

Influencia de la transfusión perioperatoria en la supervivencia de los carcinomas de pulmón resecados

J. Casanova Viúdez^a, M. Mariñán Gorospe^a, V. Sobradillo Peña^b, F.I. Zuazua Verde^c y J.I. Pijoan Zubizarreta^d

^aServicio de Cirugía Torácica. ^bServicio de Neumología. ^cServicio de Hematología. ^dUnidad de Epidemiología Clínica. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

Se analiza la influencia de la transfusión perioperatoria sobre la supervivencia de los carcinomas de pulmón intervenidos.

Se incluyeron 405 pacientes (desde enero de 1991 hasta diciembre de 1995), de los cuales 196 recibieron transfusión y 209 no. Se realizó un seguimiento hasta diciembre de 1997. Se excluyeron: toracotomías exploratorias (n = 92), fallecimientos postoperatorios (n = 19) y casos perdidos (n = 13). El número definitivo de pacientes incluidos fue 281 (136 recibieron transfusión y 145 no). Se valoraron la edad, el sexo y el estado clínico general medido con la escala ECOG, el tipo histológico y la clasificación TNM. Se utilizó un análisis univariante y multivariante. Al cerrar el estudio 158 pacientes vivían y 123 habían fallecido.

Se utilizaron más transfusiones en neumonectomías (p < 0,001) y en ECOG 2 (p < 0,01). La supervivencia a los 36 y 60 meses, calculada por el método de Kaplan-Meier, fue del 52 y 30% para el grupo que recibió transfusión, y del 53 y 49% para el grupo que no la recibió. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p > 0,1). El análisis multivariante no demostró influencia de la transfusión en la supervivencia (riesgo relativo [RR] de 1,08; intervalo de confianza [IC] del 95% entre 0,72 y 1,61; p > 0,1).

En conclusión, en este estudio no encontramos un efecto pronóstico negativo de la transfusión perioperatoria.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Transfusión.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 417-421)

Introducción

Los efectos beneficiosos de la sangre transfundida a pacientes que han recibido un trasplante de riñón han sido comunicados por varios grupos de investigadores^{1,2}.

El mecanismo exacto por el cual la transfusión mejora la supervivencia del injerto no es del todo conocido, pero parece estar en relación con la inmunosupresión inducida por la sangre transfundida³.

Correspondencia: Dr. J. Casanova Viúdez. Servicio de Cirugía Torácica. Unidad de Patología Respiratoria. Hospital de Cruces. Pza. de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Vizcaya.

Recibido: 19-1-99; aceptado para su publicación: 20-4-99.

Influence of perioperative transfusion in survival after lung cancer resection

This paper analyzes the influence of perioperative transfusion on survival after lung cancer surgery.

Between January 1991 and December 1995, we enrolled 405 patients, 196 of whom received transfusions and 209 of whom did not. Follow-up extended to December 1997. Excluded were patients undergoing exploratory thoracotomy (n = 92), those who died during the postoperative period (n = 19) and those lost to follow-up (n = 13). The final number of patients in the study was 281 (136 who received transfusions and 145 who did not). We analyzed age, sex, general clinical status measured on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale, histological type and TNM staging. Single and multiple variable analyses were performed. At the end of the study 158 patients were alive and 123 had died.

Transfusions were used more often in pneumonectomies (p < 0.001) and in patients with an ECOG score of 2 (p < 0.01). Survival at 36 and 60 months, calculated using the Kaplan-Meier method was 52% and 30%, respectively, for those who had received transfusions, and 53% and 49%, respectively, for those who had not. The differences were not statistically significant (p > 0.1). Multivariate analysis failed to demonstrate an influence of transfusion on survival (relative risk of 1.08; 95% confidence interval 0.72-1.61; p > 0.1).

We conclude that there is no negative prognostic effect of perioperative transfusion.

Key words: Lung cancer. Transfusion. Surgery.

Algunos autores han comprobado que esta influencia no se debe a los métodos de conservación y almacenamiento⁴.

