16/0202/45

โรคและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเคมีและโลหิตวิทยาในซีรัมคนไข้ที่พบโมโนโคลนอลโปรตีน

Diseases, Blood Chemistry and Hematology Results on Monoclonal Protein Positive Sera Taken from Hospitalized Patients

จันทร์เพ็ญ บุญค้ำ พิชัย ธุวะเศรษฐกุล* สุวรรณา จินดาถาวรกิจ**

บทคัดย่อ : จันทร์เพ็ญ บุญค้ำ พิชัย ธุวะเศรษฐกุล และ สุวรรณา จินดาถาวรกิจ. 2545. โรคและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเคมีและโลหิตวิทยาในซีรัมคนไข้ที่พบโมโนโคลนอลโปรตีน. วารสารวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ 16(2): 107-114.

ศึกษาโรคและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางเคมีและโลหิตวิทยาย้อนหลัง ในคนไข้ที่มีผลการแยกโปรตีนด้วยกระแสไฟฟ้าผิดปกติจำนวน 277 ราย พบโมโนโคลนอลโปรตีน 55 ราย เพศชายร้อยละ 25 เพศหญิงร้อยละ 17 และคนเหล่านี้มีอายุมากแสดงว่าโรคนี้มีความสัมพันธ์กับอายุ เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางเคมีและโลหิตวิทยา ในกลุ่มที่พบและไม่พบโมโนโคลนอล ค่าแคลเซียม ฮีมาโทคริต เม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง และอัตราเลือดนอนก้น ไม่มีความแตกต่างเป็นนัยสำคัญ ค่ายูเรียไนโตรเจนและแอลบูมินมีความแตกต่างเป็นนัยสำคัญทั้งสองเพศ ส่วนครีอาตินิน โกลบูลิน ฮีโมโกลบิน และโปรตีน มีความแตกต่างเป็นนัยสำคัญเฉพาะในเพศหญิง ผลการตรวจอิมมูโนอีเล็คโตรโฟเรซิส และผลตัดชิ้นเนื้อไขกระดูก พบโรคหลายชนิดในคนไข้เหล่านี้ รวมทั้งพบโรคมัลติเปิลมายอีโลมา 29 ราย และในจำนวนนี้พบโมโนโคลนอลผิดปรกติที่แอลฟา-2-โกลบูลิน 2 ราย ซึ่งไม่ค่อยได้พบที่ตำแหน่งนี้ คิดเป็นร้อยละ 0.7

คำสำคัญ : โมโนโคลนอลโปรตีน การแยกโปรตีนด้วยไฟฟ้า มัลติเปิลมายอีโลมา

*หน่วยเคมีคลินิก ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
Clinical Chemistry Division, Department of Pathology, Ramathibodi Hospital

Abstract: Chanphen Boonkham, Pichai Thuvasethakul and Suwana Chindatawornkij. 2002. Diseases, blood chemistry and hematology results on monoclonal protein positive sera taken from hospitalized patients. Thai J Health Res 16(2) : 107-114.

A retrospective study was undertaken of diseases and related laboratory results in 277 monoclonal positive patients, who had an abnormal electrophoretic pattern. Fifty five cases of monoclonal positive which were the model to study. Monoclonal was found 25% in males and 17.3% in females and was age related. Comparative study of chemical and hematological laboratory results in both monoclonal positive and negative patients was done. There were no significant differences for calcium, hematocrit, white blood cells, red blood cells and erythrocyte sedimentation rates (ESR) but urea nitrogen and albumin were significantly different in both males and females. Creatinine, globulin, hemoglobin and total protein were significantly different in females only. Immunoelectrophoresis (IEP) and bone marrow biopsy showed many different diseases and multiple myeloma in 29 cases. Two cases were alpha 2 globulin monoclonal which is very rarely seen (0.7%).

