

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

KLINIČKO-LABARTORIJSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA MONOKLONSKOM GAMAPATIJOM KLINIČKOG ZNAČAJA

Valentina Mladenović¹, Bogdan Milovanović¹, Jelena Bila^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

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

Correspondence: valentinamladjenovic6@gmail.com

Abstract

Introduction: Monoclonal gammopathies of clinical significance (MGCS) are hematological disorders characterized by the presence of a pathological plasma cell or lymphoid clones, leading to organ damage without fulfilling criteria for malignant plasma cell proliferation.

Aim: This study aimed to analyze the clinical and laboratory characteristics of MGCS patients, and evaluate the impact of therapy on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Material and methods: This retrospective analysis was conducted on 75 patients. Among them, 88% had monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). The MGNS was diagnosed in 10.7% of patients (POEMS syndrome 6.7%, DADS-M 1.3%, CIDP 2.7%), while one additional patient (1.3%) had monoclonal gammopathy of skin significance (MGSS, Schnitzler syndrome). Treatment included bortezomib-based chemotherapy (57.3%), alkylating agents (30.7%), lenalidomide (5.3%), daratumumab (5.3%), and rituximab (1.3%). High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (HDCT + ASCT) was performed in 21.3% of patients with AL amyloidosis and POEMS syndrome after induction.

Results: A therapeutic response was achieved in 72% of patients, with a median survival of 48 months. A renal response was observed in 65.6% of patients with MGRS, and all MGNS patients showed improvement. In the MGRS subgroup, 68.2% showed a favorable response: complete response in 16.7%, very good partial response in 16.7%, and partial response in 37.9%. Univariate analysis indicated that hematological response ($p < 0.01$), renal response ($p < 0.01$), and treatment with HDCT + ASCT ($p = 0.03$) significantly influenced survival. Multivariate analysis confirmed hematological response as significant for OS ($p = 0.023$). A deep hematological response was associated with longer survival.

Conclusion: Timely diagnosis and optimal therapy, aiming for a rapid and deep hematological response, are crucial for organ function preservation and improved patient survival.

Keywords:

monoclonal
gammopathy,
therapeutic modalities

Sažetak

Uvod: Monoklonske gamapatije kliničkog značaja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* - MGCS) predstavljaju grupu hematoloških oboljenja karakterisanih prisustvom patološkog plazmocitnog ili limfoidnog klona koji dovodi do oštećenja jednog ili više organa, bez ispunjenih kriterijuma za postavljanje dijagnoze maligne plazmocitne proliferacije.

Cilj: Cilj ove studije bio je analiza kliničkih i laboratorijskih karakteristika bolesnika sa MGCS, kao i ispitivanje efekata terapije na ukupno preživljavanje (engl. *overall survival* - OS) i vreme do progresije bolesti (engl. *progression-free survival* - PFS).

Materijal i metode: Ova retrospektivna opservaciona analiza sprovedena je na 75 pacijenata. U grupi je bilo 88% bolesnika sa dijagnozom monoklonske gamapatije bubrežnog značaja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Renal Significance* - MGRS). Monoklonska gamapatija neurološkog značaja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance* - MGNS) dijagnostikovana je kod 10,7% pacijenata (POEMS sindrom 6,7%, DADS-M 1,3%, CIDP 2,7%), dok je kod još jednog pacijenta (1,3%) utvrđena monoklonska gamapatija od značaja za kožu (MGSS, Šniclerov sindrom). Najveći procenat obolelih lečen je hemioterapijom (HT) baziranom na bortezomibu (57,3%), alkilirajućim agensima (30,7%), lenalidomidom (5,3%), daratumumabom (5,3%), rituksimabom (1,3%). Visokodozna hemioterapija (VDHT) i autologna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (ATMČH) primenjene su kod 21,3% bolesnika sa amiloidozom lakih lanaca imunoglobulina (AL) i POEMS sindromom nakon indukcionog lečenja.

