






Artículo Original

Complicaciones de la laringectomía total: experiencia de 7 años en un hospital universitario de Paraguay

Complications of total laryngectomy: a 7-year experience in a university hospital in Paraguay

 Lugo Pla, Humberto Joaquín¹;  Solís Núñez, Héctor Daniel¹;  Giménez Almeida, Santiago Marcelo¹;  Benítez, Ana Alicia María¹;  Mena Canata, Carlos Enrique¹

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Cátedra y Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello. San Lorenzo, Paraguay.

Como referenciar éste artículo | How to reference this article:

Lugo Pla H, Solís Núñez H, Giménez Almeida S, Benítez A, Mena Canata C. Complicaciones de la laringectomía total: experiencia de 7 años en un hospital universitario de Paraguay.

An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción), Abril - 2024; 57(1): 19 - 25

RESUMEN

Introducción: El cáncer de laringe es la neoplasia maligna más común de las vías aerodigestivas superiores. La laringectomía total es el tratamiento de elección en casos avanzados, pero se asocia a una alta tasa de complicaciones. **Objetivos:** Conocer la prevalencia de las complicaciones posquirúrgicas de la laringectomía total y los factores asociados en pacientes con cáncer de laringe. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, revisando el comportamiento de la laringectomía total y sus principales complicaciones en la Cátedra y Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay, de 2015 a 2022. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, postoperados de laringectomía total, con diagnóstico anatomopatológico de neoplasia de laringe. Se excluyeron pacientes no operados, con fichas incompletas o que abandonaron el tratamiento. Se analizaron variables demográficas, clínicas, quirúrgicas y anatomopatológicas. **Resultados:** Se incluyeron 10 pacientes, todos varones, con edad media de $56,3 \pm 10,2$ años. El 90% presentaba hábitos tóxicos. La complicación más frecuente fue la fístula faringocutánea (70%), seguida por infección del sitio quirúrgico (10%) y sangrado posoperatorio (10%). El 71,4% de las fístulas se resolvieron con medidas conservadoras. El 30% tenía afectación supraglótica y el 57,1% de los que presentaron complicaciones recibieron radioterapia previa. **Conclusión:** Las complicaciones de la laringectomía total son frecuentes, principalmente la fístula faringocutánea. La afectación supraglótica y la radioterapia previa se asociaron a mayor tasa de complicaciones. Se requieren estudios prospectivos con muestras más grandes para confirmar estos hallazgos.

Palabras Clave: cáncer de laringe, laringectomía total, complicaciones posoperatorias, fístula faringocutánea, radioterapia.

Autor correspondiente: Dr. Humberto Joaquín Lugo Pla. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Cátedra y Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello. San Lorenzo, Paraguay. E-mail: humberpa@gmail.com.

Editor responsable: Prof. Dr. Hassel Jimmy Jiménez, Prof. Dra. Lourdes Talavera.
Fecha de recepción el 22 de junio del 2023; aceptado el 23 de marzo del 2024.

ABSTRACT

Introduction: Laryngeal cancer is the most common malignant neoplasm of the upper aerodigestive tract. Total laryngectomy is the treatment of choice in advanced cases, but it is associated with a high rate of complications. **Objectives:** To determine the prevalence of postoperative complications of total laryngectomy and associated factors in patients with laryngeal cancer. **Materials and methods:** Observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study, reviewing the behavior of total laryngectomy and its main complications in the Department of Otorhinolaryngology of the Hospital de Clínicas, Faculty of Medical Sciences, National University of Asunción, Paraguay, from 2015 to 2022. Patients over 18 years of age, of both sexes, who underwent total laryngectomy, with anatomopathological diagnosis of laryngeal neoplasm were included. Non-operated patients, those with incomplete records or who abandoned treatment were excluded. Demographic, clinical, surgical and anatomopathological variables were analyzed. **Results:** Ten patients were included, all male, with a mean age of 56.3 ± 10.2 years. Ninety percent had toxic habits. The most frequent complication was pharyngocutaneous fistula (70%), followed by surgical site infection (10%) and postoperative bleeding (10%). Conservative measures resolved 71.4% of the fistulas. Thirty percent had supraglottic involvement and 57.1% of those who presented complications received previous radiotherapy. **Conclusion:** Complications of total laryngectomy are frequent, mainly pharyngocutaneous fistula. Supraglottic involvement and previous radiotherapy were associated with a higher rate of complications. Prospective studies with larger samples are required to confirm these findings.

