

VÝZNAM KLINICKÉHO REGISTRU NEMOCNÝCH S LYMFOMY – PŘÍNOS, MOŽNOSTI A LIMITACE

SIGNIFICANCE OF LYMPHOMA CLINICAL REGISTRY - INFORMATION POTENTIAL AND LIMITS

TRNĚNÝ M.¹, IVÁŠOVÁ I.², KOZÁK T.³, BELADA D.⁴, ŠIFFNEROVÁ H.⁵, KUBÁČKOVÁ K.⁶, PAPAŽÍK T.⁷, LYSÝ M.⁸, FAKAN F.⁹, KOĐET R.¹⁰, PETROVÁ M.¹¹ A KLENER P.¹ ZA KOOPERATIVNÍ LYMFOMOVOU SKUPINU

¹ I. INTERNÍ KLINIKA VFN A I. LF UK PRAHA

² INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO

³ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FNKV PRAHA

⁴ II. INTERNÍ KLINIKA – ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FN HRADEC KRÁLOVÉ

⁵ ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, NEM. ČESKÉ BUDĚJOVICE

⁶ RADIOTERAPEUTICKO-ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, FN MOTOL

⁷ HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN OLOMOUC

⁸ RADIOTERAPEUTICKÉ ODDĚLENÍ, MASARYKOVA NEMOCNICE ÚSTÍ N. LABEM

⁹ PATOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚSTAV FN PLZEŇ

¹⁰ PATOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚSTAV FN MOTOL

¹¹ DATACENTRUM KOOPERATIVNÍ LYMFOMOVÉ SKUPINY

Souhrn: Incidence lymfoproliferativních onemocnění a zejména non-hodgkinských maligních lymfomů (NHL) vzrůstá. V České republice je tento trend zachycen Národním onkologickým registrem (NOR), nicméně u nemocných s NHL existuje řada problémů, které znemožňují bližší analýzu většího počtu NHL v rámci NOR. Kooperativní lymfomová skupina založila v roce 1999 společný registr nově diagnostikovaných nemocných s NHL. Do roku 2002 v něm bylo zachyceno téměř 1400 nově diagnostikovaných nemocných. Cílem je analýza distribuce jednotlivých podtypů NHL, analýza přežití nemocných a plánování prospektivních klinických studií. Zásadními požadavky pro splnění těchto cílů je kvalitní diagnostika zahrnující i druhé čtení referenčním patologem a dále je to kvalita primárních dat. Z dosud provedených analýz vyplývá, že distribuce odpovídá publikovaným výsledkům v zahraničí, přežití skupiny nemocných s difúzním velkobuněčným B lymfomem se pohybuje při předběžném hodnocení 442 nemocných mezi analýzou holandského populačního registru a rozsáhlého souboru více než 2000 nemocných využitých k tvorbě mezinárodního prognostického indexu. Registr sehrál významnou roli při plánování a analýze vlastních studií i plánování účasti v rámci mezinárodních studií.

Klíčová slova: lymfom, registr, studie, NHL

Abstract: An increasing curves of lymphoproliferative disorders incidence rates has been observed in many countries. This trend is more pronounced for Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and it has been described by National Cancer Registry (NCR) in Czech Republic too, but there is a number of data problems which enables the appropriate analysis of NHL subtypes distribution as the outcome of patients. Czech Lymphoma Study Group (CLSG) established the registry of newly diagnosed patients in 1999. Data of nearly 1400 patients were entered to the registry till 2002. The main goal is the description of lymphoma subtypes distribution, overall survival analysis for different lymphoma subtypes and to use the registry for new lymphoma trials planning. The prerequisites are: the correct diagnosis confirmation by reference pathologists panel and the primary data quality. Based on preliminary analyses the distribution of lymphoma subtypes is similar to other western countries. The overall survival (OS) could be preliminary analyzed in diffuse large B-cells lymphomas (n = 422) based on international prognostic score distribution with 2 years OS probability 93% for low risk, 78% for low intermediate risk, 44% for high-intermediate and 36% for high risk patients. The registry is very potent tool and could play very important role in prospective trials planning as the participation in international trials.

