

非血液科醫師如何避免延遲多發性骨髓瘤的診斷

文、圖/蕭樑材

台北榮民總醫院內科部血液腫瘤科

前言

多發性骨髓瘤 (multiple myeloma) 雖是一種血液惡性腫瘤，但病人出現臨床症狀時，大多數因骨頭疼痛、甚而高血鈣引起之腎衰竭等症狀而去一般內科、骨科、神經外科、復健科或腎臟科，輾轉一段時間後才轉介到血液腫瘤科；而僅一小部份是因貧血而直接就診血液腫瘤科。事實上，以最近Lyratzopoulos等人進行的2010年英國國家癌症病人經驗調查，而發表於Lancet Oncology的結果發現：多發性骨髓瘤是常見癌症在專科醫院確診前，病人從症狀出現而到家庭醫師(general practitioner, GP)就診次數最多的癌症⁽¹⁾。其研究主要針對41,299名英國癌症病人進行的資料分析發現，在疑似癌症而轉診至專科醫院前，病人到社區家庭醫師複診至少3次的比例，在不同癌症間有極大的差別，例如在乳癌的病人中僅佔7.4%，黑色素瘤是10.1%，但在胰臟癌高達41.3%，多發性骨髓瘤則是高達50.6%。當以直腸癌病人在社區家庭醫師複診至少3次的情形作為參考，多發性骨髓瘤病人是直腸癌病人的3.42倍，其次胰臟癌是2.35倍，胃癌是1.96倍及肺癌是1.68倍；相反的，其他的癌症病人則通常較快被轉診，例如乳癌病人是直腸癌病人的0.19倍、惡性黑色素瘤是0.34倍、睪丸癌是0.47倍、子宮內膜癌是0.59倍⁽¹⁾。國內現行醫療體系雖與英國不盡相同，多發性骨髓瘤病人在症狀初期時，多已就近至各醫院甚至醫學中心求診。然依筆者臨床經驗發現：這類病人經轉介至血液腫瘤專科時，多已在不同醫院診所的非血液腫瘤科的各科就診多次，診斷出多發性骨髓瘤時多已有嚴重併發症。雖然目前多發性骨髓瘤的治療已有顯著進展，診斷時的延遲常已造成不可恢復的病變，如壓迫性骨折及腎衰竭，對後續的治療及預後有極大的影響，故為文說明骨髓瘤延遲診斷的嚴重性，呼籲各相關科別醫師如何早期發現這類癌症病人，避免併發症的發生。

病例1

42歲王先生自民國100年10月即開始有背部不適，在民國100年12月因跌倒引起的下背痛至北部某醫學中心就診，發現胸椎第七節至腰椎第三節有壓迫性骨折，經骨科會診因無緊急手術必要，除建議使用

走路輔助器外，並服用止痛藥及肌肉鬆弛劑，且因有明顯的骨質疏鬆被轉介至一般內科及新陳代謝進行一系列檢查，但無明顯異常。然而骨骼疼痛症狀卻越來越嚴重，甚至需坐輪椅，且有體重減輕情形，後於民國101年3月求診台北另一醫學中心骨科，在X光攝影證實脊椎有壓迫性骨折情形下，安排進一步磁振影像檢查；結果發現脊椎有疑似骨轉移或侵犯病灶，所以病人於民國101年4月被進一步轉診至同一醫院的血液腫瘤科門診，在門診因高度懷疑多發性骨髓瘤下，檢驗發現血中IgG: 235 (參考值751-1560) mg/dL、IgA: 8850 (82-453) mg/dL、IgM: 4.17 (46-304) mg/dL，血紅素7.2 (14-18) g/dL、MCV: 85.1(80-100) fl、白蛋白(albumin): 3.0 (3.7-5.3) g/dL、血鈣(Ca): 10.4 (8.4-10.6) mg/dL、血清肌酸酐(serum creatinine): 1.68 (0.7-1.5) mg/dL，進一步確診為IgA-lambda多發性骨髓瘤，Durie-Salmon分期第ⅢA期，國際分期系統(international staging system)第Ⅱ期，經初步治療後，目前病人已能行走(截至民國101年5月)。

