Review Article

Anatomical Subsite–Specific Role of Helicobacter pylori in Gastric Adenocarcinoma

Mohammad Kazem Amirbeigi Tafti[1], Hassan Salman Roghani[1], Shahab Sheikhalishahi[2]✉

[1] Department of Gastroenterology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[2] Student Research Committee, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

✉ **Corresponding author:** Student Research Committee, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Email: s.shahab.sheikhalishahi@gmail.com

Tel: +989135042223
Postal Code: 8917948184

Received: 31 Jan 2026
Revised: 31 Mar 2026
Accepted: 20 Sep 2026

How to Cite This Article: Amirbeigi Tafti MK, Salman Roghani H, Sheikhalishahi SH. Anatomical Subsite–Specific Role of Helicobacter pylori in Gastric Adenocarcinoma. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2026; 34(7): 10421-437.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 Unported License which allows users to read, copy, distribute and make derivative works for non-commercial purposes from the material, as long as the author of the original work is cited properly.

Abstract

Introduction: Gastric adenocarcinoma is still one of the major causes of cancer mortality worldwide. Anatomically, it is classified into cardia and non-cardia subtypes with distinct epidemiologic patterns and carcinogenic pathways. In this narrative review, we synthesized subsite-specific evidence from targeted searches of PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect, supplemented by selected Persian-language sources, focusing on the role of Helicobacter pylori, gastritis phenotypes, acid- and gastrin-related changes, and eradication-related outcomes. Empirical evidence consistently supports a strong association between Helicobacter pylori infection and non-cardia gastric adenocarcinoma, whereas its relationship with cardia cancer is heterogeneous and appears to depend on the underlying epidemiologic context and coexisting risk factors such as obesity and gastroesophageal reflux disease. Available Iranian data suggest an "intermediate" pattern, with a persistently high burden of distal, infection-associated tumors alongside a substantial proportion of proximal tumors. An anatomical subsite–based framework may therefore help inform prevention planning in Iran; targeted detection and eradication in high-risk populations, together with attention to obesity- and reflux-related pathways in proximal tumors, may help reduce the overall burden of gastric cancer.

Keywords: Helicobacter pylori, Stomach Neoplasms, Adenocarcinoma; Gastritis, Atrophic, Intestinal Metaplasia, Gastroesophageal Reflux.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

Extended Abstract

Introduction

Gastric adenocarcinoma remains a major cause of cancer morbidity and mortality worldwide, but its epidemiology and carcinogenic pathways differ according to anatomical subsite. Non-cardia tumors continue to predominate globally and are strongly linked to chronic Helicobacter pylori infection, whereas cardia cancers show more heterogeneous associations that vary across populations and coexist with obesity- and gastroesophageal reflux disease–related pathways. Iran represents an important setting in which a high burden of H. pylori infection and distal gastric cancer coexists with a substantial proportion of proximal tumors. This narrative review synthesized subsite-specific evidence on the role of H. pylori in gastric adenocarcinoma, with particular attention to epidemiologic patterns, gastritis phenotypes, acid and gastrin physiology, bacterial virulence, eradication outcomes, and implications for prevention in Iran.

Methods

Between November 10 and December 10, 2025, a focused narrative search was conducted using PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar. To capture national and regional evidence, Persian-language databases, including SID and Magiran, were also searched. Search concepts included Helicobacter pylori, gastric cancer, stomach neoplasms, gastric adenocarcinoma, cardia, non-cardia, antrum, corpus, proximal, distal, gastroesophageal junction, Correa cascade, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, eradication, obesity, gastroesophageal reflux disease, Iran, the Middle East, and North Africa. Priority was given to studies that reported H. pylori associations according to anatomical subsite or provided epidemiologic, pathophysiologic, or eradication-related evidence relevant to this distinction. Cohort and case-control studies were used to evaluate subsite-specific risk; population-based studies and temporal trend analyses were used to describe geographical and socioeconomic patterns; randomized and other interventional studies were considered for eradication outcomes; and systematic reviews and meta-analyses were used to contextualize quantitative estimates. Iranian and regional studies were specifically reviewed to compare global evidence with the local epidemiologic setting. Studies that did not define tumor location or did not provide interpretable subsite-specific data were deprioritized, as were isolated case reports and small case series that did not address the review objective. Finally, we synthesized the evidence narratively, emphasizing the distinction between cardia and non-cardia adenocarcinoma, while also additional consideration of gastritis distribution, gastric acid physiology, bacterial virulence, and the timing and expected benefit of *H. pylori* eradication.

Results

Globally, research consistently that *H. pylori* had the strongest and most reliable link to non-cardia gastric adenocarcinoma. The biological basis is compatible with the Correa cascade: chronic infection can progress from active gastritis to corpus involvement, glandular atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, and adenocarcinoma. Gastritis phenotype appears central to anatomical risk. Antral-predominant infection is generally associated with reduced somatostatin signaling, hypergastrinemia, preserved corpus mucosa, and higher acid output, whereas corpus-predominant gastritis or pangastritis is associated with parietal-cell loss, hypochlorhydria, atrophy, and a stronger carcinogenic milieu for non-cardia cancer. Notably, corpus-predominant gastritis may also reduce the likelihood of reflux esophagitis risk, helping explain differing epidemiologic associations with reflux-related proximal malignancies.

The risk profile is further influenced by bacterial virulence factors. *CagA*-positive strains and virulent *VacA* genotypes are associated with more extensive inflammation, corpus involvement, atrophy, and greater gastric cancer risk. Iranian data from high-risk areas such as Ardabil support enrichment of high-risk *H. pylori* genotypes among patients with non-cardia gastric cancer.

The cardia relationship was markedly more heterogeneous. Large Asian studies, including data from China, support a positive association between *H. pylori* and cardia cancer in addition to the stronger association with non-cardia cancer. In contrast, studies from lower-risk Western settings often report neutral or inverse associations, where obesity, reflux, and

CC BY-NC 4.0
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

gastroesophageal-junction pathways may be more prominent. Iranian evidence also demonstrates substantial anatomical heterogeneity. Northern and northwestern provinces carry a high gastric cancer burden and high H. pylori prevalence, while studies from Golestan, Tehran, Mashhad, southern Iran, and multicenter datasets show that proximal/cardial tumors account for a considerable proportion of cases. These findings support an intermediate epidemiologic pattern rather than a purely distal, infection-dominant model, although current Iranian data do not justify directly attributing proximal tumors to reflux or obesity.

Eradication evidence was most robust for prevention of non-cardia gastric cancer. Randomized trials, long-term follow-up studies, and meta-analyses indicate that *H. pylori* eradication reduces future gastric cancer risk, with the greatest preventive potential when treatment occurs before advanced premalignant lesions develop. Benefit is also observed after endoscopic treatment of early gastric cancer, where eradication reduces metachronous gastric cancer. Recent trial-level evidence suggests benefit may persist in patients with intestinal metaplasia or dysplasia, although residual risk remains and surveillance may still be required. The effect of eradication specifically on cardia cancer remains incompletely quantified because many intervention studies do not report outcomes separately by gastric subsite.

Conclusion

H. pylori has a central and well-supported role in non-cardia gastric carcinogenesis, whereas its relationship with cardia cancer is context-dependent and varies with geographical setting, gastritis phenotype, bacterial virulence, and competing reflux- and obesity-related pathways. Eradication reduces future gastric cancer risk, particularly when performed before advanced precancerous change, and remains relevant in selected high-risk patients after premalignant or early neoplastic disease. For Iran, the combination of a high gastric cancer burden, widespread *H. pylori* infection, and heterogeneous anatomical distribution supports evaluation of population-based or targeted screen-and-treat strategies in high-risk settings while simultaneously addressing proximal cancer pathways. Implementation should consider local disease burden, infection prevalence, feasibility, surveillance capacity, and cost-effectiveness.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

CC BY-NC 4.0

مقاله مروری

بررسی نقش هلیکوباکتر پیلوری در آدنوکارسینوم معده بر اساس محل آناتومیک

محمدکاظم امیربیگی تفتی[۱]، حسن سلمان روغنی[۱]، سید شهاب‌الدین شیخ‌علیشاهی[۲]✉

[۱] گروه داخلی، فوق‌تخصص گوارش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
[۲] کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

چکیده

مقدمه: آدنوکارسینوم معده از علل مهم مرگ‌ومیر سرطانی در جهان است و از نظر آناتومیک به دو زیرگروه کاردیا و نان‌کاردیا تقسیم می‌شود که از نظر اپیدمیولوژی و مسیرهای کارسینوژنز تفاوت دارند. این مطالعه یک مرور روایتی مبتنی بر جستجوی هدفمند در PubMed، Google Scholar و ScienceDirect (به‌همراه بررسی منابع منتخب فارسی) بود و شواهد مرتبط با نقش هلیکوباکتر پیلوری را با تفکیک زیرمحل آناتومیک، الگوهای گاستریت، تغییرات اسید/گاسترین و اثر ریشه‌کنی جمع‌بندی کرد. شواهد نشان می‌دهد هلیکوباکتر پیلوری به‌طور پایدار با افزایش خطر آدنوکارسینوم نان‌کاردیا مرتبط است، در حالی‌که نقش آن در کاردیا ناهمگن و تا حدی وابسته به زمینه اپیدمیولوژیک و هم‌زمانی با چاقی و بیماری رفلاکس معده-مری است؛ داده‌های ایران نیز الگوی «بینابینی» را پیشنهاد می‌کنند. رویکرد مبتنی بر زیرمحل آناتومیک می‌تواند برای طراحی برنامه‌های پیشگیری در ایران مفید باشد؛ شناسایی و درمان هلیکوباکتر پیلوری در جمعیت‌های پرخطر، همراه با توجه به مسیرهای مرتبط با چاقی و رفلاکس در تومورهای پروگزیمال، ممکن است به کاهش بار بیماری کمک کند.

