهانی(پیش گویی)، با در نظر گرفتن نوع تبدیل و درجه روند، از بین مدل‌های کروی، نمایی، گوسی، حلقوی و حفره‌ای، با توجه به ناهمسانگردی و پارامترهای ارزیابی مدل برای هر سرطان به طور جداگانه و مجموع سرطان مری و معده هم به طور جداگانه بررسی شد؛ و بهترین مدل نیم تغییرنما با پارامترهای بهینه آن معلوم شد. پارامترهای مدل به همراه شاخص‌های ارزیابی آن به تفکیک سرطان مری و معده و مجموع آن دو، در جدول شماره ۳ آورده شده است. مدل‌های نیم‌تغییرنمای متغیر مورد مطالعه به تفکیک سرطان به همراه ناهمسانگردی مطالعه شد که برای نمونه در مورد سرطان معده و مجموع دو نوع سرطان در شکل شماره ۲ نشان داده شده است. نیم تغییرنمای سطحی در این تصاویر ناهمسانگردی شمال شرقی- جنوب غربی را نشان می‌دهد که دارای شدت‌های ناهمسانگردی متفاوت بوده است. شدت ناهمسانگردی با توجه به طول منحنی جستجو و جدول شماره ۳ در مورد سرطان مری نسبت به سرطان معده و مجموع آن‌ها بیشتر است.



**تصویر شماره ۲:** مدل نیم تغییرنمای سطحی و ناهمسانگردی (چپ) و نیم تغییرنما تئوری(راست)؛ مجموع سرطان مری و معده

**جدول شماره ۳:** پارامترهای مدل‌های بهینه واریوگرام به تفکیک نوع سرطان

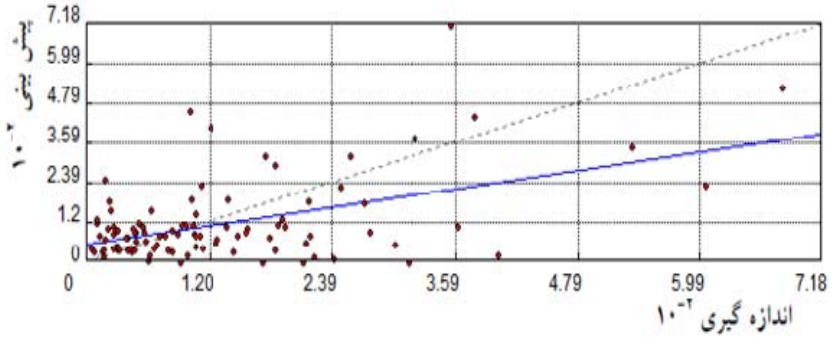
| فصل | پارامتر | مدل | شعاع (m) اصلی[1] | شعاع (m) فرعی[2] | جهت ناهمسانگردی | سیل جزئی[3] | اثر قطعه ای | جهت ناهمسانگردی[4] | پارامترهای ارزیابی مدل M* | M-S** | R-M-S*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| سرطان مری | نمایی | | ۷۶۴۳۸ | ۱۳۷۰۱ | ۵/۵۸ | ۰/۰۸۷ | ۰/۷۸۸ | | -۹/۱۶۲ | -۰/۲۲ | ۱۲۳/۷ |
| سرطان معده | گوسی | | ۷۶۴۵۶ | ۳۰۱۸۲ | ۲/۵۳ | ۰/۳۱۸ | ۰/۷۰۷ | شمال شرقی- جنوب غربی | -۲۶/۱۲ | -۰/۲۱ | ۳۱۰/۷ |
| سرطان مری و معده | حلقوی | | ۸۴۹۴۲ | ۳۳۵۴۵ | ۲/۵۳ | ۰/۱۸۲ | ۰/۴۹۱ | | -۱۷/۶۶ | -۰/۲۵ | ۲۵۰/۹ |

*: میانگین خطای پیش بینی
**: میانگین استاندارد شده خطای پیش بینی
***: ریشه دوم میانگین خطای پیش بینی

