

บทความพิเศษ

Serum Free Light Chain

พรรณดี วัฒนบุญยงเจริญ, รัญญพงษ์ ณ นคร และ พลภัทร โรจน์นครินทร์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วย Multiple myeloma มีความก้าวหน้าไปเป็นอย่างมาก การวินิจฉัยโรคตั้งแต่เนิ่นๆ จึงมีความสำคัญ และเนื่องจาก Myeloma cell มีลักษณะเฉพาะที่ต่างจากมะเร็งอื่นๆ คือ มีการสร้าง monoclonal immunoglobulin ออกมาในกระแสเลือด ทำให้การวัดโปรตีนเหล่านี้ สามารถใช้วินิจฉัย และ ใช้ติดตามผลการรักษาได้

การตรวจวินิจฉัยโรค Multiple myeloma นั้นประกอบด้วยเกณฑ์การวินิจฉัย¹ ดังนี้คือ

Symptomatic myeloma

1. การตรวจพบ Monoclonal protein ในเลือดหรือปัสสาวะ
2. การตรวจพบ Monoclonal plasma cell ในไขกระดูก
3. ลักษณะอาการทางคลินิก ได้แก่ ภาวะ Calcium สูง (Hypercalcemia) ภาวะไตวาย (Renal insufficiency) ภาวะซีด (Anemia) Bone Lesion (ย่อว่า CRAB syndrome) หรือ ภาวะ Amyloidosis

Asymptomatic myeloma (Smoldering myeloma)

1. การตรวจพบ Monoclonal protein ในเลือดหรือปัสสาวะ ปริมาณมากกว่าหรือเท่ากับ 3 g/dL
2. การตรวจพบ Monoclonal plasma cell ในไขกระดูกมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10
3. ไม่พบลักษณะอาการทางคลินิก

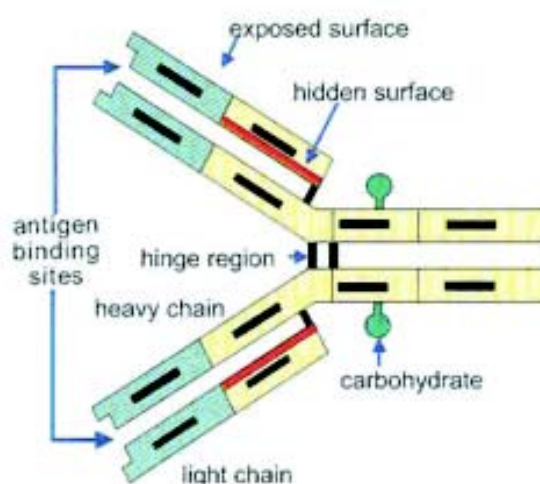
การตรวจ Monoclonal protein มีหลายวิธี ได้แก่ การตรวจ Bence Jones protein ในปัสสาวะ การตรวจ protein electrophoresis ในเลือดหรือปัสสาวะ การตรวจ Serum immunoelectrophoresis และการตรวจ Immunofixation electrophoresis ในเลือดหรือปัสสาวะ การตรวจเหล่านี้ใช้วิธี Semi-automated ซึ่งค่อนข้างยุ่งยาก ต้องอาศัยความชำนาญในการตรวจมากและเป็นวิธีที่มีความไวค่อนข้างต่ำ ซึ่งความไวมีความจำเป็นในการตรวจหาโรคเล็กน้อยที่เหลืออยู่หลังจบการรักษา (Minimal residual dis-

ease) นอกจากนั้นยังไม่สามารถวัดเป็นปริมาณได้ ซึ่งการวินิจฉัยโรคต้องอาศัยปริมาณโปรตีนและการติดตามผลการรักษาต้องวัดปริมาณเปรียบเทียบกับปริมาณโปรตีนก่อนการรักษา ดังนั้นถ้าต้องการวัดปริมาณต้องส่งตรวจระดับ Immunoglobulin (Immunoglobulin level) ซึ่งการตรวจระดับ Immunoglobulin นี้ไม่สามารถบอกได้ว่า Immunoglobulin ที่ตรวจได้เป็น Monoclonal protein หรือไม่

ต่อมาจึงมีการพัฒนาการตรวจ Total serum k/λ assays เพื่อให้สามารถตรวจได้โดยใช้เครื่องอัตโนมัติและวัดเป็นแบบปริมาณได้ แต่วิธีนี้มีข้อด้อยตรงที่ความจำเพาะต่ำ ในการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วย Light chain multiple myeloma ต่อมาจึงได้พัฒนาวิธีการตรวจใหม่โดยการตรวจหาค่าเฉพาะ Serum free light chain ที่ไม่จับอยู่ใน Immunoglobulin ซึ่งเป็นวิธีที่มีทั้งความไวและความจำเพาะ สามารถวัดค่าเป็นปริมาณได้ ใช้เครื่องมืออัตโนมัติในการตรวจและได้ผลการตรวจรวดเร็ว