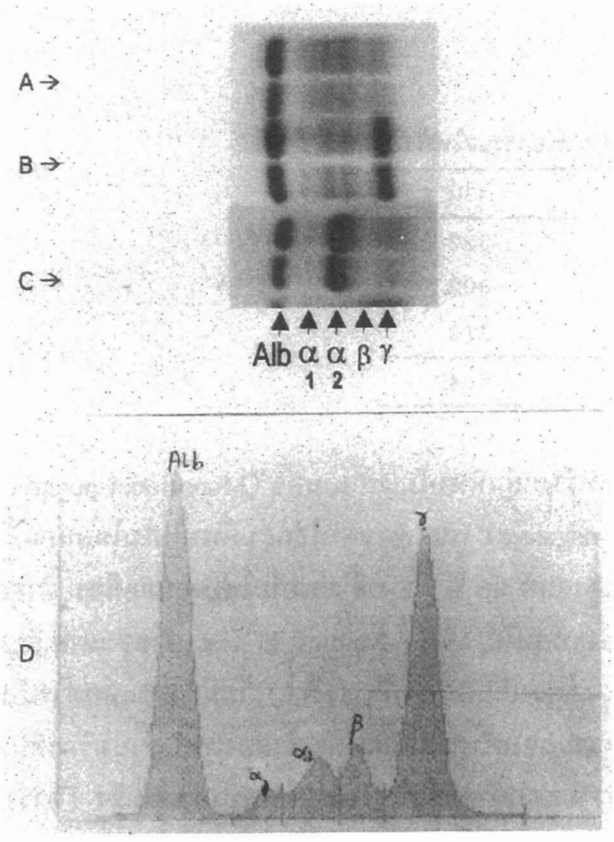
Key words : monoclonal protein, protein electrophoresis, multiple myeloma

---

บทนำ

การแยกส่วนโปรตีนด้วยกระแสไฟฟ้ายังเป็นที่ต้องการในการตรวจรักษาคนไข้ที่มีอาการโรคไม่ชัดเจนบางราย ที่มาพบแพทย์ด้วยอาการอ่อนเพลีย ปวดหลัง ระดับโปรตีนในกระแสเลือดสูง และมีการติดเชื้อบ่อยโดยไม่ทราบสาเหตุ การแยกส่วนโปรตีนด้วยกระแสไฟฟ้าเป็นวิธีการที่ใช้ตรวจคัดกรองคนไข้ได้น่าพอใจระดับหนึ่ง (Kyle, 1994a) ในคนปกติส่วนของโปรตีนจะเห็นได้เป็น 5 แถบ คือ แอลบูมิน แอลฟา-1-โกลบูลิน แอลฟา-2-โกลบูลิน บีตาโกลบูลิน และแกมมาโกลบูลิน ถ้าผิดปกติจะเห็นโมโนโคลนอลโปรตีนเป็นแถบสีเข้มที่บริเวณแกมมาหรือแอลฟา (รูปที่ 1) โมโนโคลนอลโปรตีนเป็นสารภูมิต้านทาน (antibody) ที่ผลิตจากเซลล์ของพลาสมาที่มีโคลน (clone) เดี่ยว (Hernandez *et al.*, 1995; Kyle, 1994b; Lewis *et al.*, 1994) ประกอบด้วยเฮฟวีเชน (Heavy chain) 2 ชนิด และไลท์เชน (Light chain) 2 ชนิด ไลท์เชนมีชื่อว่าแคปปา (K) และแลมดา (λ) คนไข้ที่พบโมโนโคลนอล คาดได้ว่าเป็นโรคมัลติเปิล มายอีโลมา หรืออาจเป็นโรคที่ไม่แสดงอาการ แต่พบโมโนโคลนอลในซีรัม (monoclonal gammopathy of unknown significance, MGUS)

เพื่อที่จะหาตัวบ่งชี้ต่อการพบโมโนโคลนอลโปรตีน จึงนำผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ได้จากคนไข้ที่พบโมโนโคลนอลเปรียบเทียบกับคนไข้ที่ไม่พบโมโนโคลนอลมาศึกษา



รูปที่ 1 แสดงรูปแบบการตรวจแยกโปรตีนในซีรัมด้วยกระแสไฟฟ้า (Serum Protein Electrophoresis)

A. รูปแบบซีรัมคนปรกติ
B. ซีรัมที่พบแถบโมโนโคลนอลแกมมาโกลบูลิน
C. ซีรัมที่พบแถบแอลฟา-2- โกลบูลิน
D. ผลอีเล็คโทรโฟเรซิสแสดงโมโนโคลนอลแกมมาโกลบูลิน