病例2

86歲秦老先生平日有高血壓，因肺炎由急診室就診住院至感染科病房，住院期間因血紅素偏低5.7(14-18) g/dL、MCV: 80.4(80-100) fl，白血球4100(4000-11000) / μ L、血小板175 \times 103(140-400 \times 103) / μ L，會診血液腫瘤科。會診後回顧病史，病人分別於民國87年(第二腰椎骨折)、89年(脊椎狹窄)、90年(第九胸椎至第三腰椎再次手術)、95年(因跌倒右側髖關節骨折)接受四次手術，近五年早已有貧血情形，但未進一步詳查。病人雖未強烈主訴背部不適，但平日多僅能坐在椅子上，極少行走。住院至感染科病房後，可能因考量健保別退，並無血中total protein、albumin檢驗數據。之後檢驗分別為：全蛋白「total protein」: 7.0(6.4-8.4) g/dL，白蛋白: 3.2 (3.7-5.3) g/dL，在無法排除多發性骨髓瘤可能性，建議應同時檢驗血中免疫球蛋白，結果發現異常：IgG: 239 (751-1560) mg/dL、IgM: 5.62 (46-304) mg/dL、IgA: 2560 (82-453) mg/dL，經進一步確診為IgA-lambda多發性骨髓瘤，Durie-Salmon stage分期第ⅢA期，國際分期系統第Ⅱ期。經治療後，目前已出院，且骨骼不適有改善，並能久坐看報。

什麼是多發性骨髓瘤？

多發性骨髓瘤是一種血液癌症，主要是因體內負責製造免疫球蛋白（或稱抗體）的一種白血球—稱為漿細胞（plasma cell）—在骨髓（骨骼內的造血組織，所有的血球皆在此製造）中產生變異，而這種異常細胞的增殖造成一種異常抗體—稱為M蛋白質（M protein）或病變蛋白（paraprotein）的製造增加，正常紅血球和白血球的製造會因此減少。由於骨髓瘤在發現時，通常骨髓病灶皆不只一處，因此骨髓瘤便常以多發性骨髓瘤稱之。

全世界每年約有86,000人產生多發性骨髓瘤，約佔所有癌症的0.8%，但每年有63,000人死於此病，約佔所有因癌症死亡的0.9%⁽²⁾。人種發生率由高而低分別是黑種人（每十萬人口有8.5人）、白種人（每十萬人口有0.9-3.3人）、黃種人（每十萬人口有0.5人）^(3,4)。依衛生署的統計資料⁽⁴⁾，多發性骨髓瘤的年發生率為由1979-1983年間之每十萬分之0.3上升至1992-1996年間之每十萬分之0.6；佔所有血液惡性腫瘤之14%，及所有癌症之3.93%，多發性骨髓瘤目前是僅次於非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）、急性骨髓性白血病，盛行率第三高的血癌，它佔所有血癌的15%，且有逐年上升趨勢⁽⁴⁾。

多發性骨髓瘤診斷時的平均年齡約為70歲，但仍有超過2%骨髓瘤病人診斷時低於45歲。以美國2011年新診斷多發性骨髓瘤的病人為例，男性及女性分別為11,400人及9,120人，男性及女性病人診斷時平均（mean）年齡分別為62及61歲，但中位（median）年齡為69歲；但實際上大於70歲的病人在男性及女性病人比率分別為75%及79%^(2,5)。在國內罹病男女比約為2:1，其中位發病年齡已由10年前的66歲，到目前的約70歲，診斷時高於80歲的病人比率持續上升⁽⁶⁾。

多發性骨髓瘤的確實原因不明，但可能與曝露於某些在除草劑和殺蟲劑中的化學物質有所關聯。免疫系統衰弱、曝露於放射線和病毒，也被認為是重要的觸發因子⁽⁷⁾。

診斷主要依據「過量的單株漿細胞及單株蛋白質」^(8,9)。而分期依據為早期的Durie-Salmon分期法及近期常用的國際分期系統(表1)^(6,10,11)。其中依不正常漿細胞分泌的M蛋白質或病變蛋白而有不同的免疫分