Immunoglobulin light chain²⁴

แอนติบอดีและโมเลกุลประกอบด้วย Heavy chain 2 สาย และ Light chains 2 สาย ที่เหมือนกันมาประกอบกันเป็นรูปอักษร Y (รูปที่ 1) โดย Heavy chain มี 5 ชนิด ได้แก่ g, a, m, d และ e ซึ่งประกอบเป็น Immunoglobulin 5 ชนิดคือ Immu-



รูปที่ 1 โครงสร้างของ Immunoglobulin²

ได้รับต้นฉบับ 8 กันยายน 2551 ให้ลงตีพิมพ์ 19 กันยายน 2551

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. พรรณดี วัฒนบุญยงเจริญ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 e-mail : phandee_lee@yahoo.com

noglobulin G (IgG), Immunoglobulin M (IgM), Immunoglobulin A (IgA), Immunoglobulin D (IgD) และ Immunoglobulin E (IgE) ตามลำดับ ส่วน Light chain มี 2 ชนิด คือ **K** และ **L** light chain

ทั้ง Heavy chain และ Light chain ประกอบด้วยส่วน Variable และ Constant domain แต่ละ Variable domain จะมีกรดอะมิโนที่แตกต่างกัน ทำให้ Immunoglobulin แต่ละตัวจำเพาะกับแอนติเจนที่แตกต่างกันไป โดย Variable domain ในส่วนของ Heavy chain และ Variable domain ของ Light chain รวมกันกลายเป็น Antigen-binding site ซึ่งจำเพาะต่อ Epitope บนแอนติเจน โดย Immunoglobulin แต่ละชนิดสามารถจับแน่นกับ Epitope (High-affinity) ได้เพียง 1-2 Epitope เท่านั้น ร่างกายคนปกติสามารถผลิตแอนติบอดีที่แตกต่างกันได้มากกว่า 1,000 ชนิด

ยีนส์บนโครโมโซมคู่ที่ 14 เป็นตัวควบคุมการสร้าง Heavy chain ซึ่งถูกผลิตจาก B-lymphocyte และ Plasma cell แต่ละสาย Heavy chain ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 440-450 ตัว โดย IgG มี Subclass ทั้งหมด 4 Subclass คือ IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 และ IgA มี 2 Subclass คือ IgA1, IgA2 ส่วน Ig ชนิดอื่นๆ ไม่มี Subclass นอกจากนั้นยังพบว่า IgM จะอยู่ในรูป Pentamer ส่วน IgA สามารถอยู่ได้ทั้งในรูป Monomer และ Dimer ส่วน Ig ชนิดอื่นๆ จะอยู่ในรูป Monomer เท่านั้น

ปริมาณการผลิต Heavy chain ต่อวันขึ้นกับชนิดของ Heavy chain ดังนี้ IgG ผลิต 33 mg/kg น้ำหนักตัว, IgA ผลิต 24 mg/kg, IgM ผลิต 6.7 mg/kg, IgD ผลิต 0.4 mg/kg และ IgE ผลิต 0.02 mg/kg ส่วน Half-life ของ IgG 21 วัน ยกเว้น IgG3 ซึ่งมี Half-life เพียง 7 วัน, IgA 5.8 วัน, IgM 5.1 วัน, IgD 2.8 วันและ IgE 2.3 วัน ในภาวะที่เกิดความผิดปกติของ B-lymphocyte หรือ Plasma cell อาจทำให้เกิดความผิดปกติของการผลิต Heavy chain ได้

ยีนส์บนโครโมโซมคู่ที่ 2 และ 22 เป็นตัวควบคุมการสร้าง **K** และ **L** light chain ตามลำดับ โดย Light chain ถูกผลิตจาก B-lymphocyte และ Plasma cell ซึ่งในกรณีที่เกิดความผิดปกติของ B-lymphocyte หรือ Plasma cell อาจทำให้เกิดความผิดปกติในการผลิต Light chain ได้ แต่ละสายของ Light chain ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 210-220 ตัว โดยปกติ Light chain ถูกผลิตประมาณ 500 มิลลิกรัมต่อวัน อัตราการผลิต **K** จะมากกว่า **L** Light chain ประมาณ 2 เท่า Light chain กระจายตัวอยู่ทั้งใน Intra-vascular และ Extra-vascular com-

partment มีบางส่วนจะประกอบอยู่ใน Intact immunoglobulin และบางส่วนอยู่ในสภาพอิสระ หรือ Free light chain (FLC) โดย **K** FLC มักอยู่ในภาวะ Monomeric FLC ส่วน **L** FLC อยู่ในภาวะ Dimeric FLC ทำให้ **K** FLC จะถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางไตภายในเวลา 2-4 ชั่วโมงถึงแม้ว่าค่า Glomerular filtration rate จะเหลือเพียงร้อยละ 40 ของค่าปกติเร็วกว่า **L** FLC ซึ่งจะถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางไตภายในเวลา 3-6 ชั่วโมง ถึงแม้ว่าค่า Glomerular filtration rate จะเหลือเพียงร้อยละ 20 ของค่าปกติ ในคนปกติ FLC จะถูกขับออกจากร่างกายประมาณ 1-10 มิลลิกรัมต่อวัน ในภาวะไตวายอย่างรุนแรงอาจทำให้การขับ FLC ออกจากร่างกายช้าลงถึง 2-3 วัน การที่ FLC มี half-life สั้นกว่า ทำให้มีระดับลดลงที่รวดเร็วกว่าระดับ Immunoglobulin หลังการรักษา Myeloma

