

방광암 선별 검사로서 요 중 Melanoma Antigen Gene 검사와 요세포 검사의 비교

Comparison of the Urinary Melanoma Antigen Gene Expression (MAGE) Test and Urinary Cytology for Bladder Cancer Screening

Jung Dam Gim, Ki Ho Kim, Young Jin Seo, Chang Ho Jeon¹,
Kyung Seop Lee

From the Department of Urology, Dongguk University School of Medicine, Gyeongju, Department of Laboratory Medicine, Catholic University Hospital of Daegu, Daegu, Korea

Purpose: In bladder cancer screening, many methods such as urinary cytology, bladder tumor antigen, and nuclear matrix protein-22 are well known. To learn the value of urinary melanoma antigen gene expression (MAGE) in bladder cancer screening, we compared the urinary MAGE test with irrigated urinary cytology.

Materials and Methods: From July 2000 to July 2007, a total of 142 patients were enrolled in this study. We divided these patients into 2 groups. Eighty-eight patients with bladder cancer were included in group I. Group II consisted of 54 patients who had been treated for bladder cancer and had no evidence of tumor by cystoscopy and irrigated urinary cytology. Urinary cytology, urinary MAGE test, and cystoscopy were performed in all patients. The urinary MAGE test was done by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). Sensitivity and specificity were investigated according to cancer grade and stage.

Results: The overall sensitivity of the urinary MAGE test and urinary cytology was 69.3% (61/88) and 53.4% (47/88), respectively ($p=0.03$). The specificity of the urinary MAGE test and urinary cytology was 75.9% (41/54) and 83.3% (45/54), respectively ($p=0.34$). The sensitivity of each test in superficial tumors (Ta, T1) was 65.5% (38/58) and 46.6% (27/58), respectively ($p=0.04$). In advanced disease ($\geq T2$), the sensitivity of the tests was 76.7% (23/30) and 66.7% (20/30), respectively ($p=0.39$). The sensitivity of the urinary MAGE test in grade 1 tumors (60.5%, 23/38) was significantly higher ($p=0.01$) than that of urinary cytology (31.6%, 12/38).

Conclusions: The urinary MAGE test was more sensitive than urinary cytology in bladder cancer screening. We consider the urinary MAGE test to possibly be a valuable test together with urinary cytology, especially for Grade 1 and Ta, T1 bladder cancer. (Korean J Urol 2009;50:739-743)

Key Words: Urinary bladder neoplasms, MAGE protein, Sensitivity and specificity

Korean Journal of Urology
Vol. 50 No. 8: 739-743, August 2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.8.739

동국대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ¹대구가톨릭대학교
의과대학 진단검사의학교실

김정담 · 김기호 · 서영진
전창호¹ · 이경섭

Received : April 14, 2009
Accepted : July 13, 2009

Correspondence to: Kyung Seop Lee
Department of Urology, Dongguk
University School of Medicine,
1090-1, Seokjang-dong, Gyeongju
780-350, Korea
TEL: 054-770-8266
FAX: 054-771-7069
E-mail: ksleemd@dongguk.ac.kr

© The Korean Urological Association, 2009

서 론

방광암은 한국인의 남성에서 생기는 종양 중 다섯 번째로 흔한 종양이다. 방광암의 75%는 표재성이며 경요도절제술

로 치료가 가능하지만 약 60-80%에 이르는 높은 재발률과 10-20%에 이르는 침윤성 암으로의 진행이 가장 큰 문제이다. 재발을 조기에 진단하기 위해 진단 후 첫 2년간은 3개월에 한 번씩 요세포 검사와 방광경 검사를 시행하고 그 다음 2년간은 6개월마다 그 다음은 매년 한 번씩 시행하고 있다.¹

궁극적으로는 환자의 고통이 수반되는 방광경 검사를 대체할 만한 검사가 필요하나 아직까지는 만족할 만한 검사법이 없다. 요세포 검사는 검사 방법이 간단하고 특이도가 높아 널리 사용되고 있다. 그러나 저병기, 저분화도 방광암 진단의 민감도가 낮고 병리학자 간 일치율이 낮아 이를 보완할 만한 방법이 필요하다.² 이러한 요세포 검사의 문제점을 극복하기 위해 환자의 소변을 이용하는 bladder tumor antigen (BTA), BTA-stat, BTA-TRAK, nuclear matrix protein-22 (NMP-22) 등을 사용한다. 이런 검사 역시 요세포 검사보다는 다소 높은 민감도를 보이지만 특이도가 요세포 검사에 비해 높지 않다는 문제점이 있다.