Keywords: laryngeal cancer, total laryngectomy, postoperative complications, pharyngocutaneous fistula, radiotherapy.

Introducción

El cáncer de laringe representa el 4,5% de todas las neoplasias malignas y el 30% de los cánceres de cabeza y cuello, siendo la neoplasia maligna más común de las vías aerodigestivas superiores ⁽¹⁻³⁾. El consumo de tabaco y alcohol son los factores de riesgo más significativos, con un efecto multiplicador cuando se combinan ^(1,2,4). Otros factores de riesgo incluyen la exposición a asbestos, hidrocarburos aromáticos policíclicos y polvo textil ⁽¹⁾.

La presentación clínica varía según la localización anatómica y el tamaño del tumor. Los tumores glóticos suelen producir disfonía tempranamente, llevando a un diagnóstico más precoz, mientras que los tumores supraglóticos presentan síntomas más vagos y tardíos ^(1,2,4,5). Los factores pronósticos adversos más importantes son el aumento de las etapas T (tamaño tumoral) y N (afectación

ganglionar), además de otros como sexo, edad, estado funcional y características patológicas del tumor ^(3,4,6,7).

La laringectomía total está indicada en lesiones avanzadas con invasión muscular intrínseca de la cuerda vocal, compromiso del cartílago tiroideos, lesiones exofíticas que comprometen ambas comisuras y aritenoides, invasión subglótica o supraglótica extensa, y en fallos del tratamiento radiante en estadios tempranos (T1 y T2) no candidatos a cirugía conservadora ^(3,4,7,8).

Las complicaciones postoperatorias de la laringectomía total son frecuentes, siendo las locorregionales más comunes, como infección y hematoma del sitio quirúrgico, necrosis del colgajo, complicaciones de la traqueostomía, faringostoma, linforrea o ruptura vascular ^(3,5,8,9). La desnutrición y la radioterapia previa son factores favorecedores significativos, entre otros como anemia, traqueostomía

preexistente, vaciamientos ganglionares y menor experiencia quirúrgica^(7,8,10).

Recientemente, marcadores hematológicos sistémicos como el ancho de distribución eritrocitaria (RDW, por sus siglas en inglés) han demostrado utilidad pronóstica en varios tipos de cáncer. El RDW es una medida de la variabilidad en el tamaño de los glóbulos rojos, y valores elevados (generalmente >14,5%) se han asociado con peores resultados en diversos tipos de cáncer. Sin embargo, existen pocos estudios sobre su papel en los cánceres de cabeza y cuello⁽¹¹⁻¹³⁾.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de las complicaciones posquirúrgicas de los pacientes sometidos a laringectomía total, describir dichas complicaciones, las medidas realizadas para su tratamiento, el sitio anatómico más frecuente, y la presencia o ausencia de tratamiento adyuvante previo al tratamiento quirúrgico en la Cátedra de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas de 2015 a 2022. Estos datos son importantes para conocer y valorar los resultados quirúrgicos de la institución y compararlos con los obtenidos en otras regiones.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, revisando el comportamiento de la laringectomía total y sus principales complicaciones en la Cátedra y Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción durante un periodo de 7 años, de 2015 a 2022.

La población diana estuvo conformada por los pacientes post-operados de laringectomía total por neoplasia de laringe en la institución durante el periodo de estudio, provenientes de las consultas de otorrinolaringología general o remitidos de otros centros. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, postoperados de laringectomía total,

con diagnóstico anatomopatológico de neoplasia de laringe. Se excluyeron pacientes que no fueron operados o que realizaron otro tratamiento, pacientes con fichas incompletas y pacientes que abandonaron el tratamiento.

