

意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 和冒烟型多发性骨髓瘤全程管理 中国专家共识(2025年版)

中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会

通信作者:李娟,中山大学附属第一医院,广州 510080,Email:ljuan@mail.sysu.edu.cn;
吴德沛,苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,苏州 215006,Email:wudepei@suda.edu.cn;路瑾,北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044,Email:lujin@pku.edu.cn

基金项目:国家自然科学基金(82070220、82270209、82470197)

DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20241122-00469

【摘要】 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)是浆细胞疾病中最常见的一种类型。特征为骨髓内浆细胞克隆性增生、单克隆免疫球蛋白(monoclonal protein, M蛋白)轻度升高,无器官功能损害。冒烟型多发性骨髓瘤(smoldering multiple myeloma, SMM)是介于MGUS和活性多发性骨髓瘤(active multiple myeloma, AMM)之间的中间疾病阶段的浆细胞疾病,其特征是血浆中M蛋白水平升高,骨髓中浆细胞浸润增加,但尚未出现典型临床表现。SMM被认为是AMM的前驱状态。本共识由中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组和中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会共同制定,内容涵盖了MGUS和SMM的流行病学特征、临床表现、检验和检查、诊断标准、鉴别诊断、预后评估以及患者管理策略。本共识旨在为MGUS和SMM的全程管理提供标准化指导,确保及时监控疾病进展,并在适当时期采取干预措施,以提升患者的生活质量和生存率。

Expert consensus on the comprehensive management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma in China (2025)

Plasma Cell Disease Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; Chinese Myeloma Committee-Chinese Hematology Association

Corresponding authors: Li Juan, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China, Email: ljuan@mail.sysu.edu.cn; Wu Depei, the First Affiliated Hospital of Soochow University, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, Suzhou 215006, China, Email: wudepei@suda.edu.cn; Lu Jin, Peking University People's Hospital, Peking University, Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Beijing 100044, China, Email: lujin@pku.edu.cn

【Abstract】 Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is the most common type of plasma cell disorder, characterized by clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow, a mild increase in monoclonal protein (M protein), and no organ damage. Smoldering multiple myeloma (SMM) is a plasma cell disease that lies between MGUS and active multiple myeloma (AMM), featuring elevated levels of M protein in the plasma and increased plasma cell infiltration in the bone marrow, but without typical clinical manifestations. SMM is considered as a precursor state to AMM. This consensus was jointly developed by the Plasma Cell Disease Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association and the Chinese Myeloma Committee-Chinese Hematology Association, covering the epidemiological characteristics, clinical manifestations, testing and examination, diagnostic criteria, differential diagnosis, prognosis assessment, and patient management strategies for MGUS and SMM. The consensus aims to provide standardized guidance for the comprehensive management of MGUS and SMM, ensuring timely monitoring of disease progression and intervention at the appropriate time to improve the quality of life and survival rates of patients.

意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)是浆细胞疾病中最常见的一种类型,以骨髓内浆细胞克隆性增生、单克隆免疫球蛋白(monoclonal protein, M 蛋白)轻度升高、没有器官功能损害为特征。MGUS 转归不一,有些患者可以长期稳定,有些患者可进展为各种恶性浆细胞/B 淋巴细胞疾病,如多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、淋巴浆细胞淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma, LPL)/华氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia, WM)、系统性轻链型淀粉样变性(light chain amyloidosis, AL)等。

冒烟型 MM(smoldering multiple myeloma, SMM)是介于 MGUS 和活动性 MM(active multiple myeloma, AMM)之间的中间疾病阶段的浆细胞疾病,其特征是血浆中 M 蛋白水平升高,骨髓中浆细胞浸润增加,但尚未出现典型的临床表现。SMM 是 AMM 的前驱状态,SMM 进展到 AMM 的中位时间约为 5 年。

目前我国缺乏 MGUS 和 SMM 诊治的专家共识。中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组和中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会组织 37 名分布于全国大部分省份的该领域专家,结合国内外 MGUS 和 SMM 最新指南和研究进展,编写此共识,旨在为 MGUS 和 SMM 的全程管理提供标准化指导,确保及时监控疾病进展,并在适当时机采取干预措施,以提升患者的生活质量和生存率。

一、MGUS

1. 流行病学:不同国家 MGUS 的患病率存在差异(0.7%~5.8%),其发病率与性别、种族和年龄有关,男性发病率高于女性,黑种人的发病率是白种人的 2~3 倍,患病率随年龄增长而增加^[1]。

一项来自北京协和医院的基于 154 597 名体检人群的研究发现, MGUS 的患病率为 0.53% (843 名),中位年龄为 58 岁。在 50 岁及以上人群中, MGUS 的总体患病率为 1.11%;在 70 岁及以上人群中,患病率为 2.57%;男性的患病率高于女性(0.66%对 0.39%, $P<0.001$)^[2]。另一项我国多中心前瞻性研究招募了 1 797 名健康受试者, MGUS 的总体患病率为 2.73%,随着年龄增加,患病率逐渐增高,其中 41~50 岁组 1.19%, 51~60 岁组 1.16%, 61~70 岁组 2.19%, 71~80 岁组 3.66%, 81 岁及以上组 7.76%^[3]。一项在冰岛进行的基于大规模人群的筛查研究(iStopMM 研究)筛查了冰岛所有 40 岁

以上的成年人,包括 75 422 名受试者, MGUS 的发生率为 4.4%^[4-5]。

2. 临床表现:基于 2014 国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)^[6]和《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024 年修订)》^[7]中关于 MGUS 的诊断标准, MGUS 除了发现 M 蛋白和克隆性浆细胞外,没有浆细胞异常增殖引起的终末器官功能损害,如骨髓瘤引起的相关表现,包括靶器官损害表现(CRAB)、出现 1 项或多项指标异常(SLiM)(后续统称为 SLiM-CARB),以及肝脾淋巴结肿大;也没有其他 M 蛋白直接或间接引起的器官损害,如 AL、M 蛋白相关脏器损害(肾脏、心脏、血管、神经、眼部、肌肉、皮肤等)。若临床出现上述症状,必须排除与 M 蛋白相关才能诊断 MGUS。

其中骨髓瘤引起的相关表现详见《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024 年修订)》^[7]。

CRAB:

[C]校正血清钙 >2.75 mmol/L;

[R]肾功能损害(肌酐清除率 <40 ml/min 或血清肌酐 >177 μ mol/L);

[A]贫血(HGB 较正常下限降低 ≥ 20 g/L 或 <100 g/L);