Melanoma antigen gene expression (MAGE) 검사는 정상세포에서는 발현되지 않으며, 암세포에 특이적으로 나타나는 유전자로 각종 암 조직 및 체액에서 높은 민감도와 특이도를 보이는 검사이다. 최근에는 방광암에서도 요중 MAGE 검사가 유용하다고 보고되어 있다.

저자들은 방광암의 선별 검사로서 요중 MAGE 검사의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2000년 7월부터 2007년 7월까지 방광암으로 진단된 환자와 방광암으로 추적관찰 중인 환자 142명을 대상으로 요중 MAGE 검사와 요세포 검사를 시행하여 두 검사법의 민감도와 특이도를 비교하였다. 1군은 경요도적으로 절제한 조직에서 방광암으로 확진된 88명을 대상으로 하였고, 2군은 방광암으로 진단된 후 추적관찰 중인 환자로 방광경 검사와 조직 검사에서 방광암이 없는 54명을 대상으로 하였다. 모든 환자에서 요중 MAGE 검사와 요세포 검사 및 방광경 검사를 시행하였다. 대상 환자들의 병기는 경요도절제술 후 병리조직 검사 소견과 전산화단층촬영 등을 바탕으로 1997년 American Joint Committee on Cancer (AJCC)가 제시한 TNM 분류법을 따랐고, 세포 분화도는 1998년 WHO에서 제시한 방법에 따라 grade 1, 2, 3로 분류하였다. 두 검사법의 전체 민감도와 특이도를 비교하였고 두 군 간의 병기와 세포 분화도에 따른 민감도와 특이도를 비교 분석하였다. 두 군 모두 방광경 삽입 후 0.9% 생리식염수 100 ml를

주입하고 방광을 세척하여 소변을 채취 하였으며 세포들이 침전되지 않게 잘 혼합한 후, 즉시 요세포 검사와 MAGE 검사 용기에 각각 50 ml씩 나누어 담았다. 소변을 원심분리하여 상층을 제거한 후 세포층에 1 ml의 trizol 시약 (molecular research center, Cincinnati, USA)을 첨가한 후 진탕혼합하였다. 이후 RNA를 추출할 때까지 -70°C 에 냉동 보관하였다. RNA 추출은 chloroform 200 μl 를 첨가하여 진탕혼합한 후 12,000 rpm으로 15분간 원심분리 하여 단백질을 침전시켰다. 상층을 제거한 뒤 냉장된 70% ethanol 1 ml를 첨가하여 RNA를 세척한 후 원심분리 하여 상층의 ethanol 용액을 완전히 제거하였다. RNA를 DEPC-증류수에 녹인 후 분광광도계를 이용하여 RNA의 농도와 순도를 측정하였다.

역전사 중합효소반응을 위해 총 RNA 용액을 70°C 수조에 10분간 방치한 뒤 얼음에 보존하였다. 역전사 및 역전사 중합효소반응은 MAGE capture 시약 (iC & G Co., 대구, 대한민국)을 사용하였다. 이 때 cDNA를 대상으로 GAPD 유전자를 함께 증폭하여 RNA 변성여부를 확인하였다. 증폭된 산물은 1% agarose gel을 이용하여 490 bp 및 320 bp의 MAGE 및 GAPD 유전자의 중합효소반응 산물을 관찰하였다. 요중 MAGE 검사의 양성 판정은 PCR 검사에서 target band가 나타난 경우 양성으로 판정하였다.

MAGE A1-6 nested polymerase chain reaction (PCR)에 사용한 시발체의 염기서열은 Table 1과 같다.

통계분석은 SPSS 12.0 (Chicago, USA)의 chi-square test를 이용하였으며, p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 민감도 및 특이도

전체적인 요중 MAGE 검사와 요세포 검사의 민감도는 각각 69.3% (61/88), 53.4% (47/88)로 요중 MAGE 검사의 민감도가 요세포 검사에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다 ($p=0.03$). 요중 MAGE 검사의 특이도는 75.9% (41/54), 요세

Table 1. Primer sequences used for melanoma antigen gene A1-6 reverse transcriptase (RT)-nested polymerase chain reaction (PCR)

