

مقدمه

سرطان معده در حال حاضر به تنهایی نزدیک به ۱۰ درصد کل سرطان‌ها را در جهان تشکیل می‌دهد و یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها می‌باشد. هر سال بیش از ۸۷۰ هزار مورد جدید در سطح جهان گزارش می‌شود و سالیانه بیش از ۶۵۰ هزار نفر از این سرطان در سطح جهان فوت می‌کنند.^(۱) تا سال ۱۹۸۰ میلادی شایع‌ترین سرطان در سطح جهان، سرطان معده بود ولی میزان شیوع این سرطان طی پنجاه سال گذشته در کشورهای غربی و ژاپن کاهش چشمگیری داشته است. این کاهش همزمان بوده است با استفاده وسیع از یخچال‌های خانگی در نگهداری از غذا و مصرف بیشتر میوه و سبزیجات تازه در رژیم غذایی. اما به طور همزمان میزان شیوع سرطان ریه افزایش داشته که احتمالاً به علت مصرف بیشتر دخانیات بوده است.^(۲و۳) با وجود کاهش میزان شیوع سرطان معده در سطح جهان، عدد مطلق موارد جدید سرطان معده در هر سال در حال افزایش است و این به دلیل افزایش طول عمر انسان می‌باشد.

در حال حاضر میزان شیوع سرطان معده در مناطق مختلف جغرافیایی در سطح جهان کاملاً متفاوت است و از این نظر می‌توان جهان را به سه منطقه با شیوع بالا ($ASR > 20$) مانند چین، روسیه، ژاپن، شیلی، کاستاریکا و اکوادور، مناطق با شیوع متوسط ($ASR > 10$) اروپای شرقی، مکزیک، برزیل و هند و مناطق با شیوع کم ($ASR < 10$) ایالات متحده آمریکا، اروپای غربی، استرالیا، کانادا و اندونزی تقسیم نمود. در کشور ما ایران، مناطق شمالی کشور، به خصوص استان‌های آذری زبان، با شیوع بالا، مناطق مرکزی و غربی با شیوع متوسط و مناطق جنوبی جزو مناطق با شیوع پایین محسوب می‌شوند (جدول ۱-۲۲).^(۴و۵)

جدول ۱-۲۲ بروز سرطان معده در استان‌های ایران

| استان | ASR مردان | ASR زنان |
|-----------------------------|-----------|----------|
| اردبیل ^۴ | ۴۹/۱ | ۲۵/۴ |
| سمنان ^۸ | ۳۶/۹ | ۱۴/۸ |
| گلستان ^۶ | ۲۷/۸ | ۸/۳ |
| کرمان | ۱۰/۲ | ۵/۱ |
| ایران (تخمینی) ^۳ | ۲۶/۱ | ۱۱/۱ |

* تعداد موارد سرطان در صد هزار نفر جمعیت در یک سال

انواع سرطان معده

تقسیم بندی سرطان معده بر دو مینا، یکی محل آناتومیک ظهور سرطان (کاردیا و غیر کاردیا) و دیگری بافت شناسی لورن (منتشرⁱ و روده‌ایⁱⁱ) انجام می‌شود. دلیل این نوع تقسیم بندی این واقعیت است که هر یک از این سرطان‌ها از نظر اتیولوژی،

علائم ظهور و پیش آگهی، با هم متفاوت هستند (جدول ۲۲-۲).^(۷) در حالی که شیوع سرطان ناحیه‌ی غیر کاردیا معده در سطح جهان در حال کاهش است، سرطان ناحیه‌ی کاردیا به سرعت در حال افزایش است.

