



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

Cáncer y enfermedad cardiovascular



Carlos Lahoz^{a,*}, Pedro Valdivielso^b, María Teresa González-Alegre^a,
María Francisca García-Iglesias^a, Eva Estirado^a y José M. Mostaza^a

^a Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Hospital Carlos III, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

Recibido el 19 de enero de 2015; aceptado el 2 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 12 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Cancer;
Enfermedad
cardiovascular;
Transplante de
células
hematopoyéticas

Resumen Los pacientes que sobreviven a un cáncer tienen una menor supervivencia a largo plazo en parte debida al incremento de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Algunos fármacos quimioterápicos, la radioterapia craneal y torácica y, sobre todo, el trasplante de células hematopoyéticas se asocian a un incremento de la incidencia de eventos cardiovasculares comparados con la población general. Algunos de estos tratamientos favorecen el desarrollo de un síndrome metabólico que podría ser el intermediario entre dichos tratamientos y el desarrollo de las ECV. Se recomienda en los supervivientes de un cáncer fomentar estilos de vida saludables y el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cancer;
Cardiovascular
disease;
Transplantation of
hematopoietic cells

Cancer and cardiovascular disease

Abstract Survivors of cancer have a shorter survival in the long term partly due to the increase in cardiovascular diseases (CVD). Some chemotherapy drugs, thoracic and cranial radiotherapy and above all the transplantation of hematopoietic cells are associated with an increase in the incidence of cardiovascular events compared with general population. Some of these treatments favor the development of a metabolic syndrome that could be the intermediary between these treatments and the development of CVD. It is recommended for cancer survivors to promote healthy lifestyles and the strict control of cardiovascular risk factors.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: clahoz.hcii@salud.madrid.org (C. Lahoz).

Introducción

Desde hace años se sabe que los niños y jóvenes que han presentado un cáncer y sobreviven tienen una mayor mortalidad a largo plazo. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales responsables de este hecho^{1,2}. Pero también los adultos que presentan un proceso neoplásico y reciben unos determinados tratamientos incrementan de forma significativa el riesgo de presentar una ECV³. En esta revisión nos centraremos en el aumento del riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica [CI], enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica [EAP] asociado a la radioterapia (RT), la quimioterapia (QT) y el trasplante de células hematopoyéticas [TCH]), obviando la cardiotoxicidad asociada a distintos tratamientos.

Radioterapia y enfermedad cardiovascular

La RT torácica se utiliza principalmente en el tratamiento del cáncer de mama y del linfoma Hodgkin (LH) y se asocia con un mayor riesgo de CI^{4,5}, mientras que la RT cerebral se usa en el tratamiento de tumores primarios del sistema nervioso central y en la leucemia aguda y se asocia a un mayor riesgo de ictus⁶.

En un metaanálisis con más de 20.000 mujeres con cáncer de mama seguidas entre 10 y 20 años, el tratamiento con RT disminuyó un 13,2% la mortalidad anual por cáncer de mama pero incrementó un 21% la mortalidad por otras causas, especialmente las cardiovasculares⁷. En otro metaanálisis del año 2005 con más de 42.000 mujeres, el tratamiento con RT disminuyó un 15% la mortalidad total a los 15 años pero incrementó un 25% la mortalidad de causa cardiovascular respecto a las que no habían recibido RT⁸. En un reciente estudio de casos y controles con 2.168 mujeres del norte de Europa con adenocarcinoma de mama tratadas con RT se observó una relación directa entre la dosis de RT y el riesgo de un evento coronario mayor⁹. Así, por cada 7 Gy de radiación recibida aumentaba el riesgo de evento coronario un 7,4%, sin un umbral aparente por debajo del cual no hubiera riesgo. El riesgo empezaba a partir de los 5 años de haber recibido la RT y persistía tras 30 años. El riesgo coronario debido a la RT se añadía al riesgo cardiovascular basal de cada paciente derivado de sus factores de riesgo⁹. Otros factores que aumentaban el riesgo, además de la dosis acumulada, eran la edad, cuanto más joven, mayor riesgo, y el lado afectado, la RT sobre la mama izquierda aumentaba más el riesgo que sobre la derecha^{9,10} (fig. 1).

