장상피화생의 내시경적 분류

방병욱, 김형길

인하대학교 의학전문대학원 내과학교실 소화기내과

Endoscopic Classification of Intestinal Metaplasia

Byoung Wook Bang, Hyung Gil Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Intestinal metaplasia (IM) is recognized as a precancerous condition for intestinal type gastric cancer. Therefore, endoscopic diagnosis of IM is valuable for patients undergoing surveillance endoscopy. However, there are no standard endoscopic findings that distinguish it from the normal mucosa. Thus, biopsy is normally required to confirm the diagnosis of IM. Recently, the development of high-resolution image technique and some advanced endoscopic technologies such as chromoendoscopy, magnifying endoscopy with narrow band image and confocal laser endomicroscopy has significantly improved the ability to observe mucosal surface and identify IM. Although chromoendoscopy is time consuming, it is a useful method for diagnosis of IM. Narrow band imaging may enhance the accuracy of endoscopic surveillance of IM and dysplasia. Confocal laser endomicroscopy could provide in the real-time identification and classification of IM. Herein, we reviewed the clinical usefulness of white light endoscopy and several new endoscopic methods for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia. Also, we will discuss appropriate follow-up period according to IM type and extension. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2013;13:78-83**)

Key Words: Metaplasia; Endoscopy; Methylene blue; Narrow band imaging; Microscopy, Confocal

서 론

장상피화생이란 위의 상피가 변형을 일으켜 장의 상피와 닮은 조직으로 변화하는 것을 정의한다. 헬리코박터균 감염 등으로 인하여 만성적인 염증을 유발하고 이는 정상적인 위점막의 변형을 유발하여 소장 상피와 비슷해지고 나중에는 대장의 상피와 비슷한 조직학적 변형을 가져온다. 이러한 조직학적 소견으로 배상세포(goblet cell)나 소장세포표식자가 등장하게 된다.¹ 장상피화생은 위암의 전암성 병변으로 오래 전부터 관심을 받아왔는데, 위점막은 만성활동성위염, 위축성위염, 장상피화생과 이형성증의 다단계과정을 거쳐 장형(intestinal) 위암이 발생하는 것으로 알려져 있다.² 하지만 1966년 Takemoto³가 내시경소견에서 점막의 회색이나 흰색의 융기된 병변이 장상피화생의 소견이라고 발표하기 전까지는 내시경으로 장상피화생을 진단하지 못했다. 이후에 내시경검사를 통한 장상피화생을 진단하려는 노력이 진행되었으나 특징적인 내시경 소견이 없어서

진단에 정확도가 떨어졌고 이러한 한계를 극복하고자 여러 시도가 진행되고 있다. 따라서 본지에서는 장상피화생의 내시경적 분류와 색소내시경, 협대역영상 및 공초점 현미경내시경을 통한 장상피화생의 진단에 대해서 알아보려고 한다.

본 론

1. 백색광 내시경(white light endoscopy)

장상피화생은 위의 상피가 배상세포를 포함한 장상피로 변화된 것으로 장상피화생 진단의 최적의 방법은 조직검사를 통한 진단이다. 하지만 일상적인 진료에서 장상피화생을 진단하기 위한 조직검사는 거의 시행되지 않고 있으며, 임상에서 쉽고 빠르게 진단하는 것이 중요하므로 내시경적 진단을 하기 위한 여러 노력이 있어왔다. Takemoto³에 의한 장상피화생의 내시경적 소견에 대한 기술이 있는 후에, 같은 병변에 대한 보고가 있었지만 이러한 병변의 빈도가 낮아서 장상피화생의 내시경적 진단기준으로 일반적으로 사용될 수 없었다. Kaminishi 등⁴은 회색의 조약돌 모양의 결절성 병변(ash-colored nodular change)이 장상피화생의 내시경적 지표로 특이도가 98~99%에 이른다고 하였다. 하지만 민감도는 매우 낮아서(6~12%) 장상피화생을 확진하는 데 유용하지 못하다(Fig. 1). 이후에 여러

Received: May 9, 2013 Accepted: May 27, 2013

Corresponding author: Hyung Gil Kim

Division of Gastroenterology, Inha University Hospital, 27, Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea

Tel: +82-32-890-2548, Fax: +82-32-890-2549, E-mail: kimhg@inha.ac.kr

Copyright © 2013 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

연구에서 연구자마다 각각 조금씩 다른 기준으로 장상피화생의 내시경적 진단기준을 제시하였다. 대만의 연구에서는 위점막에 흰색의 판(plaque)이나 반점(patch) 또는 균일한 흰색변색이 있을 경우에 장상피화생의 민감도, 특이도 및 정확도는 각각 75%, 68.1%, 71.3%로 보고하였다.⁵ Nagata 등⁶은 헬리코박터 제균 후에도 남아있는 독특한 점막병변인 얼룩덜룩한 군데군데의 발적(mottled patchy erythema), 즉 다발성의 평평하거나 함몰된 발적된 병변을 조직검사하였을 때 장상피화생 진단의 민감도와 특이도가 72.7%와 84.1%로 관찰되어 장상피화생의 특징적인 병변이라고 보고하였다(Fig. 2). Fukuta 등⁷은 위점막이 흰색의 점막(whitish mucosa), 거친 점막표면(rough mucosal surface), 융모성 모양(villous appearance) 등의 내시경적 소견이 있을 때 장상피화생의 진단율의 민감도가 86~94%,

특이도 86~78.4%로 비교적 높게 보고하였다. 국내 보고에 의하면 1,333명의 환자에서 전정부와 체부에서 백색광내시경으로 장상피화생을 진단할 때 특이도는 각각 91.9%, 88.0%로 높게 보고하였으나, 민감도는 각각 24.0%, 24.2%로 낮게 보고하였다.⁸ 장피화생을 침범범위에 따라서 I, II, III등급으로 분류하기도 하는데, I등급은 단독병변, II등급은 다발성이지만 국소병변, III등급은 미만성 병변으로 분류하기도 한다(Fig. 3).⁴

여러 연구들을 정리해 보면 백색광내시경으로는 장상피화생을 진단 시에 낮은 민감도로 제한이 있어 조직검사를 통한 확인이 필요한 실정이다. 장상피화생의 내시경적 진단기준을 연구자마다 다르게 분류하였는데 이는 장상피화생이 주로 평평한 점막이거나 특이한 형태학적인 소견이 없기 때문이다.⁴ 장상피화생의 정립된 내시경적 진단기준이 없어서 관찰자 간 차이(in-

Fig. 1. White light endoscopic finding of intestinal metaplasia: multiple ash-colored ovoid cobblestone like lesions were noticed at the lesser curvature side of the antrum.

Fig. 2. White light endoscopic finding of intestinal metaplasia: multiple flat and depressed erythema lesions (mottled patchy erythema) were noticed at the greater curvature side of body.

Fig. 3. Endoscopic grade of intestinal metaplasia. (A) Grade 1: solitary, (B) grade 2: multiple but localized, (C) grade 3: diffuse.

terobserver variation)도 클 것으로 판단된다.⁹ 따라서 내시경 검사 시에 장상피화생 소견에 대한 의심을 가지고 세심하게 관찰하는 것이 필요하겠다.

2. 특수내시경 검사로 장상피화생의 진단을

최근에 기존의 백색광내시경이 장상피화생의 진단하는 데 조직소견과 일치도가 떨어지고 관찰자 간의 차이가 많아서 이러한 단점을 극복하고자 여러 새로운 방법이 시도되고 있다.

1) 색소내시경

장상피화생을 진단하는데 메틸렌블루 염색법을 시도하였는데 기존의 백색광내시경보다 높은 진단율을 보였다.^{10,11} 메틸렌블루 염색은 소장이나 대장상피에 염색이 되나 편평상피나 위 점막에 염색이 되지 않는 원리를 이용하는 것으로 장상피화생 부위는 메틸렌블루에 염색이 되는 소견을 보인다(Fig. 4). 하지만 메틸렌블루 염색법을 시행할 때는 점액을 제거하고, 색소가 상피세포에 흡수가 잘되게 하기 위해 점액용해제인 프로나제(pronase)나 아세틸시스테인(acetylcysteine)을 먼저 분무해야 한다.¹² 여러 연구자가 메틸렌블루 염색법을 이용한 장상피화생의 진단율을 보고하였는데 Kawai 등¹³은 메틸렌블루 염색법을 이용한 장상피화생의 진단율은 민감도 91.2%, 특이도 87.5%로 보고하였고, Kohli 등¹⁴은 민감도 93.9% (46/49), 특이도 98.6% (136/138)로 보고하였다. Dinis-Ribeiro 등¹⁵은 메틸렌블루 염색을 이용한 확대내시경 검사에서 장상피화생 진단율은 민감도 76.4%, 특이도 86.6%, 정확도는 82%로 보고하였다. 위 점막을 메틸렌블루 도포 후에 3그룹으로 분류하였는데 점막이 색조침착 없이 정상점막패턴을 보이면 그룹1, 색소침착을 보이