واژه‌های کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، نئوپلاسم‌های معده، آدنوکارسینوم، گاستریت آتروفیک، متاپلازی روده‌ای، رفلاکس معده- مری

✉ **نویسنده مسئول:**
سید شهاب‌الدین شیخ‌علیشاهی
کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

پست الکترونیک:
s.shahab.sheikhalishahi@gmail.com
تلفن: ۰۹۱۳۵۰۴۲۲۲۳
کد پستی: ۸۹۱۷۹۴۸۱۸۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۱۱
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۱/۱۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۶/۲۹

ارجاع:
امیربیگی تفتی محمدکاظم، سلمان‌روغنی حسن، شیخ‌علیشاهی سید شهاب‌الدین. بررسی نقش هلیکوباکتر پیلوری در آدنوکارسینوم معده براساس محل آناتومیک. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۵؛ ۳۴ (۷): ۴۳۷-۱۰۴۲۱.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

CC BY-NC 4.0

مقدمه

آدنوکارسینوم معده همچنان یکی از چالش‌های مهم سلامت عمومی در جهان است و با وجود کاهش تدریجی بروز در بسیاری از کشورها، بار بیماری آن به‌طور معناداری بین مناطق مختلف ناهمگون باقی مانده است. براساس برآوردهای GLOBOCAN ۲۰۲۲، سرطان معده پنجمین سرطان شایع و پنجمین علت مرگ ناشی از سرطان در جهان محسوب می‌شود و در سال ۲۰۲۲ حدود ۹۶۹ هزار مورد جدید و ۶۶۰ هزار مرگ به این بدخیمی نسبت داده شده است .(۱،۲) نرخ‌های استانداردشده سنی نیز نشان می‌دهند که بار بیماری در شرق آسیا، اروپای شرقی و بخش‌هایی از آمریکای لاتین و آسیای غربی/میانه بالاتر است (۳). از منظر آناتومیک، آدنوکارسینوم معده معمولاً به دو زیرگروه اصلی تقسیم می‌شود: آدنوکارسینوم کاردیا در مجاورت محل اتصال مری-معده و آدنوکارسینوم نان‌کاردیا که سایر بخش‌های معده به‌ویژه آنتروم و تنه را دربرمی‌گیرد. این تفکیک صرفاً یک تقسیم‌بندی توصیفی نیست، بلکه به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان یک چارچوب ضروری برای درک تفاوت‌های اپیدمیولوژیک، پاتوبیولوژیک و پیشگیرانه مطرح است، زیرا توزیع عوامل خطر و مسیرهای کارسینوژنز در این دو زیرگروه هم‌پوشانی کامل ندارند. در سطح جهانی، نان‌کاردیا هنوز زیرگروه غالب است و حدود ۸۲٪ از کل موارد آدنوکارسینوم معده را تشکیل می‌دهد، در حالی‌که کاردیا نزدیک به ۱۸٪ موارد را شامل می‌شود (۴). در میان عوامل اتیولوژیک، عفونت مزمن با *Helicobacter pylori* (H. pylori) مهم‌ترین عامل قابل‌مداخله در آدنوکارسینوم معده و به‌ویژه در آدنوکارسینوم نان‌کاردیا است. مسیر کلاسیک «آبشار کورئا» (Correa cascade) توضیح می‌دهد که چگونه گاستریت مزمن فعال ناشی از H. pylori می‌تواند به آتروفی، متاپلازی روده‌ای، دیسپلازی و نهایتاً آدنوکارسینوم منتهی شود. شواهد جدید جهانی همچنان تأکید می‌کنند که سهم قابل‌توجهی از بار آینده آدنوکارسینوم معده با درمان عفونت قابل پیشگیری است. در تحلیل‌های مدل‌سازی مبتنی بر داده‌های جهانی، H. pylori همچنان عامل اصلی در نان‌کاردیا و در برخی مناطق عامل مهمی در کاردیا محسوب می‌شود (۵). با این‌حال، روندهای اپیدمیولوژیک چند دهه اخیر نشان می‌دهند که چهره آدنوکارسینوم معده در حال دگرگونی است. در بسیاری از کشورهای با درآمد بالا، کاهش شیوع H. pylori، بهبود بهداشت و تغییر روش‌های نگهداری غذا با افت محسوس سرطان‌های دیستال همراه بوده است، اما هم‌زمان افزایش چاقی و بیماری رفلاکس معده-مری (GERD) به رشد نسبی یا پایداری بار سرطان‌های پروگزیمال/کاردیا و بدخیمی‌های نواحی مجاور اتصال مری-معده کمک کرده است؛ پدیده‌ای که از آن با عنوان «شیفت به سمت پروگزیمال» یاد می‌شود. این تغییر الگو، توجه به تعامل پیچیده H. pylori با وضعیت ترشح اسید، رفلاکس و چاقی را برای تبیین خطر کاردیا ضروری می‌سازد (۴،۶). براساس گزارش کشوری GLOBOCAN، سرطان معده در ایران در مجموعِ هر دو جنس شایع‌ترین سرطان از نظر تعداد موارد جدید است؛ به‌طوری‌که در مردان رتبه اول و در زنان پس از سرطان پستان در رتبه دوم قرار می‌گیرد و در سال ۲۰۲۲ حدود ۱۷,۱۹۱ مورد جدید (۱۲/۵٪ از کل موارد سرطان) و ۱۳,۸۴۵ مرگ (۱۵/۹٪ از کل مرگ‌های سرطانی) به آن نسبت داده شده است. این ارقام جایگاه برجسته سرطان معده را در اولویت‌های سلامت عمومی ایران نشان می‌دهد (۲،۷). در عین حال، داده‌های موجود از ایران و منطقه MENA (Middle East and North Africa) حاکی از آن است که الگوی محل آناتومیک می‌تواند «بینابینی» باشد؛ یعنی هم‌زمان با تداوم نقش کلاسیک H. pylori در تومورهای دیستال در گروه‌های با وضعیت اجتماعی–اقتصادی پایین، سهم غیرقابل‌اغماضی از تومورهای پروگزیمال نیز مشاهده می‌شود که احتمالاً از هم‌زیستی مسیرهای خطر متفاوت در کشور حکایت دارد. در یک تحلیل nested case–control مبتنی بر Golestan Cohort، از میان ۳۵۲ مورد سرطان معده واردشده به مطالعه، ۲۰۶ مورد (حدود ۵۸٪) در ناحیه کاردیا، ۹۸ مورد (۲۸٪) در نواحی نان‌کاردیا و ۴۸ مورد (۱۴٪) با زیرمحل نامشخص یا هم‌پوشان گزارش شدند؛ این توزیع، سهم نسبتاً بالای تومورهای کاردیا را در این جمعیت پرخطر نشان می‌دهد، هرچند لزوماً نماینده تمام موارد سرطان معده در منطقه نیست (۸). بنابراین، بررسی نقش H. pylori در آدنوکارسینوم معده بر اساس محل آناتومیک از دو جهت توجیه علمی و بالینی دارد: نخست، زیرا در جمعیت‌های کم‌برخوردار، سرطان‌های آنترال/نان‌کاردیا همچنان بار عمده‌ی بیماری را تشکیل می‌دهند و پیشگیری از آن‌ها بدون توجه به عفونت H. pylori ناقص خواهد بود؛ و دوم، زیرا شواهد نوین نشان می‌دهد که H. pylori در کاردیا نیز می‌تواند نقش داشته باشد، اما شدت ارتباط و مکانیسم‌ها ممکن است با مسیرهای دیستال متفاوت باشد. این

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

رویکرد تفکیک‌شده می‌تواند مبنایی برای سیاست‌های پیشگیرانه دقیق‌تر، از جمله برنامه‌های هدفمند «screen-and-treat» در کشورهایی مانند ایران فراهم کند (۳،۹). بر این اساس، این مرور روایتی شواهد مربوط به ارتباط H. pylori با آدنوکارسینوم معده را برحسب محل آناتومیک، با تمرکز بر تفاوت میان کاردیا و نان‌کاردیا، الگوهای گاستریت و پیامدهای ریشه‌کنی، جمع‌بندی می‌کند و ملاحظات مربوط به ایران را در پرتو این شواهد بررسی می‌کند.

روش بررسی

این مقاله یک مطالعه روایتی با جستجوی هدفمند است که با هدف بررسی نقش H. pylori در آدنوکارسینوم معده براساس محل آناتومیک (کاردیا در برابر نان‌کاردیا و در صورت امکان تفکیک آنتروم/کورپوس) انجام شد. جستجوی منابع در پایگاه‌های PubMed، ScienceDirect و Google Scholar انجام گرفت؛ هم‌چنین برای پوشش شواهد داخلی و منطقه‌ای، پایگاه‌های فارسی شامل SID و Magiran نیز بررسی شدند. فرایند جستجو از ۱۰ نوامبر تا ۱۰ دسامبر ۲۰۲۵ انجام شد. کلیدواژه‌ها و ترکیب‌های جستجو شامل موارد مرتبط با عفونت H. pylori، آدنوکارسینوم معده و محل‌های آناتومیک و نیز مفاهیم پاتوفیزیولوژیک و عوامل همراه بود، از جمله: "H. pylori" OR "Helicobacter pylori"، "gastric cancer" OR "stomach neoplasms" OR "gastric adenocarcinoma"، "cardia" OR "non-cardia" OR "antrum" OR "corpus" OR "proximal" OR "distal" OR "gastroesophageal junction" OR "EGJ"، "Correa cascade"، "atrophic gastritis"، "intestinal metaplasia"، "eradication"، "reflux" OR "GERD"، "obesity"، و "Middle East" OR "Iran" OR "MENA". در انتخاب منابع، مطالعاتی در اولویت قرار گرفتند که ارتباط H. pylori با آدنوکارسینوم معده را با تفکیک محل آناتومیک گزارش کرده یا داده‌های اپیدمیولوژیک/پاتوفیزیولوژیک مرتبط با این تفکیک و نیز شواهد مربوط به اثر ریشه‌کنی را ارائه می‌دادند. مطالعاتی کنار گذاشته شدند که محل تومور را مشخص نکرده یا داده قابل استخراج بر اساس محل آناتومیک ارائه نمی‌دادند و نیز گزارش‌های موردی یا سری موارد محدود که پاسخ‌گوی هدف این مطالعه نبودند. هم‌چنین برای پاسخ به سؤال پژوهش، طیف زیر از مطالعات استفاده شد:

- کوهورت‌ها و مطالعات مورد-شاهدی (به‌ویژه برای برآورد خطر کاردیا و نان‌کاردیا).
- مطالعات جمعیتی و روندهای زمانی برای ترسیم الگوهای اپیدمیولوژیک و پدیده «شیفت پروگزیمال».
- کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده (randomized controlled trials؛ RCTs) و مطالعات مداخله‌ای درباره ریشه‌کنی H. pylori.
- مرورهای سیستماتیک/متاآنالیزها به‌عنوان شواهد سطح بالاتر و برای جمع‌بندی کمی.
- مطالعات ایرانی و منطقه‌ای برای تطبیق یافته‌های جهانی با زمینه اپیدمیولوژیک کشور.