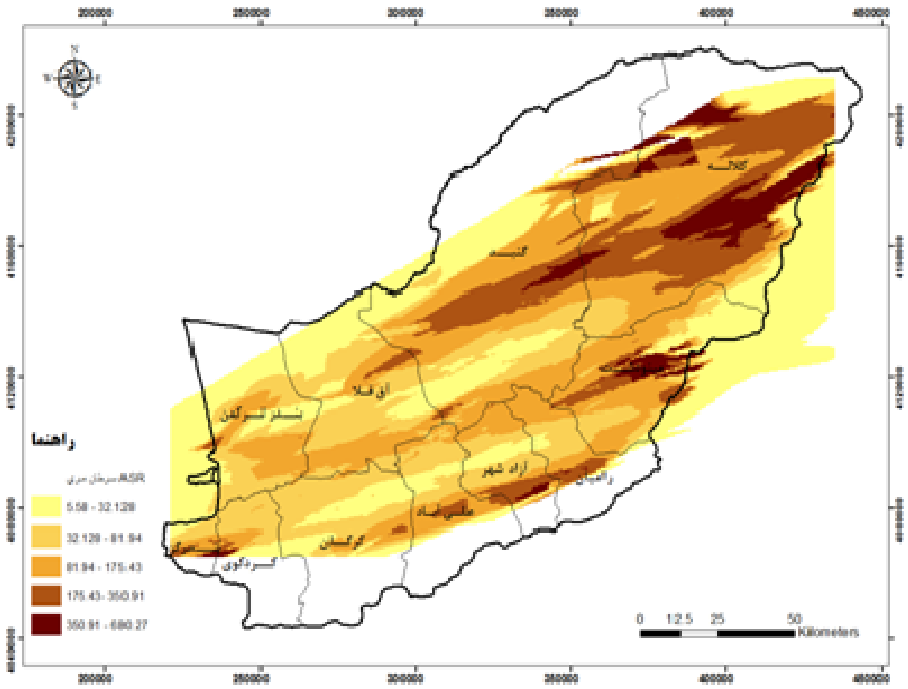
1- Major Range
2- Minor Range
3- Partial Sill = Sill – Nugget
4- Anisotropy

نمودار ارزیابی مدل‌های نیم تغییرنما نیز از ترسیم مقادیر پیش بینی شده در مقابل مقادیر اندازه‌گیری شده حاصل می‌شود که به عنوان نمونه در تصویر شماره ۳، نمودار سرطان مری آورده شده است. هرچه خط برازش داده شده (تیره رنگ) نسبت به خط نیم‌ساز (خط چین) نزدیک‌تر باشد، نشان‌دهنده دقت بالاتر ندل است.

