

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED CLINICAL SIGNIFICANCE

KLINIČKO-LABORATORIJSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA MONOKLONSKOM GAMAPATIJOM NEUTVRĐENOG KLINIČKOG ZNAČAJA

Bogdan Milovanović¹, Valentina Mladenović¹, Aleksandra Sretenović^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za hematologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: stormraven519@gmail.com

Abstract

Introduction: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a premalignant condition with a potential risk of progression to malignant hematological neoplasms.

Aim: The aim of this study was to analyze the clinical and laboratory characteristics of patients with MGUS and to determine prognostic factors contributing to the progression of this premalignant condition.

Material and methods: The study included 190 patients with MGUS who were diagnosed and monitored at the Clinic for Hematology, University Clinical Center of Serbia, from 2000 to 2024. Data were analyzed to record the demographic and clinical-laboratory characteristics of MGUS patients.

Results: The majority of patients belonged to the low-risk group (according to the Mayo Clinic risk stratification), comprising 104 patients (55%), while the intermediate-low risk group included 67 patients (35.5%). Seventeen patients were in the intermediate-high-risk group (9%), and one patient (0.5%) was in the high-risk group. Progression occurred in 6.8% of cases, leading to multiple myeloma (MM), monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS), AL amyloidosis, and Waldenström macroglobulinemia (WM). The highest number of patients progressed to MM (6 patients) with an average time of 69.5 months. Patients in the intermediate-high-risk group were the most likely to progress to malignant hematologic disease (84.6%). Patients in the low- and intermediate-low-risk groups had a statistically significantly lower likelihood of progression ($p = 0.004$) compared to those in the intermediate-high- and high-risk groups. Compared to non-progressing patients, those with disease progression had significantly higher 24-hour proteinuria values ($p = 0.003$) and a higher prevalence of immunoparesis (23.1%, $p = 0.003$). The concentration of paraprotein (M protein) above 15 g/L was significantly more frequent among patients with progression ($p = 0.03$).

Conclusion: Early identification of MGUS patients at intermediate-high and high risk is crucial in routine clinical practice to facilitate timely treatment decisions.

Keywords:

monoclonal gammopathy,
progression,
clinical-laboratory
characteristics

Sažetak

Uvod: Monoklonska gamapatija neutvrđenog kliničkog značaja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* - MGUS) predstavlja premaligno stanje sa potencijalnim rizikom za progresiju u malignu hematološku neoplazmu.

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je analiziranje kliničko-laboratorijskih karakteristika pacijenata sa MGUS i utvrđivanje prognostičkih faktora koji doprinose progresiji ovog premalignog stanja.

Materijal i metode: Studija je obuhvatila 190 pacijenta sa MGUS koji su dijagnostikovani i praćeni u Klinici za hematologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 2000. do 2024. godine. Analizom podataka zabeležene su demografske i kliničko-laboratorijske karakteristike pacijenata sa MGUS.

Rezultati: Najveći broj ispitanika pripadao je grupi niskog rizika, po stratifikaciji rizika Mejo klinike (104 pacijenta; 55%), a u grupi umereno niskog rizika bilo je 67 pacijenata (35,5%). Sedamnaest pacijenata bilo je u grupi umereno visokog rizika (9%), dok se u grupi visokog rizika našao 1 pacijent (0,5%). Progresija se javila u 6,8% slučajeva i to u multipli mijelom (engl. *Multiple Myeloma* - MM), monoklonsku gamapatiju renalnog značaja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Renal Significance* - MGRS), amiloidozu lakih lanaca imunoglobulina (AL) i Valdenstremovu makroglobulinemiju (engl. *Waldenström Macroglobulinemia* - WM). Najveći broj pacijenata je progredirao u MM (6 pacijenata) i to u prosečnom vremenu od 69,5 meseci. Pacijenti iz grupe umereno visokog rizika najčešće su progredirali u malignu hematološku oboljenje (84,6%). Pacijenti koji pripadaju grupi niskog i umereno niskog rizika statistički značajno ređe ($p = 0,004$) progrediraju od pacijenata iz grupe umereno visokog i visokog rizika. U poređenju sa pacijentima koji nisu progredirali, pacijenti sa progresijom su imali statistički značajno više vrednosti 24 h proteinurije ($p = 0,003$) i veću prevalenciju imunopareze (23,1%, $p = 0,003$). Koncentracija paraproteina (M-proteina) iznad 15 g/L bila je statistički značajno učestalija među pacijentima sa progresijom ($p = 0,03$).

