


Szita Virág Réka\* 

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Beérkezett: 2024. szeptember 15. – Átdolgozott kézirat érkezett: 2025. január 31. – Elfogadva: 2025. február 4.  
Megjelent az interneten: 2025. március 10.

## Hematológia– Transzfuziológia

58 (2025) 1, 34–38

DOI:  
[10.1556/2068.2025.00202](https://doi.org/10.1556/2068.2025.00202)  
© 2025 Szerző(k)

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY



A myeloma megelőző állapotok, az MGUS és a smoldering myeloma (SMM) a népesség igen jelentős részét érintik, együttes előfordulásuk a 40 év feletti átlagpopulációban meghaladja a 3-4%-ot. Nagy jelentősége van tehát annak, hogy ebben a hatalmas, heterogén betegcsoportban meg tudjuk különböztetni azokat, akiknél az MGUS véletlen lelet, és irreleváns állapotuk szempontjából, illetve azokat, akik kiemelten fenyegetettek a myelomába történő progresszió által. A rendelkezésre álló biomarkerek (M protein-, és könnyűláncszintek, a termelt immunoglobulin típusa, a csontvelői plazmasejtek aránya és citogenetikai eltérései) alapján határozhatjuk meg azon MGUS-betegeket, akiknél további vizsgálatok (csontrendszeri képalkotók, csontvelővizsgálat) és intenzív követés szükséges. SMM esetén mindenképpen szükséges a hematológiai gondozás. Újabb vizsgálatok szerint a SMM gyakorisága sokszorosan meghaladhatja a korábban becsült incidenciát (40 év felett néhány ezrelék lehet!). Bár több folyó klinikai vizsgálat igyekszik megoldást találni, sem MGUS, sem SMM esetén nem áll jelenleg rendelkezésünkre olyan terápiás lehetőség, amellyel a myelomába történő progresszió megállítható vagy visszafordítható lenne. Az érintettek gondozásakor ezért a minél pontosabb rizikóbecslés alapján történő követés az elsődleges, a progresszióval jelentkező visszafordíthatatlan szövődmények (veseelégtelenség, csonttörések, könnyűlánc amyloidosis) megelőzése céljából.

### KULCSSZAVAK

MGUS, smoldering myeloma

## Myeloma precursor states

Myeloma precursor states, MGUS and smoldering myeloma (SMM) affect a significant portion of the population, their overall prevalence exceeding 3–4% in the general population older than 40 years old. Thus, it is very important to distinguish within this huge, heterogenous group those in whom MGUS is an incidental finding and irrelevant for their current condition from those who are especially threatened by progression into myeloma. The available biomarkers (M protein and free light chain levels, the type of immunoglobulin produced, the percentage of bone marrow plasma cells and their cytogenetic abnormalities) help us identify those MGUS patients that need further investigations (such as skeletal imaging or bone marrow sampling) and intensive follow up. In the case of SMM, hematological follow up is mandatory. Recent studies found the incidence of SMM to be exceedingly higher than previously estimated (a few thousandths of the over 40 years old population!). Although several ongoing studies are attempting to find solutions, currently we have no therapeutic options for either MGUS or SMM that could stop or reverse the progression to myeloma. The standard of care therefore remains follow up according to the most accurate risk stratification possible, in order to prevent the irreversible complications (renal failure, fractures, AL amyloidosis) associated with progression.

### KEYWORDS

MGUS, smoldering myeloma

## DEFINÍCIÓ

Az MGUS (ismeretlen jelentőségű monoklonális gammopátia) az idősebb átlagpopuláció relatíve nagy arányát (néhány százalékát) érintő, monoklonális immunoglobulin- vagy immunoglobulinfragmentum-termeléssel járó, malignus transzformációs potenciállal bíró plazmasejtes folyamat. Fennállására jellemző a szérumból kimutatható monoklonális immunoglobulin (M protein) vagy könnyűlánc jelenléte, amely azonban nem éri el a  $30\text{ g L}^{-1}$  koncentrációt, illetve a 100 feletti érintett/nem érintett könnyűláncarányt, és a csontvelőben