La RT torácica en pacientes con LH incrementa 6,7 veces el riesgo relativo de infarto de miocardio o muerte súbita¹¹. Un 10,4% de los pacientes con LH que había recibido RT presentó una ECV tras 11,2 años de seguimiento¹². El desarrollo de enfermedad coronaria se asoció a la dosis de radiación y a la presencia de factores de riesgo¹². Pero estos pacientes también tienen una alta prevalencia de enfermedad coronaria subclínica. En un estudio con 300 varones asintomáticos y edad media de 42 años que habían recibido RT por un LH unos 15 años antes, uno de cada 5 tenía un ecocardiograma anormal, uno de cada 7 tenía un defecto de perfusión en la ecografía de estrés y el 7,4% de ellos tenía una estenosis coronaria > 50%¹³ (fig. 2). Por lo tanto, la prevalencia de CI silente es alta en esta población. figura 3

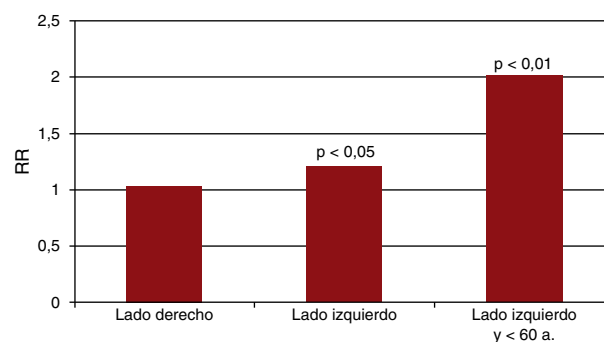


Figura 1 Riesgo de muerte coronaria en mujeres con cáncer de mama tratadas con radioterapia según el lado radiado y la edad. Tomado de Paszat et al.¹⁰.

En un estudio con 4.828 supervivientes de leucemia, 1.871 supervivientes de tumor cerebral y 3.846 controles seguidos durante una media de 18 años, el riesgo relativo de ictus fue de 6,4 (IC del 95%, 3,0-13,8) en los supervivientes de la leucemia y de 29,0 (IC del 95%, 13,8-60,6) en los de tumor cerebral, comparados con el grupo control, y de nuevo el riesgo de ictus estaba estrechamente relacionado con la dosis de RT⁶.

Por lo tanto, parece haber una estrecha relación entre la RT torácica y cerebral y el riesgo de ECV. Respecto al posible mecanismo patogénico, la RT daña la pared vascular produciendo disfunción endotelial que incrementa la permeabilidad capilar y activa la inflamación dando lugar a una proliferación de la íntima, la formación y el depósito de colágeno y fibrosis, favoreciendo el desarrollo de la placa de ateroma¹⁴.

Quimioterapia y enfermedad cardiovascular

En la tabla 1 se pueden observar algunos fármacos quimioterápicos que se han asociado a un incremento en la incidencia de CI³. Incluye antimetabolitos, antimicrotubulares e inhibidores de la tirosina cinasa. Por lo general, la incidencia acumulada de CI es menor del 5%, salvo con el fluorouracilo, que en alguna serie el 68% de los pacientes presentaba elevaciones del ST tras la infusión del fármaco y el 48% elevaciones de las enzimas cardíacas¹⁵. Tanto con los

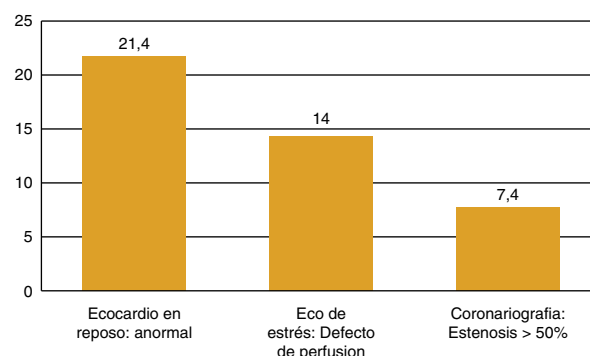


Figura 2 Porcentaje de sujetos asintomáticos que recibieron tratamiento con radioterapia por un linfoma de Hodgkin que presentan una ecocardiografía de reposo, de estrés o una coronariografía anormal. Tomado de Heidenreich et al.¹³.