جدول ۲۲-۲ تقسیم بندی انواع سرطان معده

| بر اساس محل آناتومیک | بر اساس بافت شناسی (لورن) |
|---|---|
| ۱- کاردیا (Cardia) | ۱- نوع روده‌ای (Intestinal-Type) |
| فقط در ۵ سانتی متر بالای معده ظهور می‌کند. میزان شیوع آن در حال افزایش است. | پیش آگهی بهتری دارد علت آن هلیکوباکتر پیلوری و سایر عوامل محیطی است. |
| ۲- غیر کاردیا (Non cardia) | ۲- نوع منتشر (Diffuse-Type) |
| در مناطق فوندوس، تنه و آنتروم ظهور می‌کند. میزان شیوع آن در حال کاهش است. | پیش آگهی بدتری دارد عوامل ژنتیکی هم در آن نقش دارند. |

اپیدمیولوژی سرطان معده در ایران

در ایران برخلاف کشورهای اروپای غربی، آمریکای شمالی و ژاپن، میزان شیوع سرطان معده طی ۳۰ سال گذشته رو به افزایش بوده و در استان آذربایجان، به خصوص اردبیل به بالاترین میزان رسیده است.^(۹،۴) بررسی کامل سرطان معده در مناطق با شیوع بالا در ایران (اردبیل) نشان می‌دهد که علت افزایش میزان سرطان معده در این مناطق، بالا بودن میزان سرطان ناحیه‌ی کاردیا است.^(۱۰) مقایسه‌ی میزان سرطان ناحیه‌ی کاردیا در اردبیل با سایر نقاط جهان، نشان می‌دهد که شیوع سرطان کاردیا در اردبیل، بالاترین میزان شیوع این نوع سرطان در جهان محسوب می‌شود. به خصوص از میزان شیوع آن در آمریکای شمالی، اروپای غربی، ژاپن و کره بالاتر است.^(۱۰) بالاترین میزان شیوع سرطان معده گزارش شده در ایران $ASR=49/1$ در مردان و $ASR=25/4$ در زنان در استان اردبیل می‌باشد که $ASR=26/4$ در مردان و $ASR=8/6$ در زنان مربوط به نوع کاردیای معده است.^(۱۰) در تمام مناطق ایران سرطان نوع غیر کاردیای معده (Non-Cardia) هنوز به طور متوسط با $ASR=12$ شایع است و آنچه موجب بالا بودن شیوع در مناطق شمالی، غربی، شمال غربی و برخی مناطق مرکزی ایران گردیده است، افزایش سرطان در ناحیه‌ی کاردیای معده می‌باشد، که همان طور که در اردبیل ذکر شد، می‌تواند تا $ASR=26$ در مردان را شامل شود.^(۱۰،۸) در جنوب کشور، مثلاً در خوزستان، سرطان نوع Non-Cardia هنوز بخش اعظم سرطان معده (بیش از ۸۵٪) را تشکیل می‌دهد.^(۱۱) در تهران میزان سرطان در قسمت فوقانی معده (Cardia) به تدریج در حال افزایش است.^(۱۲)

عوامل خطر ساز

مهم‌ترین اتیولوژی برای سرطان معده، عفونت با هلیکوباکتر پیلوری است. مطالعات متعدد نشان داده است که اکثر قریب به اتفاق بیماران با سرطان معده، سابقه‌ی قبلی ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری را داشته‌اند، در حالی که از هر ۱۰۰ نفر مبتلا به عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، کمتر از یک نفر در معرض ابتلا به سرطان معده قرار می‌گیرد. بنا بر این عفونت با هلیکوباکتر پیلوری یک امر ضروری برای به وجود آمدن سرطان معده است ولی عوامل متعدد محیطی و احتمالاً ژنتیک نیز باید وجود داشته باشد تا سرطان معده اتفاق بیفتد. عوامل خطر ساز مهم دیگر، علاوه بر عفونت هلیکوباکتر پیلوری، در جدول ۲۲-۳ نشان داده شده است. بر اساس فرضیه‌ی Correa در رابطه با چگونگی ایجاد سرطان پس از ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری و ایجاد گاستریت سطحی در معده، در صورت ادامه‌ی التهاب، گاستریت آتروفیک به وجود می‌آید و سپس متاپلازی و دیسپلازی در مخاط معده صورت می‌پذیرد، که این ضایعات نقش اساسی را در ایجاد سرطان معده دارند، و اگر عوامل محیطی دیگر وجود داشته باشند (مصرف نمک زیاد، عدم مصرف سبزیجات و میوه جات تازه و غیره)، شانس وقوع سرطان در معده بسیار بالا می‌رود.^(۱۳،۱۴)