Zaključak: Rano prepoznavanje MGUS pacijenata umereno visokog i visokog rizika od značaja je u rutinskoj kliničkoj praksi u smislu donošenja odluke o pravovremenom započinjanju lečenja.

Ključne reči:

monoklonska gamapatija, progresija, kliničko-laboratorijske karakteristike

Uvod

Monoklonska gamapatija neutvrđenog kliničkog značaja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* - MGUS) stanje je definisano postojanjem detektabilnog serumskog proteina M u koncentraciji manjoj od 30 g/L, prisustvom manje od 10% klonskih plazmocita, kao i odsustvom oštećenja organa povezanih sa malignim hematološkim oboljenjima (multipli mijelom, amiloidoza lakih lanaca imunoglobulina, Valdenstremova makroglobulinemija) po CRAB karakterizaciji (C - hiperkalcemija, R - renalna insuficijencija, A - anemija, B - oštećenje kosti). Postoje 3 podtipa MGUS: *non*-IgM MGUS koja nije imunoglobulin M tipa (*non*-IgM), IgM MGUS i MGUS lakih lanaca (engl. *light chain* - LC).

Monoklonska gamapatija neutvrđenog kliničkog značaja predstavlja premaligno stanje koje može progredirati u multipli mijelom (engl. *Multiple Myeloma* - MM), Valdenstremovu makroglobulinemiju (engl. *Waldenström Macroglobulinemia* - WM) i amiloidozu lakih lanaca imunoglobulina (AL) i do tog trenutka ovo stanje ostaje asimptomatsko (2). Učestalost progresije u navedene malignitete zavisi od podtipa MGUS. Za *non*-IgM podtip učestalost progresije iznosi 0,3%, za IgM podtip 1%, a za LC MGUS rizik od progresije iznosi 0,3%.

Pacijenti sa niskim rizikom za progresiju (po

stratifikaciji rizika Mejo klinike) imaju koncentraciju M-proteina ispod 15 g/L, IgG tip paraproteina u imunoelektroforezi (IEF) proteina seruma i normalan odnos slobodnih kapa i lambda lakih lanaca u serumu. Ukoliko je jedan od tri navedena kriterijuma odsutan, svrstaje se u grupu umereno niskog rizika, ukoliko su dva od tri kriterijuma odsutna imaće umereno visok rizik, a sa odsustvom sva tri kriterijuma pripadaće grupi visokog rizika (1).

Praćenje bolesnika sa MGUS zavisi od njihovog stepena rizika. Niskorizični pacijenti se kontrolišu periodično na 6 meseci, a potom na godinu dana u slučaju stacionarnog nalaza, dok svi ostali pacijenti zahtevaju redovno šestomesečno praćenje.

Prevalencija MGUS u starosnoj dobi od 50 godina iznosi 3,2% i čak 5,3% u populaciji starijoj od 70 godina (3).

Cilj ovog istraživanja bio je analiziranje kliničko-laboratorijskih karakteristika pacijenata sa MGUS i utvrđivanje prognostičkih faktora koji doprinose progresiji ovog premalignog stanja.

Materijal i metode

U retrospektivnu studiju uključeni su pacijenti sa MGUS koji su dijagnostikovani i praćeni u periodu od 2000.

do 2024. godine na Klinici za hematologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Za sprovođenje studije dobijena je saglasnost Etičke komisije za naučnoistraživački rad studenata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (datum izdavanja saglasnosti: 9.1.2025.).

Analizirana grupa obuhvata 190 MGUS pacijenata koji su praćeni u istom periodu. Iz istraživanja su isključeni ispitanici koji nisu imali potpunu medicinsku dokumentaciju. Demografski podaci dobijeni analizom su: pol, godine u momentu postavljanja dijagnoze i vitalni status.