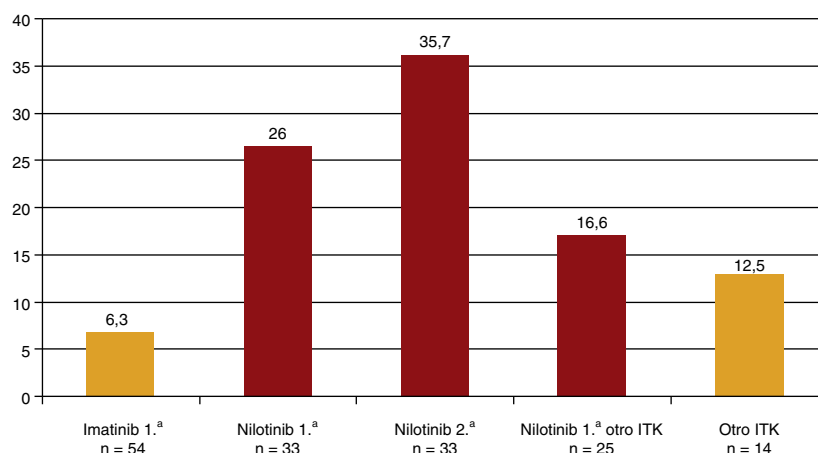


Figura 3 Prevalencia de índice tobillo-brazo < 0,9 en sujetos con leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva en tratamiento con diferentes inhibidores de la tirosina cinasa (ITK). Tomado de Kim et al.²¹.

antimetabolitos, como con el paclitaxel, el evento coronario se produce a las pocas horas-días del tratamiento, probablemente por un mecanismo vasoespástico o trombótico¹⁶.

En los últimos años se han publicado algunos casos de pacientes con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positiva tratados con nilotinib, un inhibidor de la tirosina cinasa, que desarrollaban una arteriosclerosis acelerada, en especial una EAP acelerada hasta en el 12% de los pacientes¹⁷⁻¹⁹. A raíz de estas publicaciones, el laboratorio propietario del nilotinib publicó los datos de seguridad de 3 estudios (IRIS, TOPS y ENEST) con más de 500 pacientes tratados con nilotinib, en los que el riesgo de EAP sintomática era similar a los que no tomaban inhibidores de la tirosina cinasa, mientras que el imatinib protegía de la misma²⁰. Ese mismo año se publicó un estudio en el que los autores hicieron un índice tobillo-brazo (ITB) a 159 pacientes que habían recibido o recibían tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa²¹. Solo 5 pacientes presentaron una EAP sintomática y todos ellos habían recibido nilotinib. Los pacientes se dividieron en 5 grupos según el tratamiento recibido: solo imatinib, solo nilotinib, imatinib y, posteriormente, nilotinib, los que habían tomado inicialmente nilotinib y luego otro inhibidor de la tirosina cinasa y, finalmente, los que tomaban otro inhibidor de la tirosina cinasa distinto de imatinib y nilotinib. La prevalencia de ITB < 0,9 fue del 6,3, el 26, el 35,7, el 16,6 y el 12,5%, respectivamente

(fig. 3). El tratamiento con nilotinib, de primera o segunda opción, se asociaba a un importante aumento de la prevalencia de EAP asintomática. De manera que en solo 3 años de tratamiento, aproximadamente 1 de cada 4 tratados con nilotinib desarrolló una EAP asintomática. Por cada paciente con EAP sintomática con nilotinib había 4-5 con EAP asintomática²¹. En otro estudio posterior, se describió cómo entre los pacientes tratados con nilotinib aquellos con un riesgo cardiovascular basal más alto, calculado por las tablas del SCORE, tenían una mayor incidencia de eventos cardiovasculares²².

Trasplante de células hematopoyéticas y enfermedad cardiovascular

En el TCH existen varios factores que aumentan el riesgo cardiovascular. La RT corporal total, la enfermedad injerto contra huésped que daña el endotelio, el aumento de los factores de riesgo debido al tratamiento inmunosupresor y a la vida sedentaria. En una cohorte con 1.491 trasplantados que habían vivido más de 2 años y 4.352 controles, el riesgo de muerte cardiovascular y de evento coronario fue más del triple que el de los controles²³. Existe una gran diferencia según el trasplante sea alogénico o autólogo. Cuando el trasplante es alogénico, el riesgo de ECV es 7 veces mayor que cuando es autólogo²⁴. En los pacientes con trasplante alogénico, a los 20 años de seguimiento aproximadamente 1 de cada 4 ha tenido un problema cardiovascular²⁴. La edad media del primer infarto agudo de miocardio entre los que han recibido un trasplante alogénico está alrededor de los 50 años, unos 15 años antes que en población general²⁵.