یافته‌ها به‌صورت روایتی و ساختارمند با تمرکز بر تفاوت‌های اپیدمیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک نقش H. pylori در نان‌کاردیا در مقایسه با کاردیا و با توجه به داده‌های ایران و منطقه MENA تلخیص و تفسیر شدند.

۱. الگوهای اپیدمیولوژیک جهانی آدنوکارسینوم معده براساس محل آناتومیک

در اغلب جمعیت‌ها، الگوی توزیع آدنوکارسینوم معده را اگر براساس محل آناتومیک تومور نگاه کنیم، دو زیرگروه اصلی داریم: ۱) سرطان نان‌کاردیا (دیستال؛ آنتروم و تنه) و ۲) سرطان کاردیا (پروگزیمال). این دو زیرگروه نه‌تنها از نظر عوامل خطر متفاوت‌اند، بلکه الگوی جغرافیایی و اجتماعی-اقتصادی بسیار متفاوتی هم دارند (۱۰). بر اساس داده‌های GLOBOCAN و مطالعات مروریِ بزرگِ اخیر، آدنوکارسینوم معده پنجمین از نظر بروز و پنجمین از نظر مرگ ناشی از سرطان در دنیاست؛ اما بار بیماری بسیار ناهمگن توزیع شده و بالاترین بروز در شرق آسیا، برخی کشورهای اروپای شرقی، آمریکای جنوبی و بخش‌هایی از آسیای میانه و غربی دیده می‌شود (۶). وقتی آدنوکارسینوم معده را به دو زیرگروه کاردیا و نان‌کاردیا (دیستال؛ به‌ویژه آنتروم) تقسیم کنیم، الگوهای جغرافیایی کاملاً واضح‌تر می‌شوند. در کشورهایی با بروز بالا، بیشتر موارد آدنوکارسینوم معده از نوع نان‌کاردیا و در نواحی دیستال، خصوصاً آنتروم، رخ می‌دهد. همین الگو در ژاپن و کره نیز دیده می‌شود؛ کشورهایی که اگرچه از نظر اقتصادی، با درآمد بالا محسوب می‌شوند، اما به‌دلیل شیوع بالای H. pylori و سایر عوامل خطر کلاسیک، هنوز الگوی غالب آن‌ها سرطان دیستال/آنترال است. در مقابل، در بیشتر کشورهای با درآمد بالای غربی (اروپای غربی، آمریکای شمالی، استرالیا)،

CC BY-NC 4.0
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

بروز کلی آدنوکارسینوم معده کاهش‌یافته و پایین است، اما سهم نسبی تومورهای کاردیا و محل اتصال معده-مری افزایش پیدا کرده است. طی چند دهه اخیر، در این کشورها بروز سرطان دیستال به‌طور پیوسته رو به کاهش بوده، در حالی‌که بروز سرطان کاردیا و تومورهای اتصال معده-مری در بسیاری از زیرگروه‌ها (به‌ویژه مردان، افراد چاق و مصرف‌کنندگان سیگار و الکل) ثابت مانده یا روند افزایشی نشان داده است (۱۱). این تفاوت اساساً بازتاب دو الگوی متفاوتِ عوامل خطر است: در جوامع کم‌درآمد و پرخطر، هنوز عفونت زودهنگام با H. pylori، رژیم‌های پرنمک و غذاهای نمک‌سود، نبود یخچال و شرایط بهداشتی نامطلوب دوران کودکی حاکم است که عمدتاً با سرطان نان‌کاردیا دیستال ارتباط دارند؛ در حالی‌که در کشورهای با درآمد بالا، با بهبود بهداشت و تغذیه و کاهش شیوع H. pylori، بار سرطان دیستال کاهش یافته، اما چاقی، رفلاکس معده-مری و مصرف انرژی بالا برجسته‌تر شده‌اند و بیشتر با سرطان کاردیا و تومورهای محل اتصال معده-مری مرتبط هستند (۶). یک متاآنالیز از ۳۶ مطالعه نشان داد که موقعیت اجتماعی–اقتصادی پایین‌تر با افزایش بروز سرطان معده همراه است؛ اندازه این ارتباط بسته به شاخص مورد استفاده برای SES متفاوت بود و برای تحصیلات و شغل از همه قوی‌تر بود (۱۲). هم‌چنین در یک مطالعه case-control در آمریکا، «سطح تحصیلات» بهترین شاخص وضعیت اجتماعی-اقتصادی برای پیش‌بینی خطر آدنوکارسینوم معده بود؛ افرادی‌که تحصیلات کمتر از دبیرستان داشتند نسبت به افراد با تحصیلات بالاتر از دبیرستان حدود سه برابر خطر بیشتر آدنوکارسینوم معده داشتند (OR≈3.2)، و شغل‌های کارگری/غیرماهر نسبت به مشاغل حرفه‌ای OR≈4.3 داشتند (۱۳). مطالعات مروریِ مقایسه‌ای نشان می‌دهند که سرطان نان‌کاردیا بیشتر در کشورهای در حال توسعه، نواحی روستایی، اقلیت‌های نژادی، و افراد با وضعیت اجتماعی-اقتصادی (SES؛ socioeconomic status) پایین (تحصیلات کم، شغل یدی، درآمد پایین) مشاهده می‌شود. در داده‌های مقایسه‌ای، سرطان کاردیا در مردان و بیماران White نسبت به نان‌کاردیا فراوان‌تر گزارش شده است (۱۴). چاقی و GERD نیز در مرورهای اپیدمیولوژیک از عوامل مرتبط با سرطان کاردیا شناخته شده‌اند (۱۰). به‌طور خلاصه، کشورهای با درآمد کم و متوسط و طبقات اجتماعی محروم در همه جای دنیا هنوز «چهره‌ی کلاسیک» آدنوکارسینوم معده، یعنی تومورهای آنترال/دیستال مرتبط با H. pylori را دارند، در حالی‌که کشورهای با درآمد بالا و طبقات بالای جامعه بیشتر با «شکل جدید» بیماری یعنی سرطان‌های کاردیا/پروگزیمال مرتبط با چاقی و رفلاکس مواجه هستند. این تصویر اپیدمیولوژیک، بستری قوی برای بحث بعدی ما درباره نقش اختصاصی H. pylori در هر محل آناتومیک فراهم می‌کند.

الگوی آدنوکارسینوم معده و عفونت H. pylori در ایران و منطقه MENA: در سطح منطقه‌ای، ایران و به‌طور وسیع‌تر ناحیه MENA در واقع یک «پُل» بین الگوهای کلاسیک آدنوکارسینوم معده در شرق آسیا و آمریکای لاتین هستند؛ هم از نظر بار بالای عفونت H. pylori و هم از نظر توزیع آناتومیک تومورها.

ایران: بار بیماری و شیوع H. pylori: ایران جزء نواحی با بروز بالای آدنوکارسینوم معده در «کمربند گاستریک» است؛ به‌ویژه استان‌های شمالی و شمال‌غربی (اردبیل، گلستان، مازندران، آذربایجان شرقی) که بالاترین نرخ بروز استانداردشده سنی (ASR؛ Age-Standardized Incidence Rate) را در کشور و از بالاترین‌ها در جهان گزارش کرده‌اند (۱۵). مطالعات جمعیتی نشان داده‌اند که در این نواحی، عفونت H. pylori از سنین کودکی شایع است و در بزرگسالی به سطوح بسیار بالا می‌رسد. در مطالعه کلاسیک استان اردبیل (پرخطرترین استان ایران از نظر آدنوکارسینوم معده)، حدود ۹۰٪ بزرگسالان بالای ۴۰ سال آلوده به H. pylori گزارش شده‌اند (۱۶). مرورهای منطقه‌ای نیز نشان می‌دهند که شیوع H. pylori در ایران و سایر کشورهای منطقه همچنان بالا و بین جمعیت‌ها بسیار متغیر است (۱۶). در یک مطالعه مقطعی روی ۲۳۳ بیمار مبتلا به دیس‌پپسی در گیلان، ۴۶/۸٪ نمونه‌ها از نظر H. pylori مثبت بودند و تفاوت‌هایی برحسب وضعیت تحصیلی و شغلی گزارش شد (۱۷). به‌طور خلاصه، از نظر بار عفونت H. pylori، ایران و بسیاری از کشورهای MENA در رده «کشورهای با شیوع بالا» قرار می‌گیرند؛ یعنی الگوی کلاسیک «کسب زودرس عفونت + پایش ناکافی + عوامل اجتماعی–اقتصادی نامطلوب» که زمینه‌ساز آدنوکارسینوم معده، به‌خصوص نوع نان‌کاردیا، است (۱۸).