[B]溶骨性破坏,影像学检查(X 线、CT 或 PET-CT)显示 1 处或多处溶骨性病变。

SLiM:

[S]骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 60\%$;

[Li]受累/非受累血清游离轻链(serum free light chain, sFLC)比值 ≥ 100 (受累轻链数值至少 ≥ 100 mg/L);

[M]MRI 检测有 >1 处 5 mm 以上的局灶性骨质破坏。

3. 检验和检查:

(1)血液/尿液检查:在诊断时,因需要与其他 M 蛋白相关疾病[如 MM、LPL/WM 或其他恶性疾病、AL、POEMS 综合征、有肾脏意义的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS)、IgM 相关性周围神经病变等]鉴别,应接受血常规、血清肌酐(估算肾小球滤过率)、血清钙(计算校正钙)、血清乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白、血清白蛋白、血清免疫球蛋白定量、sFLC、血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳、尿微量蛋白定量、24 h 尿蛋白定量、24 h 尿轻链定量、尿免疫固定电泳检测。

(2)骨髓细胞形态学、流式细胞术及遗传学检查:关于有 M 蛋白的患者是否需要完善骨髓检查有

一定争议。欧洲骨髓瘤小组推荐,对于无症状且血清 M 蛋白水平 ≤ 15 g/L 的 IgG 型 MGUS 患者可不进行骨髓检查,除非有证据显示疾病进展到有症状阶段。对于所有 IgA 型和 IgM 型 M 蛋白患者,应常规进行骨髓检查^[8]。英国血液病学会提出,可以根据 MGUS 的危险度分层决定是否需要进行骨髓穿刺检查^[9]。上述共识的提出基于一些回顾性研究数据,数据显示, M 蛋白浓度 < 15 g/L 的患者患 MM 的概率非常低。意大利帕维亚大学 Mangiacavalli 等^[10]报道的一项单中心大宗回顾性研究纳入 1 217 例患者,表明在没有骨痛症状且 M 蛋白浓度 < 15 g/L 或 10 g/L 的患者中,骨髓浆细胞浸润率达到 10% 的比例非常低,分别为 7.3% 和 5.0%,这种风险与免疫球蛋白亚型相关(IgG 亚型的风险为 4.7% 和 3.5%; IgA 亚型的风险为 20.5% 和 14.0%)。Eythorsson 等^[11]利用大宗人群队列研究 iStopMM 中 1 043 例有骨髓样本的 MGUS 数据,建立了一个可以预测 MGUS 患者骨髓浆细胞是否 $\geq 10\%$ 的多变量预测模型。模型包括 MGUS 的单克隆类型,单克隆蛋白浓度, sFLC, 总 IgG、IgM 和 IgA 浓度,预测模型的 c 统计量为 0.85,在预测 SMM 或更严重情况的 10% 风险阈值下,敏感性为 86%,特异性为 67%,阳性预测值为 32%,阴性预测值为 96%。此模型可以在 www.istopmm.com/riskmodel 直接输入数值计算,但该研究目前仅有冰岛患者的数据,并未进行外部验证。考虑到骨髓穿刺对于 M 蛋白相关疾病的诊断和鉴别诊断非常重要,若不进行骨髓穿刺,有超过 5% 的漏诊率。因此,本共识推荐至少完善一次骨髓穿刺细胞形态学及流式细胞术检查以排除其他浆细胞或 B 淋巴细胞疾病。

在细胞遗传学异常方面,不同国家报道的发生率相差较大。北京大学人民医院一项纳入 111 例 MGUS 患者的研究中,10.7% 的患者常规细胞遗传学检测异常,而荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 使阳性率增加到 18.9%, IgH 重排最为常见^[12]。另外一些报道显示,在非 IgM MGUS 中,有接近半数患者发现涉及免疫球蛋白重链 (IGH) 基因在 14q32 和 5 个伙伴染色体易位 [11q13 (最常见的是 cyclin D1 基因)、4p16.3 (FGFR-3 和 MMSET 基因)、6p21 (cyclin D3 基因)、16q23 (C-MAF 基因) 和 20q11 (MAFB 基因)]^[13-14]。除了 IGH 易位外,在 MGUS 中也检测到了已知的 MM 特异性染色体异常,如 RB1 (13q14) 缺失、1q 扩增和超二倍体;但上述异常在 MGUS 中的发生频率比在

MM 中低^[8,15]。在 MGUS 患者中未检测到 TP53 或 MYC 的突变或缺失,表明上述事件可能发生在病程后期^[16]。IgM MGUS 中则常发现 MYD88 L265P 和 CXCR4 突变,分别占 60% 和 9%^[17]。

(3) 影像学检查:在 M 蛋白浓度 < 15 g/L 的患者骨骼检查中发现骨病变的概率非常低,不同影像学方法检测的敏感性不同。其中 X 线检测 IgG 型 M 蛋白患者骨病变的发生率为 1.7%, IgA 型为 6.4%^[9]。

全身电子计算机断层扫描 (whole body computed tomography, WB CT)、全身磁共振成像 (whole body magnetic resonance imaging, WB MRI) 和全身正电子发射计算机体层扫描术 (positron emission tomography, PET)/CT 等方法在发现骨骼病灶和淋巴结肿大等方面均优于传统骨骼 X 线检查。IMWG 的一项多中心分析比较了 212 例单克隆浆细胞疾病患者采用传统骨骼 X 线和 WB CT 的检查结果,发现 25.5% 的传统骨骼 X 线检查阴性患者的 WB CT 呈阳性^[18]。一系列报道显示, WB MRI 检测 M 蛋白患者发现局部病变的比例为 3.5% ~ 23.4%^[19-21]。在 M 蛋白患者的检测中,全身 PET/CT 较传统 X 线检查更为敏感,可发现 4.4% ~ 9.5% 患者存在 X 线检查未发现的病灶^[22]。在某些特定患者中,当 WB CT 结果不明确而有理由怀疑 MM 时, WB MRI 可能具有诊断价值。如老年性骨质疏松与骨髓瘤恶性浸润引起的骨质疏松可通过 WB MRI 鉴别。IgM 型 MGUS 通常会发展为 LPL/WM, 较罕见发展为 MM。对这些患者可应用全身 PET/CT 或 WB CT 检查。

(4) 其他检查:在有临床表现时,需要完善相关检查排除其他浆细胞疾病:脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 或氨基末端 BNP 前体 (N-terminal pro-b-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌钙蛋白、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、肌电图、眼底镜检查、心脏彩超、胃肠镜、肾脏穿刺活检、淋巴结活检、皮肤活检等。

本共识推荐:

① 所有患者均应接受血常规、血清肌酐 (估算肾小球滤过率)、血清钙 (计算校正钙)、血清乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白、血清白蛋白、血清免疫球蛋白定量、sFLC、血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳、尿微量蛋白定量、24 h 尿蛋白定量、24 h 尿轻链定量、尿免疫固定电泳检测。

② 所有怀疑 MGUS 的患者均建议完善至少一次骨髓检查:包括骨髓细胞学涂片、流式细胞术检

测(包括浆细胞表型和 B 淋巴细胞表型)、骨髓活检+免疫组化。对于非 IgM 型 MGUS,推荐对骨髓浆细胞分选后行 FISH 检测[检测探针至少包括 13q-、t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)、1q21 扩增和 1p32-];对于 IgM 型 MGUS,推荐检测 MYD88 L265P 和 CXCR4。

③建议进行全身影像学检查,包括 PET/CT、WB MRI 或 WB CT 检查;若条件不允许,也可行常规骨骼 X 线检查,以排除 MM(非 IgM 型)或 LPL/WM(IgM 型)。

④有相关临床表现时,建议完善以下检查排除其他浆细胞疾病:BNP 或 NT-proBNP、肌钙蛋白、VEGF、心电图、眼底镜检查、心脏彩超、胃肠镜、肾脏穿刺活检、淋巴结活检、皮肤活检等。

4. 诊断标准:本共识诊断标准参照 2014 年 IMWG 诊断标准^[6]和《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024 年修订)》^[7]的诊断标准。按照单克隆免疫球蛋白类型可分为非 IgM 型(多为 IgG 型或 IgA 型)、IgM 型和轻链型,相应的诊断标准如下:

(1)非 IgM 型 MGUS:满足以下所有条件:血清单克隆免疫球蛋白(非 IgM 型) $<30\text{ g/L}$;骨髓克隆性浆细胞 $<10\%$;无浆细胞异常增殖引起的终末器官功能损害,如高钙血症、肾功能不全、贫血、骨质破坏、淀粉样变等。

(2)IgM 型 MGUS:满足以下所有条件:血清单克隆 IgM 蛋白 $<30\text{ g/L}$;骨髓淋巴样浆细胞 $<10\%$;无贫血、全身症状、高黏滞综合征、淋巴结肿大、肝脾肿大或其他淋巴细胞增殖性疾病导致的终末器官功能损害。

(3)轻链型 MGUS:满足以下所有条件:sFLC 比值异常(<0.26 或 >1.65);受累轻链水平增加(在比值 >1.65 的患者中, κ 游离轻链增加;在比值 <0.26 的患者中, λ 游离轻链增加);免疫固定电泳未发现重链克隆性表达;骨髓克隆性浆细胞 $<10\%$;尿单克隆轻链定量 $<500\text{ mg/24 h}$;无浆细胞异常增殖引起的终末器官功能损害,如高钙血症、肾功能不全、贫血、骨质破坏、淀粉样变等。

5. 鉴别诊断:一旦检测出单克隆免疫球蛋白,除需与 SMM 或 AMM 鉴别外,还需要与其他 M 蛋白相关疾病进行鉴别,如 AL、POEMS 综合征或各种具有临床意义的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of clinical significance, MGCS)如 MGRS、IgM 相关性周围神经病变等。伴有不明原因骨质疏松的 MGUS 患者也应仔细检查,

以确保骨质疏松不是由 MM 引起。此外,某些类型的非霍奇金淋巴瘤、伴或不伴浆细胞分化的 B 淋巴细胞增殖性疾病也可能出现 M 蛋白,应在鉴别诊断时予以考虑。

(1)MM:MGUS 通常无症状,M 蛋白水平 $<30\text{ g/L}$,骨髓浆细胞浸润 $<10\%$;而 MM 则表现为骨质破坏、肾功能不全、贫血和高钙血症(CRAB),M 蛋白水平常较高,骨髓异常浆细胞超过 10%。需要注意的是,CRAB 并非 MM 所特有,也可在其他疾病中出现,此时合并 M 蛋白血症需与 MM 鉴别。如合并糖尿病肾病、高血压肾病的患者往往会出现肾功能不全和贫血;合并骨多发血管瘤/脂肪瘤的患者可出现骨质破坏,这时需要鉴别这些器官损害是由原发病引起还是与 M 蛋白相关。

(2)AL:淀粉样蛋白沉积在组织中导致器官功能障碍,如心脏、肾脏或神经病变。AL 的确诊需要组织活检证实淀粉样蛋白沉积。与 MGUS 相比,AL 患者通常有显著的器官受累症状。

(3)POEMS 综合征:POEMS 综合征是一种罕见的与浆细胞异常相关的多系统疾病,特征包括多发性神经病、器官肿大、内分泌紊乱、M 蛋白和皮肤改变。

(4)MGRS:MGRS 患者有单克隆免疫球蛋白血症,并造成显著的肾脏受累,如出现蛋白尿、肾病综合征或肾功能不全。肾脏病理是诊断 MGRS 的金标准。有无肾脏损害可鉴别 MGRS 和 MGUS。

(5)其他 M 蛋白相关疾病:包括但不限于 LPL/WM、重链病、IgM 相关性周围神经病变等。上述疾病通常有特定的临床表现、实验室检查特点和治疗需求。如 LPL/WM 患者有高黏滞综合征和淋巴结肿大等表现,M 蛋白多为 IgM 型,骨髓流式细胞术可以检测出克隆性 B 淋巴细胞和(或)克隆性浆细胞等,MYD88 L265P 突变常阳性。

6. 预后评估:MGUS 进展为 MM 或 LPL/WM 的发生率约为每年 1%。不同类型的 MGUS 进展为不同种类的疾病(表 1),其中 IgM 型 MGUS 进展为 LPL/WM 的可能性远高于 MM^[6]。

许多生物学特征具有预后预测价值,如 M 蛋白类型、sFLC 比值异常、存在尿本周蛋白、检测到循环浆细胞、流式细胞术检测的异常浆细胞比例、细胞遗传学异常、M 蛋白的快速进行性增加等均与 MGUS 的进展有关^[9]。目前已经发表了多个预测 MGUS 进展的风险分层模型,其中常被引用的模型是梅奥诊所 2005 模型和西班牙 2010 年模型。