Los pacientes trasplantados tienen un claro incremento de la incidencia acumulada de dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus e insuficiencia renal^{24,26}. La mayor incidencia de dislipidemia se debería al tratamiento inmunosupresor, a la disfunción endocrina y a la enfermedad injerto contra huésped²⁷. La de hipertensión arterial al tratamiento con corticoides e inhibidores de la calcineurina, la disfunción endocrina y la insuficiencia renal²⁷. La mayor incidencia de diabetes sería secundaria al tratamiento con corticoides y a la disfunción endocrina, y la mayor

Tabla 1 Fármacos quimioterápicos asociados a una mayor incidencia de cardiopatía isquémica

Antimetabolitos

Capecitabina
Fluorouracilo

Agentes antimicrotubulares

Paclitaxel
Docetaxel

Anticuerpos monoclonales inhibidores de la tirosina cinasa

Bevacizumab

Moléculas inhibidoras de la tirosina cinasa

Erlotinib
Sorafenib

incidencia de insuficiencia renal se debería a los inhibidores de la calcineurina, la hipertensión arterial y la diabetes²⁷.

Dado el alto riesgo cardiovascular de los supervivientes de un TCH un grupo de expertos publicó en 2006 una serie de recomendaciones para el cribado y la prevención de las ECV en esta población, que posteriormente fueron actualizadas en 2012²⁸. En ellas se recomienda:

- Evaluación de los factores de riesgo cardiovascular anualmente tras el TCH. En los pacientes de mayor riesgo (RT mediastínica, amiloidosis, etc.) podría ser apropiada la realización de electrocardiograma y/o ecocardiograma de rutina.
- Aconsejar un estilo de vida saludable (dieta saludable, ejercicio regular, abstinencia de tabaco, peso ideal).
- Tratamiento adecuado de los factores de riesgo.

En el momento actual, no existen recomendaciones claras de ninguna sociedad sobre la necesidad de realizar periódicamente pruebas para el diagnóstico de aterosclerosis subclínica en estos sujetos.

El síndrome metabólico: la conexión entre el tratamiento del cáncer y la enfermedad cardiovascular

Para algunos autores, la principal conexión entre el tratamiento del cáncer y la ECV es el síndrome metabólico (SM)²⁹. El SM es la agrupación, en un mismo sujeto, de alteraciones metabólicas y vasculares, entre las que destacan la obesidad abdominal, el metabolismo de la glucosa alterado, las alteraciones lipoproteicas (triglicéridos elevados, colesterol-HDL disminuido e incremento de las moléculas de LDL densas y pequeñas) y la hipertensión arterial³⁰. El SM metabólico incrementa el riesgo de desarrollar ECV y diabetes mellitus. El exceso de grasa visceral aumenta la producción de ácidos grasos libres, que favorece el desarrollo de la resistencia a la insulina, libera citocinas proinflamatorias (interleucina-6, factor de necrosis tumoral) y disminuye la liberación de citocinas antiinflamatorias y sensibilizantes de la insulina, como la adiponectina, contribuyendo todo ello a un estado protrombótico y proinflamatorio³¹.

Se ha descrito un incremento de la incidencia de SM respecto a los controles en niños supervivientes de neoplasias hematológicas que han recibido QT o RT^{32,33}, en adultos que han recibido un TCH^{34,35}, en supervivientes de tumores cerebrales tratados con RT³⁶ y en varones tratados con QT³⁷. En estos pacientes, el tratamiento con QT y/o RT va a producir una disfunción endocrina a distintos niveles: una deficiencia de la hormona de crecimiento, un cierto grado de hipotiroidismo, una disfunción gonadal con disminución en la producción de estrógenos y testosterona, favoreciendo todo ello el desarrollo del SM²⁹. A todo esto se suman factores como el aumento de la ingesta calórica, en relación con el estrés o con problemas psicológicos durante y tras el tratamiento, y la inactividad física secundaria a problemas musculoesqueléticos y/o cardiorrespiratorios^{38,39}. Por todo ello, el SM puede ser una complicación a largo plazo de pacientes que sobreviven al cáncer, incrementando el riesgo de desarrollar una ECV.

