

GIA TRỊ CỦA ĐỊNH LƯỢNG CHUỖI NHẹ TỰ DO KAPPA/LAMBDA HUYẾT THANH TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH ĐA U TUYỂ XƯƠNG

Phan Công Hoàng¹, Suzanne Monivong Chenh Beaupha¹,
Lê Hùng Phong¹, Nguyễn Thị Lan Hương¹, Lê Tú Anh¹,
Mạc Hồng Phước¹, Nguyễn Ngọc Mai¹,
Huỳnh Anh Dũng¹, Nguyễn Thị Ngọc Minh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: xác định giá trị chẩn đoán phân biệt giữa bệnh nhân đa u tủy và bệnh nhân bạch cầu cấp, suy thận, người trưởng thành khỏe mạnh. **Phương pháp nghiên cứu:** hồi cứu mô tả cắt ngang trên 296 đối tượng, trong đó đa u tủy xương 201 trường hợp, bạch cầu cấp 44 trường hợp, suy thận 21 trường hợp và người trưởng thành khỏe mạnh 30 trường hợp, được thu thập tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2020. Định lượng chuỗi nhẹ tự do bằng phương pháp đo độ đục trên hệ thống ADVIA 1800. Sử dụng hồi quy logistic để xây dựng đường cong ROC, xác định điểm cut-off cho ra giá trị AUC, độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán phân biệt bệnh đa u tủy xương. **Kết quả:** Các chỉ số FLC-tổng, FLC-hiệu và sFLCr- κ và sFLCr- λ của nhóm bệnh đa u tủy cao hơn nhiều lần so với nhóm bạch cầu cấp, suy thận và người trưởng thành khỏe mạnh. Giá trị sFLCr- κ tại 5,47 với AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 0,956; 85,6%; 100% và sFLCr- λ tại giá trị 4,97 với AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 0,912; 79%; 95% giúp chẩn đoán phân biệt bệnh đa u

tủy với nhóm bệnh bạch cầu cấp, suy thận, người khỏe mạnh. **Kết luận:** xét nghiệm định lượng chuỗi nhẹ tự do là một kỹ thuật không xâm lấn, giúp chẩn đoán phân biệt giữa bệnh đa u tủy và bệnh bạch cầu cấp, suy thận và người trưởng thành khỏe mạnh với độ nhạy, độ đặc hiệu cao.

Từ khóa: Chuỗi nhẹ tự do, κ , λ , FLC-tổng, FLC-hiệu, sFLCr- κ , sFLCr- λ

SUMMARY

Objective: Investigation to clarify the role of serum free light chain (sFLC) in newly diagnosed multiple myeloma and discrimination multiple myeloma from acute myeloid leukemia, kidney injury and healthy control. **Methods:** a retrospective descriptive cross-sectional study in total of 296 subjects including 201 MM patients (139 MM κ -clone and 62 MM λ -clone), 44 acute myeloid leukemia (AML) patients, 21 kidney injury (KI) patients, and 30 healthy controls (HC) were selected for this study at Cho Ray hospital from Jun-2019 to Dec-2020. The free light chain (κ and λ) in the serum sample was quantified by automated nephelometer (the Freelite™ method), on the ADVIA 1800 chemistry system. The logistic regression was used to construct the ROC curve, and determine the cut-off point of markers together with area under curve (AUC) value, sensitivity (Sen) and specificity (Spe) in discrimination MM. **Results:** The concentration of serum FLC-sum, FLC difference (dFLC), sFLCr- κ and sFLCr- λ were much higher in MM

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Phan Công Hoàng

SĐT: 0933.566.504

Email: phanhoangbvc@gmail.com

Ngày nhận bài: 09/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 09/8/2022

Ngày duyệt bài: 23/9/2022

patient compared to AML, KI, and HC. In differentiates MM from AML, KI and HC, the analysis results showed that sFLCr- κ with AUC, Sen, Spe were 0.956; 85.6%;100% and sFLCr- λ with AUC, Sen, Spe were 0.912; 79%; 95% continued to be the outstanding factors. **Conclusion:** serum free light chain was an invasive, accurately rapid test in distinguishing between multiple myeloma, acute myeloid leukemia, kidney injury and healthy control.