Rezultati: Povoljan terapijski odgovor ostvaren je kod 72% bolesnika, sa medijanom preživljavanja od 48 meseci. Renalni odgovor postignut je kod 65,6% bolesnika sa MGRS, dok je kod svih bolesnika sa MGNS zabeleženo poboljšanje. U podgrupi obolelih od MGRS povoljan terapijski odgovor zabeležen je kod 68,2% bolesnika: potpuna remisija kod 16,7%, veoma dobra parcijalna remisija kod 16,7% i parcijalna remisija kod 37,9%. Univarijantna analiza ukazala je da su na preživljavanje bolesnika uticali: hematološki odgovor ($p < 0,01$), renalni odgovor ($p < 0,01$) i lečenje VDHT + ATMČH ($p = 0,03$). Multivarijantna analiza potvrdila je značaj hematološkog odgovora na ukupno preživljavanje ($p = 0,023$). Dobar hematološki odgovor bio je značajno povezan sa dužim preživljavanjem.

Zaključak: Pravovremena dijagnoza i primena optimalnih terapijskih modaliteta, uz postizanje hematološkog odgovora, neophodni su za očuvanje funkcije organa i poboljšanje ukupnog preživljavanja obolelih.

Ključne reči:

monoklonska gamapatija, terapijski modaliteti

Uvod

Monoklonske gamapatije kliničkog značaja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* - MGCS) heterogena su grupa oboljenja koja se karakterišu prisustvom patološkog klona (prosečna plazmocitoza u koštanoj srži je ~10%) koji je udružen sa sekrecijom paraproteina, kao i simptomima i znacima koji su posledica prisustva M-komponente ili paraneoplastičnog sindroma, uz odsustvo kriterijuma za aktivnu plazmocitnu neoplaziju tipa multiplog mijeloma ili Valdenstremove makroglobulinemije (engl. *Macroglobulinemiae Waldenstrom*). Oboljenja se klasifikuju na osnovu leđiranog organa, među kojima su najčešći bubrež, periferni nervi i koža. Na dijagnozi ili tokom evolucije bolesti može postojati i multiorganska zahvaćenost, tako da se određene MGCS klasifikuju kao sindromi. Upravo simptomi i znaci oštećenja organa razlikuju entitet MGCS od monoklonske gamapatije neodređenog značaja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* - MGUS), koja je asimptomatska (1-4). Izuzev amiloidoze lakih lanaca imunoglobulina (AL), drugi entiteti MGCS su retki i čine oko 4% plazmocitnih neoplazija (5).

Dva najčešća entiteta iz navedene grupe

predstavljaju monoklonsku gamapatiju bubrežnog značaja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Renal Significance* - MGRS) i monoklonsku gamapatiju neurološkog značaja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance* - MGNS). Monoklonska gamapatija bubrežnog značaja karakteriše se postojanjem lezije bubrega udružene sa prisustvom M-komponente, najčešće u serumu. Oboljenja se mogu manifestovati kao glomerulopatije, tubulopatije ili vaskularne bolesti bubrega. U diferencijalnoj dijagnozi ovih oboljenja neophodna je biopsija bubrega. Različiti patohistološki entiteti MGRS prikazani su u **tabeli 1**, među kojima se kao najčešće izdvajaju AL amiloidoza i bolest taloženja monoklonskih imunoglobulina (engl. *Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease* - MIDD).

Za razliku od MGUS, MGRS pokazuje veći potencijal za evoluciju u simptomatski multipli mijelom (18%), sa rizikom tokom prve godine nakon dijagnoze od 10% (6,7).

Polineuropatija je u najvećem procentu udružena sa imunoglobulin M (IgM) paraproteinemijom, gde su u 50% slučajeva prisutna antitela na glikoprotein udružen sa mijelinom (anti-MAG). Imunoglobulin G (IgG) i IgA paraproteinemije udružene su sa antitelima usmerenim na gangliozid ili antitelima za

Tabela 1. Patohistološka klasifikacija MGRS bazira se na imunofluorescentnom i nalazu elektronske mikroskopije

Prisutni monoklonski depoziti Ig			Bez monoklonskih depozita Ig	
Organizovani depoziti			Neorganizovani depoziti	
Fibrilarni	Mikrotubularni	Inkluzioni, kristaloidni		
AL/AH amiloidoza	Imunotaktoidni GN	Proksimalna tubulopatija lakih lanaca (<i>LCPT</i>)	Bolest taloženja monoklonskih imunoglobulina (<i>MIDD</i>)	C3 glomerulopatija sa monoklonskom gamapatijom
Monoklonski fibrilarni GN	Krioglobulin-emijski GN tipa 1 i 2	Histiocitoza kristaloidnih depozita (Krio) Kristaloglobinski GN	Proliferativni glomerulonefritis sa monoklonskim depozitima Ig (<i>PGNMID</i>)	Trombotična mikroangiopatija
			Drugi	