วัสดุ อุปกรณ์และวิธีการ

ศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจแยกโปรตีนในซีรัมด้วยกระแสไฟฟ้า (serum protein electrophoresis) ที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่าง พ.ศ. 2540-2542 นำผลการตรวจแยกโปรตีน และผลทางห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก ภาควิชาพยาธิวิทยา ผลอิมมูโนอีเล็คโทรโฟเรซีส (Immuno Electrophoresis) จากหน่วยโลหิตวิทยา ศูนย์วิจัยคณะแพทยศาสตร์ ผลตัดชิ้นเนื้อ (Biopsy) ของหน่วยศัลย์พยาธิ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี รวมทั้งการสรุปโรคของแพทย์ มาเปรียบเทียบระหว่างคนไข้ที่พบและไม่พบโมโนโคลนอลโปรตีน

การนำเสนอใช้สถิติร้อยละ ค่าเฉลี่ยมัชฌิมเลขคณิตและความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน ใช้การทดสอบ Mann whitney U-test เพื่อศึกษาความแตกต่างของคนไข้สองกลุ่ม

ผล

คนไข้ที่ถูกสั่งตรวจแยกโปรตีนในซีรัมด้วยกระแสไฟฟ้าระหว่างปี พ.ศ. 2540-2542 มีจำนวน 934 ราย เป็นผู้ป่วยใน 410 ราย ผู้ป่วยนอก 524 ราย (ตารางที่ 1) พบเวชระเบียนมีข้อมูลครบถ้วน 575 ราย และพบผลตรวจแยกโปรตีนผิดปกติ 277 ราย (ชาย 92 ราย หญิง 185 ราย) ในจำนวนนี้พบแถบโมโนโคลนอล 55 ราย เป็นเพศชาย 23 ราย เพศหญิง 32 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.0 และ 17.3 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ได้รับการตรวจแยกโปรตีนในซีรัมด้วยกระแสไฟฟ้า

พ.ศ.	คนไข้ใน	คนไข้นอก	รวม
2540	138	184	322
2541	139	163	302
2542	133	177	310
รวม	410	524	934

เปรียบเทียบผลทางห้องปฏิบัติการระหว่างกลุ่มที่พบโมโนโคลนอล (Monoclonal positive) กับกลุ่มที่ไม่พบโมโนโคลนอล (Monoclonal negative) พบว่าอายุคนไข้กลุ่มที่พบโมโนโคลนอลทั้งเพศชายและเพศหญิงมีอายุต่ำสุด 30 ปี และสูงสุดที่ 96 ปี กลุ่มที่ไม่พบโมโนโคลนอลมีอายุต่ำสุด 27 ปี และสูงสุด 90 ปี จากการศึกษาเปรียบเทียบใช้ Mann whitney U-test ค่าของแคลเซี่ยม เม็ดเลือดขาว ฮีมาโทคริต เม็ดเลือดแดง และอัตราเลือดนอนก้น (ESR) ไม่มีความแตกต่างเป็นนัยสำคัญ ค่ายูเรียไนโตรเจนและแอลบูมินมีความแตกต่างเป็นนัยสำคัญทั้งสองเพศ ส่วนครีอาตินินโปรตีนรวม โกลบูลิน และ ฮีโมโกลบิน มีความแตกต่างเป็นนัยสำคัญเฉพาะในเพศหญิง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลการตรวจทางเคมีและโลหิตวิทยา[1]