Keywords: Free light chain, κ , λ , FLC-sum, dFLC, sFLCr- κ , sFLCr- λ

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (multiple myeloma) là một bệnh ung thư huyết học, thuộc nhóm bệnh ung thư có nguồn gốc từ tương bào (plasma cell). Thời gian sống của bệnh nhân tính từ khi mới được chẩn đoán bệnh kéo dài khoảng từ 3-5 năm. Do vậy việc chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị sẽ ảnh hưởng tới tính mạng của bệnh nhân. Tiêu chuẩn chẩn đoán gồm một tiêu chuẩn chính và một hoặc nhiều tiêu chuẩn phụ (**CRAB**). Đến năm 2014, nhóm làm việc quốc tế về đa u tủy (IMWG) đã bổ sung thêm về tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh đa u tủy nếu không có các bằng chứng của tổn thương cơ quan đích (**CRAB**), thì có một hoặc nhiều dấu ấn miễn dịch ác tính (**Slm**). Hiện nay, các xét nghiệm huyết học, sinh hóa cơ bản đều đã được áp dụng rộng rãi, trong đó xét nghiệm định lượng chuỗi nhẹ tự do huyết thanh (sFLC-serum free light chain assay) cho phép định lượng chuỗi nhẹ ở nồng độ rất thấp mà không xâm lấn, chi phí rẻ, kết quả nhanh, độ nhạy, độ đặc hiệu cao, rút ngắn thời gian. Chính vì vậy xét nghiệm này đóng vai trò rất quan trọng trong xác định chẩn đoán và theo dõi

điều trị. Từ những cơ sở dữ liệu trên, nghiên cứu này được tiến hành thực hiện nhằm tìm hiểu vai trò của chuỗi nhẹ tự do huyết thanh (FLC-free light chain) trong chẩn đoán phân biệt bệnh đa u tủy, từ đó giúp bác sĩ phát hiện và điều trị kịp thời cho bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn hồ sơ nghiên cứu

- Bệnh nhân trên 18 tuổi.
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh đa u tủy xương theo tiêu chuẩn của hội đa u tủy xương quốc tế (IMWG: International Myeloma Working Group)
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh bạch cầu cấp theo tiêu chuẩn của WHO (World Health Organization)
- Bệnh nhân được chẩn đoán suy thận theo KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)
- Người trưởng thành đạt kết quả khám sức khỏe loại I.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Hồ sơ bệnh nhân không thỏa các tiêu chí trên.

Nội dung và phương pháp thực hiện

Nội dung: xác định giá trị định lượng chuỗi nhẹ tự do trong chẩn đoán phân biệt giữa nhóm đa u tủy và nhóm bệnh bạch cầu cấp, suy thận, người trưởng thành khỏe mạnh.

Phương pháp thực hiện

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu bệnh chứng. Phương pháp thực hiện định lượng chuỗi nhẹ tự do: đo độ đục.

Phần mềm xử lý thống kê: Số liệu được nhập vào phần mềm Excel 2010.

Phương pháp phân tích

Dữ liệu từ nghiên cứu được phân tích bằng phần mềm thống kê y học STATA 14.0, sử dụng các phép kiểm:

So sánh tần số giữa các nhóm bằng kiểm định X², Fisher's exact test.

Sử dụng phương pháp Kruskal-Wallis rank test để so sánh trung vị của các chỉ số giữa các nhóm.

Sử dụng phương pháp hồi quy logistic để xác định đường cong ROC, từ đó xác định

được điểm cắt tối ưu cho từng thông số độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC.

Phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 2 năm từ 1/2019 đến 12/2020, tại khoa Huyết học Bệnh viện Chợ Rẫy, khảo sát trên 296 đối tượng, trong đó đa u tủy xương 201 trường hợp, bạch cầu cấp 44 trường hợp, suy thận 21 trường hợp và người trưởng thành khoẻ mạnh 30 trường hợp, nghiên cứu thu được một số kết quả như sau:

Các biến số định lượng chuỗi nhẹ tự do của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Các chỉ số định lượng chuỗi nhẹ tự do của nhóm nghiên cứu

Biến số	Đa u tủy dòng κ (n=139)	Đa u tủy dòng λ (n=62)	Bạch cầu cấp (n=44)	Suy thận (n=21)	Người khoẻ mạnh (n=30)	Giá trị p
Kappa, mg/L	648,1 (359,9-823,1)	13,8 (11,1-18,0)	78,3 (31,1-127,1)	175,2 (115,8-301,2)	12,5 (10,1-14,9)	<0,001
Lambda, mg/L	8,9 (7,5-9,7)	312,8 (111,7-640,1)	36,6 (25,8-85,5)	136,3 (69,7-210,2)	13,2 (12,3-15,2)	<0,001
FLC-tổng, mg/L	654,8 (409,1-878,9)	336,5 (129,4-648,2)	118,7 (58,4-196,2)	355,6 (193,2-596,6)	27,4 (21,5-29,2)	<0,001
FLC-hiệu, mg/L	640,1 (348,7-804,6)	293,9 (87,2-632,0)	18,7 (9,2-45,7)	71,8 (22,3-145,3)	3,1 (2,5-4,0)	<0,001
sFLCr	57,5 (35,4-102,2)	25,4 (12,7-54,5)	1,87 (1,24-2,15)	1,59 (1,31-2,43)	1,28 (1,19-1,37)	<0,001

κ : Kappa; λ : Lambda; FLC-tổng: tổng số nồng độ chuỗi nhẹ tự do Kappa và Lambda; FLC-hiệu: hiệu số nồng độ chuỗi nhẹ tự do liên quan và chuỗi nhẹ tự do không liên quan;

sFLCr: tỉ số nồng độ chuỗi nhẹ tự do liên

quan/nồng độ chuỗi nhẹ tự do không liên quan.

Nhận xét: Nồng độ chuỗi nhẹ tự do của nhóm đa u tủy (κ và λ) tăng cao hơn so với những nhóm còn lại ($p < 0,001$).

Bảng 2. Đánh giá các chỉ số xét nghiệm chẩn đoán phân biệt giữa nhóm đa u tủy và người bình thường

Biến số	Giá trị	AUC (95%CI)	Độ nhạy, % (95%CI)	Độ đặc hiệu, % (95%CI)
FLC-tổng, mg/L	37,8	0,948 (0,921-0,975)	91,9 (87,3-95,2)	96,7 (82,8-99,9)
FLC-hiệu, mg/L	12,6	0,971 (0,951-0,990)	92,8 (88,4-95,9)	100 (88,6-100)
sFLCr-κ	2,61	0,979 (0,958-1,000)	93,5 (88,1-97,0)	100 (88,4-100)
sFLCr-λ	1,59	0,970 (0,936-1,000)	95,2 (86,5-99,0)	93,3 (77,9-99,2)

sFLCr-κ: tỉ số nồng độ chuỗi nhẹ tự do liên quan và chuỗi nhẹ tự do không liên quan ở nhóm bệnh đa u tủy dòng Kappa;

sFLCr-λ: tỉ số nồng độ chuỗi nhẹ tự do liên quan và chuỗi nhẹ tự do không liên quan ở nhóm bệnh đa u tủy dòng Lambda

Nhận xét: Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC của chỉ số định lượng chuỗi nhẹ tự do trong chẩn đoán phân biệt bệnh đa u tủy xương và người bình thường đạt giá trị cao.