Tabela 2. Klasifikacija MGNS i kliničke karakteristike navedenih entiteta

Fenotip	Klinička slika
DADS-M (Stečena distalna simetrična demijelinizirajuća polineuropatija i MGUS)	Spora progresija Predominantna distalna senzorna ataksija Ređe zahvatanje motornih vlakana Čest tremor 90% obolelih su muškog pola 50% obolelih imaju anti-MAG At Udružena sa IgM MGUS
CIPD (Hronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija)	Relapsirajući i progresivni karakter Senzomotorna PN Simetrična proksimalna ili distalna slabost ekstremiteta Arefleksija Simptomi ispada senzibiliteta Češće udružena sa IgG i IgA MGUS
Senzorna ili senzomotorna aksonalna PN	Redi oblik Senzorni simptomi u distalnom delu donjih ekstremiteta Motorna slabost viđa se u kasnijim stadijumima Češće udružena sa IgG i IgA MGUS

asialo-ganglio-N-tetraosilceramid (asialo-GM1). Rizik od progresije MGNS u multipli mijelom je nizak, ali je prema nekim istraživanjima tri puta veći rizik od razvoja AL amiloidoze. Neuropatija udružena sa paraproteinemijom može se klasifikovati u 3 grupe (**tabela 2**).

Najveći broj autora u ovu kategoriju ubraja i POEMS sindrom (kriterijumi su prikazani u **tabeli 3**) (8-10).

Terapija MGCS usmerena je na maligni plazmocitni ili limfoidni klon i uključuje hemioterapijske protokole koji se koriste u lečenju multiplog mijeloma i drugih B-ćelijskih neoplazija. Lečenje MGRS obuhvata različite hemiotera„pijske protokole bazirane na primeni bortezomiba, ciklofosfamida i deksametazona, optimalno uz anti-CD38 monoklonsko antitelo i konsolidaciju visokodoznom hemioterapijom HT i autolognom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze (VDHT + ATMČH) kod podobnih bolesnika sa AL amiloidozom. Lečenje bolesnika sa MGNS obuhvata imunohemioterapijske kombinacije bazirane na primeni anti-CD20 monoklonskog antitela uz ciklofosamid i deksametazon ili primenu ciljane terapije inhibitorom Brutonove tirozin kinaze (ibrutinib). Lečenje POEMS sindroma, zbog prisutne polineuropatije, razlikuje se od lečenja drugih plazmocitnih neoplazija i bazira se na primeni imunomodulatorne terapije lenalidomidom, sa ili bez VDHT + ATMČH u kombinaciji sa radioterapijom koštanih lezija (6-10).

Cilj rada bio je analizirati kliničko-laboratorijske karakteristike pacijenata sa MGCS, proceniti efekat primenjene terapije i uticaj na vreme bez progresije bolesti (engl. *progresion free survival* - PFS) i ukupno preživljavanje (engl. *overall survival* - OS).

Materijal i metode

Karakteristike ispitivane grupe

Ova studija je retrospektivna opservaciona analiza, sprovedena na 75 pacijenata sa dijagnozom MGCS: 38

Tabela 3. POEMS sindrom Za dijagnozu POEMS sindroma neophodna su 2 obavezna, 1 *major* i 1 *minor* kriterijum

Obavezni kriterijumi	Major kriterijumi	Minor kriterijumi
1. Polineuropatija (tipično demijelinizirajuća)	1. Kastelmanova bolest	1. Organomegalija (splenomegalija, hepatomegalija, limfadenopatija)
2. Plazmocitna neoplazija (pretežno lambda tipa)	2. Osteosklerotične koštane lezije	2. Hipervolemija (edemi, pleuralne efuzije, ascites)
	3. Povišene vrednosti VEGF u serumu	3. Endokrinopatija (adrenalna, tireoidna, pituitarna, gonadna, paratireoidna, pankreasna)
		4. Kožne promene (hiperpigmentacija, hipertrichoza, hemangiomi, pletora, lipodistrofija, akrocijanoza, „flushing“, beli nokti)
		5. Papiloedem
		6. Trombocitoza/policitemija
		Drugi: Batičasti prsti, gubitak TM, hiperhidroza, plućna hipertenzija/restriktivna plućna bolest, tromboza, dijareja, hipovitaminoza B12