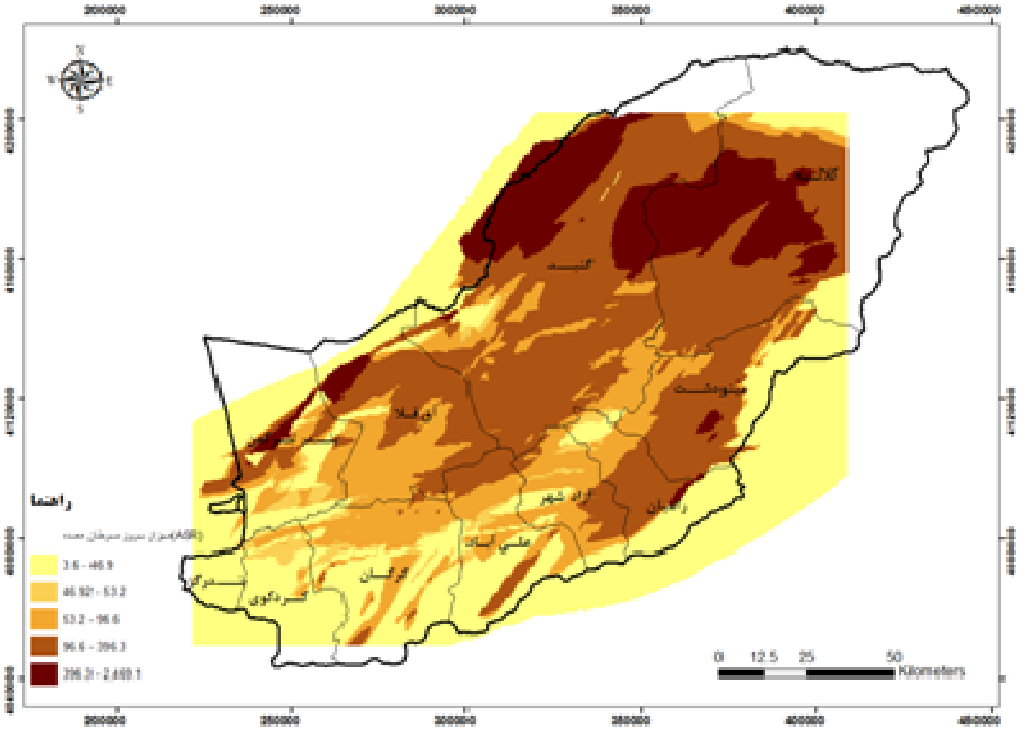
نقشه‌های کریجینگ جهانی سرطان مری، معده و مجموع آن دو نیز تهیه شد که در تصاویر شماره ۴ الی ۶ قابل ملاحظه است. با توجه به این شکل‌ها، بیش‌ترین تغییرات در شمال شرق محدوده مورد مطالعه رخ داده است. شمال شرق استان از نظر زمین شناسی پوشیده از نهشته های لسی است. در تصویر شماره ۷ موقعیت خاک‌های لسی در استان گلستان را نشان می‌دهد؛ همچنین میزان سرطان مری در شهرستان‌های مختلف به صورت نمودار ستونی به تصویر در آمده است.