محل شایع تومور در ایران: نکته جالب و تا حدی متناقض، الگوی توزیع آناتومیک آدنوکارسینوم معده در ایران است؛ به‌طوری‌که در بررسی‌های ملی، دو ویژگی برای الگوی اپیدمیولوژیک ایران برجسته شده است: ۱) ناهمگنی وسیع جغرافیایی، و ۲) نسبت

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

نسبتاً بالاتر سرطان کاردیا در مقایسه با بسیاری از کشورهای پرخطر دیگر (۱۵). خلاصه مطالعات در ایران:

- در تحلیل ۷۶۱ مورد سرطان دستگاه گوارش فوقانی در سه استان اردبیل، گلستان و تهران، تومورهای معده به کاردیا و نان‌کاردیا (آنتروم، تنه، فاندوس) تفکیک شدند. هرچند در مجموع، نان‌کاردیا هنوز سهم قابل‌توجهی داشت، اما سهم سرطان کاردیا در برخی استان‌ها بالا بود و الگوی ایران را از الگوی کلاسیک شرق آسیا (غلبه تومورهای دیستال) متمایز می‌کرد (۱۹).
- در یک مطالعه جمعیت‌محور در جنوب ایران که با استفاده از داده‌های ثبت سرطان طی سال‌های ۲۰۱۵–۲۰۰۱ انجام شد، روند بروز زیرگروه‌های آدنوکارسینوم معده بر اساس محل آناتومیک بررسی گردید. در این مطالعه، اگرچه بروز کلی سرطان معده در سال‌های اخیر نسبتاً پایدار بود، اما بروز سرطان کاردیا در هر دو جنس روند افزایشی معنی‌دار نشان داد و در تحلیل‌های سنی، افزایش بروز آدنوکارسینوم (و تا حدی نان‌کاردیا) در گروه‌های سنی جوان‌تر مشاهده شد؛ الگویی که با نگرانی از شیفت تدریجی بار بیماری به سمت تومورهای پروگزیمال و سنین پایین‌تر در بخشی از کشور هم‌خوان است (۲۰).
- در یک مطالعه مورد-شاهدی در بیمارستان امام خمینی تهران نیز حدود ۴۰٪ موارد آدنوکارسینوم معده در ناحیه کاردیا گزارش شد؛ یافته‌ای که با ناهمگنی توزیع آناتومیک تومورها در ایران هم‌خوان است (۲۱). این توزیع به‌تنهایی علت تومورهای پروگزیمال را مشخص نمی‌کند.
- در گلستان (Atrak Clinic، شمال‌شرق ایران) در یک سری ۱۱۶ مورد آدنوکارسینوم معده، تقریباً نیمی از موارد در ناحیه کاردیا و نیمی در نواحی نان‌کاردیا قرار داشتند؛ یعنی حدود ۵۰٪ تومورهای معده، کاردیا بودند (۲۲).
- در یک مطالعه بیمارستانی در بیمارستان امام خمینی تهران روی ۶۰ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده، کاردیا شایع‌ترین محل درگیری (حدود یک‌چهارم موارد) گزارش شد و حدود نیمی از بیماران از نظر عفونت H. pylori (بر اساس تست اوره‌آز از آنتروم) مثبت بودند. در این مطالعه، عفونت H. pylori در تومورهای آنترال و در زیرگروه با الگوی پاتولوژیک انفیلتراتیو شایع‌تر بود، که نقش پررنگ‌تر باکتری در سرطان‌های دیستال را در داده‌های ایرانی نیز منعکس می‌کند (۲۳).
- در یک مطالعه روی ۳۵۰ بیمار مبتلا به سرطان اولیه معده در بیمارستان‌های تهران، آنتروم شایع‌ترین محل درگیری بود (۲۵٪/۳). هم‌چنین توزیع کلی محل تومور به‌ترتیب پروگزیمال ۳۴٪/۹، میانی ۲۴٪، دیستال ۳۱/۷٪ و منتشر ۹/۴٪ گزارش شد (۲۴).
- در مطالعه‌ای بیمارستان‌محور در مشهد (شمال‌شرق ایران؛ ۲۱۲ بیمار)، کاردیا شایع‌ترین محل تومور گزارش شد (۲۵). مطالعه چندمرکزی Norouzinia و همکاران (هشت استان ایران) نیز تأیید کرد که در ایران، برخلاف بسیاری از کشورهای شرق آسیا، سهم سرطان‌های پروگزیمال (کاردیا/محل اتصال مری-معده؛ EGJ – gastroesophageal junction) قابل‌توجه است، هرچند هنوز بخش مهمی از موارد در نواحی دیستال معده رخ می‌دهند (۲۶). بنابراین، می‌توان گفت ایران از حیث توزیع آناتومیک تومور در «منطقه بینابینی» قرار می‌گیرد: بار بالای H. pylori و سرطان نان‌کاردیا مشابه شرق آسیا از یک‌سو، و نسبت معمولاً بالای تومورهای کاردیا مشابه برخی کشورهای غربی از سوی دیگر. این ناهمگنی با هم‌زیستی احتمالی مسیرهای خطر متفاوت سازگار است، اما داده‌های موجود برای انتساب مستقیم تومورهای پروگزیمال ایران به مسیر رفلاکس/چاقی کافی نیستند. این تصویر با داده‌های ثبت سرطان در جنوب ایران نیز تقویت می‌شود که در آن، روند افزایشی سرطان کاردیا و برخی زیرگروه‌های آدنوکارسینوم در سنین پایین‌تر گزارش شده است (۲۰).

سوش‌ها و ژنوتیپ‌های رایج H. pylori در ایران و MENA: بررسی‌های مولکولی در ایران نشان داده‌اند که ژنوتیپ‌های نسبتاً «پرخطر» H. pylori در کانون‌های با بروز بالای آدنوکارسینوم معده تجمع پیدا می‌کنند. در اردبیل، مطالعه Latifi-Navid و همکاران نشان داد که ژنوتیپ‌های *vacA s1m1*، *i1* و *d1*، همراه با *cagA* مثبت، در بیماران مبتلا به سرطان نان‌کاردیا (به‌ویژه نوع روده‌ای) به‌طور معنی‌داری شایع‌تر از گروه‌های شاهد و بیماران غیرسرطانی است (۲۷). مرور داده‌های MENA نیز تأیید می‌کند که اگرچه اغلب سوش‌های منطقه از «نوع غربی» *cagA* هستند، اما ترکیب ژنوتیپی *cagA* مثبت با *vacA s1m1* در کشورهای با بروز بالای آدنوکارسینوم معده (از جمله ایران) شایع‌تر است و این الگوی ژنوتیپی احتمالاً بخشی از تفاوت خطر سرطان را بین مناطق داخل MENA توضیح می‌دهد (۲۸).

مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک H. pylori مرتبط با محل تومور: از نظر پاتوفیزیولوژیک، رابطه‌ی H. pylori با محل تومور تا حد زیادی از طریق الگوی گاستریت (محل آناتومیک غالب

CC BY-NC 4.0
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

درگیری H. pylori در معده)، وضعیت اسید و گاسترین، و ویژگی‌های سوش باکتری تعیین می‌شود.

گاستریت آنترال‌غالب در برابر پان‌گاستریت / کورپوس‌غالب: در سیر طبیعی عفونت H. pylori، ابتدا معمولاً یک گاستریت آنترال‌غالب ایجاد می‌شود و در این مرحله درگیری کورپوس حداقلی است (۲۹). التهاب آنتروم باعث کاهش سلول‌های D و کاهش ترشح سوماتوستاتین و در نتیجه افزایش ترشح گاسترین و تحریک سلول‌های پاریتال می‌شود؛ در بسیاری از بیماران این وضعیت با هایپراسیدیتی و استعداد به زخم دوازدهه همراه است، در حالی‌که مخاط کورپوس هنوز نسبتاً سالم است و آتروفی واضحی ندارد (۳۰). در این فنوتیپ، در مقایسه با پان‌گاستریت یا گاستریت کورپوس‌غالب، آتروفی کورپوس و مسیر کارسینوژنیک مرتبط با آن کمتر برجسته است (۳۱،۳۲). در بخشی از بیماران، به‌ویژه در عفونت طولانی‌مدت و همراه با سوش‌های پرخطر، التهاب از آنتروم به کل معده (پان‌گاستریت) و کورپوس گسترش می‌یابد و به‌تدریج به گاستریت آتروفیک و متاپلازی روده‌ای منتهی می‌شود؛ این توالی کلاسیک همان «آبشار کورئا» است که از گاستریت مزمن به آتروفی، متاپلازی روده‌ای، دیسپلازی و نهایتاً آدنوکارسینوم نان‌کاردیا منجر می‌شود (۳۲–۳۴). در این فنوتیپِ کورپوس‌غالب/پان‌گاستریت، درگیری سلول‌های پاریتال و تخریب غدد فوندیک، محور اصلی کارسینوژنز است (۳۵).

تغییرات اسید، گاسترین و خطر رفلاکس: در گاستریت آنترال‌غالب، همان‌طور که گفته شد، مهار سوماتوستاتین آنترال سبب هایپرگاسترینمی و در بسیاری از بیماران افزایش ترشح اسید می‌شود؛ این الگو با زخم دوازدهه و در برخی موارد با تشدید رفلاکس موجود همراه است. برعکس، در گاستریت آتروفیک کورپوس‌غالب/پان‌گاستریت، تخریب سلول‌های پاریتال منجر به هیپوکلوریدری یا حتی آکلوریدری می‌شود. در این زمینه، گاسترین به دلیل فیدبک منفیِ ناکام، اغلب به‌طور پُررنگ بالا می‌ماند، اما ترشح اسید پایین است؛ این وضعیت هم‌زمان یک بستر قوی برای آبشار کورئا و سرطان نان‌کاردیا ایجاد می‌کند (۳۶). این تغییر در فیزیولوژی اسید، پیامد مهمی برای رفلاکس دارد: چندین مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که وجود گاستریت کورپوس‌غالب با کاهش خطر ازوفاژیت رفلاکسی و احتمالاً آدنوکارسینوم مری همراه است؛ این یافته از ارتباط فنوتیپ گاستریت کورپوس‌غالب، نه صرفاً حضور H. pylori، با کاهش احتمال ازوفاژیت رفلاکسی حمایت می‌کند (۳۷). این همان الگوی اپیدمیولوژیک شناخته‌شده‌ای است که در آن کاهش شیوع H. pylori در کشورهای غربی با افزایش GERD و آدنوکارسینوم مری و در عین حال کاهش سرطان دیستال معده همراه شده است (۳۲).