	เพศชาย				
ตัวแปร[3]	พบโมโนโคลนอล	ไม่พบโมโนโคลนอล	P[2]	ค่าอ้างอิง	หน่วย
Age	57.4 ± 14.4 (23)	62.4 ± 13.9 (69)	-	-	-
Ca	11.9 ± 0.8 (3)	11.3 ± 0.4 (6)	.482	8.8-10.0	มิลลิกรัม/เดซิลิตร
BUN	66.0 ± 14.0 (9)	32.5 ± 3.8 (41)	.002	10.0-20.0	มิลลิกรัม/เดซิลิตร
Cr	3.9 ± 1.2 (12)	2.6 ± 0.5 (35)	.260	0.6-1.2	มิลลิกรัม/เดซิลิตร
TP	9.0 ± 0.2 (14)	8.7 ± 0.3 (10)	.533	6.0-8.5	กรัม/เดซิลิตร
Alb	2.4 ± 0.1 (18)	2.7 ± 0.1 (24)	.037	3.0-5.5	กรัม/เดซิลิตร
Glob	4.4 ± 0.6 (10)	3.7 ± 0.1 (61)	.234	2.3-3.5	กรัม/เดซิลิตร
Wc	16.6 ± 1.5 (5)	14.8 ± 0.8 (23)	.335	4.5-10.7	$x10^3$เซล/ลบ.มม.
Hb	10.1 ± 0.5 (17)	10.4 ± 0.3 (42)	.587	13.0-18.5	กรัม/เดซิลิตร
Hct	30.1 ± 1.8 (14)	31.6 ± 1.1 (43)	.340	39.0-50.0	%
Rc	3.7 ± 0.1 (14)	3.6 ± 0.1 (40)	.700	4.6-6.2	$x10^6$เซล/ลบ.มม.
ESR	83.5 ± 10.4 (6)	77.7 ± 5.3 (19)	.633	0-15.0	มม./ชม.

	เพศหญิง				
ตัวแปร[3]	พบโมโนโคลนอล	ไม่พบโมโนโคลนอล	P[2]	ค่าอ้างอิง	หน่วย
Age	59.5 ± 12.9 (32)	61.8 ± 14.0 (133)	-	-	-
Ca	13.6 ± 1.1 (3)	12.1 ± 0.4 (9)	.160	8.8-10.0	มิลลิกรัม/เดซิลิตร
BUN	40.8 ± 4.6 (16)	27.2 ± 1.9 (54)	.008	10.0-20.0	มิลลิกรัม/เดซิลิตร
Cr	1.6 ± 0.1 (15)	2.3 ± 0.2 (49)	.016	0.6-1.2	มิลลิกรัม/เดซิลิตร
TP	9.1 ± 0.2 (20)	8.5 ± 0.1 (21)	.002	6.0-8.5	กรัม/เดซิลิตร
Alb	2.3 ± 0.5 (12)	2.6 ± 0.1 (68)	.041	3.0-5.5	กรัม/เดซิลิตร
Glob	5.1 ± 0.4 (22)	3.6 ± 0.1 (106)	.002	2.3-3.5	กรัม/เดซิลิตร
Wc	3.2 ± 0.4 (9)	3.2 ± 0.3 (12)	.776	4.5-10.7	$x10^3$เซล/ลบ.มม.
Hb	9.1 ± 0.3 (22)	9.5 ± 0.2 (73)	.053	11.6-16.5	กรัม/เดซิลิตร
Hct	27.9 ± 0.8 (16)	26.5 ± 0.9 (41)	.353	37.0-45.0	%
Rc	3.4 ± 0.6 (26)	3.5 ± 0.1 (70)	.147	4.2-5.4	$x10^6$เซล/ลบ.มม.
ESR	92.8 ± 11.2 (5)	75.7 ± 5.4 (43)	.295	0-20.0	มม./ชม.

[1]แสดงค่าเฉลี่ย ± ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (จำนวน) [2]Mann Whitney U-test

[3]Ca = Calcium, BUN = Blood urea Nitrogen, Cr = Creatinine, TP = Total protein, Alb = Albumin, Glob = Globulin, Wc = White blood cell, Hb = Hemoglobin, Hct = Hematocrit, Rc = Red blood cell, ESR = Erythrocyte sedimentation rate

ผลการตรวจอิมมูโนอีเล็คโตรโฟเรซิส (IEP) มีการตรวจในคนไข้ 53 รายจาก 55 ราย (ร้อยละ 96.3) พบว่าคนไข้พบโมโนโคลนอลโปรตีนเป็นอิมมูโนชนิดต่าง ๆ กัน เป็น IgG 18 ราย เป็น IgM 3 ราย เป็น IgA 12 ราย และ เป็น biclonal 16 ราย พบเป็น IgG-K 4 ราย IgA-λ 2 ราย และ IgM-λ 1 ราย บางรายไม่พบข้อมูลจาก IEP จึงไม่ได้สรุปโรค