Primers	Usage	Sequence	Size
C1	Outer sense	5'-CTG AAG GAG AAG ATC TGC C-3'	850 bp
C2	Outer antisense	5'-CTC CAG GTA GTT TTC CTG CAC-3'	
C3	Inner sense	5'-CTG AAG GAG AAG ATC TGC CAG TG-3'	490 bp
C4	Inner antisense	5'-CCA GCA TTT CTG CCT TTG TGA-3'	

Table 2. Comparison of overall sensitivity and specificity of urinary cytology and the MAGE test

	MAGE (%)	Cytology (%)	p-value
Sensitivity	61/88 (69.3)	47/88 (53.4)	0.03
Specificity	41/54 (75.9)	45/54 (83.3)	0.34

MAGE: melanoma antigen gene

Table 3. Comparison of the sensitivity of urinary cytology and the MAGE test according to stage

Stage	MAGE (%)	Cytology (%)	p-value
Ta, T1	38/58 (65.5)	27/58 (46.6)	0.04
≥T2	23/30 (76.7)	20/30 (66.7)	0.39

MAGE: melanoma antigen gene

포 검사는 83.3% (45/54)로 요세포 검사에서 특이도가 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p=0.34$) (Table 2).

2. 방광암의 병기에 따른 민감도 비교

방광암의 병기에 따른 민감도를 비교해 본 결과 표재성 방광암 환자 (Ta, T1)에서 요중 MAGE 검사의 민감도는 65.5% (38/58), 요세포 검사는 46.6% (27/58)로 요중 MAGE 검사가 요세포 검사에 비하여 민감도가 통계적으로 유의하게 높았다 ($p=0.04$). 침윤성 방광암 환자 (T2 이상)의 요중 MAGE 검사의 민감도는 76.7% (23/30), 요세포 검사는 66.7% (20/30)로 MAGE 유전자 검사가 요세포 검사에 비하여 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p=0.39$) (Table 3).

3. 암세포 분화도에 따른 민감도 비교

방광암의 세포 분화도에 따른 요중 MAGE 검사와 요세포 검사의 민감도를 비교한 결과, 각각 1등급에서 60.5% (23/38), 31.6% (12/38)로 요중 MAGE 검사의 민감도가 유의하게 높았으며 ($p=0.01$), 2등급에서 66.7% (20/30), 63.3% (19/30), 3등급에서 90% (18/20), 80% (16/20)로 통계적으로 유의하지 않았다 (Table 4).

고 찰

비뇨기계에서 발생하는 암 중 가장 발병 빈도가 높은 방광암의 진단은 임상증상, 소변검사, 요세포 검사, 방광경 검사 및 영상 의학적 방법으로 가능하다.^{2,3} 요세포 검사는 특이도가 95% 정도로 높은 장점이 있는 반면 저분화도이거나 저병기인 경우 민감도가 30-40%에 불과하다는 단점이 있다. 방광암을 확진하기 위해서 필수적 검사인 방광경 검사

Table 4. Comparison of the sensitivity of urinary cytology and the MAGE test according to grade

Grade	MAGE (%)	Cytology (%)	p-value
I	23/38 (60.5)	12/38 (31.6)	0.01
II	20/30 (66.7)	19/30 (63.3)	0.28
III	18/20 (90.0)	16/20 (80.0)	0.66