Fig. 4. Methylene blue dye selectively stains multiple foci of intestinal metaplasia of the stomach.

면서 정상적인 피트패턴(pit pattern)을 보이면 그룹2, 색소침착도 정상적인 피트패턴도 보이지 않으면 그룹3으로 나뉘었을 때 그룹2가 장상피화생에 해당한다고 하였다.¹⁶ 메틸렌블루 염색법은 장상피화생의 진단뿐만 아니라 장상피화생의 범위를 평가하는 데도 도움이 된다.¹⁷ 하지만 메틸렌블루 염색이 바렛점막을 가진 환자에서 DNA의 손상을 줄 수 있다는 보고가 있었다.¹⁸ 또한 장상피화생의 내시경적 진단율을 높이지만 검사를 위해서는 점액용해제로 전처치를 하고 염색을 한 후에 충분히 점막을 세척해야 하는 등 준비과정이 성가시고 시간이 걸리고, 세척으로 인한 흡인성 폐렴의 위험도 있어 임상에서는 널리 사용되고 있지 않다. 다른 색소 내시경 방법으로 인디고카민(indigo carmine) 염색법을 이용한 장상피화생의 진단율을 분석하였는데 기존의 백색광내시경과 비교해서 더 우월하지 않다고 보고하였다.⁷

2) 협대역 영상(narrow band image)

협대역 영상(narrow band image, NBI)은 특수한 광학 필터를 이용하여 백색광 중 특정 파장의 빛만을 선택, 영상을 얻는 방법으로 점막표면과 미세혈관모양을 자세히 관찰할 수 있는 일종의 가상색소내시경을 말한다.¹⁹ NBI를 통해 기존 백색광내시경보다 장상피화생을 포함한 전암성병변의 진단율을 높일 수 있었고,^{20,21} NBI를 이용할 경우에 백색광내시경으로 놓칠 수 있는 약 15%의 장상피화생을 포함한 전암성 병변을 찾을 수 있었다고 보고하였다.²² NBI 영상에 80~100배까지 확대가 가능한 확대내시경이 접목되어 점막의 형태와 미세혈관상 등 점막 표면의 미세구조를 관찰함으로써 장상피화생을 진단하는 데 도

Fig. 5. Magnification endoscopy with narrow-band image of light blue crest (LBC). LBC appears as blue-white lines visible on the epithelial surface.

움이 된다. Uedo 등²³은 NBI 영상에 확대내시경을 병용하여 관찰하였는데 장상피화생 병변에서 밝은 청색 융기(light blue crest, LBC)의 소견을 관찰되었고 이는 장상피화생에 매우 특징적인 소견으로 민감도 89%, 특이도 93%, 정확도 91%로 보고하였다(Fig. 5). 이러한 LBC 소견은 장상피화생으로 인한 숨털 같은 조직구조(ciliated tissue structure) 표면에 빛의 반사 차이에 기인한 것으로 생각된다. 이후에 시행된 NBI 영상 연구에서도 LBC는 매우 민감한 내시경적 기준이 되어서 장상피화생의 진단율을 높여주었다.^{24,25} 또한 LBC 소견은 재현성과 관찰자 간의 일치율도 비교적 높은 것으로 보고된다.²⁶

NBI 시스템은 복잡한 준비과정이나 약물투여 없이 버튼 조작만으로 이용할 수 있는 장점이 있다. 하지만 연구자마다 다양한 기준으로 판독을 하여서 외부검증이 되지 않은 단점이 있어 이에 대한 연구가 필요하겠다.