Podaci vezani za karakteristike oboljenja koji su analizirani su: tip M-proteina, tip lakih lanaca, koncentracija paraproteina, prisustvo imunopareze, koncentracija slobodnih kappa i lambda lakih lanaca u serumu i njihov odnos, parametri bubrežne funkcije, 24h proteinurija, koncentracija hemoglobina i broj trombocita, procenat plazmocita u koštanoj srži, postojanje koštane bolesti, komorbiditeti.

Analizirani su i ukupno preživljavanje (engl. *Overall survival* - OS) i vreme od postavljanja dijagnoze MGUS do dokumentovane progresije bolesti (engl. *Progression-free survival* - PFS).

U ovoj retrospektivnoj analizi korišćene su metode deskriptivne statistike u okviru koje su kontinuirane varijable predstavljene medijanom i opsezima, a za kategoričke varijable korišćeni su procenti i frekvencije. Rizik za progresiju određen je na osnovu kriterijuma za stratifikaciju rizika Mejo klinike (1).

U cilju dobijanja i prikazivanja analize PFS i OS primenjen je *Log Rank* test, čije su vrednosti grafički prikazane Kaplan-Majerovim (*Kaplan-Meier*) krivama. Za sve statističke analize korišćen je program *SPSS*. Statistička značajnost je postignuta ako je p-vrednost bila manja od 0,05.

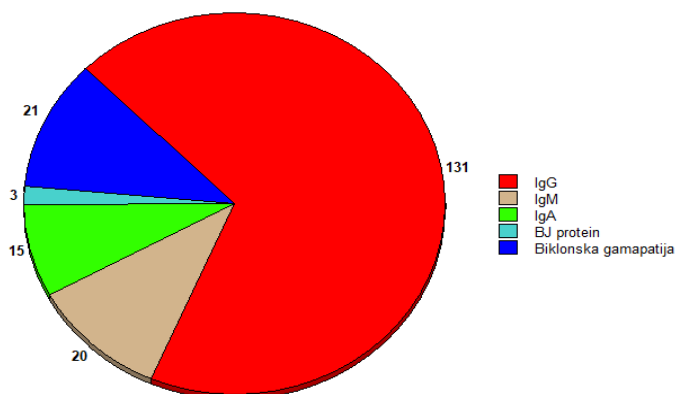
Rezultati

Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 190 pacijenata prosečne starosti 61 godina u momentu postavljanja dijagnoze. Raspon godina kretao se od 32 do 90 godina. U ispitivanoj grupi bilo je 129 žena (67,9%) i 61 muškarac (32,1%).

Srednja vrednost M-proteina iznosila je 2,29 g/L (kretala se u rasponu 0,8 - 20,7 g/L), dok su koncentracije iznad 15 g/L pronađene kod 5 pacijenata (2,6%).

Imunopareza je otkrivena u 2,8% slučajeva. Najčešći tip M-proteina otkriven u imunoelektroforezi (IEF) proteina seruma bio je IgG klase i to kod 131 (68,9%) ispitanika. Tip IgA otkriven je kod 15 pacijenata (7,9%), Bence-Jonsonov protein (engl. *Bence-Jones* - BJ) kod 3 pacijenta (1,6%), IgM podtip kod 20 pacijenata (10,5%), dok je biklonska gamapatija pronađena kod 21 pacijenta (11,1%). Na **grafikonu 1** prikazana je distribucija različitih tipova M-proteina.

Najčešći tip slobodnih lakih lanaca izolovan iz seruma ispitivane grupe bio je kapa tipa. Izolovan je kod 110 bolesnika (57,9%), srednje vrednosti 28,6 mg/L, dok se opseg kretao od 2,8 mg/L do 363,9 mg/L. Lambda tip lakih



Grafikon 1. Distribucija različitih tipova M-proteina

lanaca je pronađen kod 58 (30,5%) ispitanika, srednje vrednosti 21,2 mg/L u opsegu od 1,3 mg/L do 273,2 mg/L. Srednja vrednost odnosa kapa/lambda lakih lanaca (k/l) bila je 1,23 u intervalu 0,03 - 13,04. Samo jedan pacijent imao je vrednosti k/l manje od 0,01 i dvoje je imalo odnos k/l veći od 10,0.