جدول ۲۲-۳ عوامل خطرزای ابتلا به سرطان معده

| عوامل انسانی (Host-related) | عوامل محیطی |
|---|----------------------------|
| گروه خونی A | عفونت با هلیکوباکتر پیلوری |
| سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به سرطان معده | رژیم غذایی نامناسب |
| موتاسیون در ژن E-Cadherin | مصرف ترکیبات نیترات |
| پلی مورفیسم ژنتیکی از نوع IL-B و IFNGRI | مصرف زیاد نمک |
| پولیپ نوع Adenoma در معده | سیگار کشیدن |
| زخم معده | مصرف مشروبات الکلی |
| گاستریت نوع هایپر تروفیک | فقر |
| آنمی فقر ویتامین B ₁₂ | سابقه‌ی جراحی معده |
| | عفونت با ویروس EBV |

علاوه بر عفونت هلیکوباکتر پیلوری بررسی سایر عوامل خطر ساز در ایران نشان داده است که میزان سلنیوم سرم در استان‌های مختلف ایران در حد طبیعی است و به همین دلیل کمبود سلنیوم، نقش مهمی در ایجاد سرطان معده در ایران ندارد.^(۱۵)

همچنین بررسی میزان شیوع ویروس اِپِستین-بار در نمونه‌های سرطان معده در تهران، نشان داد که این ویروس نقش مهمی در ایجاد سرطان معده ندارد.^(۱۶)

از جمله عوامل شناخته شده دیگر در ایجاد سرطان نوع Non-Cardia در معده می‌توان فقر، مصرف کم سبزیجات و میوه جات تازه، بالا بودن میزان نیترات در رژیم غذایی و مصرف زیاد دخانیات به خصوص سیگار را ذکر نمود.

بررسی عوامل خطر ساز فوق در اردبیل و گنبد نشان می‌دهد که میزان شیوع سرطان نوع Non-Cardia در افراد فقیر و روستایی که سبزیجات و میوه جات کمتری مصرف می‌کنند، نزدیک به دو برابر میزان شیوع آن در افراد شهری است.^(۱۷ و ۱۸)

برخی بررسی‌ها، احتمال بالا بودن میزان نیترات در آب و مواد غذایی مردم در شمال غرب و شمال شرق ایران را مطرح نموده اند ولی این موضوع هنوز کاملاً ثابت نشده است.^(۱۹) مصرف دخانیات و جنس مرد برای هر دو نوع سرطان (کاردیا و غیر کاردیا) در اردبیل به عنوان عامل خطر، شناخته شده و در هر دو نوع سرطان، بافت شناسی، بیشتر از نوع روده ای است.^(۲۰)

عامل اصلی سرطان نوع غیر کاردیا در جهان، هلیکوباکتر پیلوری است ولی تصور می‌شود در کشورهای اروپای غربی و آمریکای شمالی، هلیکوباکتر پیلوری نقش مهمی در ایجاد سرطان نوع کاردیا ندارد.^(۲۱) مطالعات انجام شده در برخی نقاط چین (لینزیان) و اردبیل در ایران، نشان داده است که هلیکوباکتر پیلوری علاوه بر نقش اساسی در سرطان غیر کاردیا، در ایجاد سرطان نوع کاردیای معده هم نقش مهمی ایفا می‌نماید.^(۲۲-۲۰)

بر اساس مطالعات انجام شده در اردبیل^(۲) دو نوع سرطان کاردیا از نظر اتیولوژی تعریف شده است. نوع A که مشابه سرطان غیر کاردیا، با عفونت هلیکوباکتر پیلوری و گاستریت آتروفیک همراه است و نوع B که مشابه سرطان آدنوکارسینوم مری، بیشتر از نوع روده‌ای بوده، همراه با علایم ریفلاکس اسید از معده به مری می‌باشد و هلیکوباکتر پیلوری نقش مهمی در ایجاد آن ندارد.