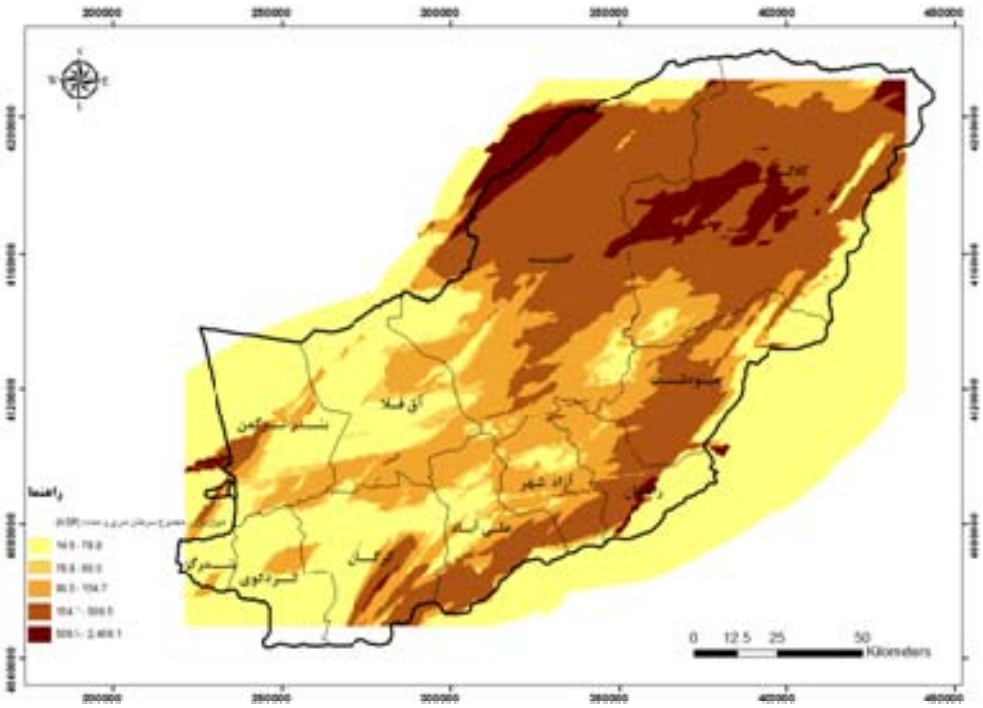

**تصویر شماره ۳:** نمودار ارزیابی مدل نیم تغییرنمای سرطان مری



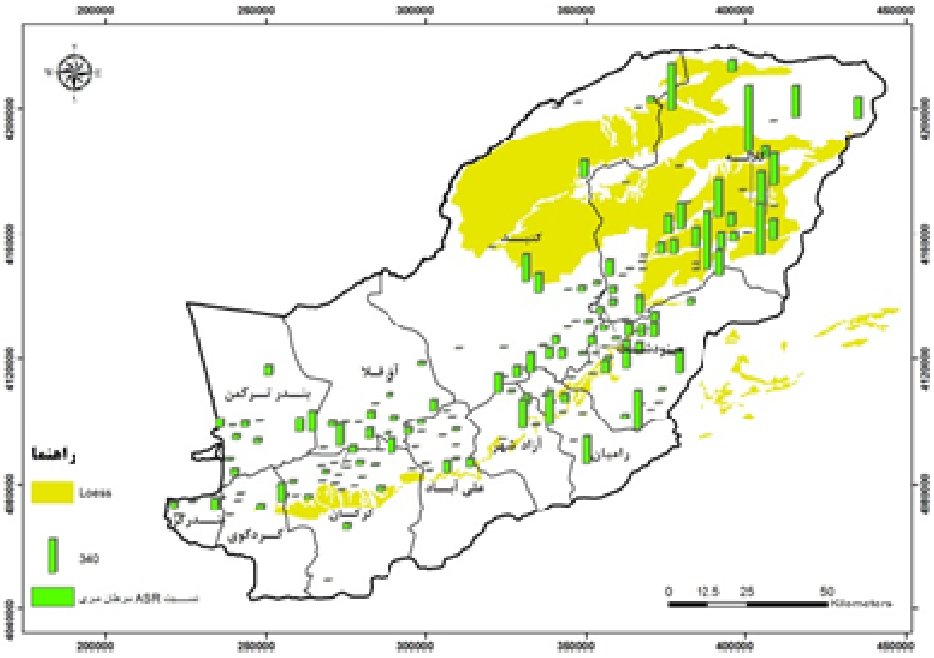

**تصویر شماره ۴:** نقشه کریجینگ جهانی سرطان مری




**تصویر شماره ۵:** نقشه کریجینگ جهانی سرطان معده




**تصویر شماره ۶:** نقشه کریجینگ جهانی مجموع سرطان مری و معده




**تصویر شماره ۷:**نقشه میزان سرطان مری و تطابق آن با خاک‌های لسی

## بحث

در این تحقیق مناطق دشت استان نظیر کلاله، گنبد نسبت به مناطق غربی و نواحی کوهستانی و جنگلی، طبق نقشه های ترسیم شده میزان بروز بالاتری از سرطان مری و معده را داشتند. این نتیجه با مطالعه He و همکاران(۲۰۰۳)، مطابقت داشت. در آن مطالعه میزان بروز سرطان مری در شهرستان Cixian از سال‌های ۱۹۷۶ تا ۱۹۹۶را بررسی و مورد تحلیل قرار دادند. نتیجه تحقیق نشان داد که نسبت بروز ( در ۱۰۰/۰۰۰ نفر) برای مردان به طور معنی‌داری کاهش یافت (۱۵۸-۲۸۲نفر). در حالی که نسبت برای زنان تقریباً به همان صورت باقی ماند (۱۳۳-۱۵۸ نفر). میانگین نسبت میزان بروز مردان به زنان یک ونیم به یک بود و میزان بروز با بالا رفتن سن، افزایش می‌یافت. نسبت میزان بروز در مناطق تپه‌ای و کوهستانی به طور معنی‌داری از سال ۱۹۹۶-۱۹۷۶ روند کاهشی رانشان داد؛ در حالی که میزان بروز در مناطق دشت و جلگه‌ای در شرق Cixian افزایش یافته بود(۴۰). در تابع QQ پلات نشان از عدم وجود نرمال در داده‌ها بوده است که با به کارگیری لگاریتم داده‌ها نرمال گردید. در تجزیه و تحلیل روند با تابع درجه دوم برای سرطان‌های مورد مطالعه پی برده شد، که این حاکی از وجود عامل یا عوامل ثابت مؤثر با تغییرات بلند دامنه در تغییرات سرطان در جهت شمال شرقی-جنوب غربی می‌باشد. از لحاظ مدل‌های نیم تغییرنما سرطان‌های مری، مدل نهایی سرطان معده، مدل گوسی و مجموع دو سرطان، مدل حلقوی را به خود اختصاص داد. ضریب نا همسانگردی در سرطان مری ۵/۵۸ بوده که نسبت به سرطان معده و مجموع دو سرطان بیش‌تر است. بیشترین شعاع اصلی در بین متغیرهای مورد مطالعه به مجموع دو سرطان اختصاص داشته است. اثر قطعه‌ای در مجموع دو سرطان نسبت به هر یک از سرطان‌ها به تنهایی کم‌تر بوده است. جهت ناهمسانگردی در هر دو سرطان و مجموع دو سرطان شمال شرقی- جنوب غربی بود که با خط کمربند آسیایی سرطان مری مطابقت دارد. با توجه به نمودارها، نقشه‌های حاصله نشان از این است که در استان گلستان سرطان مری وضعیت حادتری را نسبت به سرطان‌های