ผลตัดชิ้นเนื้อของไขกระดูก (Bone Marrow) ต่อมน้ำเหลือง (Lymph nodes) ผิวหนัง (Skin) หนังตา (Conjuntiva) และต้นขา (Femur) แพทย์ได้สรุปโรคไว้ดังนี้ เป็น multiple

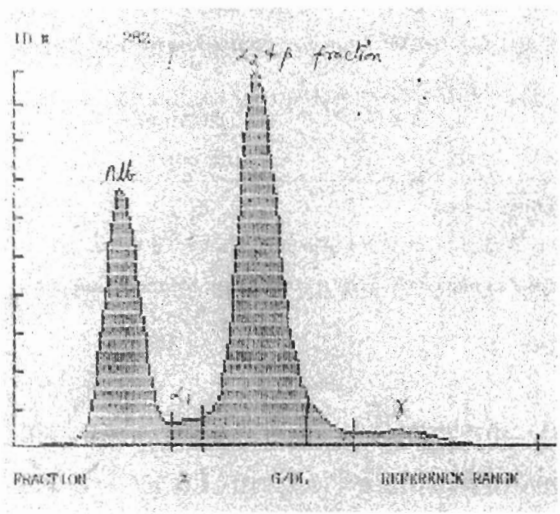
myeloma 29 ราย (3 รายมาจากคนไข้ไม่พบโมโนโคลนอล โปรตีน) Malignant lymphoma 11 ราย Plasmacytosis 9 ราย Plasma cell pseudolymphoma 1 ราย Plasma cell dyscrasias 2 ราย Amyloidosis 4 ราย Myeloid metaplasia 1 ราย และ Bone carcinoma 1 ราย

มัลติเปิล มายอีโลมา 29 รายนี้ พบโมโนโคลนอลเพียง 26 ราย อีก 3 รายไม่มีและ 2 รายพบโมโนโคลนอลที่แอลฟา-2 โกลบูลิน ต่างจากที่เคยพบที่แกมมา ได้ศึกษาดูว่าแอลฟา-2 จะบ่งชี้โรค multiple myeloma ได้หรือไม่ ดังตารางที่ 3 และรูปที่ 2-3

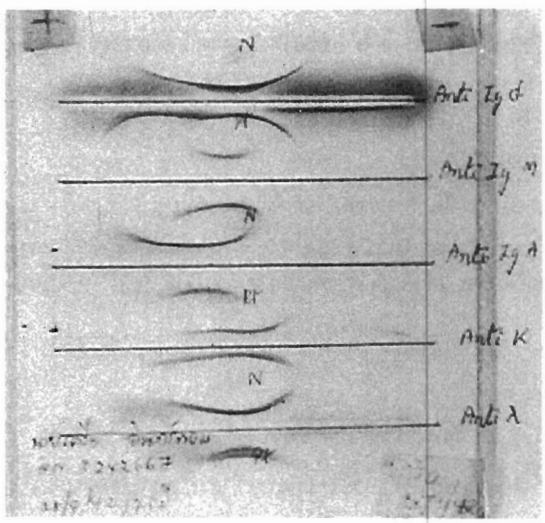
ตารางที่ 3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของคนไข้แอลฟา-2-โกลบูลิน

	รายที่ 1	**รายที่ 2**
Age	75	38
TP	8.9	8.8
Albumin	2.9	2.7
α_2 globulin*	4.7	5.0
Ca	13.3	8.1
Hb	12.4	5.6
Hct	20.1	18.1
BUN	86.0	19.0
IEP	IgG, K	Not done
Bone Marrow Biopsy	Confirm M.M.	Not done
Bence Jones Protein	Positive	Not done

*ค่าอ้างอิง = 0.7-1.2 g/dl



รูปที่ 2 แสดงผลโปรตีนอีเล็คโทรโฟเรซิสของซีรัมคนไข้รายที่ 1



รูปที่ 3 แสดงผลอิมมูโนอีเล็คโทรโฟเรซิสของซีรัมคนไข้รายที่ 1 พบว่าเป็นอิมมูโนโกลบูลิน จี-แคปปา (IgG-K)