การตรวจหา Monoclonal protein ในเลือดและปัสสาวะ^{3,4}

วิธีการเก็บ Serum

ควรใช้หลอดเก็บเลือดที่ไม่มี Anticoagulant ให้เลือดแข็งตัวใช้ Fibrinogen ให้หมดไปก่อน กลายเป็น Serum เนื่องจากสามารถพบ Fibrinogen band ได้ถ้าใช้ Plasma ซึ่งอาจจะบดบังหรือทำให้สับสนกับ Monoclonal protein ได้ ในกรณีที่ตรวจด้วยวิธี Protein electrophoresis และ Immunofixation นอกจากนั้นในกรณีที่ไม่สามารถทำการตรวจวิเคราะห์ได้ทันทีควรปั่นแยก Serum เก็บไว้ที่ 4°C. จะสามารถเก็บได้นาน 1 เดือน แต่ในกรณีที่ต้องการเก็บ Serum ในระยะยาวควรเก็บไว้ที่ -40 ถึง -70°C. ไม่ควรเก็บ Serum ไว้ที่ -20°C. เนื่องจากเป็นอุณหภูมิที่ไม่เหมาะสมกับการเก็บรักษาโปรตีน ควรหลีกเลี่ยงการแช่แข็ง (Freeze) และละลาย (Thaw) Serum หลายๆ ครั้ง เพราะทำให้โปรตีนเสื่อมสภาพได้

วิธีการเก็บปัสสาวะ

การตรวจปัสสาวะเพื่อหา Monoclonal protein โดยวิธี Protein electrophoresis หรือ Immunofixation ในปัจจุบันไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากเป็นวิธีที่ยุ่งยาก ความน่าเชื่อถือต่ำ เพราะการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงให้ได้จำนวนครบนั้นเป็นไปได้ยาก ต้องมีกรรมวิธียุ่งยากที่ทำให้โปรตีนในปัสสาวะเข้มข้นมากก่อนนำมาตรวจ และโปรตีนในปัสสาวะไม่สามารถคงสภาพได้ดีเช่นในพลาสมา (Less stable) นอกจากนั้นการแปลผลยังต้องคำนึงถึงการทำงานของไตเป็นส่วนประกอบสำคัญ ส่วนการใช้ Urine dipsticks สำหรับโปรตีนนั้นสามารถตรวจได้เพียง Albumin ในปัสสาวะไม่สามารถตรวจหา Monoclonal protein ในปัสสาวะได้

การเก็บปัสสาวะเพื่อตรวจหาโปรตีน Bence-Jones นั้นเป็นการตรวจปัสสาวะโดยเก็บครั้งเดียว (Spot urine) ควรเก็บปัสสาวะตอนเช้า เพราะมีความเข้มข้นมากที่สุด

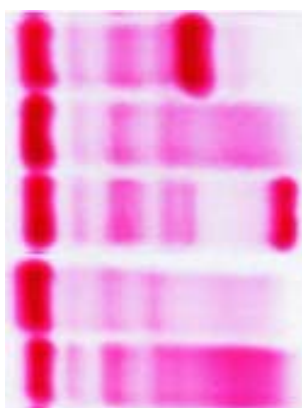
Bence-Jones Protein test

เป็นวิธีการตรวจหาโปรตีน Bence-Jones ในปัสสาวะซึ่งเป็นวิธีแรกเริ่มของการตรวจหา Light chain protein โดยอาศัยหลักการว่าโปรตีน Bence-Jones จะละลายในปัสสาวะตอนอยู่ที่อุณหภูมิห้องหรืออุณหภูมิร่างกาย เมื่อนำปัสสาวะที่มีโปรตีน Bence-Jones มาเพิ่มความร้อนขึ้นไป 40 °ซ. จะเริ่มเห็นตะกอนสีขาวและจะเห็นชัดเจนที่สุดเมื่ออุณหภูมิ 60 °ซ. เมื่อเพิ่มอุณหภูมิจนถึงจุดเดือดตะกอนสีขาวจะหายไป แต่เมื่อลดอุณหภูมิกลับลงมาตะกอนสีขาวจะปรากฏอีกครั้ง ในกรณีที่มีกรดหรือเกลือมากเกินไปจะไม่สามารถมองเห็นตะกอนสีขาวได้ ปัจจุบันไม่เป็นที่ยอมรับกัน เนื่องจากมีการตรวจโดยวิธีอื่นที่สะดวกและได้ผลแน่นอนกว่า