Desde que en 1981 Gantt⁵ señaló que la inmunosupresión inducida por la transfusión de sangre podía favorecer el crecimiento del tumor, varios autores han publicado estudios señalando la reacción adversa entre la transfusión de sangre y la supervivencia en pacientes a los que se les había resecado un cáncer de colon⁶, de mama⁷, de próstata⁸, sarcomas⁹ y de pulmón.

Sin embargo, otros autores no han encontrado esta influencia adversa en la supervivencia, por lo que la actitud a tomar no está aún clara y debe seguirse estudian-

do el problema, tal y como apuntaba Kirschner¹⁰ en 1992 y, más recientemente, en 1995 Vamvakas en un metaanálisis¹¹.

El objetivo del presente estudio es valorar la influencia que sobre la supervivencia ha tenido el uso de hemoderivados en el período perioperatorio en los casos de carcinoma de pulmón, no microcítico, intervenidos quirúrgicamente con intención curativa.

Pacientes y método

La transfusión sanguínea perioperatoria ha sido definida como cualquier producto sanguíneo (sangre completa, concentrado de hematíes o plasma fresco congelado) que recibe el paciente intervenido, desde 48 h antes de la intervención hasta una semana después de la misma.

Diseño

Se diseñó un estudio descriptivo de una serie clínica retrospectiva sobre todos los pacientes intervenidos de carcinoma de pulmón en el Servicio de Cirugía Torácica de nuestro hospital desde el año 1991 hasta final de 1995. El seguimiento de los pacientes se ha prolongado (para este análisis) hasta finales del año 1997, por lo que el período de seguimiento ha sido de un mínimo de 24 meses hasta un máximo de 6 años.

Población de estudio

Los criterios de inclusión han sido:

- Pacientes con carcinoma de pulmón no de célula pequeña con estadio clínico reseccable (estadios I, II y III A de la clasificación TNM)¹².
- Cirugía con intención curativa realizada en el Servicio de Cirugía Torácica de nuestro hospital.

En este punto el número de pacientes era de 405, 196 de los cuales habían recibido transfusión y 209 no la habían recibido.

Los criterios utilizados para el uso de hemoderivados fueron los siguientes: en el preoperatorio, reciben transfusión aquellos pacientes que presentan un hematocrito inferior al 29% o hemoglobina (Hb) menor de 9 g; durante el intraoperatorio, siempre a criterio del anestesista, se transfunde a partir de una pérdida sanguínea calculada superior a 800 cm³; en el postoperatorio inmediato, los límites establecidos de hematocrito para indicar transfusión son del 29% o Hb menor de 9 g para las lobectomías y las resecciones menores de lobectomía, y del 25% o Hb menor de 7,5 g para las neumonectomías.

De este grupo, se excluyeron específicamente:

- Las toracotomías que resultaron exploradoras o las cirugías que se consideraron incompletas (bordes infiltrados, adenopatías positivas no reseccadas), que supusieron 92 casos, ya que la no resección de todo el tejido tumoral es el principal factor pronóstico negativo capaz de enmascarar cualquier otro.
- Las muertes perioperatorias, hasta 30 días según el concepto expresado por Ginsberg¹³, ya que no pueden servir para valorar la influencia de la transfusión. Se contabilizaron 19 casos.
- Los pacientes perdidos en el seguimiento (13 casos).

Tras esto, la muestra total estaba compuesta por 281 pacientes, 136 de los cuales (48,3%) habían recibido transfusión y 145 (51,6%) no la habían recibido, criterio que ha sido el utilizado para asignar a los pacientes a cada grupo.

TABLA I
Pacientes incluidos en el análisis

Pacientes iniciales	405
Cirugía no curativa	-92
Muertes perioperatorias	-19
Perdidos en el seguimiento	-13
Total incluidos en el análisis	281

Además, se recogieron datos referentes a edad, sexo, estado funcional según clasificación ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), tipo histológico y estadificación patológica de los factores T y N (clasificación TNM)¹². La clasificación de la N patológica se realizó mediante biopsia de ganglios mediastínicos, sin realizarse linfadenectomía completa reglada en todos los casos.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de la información se ha utilizado el siguiente método: los datos se han recogido en el programa de gestión de base de datos DBASE III PLUS.

