

RECOMENDACIÓN T.3

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Linfoma de Hodgkin en personas mayores de 15 años – 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas de 15 años y más con linfoma de Hodgkin etapa avanzada con masa bulky (más de 10 cm) ¿Se debe realizar radioterapia localizada en comparación a no realizar radioterapia localizada?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas de 15 años y más con Linfoma de Hodgkin etapa avanzada con masa bulky.

Intervención: Radioterapia localizada.

Comparación: No realizar radioterapia localizada.

Desenlace (outcome): Mortalidad, calidad de vida, supervivencia libre de eventos, efectos adversos.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Hodgkin lymphoma”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 5 revisiones sistemáticas que incluyen 31 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Quimioterapia y radioterapia para el linfoma de Hodgkin no tratado con respecto a segundas neoplasias malignas](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	5 [1-5]
Estudios primarios	31 [6-36] ensayos aleatorizados

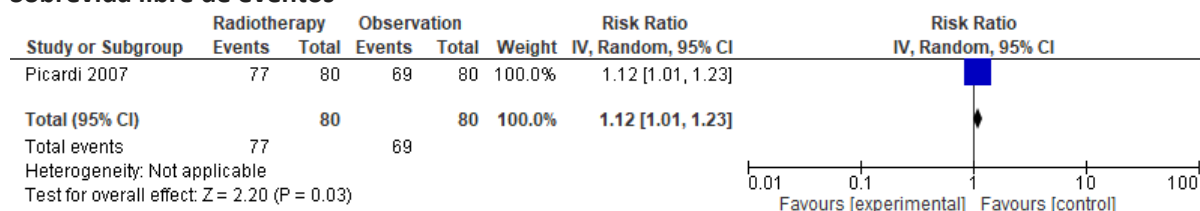
Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia identificando que solo un ensayo evalúa la pregunta de interés de manera exacta [30]. Sin embargo, ninguna revisión sistemática presenta datos suficientes, por lo que se decidió extraer los datos directamente desde el estudio para la construcción de tabla de resultados.

En efectos adversos, solo se reporta los efectos adversos totales de quimioterapia + radioterapia comparado con quimioterapia de un 22% versus un 20%. Sin embargo, los efectos descritos en esta comparación no son útiles para esta pregunta, ya que son efectos adversos de índole de la quimioterapia.

Metanálisis

Sobrevida libre de eventos



² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

RADIOTERAPIA LOCALIZADA PARA LINFOMA DE HODGKIN ETAPA AVANZADA CON MASA DE BULKY.						
Pacientes	Personas de 15 años y más con linfoma de Hodgkin etapa avanzada con masa bulky.					
Intervención	Radioterapia localizada.					
Comparación	No realizar radioterapia localizada.					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Radioterapia localizada	CON Radioterapia localizada	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado.				--	--
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado.				--	--
Sobrevida libre de eventos	RR 1,12 (1,01 a 1,23) -- 1 ensayo / 160 pacientes [30]	863 por 1000	966 por 1000	Diferencia: 104 más (9 a 198 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Radioterapia localizada podría aumentar la sobrevida libre de eventos. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos	No se reportaron los efectos adversos de radioterapia comparado con la observación. Sin embargo, en otras patologías se observa un aumento de efectos adversos leves principalmente locales. Sin embargo, estos varían dependiendo de la zona irradiada, intensidad y forma que se administre.				⊕⊕○○ ⁴ Baja	Radioterapia localizada podría aumentar los efectos adversos.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.
RR: Riesgo relativo
GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
* El **riesgo SIN radioterapia localizada** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON radioterapia localizada** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).
** Seguimiento de 40 meses
¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que en el ensayo no está clara la generación de secuencia de aleatorización y ocultamiento de ésta. Además el ensayo no fue ciego.
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por indirecto, ya que sobrevida libre de eventos es un desenlace sustituto.
³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.
⁴ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por indirecto, ya que proviene de los efectos adversos de la radioterapia en otras patologías. Sin embargo, la estimación podría variar dependiendo de la zona irradiada, intensidad y forma que se administre.
Fecha de elaboración de la tabla: Diciembre, 2018.