تخمین زده می‌شود که ASR برای سرطان معده در مردان در ایران حدود ۲۶ باشد^(۲۴) که با توجه به مطالعات انجام شده در ایران، به نظر می‌رسد سرطان نوع غیر کاردیا همراه با سرطان کاردیای نوع A به طور متوسط موجب ASR=۱۸ است و بقیه که حدود ASR=۸ می‌شود، بیشتر از نوع کاردیای B است. به همین دلیل در هر برنامه‌ی پیشگیری باید علاوه بر کنترل عفونت هلیکوباکتر پیلوری و بررسی افراد با پپسینوژن پایین که نشان دهنده‌ی آتروفی مخاط معده است، به موضوع کنترل چاقی، مصرف سیگار و درمان بیماری ریفلاکس هم توجه نمود.^(۲۳ و ۲۰)

پیشگیری اولیه

مطالعات متعدد به خصوص در ژاپن، نشان داده است که اکثر قریب به اتفاق بیماران که به سرطان معده مبتلا می‌شوند، سابقه‌ی عفونت قبلی با هلیکوباکتر پیلوری را داشته‌اند^(۲۵). به نظر می‌رسد که عفونت با هلیکوباکتر پیلوری شرط ضروری برای ایجاد سرطان معده باشد و سایر عوامل، پس از به وجود آمدن عفونت، در ایجاد سرطان موثر واقع می‌شوند. یکی از عوامل مهم کاهش میزان سرطان معده در آمریکای شمالی و اروپای غربی و ژاپن، نیز کاهش میزان ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری در این کشورها است. به همین دلیل موثرترین شیوه‌ی پیشگیری اولیه از سرطان معده، پیشگیری از ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری است. هنوز واکسن موثری برای پیشگیری از ابتلا به این عفونت تولید نگردیده است و احتمالاً حداقل تا ۵ سال آینده نیز چنین واکسنی به بازار مصرف نخواهد رسید. ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری به خصوص در سنین نوجوانی و جوانی و قبل از به وجود آمدن تغییرات وسیع و برگشت‌ناپذیر التهابی و آتروفی در مخاط معده، یکی دیگر از روش‌های پیشگیری اولیه محسوب می‌شود، که تصمیم‌گیری در مورد آن به خصوص در کشورهایی مانند ایران که بیش از ۸۰ درصد جمعیت بالای ۴۰ سال آن، سابقه‌ی عفونت با هلیکوباکتر پیلوری را دارند، جای تردید فراوان دارد. چون هزینه‌ی تشخیص، درمان و عوارض دارویی که برای درمان دو هفته‌ای با چهار آنتی‌بیوتیک به وجود می‌آید، قابل توجه است به خصوص که شانس موفقیت در ریشه‌کنی هم کمتر از ۸۰ درصد پیش‌بینی می‌شود^(۲۶). به همین دلیل هم اکنون برنامه‌ی جامع و قابل قبولی برای پیشگیری اولیه از سرطان معده در سطح جهان وجود ندارد و باید منتظر واکسن موثر علیه هلیکوباکتر پیلوری باشیم.