\* Levelezési cím/Corr. address: Dr.  
Szita Virág Réka, Semmelweis  
Egyetem Belgyógyászati és  
Hematológiai Klinika, 1088 Budapest,  
Szentkirályi u. 46.  
Tel.: +36 20 670 1242.  
E-mail: [virag.szita@gmail.com](mailto:virag.szita@gmail.com)

kimutatható, de a sejtek 10%-át meg nem haladó mennyiségű klonális plazmasejt. MGUS fennállás esetén továbbá nem jelentkezhethet ezzel összefüggésbe hozható, a myelomára jellemző célszervkárosodás (vagyis CRAB – hypercalcaemia, vesekárosodás, anémia, csontkárosodás – kritérium) [1].

A parázsló vagy smoldering myeloma (SMM) ezzel szemben a malignus betegség, myeloma multiplex felé való átmeneti állapotnak tekinthető, amely magasabb,  $30 \text{ g L}^{-1}$  koncentrációt elérő M protein szinttel, és 10–60% közötti csontvelői plazmasejtaránnyal jár, még mindig célszervkárosodás nélkül. Az immár 10 éve, 2014-ben bevezetett SLiM-CRAB kritériumok értelmében számos előrehaladott SMM-beteget (vagyis a 60% feletti plazmasejtarányt, 100 feletti érintett/nem érintett könnyűláncarányt, illetve a több mint 1,5 mm feletti MR-gócot) immár myeloma multiplexnek tekintjük [2], és ennek megfelelően indokolt ezen betegek kezelése is.

## KÖNNYŰLÁNCMÉRÉS

Míg az M protein kimutatása sok-sok évtizede elérhető, a több nagyságrenddel kisebb,  $\text{mg dl}^{-1}$  koncentrációban vérben jelen lévő könnyűlánc-fragmentumok rutinszerű meghatározása sokkal később került be a mindennapi hematológiai gyakorlatba. Ennek ellenére is kulcsfontosságú vizsgálatuk, hiszen a myeloma multiplexes betegek nem elhanyagolható részénél, kb. 10%-ánál a kóros plazmasejtek csak könnyűláncot termelnek [3]; illetve a könnyűlánc amyloidosis diagnózisa és kezelése is elképzelhetetlen könnyűláncszintmérés nélkül.

Több körülmény is nehezíti azonban a könnyűláncszint-eltérések klinikai jelentőségének megítélését: kis molekulásúlyuk révén ezek a fehérjék a vesén keresztül filtrálódnak (így koncentrációjuk logikus módon függ a vesefunkciótól). Míg egészséges egyénekben (monoklonális populáció hiányában) a B sejtek kb. 2:1 arányban köteleződnék el vagy kappa vagy lambda könnyűlánc-termelés irányába [4], és ezáltal az egészséges plazmasejtek által kiválasztott kappa és lambda fragmentumok termelése is közel 2:1 arányú, addig szérumban eltérő konfigurációjuk miatt (a kappa monomerként, míg a lambda láncok dimer formájában keringenek) filtrációjuk az eltérő molekulásúlyból adódóan nem egyenletes, szérumszintjük inkább 1:1 arányhoz közeli. Több kutatás, legutóbb az igen meggyőző számú alany bevonásával végzett izlandi iStopMM vizsgálat is kimutatta, hogy a vesefunkció romlásával a filtráció is megváltozik, ezen folyamatok eredőjeként pedig magasabb abszolút kappa és lambda szérumszintekre, továbbá megváltozott arányra számíthatunk monoklonális plazmasejtfolyamat hiányában is [5]. Ugyanezen nagy léptékű vizsgálat azt is találta, hogy a 70 év feletti korcsoport vizsgálata esetén szintén a fiatalabb átlagpopulációtól eltérő határértékeket érdemes meghatározni. Ezen kritériumok alkalmazásával csökkenthető a fals pozitív diagnózisok száma, és a könnyűlánc MGUS gyakorisága 1,5%-ról 0,26%-ra csökkent a vizsgált izlandi populációban.