在梅奥诊所的风险分层模型中^[23], 3 个危险因素定义为 sFLC 比值异常 (<0.26 或 >1.65)、血清 M 蛋白浓度高 (>15 g/L)、非 IgG 亚型 (IgA 型或 IgM 型)。在初次就诊时, 可以根据存在的危险因素数量对 MGUS 患者进行分层: 没有危险因素为低危组, 20 年进展风险为 2%; 含有 1 个危险因素为低中危组, 20 年进展风险为 10%; 含有 2 个危险因素为中高危组, 20 年进展风险为 18%; 含有 3 个危险因素为高危组, 20 年进展风险为 27%。虽然梅奥模型发表时间较早, 目前有其他模型可能优于该模型, 但该模型是目前国际上应用最广泛、最简便且无需骨髓检查结果的预测模型。

西班牙 PETHEMA 研究小组 2007 年发布了一个 MGUS 预后模型, 发现 DNA 非整倍体和骨髓异常/正常浆细胞比值 $\geq 95\%$ 是预测 MGUS 进展的独立变量。0 个危险因素患者 5 年进展率为 4%, 1 个危险因素患者 5 年进展率为 46%, 2 个危险因素患者 5 年进展率为 72%。这个模型需要进行骨髓检查^[24]。同一研究小组 2010 年在原模型的基础上进一步探索了疾病的演变模型对预后的预测作用, 将进展性 MGUS 定义为随访第 3 年 M 蛋白间隔两个月连续性检测增加 $\geq 10\%$, 结合原来的异常/正常浆细胞比值 $\geq 95\%$ 的预后因素建立了一个新的预后模型, 提供了更为全面的进展风险评估。无危险因素患者 7 年内累积进展率为 2%, 1 个危险因素为 16%, 2 个危险因素为 72%^[25]。该模型目前在国际上的应用也较为广泛且使用简便。

2019 年, Landgren 等^[26] 基于美国国家癌症所 (National Cancer Institute, NCI) 前瞻性数据开发了一个新的预后评分模型。该模型的危险因素包括 IgA 亚型、单克隆免疫球蛋白浓度 ≥ 15 g/L、sFLC 比值 <0.1 或 >10 及免疫抑制程度 (1 种或 2 种未受累的免疫球蛋白水平低于正常值)。具体分组如下: 低危组: 0~1 分; 中危组: 2 分; 高危组: ≥ 3 分。且该模型还推荐对 MGUS 患者的预后进行动态分析。但该模型缺乏外部验证, 目前尚未广泛应用。

2023 年, Cowan 等^[27] 开发了一个新的根据动态生物标志物预测 MGUS 或 SMM 进展为 MM 的多变量预测模型——PANGAEA 模型。这项回顾性多队列研究共纳入 6 441 例患者。该模型通过多变量 Cox 回归分析找到了 6 个重要的进展预测因子, 包括 sFLC 比值、单克隆免疫球蛋白浓度、年龄、肌酐浓度、血红蛋白下降水平和骨髓浆细胞百分比, 并开发了有骨髓数据和无骨髓数据两种版本的 PANGAEA 模型, 通过计算患者进展为 MM 的风险评分, 反映该患者在特定时间内 (1 年、2 年、5 年、10 年和 25 年) 进展为 MM 的概率。此模型可以在 <https://www.pangeamodels.org/> 计算, 但模型目前还未得到外部验证, 且计算复杂, 需要使用在线工具进行计算, 使用不便利。

考虑到 2019 年和 2023 年两个预后模型建立时间较短, 验证不充分, 目前尚不推荐临床使用。

本共识推荐: 使用 Mayo 2005 模型和西班牙 2010 年模型进行预后评估。

7. 患者管理:

(1) 是否治疗: 虽然目前有关于高危 MGUS 提早治疗是否可以治愈这类疾病的临床研究, 但鉴于目前临床数据和观察的时间有限, 不推荐对 MGUS 患者进行除临床研究外的其他治疗。

本共识推荐: 对于所有 MGUS, 除非临床研究, 不推荐启动治疗。强烈建议对所有确诊患者进行规范化管理和随访。

(2) 随访: MGUS 患者管理的目的是早期发现进展为 MM 或 LPL/WM 的患者, 及时启动治疗以减少严重并发症并延长生存时间。目前没有关于 MGUS 患者定期监测最佳频率的前瞻性数据发表。目前关于 MGUS 最大宗的随访数据来自 SEER 数据库的一项回顾性分析^[28], 在 17 457 例 MGUS 患者中, 1 037 例 (6%) 进行了定期监测, 定期监测组较非定期监测组在确诊 MM 时有较少的主要并发症 ($HR=0.68$, 95% CI 0.57~0.80) 和较长的总生存 (OS) 期 (中位 OS 期: 23 个月对 19 个月, $P<0.001$;

表 1 不同类型意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (MGUS) 进展疾病种类和风险

MGUS 类型	进展的疾病种类	进展风险
非 IgM 型 MGUS (IgG、IgA)	多发性骨髓瘤、孤立性浆细胞瘤、免疫球蛋白相关的淀粉样变性 (AL、AHL、AH)	每年 1%
IgM 型 MGUS	淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症、B 细胞非霍奇金淋巴瘤、免疫球蛋白相关的淀粉样变性 (AL、AHL、AH)	每年 1.5%
轻链型 MGUS	轻链型多发性骨髓瘤、轻链型淀粉样变性	每年 0.3%

注 AL: 轻链型淀粉样变性; AHL: 轻重链淀粉样变性; AH: 重链淀粉样变性

$HR=0.87$, 95% CI 0.80 ~ 0.95)。而梅奥诊所进行的一项回顾性分析表明,对于有 MGUS 病史的症状性骨髓瘤患者(116 例),至少每 3 年进行 1 次定期监测并未减少住院治疗比例或骨髓瘤相关并发症^[29]。

对于所有新诊断为 MGUS 的患者推荐在诊断后 6 个月进行血液检查(血常规、肌酐、血清钙、M 蛋白和 sFLC 水平),此后低危患者可每 1 ~ 2 年复查 1 次,中高危患者每年复查 1 次,或出现提示浆细胞恶性肿瘤的症状时随时复诊。

除 M 蛋白水平升高外,如果出现以下任何无法解释的症状、体征或实验室检查异常,均应考虑是否进展:进行性的无法解释的疼痛、骨折、贫血、红细胞沉降率升高、非贫血引起的呼吸急促、肝肿大、腹泻、高钙血症、高黏滞综合征、假性肠梗阻、巨舌症、肾病综合征、神经病变(自主神经、感觉神经或运动神经)、皮肤紫癜和肾功能不全等。若出现上述情况,需要尽快完善 MM、AL、LPL/WM 等疾病的相应检查。

本共识推荐:

①随访时间间隔:对于所有新诊断为 MGUS 的患者应在诊断后 6 个月进行血液学复查,此后低危患者可每 1 ~ 2 年复查 1 次,中高危患者每年复查 1 次,或出现提示浆细胞恶性肿瘤的症状时随时复诊。在常规复诊期间,若 M 蛋白水平升高 5 g/L 及以上和(或)受累 sFLC 水平增加 10 mg/dl 及以上,则应调整为每 1 ~ 3 个月复诊 1 次。

②随访内容:复诊的检测内容至少包括 M 蛋白定量、血常规、血钙、血清肌酐和 sFLC。若临床怀疑疾病进展,需复查骨髓和影像学检查。

8. 筛查:虽然 MGUS 没有临床症状,但有报道显示 MGUS 已与 100 多种临床表现有一定的相关性,包括血栓形成、感染、自身免疫病、骨折、神经病变,且有报道显示 MGUS 的死亡率高于普通人群。因此目前关于是否需要对所有人群进行 MGUS 筛查有较大争议。但需要明确的是,大多数 MGUS 患者是因其他疾病去医院就诊的过程中诊断 MGUS,因此,上述疾病与 MGUS 之间的相关性可能被高估。目前唯一一个关于大宗人群 MGUS 筛查的研究——iStopMM 研究,是一项基于所有人群的筛查研究和随访策略的随机对照试验,评估了 MGUS 筛查的潜在益处和危害。早期结果表明,该研究强化随访组患者 LPL/WM、SMM 和 AMM 的检出率更高,主动筛查出的 MGUS 患者合并症更少^[30]。该研究结果显示,通过筛查可能提高这些恶性肿瘤的检

出率,但还需要进行更长期的随访以确定检出率的提高能否转化为患者更好的预后,并评估筛查对患者造成的心理负担。考虑到目前没有证据支持对所有人群进行 MGUS 筛查可以转化为患者更好的预后,本共识不推荐对所有人群进行常规筛查。但考虑到主动筛查会降低 MM 晚期诊断的风险,从而降低 MM 相关事件带来的不良预后或死亡风险,本共识推荐可以对高危人群进行 MGUS 筛查,高危人群指其一级亲属患有浆细胞疾病(如 MGUS、SMM、AMM)、LPL/WM 或其他血液肿瘤,或有 2 个及以上家庭成员患血液系统肿瘤。

本共识推荐:由于目前没有证据支持早期大规模人群筛查可以转化为患者更好的预后,所以仅对高危人群进行 M 蛋白筛查。

二、SMM

1. 流行病学:SMM 的流行病学尚不明确,目前关于 SMM 的流行病学调查几乎均来自于欧美国家。瑞典骨髓瘤登记系统的数据表明,SMM 的发病率为 0.4/100 000 每年。iStopMM 研究筛查了冰岛所有 40 岁以上的成年人,包括 75 422 例患者,SMM 的总体患病率为 0.53%,男性多见,中位年龄为 70 岁^[4, 30-31]。SMM 的发病率随年龄增长而升高,70 岁以上为 1.08%,80 岁以上为 1.59%。

2. 临床表现:基于 2014 IMWG^[6]和《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024 年修订)》^[7]中关于 SMM 的诊断标准,SMM 除了有达到诊断 MM 的 M 蛋白水平和克隆性浆细胞以外,没有浆细胞异常增殖引起的终末器官功能损害,如骨髓瘤定义事件 SLIM-CRAB;也没有其他 M 蛋白直接或间接引起的器官损害,如 AL、M 蛋白相关脏器损害(肾脏、心脏、血管、神经、眼部、肌肉、皮肤等)。若临床出现上述症状,必须排除与 M 蛋白相关才能诊断 SMM。

3. 检验和检查:

(1)血液/尿液检查:诊断 SMM 时,不仅要排除有症状的 MM、LPL/WM,还要考虑其他与 M 蛋白相关的疾病,如 AL、POEMS 综合征、MGRS、IgM 相关性周围神经病变等,因此,所有患者均应接受血常规、血清肌酐(估算肾小球滤过率)、血清钙(计算校正钙)、血清乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白、血清白蛋白、血清免疫球蛋白定量、sFLC、血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳、尿微量蛋白定量、24 h 尿蛋白定量、24 h 尿轻链定量、尿免疫固定电泳检测。

(2)骨髓细胞学和流式细胞术检查:所有怀疑 SMM 的患者均需要完善骨髓检查,包括骨髓细胞

学涂片、流式细胞术检测(包括浆细胞表型和B淋巴细胞表型)、骨髓活检+免疫组化和骨髓浆细胞FISH检测。推荐对骨髓浆细胞分选后行FISH检测[检测探针至少包括13q-、t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)、1q21扩增、1p32-和17p-]。

(3)影像学检查:骨骼X线检查既往是评估MM患者骨病的方法。但这种技术敏感性较低,与目前先进的成像技术相比有明显的局限性。全身低剂量CT在脊柱、骨盆、颅骨和肋骨等区域优于骨骼X线检查^[32]。WB MRI在可疑溶骨或骨质疏松部位是否存在骨髓浸润的诊断上具有重要意义^[33]。一项系统性综述对18项比较¹⁸F-FDG PET/CT与全身X线或MRI或两者的研究进行了评估,确认MRI是评估脊柱弥漫性骨髓受累的金标准技术,而¹⁸F-FDG PET/CT在检测骨病变方面较全身X线更敏感^[34]。

本共识推荐:

①所有患者均应接受血常规、血清肌酐(估算肾小球滤过率)、血清钙(计算校正钙)、血清乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白、血清白蛋白、血清免疫球蛋白定量、sFLC、血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳、尿微量蛋白定量、24 h尿蛋白定量、24 h尿轻链定量、尿免疫固定电泳检测。

②所有怀疑SMM的患者均需完善骨髓检查:包括骨髓细胞学涂片、流式细胞术检测(抗体至少包括B细胞和浆细胞检测)、骨髓活检+免疫组化和骨髓浆细胞FISH检测[检测探针至少包括13q-、t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)、17p-、1q21扩增和1p32-]。

③建议完善横断面影像学检查,推荐应用PET/CT、WB MRI或WB CT评估骨病。若不可及,可考虑骨骼X线检查。骨髓影像学检查为诊断AMM的必备检查,若存在骨病,则不能诊断SMM。

④有相关临床表现时,建议完善以下检查排除其他浆细胞疾病:BNP或NT-proBNP、肌钙蛋白、VEGF、心电图、眼底镜检查、心脏彩超、胃肠镜、肾脏穿刺活检、淋巴结活检、皮肤活检等。