(50,7%) bolesnika muškog pola, 37 (49,3%) ženskog pola, prosečne starosti 58 godina (opseg: 27-77) u periodu od januara 2014. do januara 2025. godine, na Odeljenju za multipli mijelom Klinike za hematologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Za svakog pacijenta su evidentirani demografski podaci kao što su pol, godine starosti u trenutku dijagnoze i vitalni status. Analizirani su i laboratorijski parametri kao što su: prisustvo, koncentracija i tip M-proteina (IgG, IgA, IgM, slobodni laki lanci), koncentracije slobodnih lakih lanaca kappa i lambda tipa i njihov odnos, koncentracija hemoglobina, kao i vrednost trombocita, glomerularna filtracija (eGFR), prisustvo M-proteina u urinu, 24-časovna proteinurija, kao i prisustvo nefrotskog sindroma. Pored navedenog, analizirani su primenjeni terapijski modaliteti, odgovor na primenjenu terapiju u skladu sa važećim kriterijumima Međunarodne radne grupe za multipli mijelom (engl. *International Myeloma Working Group* - IMWG) za procenu terapijskog odgovora obolelih od multiplog mijeloma, kriterijumima hematološkog i organskog odgovora obolelih od AL amiloidoze i kriterijumima terapijskog odgovora za obolele od Valdenstremove makroglobulinemije za bolesnike sa IgM MGNS (11-13). Analizirani su i učestalost relapsa, PFS (definisan kao vreme od početka lečenja do značkov relapsa) i OS (definisan kao vreme od postavljanja dijagnoze do kraja praćenja ili letalnog ishoda). Procena bubrežnog odgovora vršena je prema standardizovanim kriterijumima za AL amiloidozu i MGRS, pri čemu je bubrežni odgovor definisan kao smanjenje proteinurije za najmanje 30% ili smanjenje proteinurije ispod 0,5 g/24h, bez istovremenog pogoršanja bubrežne funkcije (pad eGFR $\geq$ 25%).

U ispitivanoj grupi bilo je 66 (88%) bolesnika sa dijagnozom MGRS i to 63 (84%) bolesnika sa dijagnozom AL amiloidoze sa bubrežnom zahvaćenošću i 3 (4%) bolesnika sa dijagnozom MIDD. Entitet MGNS dijagnostikovao je kod 8 bolesnika (10,7%) i to: POEMS kod 5 (6,7%), DADS-M kod 1 (1,3%), CIDP kod 2 (2,7%) bolesnika. Jedna bolesnica imala je dijagnozu Šniclerovog (*Schnitzler*) sindroma u sklopu monoklonske gamapatije kutanog značaja (engl. *Monoclonal Gammopathy of Skin Significance* - MGSS), koju karakterišu prisustvo IgM paraproteinemije, hronična urtikarija, elevacija C-reaktivnog proteina (CRP), febrilnost, neutrofilna infiltracija u biopsiji kože. Laboratorijske karakteristike bolesnika prikazane su u **tabeli 4**.

Najveći procenat obolelih lečen je HT baziranom na bortezomibu (43,57,3%), alkilirajućim agensima: melfalanom, ciklofosfamidom i bendamustinom (23,30,7%), lenalidomidom (4,5,3%), anti-CD38 monoklonskim antitelom daratumumabom (4,5,3%), rituksimabom (1,1,3%). Visokodozna hemioterapija i ATMČH sprovedena je kod 16 (21,3%) bolesnika sa AL amiloidozom i POEMS sindromom nakon indukcionog lečenja.