## PREVALENCIA

Az MGUS prevalenciáját több nagy tanulmány is igyekezett felmérni, az eltérő földrajzi régióknak, vizsgálati módszereknek és korcsoportoknak megfelelően némiképp különböző eredményt kapva [6–9]; annyit biztosan megállapíthatunk, hogy az MGUS előfordulása kb. 2–5% közötti az átlagpopulációt tekintve, és prevalenciája az életkorral nő.

Míg a myeloma multiplex gyakoriságát az irodalmi konszenzus kb. 3–5/100 000 fő (azaz kb. 0,004%) körülire teszi, addig korábban inkább becslésekre hagyatkoztunk a SMM vonatkozásában [10, 11], valószínűleg a diagnózis felállításához szükséges kiterjedtebb, invazívabb vizsgálatok szükségessége miatt. Nagyon nagy jelentőségű ezért a korábban említett iStopMM vizsgálat SMM gyakoriságát feltáró része [12]. Ebben a vizsgálatban az összes 40 év feletti izlandi több mint fele, 75 422 ember vett részt. A közülük MGUS-sal diagnosztizált betegeket három karra randomizálták; a betegek harmadánál további kivizsgálás nem történt, harmadánál a jelenlegi guideline-ok alapján eljárva a betegek 41%-ánál végeztek csontvelővizsgálatot, míg az intenzív kivizsgálást végző karon minden betegnek felajánlották a csontvelővizsgálat elvégzését, amit a betegek túlnyomó többsége (több mint 80%) el is fogadott. Az így kapott eredmények alapján egy online is elérhető prediktív modellt hoztak létre [13], amely az M protein-, immunglobulinszintek és könnyűláncarány alapján ad becslést arra vonatkozóan, hogy mennyi a 10% feletti csontvelői plazmasejtarány (vagyis a SMM) esélye (<https://istopmm.com/riskmodel/>). Ez – természetesen minden esetben a beteg preferenciáit is figyelembe véve – segítheti azon betegek kiválasztását, akiknél indokolt a csontvelővizsgálat elvégzése.

A modell alkalmazása azért is lehet különösen fontos, mert az intenzív kivizsgálást végző kar az eredményeket a teljes vizsgált átlagpopulációra vetítve a korábbi becsléseknél (0,44/100 000 fő) [10–11] több nagyságrenddel gyakrabban talált SMM-betegeket (kb. 0,53%, vagyis 530/100 000 fő) [12]. Megjegyzendő, hogy bár a vizsgálat egy genetikailag relatíve homogén populációban történt, mind az MGUS, mind a myeloma multiplex izlandi gyakorisága megfelel az irodalomban eddig ismert adatoknak, nincs okunk tehát azt hinni, hogy az izlandiak jobban fenyegetettek lennének myeloma vagy SMM szempontjából, mint más kaukázusi népcsoportok. Ez az igen figyelemfelkeltő eredmény inkább arra irányíthatja a figyelmünket, hogy a smoldering myelomával élő betegek nagy részét nem találjuk meg, vélhetően a kellenél kevesebbszer elvégzett csontvelővizsgálatok hiányából adódóan.

A myelománál sokkal nagyobb SMM-gyakoriság egyik másik implikációja, hogy a smoldering myeloma a korábban gondoltnál feltehetően kisebb arányban progrediál myelomába, illetve sokkal több beteg él alacsony rizikójú SMM-mel, mint azt becsültük. Ezek az eredmények a smoldering myelomát vizsgáló klinikai kutatások tervezése és az azokra való betegborzolás szempontjából igen nagy jelentőségűek lehetnek a továbbiakban; hiszen míg egyrészt sokkal nagyobb a várható betegpopuláció, akiket toborozhatunk, az

intervenció gazdasági és orvosi megtérülésének számításai is teljesen más alapokra helyeződhetnek.