Protein electrophoresis

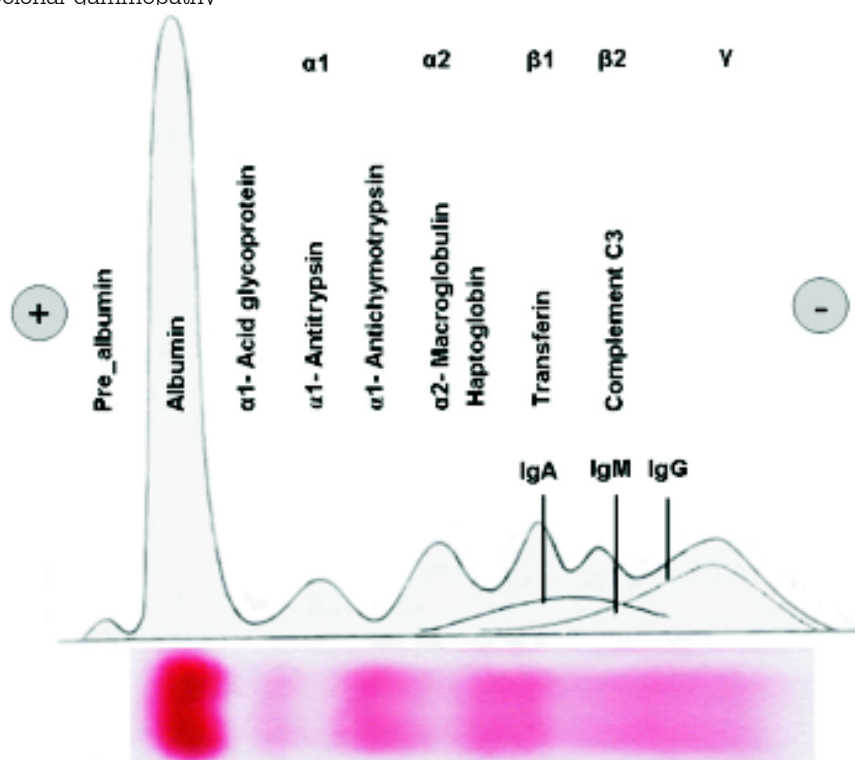
ข้อบ่งชี้ในการตรวจ คือ เมื่อสงสัยภาวะ Multiple myeloma, Macroglobulinemia, Amyloidosis และสาเหตุต่างๆ ของ Benign paraproteinemia เช่น Monoclonal gammopathy of undetermined significance เป็นต้น

การตรวจ Protein electrophoresis สามารถตรวจได้ทั้งเลือดและปัสสาวะ เป็นการแยกส่วนประกอบโปรตีนในเลือดโดยวิธี Electrophoresis ซึ่งส่วนประกอบโปรตีนแต่ละชนิดจะมีความเร็วที่ต่างกันขึ้นอยู่กับขนาดและประจุไฟฟ้าของโปรตีนแต่ละชนิด นิยมทำการตรวจที่ pH 8.6 โดยทำในแผ่น Agarose gel หรือ Cellulose acetate สามารถทำได้ทั้งวิธี Manual หรือ Automated system โดยสังเกตเห็นว่าแบ่งได้เป็น 5 โซน ซึ่งควรจะได้ความยาวระหว่างโซนแรกถึงโซนสุดท้ายประมาณ 3-4 เซนติเมตร เพื่อให้สามารถแบ่งแยกโซนได้ชัดเจน ดังรูปที่ 2