دیگر مانند معده که در این مطالعه انجام شده، دارد. از سمت غرب به شرق استان، وضعیت سرطان حادتر شده و با کمربند سرطان مطابقت دارد.

همان‌طوری که در تصویر شماره ۷ قابل مشاهده است، در شهرستان کلاله که بیشترین پهنه رسوبات لسی در آن شهرستان واقع شده است، میزان سرطان مری در حداکثر مقدار می‌باشد. همچنین کمربند سرطان مری، تطابق خاصی با رسوبات لسی در استان دارد؛ که این احتمال بر وجود ارتباط معنی داری بین میزان سرطان مری و مواد تشکیل دهنده رسوبات لسی می‌باشد. در این تحقیق مدل نمایی برای سرطان مری و مدل کروی برای سرطان‌های مری و معده استان و مدل گوسی برای سرطان معده به کار برده شد که بهترین مدل‌های محاسبه شده بودند.

این با مطالعه Lai (۲۰۰۴) که بررسی زمین‌آماری در نسبت مرگ‌ومیر سرطان در چین انجام و مدل‌های نمایی و کروی به عنوان بهترین تابع واریوگرام تحقیق مورد نظر به کار رفته بود، مطابقت دارد(۲۵).

در مورد سرطان مری با داشتن مدل بهینه نمایی می‌توان اذعان نمود، داده‌های نسبت بروز سرطان مری(ASR) در استان دارای همبستگی مکانی قوی‌تری نسبت به سرطان معده بوده است. در این تحقیق با تلفیق داده‌های بروز سرطان مری و نقشه خاک‌های لسی استان به نتیجه رسیده شد که کمربند سرطان مری در استان مطابقت زیادی با نوار خاک‌های لسی دارد. بیشترین تراکم خاک‌های لسی در شرق استان، شهرستان کلاله است و بیش‌ترین بروز سرطان هم در آن شهرستان است و حتی نمودار سرطان که در نقشه شکل ۹ قابل مشاهده است، بر روی مناطق دارای خاک‌های لسی است. هر چه به سمت غرب پیموده می‌شود، نوار خاک‌های لسی کاهش می‌یابد، و این دو نوار سرطان و لس با توجه به سیر کاهشی از شرق به غرب تطابق خاصی با هم دارند و هر دو تقریباً در یک خط حرکت می‌نمایند. در این تحقیق با توجه به مطالب ذکر شده، بیان‌گر آن است که وضعیت سرطان در شرق استان نگران کننده بوده و ضرورت شناسایی علل ایجاد این بیماری را هر چند تاکنون مطالعاتی صورت گرفته است، ولی به طور جدی‌تر نمایان می‌سازد.