## RIZIKÓSTRATIFIKÁCIÓ

Tekintettel az igen nagy populációt érintő problémára (Magyarországon óvatos becsléssel is legalább 150 ezer MGUS-sal élő lakost feltételezhetünk), feltétlenül szükséges az érintettek rizikó szerinti besorolása és az ehhez mérten megválasztott kivizsgálási intenzitás és követési gyakoriság. A progresszió valószínűségét három (későbbi módosítás szerint négy) rizikófaktor megléte szerint jelezhetjük előre: IgG-től eltérő típusú immunglobulin termelése,  $15 \text{ g L}^{-1}$  feletti M proteinkoncentráció, kóros könnyűláncarány, illetve az immunparesis megjelenése mind nagyobb rizikót jeleznek előre [14].

## SMM RIZIKÓSTRATIFIKÁCIÓ

Míg az MGUS rizikóstratifikációjában nagy előrelépés vagy változás nem történt az elmúlt évtizedben, addig SMM tekintetében számos új megközelítés és prognosztikai modell jött létre, amely a betegek progressziójának esélyét próbálja előrejelezni. A „Mayo 20/20/20” (amerikai mértékegységekkel számolva 2/20/20) modell az M-protein mennyiségét, a könnyűláncarányt és a kóros csontvelői plazmasejtarányt veszi figyelembe; minél több érték haladja meg ezek közül a 20-at, annál nagyobb a progresszió valószínűsége [15]. Ezt a modellt fejlesztették tovább több különböző rizikófaktor hozzáadásával, pl. citogenetikai eltérések megléte szerint [16], a keringő tumorsejtek szintje alapján vagy az értékek dinamikus újraértékelésével („rolling Mayo” modell [17]). Egészen más megközelítésű a PETHEMA rizikómodell, amely csontvelői flow cytometria eredményét és az aberráns plazmasejtek 95% feletti arányát, illetve az aneuploid DNS jelenlétét veszi figyelembe [18]. A rizikóbecslő modellek pontosságát több mérésel (dinamikus rizikóstratifikáció) és minél több tényező vizsgálatával tudjuk növelni, ami azonban használatukat is egyre bonyolultabbá teszi. Ennek áthidalására pl. a PANGEA kalkulátor egy online platformon érhető el, és elsősorban a betegek által bevitt igen részletes információkra támaszkodik [19].

## TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

Ahogy azt már a fentiekben említettük, az idős populáció MGUS-sal való érintettségének igen nagy arányát, a jelenleg elérhető kezelések nem elhanyagolható toxicitását, és haszon/rizikó szempontból kérdéses hatékonyságát figyelembe véve, MGUS betegeink „prevenációs” kezelése ma nem jöhet szóba. Többféle megközelítés született azonban a SMM kezelésére, illetve a myeloma multiplexbe való transzformáció megelőzését célozva – ezek folyamatban lévő klinikai vizsgálatok azonban, melyek eddigi eredményei egyelőre nem adtak alapot SMM betegeink rutinszerű kezelésére.

Az egyik lehetséges megközelítés az alacsony intenzitású kezelés, melynek elméleti célja a malignus transzformáció lassítása vagy megelőzése egy kevésbé toxikus, jól tolerálható szerrel (az eddigi vizsgálatokban nevezetesen lenalidomiddal [20, 21], illetve daratumumabbal [22]). Bár ezekben a vizsgálatokban az obszervációs csoportokkal összevetve igen kedvező progressziómentes túlélési eredményeket publikáltak eddig, a vizsgálatokat több kritika is érte: a SLiM-CRAB kritériumok későbbi bevezetése miatt a lenalidomiddal kezelt betegek közé ma már myeloma multiplexként definiált esetek is kerültek; a „nulladik” vonalban alkalmazott lenalidomidra kialakuló refrakteritás a későbbi terápiát igencsak megnehezíti; teljes túlélésre vonatkozó eredmények a legtöbb esetben még nem állnak rendelkezésre. Ezért, bár a spanyol munkacsoport hosszú követési idejű vizsgálata során a lenalidomid-dexamethason kombináció kimutatható teljes túlélési előnyt hozott obszervációval szemben, mivel a jelenlegi klasszifikáció szerint már a randomizációkor is myelomásnak számító betegeket is sok esetben csak obszerváltak, az eredmények helyes interpretációja nem magától értetődő.