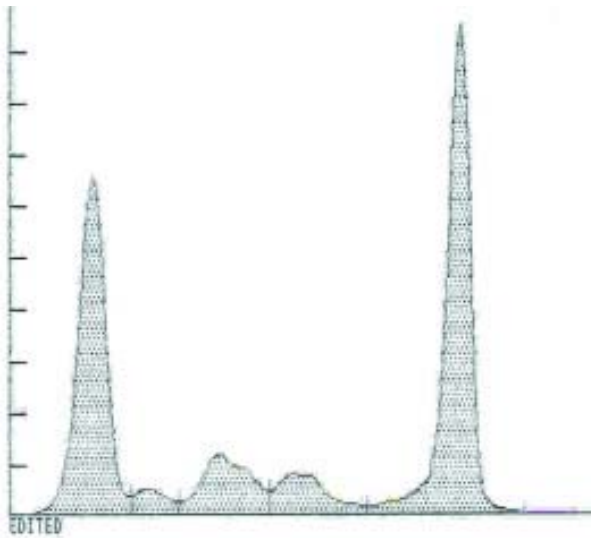


รูปที่ 2 Protein electrophoresis บนแผ่น Agarose gel

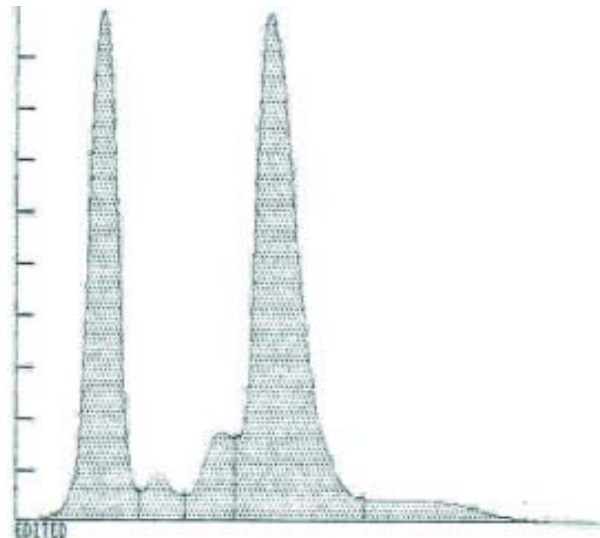
หลังจากนั้นนำแผ่น Agarose gel ที่เรียบร้อยแล้วมาวัดความเข้มข้นของแต่ละโซนโดย Scanning densitometry รูปที่ 3A จากกราฟจะสังเกตเห็นว่าส่วนมากของ Paraprotein จะพบบริเวณ **b** และ **g** zone โดย Monoclonal protein จะมีลักษณะเป็นกราฟฐานแคบ ดังรูปที่ 3B ซึ่ง Monoclonal protein ที่พบบริเวณ **g** zone มักเป็นชนิด IgG ส่วนที่พบบริเวณ **b** zone มักเป็นชนิด IgA รูปที่ 3C ส่วน Polyclonal protein จะมีลักษณะเป็นกราฟฐานกว้าง ดังรูปที่ 3D และกราฟลักษณะ Hypogammaglobulinemia พบได้ในกรณี Multiple myeloma ชนิด Light chain, IgD หรือ IgE myeloma หรือ Non-secretory myeloma เนื่องจากการสร้าง Immunoglobulin



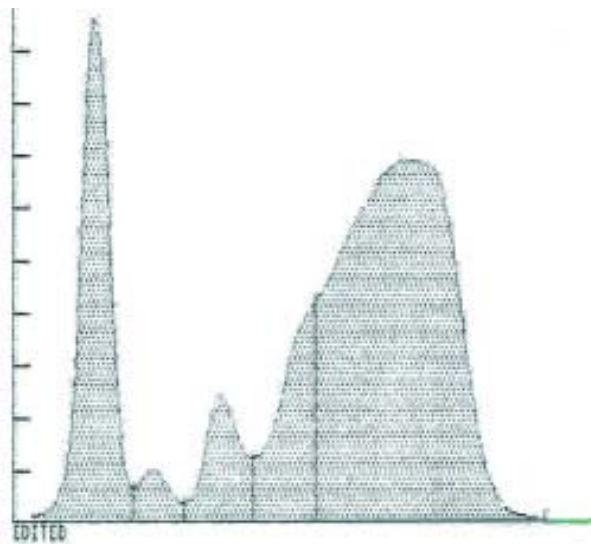
รูปที่ 3A แผนภูมิแสดง Scanning densitometry ของ Serum protein electrophoresis



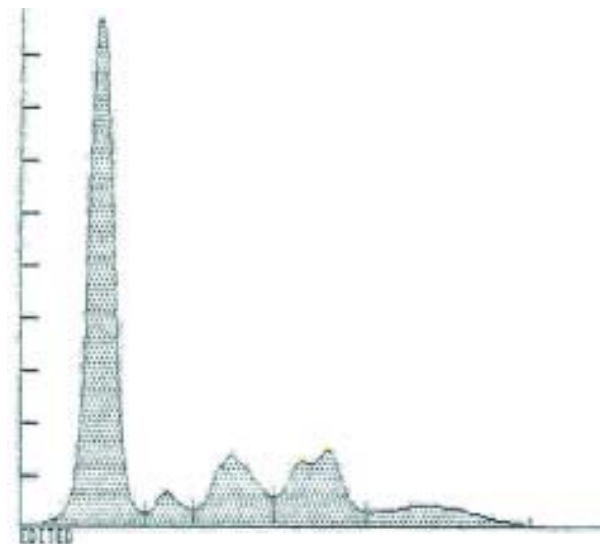
รูปที่ 3B Monoclonal protein ชนิด IgG



รูปที่ 3C Monoclonal protein ชนิด IgA



รูปที่ 3D Polyclonal gammopathy



รูปที่ 3E Hypogammaglobulinemia ใน Light chain myeloma

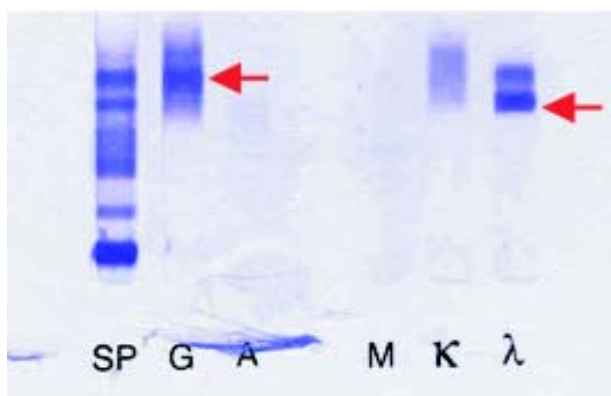
ที่ปกติลดลงใน Myeloma เหล่านี้ ดังรูปที่ 3E การที่ IgD และ IgE myeloma มักไม่เห็น Peak ของ Monoclonal protein เนื่องจาก Plasma cell สร้าง IgD และ IgE ในปริมาณน้อยมาก ในภาวะปกติ เมื่อเป็น Myeloma ก็ยังสร้างในปริมาณที่ไม่มากพอที่จะตรวจพบได้โดย Electrophoresis ธรรมดา อย่างไรก็ตาม IgD, IgE และ Non-secretory myeloma (รวม < 1% ของ Myeloma) เป็นภาวะที่พบน้อยกว่า Light chain myeloma (20%) มาก