La asociación de la variable transfusión con el resto de las variables se ha realizado utilizando tablas de contingencia, valorándose la significación estadística mediante la prueba de la χ^2 . Para relacionar la transfusión con variables cuantitativas, se ha utilizado el análisis de la variancia para un factor. El análisis de la supervivencia univariante se ha realizado utilizando el método de Kaplan-Meier¹⁴. La comparación entre las distintas curvas de supervivencia se realizó mediante el log-rank test.

También se ha realizado un análisis multivariante de las distintas variables frente a la supervivencia, con el siguiente método: a) se realizó un análisis de supervivencia univariante por medio del método de Kaplan-Meier con determinación posterior del log-rank test para variables categóricas y a través del ajuste de un modelo de Cox¹⁵ de riesgos proporcionales como única covariable para variables numéricas; b) se seleccionaron para su incorporación en un modelo multivariante aquellas variables que presentaban en el análisis univariante un valor de significación estadística igual o inferior al 25% ($p < 0,25$); c) debido a la no existencia de un buen ajuste cualitativo a modelos de distribución paramétrica, se utilizó el modelo semiparamétrico de Cox; d) el procedimiento de selección de variables a incorporar en el modelo fue el abordaje jerárquico propuesto por Collet¹⁶, y e) se realizó una evaluación del cumplimiento de las asunciones del modelo (aleatoriedad en la distribución de los valores censurados, proporcionalidad del riesgo y análisis de los residuos).

Resultados

De los 281 pacientes finalmente incluidos en el análisis (tabla I), 158 (56,2%) vivían en el momento de finalizar el estudio y 123 (43,7%) habían fallecido. De estos pacientes, 136 (48,3%) habían recibido transfusión y 145 (51,6%) no la habían recibido.

La edad media de la serie ha sido de 61,0 años, con una desviación típica (DT) de 8,6 años. No se ha encontrado relación entre la edad y el uso de transfusión. La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino: 271 (96,4%) varones frente a 10 (3,5%) mujeres.

Se ha utilizado la transfusión perioperatoria de una forma significativamente mayor en aquellos pacientes a los que se les ha realizado una neumonectomía ($p = 0,00001$).

TABLA II

Uso de la transfusión en relación con los factores analizados

	Transfusión	No transfusión	p*
Sexo			
Varón	6	4	
Mujer	130	141	NS (0,6)
Edad			
Media ± DT	61,7 ± 7,8	60,4 ± 9,2	NS
ECOG			
ECOG 0	31	50	
ECOG 1	76	85	
ECOG 2	27	9	0,006
Histología			
Epidermoide	88	93	
Adenocarcinoma	39	44	
Células grandes	9	8	NS (0,9)
Factor T			
T1	17	31	
T2	91	94	
T3	28	20	NS (0,07)
Factor N			
N0	89	103	
N1	28	23	
N2	19	19	NS (0,5)
Cirugía			
Neumonectomía	58	26	
Lobectomía	66	91	
Segmentectomía	12	28	0,00001

*Test de la χ^2 ; DT: desviación típica; NS: no significativo.

TABLA III

Valores resultantes en el análisis multivariante

	RR	IC del 95%	p
Adenocarcinoma frente a tumor de células grandes	2,32	1,23-4,41	0,009
N0 frente a N2	1,94	1,16-3,23	0,010
N0 frente a N1	1,76	1,05-2,96	0,030
Edad < 70 frente a > 70	0,51	0,23-1,11	0,088
Lobectomía + segmentomía frente a neumonectomía	1,26	0,79-2	0,34
T1 frente a T2	1,15	0,63-2,11	0,37
T1 frente a T3	1,42	0,67-3,03	0,37
Adenocarcinoma frente a epidermoide	0,86	0,52-1,42	0,55
ECOG 0 frente a ECOG 2	1,13	0,68-1,86	0,64
Transfusión: no frente a sí	1,08	0,72-1,61	0,71

Se ha encontrado un uso mayor de la transfusión en los casos de peor estado clínico (ECOG 2), siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p = 0,006$).