表1 多發性骨髓瘤Durie & Salmon及國際分期系統

期別	Durie & Salmon	國際分期系統
I	下列條件均滿足者： 1. Hb > 10g/dL 2. 血清鈣：正常 (≤ 12 mg/dL) 3. 骨骼X光片：正常或只有單一漿細胞瘤病灶 4. 低M component IgG < 5g/dL IgA < 3g/dL 24小時尿中Bence Jones蛋白 < 4g	血清白蛋白 ≥ 3.5 g/dL 且血清 β 2 微球蛋白 (β 2 microglobulin) < 3.5mg/L
II	不屬於第一期且不屬於第三期	不屬於第一期且不屬於第三期
III	滿足下列條件之一或以上者 1. Hb < 8.5g/dL 2. 血清鈣 > 12.0mg/dL 3. 進行性蝕骨性病灶 4. 高M component IgG > 7g/dL IgA > 5g/dL 24小時尿中Bence Jones蛋白 > 12g	血清 β 2 微球蛋白 ≥ 5.5mg/L
	亞分類 A ... 腎功能正常 (血清肌酸酐 < 2.0mg/dL) B ... 腎功能異常 (血清肌酸酐 ≥ 2.0mg/dL)	

型（immunophenotype）。與西方國家相似，在國內IgG、IgA及僅分泌輕鏈（light-chain disease）型各佔56%、24%及14%；而這些分型中之輕鏈κ及λ約各佔其中一半⁽⁶⁾。

在傳統化療下，罹患多發性骨髓瘤的人大概不到30%能夠存活超過5年，是所有癌症長期（20年）存活率最低的一種⁽¹²⁾。美國近年5年存活率已由1975年的25%延長到2003年的34%⁽⁶⁾。以台北榮民總醫院1996至2007年共389病人分析發現：所有病人之中位存活期為20.5個月，其中Durie-Salmon第一、二、三期分別為98.5、33.8、14.9個月，國際分期系統第一、二、三期分別為57.2、27.2、13.4個月。值得注意的是，隨著治療的進步，以2002至2007年新診斷案例而言，國際分期系統第一、二、三期病人中位存活期已有顯著提升⁽⁶⁾；以新近診斷案例而言，隨國內造血幹細胞移植及新穎的抗骨髓瘤藥物（如thalidomide、bortezomib）的使用，病人的存活已大大延長，尤其是年輕病人，切不

宜以上述數字作為參考。

多發性骨髓瘤延遲診斷 (delay of diagnosis) 的現況及後果

根據Kariyawasan等人回溯性分析92名多發性骨髓瘤病人「從發病症狀到診斷」的時間，超過6個月的病人高達40%⁽¹³⁾。而Friese等人利用美國癌症監測流行病學及最終結果(Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER)資料發現，多發性骨髓瘤診斷前的症狀存在平均已長達99天⁽¹⁴⁾。

多發性骨髓瘤延遲診斷的後果，直接影響的是多發性骨髓瘤診斷時發生併發症的情形增加，如貧血、骨骼病變及腎衰竭。例如，在延遲診斷逾6個月的多發性骨髓瘤病人，每人平均有2種以上的併發症，但在延遲診斷小於3個月的病人，則有40%是沒有任何併發症⁽¹³⁾。因此，在延遲診斷逾6個月的多發性骨髓瘤病人中，Durie-Salmon分期第一期僅16.5%，但第三期高達28.5%；相反的，在延遲診斷少於3個月的病人中，Durie-Salmon分期第一期多達45.5%，第三期僅佔7%。在以多發性骨髓瘤診斷時已併發腎衰竭的病人來看，高達33.2%有延遲診斷逾6個月以上的情形，但僅有18%是延遲診斷小於3個月的。而延遲診斷是否會直接影響多發性骨髓瘤病人的存活呢？目前僅有Kariyawasan的研究提出，不論從症狀出現時或由診斷算起，延遲診斷對病人的無病存活(disease-free survival)有顯著影響，但對整體存活並無影響。因此，在該研究的最後追蹤時，延遲診斷小於3個月的病人中復發率僅14.2%，死亡率7.1%；但在延遲診斷逾6個月的病人，其復發率達31.7%、死亡率則是14.6%⁽¹³⁾。