نقش سوش‌ها و فاکتورهای ویرولانس H. pylori در الگوی درگیری: تنوع ژنوتیپی H. pylori یکی از کلیدهای تفاوت در الگوی آناتومیک و پیامدهای بالینی است. مهم‌ترین فاکتورهای شناخته‌شده عبارت‌اند از *CagA* و *VacA* (به‌همراه مجموعه‌ای از ژن‌های دیگر در «جزیره پاتوژنیسیته»). مقالات مروری و مطالعات مولکولی نشان داده‌اند که سوش‌های *CagA* مثبت و *VacA s1/m1* با التهاب شدیدتر، گسترش درگیری به کورپوس، آتروفی و افزایش واضح خطر آدنوکارسینوم معده مرتبط‌اند (۳۸–۴۰) داده‌های کلینیکی نیز نشان می‌دهند که سوش‌های *CagA* مثبت بیشتر با گاستریت کورپوس‌غالب/پان‌گاستریت و آدنوکارسینوم معده و سوش‌های کم‌ویرولان‌تر با گاستریت آنترال‌غالب و زخم دوازدهه همراه‌اند (۴۱). از نظر ساختاری، *CagA* به دو زیرگروه عمده «East Asian-type» و «Western-type» تقسیم می‌شود؛ داده‌های اخیر نشان می‌دهند که نوع East Asian به‌لحاظ عملکردی، فعال‌سازی قوی‌تری در برخی مسیرهای سیگنالینگ داخل‌سلولی (مانند SHP۲) نشان می‌دهد؛ این تفاوت زیستی با فنوتیپ پرخطرتر این سویه‌ها سازگار است (۴۲). در عین حال، مطالعات ژنومیک (مثلاً در مغولستان) نشان داده‌اند که حتی در حضور *CagA* نوع Western، ترکیبِ سایر ژن‌های ویرولانس می‌تواند بار سرطان را بالا نگه دارد؛ یعنی خطر نهایی حاصل جمعِ نوع *CagA*، الگوی *VacA* و سایر فاکتورهای سطحی و ترشحی است (۴۳). به‌طور خلاصه، سوش‌های پرخطر (*CagA+*، *VacA s1/m1*، به‌ویژه از نوع East Asian) تمایل بیشتری دارند که گاستریت را از الگوی محدود به آنتروم به پان‌گاستریت با درگیری کورپوس، آتروفی و متاپلازی روده‌ای سوق دهند و در نتیجه خطر سرطان نان‌کاردیا (و در برخی جمعیت‌ها کاردیا) را افزایش دهند؛ در حالی‌که سوش‌های کم‌ویرولان‌تر اغلب در سطح گاستریت آنترال‌غالب با هایپراسیدیتی و فنوتیپ زخم دوازدهه باقی می‌مانند (۴۴). علاوه بر این فاکتورهای باکتریایی، داده‌های مولکولی نشان می‌دهد که برخی microRNAهای میزبان نیز در سرطان معدهِ مرتبط با H. pylori نقش دارند. در یک مطالعه ایرانی، بیان *hsa-miR-*

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

196 در بیماران مبتلا به سرطان معدهِ H. pylori-مثبت به‌طور معنی‌داری افزایش و *hsa-miR-153* کاهش یافته بود؛ الگویی که از نقش بالقوه این microRNAها به‌عنوان نشانگر زیستی و از مشارکت مسیرهای RNAهای غیرکدکننده میزبان در کارسینوژنز حمایت می‌کند (۴۵).

نقش H. pylori در آدنوکارسینوم نان‌کاردیا در مقایسه با کاردیا: شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که H. pylori «مهم‌ترین عامل خطر شناخته‌شده و قابل‌پیشگیری» در آدنوکارسینوم نان‌کاردیا است، در حالی‌که در مورد سرطان کاردیا، نقش آن به‌طور واضح منطقه‌محور و ناهمگن است. در تحلیل StoP، با استفاده از چند روش برای تعیین وضعیت عفونت، سهم سرطان‌های واقعاً H. pylori–منفی پایین برآورد شد (۴۶). در عین حال، در یک مطالعه مورد–شاهدی در اصفهان که ۷۰ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده با ۷۰ فرد شاهد مقایسه شدند، اختلاف معنی‌داری در سرولوژی H. pylori بین دو گروه دیده نشد؛ نویسندگان این یافته را به کاهش حساسیت تست‌های سرولوژیک در زمینه گاستریت آتروفیک و متاپلازی و احتمال حذف باکتری از مخاط در مراحل دیررس سرطان نسبت دادند (۴۷). این نکته با بحث‌های جهانی در مورد تفسیر «سرطان‌های ظاهراً H. pylori–منفی» هم‌سو است. در یک مطالعه بزرگ case–cohort مبتنی بر China Kadoorie Biobank، عفونت با H. pylori هم در نان‌کاردیا و هم در کاردیا بسیار شایع بود و به‌ترتیب با حدود شش برابر و سه برابر افزایش خطر این دو زیرگروه همراه شد. در این مطالعه برآورد شد که در جمعیت مورد بررسی، تقریباً سه‌چهارم موارد نان‌کاردیا و حدود دوسوم موارد کاردیا به عفونت H. pylori قابل انتساب هستند (۴۸). این یافته با داده‌های متاآنالیزهای جدید براساس سرولوژی چندآنتی‌ژنی (multiplex serology) هم‌جهت است که نشان می‌دهند مثبت‌بودن سرولوژیک نسبت به آنتی‌ژن‌های ویرولانس H. pylori، به‌ویژه *CagA* و برخی مارکرهای دیگر، خطر نان‌کاردیا را چند برابر و خطر کاردیا را نیز، به‌ویژه در آسیای شرقی به‌طور معنی‌دار افزایش می‌دهد (۴۹). در مقابل، در جمعیت‌های غربی کم‌خطر، تصویر متفاوتی دیده می‌شود. در این جمعیت‌ها، بخش قابل‌توجهی از سرطان‌های کاردیا و تومورهای محل اتصال معده مری در زمینه‌ی چاقی، رفلاکس شدید و متاپلازی بارت رخ می‌دهند و بسیاری از مطالعات case-control و کوهورت، ارتباط خنثی یا حتی معکوس بین سرولوژی H. pylori و آدنوکارسینوم کاردیا گزارش کرده‌اند؛ درحالی‌که برای نان‌کاردیا، ارتباط مثبت قوی و نسبتاً ثابت باقی می‌ماند (۴۶–۵۰) گزارش‌های جمع‌بندی نیز بر این نکته تأکید دارند که در «مناطق با بروز بالا» (خصوصاً شرق آسیا)، عفونت مزمن H. pylori هم برای نان‌کاردیا و هم برای کاردیا یک عامل خطر مهم است، در حالی‌که در کشورهای غربی کم‌خطر، نقش H. pylori عمدتاً به نان‌کاردیا محدود می‌شود و در کاردیا، عوامل مرتبط با GERD و چاقی غالب‌اند (۵۰). متاآنالیز سیستماتیک اخیر که به‌طور اختصاصی ارتباط H. pylori و سرطان کاردیا را در کشورهای آسیایی بررسی کرده، نشان داده است که در مجموع، عفونت با H. pylori با نسبت شانس حدود ۲/۲ برای سرطان کاردیا در کشورهای شرق آسیا همراه است و در زیرگروه‌های چین، ژاپن و کره، خطر دو تا سه برابر افزایش می‌یابد؛ اما در مطالعات انجام‌شده در ایران، ارتباط معنی‌دار مشاهده نشده و در برخی مطالعات غربی، حتی گرایش به ارتباط معکوس گزارش شده است (۵۱). در ایران نیز یک مطالعه مورد-شاهدی که به‌طور مستقیم کاردیا را با غیرکاردیا مقایسه کرده است، تفاوت معنی‌داری در شیوع H. pylori بین این دو محل آناتومیک گزارش نکرد و بر ناهمگنی نقش H. pylori در کاردیا در بستر اپیدمیولوژیک کشور تأکید کرد (۲۱). این ناهمگونی ممکن است تا حدی با الگوهای گاستریت و فاکتورهای ویرولانس مرتبط باشد: در جمعیت‌های آسیای شرقی با سوش‌های پرخطر (CagA+/VacA s1m1) و شیوع بالای گاستریت گسترده، ممکن است در ایجاد H. pylori بخشی از موارد کاردیا نیز نقش داشته باشد؛ در حالی‌که در بسیاری از جمعیت‌های غربی، گاستریت کورپوس‌غالب و هیپوکلوریدری ناشی از آن، از یک‌سو خطر نان‌کاردیا را افزایش می‌دهد و از سوی دیگر تا حدی در برابر GERD و آدنوکارسینوم ناحیه اتصال معده-مری نقش محافظتی دارد (۵۰). ارتباط H. pylori با سرطان معده به محل آناتومیک و زمینه اپیدمیولوژیک وابسته است: H. pylori در مسیر کارسینوژنز نان‌کاردیا نقش محوری و غالب دارد، در حالی‌که برای کاردیا، اهمیت نسبی H. pylori بسته به زمینه‌ی اپیدمیولوژیک (شرق آسیا در برابر غرب) و غلبه عوامل خطر جایگزین مانند چاقی و GERD تغییر می‌کند. همین تمایز، مبنای مفهومی مناسبی برای بحث در مورد «برنامه‌های

CC BY-NC 4.0
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

غربالگری و ریشه‌کنی هدفمند» و ارزیابی سود–زیان آن‌ها در هر محل آناتومیک و هر منطقه فراهم می‌سازد. از نظر مفهومی، آدنوکارسینوم کاردیا نیز احتمالاً یک گروه همگن نیست و بخشی از آن رفتاری نزدیک به نان‌کاردیا و بخشی نزدیک به تومورهای EGJ/ریفلاکس‌محور دارد؛ همین ناهمگنی می‌تواند بخشی از تناقض داده‌ها درباره H. pylori را توضیح دهد (۴۹–۵۱). برای تسهیل جمع‌بندی شواهد و نشان‌دادن ناهمگنی منطقه‌ای، تفاوت‌های کلیدی بین نان‌کاردیا و کاردیا از منظر اپیدمیولوژی، الگوی گاستریت، وضعیت اسید، و اثر ریشه‌کنی H. pylori در (جدول ۱) خلاصه شده است.