No se ha encontrado diferencia en el uso de transfusión con relación al tipo histológico. Se ha hallado un mayor uso de transfusión en el caso de los T3, frente a los T1 y T2, pero esta diferencia es sólo marginalmente significativa ($p = 0,07$). Tampoco se ha encontrado diferencia en el caso del factor N.

Los datos completos se indican en la tabla II.

La supervivencia, calculada con el método de Kaplan-Meier, ha sido de 79, 59, 52, 40 y 30% a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses, respectivamente, para el grupo que había recibido transfusión, y del 83, 68, 55, 49 y 49%, igualmente a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses para el grupo que no la había recibido.

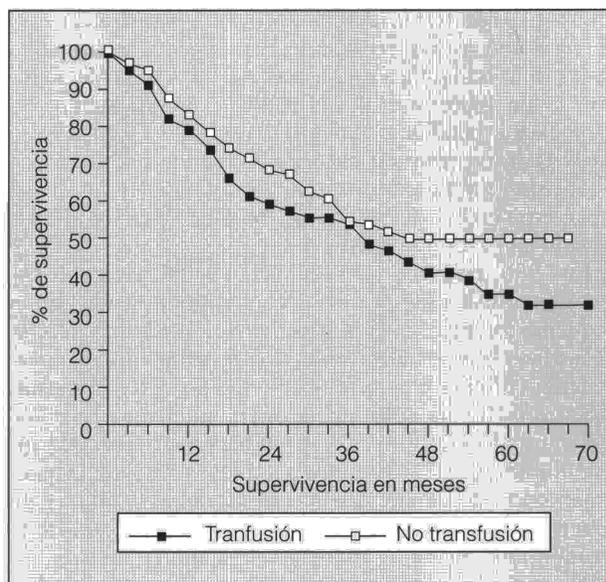


Fig. 1. Curva de supervivencia según el uso de la transfusión.

Realizado el log-rank test entre ambos grupos, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,1$) (fig. 1).

El análisis multivariante no ha demostrado relación de la transfusión con la supervivencia (RR, 1,08; IC del 95%, 0,72-1,61; $p = 0,71$) (tabla III).

Discusión

Se ha comprobado que la sangre extraña transfundida altera la función de células responsables de la defensa celular como los linfocitos citotóxicos y los macrófagos, así como las células inductoras de la inmunidad tumoral^{17,18}. Las investigaciones clínicas realizadas hasta ahora acerca de la influencia de las transfusiones en el pronóstico han llegado hasta hoy a resultados contradictorios.

En el caso de carcinoma colorrectal, existen varios estudios en grandes colectivos de pacientes que indican un empeoramiento significativo del pronóstico después de la transfusión¹⁹⁻²¹. En otros estudios, sin embargo, no puede demostrarse esa influencia²²⁻²⁵.

La influencia del uso de hemoderivados en casos de carcinoma broncogénico ha sido estudiada por menos grupos.

Tarter et al²⁶, en 1984, revisaron a 165 pacientes con carcinoma de pulmón no de célula pequeña resecados. El estudio está limitado al estadio I (T1N0M0, T2N0M0), con un seguimiento mínimo de 24 meses. La supervivencia global a los 5 años fue del 69%. La edad, el sexo, el tamaño tumoral, el hematocrito preoperatorio, la duración de la intervención, la pérdida de sangre y la disminución del hematocrito no resultaron significativos en el análisis multivariante. En el análisis más detallado estos autores revisaron sólo los 150 pacientes tratados con lobectomía y encontraron que el porcentaje de ellos libres de enfermedad era del 62% en 48 pacientes que recibie-

ron transfusión frente al 76% de los 102 pacientes que no la recibieron ($p = 0,07$). Estos resultados sugerían que la transfusión sanguínea incrementaba el riesgo de recurrencia tras lobectomía por cáncer de pulmón. Aunque no comentan específicamente nada sobre el mayor uso de transfusión en neumonectomías, estos autores utilizaron transfusión en 11 casos de las 15 neumonectomías que incluyeron en el estudio, lo que sin duda sería significativo si lo hubiesen valorado.