Bảng 3. Đánh giá các chỉ số xét nghiệm chẩn đoán phân biệt giữa nhóm đa u tủy và nhóm bạch cầu cấp

Biến số	Giá trị	AUC (95%CI)	Độ nhạy, % (95%CI)	Độ đặc hiệu, % (95%CI)
Kappa, mg/L	326,0	0,798 (0,732-0,864)	61,9 (53,3-69,9)	90,0 (76,3-97,2)
Lambda, mg/L	210,0	0,764 (0,672-0,855)	54,0 (40,9-66,6)	90,0 (76,3-97,2)
FLC-tổng, mg/L	443,7	0,691 (0,583-0,798)	51,2 (44,2-58,2)	85,0 (70,2-94,3)
FLC-hiệu, mg/L	117,6	0,790 (0,724-0,856)	65,1 (58,2-71,5)	80,0 (64,4-90,9)
sFLCr-κ	5,47	0,956 (0,929-0,984)	85,6 (78,7-91,0)	100 (89,1-100)
sFLCr-λ	4,97	0,912 (0,857-0,967)	79,0 (66,8-88,3)	95,0 (83,1-99,4)

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3 trình bày giá trị cắt tối ưu (cut-off), độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC trong chẩn đoán phát hiện bệnh đa u tủy xương và nhóm bệnh bạch cầu cấp. ($p < 0,001$).

Bảng 4. Đánh giá các chỉ số xét nghiệm chẩn đoán phân biệt giữa nhóm đa u tủy và nhóm suy thận

Biến số	Giá trị	AUC (95%CI)	Độ nhạy, % (95%CI)	Độ đặc hiệu, % (95%CI)
Kappa, mg/L	804,0	0,733 (0,610-0,855)	58,5 (42,1-73,7)	95,2 (76,2-99,9)
Lambda, mg/L	880,0	0,683 (0,534-0,832)	48,3 (29,5-67,5)	100 (83,9-100)
FLC-tổng, mg/L	1416,8	0,630 (0,517-0,743)	47,9 (35,9-60,1)	95,2 (76,2-99,9)
FLC-hiệu, mg/L	201,5	0,779 (0,683-0,876)	63,4 (51,1-74,5)	85,7 (63,7-96,9)
sFLCr-κ	4,15	0,953 (0,898-1,000)	92,7 (80,1-98,5)	100 (83,9-100)
sFLCr-λ	3,61	0,982 (0,954-1,000)	93,1 (77,2-99,2)	100 (83,9-100)

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu ở Bảng 4 trình bày giá trị cắt tối ưu (cut-off), độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC trong chẩn đoán phát hiện bệnh đa u tủy xương và nhóm suy thận ($p < 0,001$)

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu trình bày ở Bảng 1 cho thấy, nồng độ chuỗi nhẹ tự do tăng trong tất cả các nhóm bệnh, đặc biệt đối với bệnh nhân đa u tuỷ, khi tăng sinh một dòng chuỗi nhẹ tự do (κ hoặc λ) thì dòng còn lại sẽ bị ức chế. Chúng tôi ghi nhận được trung vị định lượng nồng độ κ huyết thanh trong nhóm đa u tuỷ dòng κ (MM- κ) là 648,1 mg/L (95%, CI: 359,9-823,1), nồng độ λ huyết thanh trong nhóm đa u tuỷ dòng λ (MM- λ) là 312,8 mg/L (95%, CI: 111,7-640,1) cao hơn so với các nhóm còn lại, sự khác biệt này mang ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Chỉ số FLC-tổng trong nhóm MM- κ và MM- λ lần lượt là 654,8 mg/L (95%, CI: 409,1-878,9), và 336,5 mg/L (95%, CI: 129,4-648,2), chỉ số FLC-hiệu trong nhóm MM- κ và MM- λ lần lượt là 640,1 mg/L (95%, CI: 348,7-804,6) và 293,9 (95%, CI: 87,2-632,0) cũng có kết quả cao hơn so với các nhóm còn lại. Trong nhóm bệnh còn lại, khi chức năng thận bị giảm, chuỗi nhẹ tự do được sinh ra và không được đào thải, tích tụ trong máu dẫn đến tăng đều 2 dòng chuỗi nhẹ tự do là điều dễ dàng thấy được thông qua các giá trị định lượng chuỗi nhẹ, đặc biệt là nhóm suy thận ghi nhận được FLC-tổng (355,6 mg/L) và FLC-hiệu (71,8 mg/L) chênh lệch rất lớn. Sự khác biệt chỉ số FLC-tổng chưa có nhiều ý nghĩa khi mới chẩn đoán nhưng là chỉ số giúp bác sỹ lâm sàng theo dõi điều trị và đánh giá được sự thay đổi nồng độ của chuỗi nhẹ tự do ở bệnh đa u tuỷ. Tỉ số định lượng chuỗi nhẹ tự do

dòng κ (sFLCr- κ) và tỉ số định lượng chuỗi nhẹ tự do dòng λ (sFLCr- λ) lần lượt là 57,5 (95%, CI: 35,4-102,2) và 25,4 (95%, CI: 12,7-54,5) cao hơn so với những nhóm bệnh lý và người bình thường ($p < 0,001$).