Key words: Czech Lymphoma Study Registry, lymphoma, analysis, survival, distribution

Lymfoproliferativní nádorová onemocnění patří do skupiny chorob se vzrůstající incidencí pohybující se mezi 10-15 nemocnými na 100 000 obyvatel. Tento jev je pozorovatelný prakticky ve všech západních zemích^{6,21}, nejvýraznější vztup zaznamenaly non-hodgkinské maligní lymfomy (NHL). Zdá se, že nejvyšší incidence je v USA, kde dosahovala až 19/100.000 obyvatel v roce 1999⁹.

Česká republika na tom není jinak. Přestože data shromažďovaná v NOR nelze považovat z řady důvodů za nejpřesnější, ukazují, že například incidence NHL v roce 1999 byla 10,2 na 100 000 obyvatel (celkem bylo v ČR diagnostikováno 1069 nových případů)³. Analýza prevalence také dokládá stále vzrůstající počet nemocných jak s Hodgkinovým lymfomem (HL), tak s NHL. Lze předpokládat, že v současné době žije v ČR asi 3800 nemocných s HL a téměř 5000 nemocných s NHL¹¹. V zemích Evropské unie (EU) vzrostla mortalita na NHL

u mužů na 4,4/100 000 a u žen na 2,8/100 000, v USA vzrostla u mužů na 6/100 000 a u žen na 4/100 000¹⁸. Aplikujeme-li čísla z EU na naši zemi, lze odhadnout, že v ČR ročně zemře zhruba 350 až 400 nemocných na NHL.

Z pohledu popsání incidence, prevalence NHL a distribuce jednotlivých výsledků je možné postupovat několika způsoby. Jedním z nich jsou populační registry, příkladem může být dánský nebo holandský registr^{7,17}, obdobnou úlohu plní v ČR Národní onkologický registr (NOR), který však má řadu nedostatků, kromě jiného právě u NHL nevyřešenou problematiku ověřené diagnostiky (viz níže). Jiným způsobem, který upřesňuje naše znalosti, je analýza nemocných, kteří vstoupili do klinických studií nebo jsou sledováni na vybraných pracovištích. Jedná se pak o selektovanou skupinu nemocných, kteří však mají tu výhodu, že diagnóza byla ověřena na referenčním pracovišti, jsou kvalitně sledováni a mnohdy homogenně léčeni.

ni. Na základě takto vybraných nemocných jsou prováděny analýzy prognostických faktorů, které vedou k tvorbě mezinárodních prognostických systémů jako jsou: Mezinárodní prognostický index pro agresivní lymfomy (IPI) byl vytvořen na podkladě analýzy 2300 nemocných²⁴, FLIPP systém pro folikulární lymfomy na základě analýzy 4167 pacientů²⁵, mezinárodní prognostický systém pro pokročilé formy Hodgkinovy choroby na podkladě analýzy více než 4000 nemocných¹³. Validace klasifikace lymfoproliferací REAL¹² byla provedena na základě analýzy 1403 nemocných⁸.

Jedním z nejdůležitějších aspektů, který je u NHL nutně vzít v úvahu a který odlišuje NHL od ostatních histologicky méně heterogenních nádorů, je klasifikace lymfomů. V současné době můžeme rozeznat téměř 35 různých podtypů NHL. Klasifikační systémy se v průběhu posledních čtyřiceti let několikrát měnily a často je velmi obtížné extrapolovat starší údaje. Teprve správně klasifikované onemocnění může být zařazeno do zpracování.