วิจารณ์

การศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยที่มีรูปแบบอีเล็คโทรโฟเรซิสผิดปกติ 277 ราย พบโมโนโคลนอลโปรตีน 55 ราย พบในเพศชายร้อยละ 25 ซึ่งมากกว่าในเพศหญิงที่พบเพียงร้อยละ 17.3 และพบในคนอายุน้อยสุด 30 ปี มากสุด 96 ปี ซึ่งสอดคล้องกับรายงานที่ทำมาก่อนหน้านี้ว่าโรคนี้จะพบในผู้ชายเป็นส่วนมาก (Cohen, 1998) และพบในคนสูงอายุ (George and Sadovsky, 1999; Bergsagel, 1995; Ishida and Dorfman, 1995) มีรายงานว่าพบในคนมีอายุต่ำกว่า 30 ปี เพียงร้อยละ 2 – 3 (Lolin *et al.*, 1995) ในกลุ่มที่ศึกษานี้พบคนไข้ในอายุเฉลี่ยไม่สูงนักมีโรคในอายุที่กำลังทำงาน และพบโมโนโคลนอลที่อายุ 30 ปี เพียง 1 ราย ผู้ที่พบโมโนโคลนอลโปรตีนมีโอกาสเป็นโรคมัลติเปิลมายอีโลมาได้ร้อยละ 11–19 (Kyle,1994a; Kyle,1994b) ในผู้ที่เริ่มพบโมโนโคลนอลตั้งแต่อายุน้อยอาจมีความเสี่ยงที่จะเป็นมัลติเปิลมายอีโลมาในเวลาต่อไป ถ้าสามารถจะรู้และระวังป้องกันตนเองจะลดอัตราการเสี่ยงนี้ได้ ดังนั้นจึงศึกษาถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่อาจจะใช้บ่งชี้ผู้ที่มีอาการของโรคในระยะเริ่มต้นได้

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเคมีและโลหิตวิทยา รายที่พบโมโนโคลนอลมีค่าแคลเซี่ยม ฮีมาโทคริต เม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง และอัตราเลือดนอนก้น ไม่แตกต่างเป็นนัยสำคัญกับคนไข้ที่ไม่พบโมโนโคลนอล ค่ายูเรียไนโตรเจนในกลุ่มพบโมโนโคลนอลค่อนข้างสูง เพศชายมีค่า 66.1 ± 14.0 มก./ดล. เพศหญิงมีค่า 40.8 ± 4.6 มก./ดล. แสดงว่ามีอาการทางไตในคนไข้กลุ่มนี้เมื่อโรคอยู่ในระยะร้ายแรง และค่า แอลบูมินในชาย 2.4 ± 0.1 กรัม/ดล. ในเพศหญิง 2.3 ± 0.5 กรัม/ดล. ซึ่งมีค่าต่ำกว่าปกติ อาจเพราะมีการสูญเสียไปเนื่องจากอาการทางไต ทั้งยูเรียไนโตรเจนและแอลบูมินมีความแตกต่างเป็นนัยสำคัญระหว่างกลุ่มพบกับกลุ่มไม่พบโมโนโคลนอล กลุ่มพบโมโนโคลนอลมีค่าครีอาตินีน โปรตีนรวม โกลบูลิน สูง และฮีโมโกลบินต่ำ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มไม่พบโมโนโคลนอล จะแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในเพศหญิง ในเพศชายค่าของครีอาตินีน โปรตีนรวม โกลบูลิน สูงกว่าปกติ และฮีโมโกลบินต่ำกว่าปกติเช่นกัน แต่ไม่แตกต่างเป็นนัยสำคัญกับกลุ่มไม่พบโมโนโคลนอล อย่างไรก็ตาม จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพอจะใช้เป็นข้อควรระวังในคนไข้ที่มีอาการชีด มีอาการทางไต โดยมีผลยูเรียไนโตรเจน ครีอะตินินสูง ค่าโปรตีนและโกลบูลินสูง ก็ควรจะได้ตรวจแยกส่วนโปรตีนด้วยกระแสไฟฟ้าเพื่อดูว่าพบโมโนโคลนอลโปรตีนหรือไม่ในทุกราย