En 1985, Hymann et al²⁷ analizan a 155 pacientes sometidos a resección por cáncer de pulmón no de célula pequeña. Dividen a estos pacientes en un grupo de 105 individuos con estadificación I o II sometidos a intervención curativa y en otro grupo de 50 sujetos con estadificación III sometidos a resección paliativa.

Centrándonos en los 105 pacientes reseçados con intención curativa, 33 de ellos recibieron transfusión perioperatoria y 72 no. Estos grupos eran similares en cuanto a edad, sexo, tipo histológico y extensión de la cirugía. Las curvas de supervivencia univariantes analizadas señalaban una significación marginal ($p = 0,08$). Sin embargo, en el análisis multivariante se encontró una asociación significativa ($p < 0,03$) entre la transfusión y el mal pronóstico. La supervivencia global para los pacientes transfundidos fue del 27% comparado con el 44% para los pacientes que no requirieron transfusión.

Pastorino et al²⁸, en 1986, analizaron retrospectivamente a 283 pacientes intervenidos con estadificación IA. De ellos, 157 recibieron transfusión. La supervivencia comunicada fue del 40% a los 8 años para el grupo con transfusión y del 41% para el que no la recibió. Esta diferencia no fue significativa.

Keller et al²⁹, en 1988, analizan a 352 pacientes sometidos a resección por cáncer de pulmón, en estadios I y II no de célula pequeña, no encontrando diferencia en el porcentaje de recurrencias ($p = 0,23$).

Moore et al³⁰, en 1989, analizan a 330 pacientes, valorando la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad. De ellos, 169 pacientes recibieron transfusión y 161 no. Se detectaron 90 recurrencias y 99 muertes en el grupo que recibió transfusión. En el grupo que no recibió transfusión se detectaron 74 recurrencias y 68 muertes. El análisis multivariante determinó un peor pronóstico, estadísticamente significativo ($p = 0,007$), para los pacientes que habían recibido transfusión. Estos autores también encontraron una mayor necesidad de transfusión en casos considerados más extensos o más graves (tumores T3, adenopatías positivas, resecciones extensas, etc.).

Little et al³¹, en 1990, analizaron a 117 pacientes con estadificación I. Se encontró una supervivencia global del 67%, siendo ésta del 53% cuando los pacientes reciben transfusión, y del 81% cuando no la reciben ($p = 0,005$). En el análisis multivariante incluyeron edad, raza, sexo, tipo histológico y extensión de la intervención, pérdida de sangre, hematócrito preoperatorio, descenso del hematócrito postintervención y necesidad o no de transfusión. La única variable significativamente asociada a la supervivencia fue la transfusión ($p = 0,02$).

Sin embargo, Pena et al³², en 1992, estudian a 127 pacientes con estadios I y II de cáncer de pulmón no de célula pequeña, encontrando una relación de la transfusión con la edad y con los valores de hemoglobina preoperatorios, pero sin que este uso de la transfusión tenga ninguna relación con las recidivas o la supervivencia. Novák et al³³ tampoco encuentran ninguna influencia en un estudio sobre 143 pacientes, 85 de los cuales recibieron transfusión.