3) 공초점 현미경내시경(confocal endomicroscopy)

공초점 현미경내시경은 조직검사 없이도 영상으로 실시간으로 점막 표면과 표면하층의 세포 및 조직 구조를 관찰 및 예측할 수 있는 새로운 검사법이다.²⁷⁻²⁹ 공초점 현미경은 레이저를

광원으로 사용하여 원하는 파장의 형광 영상 및 초점이 맞는 상만을 획득하고 그 외 영역의 빛은 차단함으로써 고해상도 영상을 얻을 수 있다.³⁰ 조직의 자가 형광이나 외부에서 투여한 형광물질에 의한 형광을 1,000배로 확대된 영상을 얻을 수 있어 현미경 소견과 유사한 영상을 얻을 수 있다.³¹ 따라서 공초점 현미경내시경을 이용한 장상피화생의 진단에 있어서 병리 소견은 매우 중요하다. 장상피화생의 병리소견은 크게 완전형(complete type)과 불완전형(incomplete type)으로 분류되며, 나아가서 I형(완전형), II형(불완전 소장형), III형(불완전 대장형)으로 세분화되며, 위암의 발생은 불완전형에서 높은 것으로 알려져 있다.^{31,32} 완전형 장상피화생은 정상소장점막처럼 잘 발달된 쉼자연(brush border)을 지닌 흡수세포(absorptive cell)가 존재하고 용모를 관찰할 수 있는 반면 불완전 장상피화생은 점막세포의 배열이 불규칙하게 되어 쉼자연을 갖는 흡수세포를 관찰하기 어렵다. Guo 등³³은 장상피화생의 공초점 현미경내시경의 3가지 특징으로 배상세포, 원주형 흡수상피세포와 쉼자연(columnar absorptive cells and brush border) 그리고 용모형 선와상피(villiform foveolar epithelium)로 기술하였고 3가

Fig. 6. Confocal laser endomicroscopy (CLE) images and corresponding histology of gastric intestinal metaplasia (GIM). (A) CLE image of complete GIM shows the villous-like foveolar epithelium with goblet cells and absorptive cells. (B) Corresponding histologic image of complete GIM with regular glands, goblet cells, and columnar mucous cells (H&E, ×200). (C) CLE image of incomplete GIM shows tortuous foveolae with smaller numbers of goblet cells than complete GIM. (D) Corresponding histologic image of incomplete GIM. Small and less numerous goblet cell vacuoles with irregular glands can be seen (H&E, ×400) (reprinted from Li and Li, *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:785-796³⁵, with permission from Elsevier).

지 특징 중에 한가지 이상 만족할 때 장상피화생이라고 진단할 때 민감도 98.13%, 특이도 95.33%였고, 병리소견과의 kappa 값은 0.94로 일치도가 매우 높다고 보고하였다. 3가지 특징 중에서 배상세포가 가장 민감한 지표였는데 이는 병리소견에서도 잘 알려진 소견으로 정상적인 위의 점막에서는 배상세포가 없기 때문이다.³⁴ 나아가서 공초점 현미경내시경으로 병리학적 아형인 완전형과 불완전형 장상피화생에 대한 진단도 가능하였는데 불완전형은 불규칙한 모세혈관, 적은 수의 배상세포, 불규칙한 구조를 보여서 구별할 수 있으며 조직검사와의 kappa 값은 0.67이었다(Fig. 6).^{33,35} 하지만 공초점 현미경내시경은 해상도나 화질에 따라서 영향을 많이 받고 관찰자 간의 일치도도 정립이 되지 않았기 때문에 이에 대한 연구가 필요하다.