4. 诊断标准:本共识诊断标准参照2014 IMWG诊断标准^[6]和《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024年修订)》的诊断标准^[7]。

(1)血清M蛋白 ≥ 30 g/L或24 h尿单克隆轻链 ≥ 0.5 g和(或)骨髓单克隆浆细胞比例10%~59%;

(2)无骨髓瘤定义事件(SLiM-CRAB)或淀粉样变。

5. 预后评估:SMM是异质性较大的疾病,有些患者可能很长时间维持在SMM阶段,而另一些患者可能会迅速进展为AMM。SMM进展到AMM的中位时间约为5年。在确诊后的前5年,进展到AMM的风险约为每年10%;接下来的5年,进展风险降低至每年3%;之后,进展风险进一步降低至每年1%。

对SMM患者进行准确的预后评估对于决定这些患者的监测频率和治疗时机十分重要。多种因素可能会影响SMM患者的预后,包括骨髓中克隆性浆细胞比例、M蛋白的类型和水平、尿轻链水平、sFLC比值、免疫抑制、循环浆细胞比例和细胞遗传学异常等。目前有多种预后评估模型,包括PETHEMA模型^[24]、Mayo-2008模型^[35]、Mayo-2018模型^[36]和IMWG-2020模型^[37]等,2014年IMWG诊断标准更改,前两者现已不适用于SMM的危险评估,目前Mayo-2018模型应用最广泛。这个模型根据417例SMM患者的回顾性研究得出,根据3个指标对SMM进行风险分层,简称为20/20/20,包括克隆浆细胞 $>20\%$ 、M蛋白 >20 g/L和sFLC比值 >20 (详见表2)。

IMWG-2020模型是一项更大规模的多中心回顾性研究,研究对象为1 996例根据2014年IMWG标准诊断的SMM患者,进一步实现了Mayo-2018模型的价值。在此基础上,在689例具有完整数据集的患者中进行了额外分析,预后因素增加了高危细胞遗传学异常,汇总数据确定了四个危险组,根据危险因素个数分为低危组、低-中危组、中危组和高危组,随后进一步根据每个危险因素值的范围赋分计算后进行分组(详见表2)。考虑到计分方法实际应用便利性较差,推荐选用IMWG-2020模型中按照危险因素个数分组进行预后评估。

此外,2023年发布的PANGAEA模型^[27](<https://www.pangeamodels.org/>)纳入6个进展预测因素,包括sFLC比值、单克隆免疫球蛋白浓度、年龄、肌酐浓度、血红蛋白下降水平和骨髓浆细胞百分比。在SMM患者中,PANGAEA模型预测进展为MM的准确性较IMWG 20/20/20模型更高。但这个模型目前还未得到外部验证,且计算复杂,需要使用在线工具进行计算。

综合应用广泛、使用便利性及临床接受度,本共识推荐使用Mayo-2018模型和IMWG-2020模型中按照危险因素个数分组对SMM患者进行预后评估。

本共识推荐:使用 Mayo-2018 模型和 IMWG-2020 模型中按照危险因素个数分组对 SMM 患者进行预后评估。

6. 患者管理:

(1)是否治疗:一直以来,SMM 的传统管理方法是密切观察,待疾病进展为 AMM 时才启动治疗。随着对疾病生物学理解的深入、危险分层的改进及各种疗效更好、不良反应更少的新治疗方案的引入,研究者们开始探讨 SMM 患者早期干预的意义。

目前关于高危 SMM 提前治疗的多个临床研究正在进行中,主要可分为两种治疗目标:一种是以控制疾病为目标的低强度治疗,另一种是以治愈疾病为目标的强化治疗。

低强度治疗最具代表性的两个 III 期临床研究分别为 QuiRedex^[38-40]和 ECOG E3A06^[41]。QuiRedex 研究纳入 119 例高危 SMM 患者,随机分为来那度胺、地塞米松组(Rd)和观察组,中位随访时间为 12.5 年,观察组的中位疾病进展时间为 2.1 年,而 Rd 组为 9.5 年($HR=0.28$, 95% CI 0.18~0.44, $P<0.001$)。观察组中位 OS 期为 8.5 年,而 Rd 组未达到($HR=0.57$, 95% CI 0.34~0.95, $P=0.032$)。尽管这项研究显示了早期干预高危 SMM 的整体生存获益,但这项试验招募患者的时间为 2007 年至 2010 年,是在更新 IMWG 2014 年诊断标准之前,且未使用敏感的影像学检查,该研究实际入组了部分现在被定义为 AMM 的患者。因此,该临床研究的结果至今仅提供参考。另一个重要的 III 期试验

是 ECOG E3A06^[41]。该研究入组时间为 2013 年至 2017 年,共纳入 182 例中高危 SMM 患者,随机分为单药来那度胺治疗组和观察组。来那度胺组的总体有效率(ORR)为 50%。1 年、2 年和 3 年无进展生存(PFS)率分别为 98%、93%和 91%,而观察组分别为 89%、76%和 66%。来那度胺组血液学和非血液学 3 级不良事件更多(35.2%)。亚组分析中,在 高危 SMM 患者中观察到 PFS 获益,但在低中危患者中无明显获益。由于本研究入组时间较早,根据后来的 Mayo 2018 模型进行分层,本研究入组患者仅 56 例(30.8%)为真正的高危 SMM,且其中仅不到半数(25 例)入组研究组,存在统计效能不足的问题,且当时部分入组患者按目前标准而言已经是 MM 而非 SMM。

强化治疗的临床研究包括 GEM-CESAR^[42]、ASCENT^[43]临床研究等。GEM-CESAR 是一个 II 期单臂临床研究,纳入 90 例年龄<70 岁、适合移植的高危 SMM 患者。患者接受 6 个周期的卡非佐米、来那度胺和地塞米松(KRd)治疗,序贯自体造血干细胞移植,随后接受 2 个疗程 KRd 方案巩固和 2 年来那度胺维持治疗。维持治疗结束时,47 例患者 MRD 阴性,其中 23 例患者在治疗后 2 年 MRD 持续阴性。ASCENT 研究入组了 87 例 Mayo-2018 模型定义的高危 SMM 患者,采用固定 2 年 24 个周期的达雷妥尤单抗联合卡非佐米、来那度胺和地塞米松治疗。结果显示 84% 的患者达到 MRD 阴性,3 年 PFS 率为 89.9%。15% 的患者发生 3 级或以上血液