Zimmerman et al³⁴, en 1992, analizaron retrospectivamente a 224 pacientes en un análisis multivariante incluyendo el tipo tumoral, el estadio, el grado de diferenciación, la edad, el sexo, las proteínas preoperatorias, la hemoglobina preoperatoria y la transfusión. Encontraron una diferencia significativa a los 2 años, con supervivencia del 73% para los no transfundidos y del 59% para los transfundidos ($p = 0,019$), pero estas cifras se corrigieron para el análisis a los 5 años (43 frente a 43% con $p = 0,3$).

Más recientemente, Rainio et al³⁵, en 1996, realizan un análisis sobre 208 pacientes con estadios I, II y III A. Comunican unas cifras de supervivencia a 5 años del 52% para el estadio I, del 29% para el estadio II y del 7% para el estadio III A. Realizan un análisis multivariante, no encontrando diferencias significativas en el uso de transfusión ($p = 0,07$). Para estos autores, el factor pronóstico más importante sigue siendo la estadificación TNM.

Nuestra serie es también un estudio retrospectivo. No obstante, hay que señalar que la recogida de datos sobre la evolución de los pacientes, con respecto a la supervivencia y a otros factores influyentes en ella, era prospectiva. En el momento de decidir este análisis, se aprovechó la circunstancia de que el Servicio de Hematología tenía informatizado desde el año 1991 todas las transfusiones, por lo que resultó sencillo realizar un cruce de información con absoluta fiabilidad. Esto supone que aunque no puede decirse que sea un análisis prospectivo, tampoco presenta todas las carencias que pueden atribuirse a uno retrospectivo. El ideal de un análisis randomizado difícilmente puede llevarse a la práctica respecto a la transfusión, pues no parece ético administrar una transfusión a quien no la necesita ni no realizarla cuando es necesaria.

Si los resultados de este estudio hubiesen sido significativos en el sentido de una influencia negativa de la transfusión, sí sería obligado plantear un estudio prospectivo con una mayor amplitud para confirmar estos datos antes de recurrir a medidas extraordinarias para no utilizar transfusión.

Se observa en los resultados que el uso de transfusión se asocia con aquellos estados más graves, ya sea funcional (ECOG 2) o quirúrgico (neumonectomía), lo cual tiene una absoluta lógica clínica, y podría justificar el hecho de que estos pacientes puedan evolucionar peor por su estado previo o por la intervención, más que por la influencia de la transfusión, tal y como demuestra el análisis multivariante. En la curva de supervivencia se observa un indicio de influencia, aunque no se demuestre estadísticamente (y menos cuando se recurre al análisis multivariante), por lo que este empeoramiento del pronóstico no se puede achacar al uso de hemoderivados.

Conclusiones

Nuestro estudio ha podido comprobar que cuando se ha utilizado transfusión nos encontrábamos ante casos más delicados, ya sea desde el punto de vista funcional (ECOG), o quirúrgico (neumonectomía).