在國內，多發性骨髓瘤病人診斷時約3/4病人為Durie-Salmon第三期，逾半是國際分期系統第三期（西方國家約20-30%），且有1/3已有腎功能不佳（定義為血清肌酸酐 ≥ 2 mg/dL）之情形（西方國家約15-20%）^(6,15,16)，這些均高於西方國家。除了人口老化因素外，依臨床經驗個人以為與部份多發性骨髓瘤病人診斷的延遲有關。

多發性骨髓瘤延遲診斷的原因

延遲診斷的原因可分為3部份，包括：

表2 多發性骨髓瘤常見的症狀

症狀	原因及特徵
骨痛	中或下背部、胸廓和臀部是最常影響的地方
骨折	最常骨折的骨骼是脊椎和肋骨，可能只因為輕微的壓力或傷害造成骨折
疲倦	由疾病本身以及疾病的併發症引起
貧血	可能因疾病本身的結果造成
感染	此病會影響免疫系統
腎臟問題	骨髓瘤細胞產生的異常蛋白質，脫水和血中高濃度的鈣，都會傷害腎臟
高血鈣	血中鈣濃度過高，是由受侵襲的骨骼中釋出。高血鈣的症狀包括口渴、噁心、嘔吐、神智混亂和便秘

1. 症狀的非特異性：多發性骨髓瘤病人在疾病早期僅表現些許、且通常是非特異性的症狀，或者完全沒有症狀，這使得早期診斷益發困難，有些病人會發生令人混淆的症狀，一開始好像是其他的疾病；有時是因為別的臨床原因進行驗血才發現異常。最常表現出的症狀如表2。

而病人在發病初期就診時，最常見的主症狀是骨痛，可在67%-69%的病人發現^(13,14)，其次是貧血(54%)⁽¹³⁾引起的相關症狀。而這些症狀常是非特異性的，如不加以進一步鑑別，或提早進行驗血，大多無法發現多發性骨髓瘤，而這些就是引起診斷延遲的最重要因素⁽¹⁴⁾。

2. 老人共病(comorbidities)：多發性骨髓瘤好發於老年人，而老年人常有各種慢性病⁽¹⁶⁾，這些慢性病引起的併發症（如貧血、腎臟問題、骨痛）與多發性骨髓瘤發病症狀常不易區分，而極易忽略，這也是造成骨髓病診斷延遲的原因。Flanagan等人分析120名多發性骨髓瘤病人，高達59名(49%)有各種慢性病，如心血管、呼吸道等共病⁽¹⁷⁾。而Friese人更發現：在多發性骨髓瘤發病時有貧血及背痛症狀的病人中，當病人有至少一個的共病時，發生診斷延遲的機率是沒有任何共病病人的1.6倍(95%信賴間隔「confidence interval, C.I.」為1.3-2.0)。而此現象也反應在另一個觀察：以多發性骨髓瘤診斷時的併發症發生情形而言，當多發性骨髓瘤病人是因其它原因住院，但之後在住院期間而診斷出的人，是那些直接在門診發現診斷的病人之2.5倍(95% C.I.為2.2-2.9)⁽¹⁴⁾。