جدول ۱: مقایسه ویژگی‌های اپیدمیولوژیک، پاتوفیزیولوژیک و پیامدهای بالینی مرتبط با *Helicobacter pylori* در آدنوکارسینوم‌های نان‌کاردیا و کاردیا

ویژگی	نان‌کاردیا (دیستال؛ آنتروم/تنه)	کاردیا/پروگزیمال (EGJ±)
اپیدمیولوژی جهانی	غالب در مناطق پرخطر و بسیاری از کشورهای با درآمد کم و متوسط؛ روند کاهشی در کشورهای با درآمد بالا (۴،۶،۱۰).	سهم نسبی بالاتر در کشورهای با درآمد بالا؛ ارتباط قوی‌تر با الگوی رفلاکس و چاقی (۴،۶،۱۰).
وضعیت اجتماعی-اقتصادی	ارتباط واضح‌تر با وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین، ازدحام خانوار، وضعیت بهداشتی نامطلوب دوران کودکی (۱۲،۱۳).	در بسیاری از جمعیت‌های غربی بیشتر با وضعیت اجتماعی-اقتصادی بالاتر و سبک زندگی پرکالری/چاقی همسو است (۱۰،۱۴).
عوامل خطر غالب	H. pylori، رژیم پرنمک، غذاهای نمک‌سود، عوامل محیطی و بهداشتی (۱۰).	چاقی مرکزی، GERD، سیگار؛ نقش H. pylori وابسته به منطقه (۱۰،۴۹–۵۱).
الگوی گاستریت	پان‌گاستریت یا کورپوس‌غالب با مسیر آتروفی/IM (۳۱،۳۲،۳۵).	ترکیبی باشد؛ بخشی H. pylori-محور، بخشی GERD-محور (۴۹–۵۱).
وضعیت اسید و هورمون‌ها	با پیشرفت آتروفی کورپوس، هیپوکلوریدری/آکلوریدری و هایپرگاسترینمی ثانویه رخ می‌دهد (۳۱،۳۶،۳۷).	در فرم رفلاکس‌محور معمولاً زمینه اسید نسبتاً بالاتر و آسیب ریفلاکس مطرح است؛ در فرم H. pylori-محور ممکن است الگوی مشابه نان‌کاردیا دیده شود (۳۷،۴۹–۵۱).
شواهد اپیدمیولوژیک ارتباط با H. pylori	ارتباط مثبت قوی و نسبتاً پایدار در اغلب مطالعات و جمعیت‌ها (۴۶،۴۸،۴۹).	ناهمگنی واضح؛ در شرق آسیا اغلب ارتباط مثبت، در بسیاری از جمعیت‌های غربی ارتباط خنثی یا معکوس گزارش شده است (۴۸–۵۱).
نقش ویرولانس	سوش‌های CagA+ و VacA s1/m1 با خطر بالاتر و گاستریت گسترده‌تر (۲۷،۳۸،۴۲،۴۳).	احتمال نقش بیشتر سوش‌های پرخطر در مناطق با شیوع بالای H. pylori (۴۲،۴۳).
شواهد اثر ریشه‌کنی H. pylori	بیشترین و قوی‌ترین شواهد کاهش خطر (به‌ویژه با درمان زودهنگام در مسیر آبشار کورئا) (۵۲–۵۸).	اثر خالص نامطمئن‌تر؛ داده‌های RCT برای تفکیک محل آناتومیک محدودتر است (۵۴،۵۸).
ایران/MENA	بار بالای H. pylori و تداوم الگوی کلاسیک در برخی استان‌های پرخطر (۱۵،۱۹،۲۰،۲۶،۲۸).	نسبت نسبتاً بالاتر از بسیاری از مناطق پرخطر دیگر؛ احتمال همزیستی مسیرهای مختلف (۱۵،۱۹،۲۰،۲۶،۲۸).
پیام کاربردی	تاکید بر screen-and-treat، به‌ویژه در استان‌های پرخطر و گروه‌های وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین (۳،۵۹).	همراه‌کردن استراتژی‌های کنترل چاقی و GERD با برنامه‌های H. pylori (۳،۵۹).

اختصارات: H. pylori، Helicobacter pylori؛ GERD، بیماری رفلاکس معده–مری؛ EGJ، محل اتصال مری–معده (gastroesophageal junction)؛ SES، وضعیت اجتماعی–اقتصادی؛ IM، متاپلازی روده‌ای (intestinal metaplasia)؛ ASR، نرخ بروز استانداردشده سنی (Age-Standardized Incidence Rate)؛ RCT، کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده (randomized controlled trial)؛ MENA، خاورمیانه و شمال آفریقا؛ CagA، cytotoxin-associated gene A؛ VacA، vacuolating cytotoxin A.

CC BY-NC 4.0
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

اثرات ریشه‌کنی H. pylori بر خطر سرطان براساس محل تومور: از آن‌جا که H. pylori مهم‌ترین عامل خطر شناخته‌شده و قابل‌پیشگیری در بخش عمده‌ای از آدنوکارسینوم‌های نان‌کاردیا است، درمان و ریشه‌کنی این عفونت به‌طور طبیعی به‌عنوان یک استراتژی محوری در پیشگیری از آدنوکارسینوم معده مطرح شده است؛ هم‌چنین متاآنالیزهای اخیر نیز این رویکرد را تأیید می‌کنند (۵۲،۶۰).

شواهد کاهش خطر سرطان (به‌ویژه نان‌کاردیا) پس از ریشه‌کنی H. pylori: چند کارآزمایی بزرگ و پیگیری‌های طولانی‌مدت نشان داده‌اند که ریشه‌کنی H. pylori می‌تواند بروز سرطان معده را حدود ۵۰–۳۰٪ کاهش دهد، به‌خصوص در جمعیت‌های پرخطر آسیای شرقی:

- مطالعه شان‌دونگ (Shandong Intervention Trial) در چین نشان داد که درمان H. pylori طی پیگیری طولانی‌مدت با کاهش بروز و مرگ‌ومیر اختصاصی سرطان معده همراه بود (۶۱).
- در کارآزمایی Wong و همکاران در منطقه‌ای پرخطر در چین، در کل جمعیت تفاوت معنی‌دار در بروز سرطان مشاهده نشد، اما در زیرگروه بیماران عاری از ضایعات پیش‌سرطانی در شروع مطالعه، ریشه‌کنی H. pylori با کاهش معنی‌دار خطر سرطان همراه بود؛ این یافته نشان می‌دهد اثر پیشگیرانه ممکن است پیش از ایجاد ضایعات پیش‌سرطانی بیشتر باشد (۶۲). متاآنالیزهای جامع که هم RCTها و هم مطالعات کوهورت را ترکیب کرده‌اند (مانند Lee و همکاران در Gastroenterology و به‌روزرسانی‌های اخیر در Gastroenterology 2022-2025)، به‌طور یکسان نشان می‌دهند که ریشه‌کنی H. pylori، خطر آینده سرطان معده را به‌طور متوسط حدود ۳۰–۴۰٪ کاهش می‌دهد؛ اثر در جمعیت‌های با شیوع بالای عفونت و بروز بالای سرطان (ژاپن، چین، کره) واضح‌تر و از نظر آماری قوی‌تر است، در حالی‌که در جمعیت‌های کم‌خطر و مطالعات با پیگیری کوتاه، اثر ممکن است ضعیف‌تر یا غیرمعنی‌دار دیده شود (۵۳،۵۴). در جمعیت‌های غربی نیز شواهد در حال تقویت‌شدن است. در یک مطالعه‌ی بزرگ مبتنی بر جمعیت در پنج کشور اروپای شمالی، که بیش از ۶۶۰ هزار فرد تحت پیگیری طولانی قرار گرفتند، پس از ریشه‌کنی H. pylori، بروز آدنوکارسینوم نان‌کاردیا به‌تدریج کاهش یافت و از حدود ۱۱ سال پس از درمان، تقریباً به سطح جمعیت عمومی رسید (۵۵). این یافته با داده‌های یک کوهورت بزرگ و متنوع در ایالات متحده هم‌سو است که کاهش بروز آدنوکارسینوم نان‌کاردیا را پس از درمان H. pylori گزارش کرد (۵۶). به‌طور خلاصه، قوی‌ترین و هم‌خوان‌ترین شواهد کاهش خطر، مربوط به آدنوکارسینوم نان‌کاردیا است؛ همان زیرگروهی که از نظر اپیدمیولوژیک بیشترین وابستگی را به H. pylori دارد (۴۸).

ریشه‌کنی H. pylori در بیماران پرخطر: کارآزمایی کلاسیک Fukase و همکاران در بیماران با آدنوکارسینوم معده زودرس که ضایعه در آن‌ها به‌صورت اندوسکوپیک برداشته شده بود، نشان داد که ریشه‌کنی H. pylori بروز سرطان معده مجدد (metachronous gastric cancer) را تقریباً نصف می‌کند (۶۳). متاآنالیزهای اختصاصی بر روی این گروه بیماران نیز به‌طور کلی کاهش معنی‌دار در خطر سرطان معده مجدد را بعد از ریشه‌کنی H. pylori تأیید کرده‌اند. مرورهای بالینی نیز این بیماران را از گروه‌های با سود بالای درمان ریشه‌کنی می‌دانند (۶۴). بر اساس اجماع Maastricht VI/Florence، در بیمارانی که سرطان معده زودرس آن‌ها به‌صورت اندوسکوپیک برداشته شده و هنوز به H. pylori آلوده‌اند، درمان ریشه‌کنی توصیه می‌شود، زیرا خطر بروز سرطان مجدد معده را کاهش می‌دهد (۵۹). در مورد بیماران با متاپلازی روده‌ای یا دیسپلازی، شواهد کمی متناقض بوده است. برخی متاآنالیزهای قدیمی‌تر سود واضحی نشان نمی‌دادند، اما متاآنالیز RCTهای منتشرشده در ۲۰۲۵ نشان داد که ریشه‌کنی H. pylori در بیماران دارای متاپلازی روده‌ای یا دیسپلازی با کاهش خطر سرطان معده همراه بود؛ با این حال، خطر باقیمانده صفر نمی‌شود و پایش براساس شدت ضایعات همچنان اهمیت دارد (۶۵). در سطح داخلی، مطالعه‌ای در استان گیلان روی ۷۱ بیمار مبتلا به متاپلازی روده‌ای نشان داد که حدود سه‌چهارم بیماران در ابتدا به H. pylori آلوده بودند و در پیگیری چندساله، تقریباً یک‌چهارم آن‌ها دچار دیسپلازی شدند؛ به‌ویژه نوع ناقص متاپلازی، بیشترین احتمال پیشرفت را داشت. این الگو با توالی ضایعات پیش‌سرطانی در چارچوب آبشار کورئا سازگار است (۶۶). بنابراین از دید عملی، هرچه ریشه‌کنی H. pylori در مراحل زودترِ «آبشار کورئا» انجام شود، پتانسیل کاهش خطر سرطان، به‌ویژه نان‌کاردیا بیشتر است؛ ولی حتی در مراحل پیش‌سرطانی و بعد از سرطان زودرس نیز سود قابل‌توجهی باقی می‌ماند، و در عین حال نیاز به پایش اندوسکوپیک در این گروه‌ها منتفی نمی‌شود.