Giá trị định lượng chuỗi nhẹ tự do của nhóm người bình thường của chúng tôi là: κ , λ và sFLCr lần lượt là 12,5 mg/L (95%, CI: 10,1-14,9), 13,2 mg/L (12,3-15,2) và 1,28 (95%, CI: 12,3-15,2), theo Joannes⁵ giá trị sFLC của κ , λ và sFLCr lần lượt là: 19,2 mg/L, 18,0 mg/L và 1,1; theo MC Kyrtonis⁶ giá trị sFLC của κ là 8,8 mg/L, λ là 20,4 mg/L và sFLCr là 0,43; nghiên cứu của Bradwell² giá trị sFLC của κ là 8,4 mg/L, λ là 14,5 mg/L và sFLCr là 0,6. Theo nghiên cứu tổng hợp của Bradwell² và Guy Patt³ đã đưa ra nhiều lý do để giải thích cho sự khác biệt giá trị nhóm người bình thường trong các nghiên cứu rằng kích thước cỡ mẫu khác nhau, kỹ thuật, hóa chất sử dụng khác nhau. Tất cả các hóa chất sử dụng hiện nay sử dụng để đo nồng độ chuỗi nhẹ tự do dựa trên nguyên lý cơ bản là đo độ đục phản ứng kháng nguyên và kháng thể, tuy nhiên đối với phương pháp sử dụng kháng thể đơn dòng, phản ứng chéo của kháng nguyên (monoclonal) có thể liên kết với kháng thể đầy đủ (intact immunoglobulin), mỗi kháng thể khác nhau thì có khả năng phát hiện cũng khác nhau (IgG, IgA, IgE...), chính vì vậy tác giả khuyến cáo nên thiết lập giá trị tham chiếu người bình thường cho mỗi nghiên cứu và sử dụng kháng thể đa dòng polyclonal

trong định lượng chuỗi nhẹ tự do huyết thanh.

Kết quả nghiên cứu Bảng 2 cho thấy FLC-tổng tại giá trị 37,8, FLC-hiệu tại giá trị 12,6, sFLCr- κ tại giá trị 2,61, sFLCr- λ tại giá trị 1,59 đều có độ nhạy (>91%), độ đặc hiệu (>93%) và AUC (>94%) rất cao giúp chẩn đoán phân biệt giữa nhóm đa u tủy và người bình thường có thể ứng dụng vào lâm sàng thực hành ($p < 0,001$).

Giá trị định lượng chuỗi nhẹ tự do κ , định lượng chuỗi nhẹ tự do λ , FLC-tổng và FLC-hiệu ghi nhận ở Bảng 3 đều chỉ đạt mức trung bình về độ nhạy, độ đặc hiệu và AUC. Giá trị sFLCr- κ tại 5,47 và sFLCr- λ tại giá trị 4,97 giúp chẩn đoán phân biệt bệnh bạch cầu cấp với AUC lần lượt là 0,956 (95%, CI: 0,929-0,984) và 0,912 (95%, CI: 0,857-0,967). Theo hướng dẫn của hội đa u tủy xương quốc tế, giá trị tham chiếu của tỉ số κ/λ là 0,26-1,65, tuy nhiên, chúng tôi kiến nghị sử dụng tỉ số 5,47 đối với bệnh nhân dòng κ và 4,97 đối với bệnh nhân dòng λ để làm trị số tham chiếu chẩn đoán xác định bệnh đa u tủy.