MAGE: melanoma antigen gene

는 환자에게 통증으로 인해 큰 불편함을 주고 방광종물의 위치에 따라 발견하기 힘든 경우도 있다.⁴ 요세포 검사와 방광경 검사의 이러한 단점은 좀 더 쉬우면서 민감도와 특이도가 높은 보완적 방법에 대한 요구가 늘 있어 왔다. 최근 방광암 진단에 있어서 비침습적이면서 요세포 검사의 낮은 민감도를 높이기 위하여 소변을 이용하여 다양한 방법들이 개발되고 있다. 대표적인 방법으로는 BTA stat, BTA 검사, BTA-TRAK, NMP22, Accu-Dx, immunocyte, telomerase와 Quanticyt 등이 시도되고 있다.⁵ BTA-stat 검사는 단클론항체를 이용한 rapid immunochromatographic assay로 건강한 사람의 소변에서는 발견되지 않고, 방광암 환자의 소변에서 발견되는 human complement factor H-related protein (hCFHrp)을 정성적으로 검출하는 방법이다.^{6,9} BTA 검사는 종양세포가 방광기저막에 부착되는 과정에서 종양세포에서 분리된 단백질과 파괴된 방광 기저막에서 나온 collagen 6, laminin, proteoglycan 등의 분해산물이 결합되어 생긴 복합물을 latex agglutination assay로 검출하는 방법이다.¹⁰ NMP는 핵 내의 3차원 구조형성에 관련된 단백질의 일종으로 유전자 발현이나 조절에 관계되는 것으로 알려져 있고, NMP22 검사는 방광암 세포 내에 고농도로 존재하는 것으로 알려진 수용성 nuclear mitotic apparatus protein (NuMA)을 검출하는 방법이다. 세포의 복제에 관계하는 NMP는 방광암이 있을 경우 정상 방광세포에 비해 세포 내 농도가 25배 이상 높게 있음을 이용하여 방광암을 진단하는 암표식자로 많은 연구가 이루어지고 있다.^{11,12} 그러나 이런 방법들의 가장 큰 문제점은 요세포 검사에 비해 민감도가 높으나 특이도가 낮다는 점이다. Sarosdy 등¹³은 220명의 재발성 방광암 환자를 대상으로 BTA stat 검사 결과 중 과거에 요세포 검사와 BTA 검사와 비교가 가능하였던 134명을 분석해 본 결과, BTA stat 검사의 특이도는 58%, BTA 검사는 44%, 요세포 검사는 23%를 나타냈다고 보고하였다. 각각의 검사들 간에 차이를 통계적으로 분석해 보았으나 서로 유의한 차이를 보이지는 않았다고 보고하였다. 그러나 BTA stat 검사는 요세포 검사와 BTA 검사에 비해 간편하고 빠른 장점이 있다고 주장하였다. 또한 Kim 등¹⁴은 BTA stat 검사, BTA 검사

및 요세포 검사를 비교해 본 결과 87.7%, 52.3%, 61.9%의 민감도를 보여 BTA stat 검사법의 민감도가 가장 높았으나 상호 간의 통계적인 유의성은 없다고 보고하였다. 병기와 분화도를 이용한 비교에서도 BTA stat, 요세포 검사, BTA 검사순의 민감도를 나타냈다고 보고하였다. Kim 등⁸은 BTA TRAK와 요세포 검사를 비교한 결과 BTA TRAK 검사의 민감도는 82.8% (24/29례), 특이도는 65.3% (66/101례)였으며, 요세포 검사의 민감도는 44.8% (13/29례), 특이도는 100% (101/101례)로 두 검사 간에 민감도 ($p=0.003$) 및 특이도 ($p=0.004$)는 통계적으로 유의하게 차이가 있다고 보고하였다. Kwon과 Hong⁷은 NMP22와 BTA TRAK, BTA stat, 요세포 검사를 비교 분석한 결과를 보고하였다. 이 보고에 의하면 NMP22의 민감도는 61.8%, 특이도는 95.8%로 BTA TRAK와 BTA stat보다 민감도가 다소 떨어지나 특이도는 두 검사뿐만 아니라 요세포 검사보다 높게 나타났다고 보고하였다. 그러나 이런 검사 모두가 가지고 있는 문제점은 민감도가 높으면 특이도가 낮고 특이도가 높으면 민감도가 떨어지는 점이다. 따라서 이런 검사법보다 나은 검사법 즉, 민감도는 요세포 검사보다 높으면서 특이도는 요세포 검사 수준에 이르는 검사법에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

MAGE는 고환을 제외한 정상 조직에는 발현되지 않으면서 종양 세포나 남성 생식기 세포, 태반에서만 발견되는 유전자이다. 1991년 van der Bruggen 등¹⁵이 melanoma 세포주에서 MAGE family의 하나로서 종양특이항원 유전자를 발견하였다. MAGE 유전자는 많은 아형이 있으며 특히 MAGE A 유전자가 각종 종양에서 연구되었다. MAGE A 유전자는 MAGE 1-12까지 나누어지며 각 아형에 따라 20-40% 정도에서 발현된다.¹⁶ 이후 추가적으로 MAGE-B, MAGE-C, 그리고 MAGE-L 등도 발견되었다.¹⁷ 이런 MAGE 들은 정상 조직이 아닌 종양조직에서만 발현이 되며 MAGE 단백질의 일부분은 세포주기 조절에 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁸ MAGE는 위암, 식도암, 결장 및 직장암, 폐암, 유방암, 간담도암, 난소암, 림프구성 백혈병 등에서 발현되며 방광암에서도 MAGE가 발현이 되며 방광암의 진단에 있어서 MAGE의 역할에 대한 보고가 있다.¹⁹⁻²⁶ Patard 등²⁷은 57례의 방광 이행상피암 조직을 이용한 MAGE 1, 2, 3, 4의 발현을 본 결과, 각각 21%, 30%, 35%, 33%에서 발현이 되었으며, 저분화도, 저병기의 방광암에서는 MAGE의 발현이 되지 않거나 일부에서 4개의 유전자 중 1개에서만 발현이 되었다고 보고하였다. 침윤성 방광암에서는 61%에서 MAGE 1-4 유전자 중 한 가지 이상에서 발현되었고, 표재성 방광암은 28%에서 발현되었다고 보고하였다. Bar-Haim 등²⁸은 방광암 조직 23례 중 17례, 74%에서 MAGE-A8