Statistička analiza

U zavisnosti od normalnosti raspodele, podaci su predstavljeni kao apsolutni brojevi (procenti), aritmetičke

Tabela 4. Kliničko-laboratorijske karakteristike obolelih

Tip M-proteina	Broj bolesnika (%)
IgG	26 (34,7%)
IgA	9 (12%)
BJ	35 (46,7%)
IgM	2 (2,7%)
Izotip lakih lanaca	
Kappa	18 (24%)
Lambda	54 (72%)
Biohemijske i imidžing karakteristike	
Anemija (Hgb < 100 g/L)	15 (20%)
Trombocitopenija (< 100 x 10 ⁹ /L)	1 (1,3%)
Povišena LDH	30 (40%)
Nefrotski sindrom (> 3,5 g/24h)	42 (56%)
Bubrežno oštećenje (eGFR < 60)	32 (42,7%)
Povišena ALP (amiloidoza jetre)	11 (14,7%)
EHO znaci kardijalne amiloidoze	44 (58,7%)
MR znaci kardijalne amiloidoze	17 (94,4%)
EMNG znaci polineuropatije	10 (7,5%)
PH dijagnostika	
Plazmocitoza srži > 10%	34 (45,3%)
Amiloid u potkožnom masnom tkivu	45 (74%)
Biopsija bubrega	8 (10,7%)
POEMS sindrom	
Polineuropatija	5/5 (100%)
Paraproteinemija lambda tipa	5/5 (100%)
Osteosklerotične lezije	5/5 (100%)
Kutane promene	5/5 (100%)
Hipervolemija	3/5 (60%)
Papiloedem	2/5 (40%)
Trombocitoza/policitemija	3/5 (60%)
Organomegalija	3/5 (60%)
Endokrinopatija	4/5 (80%)

sredine sa standardnom devijacijom ili medijane (opseg, minimum-maksimum). Statističke hipoteze su testirane korišćenjem t-testa, Man-Vitnijevog (*Mann-Whitney*) testa, hi-kvadrat (*chi-square*) testa i Fišerovog (*Fisher*) testa. Univarijantna analiza (*Long rank test*) primenjivana je u cilju identifikacije faktora od značaja za OS. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05. Analiza je sprovedena u softverskom paketu IBM SPSS Statistics 22 (engl. *Statistical Package for Social Sciences* - SPSS).

Rezultati

Povoljan terapijski odgovor (engl. *overall response rate*, ORR) zabeležen je kod 54 (72%) bolesnika u celoj grupi: kompletna remisija (engl. *Complete remission* - CR) kod 17 (22,7%), veoma dobra parcijalna remisija (engl.

Very good partial response - VGPR) kod 11 (14,7%) i parcijalna remisija (engl. *Partial response* - PR) kod 27 (36%). Renalni odgovor postignut je kod 42 (65,6%) obolelih od MGRS, dok je simptomatsko poboljšanje polineuropatije kod bolesnika sa MGNS postignuto kod svih 8 bolesnika (100%). Kod 26 (34,7%) bolesnika registrovan je relaps bolesti. Na kraju perioda praćenja letalni ishod zabeležen je kod 31 (41,3%) bolesnika. Medijana preživljavanja za celu grupu bila je 48 meseci (opseg: 22-74 meseca). Nije dokazana statistički značajna razlika u dužini preživljavanja u grupi obolelih od MGRS u odnosu na obolele od MGNS (53 meseca, opseg: 40-65) vs. 42 meseca (opseg: 32-51); (*Long Rank* = 1,38; $p = 1,24$).

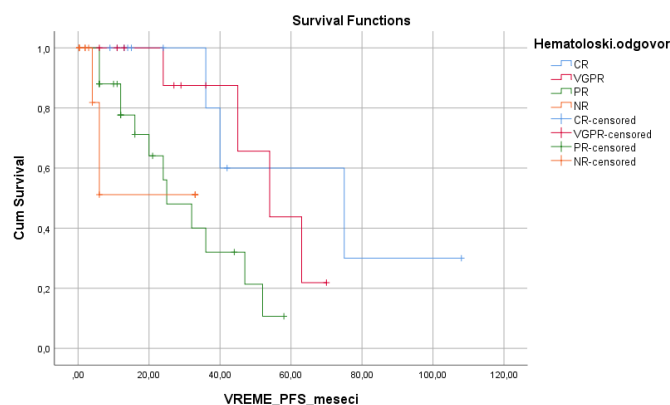
Zasebno je analizirana grupa obolelih od MGRS s obzirom na to da je najveći broj bolesnika u studiji pripadao ovoj kategoriji (66,88%). U navedenoj podgrupi povoljan terapijski odgovor zabeležen je kod 45 (68,2%) bolesnika: CR kod 11 (16,7%), VGPR kod 11 (16,7%) i PR kod 25 (37,9%). Stepenn hematološkog odgovora bio je u značajnoj korelaciji sa vremenom bez progresije bolesti (*Long Rank* = 10,4; $p = 0,015$), dok postizanje renalnog odgovora nije pokazalo uticaj na PFS (*Long Rank* = 0,42; $p = 0,83$) (**grafikon 1 i 2**).