表 2 冒烟型多发性骨髓瘤的推荐预后模型

模型	危险因素	危险分组	危险因素 个数/分数 ^a	例数	2 年进展率 (%)	中位无进展 生存期(月)
Mayo-2018	克隆浆细胞>20%、M 蛋白>20 g/L、sFLC 比值>20	低危组	0	143	9.7	110
		中危组	1	121	26.3	68
		高危组	≥2	153	47.4	29
IMWG-2020	克隆浆细胞>20%、M 蛋白>20 g/L、sFLC 比值>20、 高危细胞遗传学[t(4;14)、t(14;16)、1q 扩增、del(13q)]	低危组 ^b	0	225	6.0	—
		低-中危组 ^b	1	224	22.8	—
		中危组 ^b	2	177	45.5	—
		高危组 ^b	3~4	63	63.1	—
		低危组 ^c	0~4	241	3.8	—
		低-中危组 ^c	5~8	264	26.2	—
		中危组 ^c	9~12	133	51.1	—
		高危组 ^c	>12	51	72.5	—

注 ^a分数:sFLC 比值 0~10:0 分,10~25:2 分,25~40:3 分,>40:5 分;M 蛋白(g/L)0~15:0 分,15~30:3 分,>30:4 分;骨髓浆细胞比例(%)0~15:0 分,15~20:2 分,20~30:3 分,30~40:5 分,>40:6 分;高危细胞遗传学:无:0 分,有:2 分。^b按照危险因素个数分组。^c按照危险因素分数分组。—:无数据

学不良反应,51%的患者发生非血液学不良反应。

基于上述临床研究结果,考虑部分临床研究入组人群与目前诊断标准存在差异,对结果判断造成一定的困扰,且大多数研究随访时间较短,结合经济学和二重肿瘤等不良反应的考虑,本共识推荐,除非进入临床研究,对于高危 SMM 也不推荐提前干预治疗。对于所有危险分层的 SMM,推荐定期监测和随访。

本共识推荐:对于高危 SMM,除非进入临床研究,否则不推荐提前干预治疗。对于所有危险分层的 SMM,推荐定期监测和随访。

(2)随诊:对于所有 SMM 患者均需要定期进行复诊,复诊内容包括实验室检查和影像学检查。实验室检查内容包括血常规、血清肌酐(估算肾小球滤过率)、血清钙(计算校正钙)、血清白蛋白、血清免疫球蛋白定量、sFLC、血清蛋白电泳(包括 M 蛋白含量)、血清免疫固定电泳检测、尿微量蛋白定量、24 h 尿蛋白定量、24 h 尿轻链定量、尿免疫固定电泳。若临床怀疑进展,需要复查骨髓穿刺和全身影像学检查。影像学检查推荐尽量使用与确诊时相同的检查技术。

本共识推荐:

①随访时间间隔:对于低、中危 SMM 患者,建议在确诊后第 1~2 年每 3 个月进行 1 次实验室检查,后续如果病情稳定可考虑延长至每 4~6 个月 1 次;对于高危患者,推荐确诊后的至少前 5 年内每 3 个月进行 1 次实验室检查,并考虑每年重复影像学检查。当临床怀疑疾病进展时应随时复查实验室检查、骨髓穿刺和全身影像学检查。

②随诊内容:实验室检查复查内容包括血常规、血清肌酐(估算肾小球滤过率)、血清钙(计算校正钙)、血清白蛋白、血清免疫球蛋白定量、sFLC、血清蛋白电泳(包括 M 蛋白含量)、血清免疫固定电泳检测、尿微量蛋白定量、24 h 尿蛋白定量、24 h 尿轻链定量、尿免疫固定电泳。骨髓检查:骨髓涂片、流式细胞术、FISH、活检。影像学检查:PET/CT、WB MRI、WB CT。

(执笔:李娟、黄蓓晖、路瑾、侯健、陈文明、蔡真)

参与共识制订和讨论的专家(排名不分先后):北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、路瑾);苏州大学附属第一医院(吴德沛、傅琤琤);中山大学附属第一医院(李娟、黄蓓晖);上海交通大学医学院附属仁济医院(侯健);首都医科大学附属北京朝阳医院(陈文明);浙江大学医学院附属第一医院(蔡真);大连医科大学附属第二医院(王晓波);复旦大学附属中山医院(刘澎);福建医科大学附属协和医院(许贞书);哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军、贡铁

军);哈尔滨医科大学附属第二医院(王巍);海军军医大学长征医院(杜鹃);华中科技大学同济医学院附属同济医院(李春蕊);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫、孙春艳);吉林大学第一医院(靳凤艳);江苏省人民医院(陈丽娟);兰州大学第二医院(李莉娟);南京大学医学院附属鼓楼医院(陈兵);南通大学附属医院(黄红铭);青岛市市立医院(钟玉萍);山东大学齐鲁医院(王鲁群);上海交通大学医学院附属瑞金医院(廉坚青、阎骅);天津医科大学总医院(付蓉);同济大学附属上海市第四人民医院(傅卫军);西安交通大学第二附属医院(何爱丽);厦门大学附属第一医院(查洁);徐州医科大学附属医院(李振宇);中国医科大学附属盛京医院(廖爱军);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(李剑、庄俊玲);中国医学科学院血液病医院(徐燕)

参考文献

- [1] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (13): 1362-1369. DOI: 10.1056/NEJMoa054494.
 - [2] Han JH, Wang JN, Zhang YL, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in a large population with annual medical check-ups in China [J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(3):34. DOI: 10.1038/s41408-020-0303-8.
 - [3] Ma L, Xu S, Qu J, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in Chinese population: A prospective epidemiological study [J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37 (1): 75-79. DOI: 10.1002/hon.2548.
 - [4] Hultcrantz M, Usmani S. iStopMM: a monumental effort [J]. *The Hematologist*, 2022, 19 (1). DOI: 10.1182/hem. V19.1.202217.
 - [5] Sigurbergisdóttir AÝ, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance can only be evaluated using screened cohorts: results from the population-based iStopMM study [J]. *Haematologica*, 2023, 108 (12): 3392-3398. DOI: 10.1002/hon.2548.
 - [6] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (12): e538-e548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
 - [7] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024 年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2024, 63 (12): 1186-1195. DOI: 10.3760/cma. j. cn112138-20240928-00616.
- Chinese Hematology Association, Chinese Society of Hematology. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China (2024 revision) [J]. *Chin J Intern Med*, 2024, 63 (12): 1186-1195. DOI: 10.3760/cma. j. cn112138-20240928-00616.
- [8] van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network [J]. *Haematologica*,