Do devadesátých let minulého století se používaly klasifikace založené zejména na morfologii – buněčné cytologii a histologické struktuře postižené tkáně. Jako prvá z modernějších klasifikací byla Rappaportova z roku 1966²³, která byla v sedmdesátých letech nahrazena v roce 1974 v anglosaské oblasti klasifikací Lukes a Collinsovou¹⁹, v oblasti kontinentální Evropy v roce 1978 tzv. Kielskou klasifikací, za níž stál prof. Lennert¹. Vzhledem k obtížím, které pramenily z domluvy mezi skupinami používajícími různé klasifikace, byl učiněn pokus o vytvoření jakéhosi překladového slovníku publikovaného v roce 1982, který se však posléze stal zejména opět v anglosaském světě samostatnou klasifikací známou pod jménem Working Formulation (WF)². Klasifikace neuváděly imunologické markery. S rozvojem dostupnosti monoklonálních protilátek (v roce 1975 byly publikovány práce Köhlera a Milsteina¹⁵), rozšiřujícím se znalostem o povrchových markerech (CD systém – cluster of differentiation) a s tím i s možností nejen rozlišit B a T lymfoproliferace, ale i popsat rozdílná vývojová stadia lymfocytů pomocí měnící se exprese membránových antigenů, se ukazovalo, že stávající klasifikační systémy v řadě aspektů nevyhovují. Podle klinického chování byly identifikovány i nové jednotky, jejichž samostatnost byla posléze potvrzena i molekulárně biologickými metodami. Jako příklad zde může sloužit lymfom z plášťových buněk, v Kielské klasifikaci popisovaný jako difúzní centrocytický lymfom, ve WF jako „small cleaved cell“ lymphoma (kategorie F). V roce 1994 byl proto publikován návrh nové klasifikace REAL (Revised European and American Lymphoma Classification) zohledňující kromě morfologických charakteristik, které stále zůstávají základním kamenem diagnostiky, i poznatky imunologické, molekulárně biologické a klinické¹². Tato klasifikace byla postupně verifikována i korigována v různých studiích a analýzách jak unicentrických^{10, 5, 20}, tak mezinárodních multicentrických⁸. Nová klasifikace byla vydána v roce 2001 jako WHO klasifikace 4.

Kooperativní lymfomová skupina

V roce 1998 začala pracovat na základě dohody většiny lékařských týmů zabývajících se diagnostikou a léčbou lymfomů větších center (VFN Praha, FN Brno, FN Hradec Králové, FN Olomouc, FNKV Praha, FN Motol, FN Plzeň (Ústav patologie), FN Ostrava, nem. České Budějovice, nem. Ústí nad Labem) Kooperativní lymfomová skupina. V současné době je lymfomová skupina odbornou sekcí České hematologické společnosti ČLS JEP. Cíle skupiny jsou: 1. Analyzovat incidence jednotlivých podtypů NHL a její trendy, léčebné postupy a jejich výsledky. 2. Podporovat prospektivní klinické studie jak české, tak i v rámci mezinárodní spolupráce mezi jednotlivými lymfomovými skupinami (tzv. „intergroup trials“). 3. Podporovat zlepšování standardu antilymfomové terapie v rámci ČR.

Registr Kooperativní lymfomové skupiny

Od roku 1999 začaly být shromažďovány údaje o nově diagnostikovaných nemocných.

Registr nemocných je veden anonymně na základě poskytnutí informovaného souhlasu nemocných. Nejedná se o populační registr, ani výhradně o soubor nemocných, kteří jsou léčeni v rámci klinické studie, nicméně vzhledem k tomu, že do registru přispívají na základě dobrovolnosti různá centra, jde o selektivní výběr nemocných. Cílem registru je:

1. popsat distribuci jednotlivých podtypů NHL v ČR
2. analyzovat osud nemocných s jednotlivými podtypy NHL
3. vytvořit „pool“ dat, které by mohly sloužit jako podklady pro plánování prospektivních klinických studií, pro tvorbu historických kontrolních skupin.