Bubrežno oštećenje, definisano brzinom glomerularne filtracije (eGFR) manjom od 60 ml/min, pronađeno je kod 42 pacijenta (22,5%), od kojih je troje (1,6%) imalo proteinuriju nefrotskog ranga (> 3 g/24 h).

Povišene koncentracije laktat-dehidrogenaze (LDH) pronađene su kod 16 pacijenata (8,4%), dok su povišene vrednosti alkalne fosfataze (ALP) pronađene kod 11 bolesnika (5,9%). Monoklonska infiltracija plazmocitima u koštanoj srži iznad 10% otkrivena je kod 4 pacijenta (3,9%) (**tabela 1**). Ovi nalazi su registrovani tokom praćenja i odgovaraju progresiji bolesti.

Distribucija pacijenata po stratifikaciji rizika Mejo klinike pokazala je da najveći broj ispitanika pripada grupi niskog rizika progresije (104 pacijenta, 55%). Na drugom mestu po brojnosti jeste grupa umereno niskog rizika (67 pacijenata, 35,4%), dok grupi umereno visokog i visokog rizika pripada manji broj ispitanika i to 17 pacijenata (9%) grupi umereno visokog rizika i 1 pacijent grupi visokog rizika (0,5%) (**tabela 2**).

Tokom praćenja ispitivane grupe pacijenata, 6,8% je progrediralo u neko od proliferativnih malignih hematoloških oboljenja. Troje pacijenata je progrediralo

Tabela 1. Prikaz monoklonske infiltracije plazma ćelije u koštanoj srži iznad 10%

	Broj pacijenata	Frekvencija u %
< 10%	98	96,1
>10%	4	3,9

Tabela 2. Distribucija pacijenata po grupama rizika od progresije

Grupe rizika	Broj pacijenata	Frekvencija u %
Nizak	104	55,0
Umereno nizak	67	35,4
Umereno visok	17	9,0
Visok	1	0,5

u monoklonsku gamapatiju renalnog značaja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Renal Significance* - MGRS), 6 pacijenata u MM i ujedno predstavljaju najveći deo grupe koja je progredirala, 3 u AL amiloidozu, dok je 1 pacijent progredirao u Valdenstremovu makroglobulinemiju. Medijana praćenja iznosila je 30 meseci, a kretala se u opsegu od 6 do 240 meseci. Prosečno vreme u ispitivanoj grupi od momenta postavljanja dijagnoze do progresije iznosilo je 40 meseci, a kretalo se u opsegu od 12 do 210 meseci. Pacijenti koji su progredirali u MM progredirali su u prosečnom vremenu od 69,5 meseci (u opsegu 16 -

Tabela 3. Prikaz evolucije MGUS u različita maligna hematološka oboljenja

Oboljenje	Broj pacijenata	Frekvencija u %
MM	6	3,2
AL amiloidoza	3	1,6
MGRS	3	1,6
WM	1	0,5
Bez progresije	177	93,2
UKUPNO	190	100

200 meseci). U **tabeli 3** prikazana je distribucija progresije MGUS u druge maligne bolesti.

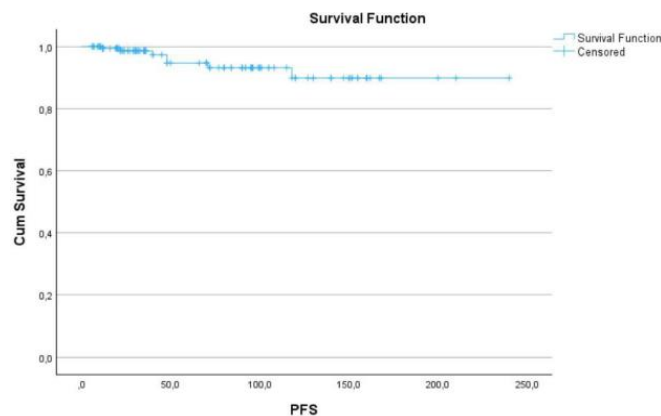
Pokazano je da je najveći broj pacijenata (11/13 pacijenata, 84,6%) sa progresijom pripadao grupi umereno visokog rizika (skor 2, 9/11 pacijenata) i grupi visokog rizika (skor 3, 2/11 pacijenata). Pacijenti oboleli od MGUS koji pripadaju grupi niskog i umereno niskog rizika progrediraju statistički značajno manje ($p = 0,004$) od pacijenata iz grupe visokog i umereno visokog rizika.