表3 多發性骨髓瘤診治上常見的錯誤觀念

錯 誤	正 確
1 X-ray攝影應顯示骨骼侵蝕病灶	很多多發性骨髓瘤病人是以骨質疏鬆 (osteoporosis) 或脊椎無外傷性的壓迫性骨折 (compression fracture)。
2 優先進行頭骨 (skull) X-ray攝影以有否 "punch out" 現象排除	很多多發性骨髓瘤病人是有骨質疏鬆現象, 而 "punch out" 現象也非僅在多發性骨髓瘤病人發現。
3 骨骼掃描即可排除或診斷包括多發性骨髓瘤的各種癌症之骨轉移	骨骼掃描的偵測是針對的造骨細胞 (osteoblast) 活性, 而大多數實質性腫瘤的骨轉移時, 造骨細胞及蝕骨細胞 (osteoclast) 兩種細胞皆有活化, 故可偵測到異常; 但多發性骨髓瘤的骨侵蝕處主要以蝕骨細胞不正常的活化, 故無法偵測到異常。
4 無A/G反轉(albumin/globulin reverse)時可排除多發性骨髓瘤	20%的多發性骨髓瘤僅分泌輕鏈, 不分泌完整的血清球蛋白, 故無A/G反轉並無法排除多發性骨髓瘤的可能, 而僅分泌輕鏈的多發性骨髓瘤有極高比率有骨骼及腎病變。
5 老人輕度貧血多因老化或共病引起, 不足為奇	老人輕度貧血除影響生活品質, 除慢性病引起外, 常同時有其它原因造成, 如血液流失 (blood loss)、造血不良 (myelodysplasia)、營養缺乏 (nutritional deficiency) 甚或多發性骨髓瘤, 應轉介血液腫瘤科醫師進一步鑑別。

3. 醫師不熟悉：以Kariyaecan針對延遲診斷逾6個月的英國多發性骨髓瘤病人最初就診醫師分析, 發現超過50%的病人在症狀初期是就診一般家庭醫師(此處指英國的一般家庭醫師)⁽¹³⁾。雖然國內的醫療環境及健保制度下, 病人就醫行為雖不盡相同, 但依筆者發現國內多發性骨髓瘤病人就醫過程中, 許多病人除一般內科及家醫科, 多已就診骨科、復健科、神經外科、腎臟科, 甚至嘗試傳統醫療(針灸及推拿等), 以改善骨骼疼痛和倦怠等症狀。而血液學在傳統的醫學教育及醫師養成制度下, 大多予人艱澀難懂的印象, 僅內科專科醫師有較高機會接受這類病人的教育訓練。幾個常見的錯誤觀念如表3。

非血液科醫師避免多發性骨髓瘤延遲診斷的竅門

如同前述, 非血液科腫瘤科醫師對大多數血液病, 如多發性骨髓瘤, 極為陌生。要將多發性骨髓瘤的診斷列為其所屬專科平日病人處置上的鑑別診斷極為不容易, 更遑論早期發現這類病人。因此就多發性骨髓瘤的常見症狀與一般病人之不同特別強調如下:

1. 骨痛：多發性骨髓瘤的疼痛主要在移動(movement)時加劇, 並不干擾睡眠, 這是與一般骨頭痛有很大的差別, 而其骨骼病變常在不常見位置如胸骨、胸椎, 且無創傷史, 此外骨質疏鬆的病變也是常在錯誤的「年齡層及性別」, 例如發生在年輕人或男性(如病例1), 或在極短時間內進展極快且症狀嚴重的女性身上, 並不一定有明顯的X-光變化。

2. 貧血：多發性骨髓瘤病人常有貧血, 而其貧血多為正常大小的紅血球(normocytic), 如病例1及2, 在臨床上如無明顯原因的貧血甚或併發骨骼疼痛症狀, 則需考量是否為多發性骨髓瘤。

3. 反覆感染：多發性骨髓瘤病人常有反覆感染, 雖然初期大多易控制, 但若臨床上發現有上述情形也需考慮在內, 如病例2。

4. 腎功能不全或衰竭：無明確原因的腎衰竭, 也需考慮多發性骨髓瘤的可能性。

而當非血液科醫師因上述情形懷疑或無法排除多發性骨髓瘤可能性時, 建議的初步檢查是生化檢驗中的「免疫球蛋白定量檢查」, 最好至少包括3種血清免疫球蛋白 (serum IgG、IgA、IgM)。這是目前國內各診所、醫院及各科均可檢測的檢驗項目, 費用不高約數百元。因此, 當「病人因骨痛, 在骨科、神經外科或復健科評估需進行X光以外高價影像檢查(如脊椎電腦斷層或磁共振影像)」時, 或有前述特殊情形的骨痛, 建議應同時抽血檢測血清免疫球蛋白定量檢查, 以排除多發性骨髓瘤的可能性; 一般內科或腎臟科醫師則在面對正常大小紅血球的貧血、不明原因高血鈣或腎衰竭時, 也應將多發性骨髓瘤直接納入鑑別診斷之一, 抽血時應同時檢測血清免疫球蛋白定量檢查。