Sběr dat se účastní téměř 17 pracovišť v České republice a během čtyř let byly shromážděny vstupní údaje od téměř 1400 nemocných. Struktura údajů je tvořena jednak základními demografickými údaji, diagnózou nemocného a základními údaji charakterizujícími klinický stav a základní informací o zahájené terapii. Jedním ze základních požadavků pro správné zařazení nemocného je spolehlivé určení diagnózy. Z tohoto pohledu je nezastupitelné tzv. druhé čtení, kdy existuje panel referenčních patologů, kteří by měli zhodnotit všechny zařazené nemocné. Důvodem je značná heterogenita NHL, nezbytnost použití řady speciálních metod, v neposlední řadě však i osobní zkušenost. Je známo, že např. při přípravě REAL klasifikace dospěl panel erudovaných 12 patologů ke 100% shodě mezi centroblastickým, imunoblastickým a blíže nezařazeným velkobuněčným lymfomem pouze u jednoho z 23 případů a na 21 případech (91%) se shodlo 6 (50%) patologů¹². Zcela zásadní podmínkou je druhé (referenční) čtení u prospektivních klinických studií. V rámci KLS existuje panel patologů, kteří se podílejí na tomto projektu.

Další nezbytnou podmínkou pro úspěšné pokračování projektu registru je kvalita dat, která je bezprostředně určena úrovní datamanagerské práce. Tu se přes všechny problémy daří na jednotlivých pracovištích rozvíjet.

Dosavadní výstupy z registru KLS

Dosud nejdůležitějšími výstupy z registru byl předběžný popis distribuce NHL v ČR, retrospektivní analýza některých typů NHL, vytvoření historické kontrolní skupiny pro srovnání s prospektivní klinikou studií KLS a realistické odhady počtu nemocných, kteří mohou být zařazeni do prospektivních klinických studií.

Analýza distribuce jednotlivých typů NHL na souboru 1373 nemocných, přestože ji je nutno považovat za stále předběžnou, ukázala, že nejčastějším typem je difúzní velkobuněčný lymfom B řady (DLBCL), který byl diagnostikován u 620 nemocných (45,1%), následován folikulárním NHL (FCL) s 251 případy (18,3%), extranodálním lymfomem z marginální zóny (MALT) s 86 případy (6,3%), lymfomem z plášťových buněk (MCL) s 84 případy (6,1%) a k pětiprocentnímu zastoupení se přiblížily ještě periferní T lymfomy (PTL) a lymfom z malých lymfocytů (SLL) s 67 případy (4,9%). Z dosavadních předběžných výsledků¹⁶ a porovnání s publikovaným souborem International Lymphoma Study Group (ILSG)⁸ vyplývá srovnatelné procentuální zastoupení jednotlivých podtypů s výjimkou DLBCL, jehož incidence se zdá být téměř o 50% vyšší ve srovnání s incidencí v souboru ILSG (tabulka 1, graf 1).

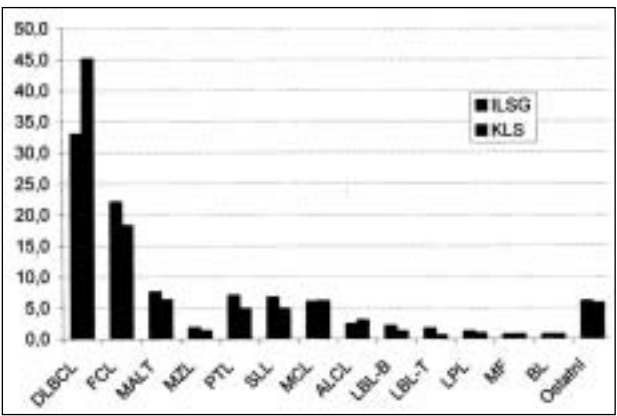
Význam analýzy dat registru spočívá i v tom, že bude možné stanovit pravděpodobnost přežití v jednotlivých podskupinách nemocných. V našem případě je dosud krátká doba sledování – 16 měsíců u žijících nemocných, nicméně i při takto krátké době sledování lze ve skupinách s dostatečnou frekvencí událostí (progrese, relaps, úmrtí) provést předběžnou analýzu. Například ze studia nemocných s DLBCL (n=442) vyplývá, že nemocní se středně vysokým a vysokým IPI mají pravděpodobnost celkového přežití ve dvou letech 44% a 36% (nemocní s nízkým a středně nízkým rizikem 93% a 78%)¹⁶ (graf 2).