نقاط مبهم در مورد اثر ریشه‌کنی H. pylori بر سرطان کاردیا: برخلاف نان‌کاردیا، شواهد مربوط به سرطان کاردیا ناهمگن‌تر

CC BY-NC 4.0
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

است. برای مثال از نظر الگوی اپیدمیولوژیک، مطالعات بزرگ نشان داده‌اند که H. pylori در سرطان نان‌کاردیا یک عامل قوی و ثابت است؛ اما در سرطان کاردیا الگوی وابستگی منطقه‌محور است، به‌طوری‌که در شرق آسیا اغلب ارتباط مثبت بین عفونت و سرطان کاردیا دیده می‌شود، در حالی‌که در بسیاری از جمعیت‌های غربی، ارتباط خنثی یا حتی معکوس (به‌علت اثر محافظتی بر رفلاکس) گزارش شده است (۴۹–۵۱). اکثر RCTها و حتی بسیاری از کوهورت‌ها، آدنوکارسینوم معده را بدون تفکیک دقیق محل (کاردیا در برابر نان‌کاردیا) گزارش کرده‌اند؛ بنابراین بخش اعظم شواهد کاهش خطر، عملاً به نان‌کاردیا تعلق دارد؛ اثر مشخص ریشه‌کنی H. pylori بر سرطان کاردیا در سطح RCT هنوز به‌خوبی کمی‌سازی نشده است و برآوردهای جداگانه غالباً با فاصله اطمینان وسیع همراه‌اند (۵۴،۵۸) اگرچه از نظر تئوریک مطرح شده است که ریشه‌کنی H. pylori با برگرداندن ترشح اسید ممکن است خطر GERD و در نتیجه آدنوکارسینوم محل اتصال معده-مری/مری را افزایش دهد، اما مطالعات کوهورت و مرورهای سیستماتیک موجود تاکنون افزایش پایدار و معنی‌داری در بروز این بدخیمی‌ها پس از ریشه‌کنی H. pylori نشان نداده‌اند، و گزارش آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (International Agency for Research on Cancer؛ IARC) نیز شواهد موجود را برای اثبات چنین افزایش خطری «ناکافی» می‌داند. در نتیجه، می‌توان گفت برای سرطان نان‌کاردیا شواهد قوی و نسبتاً یک‌دست است که ریشه‌کنی H. pylori خطر را کاهش می‌دهد اما برای سرطان کاردیا H. pylori در برخی مناطق (به‌ویژه شرق آسیا) احتمالاً در بخشی از موارد کاردیا نقش دارد، اما اثر خالص ریشه‌کنی H. pylori بر بروز کاردیا هنوز به‌طور دقیق مشخص نشده است؛ داده‌ها تاکنون نه افزایش واضح خطر پس از ریشه‌کنی H. pylori را نشان داده‌اند و نه یک اثر محافظتی قوی و ثابت. از منظر پیشگیری جمعیتی، راهنمای IARC و اجماع Maastricht VI از راهبردهای مبتنی بر شناسایی، غربالگری و درمان H. pylori در جمعیت‌های مناسب یا پرخطر حمایت می‌کنند؛ عدم قطعیت درباره اثر اختصاصی ریشه‌کنی بر سرطان کاردیا نباید با شواهد قوی‌تر مربوط به پیشگیری از سرطان معده، به‌ویژه نان‌کاردیا، خلط شود (۳،۵۹). این مرور چند محدودیت دارد. جستجو هدفمند و روایتی بود و از پروتکل مرور سیستماتیک پیروی نکرد؛ بنابراین احتمال از دست رفتن برخی مطالعات وجود دارد. افزون بر این، تعریف کاردیا و EGJ، روش تعیین وضعیت H. pylori و ترکیب جمعیت‌ها میان مطالعات ناهمگون است. بخش مهمی از داده‌های ایرانی نیز بیمارستان‌محور یا مربوط به دوره‌های زمانی قدیمی‌تر است؛ ازاین‌رو تعمیم آن‌ها به الگوی ملی کنونی باید با احتیاط انجام شود.

نتیجه‌گیری

شواهد موجود نقش H. pylori را در کارسینوژنز آدنوکارسینوم نان‌کاردیا به‌طور قوی حمایت می‌کنند، در حالی‌که ارتباط آن با سرطان کاردیا ناهمگن و وابسته به زمینه جغرافیایی است (۴۸–۵۱). ریشه‌کنی H. pylori خطر آینده سرطان معده را کاهش می‌دهد و اثر پیشگیرانه ممکن است زمانی بیشتر باشد که درمان پیش از ایجاد ضایعات پیش‌سرطانی پیشرفته انجام شود (۵۲،۵۳،۵۸،۶۲). در ایران، بار بالای سرطان معده و ناهمگنی توزیع آناتومیک تومورها، ارزیابی راهبردهای مبتنی بر شناسایی و درمان H. pylori را، به‌ویژه در مناطق پرخطر، موجه می‌سازد. انتخاب میان رویکردهای جمعیت‌محور و هدفمند باید با توجه به بار بیماری، شیوع عفونت، ظرفیت اجرایی و ارزیابی هزینه–اثربخشی انجام شود؛ ملاحظاتی که در راهنمای IARC برای برنامه‌های غربالگری و درمان H. pylori نیز مورد تأکید قرار گرفته‌اند (۳).

سپاس‌گزاری

این مقاله برگرفته از پایان نامه فوق تخصصی نفر اول مقاله می‌باشد.

حامی مالی

ندارد.

تعارض در منافع

وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه از نوع مرور روایتی بوده و صرفاً بر اساس منابع و داده‌های منتشرشده انجام شده است و هیچ‌گونه مداخله، نمونه‌گیری، یا گردآوری اطلاعات فردی/داده‌های محرمانه از انسان یا حیوان در آن صورت نگرفته است. بنابراین، طبق

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

ماهیت مطالعه، نیازی به اخذ تأییدیه کمیته اخلاق (کد اخلاق) و رضایت آگاهانه وجود نداشته است.

اظهارنامه استفاده از هوش مصنوعی

در مرحله بازبینی نهایی، از یک ابزار هوش مصنوعی مولد برای کمک به ویرایش زبانی و ساختاری و کنترل انسجام ارجاع‌دهی استفاده شد. هیچ داده اولیه‌ای توسط این ابزار تولید یا تحلیل نشد. تمام پیشنهادها و اصلاحات توسط نویسندگان بازبینی و تأیید شده‌اند و مسئولیت کامل محتوای علمی و صحت منابع بر عهده نویسندگان است.

دسترس‌پذیری داده‌ها

مجموعه‌داده اولیه جدیدی در این مطالعه تولید نشده است. تمامی اطلاعات مورد استفاده در این مرور از منابع منتشرشده و فهرست‌شده در مقاله استخراج شده‌اند.

مشارکت نویسندگان

در ایده‌پردازی، نگارش و ویرایش مقاله، همه نویسندگان مشارکت داشتند.

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. ***Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries***. CA Cancer J Clin. 2024; 74(3): 229-263.

2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. ***Global Cancer Observatory: Cancer Today***. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available from: https://gco.iarc.who.int/today

3. Park JY, editor. ***Population-based Helicobacter pylori screen-and-treat strategies for gastric cancer prevention: guidance on implementation***. IARC Working Group Reports, No. 12. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2025.

4. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. ***Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018***. Gut. 2020; 69(9): 1564-1571.

5. Park JY, Georges D, Alberts CJ, Bray F, Clifford G, Baussano I. ***Global lifetime estimates of expected and preventable gastric cancers across 185 countries***. Nat Med. 2025; 31(9): 3020-3027.

6. Inoue M. ***Epidemiology of Gastric Cancer-Changing Trends and Global Disparities***. Cancers (Basel). 2024; 16(17): 2948.

7. International Agency for Research on Cancer. ***Iran, Islamic Republic of: GLOBOCAN 2022 Fact Sheet***. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024.

8. Inoue-Choi M, Freedman ND, Etemadi A, Hashemian M, Brennan P, Roshandel G, et al. ***One-carbon metabolism biomarkers and upper gastrointestinal cancer in the Golestan Cohort Study***. Int J Cancer. 2024; 155(11): 1944-1957.

9. Morgan E, Clifford G, Park JY. ***The global epidemiology of gastric cancer and Helicobacter pylori: current and future perspectives for prevention***. In: Park JY, editor. Population-Based Helicobacter pylori Screen-and-Treat Strategies for Gastric Cancer Prevention: Guidance on Implementation. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2025. Chapter 1.

10. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. ***Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention***. Nat Rev Clin Oncol. 2023; 20(5): 338-349.

11. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. ***Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up***. Ann Oncol. 2022; 33(10): 1005-1020.

12. Uthman OA, Jadidi E, Moradi T. ***Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis***. J Epidemiol Community Health. 2013; 67(10): 854-860.

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

13. Sarkar S, Dauer MJ, In H. ***Socioeconomic Disparities in Gastric Cancer and Identification of a Single SES Variable for Predicting Risk***. J Gastrointest Cancer. 2022; 53(1): 170-178.

14. Lv L, Liang X, Wu D, Wang F, Zhang Y, Cang H, et al. ***Is cardia cancer a special type of gastric cancer? A differential analysis of early cardia cancer and non-cardia cancer***. J Cancer. 2021; 12(8): 2385-2394.

15. Malekzadeh R, Derakhshan MH, Malekzadeh Z. ***Gastric cancer in Iran: epidemiology and risk factors***. Arch Iran Med. 2009; 12(6): 576-583.

16. Eshraghian A. ***Epidemiology of Helicobacter pylori infection among the healthy population in Iran and countries of the Eastern Mediterranean Region: a systematic review of prevalence and risk factors***. World J Gastroenterol. 2014; 20(46): 17618-17625.

17. Hojati SA, Kokabpeyk S, Yaghoubi S, Joukar F, Asgharnezhad M, Mansour-Ghanaei F. ***Helicobacter pylori infection in Iran: demographic, endoscopic and pathological factors***. BMC Gastroenterol. 2021; 21(1): 355.

18. Hussein NR. ***Helicobacter pylori and gastric cancer in the Middle East: a new enigma?*** World J Gastroenterol. 2010; 16(26): 3226-3234.

19. Taghavi N, Nasrollahzadeh D, Merat S, Yazdanbod A, Hormazdi M, Sotoudeh M, et al. ***Epidemiology of upper gastrointestinal cancers in Iran: a sub site analysis of 761 cases***. World J Gastroenterol. 2007; 13(40): 5367-5370.