Immunofixation

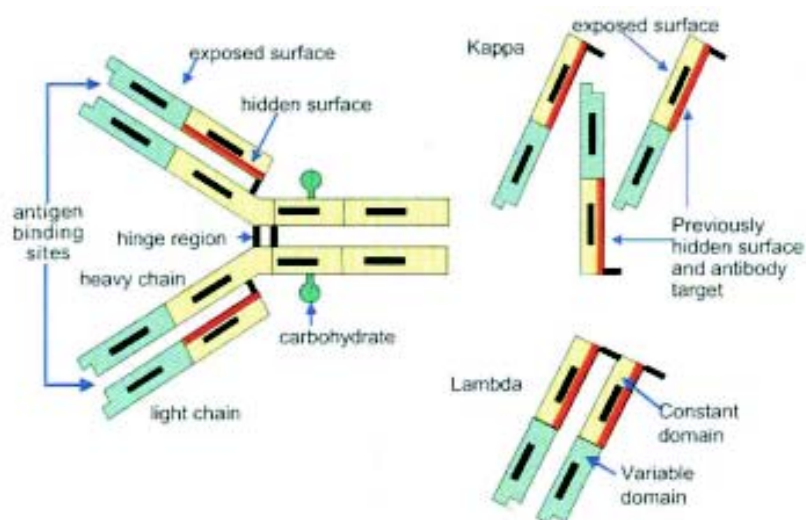
เป็นการตรวจหา Monoclonal protein ที่สามารถจำแนกชนิดของ Monoclonal protein ได้โดยใช้หลักการของ Protein

electrophoresis ในการแยกส่วนประกอบโปรตีนในเลือดออกเป็น 5 โซน แล้วจึงนำ Antiserum ต่อโปรตีนแต่ละชนิด ได้แก่ Antiserum ต่อ IgG, IgA, IgM, κ และ λ Light chain มาทำปฏิกิริยากับโปรตีนบนแผ่น Agarose gel ถ้ามีโปรตีนใดมากกว่าปกติจะเกิด Immune complex ระหว่าง Antiserum กับ Ig หรือ Light chain นั้นๆ แล้วตกตะกอนอยู่บนแผ่น Agarose gel ดังรูปที่ 4

ข้อจำกัดของ Immunofixation คือ เมื่อมี Immunoglobulin ในปริมาณมากๆ อาจจะไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติได้เนื่องจากปริมาณแอนติเจนที่มากเกินไปทำให้ Antigen-antibody complex ถูกล้างออกในระหว่างกระบวนการ เพราะฉะนั้นในกรณีนี้ผู้ป่วยมีปริมาณ Immunoglobulin สูงมาก การเจาะจึง



รูปที่ 4 Immunofixation พบ Monoclonal protein ชนิด IgG λ



รูปที่ 5 โครงสร้างของ Free light chain²

(Dilute) ซีรัมของผู้ป่วยจะสามารถหลีกเลี่ยงปรากฏการณ์นี้ได้ โดยแนะนำให้เจือจางที่ 1:3 ถึง 1:10 และในกรณีที่ Monoclonal protein บางตัวจับกับ Antisera ทั้ง 5 ชนิดนั้นให้สังเกตว่า Band ที่เข้มที่สุด คือ ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจริง

Serum free light chain analysis^{5,6}

เป็นการตรวจหาปริมาณ Free light chain (FLC) ในเลือด โดยใช้ Polyclonal latex-conjugated anti-free light chain antibody ที่จำเพาะต่อบริเวณ Hidden surface ของ FLC ซึ่งเป็นบริเวณที่ซ่อนอยู่ระหว่าง Light chain และ Heavy chain

ใน Intact immunoglobulin (รูปที่ 5) น้ำยาที่ใช้แบ่งเป็น 2 ชนิดคือ ชนิดที่ Polyclonal latex-conjugated anti-free light chain antibody จำเพาะต่อ **K** และ **λ** FLC หลังจากนั้นจะวัดปริมาณการเกิด Immune complex โดยเครื่อง Nephelometer หรือ Turbidimeter ในกรณีที่ปริมาณ FLC สูงมากเครื่องอัตโนมัติจะทำการเจือจาง (Dilute) ซีรัมของผู้ป่วยเพื่อให้อยู่ใน Range ที่เครื่องอัตโนมัติสามารถวัดได้แล้วจึงคำนวณเป็นผลการตรวจรายงานออกมา