Pacijenti sa progresijom imali su statistički značajno više koncentracije 24h proteinurije ($p = 0,003$), srednje vrednosti 0,438 g/24h, opseg od 0,06 - 4,00 g/24h, u odnosu na pacijente koji nisu progredirali (srednja vrednost 0,085 g/24h, opseg od 0,189 - 2,6 g/24h). Takođe je pokazano da su pacijenti sa progresijom MGUS imali veću prevalencu imunopareze (23,1% progredirajućih prema 1,2% neprogredirajućih, $p = 0,003$) kao i veći broj njih koji je imao koncentraciju M proteina veću od 15g/L (15,4% progredirajućih prema 1,7% neprogredirajućih, $p = 0,03$).

Od progredirajućih pacijenata, njih 12 od 13 je imalo komorbiditete (92,3%) od kojih je 2 (15,4%) imalo sistemsku bolest vezivnog tkiva, a 30,8% bubrežno oštećenje ($eGFR < 60\text{ml/min}$). PFS kriva predstavljena je na **grafikonu 2**. Tokom praćenja, smrtni ishod je zabeležen kod 7 (3,7%) bolesnika, dok je 182 (96,3%) bolesnika bilo živo u trenutku poslednjeg kontrolnog pregleda. Medijana ukupnog preživljavanja (OS) nije dostignuta.

Diskusija

Starost u trenutku postavljanja dijagnoze u proseku je iznosila 61 godinu, sa dominantim brojem žena (67,9%) u odnosu na muškarce (32,1%), za razliku od literature, u kojoj je prosečna starost iznosila 72 godine i sa nešto ve-



Grafikon 2. Prikaz PFS krive

ćim brojem muškaraca (54%) (3).

Dokazana srednja vrednost M-proteina u našem istraživanju bila je 2,29 g/L, što je značajno manje u odnosu na podatke iz literature (12 g/L) (3).

Naša studija pokazuje dominantnost IgG tipa M-proteina (68,9%) u IEF proteina seruma, što se poklapa sa podacima iz literature (69%) (5). Pokazalo se da su pacijenti sa progresijom u 61,5% slučajeva imali IgG tip M-proteina (**tabela 4**). Paraprotein IgM je imunoelektroforezom otkriven u 10,5% slučajeva, dok je u literaturi pronađen kod 12,6% ispitanika (6).

Tabela 4. Prikaz učestalosti evolucije bolesti distribuiran po različitim tipovima M-proteina

Tip M-proteina	Bez evolucije	Sa evolucijom
IgG	123 (69,5%)	8 (61,5%)
IgA	15 (8,5%)	0
BJ protein	3 (1,7%)	0
IgM	17 (9,6%)	3 (23,1%)
Biklonska gamapatija	19 (10,7%)	2 (15,4%)
UKUPNO	177 (100%)	13 (100%)

Biklonska gamapatija nađena je u 11,1% slučajeva, više u poređenju sa literaturom, u kojoj je otkriveno 3% slučajeva (10).

Najčešće izolovan tip slobodnih lakih lanaca u serumu naših analiza bio je kapa tipa (57,9%), što se poklapa sa podacima iz literature (7).

U poređenju sa podacima iz literature (5,3% slučajeva sa smanjenom bubrežnom funkcijom), našim istraživanjem je pokazan veći broj slučajeva (22,5%) koji su imali smanjenu bubrežnu funkciju ($eGFR < 60\text{ ml/min}$), od kojih je 1,6% imalo proteinuriju nefrotskog ranga (8). Dijagnoza MGRS postavljena je samo kod bolesnika sa klinički verifikovanom progresijom. Biopsija bubrega nije rutinski rađena kod svih pacijenata.

Studijom smo pokazali da je najveći broj pacijenata sa evolucijom bolesti po stratifikaciji rizika Mejo klinike pripadao grupi umereno visokog rizika (84,6%), dok su podaci iz literature pokazali da se najveći broj progresija odvija u grupi visokog rizika (9).