Bolesnici koji su imali dobar hematološki odgovor (*Long Rank* = 47,9; $p < 0,01$) i renalni odgovor (*Long Rank* = 19,7; $p < 0,01$) imali su značajno duže preživljavanje u odnosu na bolesnike bez adekvatnog terapijskog odgovora (**grafikon 3 i 4**).

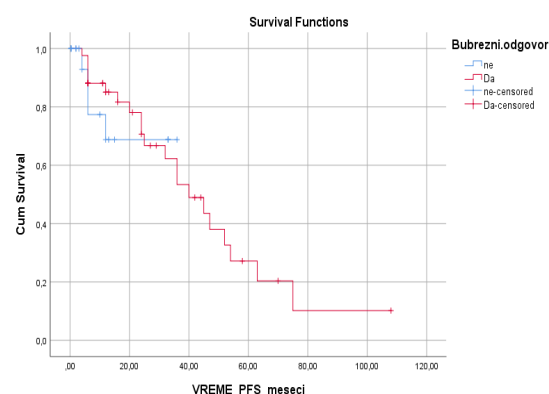
Univarijantna analiza ukazala je da su na preživljavanju bolesnika uticali: hematološki odgovor ($p < 0,01$), renalni odgovor ($p < 0,01$) i lečenje VDHT + ATMČH ($p = 0,03$). Multivarijantna analiza potvrdila je značaj postizanja adekvatnog hematološkog odgovora na OS ($p = 0,023$), dok se bubrežni odgovor i lečenje VDHT + ATMČH nisu pokazali statistički značajnim u multivarijantnom modelu ($p = 0,281$ i $p = 0,653$).

Diskusija

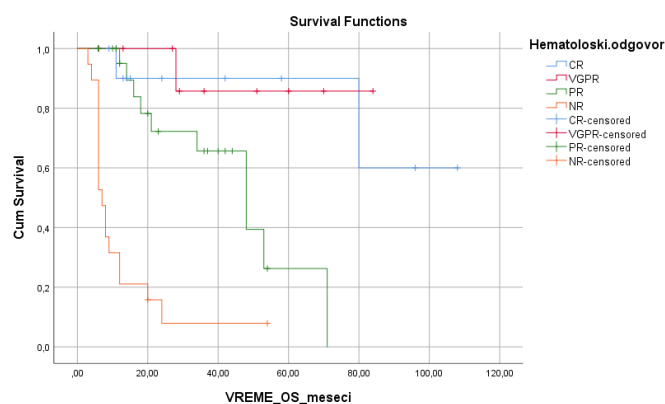
Prosečna starost pacijenata sa postavljenom dijagnozom u ovom istraživanju iznosila je 58 godina. Podaci iz literature ukazuju na to da se MGCS češće javlja kod starije populacije, što je u skladu sa rezultatima našeg ispitivanja (14). Najveći broj naših bolesnika karakterisala je paraproteinemija sa izotipom lambda lakih lanaca (72%), što je u skladu sa dostupnim podacima koji ukazuju na znatno češću udruženost lambda lakih lanaca sa AL amiloidozom i drugim podtipovima MGCS i paraneoplastičnim sindromima (15, 16). Najčešće leđiran organ u našoj grupi obolelih bio je bubrež (66 bolesnika, odnosno 88%) što potvrđuje najveću učestalost monoklonske gamapatije sa bubrežnim značajem (7, 8, 16). Kada je u pitanju terapijski pristup obolelih od MGRS, najveći broj naših bolesnika lečen je HT protokolima baziranim na bortezomibu (43 bolesnika, 57,3%), što je u skladu sa aktuelnim smernicama prema kojima osnov lečenja bolesnika sa plazmocitnim diskrazijama i lezijom bubrega predstavljaju inhibitori proteazoma (17), optimalno u kombinaciji sa anti-CD38