3. 장상피화생의 내시경적 추적검사

미국에서는 장상피화생의 감시내시경(surveillance endoscopy)에 대한 광범위한 연구가 없고, 장상피화생이 암으로 발전할 가능성이 낮아서 일반적으로 감시내시경이 권장되고 있지는 않다.³⁶ 하지만 한국, 일본과 같이 위암의 발병률이 높은 나라에서는 감시내시경이 유용할 수 있으며 일본연구에서는 감시내시경이 위암의 사망률을 감소하였다고 보고하였다.³⁷ 장상피화생은 침범범위에 따라서 위암의 위험성이 다른데 국소적 병변 또는 전정부에만 국한된 장상피화생에 비해서 전체 소만까지 침범된 경우는 5.7배, 전정부와 체부에 미만성으로 침범된 경우는 12.2배로 위암의 발병률이 높았다.³⁸ 다른 연구에서도 장상피화생의 범위에 따라 암의 발생율이 높다고 하였고, 특히 장상피화생의 범위가 위점막의 20%를 넘을 때 고위험군으로 분류하였다.³⁹ 현재까지 장상피화생이 있는 환자에서 감시내시경에 대한 진료지침은 없는 실정이다. 장상피화생을 가지고 있는 환자들을 매년 감시내시경을 할 때 비용경제적인 문제도 고려해야 한다. 따라서 장상피화생 환자 중에 고위험군 즉 범위가 20% 이상, 조직학적으로 불완전형장상피화생, 가족력이 있거나 흡연을 하는 사람은 1년 간격으로 검사를 권유하고, 그 외의 경우는 2~3년 간격으로 내시경을 권유할 수 있겠다.⁴⁰

결론

장상피화생은 위암의 전암성병변으로 조직학적 진단이 확정 진단법이지만 내시경적 진단을 위한 시도가 이루어졌다. 기존의 백색광내시경은 장상피화생의 독특한 내시경적 소견이 없고, 관찰자 간 차이도 다양하여서 현재까지는 장상피화생을 진단하는 데 한계가 있다. 메틸렌블루를 이용한 색소내시경은 높은 진단율을 보이지만 준비과정이 성가시고 시간이 걸리는 문제점이 있다. 확대내시경을 병용한 NBI 영상은 간편하게 이용할 수 있

으면서도 장상피화생의 높은 진단율을 보여주고 있다. 공초점 현미경내시경은 아직은 보편화되지 않았지만, 실시간 영상으로 병리소견과 비슷한 영상을 얻을 수 있어서 장상피화생의 높은 진단율을 보여주었다. 하지만 이러한 특수 내시경은 장비가 갖춰져야 가능하겠지만 최초에 의심되는 병변이 보이면 2차적으로 관찰하게 되는 검사방법이므로 통상적인 내시경 검사를 할 때 장상피화생에 대해 경각심을 가지고 자세히 관찰하는 자세가 중요하겠다. 장상피화생 환자의 감시내시경 진료지침은 마련되어 있지 않지만 장상피화생의 범위가 넓은 위암의 고위험군은 1년 간격의 감시내시경검사를 고려해 볼 수 있겠다.

REFERENCES

1. Magnus HA. Observations on the presence of intestinal epithelium in the gastric mucosa. J Pathol Bacteriol 1937;44: 389-398.
2. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52:6735-6740.
3. Takemoto T. Endoscopic diagnosis of chronic gastritis. Diagn Treat 1966;54:1274-1285.
4. Kaminishi M, Yamaguchi H, Nomura S, et al. Endoscopic classification of chronic gastritis based on a pilot study by the research society for gastritis. Digestive Endoscopy 2002;14: 138-151.
5. Lin BR, Shun CT, Wang TH, Lin JT. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia of stomach--accuracy judged by histology. Hepatogastroenterology 1999;46:162-166.
6. Nagata N, Shimbo T, Akiyama J, et al. Predictability of gastric intestinal metaplasia by mottled patchy erythema seen on endoscopy. Gastroenterol Res 2011;4:203-209.
7. Fukuta N, Ida K, Kato T, et al; Study Group for Investigating Endoscopic Diagnosis of Gastric Intestinal Metaplasia. Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia: a prospective multicenter study. Dig Endosc 2013. [Epub ahead of print]
8. Lim JH, Kim N, Lee HS, et al. Correlation between endoscopic and histological diagnoses of gastric intestinal metaplasia. Gut Liver 2013;7:41-50.
9. Laine L, Cohen H, Sloane R, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. Gastrointest Endosc 1995;42:420-423.
10. Fennerty MB, Sampliner RE, McGee DL, Hixson LJ, Garewal HS. Intestinal metaplasia of the stomach: identification by a selective mucosal staining technique. Gastrointest Endosc 1992; 38:696-698.
11. Ida K, Hashimoto Y, Kawai K. In vivo staining of gastric mucosa: Its application to endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. Endoscopy 1975;7:18-24.