پیشگیری ثانوی

بیش از ۸۰ درصد بیماران با سرطان معده در ایران در مرحله‌ای از بیماری تشخیص داده می‌شوند که درمان‌های متداول امروز اعم از جراحی، شیمی‌درمانی و یا اشعه‌درمانی تأثیری در افزایش طول عمر بیماران ندارد^(۲۸،۲۷). به همین دلیل باید تلاش ویژه و موثری در جهت تشخیص زودرس و درمان بموقع بیماران با سرطان معده در ایران به عمل آید. در یک مطالعه‌ی غربالگری با اندوسکوپی که در بیش از هزار نفر از افراد با سن بیش از ۴۰ سال در استان اردبیل ایران به عمل آمده نشان داده شد که حداقل ۳۴ درصد افراد به ظاهر سالم، دارای درجاتی از گاستریت آتروفیک - که به عنوان اولین مرحله ضایعات پیش سرطانی محسوب می‌شود - هستند^(۱۹). یکی از روش‌های پیشگیری ثانویه، شناسایی افراد مستعد به این سرطان در مراحل اولیه‌ی بیماری و معالجه‌ی سریع آنها، به خصوص در مناطق با شیوع بالا، می‌باشد. در این رابطه استفاده از یک آزمون ساده مثل آزمایش خون، برای شناسایی افراد مستعد و سپس انجام اندوسکوپی و بیوپسی و تشخیص بموقع ضایعات مهم پیش سرطانی چون دیسپلازی در مخاط معده پیشنهاد شده است. مطالعه‌ی سرولوژی و اندوسکوپی بستگان درجه اول بیماران با سرطان معده در تهران، افزایش غلظت پپسینوژن نوع ۲ را با حساسیت و دقت نزدیک به ۸۰ درصد، به عنوان نشانه‌ی از التهاب مزمن در تنه‌ی معده نشان داده است^(۲۹). بررسی بیماران با سرطان معده در اردبیل نیز کاهش نسبت پپسینوژن ۱ و ۲ را مهمترین یافته در بیماران با سرطان غیر کاردیا و بخشی از بیماران با سرطان کاردیا نشان داده است^(۱۰). هم اکنون تحقیقات بیشتری در رابطه با تعیین میزان دقیق غلظت پپسینوژن ۱ و ۲ سرم در بیماران با آتروفی مخاط معده در تنه و آنتروم در دست انجام است و بر اساس نتایج آن، می‌توان مطالعات بزرگتری را ابتدا در مناطق با شیوع بالای سرطان معده به صورت پیلوت انجام داده و در صورتی که مطالعات پیلوت اولیه، دقیق بودن این روش را ثابت کند، اجرای برنامه پیشگیری ثانویه می‌تواند شروع شود.