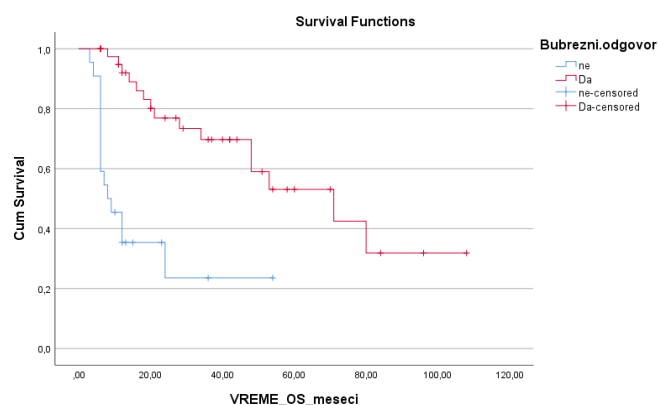
Grafikon 1. PFS kod obolelih od MGRS u odnosu na hematološki odgovor



Grafikon 2. PFS kod obolelih od MGRS u odnosu na renalni odgovor



Grafikon 3. OS kod obolelih od MGRS u odnosu na hematološki odgovor



Grafikon 4. OS kod obolelih od MGRS u odnosu na renalni odgovor

monoklonskim antitelom daratumumabom kod obolelih od AL amiloidoze (18). Sprovođenje VDHT + ATMČH indikivano je kod svih podobnih bolesnika sa dijagnozom AL amiloidoze, ali i drugih entiteta u sklopu MGRS, ali ista procedura ima limitiranu primenu kod ove vulnerabilne grupe bolesnika s obzirom na visoku učestalost uznapredovale kardijalne zahvaćenosti na dijagnozi (15-20% bolesnika se klasifikuju kao podobni za transplantaciju) (19). Ovaj vid lečenja primenjen je kod 13 (19,7%) bolesnika u našoj grupi. Prema dostupnim podacima iz literature, postizanje povoljnog, dobrog hematološkog odgovora jedan je od najznačajnijih prediktora ukupnog preživljavanja bolesnika sa AL amiloidozom i drugim entitetima iz grupe MGRS (20). Brza redukcija cirkulišućeg M-proteina ključna je za oporavak bubrežne funkcije i smanjenje rizika od razvoja dijalizne zavisnosti tokom vremena (21). Naša studija potvrdila je značaj postizanja hematološkog odgovora, stepena hematološkog odgovora, kao i bubrežnog odgovora na ukupno preživljavanje obolelih. Multivarijantni model u našoj grupi istakao je dubinu hematološkog odgovora kao jedini prediktivni parametar preživljavanja bolesnika sa MGRS. Medijana preživljavanja pacijenata sa dijagnostikovanim MGRS iznosila je 53 meseca, što je skladu sa podacima iz literature.

Najčešći entitet iz grupe MGNS i prema podacima iz literature, ali i u našoj grupi, predstavlja POEMS sindrom (5/8 bolesnika sa MGNS) (8,9). Sve naše bolesnike karakterisale su paraproteinemija izotipa lambda, non-IgM tipa, polineuropatija i osteosklerotične lezije kao obavezni i major kriterijumi, uz varijabilnu prisutnost drugih simptoma i znakova. Osnov lečenja ovih bolesnika predstavlja imunomodulatorna terapija bazirana na lenalidomidu, uz konsolidaciju VDHT + ATMČH kod podobnih bolesnika (9,23). U našoj grupi, svih 5 bolesnika je lečeno primenom HT bazirane na lenalidomidu, dok je kod 3/5 bolesnika sprovedena VDHT + ATMČH sa postizanjem povoljnog hematološkog terapijskog odgovora (ORR, > PR kod sva 3 bolesnika) uz simptomatsko poboljšanje znakova polineuropatije (obzirom na nepostojanje standardizovanih kriterijuma neurološkog odgovora kod obolelih sa MGNS, u cilju procene koristi se subjektivni metod procene, uz odustvo znakova pogoršanja polineuropatije u nalazu elektromioneurografije) (8). Medijana preživljavanja u našoj populaciji obolelih od MGNS iznosila je 42 meseca, dok je u podacima iz literature 10-godišnje preživljavanje i do 80% (24). Navedena razlika može biti posledica kasne dijagnoze i posledičnih multiorganskih oštećenja obolelih od POEMS sindroma.