จากการสรุปโรคของแพทย์ คนไข้พบโมโนโคลนอลจะเป็นโรคของเซลล์พลาสมา (Plasma cell) ตั้งแต่เป็นน้อย ๆ จนถึงขั้นร้ายแรงเช่น มะเร็งของกระดูก มะเร็งเม็ดน้ำเหลือง และพบเป็นมัลติเปิล มายอีโลมา ซึ่งเป็นมะเร็งของเซลล์พลาสมาอย่างหนึ่ง เป็นโรคร้ายแรงถึงแก่ชีวิต จะเสียชีวิตในเวลาอันสั้นภายใน 6 เดือนถึง 3 ปี หลังจากเกิดอาการ จากตารางที่ 3 และรูปที่ 2 และ 3 คนไข้มีแอลฟา-2 โกลบูลินสองราย ในรายที่ 1 มีการตรวจชิ้นเนื้อไขกระดูก และอิมมูโนอีเล็คโตรโฟเรซิส ทำให้สรุปโรคได้ว่าเป็นมัลติเปิล มายอีโลมา ชนิด IgG-K ในรายที่ 2 แพทย์สรุปโรคว่ามีการติดเชื้อรุนแรงและเสียชีวิตด้วยอาการหัวใจล้มเหลว การที่พบโมโนโคลนอลโปรตีนและค่า

โปรตีนสูง อาจเนื่องจากการติดเชื้อรุนแรง ดังนั้นแอลฟา-2 โมโนโคลนอลจึงไม่สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้โรคได้

เนื่องจากข้อมูลที่ได้มาเป็นการศึกษาจากประวัติคนไข้ จำนวนประชากรของแต่ละกลุ่มน้อย ทำให้ไม่อาจสรุปถึงผลทางเคมีและโลหิตวิทยา ที่จะใช้เป็นดัชนีบ่งชี้โรคคนไข้กลุ่มโมโนโคลนอลได้ จึงควรจะศึกษาในจำนวนประชากรมากกว่านี้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คุณสุรพล แสงโสภิต และคุณมาโนต เพชรพลอย แห่งหน่วยภาพการแพทย์ ภาควิชาพยาธิวิทยา สำหรับภาพและแผนภูมิที่แสดง และผลการวิจัยครั้งนี้จะไม่สมบูรณ์ ถ้าขาดผลอิมมูโนอีเล็คโตรโฟเรซิส ที่คุณบุบผา ราชคมภ์ แห่งหน่วยโลหิตวิทยา ศูนย์วิจัยคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ได้ช่วยรวบรวมให้ จึงขอขอบคุณมาอย่างสูง

เอกสารอ้างอิง

Bergsagel D. 1995. The incidence and epidemiology of plasma cell neoplasma. Stem cells 13(suppl 2) : 1- 9.

Cohen HJ. 1998. Monoclonal gammopathies and ageing. Hosp Pract 23 : 75-99.

George ED. and Sadovsky R. 1999. Multiple Myeloma : Recognition and Management American Fam Physician 59 (7) :1885-1892.

Hernandez JA., Land KJ. and Mckenna RW. 1995. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. Cancer 75(suppl) : 381 - 394.

Ishida T. and Dorfman HD. 1995. Plasma-cell myeloma in unusually young patients. Skeletal Radiol 24 : 47-51.

Kyle RA. 1994a. Multiple myeloma : how did it begin? Mayo Clin Proc 69 : 680-3.

Kyle RA. 1994b. The monoclonal gammopathies. Clin Chem 40 (11B) : 2154-2161.

Lewis DR., Pottern LM. and Brown LM. 1994. Mutiple myeloma among blacks and whites in the United States : the role of chronic antigenic stimulation. Cancer Causes Control 5:529-539.

Lolin Y., Chow J. and Wickham N. 1995. Monoclonal gammopathy of unknown significance and malignant paraproteinemia in Hong Kong. Hematopathology 106 : 449 - 456.