如前述80%的多發性骨髓瘤以分泌IgG、IgA、IgM為主, 20%為僅分泌輕鏈。在前者, 當測血中免疫球蛋白定量檢查時, 會有「一高兩低」現象, 即某一免疫球蛋白數值高於其正常值上限, 另二者低於正常值下限, 例如IgG型: IgG高但IgA和IgM低; IgA型:

IgA高但IgG和IgM低。相對的，在20%的多發性骨髓瘤病人，其漿細胞僅分泌免疫球蛋白的輕鏈，即所謂輕鏈疾病（light-chain disease），此時IgG、IgA、IgM三者數值均低於其下限值，即「三低」現象。簡而言之，若發現血中免疫球蛋白有「一高兩低」或「三低」情形時，即可轉介血液腫瘤科進一步檢查，其診斷多發性骨髓瘤或其它不正常的M蛋白質或病變蛋白之敏感及準確性極高。至於多發性骨髓瘤的確定診斷則由血液腫瘤科醫師進一步接手，其中最重要的檢驗包括（1）血清蛋白電泳及其單株蛋白的定性分類（免疫固定法）、或尿中蛋白電泳及其單株蛋白（M protein）的定性分類（免疫固定法）。（2）骨髓穿刺及切片檢查。新近已在國內各醫院普遍應用的血清游離輕鏈檢驗，主要是用來檢測骨髓瘤病人血中比例不正常的輕鏈比值（kappa/lambda ratio），在這類病人的診斷、追蹤及預後有極佳的角色。

根據英國骨髓瘤(UK myeloma)機構曾於2010年推出TAKE 2 運動(campaign)以期減少多發性骨髓瘤延遲診斷的遺憾⁽¹⁸⁾，活動中推出一簡易的多發性骨髓瘤診斷流程(myeloma diagnosis pathway)，供疑似病人在就診社區診所時轉交一般基層醫師（此指GP）參考，獲得極佳的評價。個人以為雖國內醫療體系與英國不同，但其內容極具參考價值，經允許後予適當修改，以提供非血液科醫師參考，如圖1。

結語

多發性骨髓瘤是好發於老年的血液惡性疾病。因醫學發展，在過去10年來在治療方面有長足的進步，包括高劑量化學治療及造血幹細胞移植，及新穎的抗骨髓瘤藥物（如thalidomide, lenalidomide, bortezomib），都能有效提高存活率；此外，使用雙磷酸鹽類（biphosphonates）藥物也可降低骨骼相關意外（skeletal related events）。然而在另一方面，因骨髓瘤發病症狀的非特異性、老人共病及醫師不熟悉等因素，在台灣仍有極高比率的延遲診斷情形，以致多發性骨髓瘤病人診斷時常已發生各種併發症，如骨折及腎衰竭等，進而影響病人的預後。而非血液腫瘤科醫師如骨科、神經外科、復健科或腎臟科、一般內科醫師，常是這類病人第一次就診的科別，若能提早因病人症狀臆斷多發性骨髓瘤診斷的可能性，在施行初