Nuestra serie no ha podido demostrar una influencia negativa de la transfusión perioperatoria en la supervivencia de los carcinomas de pulmón intervenidos, por lo que con los datos actuales inferimos que no encontramos motivos para buscar alternativas a la transfusión cuando ésta es necesaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Opelz G, Graver B, Terasaky PI. Induction of high kidney graft survival rate by multiple transfusion. *Lancet* 1981; 1: 1.223-1.225.
2. Smith MA, Williams JD, Coles GA et al. The effect of blood transfusion on T-suppressor cells in renal dialysis patients. *Transplant Proc* 1981; 13: 181-183.
3. Gascon P, Zoubos NC, Young NS. Immunologic abnormalities in patients receiving multiple blood transfusions. *Ann Intern Med* 1984; 100: 173-177.
4. Sanfilippo F, Vaughn WK, Bollinger RR et al. The influence of pretransplant transfusions, using different products, on patient sensitization and renal allograft survival. *Transplantation* 1984; 37: 350-356.
5. Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. *Lancet* 1981; 2: 363.
6. Corman J, Arnou R, St. Louis G et al. Perioperative blood transfusions and colorectal cancer outcome. *Transplant Proc* 1988; 20: 1.128-1.129.
7. Tartter PI, Burrows L, Papatestas AE et al. Perioperative blood transfusion has prognostic significance for breast cancer. *Surgery* 1985; 97: 225-230.
8. Heal JM, Chuang C, Blumberg N. Perioperative blood transfusion and prostate cancer recurrence and survival. *Am J Surg* 1988; 156: 374-380.
9. Rosemberg SA, Seipp CA, White DE et al. Perioperative blood transfusions are associated with increased rates of recurrence and decreased survival in patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1985; 3: 698-709.
10. Kirschner PA. Does transfusion modify the outcome of cancer resections? *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 336-337.
11. Vamvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: metaanalysis for explanation. *Transfusion* 1995; 35: 760-768.
12. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1.710-1.717.
13. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT et al. Modern 30-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 654-658.
14. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958; 53: 457-481.
15. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 34: 187-220.
16. Collet D. Modelling survival data in medical research (1.^a ed.). Londres: Chapman & Hall; 79-85.
17. Ford CD, Warnick CT, Sheets S et al. Blood transfusion lower natural killer cell activity. *Transplant Proc* 1987; 19: 1.456-1.457.
18. Waymack JP, Gallon L, Barcelli U et al. Effect of blood transfusion on immune function. *Arch Surg* 1987; 122: 56-60.
19. Parrot NR, Lennard TWS, Taylor RMR et al. Effect of perioperative blood transfusion on recurrence of colorectal cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 970-973.
20. Blumberg N, Agarwal MM, Chuan C. Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. *Br Med J* 1985; 290: 1.037-1.039.
21. Tartter PI, Burrows L. Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrence rate. *Lancet* 1982; 2: 662.
22. Francis DMA, Judson FT. Blood transfusion and recurrence of cancer of the colon and rectum. *Br J Surg* 1987; 74: 26-30.
23. Frankish PD, MacNee RK, Alley PG et al. Relation between cancer of the colon and blood transfusion. *Br Med J* 1985; 290: 1.827.
24. Nathanson SD, Tilley BC, Schultz I et al. Perioperative allogenic blood transfusions. *Arch Surg* 1985; 120: 734-738.
25. Ota D, Alvarez L, Lichtiger B et al. Perioperative blood transfusion in patients with colon carcinoma. *Transfusion* 1985; 25: 392-394.
26. Tartter PI, Burrows L, Kirschner P. Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of stage I (subset N₀) non-oat cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 659-662.
27. Hyman NH, Foster RS, De Meules JE et al. Blood transfusions and survival after lung cancer resection. *Am J Surg* 1985; 149: 502-507.
28. Pastorino U, Valente M, Cataldo Y et al. Perioperative blood transfusion and prognosis of resected stage Ia lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1.375-1.378.
29. Keller SM, Groshen S, Martini N et al. Blood transfusion and lung cancer recurrence. *Cancer* 1988; 62: 606-610.
30. Moores DWO, Piantadosi S, McKneally MF. Effect of perioperative blood transfusion on outcome in patients with surgically resected lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 346-351.
31. Little AG. Perioperative blood transfusion adversely affect prognosis of patients with stage I non-small cell lung cancer. *Am J Surg* 1990; 160: 630-632.
32. Pena CM, Rice TW, Ahmad M et al. The significance of perioperative blood transfusion in patients undergoing resection of stage I and II non-small cell lung cancers. *Chest* 1992; 102: 84-87.
33. Novák K, Vodicka J, Pesek M. Survival after surgery for bronchogenic carcinoma in relation to blood transfusion. *Rozhl Chir* 1994; 73: 110-113.
34. Zimmerman T, Dobroschke J, Becker C et al. Der Einfluss der Perioperativen Fremdblutgabe auf die Prognose des Bronchialkarzinoms. *Langenbecks Arch Chir* 1993; 145-149.
35. Rainio P, Bloigu R, Satta J, Pokela R, Pääkkö P. Ten-year survival after resection for lung carcinoma. Effect of blood transfusion and tumor stage on outcome. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 30: 87-91.