El muestreo fue por casos consecutivos por conveniencia. Los datos fueron registrados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016 y analizados en el software SPSS Statistics 28.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, complicación, tratamiento de la complicación, sitio anatómico de la lesión, estadio tumoral, tratamiento adyuvante, diferenciación histológica, RDW, tiempo de evolución de los síntomas y tiempo de seguimiento.

El estudio se realizó con el permiso de la cátedra y servicio de otorrinolaringología, previa autorización y respetando los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y confidencialidad, de acuerdo a los criterios de la Declaración de Helsinki para la investigación médica en seres humanos. Los datos obtenidos fueron usados exclusivamente con fines académicos y de investigación, sin incurrir en ningún tipo de riesgo o daño a los participantes. Se mantuvo el anonimato y se respetó la confidencialidad de los resultados e información de cada persona involucrada.

Resultados

Se revisaron 46 fichas de pacientes que consultaron en la institución del 2015 al 2022 con el diagnóstico de neoplasia de laringe, de los cuales al 21,7% (10) se les realizó una laringectomía total, excluyendo otras técnicas quirúrgicas. El grupo de pacientes estuvo comprendido en un rango etario de 31 a 70 años con una media de $56,3 \pm 10,2$. Todos los pacientes eran de sexo masculino. El 90% presentaba un hábito tóxico relacionado al cáncer de laringe.

El 70% de los pacientes postoperados presentaron como complicación una fístula faringocutánea. Además, 1 paciente (10%) presentó sangrado posoperatorio en el

Datos Demográficos y Características Clínicas	
VARIABLES	Resultados
Edad (años), media ± DS (Min-Max)	56,3 ± 10,2 (31-70)
Sexo	
• Masculino	10 (100%)
• Femenino	0
Complicaciones	7 (70%)
• Fístula Faringocutanea Sola	7 (70%)
• Sangrado pos-operatorio	1 (10%)
• Infección de la herida operatoria	1 (10%)
Tratamiento	
• Vendaje compresivo	5 (71,4%)
• Colgajo pectoral	2 (28,6%)
• Antibioticoterapia	1 (14,2%)
• Reintervención por sangrado	1 (14,2%)
Rdw (en complicaciones)	
• <13	4 (57,1%)
• 13-14,3	2 (28,6%)
• >14,3	1 (14,2%)
Radioterapia previa	
• Sí	5 (50%)
• No	5 (50%)
Sitio anatómico	
• Glotis	70%
• Glotis + supraglotis	30%

Tabla 1. Datos demográficos y características clínicas.

posoperatorio mediato y 1 paciente presentó infección del sitio quirúrgico además de fístula faringocutánea. De los 7 pacientes con fístula faringocutánea, 5 (71,4%) recibieron como medida terapéutica la colocación de un vendaje compresivo, mientras que 2 (28,6%) requirieron una segunda intervención para el cierre del defecto mediante colgajo de rotación pectoral.

El 30% de los pacientes tenía una afectación supraglótica, mientras que el 70% tenía solamente afectación de la región glótica. De los pacientes que presentaron complicaciones, 4 (57,1%) recibieron radioterapia previa al tratamiento quirúrgico. El 57,1% presentaba

un RDW menor a 13%, y solo uno presentó un RDW mayor a 14,4%.

Todos los pacientes tenían un diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermoide, siendo la diferenciación histológica más frecuentemente encontrada en 7 pacientes el grado II-III, mientras que un paciente presentó una diferenciación grado I-II. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 10,4 meses con una desviación estándar de 7,7. El seguimiento medio fue de 7,3 meses con una desviación estándar de 5,1.

Discusión

En este estudio, casi la totalidad de los pacientes sometidos a laringectomía total eran adultos varones, coincidiendo con los resultados de Bozkurt et al. ^(8,11) y probablemente debido a que el cáncer de laringe afecta predominantemente a adultos mayores y al sexo masculino por factores de riesgo asociados ^(3,14).