Oboleli od MGUS koji su svrstani u grupe niskog

i umereno niskog rizika statistički značajno manje progrediraju ($p = 0,004$), što podržava postavljenu hipotezu ranijeg istraživanja (1).

Progresija se, na prvom mestu, najčešće odvija u pravcu multiplog mijeloma i to u prosečnom vremenu od 69,5 meseci, za razliku od podataka iz literature gde je navedeno prosečno vreme iznosilo 120 meseci (1). Na drugom mestu progresija je išla ka MGRS (3 pacijenta) i AL amiloidozi (3 pacijenta), dok je najređe išla u pravcu WM (1 pacijent).

Povišene vrednosti LDH su nađene u 8,4% slučajeva, manje u odnosu na podatke iz literature (18%), od kojih je 16,7% progrediralo u maligno hematološko oboljenje (MM, WM, AL) (10).

U našem istraživanju su statistički značajno više vrednosti 24h proteinurije ($p = 0,003$) imali pacijenti sa evolucijom bolesti (srednja vrednost 0,438 g/24h, opseg 0,06-4,00 g/24h) u odnosu na pacijente koji nisu progredirali (srednja vrednost 0,086 g/24h, opseg 0,189-2,6 g/24h), što se u statističkom pogledu poklapa sa podacima iz literature (3).

Veću prevalenciju imunopareze imali su progredirajući pacijenti (23,1% u odnosu na 1,2% neprogredirajućih) i to sa visokom statističkom značajnošću ($p = 0,003$), kao što je pokazano i u ranijim istraživanjima (3).

Kao važan faktor rizika progresije MGUS pokazala se koncentracija M-proteina iznad 15 g/L, sa statističkim značajem ($p = 0,03$), gde je 15,4% pacijenata sa vrednostima M-proteina iznad navedenih progredirala u MM, AL amiloidozu, MGRS i WM. Pacijenti sa višim vrednostima M-proteina progredirali su u 1,7% slučajeva.

Komorbiditete u grupi koja je progredirala imalo je 92,3% obolelih, u odnosu na podatke iz literature gde je komorbiditete imalo 94,6% (4). U našoj analizi je 15,4% imalo sistemsku bolest vezivnog tkiva, manje u poređenju sa podacima iz literature (19,4%) (4).

Zaključak

Rano prepoznavanje pacijenata sa monoklonskom gamapatijom umereno visokog i visokog rizika prema stratifikaciji Mejo klinike, kao i prisustvo imunopareze ili značajne 24-časovne proteinurije od značaja je u rutinskoj kliničkoj praksi jer omogućava da se pravovremeno pređe sa strategije *watch and wait* na rano započinjanje terapije, čime se obezbeđuju bolji rezultati u lečenju i produžava preživljavanje.

Literatura

1. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010; 24(6):1121-7.
2. Dhodapkar MV. MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. *Blood*. 2016; 128(23):2599-606.
3. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar

- S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2018; 378(3):241-9.
4. Sigurbergsson AÝ, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Sverrisdóttir I, Sigurðardóttir GÁ, Viðarsson B, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance can only be evaluated using screened cohorts: results from the population-based iStopMM study. *Haematologica*. 2023; 108(12):3392-8.
5. Clay-Gilmour AI, Kumar S, Rajkumar SV, Rishi A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Risk of MGUS in relatives of multiple myeloma cases by clinical and tumor characteristics. *Leukemia*. 2019; 33(2):499-507.
6. Vachon CM, Murray J, Allmer C, Larson D, Norman AD, Sinnwell J, et al. Prevalence of heavy chain MGUS by race and family history risk groups using a high-sensitivity screening method. *Blood Adv*. 2022; 6(12):3746-50.
7. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ 3rd, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010; 375(9727):1721-8.
8. Jeong TD, Lee W, Chun S, Min WK. Association between the delta estimated glomerular filtration rate and the prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in Korean males. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:356080.
9. Van de Donk NW, Mutis T, Poddighe PJ, Lokhorst HM, Zweegman S. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2016; 38(1):110-22.
10. Steiner N, Schwärzler A, Göbel G, Löscher W, Wanschitz J, Gunsilius E. Are neurological complications of monoclonal gammopathy of undetermined significance underestimated?. *Oncotarget*. 2017; 8(3):5081-91.