이 발현되어 방광암과 MAGE와 관련이 있음을 보고한 바 있으며 정상 조직에서는 발현되지 않았다고 보고하였다. 저자들의 경우 요중 MAGE A1-6 검사는 69.3%의 민감도를 나타낸 반면, 요세포 검사는 53.4%의 민감도를 나타내 요중 MAGE 검사가 요세포 검사에 비하여 민감도가 높음을 알 수 있었다. 요중 MAGE 검사와 요세포 검사의 특이도는 각각 75.9%, 83.3%로 요세포 검사의 특이도가 높았으나 통계적으로 의미 있는 차이는 나타나지 않았다. 병기에 따른 민감도는 T2 이상에서는 두 군 간에 차이가 없었으나 표재성 방광암에서는 요중 MAGE 검사가 요세포 검사보다 통계적으로 유의하게 민감도가 높았다. 세포 분화도에 따른 비교에서도 2, 3등급에 비해 1등급에서 요중 MAGE 검사가 요세포 검사에 비해 민감도가 높았다. 이는 향후 요세포 검사의 문제점 중 하나인 저병기, 저분화도에서 낮은 민감도를 나타낸 문제를 다소 해소할 수 있을 것으로 생각되나 더 많은 증례를 통한 검증이 필요할 것으로 생각한다. 국내에서 Kim 등²⁹은 방광암 환자 요 채집 방법에 따른 요중 MAGE 검사와 요 ThinPrep 검사의 비교에서, 배뇨, 배출뇨 및 세척뇨에서 요 ThinPrep 검사의 민감도는 각각 45%, 85%, 85%, MAGE 검사의 민감도는 50%, 85%, 60%로 두 방법 모두에서 배출뇨가 민감도가 높다고 보고하였다. ThinPrep의 특이도는 3가지 방법 모두 100%였던 반면, 요중 MAGE 검사는 각각 100%, 90%, 90%로 나타나 두 검사법 모두 민감도 및 특이도에 의미 있는 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 그러나 ThinPrep 방법과 요중 MAGE 검사의 민감도는 71.6%, 68.4%로 두 군 간에 차이가 없었다고 보고하였으나 증례수가 많지 않아 더 많은 증례를 통한 검증이 필요할 것으로 생각한다.

결 론

방광암 환자의 선별 검사로 요중 MAGE 검사는 요세포 검사에 비해 전체적 민감도가 높으며, 두 검사법 모두 높은 특이도를 보였다. 특히 표재성 방광암과 세포 분화도 1등급에서 요중 MAGE 검사가 요세포 검사에 비해 민감도가 높게 나와 방광암으로 의심되는 환자의 선별 검사 시 MAGE 검사가 도움이 될 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, Russell PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1129-38
2. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Weinstein S, Penick G, et al. Factors influencing the recurrence rate of