Solo el 22 % de los pacientes con cáncer de laringe de la institución fueron sometidos a laringectomía total, siendo esta prácticamente una cirugía de rescate cuando existe fallo en los tratamientos conservadores, aunque sigue siendo de primera línea en algunos pacientes con carcinomas infiltrantes en estadios III y IV donde los tratamientos conservadores no son del todo efectivos. El 90% de los pacientes sometidos a laringectomía total presentaba hábitos tóxicos relacionados con el cáncer de laringe, similar a lo reportado por Reynaldo González et al. (91 %) ⁽³⁾ y coincidiendo con que la mayoría de los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe fueron o son grandes fumadores, a menudo con un consumo elevado de alcohol ^(2,3,8).

La fístula faringocutánea fue la complicación posoperatoria más frecuente, con una prevalencia del 70% en este estudio, superior a lo informado por Fernández-Prada et al. (49 %) ⁽¹⁴⁾ y otros autores (49,6% Aires et al.; 34,5% Sarra et al.), pero similar a un estudio previo de la institución (50% en 2012) ^(3,8,9). Además,

se encontró infección del sitio quirúrgico en el 10% de los pacientes, porcentaje similar al 8,3% reportado en un estudio previo de la institución⁹ y al 14,5% publicado por Acevedo Ortiz et al. ^(10,15). El sangrado del sitio quirúrgico que requirió reintervención ocurrió en el 10% de la muestra, similar al 11,3% reportado por Acevedo Ortiz et al. ^(10,15). Cabe señalar que en algunos pacientes coincidieron varias complicaciones, siendo muchas veces causas y consecuencias unas de otras.

La mayoría de los pacientes con fístula faringocutánea poslaringectomía (71,4%) se resolvieron con medidas conservadoras sin requerir otras intervenciones para el cierre del defecto, coincidiendo con lo descrito por Palomar-Asenjo et al. (72,7%) ⁽⁶⁾. Solo 2 pacientes requirieron reintervención para cierre con colgajo de rotación pectoral, similar al 27,3% reportado por Palomar-Asenjo et al. ⁽⁶⁾.

En esta serie, la mayoría de los pacientes tenía una lesión asentada en la glotis y solo el 30% presentaba compromiso supraglótico, mientras que en un estudio previo de la institución se encontró afectación supraglótica en el 50% de los casos ⁽⁹⁾. Otros autores reportan una prevalencia aún mayor de lesiones supraglóticas, de hasta el 66% ^(12,16). La localización supraglótica se asocia en varias series con un mayor riesgo de formación de fístulas, ya que por su ubicación requieren mayor resección mucosa faríngea y con ello una mayor tensión de las suturas durante el cierre del defecto ^(7,8,12,16).

Muchos autores señalan que los pacientes que han recibido tratamiento adyuvante previo a la cirugía tienen mayor incidencia de fístula faringocutánea. En este estudio se observó una mayor tendencia a la aparición de esta complicación en pacientes previamente irradiados. Se ha propuesto que la radioterapia previa a la laringectomía no solo aumentaría el riesgo de fístulas, sino que además incrementaría la estancia hospitalaria y la necesidad de tratamiento quirúrgico ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

El ancho de distribución eritrocitaria (RDW) es un marcador de la variabilidad en el tamaño de los glóbulos rojos. Valores elevados (generalmente >14,5%) se han asociado con peores resultados en diversos tipos de cáncer ^(11,12,20). En este estudio, solo un paciente presentó un RDW >14,4%, lo que limita la posibilidad de extraer conclusiones sobre su valor pronóstico. Sin embargo, algunos autores han informado una mayor probabilidad de sufrir metástasis a distancia o una mayor prevalencia de complicaciones sistémicas no quirúrgicas, como trombosis venosa profunda, neumonía, eventos cardiovasculares y dificultad para desconectarse de la ventilación mecánica, con valores elevados de RDW ^(11,12,20). Se necesitan más estudios para evaluar el papel del RDW en el pronóstico y la predicción de complicaciones en pacientes con cáncer de laringe sometidos a laringectomía total.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, su diseño retrospectivo y el muestreo por conveniencia podrían introducir sesgos de selección. Además, el tamaño muestral relativamente pequeño limita la potencia estadística y la generalización de los resultados.