- 2014, 99(6):984-996. DOI: 10.3324/haematol.2013.100552.
- [9] Stern S, Chaudhuri S, Drayson M, et al. Investigation and management of the monoclonal gammopathy of undetermined significance: A British Society for Haematology Good Practice Paper[J]. Br J Haematol, 2023, 202(4):734-744. DOI: 10.1111/bjh.18866.
- [10] Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup [J]. Eur J Haematol, 2013, 91(4):356-360. DOI: 10.1111/ejh.12172.
- [11] Eythorsson E, Rognvaldsson S, Thorsteinsdottir 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[J]. Ann Intern Med, 2024, 177(4):449-457. DOI: 10.7326/M23-2540.
- [12] Ma L, Xu S, Wen L, et al. The clinical features and prognosis of the monoclonal gammopathy undetermined significance: a single center study [J]. Blood Cells Mol Dis, 2018, 73:9-13. DOI: 10.1016/j.bcmd.2018.08.002.
- [13] Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med[J]. 2004, 351(18):1860-1873. DOI: 10.1056/NEJMra041875.
- [14] Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(3):175-187. DOI: 10.1038/nrc746.
- [15] Chng WJ, Van Wier SA, Ahmann GJ, et al. A validated FISH trisomy index demonstrates the hyperdiploid and nonhyperdiploid dichotomy in MGUS[J]. Blood, 2005, 106(6):2156-2161. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0761.
- [16] Mikulasova A, Wardell CP, Murison A, et al. The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma [J]. Haematologica, 2017, 102(9):1617-1625. DOI: 10.3324/haematol.2017.163766.
- [17] Varettoni M, Zibellini S, DeFrancesco I, et al. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance[J]. Haematologica, 2017, 102(12):2077-2085. DOI: 10.3324/haematol.2017.172718.
- [18] Hillengass J, Mouloupoulos LA, Delorme S, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group [J]. Blood Cancer J, 2017, 7(8):e599. DOI: 10.1038/bcj.2017.78.
- [19] Hillengass J, Weber MA, Kilk K, et al. Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance[J]. Leukemia, 2014, 28(1):174-178. DOI: 10.1038/leu.2013.244.
- [20] Minarik J, Krhovska P, Hrbek J, et al. Prospective comparison of conventional radiography, low-dose computed tomography and magnetic resonance imaging in monoclonal gammopathies [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2016, 160(2):305-309. DOI: 10.5507/bp.2015.064.
- [21] Bhutani M, Turkbey B, Tan E, et al. Bone marrow abnormalities and early bone lesions in multiple myeloma and its precursor disease: a prospective study using functional and morphologic imaging [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(5):1114-1121. DOI: 10.3109/10428194.2015.1090572.
- [22] Sandecka V, Adam Z, Krejci M, et al. Diagnostic relevance of 18F-FDG PET/CT in newly diagnosed patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): Single-center experience [J]. Neoplasma, 2020, 67(4):939-945. DOI: 10.4149/neo_2020_191104N1137.
- [23] Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance [J]. Blood, 2005, 106(3):812-817. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1038.
- [24] Pérez-Persona E, Vidriales MB, 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 [J]. Blood, 2007, 110(7):2586-2592. DOI: 10.1182/blood-2007-05-088443.
- [25] Pérez-Persona E, Mateo G, García-Sanz R, et al. Risk of progression in smoldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells [J]. Br J Haematol, 2010, 148(1):110-114. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07929.x.
- [26] Landgren O, Hofmann JN, McShane CM, et al. Association of Immune Marker Changes With Progression of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(9):1293-1301. DOI: 10.1001/jama-oncol.2019.1568.
- [27] Cowan A, Ferrari F, Freeman SS, et al. Personalised progression prediction in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance or smoldering multiple myeloma (PANGEA): a retrospective, multicohort study [J]. Lancet Haematol, 2023, 10(3):e203-e212. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00386-6.
- [28] Go RS, Gundrum JD, Neuner JM. Determining the clinical significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a SEER-Medicare population analysis [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15(3):177-186.e4. DOI: 10.1016/j.clml.2014.09.004.
- [29] Bianchi G, Kyle RA, Colby CL, et al. Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications [J]. Blood, 2010, 116(12):2019-2025; quiz 2197. DOI: 10.1182/blood-2010-04-277566.
- [30] Sigurbergisdóttir AÝ, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance can only be evaluated using screened cohorts: results from the population-based iStopMM study [J].

- Haematologica, 2023, 108 (12): 3392-3398. DOI: 10.3324/haematol.2023.283191.
- [31] Rögnvaldsson S, Love TJ, Thorsteinsdottir S, et al. Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma (iStopMM): a population-based screening study for monoclonal gammopathy of undetermined significance and randomized controlled trial of follow-up strategies [J]. Blood Cancer J, 2021, 11 (5): 94. DOI: 10.1038/s41408-021-00480-w.
- [32] Princewill K, Kyere S, Awan O, et al. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey [J]. Cancer Invest, 2013, 31 (3): 206-211. DOI: 10.3109/07357907.2013.764565.
- [33] Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (9): 1606-1610. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.5356.
- [34] van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II, et al. ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review [J]. Cancer, 2012, 118(8): 1971-1981. DOI: 10.1002/cncr.26467.
- [35] 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 [J]. Blood, 2008, 111 (2): 785-789. DOI: 10.1182/blood-2007-08-108357.
- [36] Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria [J]. Blood Cancer J, 2018, 8 (6): 59. DOI: 10.1038/s41408-018-0077-4.
- [37] Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM) [J]. Blood Cancer J, 2020, 10(10): 102. DOI: 10.1038/s41408-020-00366-3.
- [38] 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 [J]. Eur J Cancer, 2022, 174: 243-250. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.07.030.
- [39] Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (5): 438-447. DOI: 10.1056/NEJMoa1300439.
- [40] Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17 (8): 1127-1136. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30124-3.
- [41] Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (11): 1126-1137. DOI: 10.1200/JCO.19.01740.
- [42] Mateos M, Martínez-López J, Rodríguez-Otero P, et al. Curative Strategy (GEM-CESAR) for High-Risk Smoldering Myeloma (SMM): Post-Hoc Analysis of Sustained Undetectable Measurable Residual Disease (MRD) [J]. Blood, 2022, 140 (Supplement 1): 292-294. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-159606>.
- [43] 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 [J]. Blood, 2022, 140 (Supplement 1): 1830-1832. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-168930>.

(收稿日期: 2024-11-22)

(本文编辑: 律琦)

·读者·作者·编者·

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和Email地址注册账号,这些账号的投稿IP地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离,涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端,我们已将排查到的稿件信息通报各编辑部,杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理,相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,请广大读者和作者务必提高认识,规范行为,以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

中华医学会杂志社