การตรวจนี้สามารถตรวจหาปริมาณต่ำสุดของ Free light chain ในเลือดได้ถึง 0.3 mg/L ของค่า Kappa และ 0.5 mg/L

ตารางที่ 1 Limits of detection of free light chains using different methods

(จาก <http://www.freelite.co.uk/sensitivityofassays-26.asp>)

	Kappa	Lambda
Serum protein electrophoresis	500-2,000 mg/L	500-2,000 mg/L
Immunofixation electrophoresis	150-500 mg/L	150-500 mg/L
Serum free light chain analysis	0.3 mg/L	0.5 mg/L

ตารางที่ 2 ค่าปกติของ Serum free light chain (Normal range)⁷

Free light chains	
Kappa (95% range)	3.3-19.4 mg/L
Lambda (95% range)	5.7-26.3 mg/L
K/L ratio (100% range)	0.26-1.65

ของค่า Lambda ซึ่งเป็นการตรวจที่ไวเมื่อเทียบกับการตรวจวิธีอื่นๆ ดังตารางที่ 1

Clinical application

การตรวจนี้ได้รับการรับรองจาก FDA ของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ได้ในการวินิจฉัยและตรวจติดตามการดำเนินโรคของผู้ป่วย Multiple myeloma, Lymphocytic neoplasm, Waldenstrom's macroglobulinemia, AL amyloidosis และ Light Chain Deposition Disease โดยมีค่าปกติตามตารางที่ 2

การใช้ Serum free light chain analysis สำหรับการวินิจฉัยผู้ป่วย Multiple myeloma ชนิด Intact immunoglobulin ในการศึกษาที่ประเทศอังกฤษ⁸ พบว่าร้อยละ 96 ของผู้ป่วย Multiple myeloma ก่อนรักษา พบมีความผิดปกติของ Serum free light chain และเนื่องจาก Serum free light chain ถูกกำจัดออกทางไตอย่างรวดเร็วจึงเป็นการตรวจที่ไวในการตรวจติดตามการตอบสนองต่อการรักษาอีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามระดับของ Serum free light chain ก่อนการรักษาไม่มีความสัมพันธ์กับ Survival ของผู้ป่วย

จากการศึกษาของสาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์⁹ พบว่าร้อยละ 88 ของผู้ป่วย Multiple myeloma ก่อนรักษาพบมีความผิดปกติของค่า Serum **K/L** ratio และเมื่อตรวจติดตามผู้ป่วย Multiple myeloma หลังจากได้รับยา Bortezomib-dexamethasone ไปแล้ว 1 รอบพบว่าผู้ป่วยที่มีการลดลงของ Serum free light chain ที่ผิดปกติมากกว่าร้อยละ 40 (คำนวณโดยหาเปอร์เซ็นต์การลดลงของค่า Serum free light chain ที่สูงผิดปกติก่อนการรักษาลบด้วยค่า Serum free light chain หลังได้ยาไปแล้ว 1 รอบ) จะมีโอกาสได้ Complete response เมื่อจบการรักษามากกว่าผู้ป่วยที่มีการลดลงของ Serum free light chain ที่ผิดปกติหลังได้ยา 1 รอบน้อยกว่าร้อยละ 40

จากการศึกษาของ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)¹⁰ พบว่าการลดลงของค่า Serum free light chain ที่ผิดปกติประมาณร้อยละ 40-50 ที่ 2 เดือนหลังการรักษาสามารถเป็นตัวพยากรณ์ Overall response ได้ แต่ไม่สามารถพยากรณ์

Overall survival และ Progression free survival ได้

จากการศึกษาในประเทศกรีซ¹¹ พบว่าผู้ป่วย Multiple myeloma ที่มีค่า Serum free light chain ratio สูงมี Overall survival 58% และ 30% ที่ 3 ปีและ 5 ปีตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่มี Serum free light chain ratio ต่ำมี Overall survival 94% และ 82% ที่ 3 ปีและ 5 ปีตามลำดับ ซึ่ง Overall survival ของทั้ง 2 กลุ่มนี้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Van Rhee และคณะ¹² กลับพบว่าผู้ป่วยที่มีค่า Serum free light chain สูงมากและมีการลดลงอย่างรวดเร็วของค่า Serum free light chain หลังจากรักษาเป็นต้นตอถึง Multiple myeloma ชนิด Aggressive ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

นอกจากการใช้ Serum free light chain ในผู้ป่วย Multiple myeloma แล้ว ยังมีการใช้ในโรคของ Plasma cell อื่นๆ ที่มีความเสี่ยงต่อ Myeloma เพื่อพยากรณ์การเกิดโรค Multiple myeloma ในอนาคต เช่น ผู้ป่วย Solitary plasmacytoma¹³ สามารถตรวจพบความผิดปกติของค่า Serum **K/L** ratio ได้ประมาณร้อยละ 50 ซึ่งในกลุ่มนี้จะมีโอกาสเกิดโรค Multiple myeloma ที่ 5 ปีถึงร้อยละ 44 ส่วนในกลุ่มที่ไม่พบความผิดปกติของค่า Serum **K/L** ratio จะมีโอกาสเกิดโรค Multiple myeloma ที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 26