Conclusión

Las complicaciones de la laringectomía total se presentan con mucha frecuencia, afectando la calidad de vida, la evolución y la recuperación posquirúrgica del paciente. En esta serie, la fístula faringocutánea fue la complicación más común, seguida por la infección del sitio quirúrgico y el sangrado. La mayoría de las fístulas se resolvieron con medidas conservadoras. Se observó una mayor tendencia a desarrollar fístulas en pacientes con compromiso supraglótico y en aquellos que recibieron radioterapia preoperatoria.

Estos hallazgos resaltan la importancia de una cuidadosa selección de pacientes, una técnica quirúrgica meticulosa y un seguimiento estrecho en el posoperatorio para prevenir y manejar adecuadamente estas complicaciones.

Se necesitan estudios prospectivos y multicéntricos con muestras más grandes para confirmar estos resultados y profundizar en la identificación de factores de riesgo modificables. Además, la incorporación rutinaria de marcadores hematológicos como el RDW podría ayudar a estratificar el riesgo y optimizar el manejo perioperatorio de estos pacientes.

Contribución de los autores:

Todos los autores contribuyeron en las diferentes etapas de la investigación.

Conflicto de intereses: No existe conflicto de interés.

Financiación: financiación propia.

Referencias Bibliográficas

- 113 - TUMORES MALIGNOS DE LA LARINGE.pdf [Internet]. [citado 18 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://seorl.net/PDF/Laringe%20arbor%20traqueo-bronquial/113%20-%20TUMORES%20MALIGNOS%20DE%20LA%20LARINGE.pdf>
- Pinto J, Nadal A, Mallofré C, Campo E, Muntané J, Traserra J, et al. El efecto de la edad y de otros parámetros clínico-patológicos en el pronóstico del carcinoma escamoso de laringe: utilidad y limitaciones. Informe preliminar.
- González M de los ÁR, Fernández JP, Borges FEÁ, Mora MR. Comportamiento de Laringectomía total. Provincia Holguín 2004-2009. ACTA Otorrinolaringol Cir CABEZA CUELLO. 2010;38(3):377-84.
- García-Cabo Herrero P, Fernández-Vañes L, López Álvarez F, Álvarez Marcos C, Llorente JL, Rodrigo JP. Resultados de la laringectomía total en carcinomas localmente avanzados de hipofaringe. Acta Otorrinolaringológica Esp. noviembre de 2017;68(6):328-35.
- (PDF) ATLAS DE ACCESO ABIERTO DE TÉCNICAS QUIRÚRGICAS EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO ETMOIDECTOMÍA EXTERNA Y SINUSOTOMÍA FRONTAL TREPANACIÓN | javier valles - Academia.edu [Internet]. [citado 18 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.academia.edu/39177899/ATLAS_DE_ACCESO_ABIERTO_DE_T%C3%89CNICAS_QUIR%C3%9ARGICAS_EN_OTORRINOLARINGOLOG%C3%8DA_Y_CIRUG%C3%8DA_DE_CABEZA_Y_CUELLO_ETMOIDECTOM%C3%8DA_EXTERNA_Y_SINUSOTOM%C3%8DA_FRONTAL_TREPANACI%C3%93N
- Palomar-Asenjo V, Sarroca Capell E, Tobías Gómez S, Pérez Hernández I, Palomar-García V. Fístula faringocutánea tras laringectomía total. Estudio de casos y controles de los factores de riesgo implicados en su aparición. Acta Otorrinolaringológica Esp. diciembre de 2008;59(10):480-4.
- Sarra LD, Rodríguez JC, García Valea M, Bitar J, Da Silva A. Fístula tras laringectomía total. Estudio retrospectivo y revisión bibliográfica. Acta Otorrinolaringológica Esp. 1 de junio de 2009;60(3):186-9.