20. Hosseini-Bensenjan M, Vardanjani HM, Khosravizadegan Z, Bagheri-Lankarani K. ***Incidence trends of gastric Cancer in Southern Iran: Adenocarcinoma and Non-cardia Gastric Cancer are more rising among younger ages***. J Gastrointest Cancer. 2022; 53(4): 841-847.

21. Foroutan H, Ghafarani H, Amirbeigi MK. ***Role of Helicobacter pylori in gastric adenocarcinoma according to anatomical location*** [Persian]. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci. 2003; 11(2): 19-23.

22. Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Taghavi N, et al. ***Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in Northeastern Iran***. Br J Cancer. 2004; 90(7): 1402-1406.

23. Foroutan H, Haj Aghamohammadi AA. ***Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastric cancer referred to Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran (1997)*** [Persian]. J Qazvin Univ Med Sci. 2000; 4(2): 10-14.

24. Hashemi SM, Hagh Azali M, Bagheri M, Kabir A. ***Pathologic and anatomic correlation of primary gastric cancers*** [Persian]. Razi J Med Sci. 2004; 11(40): 319-326.

25. Parizadeh SM, Jafarzadeh Esfehani R, Ghandehari M, Rezaei Kalat A, Masoom A, Farzaneh Far MR. *Anatomical Distribution and Demographic Data of Gastric Cancer in Mashhad, Iran*. J Nutr Fasting Health. 2018; 6(3): 122-124.

26. Norouzinia M, Asadzadeh H, Shalmani HM, Al Dulaimi D, Zali M. ***Clinical and histological indicators of proximal and distal gastric cancer in eight provinces of Iran***. Asian Pac J Cancer Prev. 2012; 13(11): 5677-5679.

27. Abdi E, Latifi-Navid S, Zahri S, Yazdanbod A, Safaralizadeh R. ***Helicobacter pylori genotypes determine risk of non-cardia gastric cancer and intestinal-or diffuse-type GC in Ardabil: A very high-risk area in Northwestern Iran***. Microb Pathog. 2017; 107: 287-292.

28. Alsulaimany FAS, Awan ZA, Almohamady AM, Koumu MI, Yaghmoor BE, Elhady SS, et al. ***Prevalence of Helicobacter pylori Infection and Diagnostic Methods in the Middle East and North Africa Region***. Medicina. 2020; 56(4): 169.

29. Jensen PJ, Feldman M, Lamont JT, Grover S. ***Acute and chronic gastritis due to Helicobacter pylori***. UpToDate. 2019.

30. McColl KEL, Gillen D, El-Omar E, Oien K, Dahill S. ***Helicobacter pylori gastritis and gastric acid secretory function — an integrated approach***. In: Hunt RH, Tytgat GNJ, editors. Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure 1996. Dordrecht: Springer Netherlands; 1996. p. 122-131.

31. Derakhshan MH, El-Omar E, Oien K, Gillen D, Fyfe V, Crabtree JE, et al. ***Gastric histology, serological markers and age as predictors of gastric acid secretion in patients infected with Helicobacter pylori***. J Clin Pathol. 2006; 59(12): 1293-1299.

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

32. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NCT, Lordick F. ***Gastric cancer***. Lancet. 2020; 396(10251): 635-648.

33. Jensen PJ, Feldman M. ***Metaplastic (chronic) atrophic gastritis***. UpToDate. 2019.

34. Khazaaleh S, Alomari M, Rashid MU, Castaneda D, Castro FJ. ***Gastric intestinal metaplasia and gastric cancer prevention: Watchful waiting***. Cleve Clin J Med. 2024; 91(1): 33-39.

35. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. ***AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review***. Gastroenterology. 2021; 161(4): 1325-1332.e7.

36. Zhang Z, Chen S, Li S, Zheng Y, Mai L, Zhang X. ***Association of Helicobacter pylori related chronic atrophic gastritis and gastric cancer risk: a literature review***. Front Med (Lausanne). 2025; 12: 1504749.

37. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, Inadomi JM, Crooks LA, Feddersen RM. ***Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis***. Gut. 1999; 45(2): 181-185.

38. Nejati S, Karkhah A, Darvish H, Validi M, Ebrahimpour S, Nouri HR. ***Influence of Helicobacter pylori virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders***. Microb Pathog. 2018; 117: 43-48.

39. Enroth H, Kraaz W, Engstrand L, Nyren O, Rohan T. ***Helicobacter pylori strain types and risk of gastric cancer: a case-control study***. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000; 9(9): 981-985.

40. Das S, Banerjee S, Halder P, Dutta S, Mukhopadhyay A, Koley H. ***A review for the prevention and management of Helicobacter pylori induced gastritis through development of novel vaccine candidates***. Microbe. 2024; 4: 100114.

41. Peek RM Jr, Blaser MJ. ***Pathophysiology of Helicobacter pylori-induced Gastritis and Peptic Ulcer Disease***. Am J Med. 1997; 102(2): 200-207.

42. Ji X, Sun Z, Wu H, Zhang J, Liu S, Cao X, et al. ***More powerful dysregulation of Helicobacter pylori East Asian-type CagA on intracellular signalings***. BMC Microbiol. 2024; 24(1): 467.

43. Saruuljavkhlan B, Alfaray RI, Oyuntsetseg K, Gantuya B, Khangai A, Renchinsengee N, et al. ***Study of Helicobacter pylori Isolated from a High-Gastric-Cancer-Risk Population: Unveiling the Comprehensive Analysis of Virulence-Associated Genes including Secretion Systems, and Genome-Wide Association Study***. Cancers (Basel). 2023; 15(18): 4528.

44. Goodwin CS. ***Helicobacter pylori gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer: clinical and molecular aspects***. Clin Infect Dis. 1997; 25(5): 1017-1019.

45. Moradi Nejad A, Mokhtari N, Zia Jahromi N. ***Association of Hsa-mir-196 and Hsa-mir-153 Expression Levels With Gastric Cancer and H. pylori Infection***. Iran J Med Microbiol. 2024; 18(3): 163-171.

46. Morais S, Peleteiro B, Araújo N, Malekzadeh R, Ye W, Plymoth A, et al. ***Identifying the Profile of Helicobacter pylori-Negative Gastric Cancers: A Case-Only Analysis within the Stomach Cancer Pooling (Stop) Project***. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022; 31(1): 200-209.

47. Sanei MH, Mahzouni P. ***The role of Helicobacter pylori infection in gastric carcinoma*** [Persian]. Armaghane Danesh. 2005; 10(2): 37-42.

48. Yang L, Kartsonaki C, Yao P, de Martel C, Plummer M, Chapman D, et al. ***The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection in China: a case-cohort study***. Lancet Public Health. 2021; 6(12): e888-e896.

49. Yao P, Kartsonaki C, Butt J, Jeske R, De Martel C, Plummer M, et al. ***Helicobacter pylori multiplex serology and risk of non-cardia and cardia gastric cancer: a case-cohort study and meta-analysis***. Int J Epidemiol. 2023; 52(4): 1197-1208.

50. Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, Barros H. ***Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis***. Cancer Causes Control. 2011; 22(3): 375-387.

51. Zhu Y, Ding Y, Qian Q, Zhang W, Wang Q, Shi R. ***Helicobacter pylori infection and risk of cardia gastric cancer in Asian countries: A systematic review and meta-analysis***. Cancer Screen Prev. 2024; 3(3): 142-153.

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

52. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. ***Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis***. Gut. 2020; 69(12): 2113-2121.

53. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. ***Long-Term Impact of Helicobacter pylori Eradication Therapy on Gastric Cancer Incidence and Mortality in Healthy Infected Individuals: A Meta-Analysis Beyond 10 Years of Follow-Up***. Gastroenterology. 2022; 163(3): 754-756.e1.

54. Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, Tu Y-K, Liao W-C, Wu M-S, et al. ***Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis***. Gastroenterology. 2016; 150(5): 1113-1124.e5.

55. Wiklund A-K, Santoni G, Yan J, Radkiewicz C, Xie S, Birgisson H, et al. ***Risk of Gastric Adenocarcinoma After Eradication of Helicobacter pylori***. Gastroenterology. 2025; 169(2): 244-250.e1.

56. Li D, Jiang S-F, Lei NY, Shah SC, Corley DA. ***Effect of Helicobacter pylori Eradication Therapy on the Incidence of Noncardia Gastric Adenocarcinoma in a Large Diverse Population in the United States***. Gastroenterology. 2023; 165(2): 391-401.e2.

57. Wu Z, Tang Y, Tang M, Wu Z, Xu Y. ***The relationship between the eradication of Helicobacter pylori and the occurrence of stomach cancer: an updated meta-analysis and systemic review***. BMC Gastroenterol. 2025; 25(1): 278.

58. Ford AC, Yuan Y, Park JY, Forman D, Moayyedi P. ***Eradication Therapy to Prevent Gastric Cancer in Helicobacter pylori-Positive Individuals: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies***. Gastroenterology. 2025; 169(2): 261-276.

59. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. ***Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report***. Gut. 2022; 71(9): 1724-1762.

60. Lu B, Li M. ***Helicobacter pylori eradication for preventing gastric cancer***. World J Gastroenterol. 2014; 20(19): 5660-5665.

61. Li W-Q, Zhang J-Y, Ma J-L, Li Z-X, Zhang L, Zhang Y, et al. ***Effects of Helicobacter pylori treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial***. BMJ. 2019; 366: l5016.

62. Wong BC-Y, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. ***Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial***. JAMA. 2004; 291(2): 187-194.

63. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. ***Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial***. Lancet. 2008; 372(9636): 392-397.

64. Kouroumalis E, Tsomidis I, Voumvouraki A. ***Helicobacter pylori and gastric cancer: a critical approach to who really needs eradication***. Explor Dig Dis. 2024; 3(2): 107-142.

65. Fu Q, Yu H, Liu M, Chen L, Chen W, Wang Z, et al. ***Effect of Helicobacter pylori eradication on gastric cancer risk in patients with intestinal metaplasia or dysplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials***. Front Microbiol. 2025; 16: 1530549.

66. Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Soati F, Mansour-Ghanaei A, Atrkar-Roushan Z. ***Outcome of intestinal metaplasia in gastric biopsy of patients with dyspepsia in Guilan Province, North Iran***. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14(6): 3549-3554.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-10-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v34i7.22990]

CC BY-NC 4.0