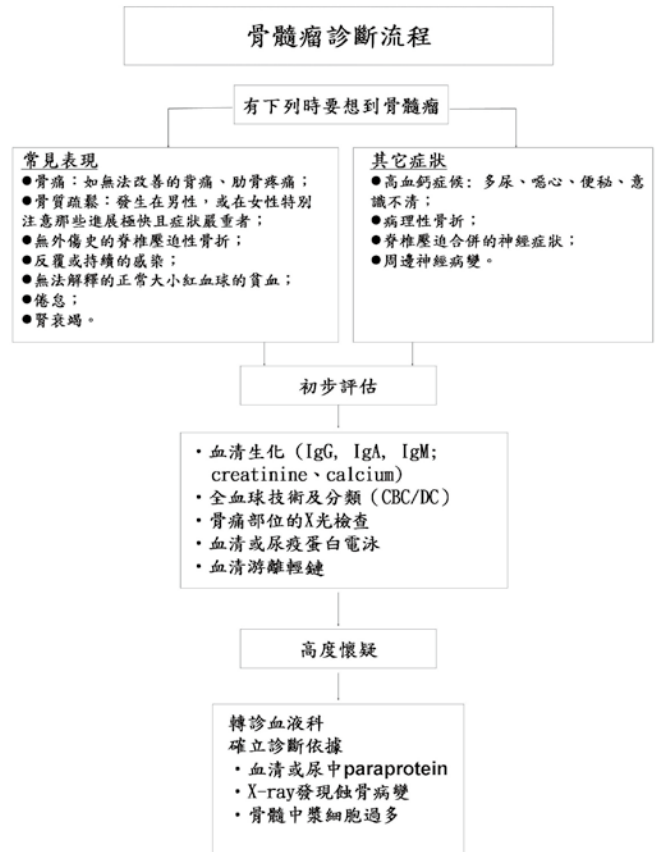


圖1 多發性骨髓瘤診斷流程。

步的檢驗，必能早期發現這類病人，避免併發症的出現及改善病人預後。其中，當病人有骨痛(例如無法改善的背痛、肋骨疼痛)、骨質疏鬆（尤其是男性，或當發生即快且症狀極劇的女性）、反覆或持續感染、無法解釋的正常大小紅血球的貧血、倦怠、腎衰竭時，在施行進一步檢查（如骨科、神經外科、復健科醫師常開立的脊椎電腦斷層或磁振影像檢查）時，應同時抽血檢測血清免疫球蛋白定量檢查，報告若發現血中免疫球蛋白有「一高兩低」或「三低」情形時，即可轉介血液腫瘤科進一步確診。

誌謝

感謝陳博明、曾成槐、邱宗傑及高志平等前輩醫師在多發性骨髓瘤領域之教導，郝欣榮小姐、王智慧醫師、楊勝翔醫師協助校閱，及李姿穎小姐協助打字。內容引用之個人相關研究報告，研究經費由台

灣癌症研究發展基金會及台北榮民總醫院院內計劃 (V98B2-010及V101C-158) 支持。

參考文獻

1. Lyratzopoulos G, Neal RD, Barbiere JM, et al.: Variation in number of general practitioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 National Cancer Patient Experience Survey in England. *Lancet Oncol* 2012;13:353-365.
2. Siegel R, Desantis C, Virgo K, et al.: Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220-241.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.: Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer* 2004;101:2667-2674.
4. Huang SY, Yao M, Tang JL, et al.: Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. *Cancer* 2007;110:896-905.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma Version 1.2012. National Comprehensive Cancer Network. 2012.
6. Yang SH, Teng HW, Hong YC, et al.: International Staging System predicts prognosis of Chinese patients with multiple myeloma across different calendar periods with application of novel agents. *Ann Hematol* 2012;91:93-102.
7. Becker N: Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* 2011;183:25-35.
8. International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-757.
9. Kyle RA, Rajkumar SV: Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3-9.
10. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al.: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-3420.
11. Durie BG, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-854.
12. Brenner H: Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002;360:1131-1135.
13. Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, et al.: Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 2007;100:635-640.
14. Friese CR, Abel GA, Magazu LS, et al.: Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:392-400.
15. Hsiao LT, Yang CF, Yang SH, et al.: Chronic kidney disease stage 5 as the prognostic complement of International Staging System for multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2012;88:159-166.
16. Chou YS, Yang CF, Chen HS, et al.: Pre-existing diabetes mellitus in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2012 Jul 3. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01828.x. [Epub ahead of print].
17. Flanagan NG, Ridway JC, Jain A, et al.: Problems of myeloma in a community. *Postgrad Med J* 1988;64:747-751.
18. Myeloma UK: The TAKE 2 Campaign. <http://www.myeloma.org.uk/get-involved/awareness-and-campaigns/the-take-2-campaign/campaign-summary/>. accessed 2012/07/25.