Podemos concluir que algunos fármacos quimioterápicos, la RT y el TCH incrementan el riesgo cardiovascular. El SM podría ser el nexo de unión entre ambos. No existen recomendaciones sobre la necesidad de realizar periódicamente pruebas para el diagnóstico de aterosclerosis subclínica en estos sujetos. Los pacientes que han recibido RT torácica o TCH deberían ser considerados de alto riesgo cardiovascular. En estos pacientes se debería recomendar hábitos de vida saludables y un control estricto de los factores de riesgo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Fundación para el Fomento y Desarrollo de la Investigación Clínica.

Bibliografía

1. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1368-79.
2. Rugbjerg K, Møller M, Boice JD, Kjøber L, Ewertz M, Olsen JH. Cardiovascular disease in survivors of adolescent and young adult cancer: A Danish cohort study, 1943-2009. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106:dju110.
3. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: Incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231-47.
4. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2319-28.
5. Martinou M, Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. *Semin Oncol.* 2013;40:178-85.
6. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, McNeil E, Stovall M, Gurney JG, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2006;24:5277-82.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2000;355:1757-70.

8. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087–106.
9. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987–98.
10. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol*. 1998;16:2625–31.
11. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: Cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. 2007;25:3991–4008.
12. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003;290:2831–7.
13. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2007;25:43–9.
14. Gaya AM, Ashford RFU. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17:153–9.
15. Rezkalla S, Kloner RA, Ensley J, al-Sarraf M, Revels S, Olivenstein A, et al. Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: A prospective study. *J Clin Oncol*. 1989;7:509–14.
16. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, Skopelitis H, Mylonakis N, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: A prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134:75–82.
17. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner G-H, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, Sillaber C, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol*. 2011;86:533–9.
18. Le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, Dombret H, Trawinska MM, Herndlhofer S, et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1347–8.
19. Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: Yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol*. 2011;86:610–1.
20. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, Ortmann C-E, McNeill C, Woodman RC, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: A retrospective cohort analysis. *Leukemia*. 2013;27:1310–5.
21. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013;27:1316–21.
22. Breccia M, Molica M, Zacheo I, Serrao A, Alimena G. Application of systematic coronary risk evaluation chart to identify chronic myeloid leukemia patients at risk of cardiovascular diseases during nilotinib treatment. *Ann Hematol*. 2014;94:393–7.
23. Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, Cushing-Haugen KL, Flowers MED, Martin PJ, et al. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med*. 2011;155:21–32.
24. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2007;110:3463–71.
25. Armenian SH, Sun C-L, Mills G, Teh JB, Francisco L, Durand J-B, et al. Predictors of late cardiovascular complications in survivors of hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:1138–44.
26. Armenian SH, Sun C-L, Vase T, Ness KK, Blum E, Francisco L, et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: Role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood*. 2012;120:4505–12.
27. Rovó A, Tichelli A. Cardiovascular complications in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol*. 2012;49:25–34.
28. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:337–41.
29. De Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol*. 2010;11:193–203.
30. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433–8.
31. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881–7.
32. Follin C, Thilén U, Åhrén B, Erfurth EM. Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adult survivors of childhood-onset acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1872–5.
33. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;107:1303–12.
34. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, Jagasia M, Carpenter PA, Arora M, et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:49–54.
35. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, Giunta V, Forti S, Orsatti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:797–804.
36. Pietilä S, Mäkipernä A, Sievänen H, Koivisto A-M, Wigren T, Lenko HL. Obesity and metabolic changes are common in young childhood brain tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:853–9.
37. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BHR, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3718–25.
38. Herman DR, Ganz PA, Petersen L, Greendale GA. Obesity and cardiovascular risk factors in younger breast cancer survivors: The Cancer and Menopause Study (CAMS). *Breast Cancer Res Treat*. 2005;93:13–23.
39. Ness KK, Hudson MM, Ginsberg JP, Nagarajan R, Kaste SC, Marina N, et al. Physical performance limitations in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol*. 2009;27:2382–9.