Tabulka 1: Porovnání distribuce jednotlivých podtypů NHL mezi studií ILSG (International Lymphoma Study Group) a registru Kooperativní lymfomové skupiny (KLS).

Diagnóza	ILSG		KLS	
	n=1378	%	n=1373	%
Difúzní velkobuněčný B lymfom	455	33,0	620	45,1
Folikulární lymfom	304	22,1	251	18,3
Lymfom z marginální zóny - MALT	105	7,6	86	6,3
Lymfom z marginální zóny - nodální	25	1,8	18	1,3
Lymfom z marginální zóny - splenický	11	0,7	3	0,2
Periferní T lymfomy	96	7,0	67	4,9
Malobuněčný B lymfom	93	6,7	67	4,9
Lymfom z pláštových buněk	83	6,0	84	6,1
Anaplastický velkobuněčný lymfom (T, nonT nonB)	33	2,4	42	3,0
Lymfoblastový lymfom B, Burkitt-like	29	2,1	17	1,2
Lymfoblastový lymfom T	23	1,7	8	0,6
Lymfoplasmocytární lymfom	16	1,2	12	0,9
Mycosis fungoides	11	0,7	9	0,7
Burkittův lymfom	10	0,7	9	0,7
Ostatní	84	6,1	80	5,8

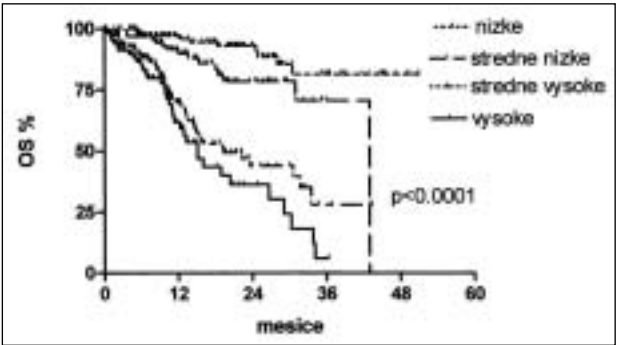
Tyto údaje je nutné brát jako předběžné. Při tvorbě mezinárodního prognostického systému 24 je uváděna pravděpodobnost dvouletého přežití 54% a 34%. Je nutno vzít do úvahy fakt, že se jednalo o skupinu nemocných léčených v rámci fází II a III klinických studií, tedy o skupinu selektovaných nemocných. Ve studii holandského populačního registru¹⁴ je pravděpodobnost přežití menší (udána je v pěti letech 14% a 10%, odhadem ve dvou letech z křivky 40% a 25%). Obecně platí, že výsledky u nemocných léčených v klinických studiích jsou lepší než výsledky neselektovaných nemocných. Bylo provedeno rovněž několik předběžných analýz na menších souborech nemocných s DLBCL zaměřených na nemocné mladší 60 let, starší 60 let a nemocné s mediastinálním typem lymfomu^{22,27,28}. Data mohla být rovněž použita jako historická kontrola pro prospektivní studii rizikových nemocných, kteří jsou léčeni v rámci studie vysokodávkovanou terapií s autologní transplantací krvinek²⁶. V neposlední řadě umožňuje existence registru kvalifikované plánování prospektivních klinických studií. Je obecnou zkušeností, že při odhadu počtu nemocných, kteří by mohli být zařazeni z centra do nějaké studie, dochází ke zhruba dvou až tří násobnému nadhodnocení skutečného počtu. Jako příklad, kde znalost počtu nemocných se specifickými charakteristikami diagnostikovaných za jeden rok sehrála důležitou roli, je možné uvést účast KLS v mezinárodní studii MinT (Mabthera International Trial). Tato studie organizovaná německou studijní lymfomovou skupinou byla zaměřena na mladé nemocné s DLBCL s nízkým a středně nízkým rizikem. Cílový počet nemocných ve studii byl 820. KLS do této studie vstoupila až v jejím průběhu a na základě dat z registru jsme mohli odhadnout počet nemocných zařazených v centrech KLS v ČR na 20 ročně. Za dva roky a čtyři měsíce do studie vstoupilo z ČR 51 nemocných a KLS byla jednou z mála, která splnila původně odhadovaný počet nemocných. Dalšími studiemi, kdy v plánování počtu nemocných sehrála důležitou roli znalost frekvence diagnostiky nemocných, jsou například prospektivní studie fáze II Mega-CHOP/ESHAP/BEAM, mezinárodní randomizované studie – RICOVER-60 (studie zaměřená na intenzivní léčbu u nemocných starších 60 let), CORAL (Collaborative trial on relapsed aggressive lymphomas) a další. Schopnost KLS na základě znalostí vlastních dat usnadňuje mezinárodní spolupráci. V rámci spolupráce center zabývajících se léčbou lymfomů má tedy registr nově diagnostikovaných nemocných své nezapustitelné místo. Je budován jako prostředek k získání infor-