A daratumumab hatását felmérő CENTAURUS vizsgálatban különböző hosszúságú daratumumab monoterápiában részesültek a betegek, teljes túlélésük 7 év alatt nem érte el a mediánt, és minden csoportban 80% felett maradt; figyelemre méltó azonban, hogy komplett hematológiai választ a betegek nagyon kis része (4,9–12%) ért el, illetve a hosszabban kezelt betegek túlélése rosszabbnak (de legalábbis nem jobbnak) mutatkozott a csak egyciklusnyi kezelésben részesülőknél (medián OS 81 vs. 88%), jelentősen több adverz reakció mellett [22].

A másik terápiás megközelítés a minél agresszívabb és hatékonyabb kezelés a monoklonális plazmasejtklon teljes eradikációja és a végleges gyógyulás elérése érdekében. A klinikai vizsgálatok során a frissen diagnosztizált myelomához hasonló modern kombinációs protokollokat (carfilzomib-lenalidomid-dexamethason daratumumabbal vagy anélkül), illetve autológ őssejt-transzplantációt alkalmaztak (GEM-CESAR [23], ASCENT [24]). A vizsgálatok kiemelkedő hematológiai válaszarányt mutattak (megjegyzendő azonban, hogy ez hasonló protokollokkal a frissen diagnosztizált myeloma multiplexre is ugyanúgy igaz), a perdöntő teljes túlélési adatokra azonban itt is várunk kell még. Ezek tudatában tudjuk majd mérlegelni, hogy a kombinált terápiával járó, nem elhanyagolható többletotoxicitás kisebb rizikót jelent-e a betegek számára, mint az obszerváció során kialakuló, és myeloma multiplexszel összefüggésbe hozható szervkárosodások, illetve a teljes gyógyulással járó túlélés-nyereség meghaladja-e az agresszív terápia miatti többletmortalitást.

Jelenleg azonban ezen vizsgálati eredmények hiányában SMM betegeinknek obszervációt, esetleg klinikai vizsgálatban való részvételt kell ajánlanunk.

## MÁS SZÖVŐDMÉNYEK

A myeloma multiplexbe való transzformálódás lehetőségén túl MGUS miatt követett betegeinknél mindenképpen

gondolnunk kell más, a gammopátiához köthető és kezelendő kórfolyamat kialakulására is.

IgM MGUS esetén hasi panaszok, hasi nyirokcsomómegnagyobbodás lymphoplasmocytás lymphomába/Waldenström macroglobulinaemiába való transzformációt sejtet.

Könnyűlánc MGUS esetén akkor járunk el gondosan, ha betegünket könnyűlánc amyloidosis irányába is szűrjük, pl. szérum NT-proBNP, illetve vizelet proteinürítés meghatározásával. A mással nem magyarázható proBNP-emelkedés további vizsgálatokat: szívultrahangot, szív MRI-t indokol. A vese-amyloidosisra a jelentős albuminuria a jellemző. Amennyiben az amyloidosis felmerül, biopszia szükséges, azonban nem kell rögtön az érintett szervet célba venni, a subcutan zsírszövet vétele és Kongó vörös festéssel való vizsgálata kiváló, kevésbé invazív út a diagnózishoz.

Nehéz differenciáldiagnosztikai feladat annak feltárása, hogy a fennálló monoklonális gammopátia összefüggésben állhat-e a beteg által tapasztalt, más szervrendszereket érintő problémákkal, így ezáltal MGUS helyett MGCS – monoclonal gammopathy of clinical significance –, vagyis klinikai jelentőséggel bíró gammopátia áll-e fenn. Ezen betegségek klinikai és etiológiai szempontból is logikus klasszifikációja még vita tárgyát képezi, és jelentős változásokon ment át az elmúlt években [25]. Tágabb értelemben véve minden, monoklonális fehérjeszaporulattal is járó klinikai szindróma klasszifikálható MGCS-ként is, így a fent említett AL amyloidosis mellett ide tartozhat a POEMS szindróma, de a monoklonális autoantitestekkel rendelkező immunológiai betegek is, pl. a szerzett von Willebrand szindrómás vagy pemphigoid betegségekben szenvedő betegek egy része.