Theo Bin Xu¹, để giúp chẩn đoán phân biệt bệnh đa u tủy và các bệnh lý huyết học khác, nghiên cứu đã kết hợp chỉ số sFLCr và độ lọc cầu thận (eGFR) để giúp tăng độ chính xác với giá trị sFLCr lần lượt là 2,89 đối với eGFR > 60 ml/min/1,73m² và 3,49 đối với eGFR < 60 ml/min/1,73m². Nghiên cứu của

chúng tôi có sFLCr cao hơn có thể vì khác biệt về cỡ mẫu của nhóm bệnh bạch cầu cấp.

Theo Punit Yadav⁷, nghiên cứu kết hợp chỉ số eGFR và sFLCr để giúp chẩn đoán suy thận ở bệnh nhân mới được chẩn đoán mắc bệnh đa u tủy với sFLC > 800,0 mg/L, có cùng kết quả nghiên cứu với chúng tôi với giá trị định lượng chuỗi nhẹ tự do κ và λ lần lượt là 804,0 mg/L và 880,0 mg/L. Theo nghiên cứu của Hutchison⁴, giá trị sFLC > 500 mg/L giúp chẩn đoán bệnh nhân suy thận biến chứng do đa u tủy, sự khác biệt này có thể là do nhóm bệnh đa u tủy trong nghiên cứu của chúng tôi có cả bệnh nhân biến chứng suy thận và không suy thận.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu giá trị của định lượng chuỗi nhẹ tự do Kappa và Lambda huyết thanh trong chẩn đoán bệnh đa u tủy xương tại khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy, rút ra một số kết luận:

– Các chỉ số FLC-tổng, FLC-hiệu và sFLCr- κ và sFLCr- λ của nhóm bệnh đa u tủy cao hơn nhiều lần so với nhóm bạch cầu cấp, suy thận và người bình thường.

– sFLCr- κ tại giá trị 5,47 với AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 0,956; 85,6%; 100% và sFLCr- λ tại giá trị 4,97 với AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 0,912; 79%; 95% giúp chẩn đoán phân biệt bệnh đa u tủy với nhóm bệnh bạch cầu cấp, suy thận, người khỏe mạnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bin Xu, Yi Tang, Jianfeng Zhou, Peiling Zhang, and Huijun Li.**, 2017. Disease spectrum of abnormal serum free light chain ratio and its diagnostic significance. *Oncotarget*. 8(47): 82268–82279.
 2. **Bradwell, Hugh D. Carr-Smith, Graham P. Mead, Lian X. Tang, Paul J. Showell, Mark T. Drayson, and Roger Drew**, 2001. Highly Sensitive, Automated Immunoassay for Immunoglobulin Free Light Chains in Serum and Urine. *Clinical Chemistry* 47:4 673–680 (2001).
 3. **Guy Pratt, Stephen Harding, Roger Holder, Chris Fegan, Chris Pepper, David Oscier, Anne Gardiner, Arthur R. Bradwell, Graham Mead**, 2008. Abnormal serum free light chain ratios are associated with poor survival and may reflect biological subgroups in patients with chronic lymphocytic leukaemia.
 4. **Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, Herrera GA, Lachmann H, Sanders PW**, 2011. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 8:43–51.
 5. **Joannes, Thijs M.H. Eijsvogels, Kornelis S.M. van der Geest, Hans J.P.M. Koenen, Colin A. Hutchison, Annemieke M.H. Boots, Maria T.E. Hopman and Irma Joosten**, 2014. The impact of exercise on the variation of serum free light chains. *Clin Chem Lab Med* 2014.
 6. **M.C Kyrtsolis**, 2007. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. Volume 137, Issue 3.
- Punit Yadav, Paul Cockwell, Mark Cook, Jennifer Pinney, Hannah Giles, Yu Sandar Aung, David Cairns, Roger G. Owen, Faith E. Davies, Graham H. Jackson, J. Anthony Child, Gareth J. Morgan, Mark T. Drayson**, 2018. Serum free light chain levels and renal function at diagnosis in patients with multiple myeloma. *Yadav et al. BMC Nephrology* 19:178. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0962-x>.