Graf 1: Porovnání distribuce jednotlivých podtypů NHL mezi studií ILSG (International Lymphoma Study Group) a registru Kooperativní lymfomové skupiny (KLS).



DLBCL – difúzní velkobuněčný lymfom B řady, FCL – folikulární lymfom, MALT – extranodální lymfom z marginální zóny z MALT tkáně, MCL – lymfom z pláštových buněk, SLL – malobuněčný lymfom, PTL – periferní T lymfom, ALCL – anaplastický velkobuněčný lymfom, LBL-B – lymfoblastový lymfom B původu, LBL-T – lymfoblastový lymfom T původu, BL – Burkittův lymfom, Burk-I – „Burkitt like“ lymfom, LPL – lymfoplasmocytární lymfom, MF - mycosis fungoides, MZL – lymfom z marginální zóny

Graf 2: Pravděpodobnost přežití u nemocných s diagnózou DLBCL podle rizika dle mezinárodního prognostického indexu sledovaných v registru KLS (n = 442).



mací o současném stavu, zlepšení péče a klinického výzkumu. Není tím posledním cílem, ale velmi užitečným prostředkem.

Poděkování: Následující spolupracovníci z pracovišť přispívajících do registru KLS jsou plnohodnotnými spoluautory: J. Mayer, T. Černová, Interní hemato-onkologická klinika HOK FN Brno-Bohunice, R. Pytlík, J. Šálková, M. Kuklíková, I. interní klinika VFN Praha, M. Jankovská, Oddělení klin. hematologie FNKV Praha, P. Hrabětová, Radioterapeuticko-onkologické oddělení FN Motol Praha, V. Kajaba, Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, P. Žák, II. Interní klinika – Oddělení klinické hematologie FN Hradec Králové, J. Pírnos, Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, J. Valentová, J. Příbylová, Oddělení radiační onkologie Nemocnice Chomutov, J. Jakešová, J. Švecová, Onkologické oddělení Nemocnice Tábor, J. Číberová, Oddělení radiologie a klinické onkologie nemocnice Znojmo, I. Bolomská, M. Lysý, Radioterapeutické oddělení Masarykovy nemocnice Ústí n. Labem, M. Matuška, P. Vodvářka, Radioterapeutické odd. FN sP Ostrava Poruba, V. Krušínská, K. Vepřek, Onkologická ambulance Nemocnice Šumperk, J. Možný, Onkologické oddělení Nemocnice Rudolfa a Stefanie Budějovice, M. Drdová, Hematologická ambulance Čáslav, A. Jelínková, Oddělení onkologie Nemocnice Most, K. Petráková, Oddělení klinické onkologie MOU Žlutý Kopec Brno, J. Střítešský Patologicko-anatomický ústav VFN a 1. LF UK Praha, T. Soukup, V. Campr Patologicko-anatomický ústav FN Motol, L. Boudová Patologicko-anatomický ústav FN Plzeň.