- bladder cancer. *J Urol* 1980;123:29-31
3. Murphy WM, Emerson LD, Chandler RW, Moinuddin SM, Soloway MS. Flow cytometry versus urinary cytology in the evaluation of patients with bladder cancer. *J Urol* 1986;136: 815-9
 4. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, Carbtree WN, Ford KS. Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer* 1984;53:1555-65
 5. Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder tumor tests: Does their projected utility fulfill clinical necessity? *J Urol* 2001;165:1067-77
 6. Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, Nelson D, Agarwal A. Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. *J Urol* 1999;162:53-7
 7. Kwon DH, Hong SJ. The clinical utility of BTA TRAK, BTA stat, NMP22 and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer: a comparative study. *Korean J Urol* 2003;44:721-6
 8. Kim SR, Ahn MW, Kim YB, Lim YA, Kim SJ. Comparison of BTA TRAK assay with voided urine cytology in the detection of primary and recurrent bladder cancer. *Korean J Urol* 2002;43:296-302
 9. Kinders R, Jones T, Root R, Bruce C, Murchison H, Corey M, et al. Complement factor H or a related protein is a marker for transitional cell cancer of the bladder. *Clin Cancer Res* 1998;4:2511-20
 10. Ianari A, Sternberg CN, Rossetti A, Van Rijn A, Deidda A, Giannarelli D, et al. Results of Bard BTA test in monitoring patients with a history of transitional cell cancer of the bladder. *Urology* 1997;49:786-9
 11. Zeitlin S, Parent A, Silverstein S, Efstratiadis A. Pre-mRNA splicing and the nuclear matrix. *Mol Cell Biol* 1987;7:111-20
 12. Lotan Y, Elias K, Svatek RS, Bagrodia A, Nuss G, Moran B, et al. Bladder cancer screening in a high risk asymptomatic population using a point of care urine based protein tumor marker. *J Urol* 2009;182:52-7
 13. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, deVere White R, Sheinfeld J, et al. Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. *Urology* 1997;50: 349-53
 14. Kim JS, Lee HM, Lee KH. Comparison of the Bard BTA stat test, Bard BTA test, NMP-22 test and cytology in the diagnosis of bladder cancer. *Korean J Urol* 2000;41:833-7
 15. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991;254:1643-7
 16. De Plaen E, Arden K, Traversari C, Gaforio JJ, Szikora JP, De Smet C, et al. Structure, chromosomal localization, and expression of 12 genes of the MAGE family. *Immunogenetics* 1994;40:360-9
 17. Lucas S, Brasseur F, Boon T. A new MAGE gene with ubiquitous expression does not code for known MAGE antigens recognized by T cells. *Cancer Res* 1999;59:4100-3
 18. Barker PA, Salehi A. The MAGE proteins: emerging roles in cell cycle progression, apoptosis, and neurogenetic disease. *J Neurosci Res* 2002;67:705-12
 19. Kim YM, Lee YH, Shin SH, Kim EH, Choi YW, Lee KM, et al. Expression of MAGE-1, -2, and -3 genes in gastric carcinomas and cancer cell lines derived from Korean patients. *J Korean Med Sci* 2001;16:62-8
 20. Li J, Yang Y, Fujie T, Tanaka F, Mimori K, Haraguchi M, et al. Expression of the MAGE gene family in human gastric carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17:3559-63
 21. Mori M, Inoue H, Mimori K, Shibuta K, Baba K, Nakashima H, et al. Expression of MAGE genes in human colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1996;224:183-8
 22. Weynants P, Lethe B, Brasseur F, Marchand M, Boon T. Expression of MAGE genes by non-small-cell lung carcinomas. *Int J Cancer* 1994;56:826-9
 23. Russo M, Traversari C, Verrecchia A, Mottolese M, Natali PG, Bordignon C. Expression of MAGE gene family in primary and metastatic human breast cancer: implications for tumor antigen-specific immunotherapy. *Int J Cancer* 1995;64:216-21
 24. Yamashita N, Ishibashi H, Hayashida K, Kudo J, Takenaka K, Itoh K, et al. High frequency of the MAGE-1 gene expression in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996;24:1437-40
 25. Russo V, Dalerba P, Ricci A, Bonazzi C, Leone BE, Mangioni C, et al. MAGE BAGE, and GAGE genes expression in fresh epithelial ovarian carcinomas. *Int J Cancer* 1996;67:457-60
 26. Shichijo S, Tsunosue R, Masuoka K, Natori H, Tamai M, Miyajima J, et al. Expression of the MAGE gene family in human lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* 1995;41:90-103
 27. Patard JJ, Barsseur F, Gil-Diez S, Radvanyi F, Marchand M, Francois P, et al. Expression of MAGE genes in transitional-cell carcinomas of the urinary bladder. *Int J Cancer* 1995;64: 60-4
 28. Bar-Haim E, Paz A, Machlenkin A, Hazzan D, Tirosh B, Carmon L, et al. MAGE-A8 overexpression in transitional cell carcinoma of the bladder: identification of two tumour-associated antigen peptides. *Br J Cancer* 2004;91:398-407
 29. Kim DY, Cho HJ, Oh HK, Shin IH, Jeon CH. Comparison of the urine ThinPrep test and melanoma antigen gene RT-PCR for the detection of bladder cancer according to three urine collection methods. *Korean J Lab Med* 2007;27:50-5