12. Fujii T, Iishi H, Tatsuta M, et al. Effectiveness of premedication with pronase for improving visibility during gastroendoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1998;47:382-387.
13. Kawai K, Sasaki Z, Misaki F, Ida K, Kubota Y. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia of the stomach and its evaluation as a precancerous lesion. *Front Gastrointest Res* 1979;5:140-148.
14. Kohli Y, Hattori S, Kodama T, Kawai K. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia in asymptomatic (control) volunteers. *Gastroenterol Jpn* 1979;14:14-18.
15. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Moreira-Dias L. Feasibility and cost-effectiveness of using magnification chromoendoscopy and pepsinogen serum levels for the follow-up of patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1594-1604.
16. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2003;57:498-504.
17. Tatsuta M, Iishi H, Ichii M, Noguchi S, Okuda S, Taniguchi H. Chromoendoscopic observations on extension and development of fundal gastritis and intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 1985;88:70-74.
18. Olliver JR, Wild CP, Sahay P, Dexter S, Hardie LJ. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2003;362:373-374.
19. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004;9:568-577.
20. Capelle LG, Haringsma J, de Vries AC, et al. Narrow band imaging for the detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia during surveillance endoscopy. *Dig Dis Sci* 2010;55:3442-3448.
21. Dutta AK, Sajith KG, Pulimood AB, Chacko A. Narrow band imaging versus white light gastroscopy in detecting potentially premalignant gastric lesions: a randomized prospective cross-over study. *Indian J Gastroenterol* 2013;32:37-42.
22. Ang TL, Fock KM, Teo EK, et al. The diagnostic utility of narrow band imaging magnifying endoscopy in clinical practice in a population with intermediate gastric cancer risk. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:362-367.
23. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2006;38:819-824.
24. An JK, Song GA, Kim GH, et al. Marginal turbid band and light blue crest, signs observed in magnifying narrow-band imaging endoscopy, are indicative of gastric intestinal metaplasia. *BMC Gastroenterol* 2012;12:169.
25. Rerknimitr R, Imraporn B, Klaikeaw N, et al. Non-sequential narrow band imaging for targeted biopsy and monitoring of gastric intestinal metaplasia. *World J Gastroenterol* 2011;17:1336-1342.
26. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares JB, et al. A multi-center validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy* 2012;44:236-246.
27. Pitris C, Jessor C, Boppart SA, Stamper D, Brezinski ME, Fujimoto JG. Feasibility of optical coherence tomography for high-resolution imaging of human gastrointestinal tract malignancies. *J Gastroenterol* 2000;35:87-92.
28. Polglase AL, McLaren WJ, Skinner SA, Kiesslich R, Neurath MF, Delaney PM. A fluorescence confocal endomicroscope for in vivo microscopy of the upper- and the lower-GI tract. *Gastrointest Endosc* 2005;62:686-695.
29. Hoffman A, Goetz M, Vieth M, Galle PR, Neurath MF, Kiesslich R. Confocal laser endomicroscopy: technical status and current indications. *Endoscopy* 2006;38:1275-1283.
30. MacAulay C, Lane P, Richards-Kortum R. In vivo pathology: microendoscopy as a new endoscopic imaging modality. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14:595-620.
31. Filipe MI, Muñoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994;57:324-329.
32. Wu MS, Shun CT, Lee WC, et al. Gastric cancer risk in relation to *Helicobacter pylori* infection and subtypes of intestinal metaplasia. *Br J Cancer* 1998;78:125-128.
33. Guo YT, Li YQ, Yu T, et al. Diagnosis of gastric intestinal metaplasia with confocal laser endomicroscopy in vivo: a prospective study. *Endoscopy* 2008;40:547-553.
34. Bao H, Boussioutas A, Reynolds J, Russell S, Gu M. Imaging of goblet cells as a marker for intestinal metaplasia of the stomach by one-photon and two-photon fluorescence endomicroscopy. *J Biomed Opt* 2009;14:064031.
35. Li CQ, Li YQ. Endomicroscopy of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:785-796.
36. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al; Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006;63:570-580.
37. Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y, et al. Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1112-1115.
38. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1431-1438.
39. Tava F, Luinetti O, Ghigna MR, et al. Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical "indefinite-for-dysplasia" lesions as predictors of gastric neoplasia. *Hum Pathol* 2006;37:1489-1497.
40. Zullo A, Hassan C, Romiti A, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4:30-36.