منابع

- 1- Parkin, DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998; 102-103:227.
- 2- Coggon, D, Barker, DJ, Cole, RB, Nelson, M. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1178.
- 3- La Vecchia, C, Negri, E, D'Avanzo, E, Franceschi, S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990; 62:136.
- 4- Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nouraei M, Sotoudeh M, Yazdanbod A, Shokoohi B, Mashayekhi A, Arshi S, Majidpour A, Babaei M, Mosavi A, Mohagheghi MA, Alimohammadian M. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer*. 2003 Oct 20; 107(1):113-8.
- 5- Sadjadi, A; Zahedi, MJ; Moghadam SD, Malekzadeh R, et al. The first population-based cancer survey in Kerman Province of Iran. *Iranian Journal of Public Health* ; 2007; 36 ; 26-34
- 6- Semnani S, Sadjadi A, Fahimi S, Nouraei M, Naeimi M, Kabir J, Fakheri H, Saadatnia H, Ghavamnasiri MR, Malekzadeh R. Declining incidence of esophageal cancer in the Turkmen Plain, eastern part of the Caspian Littoral of Iran: a retrospective cancer surveillance. *Cancer Detect Prev*. 2006; 30(1):14-9.
- 7- Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, Yazdanbod A, Fyfe V, Kazemi A, Rakhshani N, Didevar R, Sotoudeh M, Zolfeghari AA, McColl KE. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut*. 2008 Mar; 57(3):298-305.
- 8- Babaei M, Mousavi S, Malek M, Tosi G, Masoumeh Z, Danaei N, Gafar G. Cancer occurrence in Semnan Province, Iran: results of a population-based cancer registry. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005 Apr-Jun; 6(2):159-64
- 9- Yazdizadeh B, Jarrahi AM, Mortazavi H, Mohagheghi MA, Tahmasebi S, Nahvijo A. Time trends in the occurrence of major GI cancers in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005 Apr-Jun; 6(2):130-4.
- 10- Derakhshan MH, Yazdanbod A, Sadjadi AR, Shokoohi B, McColl KE, Malekzadeh R. High incidence of adenocarcinoma arising from the right side of the gastric cardia in NW Iran. *Gut*. 2004 Sep; 53(9):1262-6.
- 11- Eskandar H, Hossein SSM, Rahim M, Jalal H, Mehrdad A, Rajabi T. Clinical profile of gastric cancer in Khuzestan, southwest of Iran. *World J Gastroenterol* 2006; 12(30):4832-4835
- 12- Abdi-Rad A, Ghaderi-sohi S, Nademi-Barfroosh H and Emami S. Trend in incidence of gastric adenocarcinoma by tumor location from 1969-2004: a study in one referral center in Iran. *Diagnostic Pathology* 2006, 1:5.
- 13- Correa, P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554.
- 14- Ashktorab H, Daremipouran M, Wilson M, Siddiqi S, Lee EL, Rakhshani N, Malekzadeh R, Johnson AC, Hewitt SM, Smoot DT. Transactivation of the EGFR by AP-1 is induced by *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007 Oct; 102(10):2135-46.
- 15- Nouraei M, Pourshams A, Kamangar F, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Akbari MR, Fakheri H, Zahedi MJ, Caldwell K, Abnet CC, Taylor PR, Malekzadeh R, Dawsey SM. Ecologic study of serum selenium and upper gastrointestinal cancers in Iran. *World J Gastroenterol*. 2004 Sep 1; 10(17):2544-6.
- 16- Abdi-Rad A, Ghaderi-Sohil S, Shuyama K et al. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: a report from Iran in the last four decades *Diagnostic Pathology* 2007, 2:25.
- 17- Pakseresh, M; Cade, JE; Forman, D, Malekzadeh R, Sadjadi AR. Nutritional status of adults in north-west Iran. *Proceeding of the Nutritional Society*: 2007; 66: 84A-84A.
- 18- Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Taghavi N, Marjani HA, Merat S, Nasseri-Moghaddam S, Pourshams A, Nouraei M, Khatibian M, Abedi B, Brazandeh MH, Ghaziani R, Sotoudeh M, Dawsey SM, Abnet CC, Taylor PR, Malekzadeh R. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in Northeastern Iran. *Br J Cancer*. 2004 Apr 5; 90(7):1402-6.
- 19- Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Mikaeli J, Yazdanbod A, Merat S, Yoonessi A, Tavangar M, Abedi BA, Sotoudehmanesh R, Pourshams A, et al. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. *J Clin Pathol*. 2004 Jan; 57(1):37-42.
- 20- Hansson LR, Engstrand L, Nyren O, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995; 109:885-8.
- 21- Sotoudeh M, Derakhshan MH, Abedi-Ardakani B, Nouraei M, Yazdanbod A, Tavangar SM, Mikaeli J, Merat S, Malekzadeh R. Critical role of *Helicobacter pylori* in the pattern of gastritis and carditis in residents of an area with high prevalence of gastric cardia cancer. *Dig Dis Sci*. 2008 Jan; 53(1):27-33.
- 22- Nasseri-Moghaddam S, Malekzadeh R. Esophageal and cardia cancers summit: report of the first meeting. *Arch Iran Med*. 2006 Oct; 9(4):442-9.
- 23- Kamangar F, Qiao YL, Blaser MJ, Sun XD, Katki H, Fan JH, Perez-Perez GI, Abnet CC, Zhao P, Mark SD, Taylor PR, Dawsey SM. *Helicobacter pylori* and esophageal and gastric cancers in a prospective study in China. *British Journal of Cancer*, 96: 172 - 176
- 24- Sadjadi Alireza, Nouraei Mehdi, Mohagheghi Mohammad Ali, Mousavi-Jarrahi Alireza, Malekzadeh Reza, Donald Maxwell Parkin. Cancer Occurrence in Iran in 2002, an International Perspective *Asian Pacific J Cancer Prev*, 6, 359-363.
- 25- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
- 26- Zendehehdel N, Nasseri-Moghaddam S, Malekzadeh R, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rate 3 years after successful eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Mar; 20(3):401-4.
- 27- Samadi F, Babaei M, Yazdanbod A, Fallah M, Nouraei M, Nasrollahzadeh D, Sadjadi A, Derakhshan MH, Shokuhi B, Fuladi R, Malekzadeh R. Survival rate of gastric and esophageal cancers in Ardabil province, North-West of Iran. *Arch Iran Med*. 2007 Jan; 10(1):32-7
- 28- Sadighi S, Raafat J, Mohagheghi M, Meemary F. Gastric carcinoma: 5 year experience of a single institute. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005 Apr-Jun; 6(2):195-6
- 29- Haj-Sheykholeslami A, Rakhshani N, Amirzargar A, Rafiee R, Shahidi SM, Nikbin B, Khosravi F, Massarrat S. Serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb; 6(2):174-9.