Podporováno grantem IGA MZ ČR: XC8231-3.

Literatura

1. Malignant Lymphoma other than Hodgkin's Disease. Berlin: Springer-Verlag; 1978.
2. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer*. 1982;49:2112-2135.
3. Cancer Incidence 1999 in Czech Republic. UZIS CR, NOR CR; 2001.
4. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC Press; 2001.
5. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998;16:2780-2795.
6. Bray I, Brennan P, Boffetta P. Recent trends and future projections of lymphoid neoplasms—a Bayesian age-period-cohort analysis. *Cancer Causes Control*. 2001;12:813-820.
7. Brincker H, Pedersen NT, Bendix-Hansen K, Johansen P. Non-Hodgkin's lymphoma subtypes over time in an unselected population of 646 patients: a study of clinico-pathological data and incidence based on a review using the REAL-classification. *Leuk Lymphoma*. 2000;39:531-541.
8. Chan WC, Armitage JO, Gascoyne R et al. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89:3909-3918.
9. Edwards BK, Howe HL, Ries LA et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer*. 2002;94:2766-2792.
10. Engelhard M, Brittinger G, Huhn D et al. Subclassification of diffuse large B-cell lymphomas according to the Kiel classification: distinction of centroblastic and immunoblastic lymphomas is a significant prognostic risk factor. *Blood*. 1997;89:2291-2297.
11. Geryk E, Kolcova V, Zacek V. Trendy pocu onkologicky nemocnych v Ceske republice. Brno: NOR,MOU; 2000.
12. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group [see comments]. *Blood*. 1994;84:1361-1392.
13. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1506-1514.
14. Hermans J, Krol AD, van Groningen K et al. International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood*. 1995;86:1460-1463.
15. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256:495-497.
16. Kooperativní lyfomová skupina. Kooperativní lyfomová skupina - analýza registrovaných nemocných. 2003. Ref Type: Unpublished Work
17. Krol AD, le Cessie S, Snijder S et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the Netherlands: results from a population-based registry. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:451-458.
18. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from non-Hodgkin's lymphomas. *Leuk Res*. 2002;26:903-908.
19. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*. 1974;34:suppl-503.
20. Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabannillas F. Evaluation of the revised European-American lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89:4514-4520.
21. Olsen JH. Epidemiology. In: Degos L, Linch D, Lowenberg B, eds. *Malignant Hematology*. London: Mark Dunitz; 1999:1-22.
22. Pytlík R, Trněný M, Vášová I et al. Pacienti s difúzním velkobuněčným lymfomem B typu nad 60 let: data z registru Kooperativní lyfomové skupiny. XV Olomoucké hematologické dny. 2001;140.
23. Rappaport H. Tumors of the Hamatopoietic systems. Armed Forces Institute of Pathology. 1966.
24. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR et al. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkins Lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329:987-994.
25. Solal-Celigny P, Roy P. Follicular Lymphoma International Prognostic Project (FLIPP). *Ann Oncol*. 2002;13:18a.
26. Trněný M, Pytlík R, Mayer J. The survival benefit of intensified induction and/or high-dose (HDT) consolidation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients: Data from Czech Lymphoma Study Group Database. *Blood*. 2001;98:682a.
27. Vášová I, Trněný M, Pytlík R et al. Difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL) s vyšším rizikem u nemocných do 60 let. Údaje z registru kooperativní lyfomové skupiny (KLS). XV Olomoucké hematologické dny. 2001;139.
28. Vášová I, Trněný M, Pytlík R et al. Mediastinal large B-cell lymphoma - Comparison with nonmediastinal diffuse large B-cell lymphoma. A retrospective study from Czech Lymphoma Study Group [abstract]. *Ann Oncol*. 2002;13:128.