การศึกษาที่ Mayo clinic¹⁴ พบว่าปัจจัยเสี่ยง (Risk factor) ของ Smoldering multiple myeloma (Myeloma ที่ยังไม่มีอาการ ยังไม่ต้องการการรักษา) ในการที่จะกลายเป็น Multiple myeloma ที่มีอาการ ที่สำคัญ 3 ประการ คือ ปริมาณ Plasma cell ในไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 10 ปริมาณ Monoclonal protein มากกว่า 30 g/L และค่า Serum **K/L** ratio น้อยกว่า 0.125 หรือมากกว่า 8

ส่วนการศึกษาในผู้ป่วย Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)¹⁵ พบว่าถ้ามีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ ได้แก่ มีความผิดปกติของค่า Serum **K/L** ratio พบ Monoclonal protein ในเลือดที่ไม่ใช่ IgG และปริมาณ Monoclonal protein ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 15 g/L จะเพิ่มโอกาสการเกิดโรค Multiple myeloma หรือโรคระยะเริ่มทางโลหิตวิทยา

มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงแสดงว่า Free light chain ช่วยพยากรณ์การเกิด Myeloma ได้ในผู้ป่วยเหล่านี้

สรุปว่าการตรวจ Serum free light chain เป็นการตรวจใหม่สำหรับโรค Multiple myeloma ที่มีความไวและความจำเพาะสูง สามารถวัดปริมาณได้และทำได้ไม่ยากนัก ถึงแม้ระดับเมื่อแรกวินิจฉัยไม่ช่วยบอกพยากรณ์โรค แต่ระดับที่ลดลงรวดเร็วหลังการรักษาใช้ช่วยทำนายการตอบสนองต่อการรักษาได้ นอกจากนี้ระดับ Free light chain ที่ผิดปกติ ในผู้ป่วย MGUS, plasma-cytoma และ smoldering myeloma พบมีความสัมพันธ์กับการลุกลามเป็น Multiple myeloma ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple myeloma: charging toward a bright future. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:301-18.
- Bradwell AR. Biology of immunoglobulin light chains. In : Bradwell AR editor. *Serum Free Light Chain Analysis*, 4th Edition. Birmingham : HSW print, 2006:12-21.
- Sheldon JM, Riches PG. Biochemical and immunological investigations. In : Gahrton G, Durie BG, Samson DM. (eds) *Multiple myeloma and related disorders*. 1st Edition. London Butler Et tanner, 2004:125-54.
- Joshua DE. Immunoglobulins. In : Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC editors. *Myeloma biology and management* 3th Edition. Philadelphia : Elsevier Inc, 2004:3-20.
- Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *Br J Haematol.* 2008;141:413-22.
- Bradwell AR. Methods for free light chain measurement. In : Bradwell AR editor. *Serum Free Light Chain Analysis*, 4th Edition. Birmingham : HSW print, 2006:22-38.
- Bradwell AR. Free light chain normal ranges and reference intervals. In : Bradwell AR editor. *Serum Free Light Chain Analysis*, 4th Edition. Birmingham : HSW print, 2006:39-46.
- Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2004;126:348-54.
- Na Nakorn T, Watanaboonyongcharoen P, Suwannabutra S, Theerasaksilp S, Paritpokee N. Early Reduction of Serum Free Light Chain Can Predict Therapeutic Responses in Multiple Myeloma. *Blood* 2007;110:258B (Abstract# 4742).
- Dispenzieri A, Zhang L, Katzmman JA, Snyder M, Blood E, Degoey R, Henderson K, Kyle RA, Oken MM, Bradwell AR, Greipp PR. Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. *Blood.* 2008;111:4908-15.
- Kyrtsonis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, Sachanas S, Tzenou T, Papadogiannis A, Galanis Z, Kalpadakis C, Dimou M, Kyriakou E, Angelopoulou MK, Dimopoulou MN, Siakantaris MP, Dimitriadou EM, Kokoris SI, Panayiotidis P, Pangalis GA. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;137:240-3.
- van Rhee F, Bolejack V, Hollmig K, Pineda-Roman M, Anaissie E, Epstein J, Shaughnessy JD Jr, Zangari M, Tricot G, Mohiuddin A, Alsayed Y, Woods G, Crowley J, Barlogie B. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood.* 2007;110:827-32.
- Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, Nowakowski GS, Larson DR, Bida JP, Gertz MA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Dispenzieri A, Katzmman JA. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006;108:1979-83.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmman JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, Clark RJ, Melton LJ 3rd, Gertz MA, Kumar SK, Fonseca R, Jelinek DF, Rajkumar SV. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood.* 2008; 111:785-9.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Clark RJ, Larson DR, Plevak MF, Dispenzieri A, Katzmman JA. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106:812-7.