Zaključak

Monoklonske gamapatije bubrežnog i neurološkog značaja predstavljaju heterogene, retke i subdijagnostikovane entitete s obzirom na nisku incidenciju ovih oboljenja, kako u opštoj populaciji, tako i u populaciji bolesnika sa monoklonskim gamapatijama. Pravovremena dijagnoza i primena optimalnih terapijskih

modaliteta, sa postizanjem brzog i dubokog hematološkog odgovora, neophodne su za očuvanje funkcije lediranih organa i poboljšanje ukupnog preživljavanja obolelih.

Literatura

1. Ríos-Tamayo R, Paiva B, Lahuerta JJ, López JM, Duarte RF. Monoclonal Gammopathies of Clinical Significance: A Critical Appraisal. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(21):5247.
2. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020; 2020(1):380-8.
3. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. 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.
4. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018; 131(2):163-73.
5. Kastritis E, Theodorakakou F, Fotiou D, Ntanas-Stathopoulos I, Spiliopoulou V, Malandrakis P, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance (MGCS) Among Patients with Monoclonal Gammopathies: Report from a Referral Center. *Blood* 2022; 140(Suppl 1):4279-80.
6. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15(2):121.
7. Amaador K, Peeters H, Minnema MC, Nguyen TQ, Dendooven A, Vos JMI, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med*. 2019; 77(7):243-54.
8. Castillo JJ, Callander NS, Baljevic M, Sborov DW, Kumar S. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. *Am J Hematol*. 2021; 96(7):846-53.
9. Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood*. 2012; 119(24):5650-8.
10. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(5):838-50.
11. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016; 17(8):e328-46.
12. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL Amyloidosis. *Blood*. 2020; 136(23):2620-7.
13. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Waldenström's macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(4):iv270.
14. Atkin C, Reddy-Kolanu V, Drayson MT, Sapey E, Richter AG. The prevalence and significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance in acute medical admissions. *Br J Haematol*. 2020; 189(6):1127-35.
15. El-Khoury H, Lee DJ, Alberge JB, Redd R, Cea-Curry CJ, Perry J, et al. Prevalence of monoclonal gammopathies and clinical outcomes in a high-risk US population screened by mass spectrometry: A prospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2022; 9(5):340-9.
16. Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54(6):929-37.
17. Feraud JP, Bridoux F, Robert A, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013; 122(22):3583-90.
18. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;

- 385(1):46-58.
19. Vaxman I, Dispenzieri A. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in Amyloidosis. *Oncology (Williston Park)*. 2021; 35(8):471-8.
 20. Bomsztyk J, Ravichandran S, Giles HV, Wright N, Berlanga O, Khwaja J, et al. Complete responses in AL amyloidosis are unequal: the impact of free light chain mass spectrometry in AL amyloidosis. *Blood* 2024; 143(13): 1259–68.
 21. Bhutani D, Chakraborty R, Lentzsch S, Ye C, Rubinstein SM, Tuchman S, et al; Outcomes of Therapy of Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS). *Blood*. 2024; 144(1):6895.
 22. Gozzeti A, Guarnieri A, Zamagni E, Zakhirova E, Coriu D, Bittrich M, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): Real-world data on outcomes and prognostic factors *Am J Hematol*. 2022; 97(7):877-84.
 23. Li AA, Gao XM, Zhao H, Shen KN, Zhang L, Cao XX, et al. Long-Term Outcomes of Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed POEMS Syndrome. *Transplant Cell Ther*. 2024; 30(2):207.e1-207.e7.
 24. Keddie S, Foldes D, Caimari F, Baldeweg SE, Bomsztyk J, Ziff OJ, et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of POEMS syndrome: A longitudinal cohort study. *Neurology*. 2020;95(3):e268-79.