به دست آوردن نتایج و نقشه‌های مفید از سرطان موجود در منطقه با عوامل خاک با استفاده از روش زمین آمار، منطبق بر مطالعات آمار مکانی Nuvolone D و همکاران (۲۰۰۴)، Goovaerts P (۲۰۰۶و ۲۰۰۵) و Lai D (۲۰۰۴) بوده است(۲۲- ۲۰، ۲۵).

زمین آمار در این مطالعه نشان داد که می‌توان به پی‌گویی وضعیت توزیع مکانی سرطان در استان پرداخت. زمین آمار با نقشه‌های حاصله در این مطالعه نشان داده است که در بخش‌هایی از منطقه مورد مطالعه، نیاز به تحقیقات و مطالعه جدی‌تری در مورد علل ایجاد سرطان بر روی مردم می‌باشد.

## سپاسگزاری

این مطالعه حاصل پایان نامه دانشجویی بوده است. نویسندگان مقاله نهایت تشکر و قدردانی خود را از آقای دکتر روشندل در مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گرگان و همه عزیزانی که در انجام این تحقیق یاری نمودند اعلام می‌دارند.

## References

1. Türkdoğan MK, Kilicel F, Kara K, Tuncer I, Uygan I. Heavy metals in soil, vegetables and fruits in the endemic upper gastrointestinal cancer region of Turkey. Environmental Toxicology and Pharmacology 2003; 13(3): 175-9.
2. Kamangar F, Malekzadeh R, Dawsey SM, Saidi F. Esophageal cancer in Northeastern

Iran: a review. Arch Iran Med 2007; 10(1): 70-82.

3. Reid B, Thomas C. Esophageal neoplasms 1995
4. Boland C, Scherman J. Tumors of the stomach 1995.
5. Kmet J, Mahboubi E. Esophageal cancer in the Caspian littoral of Iran: initial studies. Science (New York, NY) 1972; 175(4024): 846-53.
6. Semnani S, Sadjadi A, Fahimi S, Nouraie M, Naeimi M, Kabir J, et al. Declining incidence of esophageal cancer in the Turkmen Plain, eastern part of the Caspian Littoral of Iran: a retrospective cancer surveillance. Cancer detection and prevention2006;30(1):14-9.
7. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D. Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5. version 2.0, IARCPress, Lyon, 2004. Valero–Malaria in Colombia 2007; 195.
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA: a cancer journal for clinicians2005;55(2):74-108.
9. Abnet CC, Saadatian-Elahi M, Pourshams A, Boffetta P, Feizzadeh A, Brennan P, et al. Reliability and validity of opiate use self-report in a population at high risk for esophageal cancer in Golestan, Iran. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention2004;13(6):1068-70.
10. Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Fahimi S, Shakeri R, et al. Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case-control study. BMJ: British Medical Journal2009;338.
11. Jabbari A, Besharat S, Semnani S. Role of silis in esophageal cancer. World journal of gastroenterology: WJG2008;14(19):3106.
12. Hakami R, Mohtadinia J, Etemadi A, Kamangar F, Nemati M, Pourshams A, et al. Dietary intake of benzo (a) pyrene and risk of esophageal cancer in North of Iran. Nutrition and cancer2008;60(2):216-21
13. Akbari M, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, Amanian D, Islami F, Li S, et al. Germline BRCA2 mutations and the risk of esophageal squamous cell carcinoma. Oncogene 2007; 27(9): 1290-6.
14. Semnani S, Roshandel G, Zendehbad A, Keshtkar A, Rahimzadeh H, Abdolahi N, et al. Soils selenium level and esophageal cancer: An ecological study in a high risk area for esophageal cancer. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 2010; 24(3):174-7.
15. ouarie M, Pourshams A, Kamangar F, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Akbari MR, et al. Ecologic study of serum selenium and upper gastrointestinal cancers in Iran. World Journal of Gastroenterology 2004; 10(17): 2544-6
16. Mohebbi M, Wolfe R, Jolley D, Forbes A, Mahmoodi M, Burton R. The spatial distribution of esophageal and gastric cancer in Caspian region of Iran: an ecological analysis of diet and socio-economic influences. International Journal of Health Geographics; 10(1):13.
17. Derbyshire E. Geological hazards in loess terrain, with particular reference to the loess regions of China. Earth-Science Reviews 2001; 54(1): 231-60
18. Raghimi M, Ramezani Mojaveri M. Esophageal cancer with medical geology aspect in Golestan province, Iran. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. [Original Articles]. 2007;8(4):50-7.