Az említett betegségek diverzitását figyelembe véve praktikusnak tűnik az érintett szervrendszeren alapuló klinikai felosztás, így beszélhetünk MGRS – renalis, MGNS – neurológiai vagy MGOS – ocularis jelentőségű gammopátiákról.

Nefrológus kollégákkal való szoros együttműködés szükséges az AL amyloidosis mellett az egyéb ritkább MGRS kórképek pl. MIDD – monoklonális immunglobulin depozíciós betegség diagnózisának érdekében. A differenciáldiagnosztika fő nehézsége, hogy MGUS/MGRS betegeink nagyobb része idős, komorbid, így körükben az átlagpopulációhoz hasonlóan gyakori (vagy még gyakoribb) az egyéb etiológiájú, pl. hypertoniához társuló vesekárosodás. A pontos diagnózis felállítását szinte kizárólag vesebiopszia teszi lehetővé.

Perifériás neuropathia jelentkezése esetén az amyloidosis mellett más MGNS, pl. IgM MGUS-hoz vagy Waldenström-betegséghez kapcsolódó myelin-asszociált glikoprotein ellenes (anti-MAG) ellenanyagtermelés is felmerül, ami lassan progrediáló, disztális demielinizációt okoz, és szintén kezelési indikációt jelent [26].

Amellett, hogy MGUS-, SMM- vagy MM-betegeink szemészeti problémáinak túlnyomó többségét az átlagpopulációhoz hasonló szemészeti megbetegedések okozzák [27], megemlítendő, hogy monoklonális gammopathia mellett kialakuló látáscsökkenés háttérben MGOS, a corneában lerakódó paraprotein is állhat (paraproteinaemiás keratopathia, PPK) [28].

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az MGUS és SMM az átlagpopuláció igen nagy részét érintő állapotok, amelyeknek fennállása esetén az érintettek hematológiai szakvizsgálata szükséges. Ebből a hatalmas populációból azonban ki kell válogatnunk azokat, akiket a myeloma multiplexbe való transzformáció vagy más társuló állapot igazán fenyeget, és azokat (az érintettek nagy többségét!), akiknél az észlelt laboratóriumi eltérések a beteg állapota és későbbi sorsa szempontjából irrelevánsak. Ebben segítségünkre lehet a könnyűláncértékek vesefunkcióra és korra igazított normáltartományának használata. A SMM Izlandon észlelt megdöbbentően nagy előfordulási gyakorisága elgondolkodtató, és arra hívja fel a figyelmünket, hogy feltehetően sokkal több csontvelővizsgálatot kellene végeznünk, hogy ezeket a betegeket az MGUS-betegek között megtaláljuk.

Bár jelenleg nem áll rendelkezésünkre olyan terápiás eszköz, amellyel a folyamatba bizonyítottan előnyösen tudnánk beleavatkozni, a megfelelő rizikoadaptált követés által megelőzhetjük ezeknél a betegeknél a myeloma kései felfedezésével járó súlyos szövődeményeket (csonttörések, veseelégtelenség), illetve kiszűrhetünk más kezelést igénylő állapotokat is (pl. AL amyloidosis).

*Érdekltségek:* A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

## RÖVIDÍTÉSEK

MGUS	monoclonal gammopathy of unknown significance, ismeretlen jelentőségű monoklonális gammopátia
SMM	smoldering myeloma multiplex, parázsló myeloma

## IRODALOM

- [1] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–48. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5).
- [2] Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and Staging System for multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 36.
- [3] Rafee A, Malik MN, Abu Zar M, et al. An overview of light chain multiple myeloma: clinical characteristics and rarities, management strategies, and disease monitoring. *Cureus* 2018 Aug 15; 10(8): e3148. <https://doi.org/10.7759/cureus.3148>.
- [4] Levy R, Warnke R, Dorfman RF, et al. The monoclonality of human B-cell lymphomas. *J Exp Med*. 1977; 145: 1014–28. <https://doi.org/10.1084/jem.145.4.1014>.
- [5] Long TE, Indridason OS, Palsson R, et al. Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic

- kidney disease: results of the ISTOPMM study. *Blood Cancer J* 2022; 12.
- [6] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054494>.
- [7] Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia* 2014; 28(7): 1537–42. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.34>.
- [8] Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki city, Japan. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(12): 1474–9.
- [9] Abeykoon JP, Tawfiq RK, Kumar S, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: evaluation, risk assessment, management, and beyond. *Fac Rev* 2022; 11.
- [10] Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2582–90.
- [11] Rajkumar SV, Landgren O, Mateos M-V. Smoldering multiple myeloma. *Blood* 2015; 125(20): 3069–75.
- [12] Thorsteinsdóttir S, Gíslason GK, Aspelund T, et al. Prevalence of smoldering multiple myeloma based on nationwide screening. *Nat Med* 2023 Feb; 29(2): 467–72. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02183-6>. Epub 2023 Feb 6. Erratum in: *Nat Med*. 2023 Dec; 29(12): 3269. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02308-5>.
- [13] Eythorsson E, Rognvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, et al. Development of a multivariable model to predict the need for bone marrow sampling in persons with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a cohort study nested in a clinical trial. *Ann Intern Med* 2024 Apr; 177(4): 449–57. <https://doi.org/10.7326/M23-2540>.
- [14] Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, 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 Jun; 24(6): 1121–7. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.60>.
- [15] Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008 Jan 15; 111(2): 785–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-108357>.
- [16] Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J* 2020 Oct 16; 10(10): 102.
- [17] Visram A, Rajkumar SV, Kapoor P, et al. Assessing the prognostic utility of smoldering multiple myeloma risk stratification scores applied serially post diagnosis. *Blood Cancer J* 2021 Nov 26; 11(11): 186.
- [18] Pérez-Persona E, Vidriales M-B, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110(7): 2586–92.
- [19] Cowan A, Ferrari F, Freeman SS, et al. Personalised progression prediction in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance or smoldering multiple myeloma (PAN-GEA): a retrospective, multicohort study. *Lancet Haematol* 2023 Mar; 10(3): e203–12. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00386-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00386-6). Erratum in: *Lancet Haematol*. 2024 Mar; 11(3): e181.
- [20] Mateos MV, Hernández MT, Salvador C, et al. Lenalidomide-dexamethasone versus observation in high-risk smoldering myeloma after 12 years of median follow-up time: a randomized, open-label study. *Eur J Cancer* 2022 Oct; 174: 243–50.
- [21] Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2020 Apr 10; 38(11): 1126–37.
- [22] Landgren O, Chari A, Cohen YC, et al. Efficacy and safety of Daratumumab (DARA) monotherapy in patients with intermediate-risk or high-risk smoldering multiple myeloma (SMM): final analysis of the phase 2 centaurus study. *Blood* 2023; 142: 210–210.
- [23] Mateos MV, Martínez-López J, Rodríguez Otero P, et al. Curative strategy for high-risk smoldering myeloma: carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) followed by transplant, KRd consolidation, and Rd maintenance. *J Clin Oncol* 2024 Jul 22: JCO2302771. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02771>.
- [24] Kumar SK, Alsina M, Laplant B, et al. Fixed duration therapy with daratumumab, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for high risk smoldering multiple myeloma-results of the ascent trial. *Blood* 2022; 140(suppl 1): 1830–2.
- [25] Ríos-Tamayo R, Paiva B, Lahuerta JJ, et al. Monoclonal gammopathies of clinical significance: a critical appraisal. *Cancers* 2022; 14: 5247.
- [26] Castillo JJ, Callander NS, Baljevic M, et al. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. *Am J Hematol* 2021 Jul 1; 96(7): 846–53. <https://doi.org/10.1002/ajh.26155>.
- [27] Kormányos K, Kovács K, Németh O, et al. A Monoklonális Gammopathia Szemészeti jelei és szövődményei. *Orvosi Hetilap* 2021; 162: 1533–40.
- [28] Garderet L, Al Hariri M, Wasielica-Poslednik J, et al. Monoclonal gammopathy of ocular significance (MGOS) - a series of corneal manifestations and treatment outcomes. *Blood* 2021; 138: 2695–2695.