Referencias

1. Crump M, Herst J, Baldassarre F, Sussman J, MacEachern J, Hodgson D, Cheung MC. Evidence-based focused review of the role of radiation therapy in the treatment of early-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125(11):1708-1716.
2. Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, Chadwick N, de Sanctis V, Federico M, Fortpied C, Gianni AM, Henry-Amar M, Hoskin P, Johnson P, Luminari S, Bellei M, Pulsoni A, Sydes MR, Valagussa P, Viviani S, Engert A, Franklin J. Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1748-1757.
3. Franklin J, Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, Engert A. Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;9(9):CD008814.
4. Sickinger MT, von Tresckow B, Kobe C, Borchmann P, Engert A, Skoetz N. PET-adapted omission of radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma-a systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;101:86-92.
5. Sickinger MT, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N. Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;1(1):CD010533.
6. Anselmo AP, Cavalieri E, Osti FM, Cantonetti M, De Sanctis V, Alfo M, Amadori S, Enrici RM. Intermediate stage Hodgkin's disease: preliminary results on 210 patients treated with four ABVD chemotherapy cycles plus extended versus involved field radiotherapy. *Anticancer research*. 2004;24(6):4045-50.
7. Arakelyan N, Jais JP, Delwail V, Brière J, Moles-Moreau MP, Sénécal D, Berthou C, Desablens B, Colonna P, Andrieu JM, GOELAMS Hodgkin Lymphoma Network. Reduced versus full doses of irradiation after 3 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in early stage Hodgkin lymphomas: results of a randomized trial. *Cancer*. 2010;116(17):4054-62.
8. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(14):2835-41.
9. CCG-5942. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, Kadin ME, Pattengale P, Davis PC, Hutchinson RJ, White K, Children's Cancer Group. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(18):3765-71.
10. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, Marcheselli L, Levis A, Gobbi P, Vitolo U, Stelitano C, Pavone V, Merli F, Liberati M, Baldini L, Bordonaro R, Pesce EA, Federico M. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(32):4227-33.
11. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dörken B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Loeffler M, German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *The New England journal of medicine*. 2003;348(24):2386-95.
12. E2496 (Eastern Cooperative Oncology Group). Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, Wagner H, Stiff PJ, Cheson BD, Gospodarowicz M, Advani R, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tusciano JM, Hoppe RT, Horning SJ. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin

lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(6):684-91.

13. Eich HT, Diehl V, Görge H, Pabst T, Markova J, Debus J, Ho A, Dörken B, Rank A, Grosu AL, Wiegel T, Karstens JH, Greil R, Willich N, Schmidberger H, Döhner H, Borchmann P, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Engert A. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4199-206.
14. Engelhard M, Brittinger G, Huhn D, Gerhartz HH, Meusers P, Siegert W, Thiel E, Wilmanns W, Aydemir U, Bierwolf S, Griesser H, Tiemann M, Lennert K. 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(7):2291-7.
15. Engert A, Plüschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(7):640-52.
16. EORTC H9-F. Thomas J, Ferme C, Noordijk EM, van't Veer MB, Brice P, Divine M, et al. Results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *Haematologica*. 2007;92(5):27.
17. EORTC H9-U. Thomas J, Ferme C, Noordijk EM, van't Veer MB, Brice P, Divine M, et al. Results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *Haematologica*. 2007;92(5):27.
18. EORTC/LYSA/FIL H10. Raemaekers JM, André MP, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, Brice P, Fermé C, van der Maazen R, Gotti M, Bouabdallah R, Sebban CJ, Lievens Y, Re A, Stamatoullas A, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, Abruzzese E, Olivier P, Casasnovas RO, van Imhoff G, Raveloarivahy T, Bellei M, van der Borgh T, Bardet S, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Fortpied C. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(12):1188-94.
19. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer MB, Walewski JA, Lederlin P, Tirelli U, Carde P, Van den Neste E, Gyan E, Monconduit M, Diviné M, Raemaekers JM, Salles G, Noordijk EM, Creemers GJ, Gabarre J, Hagenbeek A, Reman O, Blanc M, Thomas J, Vié B, Kluin-Nelemans JC, Viseu F, Baars JW, Poortmans P, Lugtenburg PJ, Carrie C, Jaubert J, Henry-Amar M, EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(19):1916-27.
20. Gerhartz HH, Schwenke H, Bazarbashi S, Thiel E, Blau W, Huhn D, et al.. Randomized comparison of COPP/ABVD versus dose- and time-escalated COPP/ABVD with GM-CSF support for advanced Hodgkin's disease. *Oncology*. 1999;13:31.
21. GHSG HD8. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, Boissevain F, De Wit M, Mezger J, Duhmke E, Willich N, Müller RP, Schmidt BF, Renner H, Müller-Hermelink HK, Pfistner B, Wolf J, Hasenclever D, Löffler M, Diehl V, German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the

- HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3601-8.
22. GHSg, HD3. Diehl V, Loeffler M, Pfreundschuh M, Ruehl U, Hasenclever D, Nisters-Backes H, Sieber M, Smith K, Tesch H, Geilen W. Further chemotherapy versus low-dose involved-field radiotherapy as consolidation of complete remission after six cycles of alternating chemotherapy in patients with advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Study Group (GHSg). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1995;6(9):901-10.
23. Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, Brogna C, Vitolo U, Stelitano C, Pavone V, Cavanna L, Santini G, Merli F, Liberati M, Baldini L, Deliliers GL, Angelucci E, Bordonaro R, Federico M, Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(36):9198-207.
24. HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, La Sala A, Merli F, Stelitano C, Pozzi S, Scalone R, Di Renzo N, Musto P, Baldini L, Cervetti G, Angrilli F, Mazza P, Brugiattelli M, Gobbi PG, HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(5):805-11.
25. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, Smith P, Qian W, Patrick P, Popova B, Pettitt A, Cunningham D, Pettengell R, Sweetenham J, Linch D, Johnson PW. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5390-6.
26. Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, London WB, Ternberg JL, Behm FG, Wharam MD, Falletta JM, de Alarcon P, Chauvenet AR, Children's Oncology Group. POG 8625: a randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with Stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin Disease: a report from the Children's Oncology Group. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2006;28(6):362-8.
27. Laskar S, Gupta T, Vimal S, Muckaden MA, Saikia TK, Pai SK, Naresh KN, Dinshaw KA. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need?. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(1):62-8.
28. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, Horning SJ, Dar AR, Shustik C, Stewart DA, Crump M, Djurfeldt MS, Chen BE, Shepherd LE, NCIC Clinical Trials Group, Eastern Cooperative Oncology Group. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(5):399-408.
29. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol AD, Kluin-Nelemans JC, Tirelli U, Monconduit M, Thomas J, Eghbali H, Aleman BM, Bosq J, Vovk M, Verschuere TA, Pény AM, Girinsky T, Raemaekers JM, Henry-Amar M. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(19):3128-35.
30. Picardi M, De Renzo A, Pane F, Nicolai E, Pacelli R, Salvatore M, Rotoli B. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leukemia & lymphoma*. 2007;48(9):1721-7.
31. RAPID. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, Culligan D, Popova B, Smith P, McMillan A, Brownell A, Kruger A, Lister A, Hoskin P, O'Doherty M, Barrington S.

Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(17):1598-607.

32. Sasse S, Klimm B, Gorgen H, Fuchs M, Heyden-Honerkamp A, Lohri A, Koch O, Wilhelm M, Trenn G, Finke J, Muller RP, Diehl V, Eich HT, Borchmann P, Engert A, German Hodgkin Study Group (GHSg). Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(11):2953-9.
33. Specht L. Very long-term follow-up of the Danish National Hodgkin Study Group's randomized trial of radiotherapy alone vs combined modality treatment for early stage Hodgkin lymphoma, with special reference to second tumours and overall survival. *Blood*. 2003;102(11):637a.
34. The EORTC # 20884. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert ML, Keuning JJ, Carde P, Girinsky T, van der Maazen RW, Tomsic R, Vovk M, van Hoof A, Demeestere G, Lugtenburg PJ, Thomas J, Schroyens W, De Boeck K, Baars JW, Kluin-Nelemans JC, Carrie C, Aoudjhane M, Bron D, Eghbali H, Smit WG, Meerwaldt JH, Hagenbeek A, Pinna A, Henry-Amar M, European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2003;348(24):2396-406.
35. United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial. Johnson PW, Radford JA, Cullen MH, Sydes MR, Walewski J, Jack AS, MacLennan KA, Stenning SP, Clawson S, Smith P, Ryder D, Hancock BW, United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(36):9208-18.
36. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, Vitolo U, Pulsoni A, Liberati AM, Specchia G, Valagussa P, Rossi A, Zaja F, Pogliani EM, Pregno P, Gotti M, Gallamini A, Rota Scalabrini D, Bonadonna G, Gianni AM, Michelangelo Foundation, Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi, Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *The New England journal of medicine*. 2011;365(3):203-12.