19. Semnani Sh , Roshandel Gh , Keshtkar AA , Zendehbad A , Rahimzadeh H , Besharat S , et al. Relationship between Soil Selenium level and esophageal cancer: An ecological study in Golestan province of Iran. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. [Original Articles].12(3):51-6.
20. Nuvolone D, Fresco R, Maio S, Baldacci S, Angino A, Martini F, et al. Application of Geostatistical Methods for Public Health Risk Mapping. 2004.
21. Goovaerts P. Geostatistical analysis of disease data: accounting for spatial support and population density in the isopleth mapping of cancer mortality risk using area-to-point Poisson kriging. International Journal of Health Geographics2006;5(1):52
22. Goovaerts P. Geostatistical analysis of disease data: estimation of cancer mortality risk from empirical frequencies using Poisson kriging. International Journal of Health Geographics2005;4(1):31
23. Toledano M, Jarup L, Best N, Wakefield J, Elliott P. Spatial variation and temporal trends of testicular cancer in Great Britain. British journal of cancer2001;84(11):1482.
24. Elferink M, Pukkala E, Klaase J, Siesling S. Spatial variation in stage distribution in colorectal cancer in the Netherlands. European journal of cancer;48(8):1119-25
25. Lai D. Geostatistical analysis of Chinese cancer mortality: Variogram, kriging and beyond. Journal of Data Science 2004; 2: 177-93
26. Goovaerts P. Detection of spatial clusters and outliers in cancer rates using geostatistical filters and spatial neutral models. Geostatistics for Environmental Applications 2005:149-60.
27. Darvishzadeh A. 1370, Geology of Iran. Publication today knowledge Tehran
28. Raghimi M. Esophageal cancer with medical geology aspect in Golestan province, Iran. Journal of Gorgan University of Medical Sciences2007;8(4):50-7.
29. Liu Q, Deng C, Torrent J, Zhu R. Review of recent developments in mineral magnetism of the Chinese loess. Quaternary Science Reviews 2007;26(3):368-85.
30. Semnani S, Roshandel G, Keshtkar A, Sadjadi A, Moradi A, Nouraie S. Annual report of the golestan population-based cancer registry (GPCR). Gorgan: Peik Reyhan 2007; 3:65-108
31. Mohammadi J. Pedometry: Geostatistic. tehran: Pelk; 2006.
32. Hassanipak A. Geostatistic: University Tehran, Iran (Persian); 1998
33. Johnston K, Ver Hoef JM, Krivoruchko K, Lucas N. Using ArcGIS geostatistical analyst: Esri Redlands, CA; 2001
34. Lloyd CD. Local models for spatial analysis: CRC Press; 2010
35. Goovaerts P. Geostatistics for natural resources evaluation: Oxford University Press, USA; 1997.
36. Deutsch C, Journel A. Geostatistical software library and user's guide (GSLIB). Oxford University Press Oxford; 1998
37. Kamangar F, Dores GaM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. Journal of Clinical Oncology 2006; 24(14): 2137-50.
38. Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Taghavi N, et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract

cancers in Northeastern Iran. British journal of cancer2004;90(7):1402-6

39. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, Yazdanbod A, Fyfe V, Kazemi A, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. Gut2008;57(3):298-305
40. He Y-T, Hou J, Qiao C-Y, Chen Z-F, Song G-H, Li S-S, et al. An analysis of esophageal cancer incidence in Cixian county from 1974 to 1996. World Journal of Gastroenterology 2003;9(2):209-13