- Sanz-Sánchez CI, Kraemer-Baeza E, Aguilar-Conde MD, Flores-Carmona E, Cazorla-Ramos ÓE, Sanz-Sánchez CI, et al. Incidencia y factores de riesgo de las fístulas faringocutáneas tras laringectomía total. Revisión bibliográfica. Rev ORL. marzo de 2021;12(1):55-65.
- Martínez, Quiroz, Arias, Ortiz, Ta, Doldan. PREVALENCE OF COMPLICATIONS IN TOTAL LARYNGECTOMY IN THE FIELD OF OTOLARYNGOLOGY OF HOSPITAL OF THE CLINICS. Int Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 2012 [citado 18 de marzo de 2024];16. Disponible en: http://www.internationalarchivesent.org/conteudo/acervo_eng.asp?id=886
- Acevedo Ortiz L, Aguilera Aguilera GA, Lasierra Concellón M, Carboni Muñoz MA, Andreu Mencia L, Soteras Olle J, et al. Comparación de pacientes con laringectomía total primaria y de rescate. Acta Otorrinolaringológica Esp. 1 de noviembre de 2021;72(6):352-8.
- Bozkurt G, Korkut AY, Soytaş P, Dizdar SK, Erol ZN. The role of red cell distribution width in the locoregional recurrence of laryngeal cancer. Braz J Otorhinolaryngol. mayo de 2019;85(3):357-64.
- Marcus K, Sullivan CB, Al-Qurayshi Z, Buchakjian MR. Can Red Blood Cell Distribution Width Predict Laryngectomy Complications or Survival Outcomes? Ann Otol Rhinol Laryngol. octubre de 2022;131(10):1102-8.
- Vizueté Alban MP. Complicaciones post-laringectomía total en cáncer de laringe manejo según factores de riesgo [Internet]. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Graduados; 2019 [citado 18 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/41724>
- Fernández-Prada M, Palomeque-Vera JM, Gómez-Hervás J, Guillén Solvas J, Sainz Quevedo M, Revelles Suárez H. Incidencia, estancia hospitalaria y factores de riesgo asociados a la aparición de fístula faringocutánea poslaringectomía. Acta Otorrinolaringológica Esp. 1 de enero de 2014;65(1):22-6.

15. Cecatto SB, Soares MM, Henriques T, Monteiro E, Moura CIFP. Factores predictivos para el desarrollo de fistula faringocutánea poslaringectomía: revisión sistemática * **. Braz J Otorhinolaryngol. 1 de marzo de 2014;80(2):167-77.
16. Rzepakowska A, Osuch-Wójcikiewicz E, Ochal-Choińska A, Bruzgielewicz A, Chęciński P, Nyckowska J, et al. Przetoki skórne jako powikłanie po laryngektomii całkowitej – analiza materiału Kliniki Otolaryngologii WUM i przegląd piśmiennictwa. Otolaryngol Pol. 1 de septiembre de 2011;65(5, Supplement):22-30.
17. Virtaniemi JA, Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Johansson RT, Kosma VM. The incidence and etiology of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistulae. Head Neck. enero de 2001;23(1):29-33.
18. Ganly I, Patel S, Matsuo J, Singh B, Kraus D, Boyle J, et al. Postoperative complications of salvage total laryngectomy. Cancer. 15 de mayo de 2005;103(10):2073-81.
19. Chee N, Siow JK. Pharyngocutaneous fistula after laryngectomy--incidence, predisposing factors and outcome. Singapore Med J. marzo de 1999;40(3):130-2.
20. Periša V, Zibar L, Sinčić-Petričević J, Knezović A, Periša I, Barbić J. Red blood cell distribution width as a simple negative prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. Croat Med J. agosto de 2015;56(4):334-43.