

Euroopa Kardioloogide Seltsi esimene onkokardioloogia kongress. Kartsinoidne südamehaigus

Pille Teppand – Ida-Tallinna Keskhaigla südamekeskus

Euroopa Kardioloogide Seltsi esimene onkokardioloogia kongress toimus Itaalias Firenzes 20.–21. juunil 2025. Kongress oli interdistsiplinaarne sündmus, mis tõi kokku kardioloogia, onkoloogia, hematoloogia ja kiiritusravi spetsialistid üle Euroopa ning ka kaugemalt. Kongressi korraldas Euroopa Kardioloogide Seltsi onkokardioloogia nõukogu. Dr Alexander Lyon ja dr Teresa López-Fernandez, Euroopa Kardioloogide Seltsi onkokardioloogia ravijuhendi töörühma liikmed ning onkokardioloogia kongressi kaasesistujad rõhutasid eriti onkokardioloogia nõukogu tegevuse olulisust, et tagada optimaalne kardiovaskulaarhaiguste ravi patsientidele, kes põevad vähki, ning vältida neil ravi katkestamist.

Kongressil anti põhjalik ülevaade onkokardioloogia seisust ning kesken-duti eelkõige praktilistele teemadele. Tutvustati taas kord Euroopa Kardioloogide Seltsi 2022. aasta onkokardioloogia ravijuhendit, viimaste teadusuuringute tulemusi onkokardioloogia valdkonnas ning esitleti kliinilisi juhtumeid, mis tõstatasid aktiivse arutelu osalejate hulgas.

ONKOKARDIOLOOGIA

Onkokardioloogia on viimastel aastatel väga kiiresti arenenud interdistsiplinaarne valdkond, kus teadmisi kasvavavastase ravi võimalike kardiaalsete mõjude kohta tuleb üha juurde. Onkokardioloogia on tänapäeva meditsiinis kriitiline teema – üha vananeva rahvastiku

ja vähki haigestumise sageduse kasvuga suureneb ka kasvajaraviga seotud kardiovaskulaarsete komplikatsioonide hulk, mida onkokardioloogia eksperdid on kirjeldanud ka kui potentsiaalset „kardio-onkoloogia epideemiat“ ning rõhutanud selle teemaga tegelemise pakulist vajadust. Valdkond on ka Eestis aina rohkem tähelepanu pälvinud, kuid kardiolooge, kes süvendatult teemaga tegeleksid, jääb endiselt väheks, arvestades onkoloogiliste patsientide suurt hulka.

Onkokardioloogia keskendub südame-veresoonkonna haiguste ennetamisele ja ravile patsientidel, kes põevad vähki või kel on ravitud vähki. Selle valdkonna kasvav tähtsus tuleneb vajadusest mõista ja hallata vähiravi kardiotoksilisi kõrvalmõjusid, võimaluse korral ennetada olulisi kardiovaskulaarseid tüsistusi või nende tekkel alustada aegsasti tõenduspõhist ravi, et parandada patsientide elukvaliteeti ja ravi efektiivsust ning võimalusel vältida kasvajaravi katkestamisi. Väga oluline on ka vähist tervenenu patsientide pikaajane jälgimine, sest paljudel juhtudel võivad onkospetsiifilise ravi järel kujuneda kaugtüsistused, mis ilmnevad alles aastaid hiljem.

Järgnevalt keskendungi lühidalt teemale, mis minu jaoks kongressil eriliselt kõlama jäi: kartsinoidne südamehaigus (*carcinoid heart disease*).

KARTSINOIDNE SÜDAMEHAIGUS

Kartsinoidne südamehaigus (Hedingeri sündroom) on kartsinoidsünd-

roomi kõige sagedam hormonaalne komplikatsioon (1).

Kartsinoidtuumorid on suhteliselt haruldased neuroendokriinsed kasvaja-d, mis võivad tekkida kõikjal kehas, kuid kõige sagedamini gastrointestinaaltraktis ja bronhides. Nende esinemissagedus tavarahvastikus on umbes 7 juhtu 100 000 inimese kohta aastas (2). Neuroendokriintuumorite kõige sagedasem hormonaalne tüsistus on kartsinoidsündroom. 20–30%-l patsientidest on kartsinoidsündroom kartsinoidtuumori esmaseks kliiniliseks avalduseks. Sündroomi põhjustavad kasvaja produtseeritud vasoaktiivsed ained (1, 3).

Kartsinoidsündroomi korral esineb krooniline kõhulahtisus ja/või näopunetus ning serotoniini või selle metaboliidi 5-hüdroksüindool-äädikhappe (5-HIAA) taseme tõus veres (4). Kartsinoidsündroom tekib kuni 20%-l neuroendokriinse kasvaja (NET) patsientidest (1), eelkõige seedetrakti hästi diferentseerunud neuroendokriintuumorite korral, harvem kopsu NETide puhul ja ainult väga väikesel osal pankrease, munasarja, tüümuse või teadmata lähtega NETide puhul.

Kartsinoidne südamehaigus tekib 20–50%-l kartsinoidsündroomiga patsientidest, see on oluline haigestumuse ja suremuse põhjus ning halvendab oluliselt patsientide prognoosi ja elukvaliteeti (1, 5, 6). Seda seostatakse eelkõige metastaatilise peensoole NETiga (3). Kartsinoidsündroom on harv omandatud klapihaiguse põhjus, seejuures saavad kahjustada eelkõige südame

Artikkel on seotud stipendiumiga, mille artikli autor sai 2025. aastal Eesti Arstide Liidu täienduskoolituse fondist.

parema poole klappid, kuid haaratud võib olla ka südame vasak pool ning harva tekivad perikardiefusioon ja metastaasid müokardis (1).

Kartsinoidse südamehaiguse korral on südamekahjustuse tekkel põhiline roll serotoniinil, mille toime on vahendatud serotoniini retseptori 5-HT_{2B} poolt. Need retseptorid paiknevad peamiselt südames, interstitsiaalsetes klapi-rakkudes, kardiomüotsüütides ja kopsuarteri endoteelirakkudes. Nende retseptorite aktivatsioon serotoniini poolt algatab proinflammatoorsete tsütokiinide tootmise, mitoosi ja kasvufaktorite (TGF- β 1) ülesregulatsiooni, mis viib fibroblastide, silelihasrakkude ja ekstratsellulaarse matriksi valkude proliferatsioonini. Nende mehhanismide tulemusel tekkivad fibroossed naastud ladestuvad südame endokardiaalsetele pindadele ja klappidele (nii klapi hõlmadele kui ka klapi-alusele aparaadile – hordadele ja papillaarlihastele), põhjustades nende paksenemist ja jäigastumist ning tekitades klapi funktsiooni häireid (regurgitatsioon/stenoos). Teised tuumori poolt eritatud vasoaktiivsed ained (nt prostaglandiinid, histamiin, bradükiniin) ja fibroblastide proliferatsiooni soodustavate omadustega ained (tahhükiniinid) võivad aidata kaasa kartsinoidse südamehaiguse tekkele ja progresseerumisele (7, 8).

Üle 90%-l juhtudest on kartsinoidse südamehaiguse korral haaratud südame parem pool, tüüpiliselt on tegemist maksa metastaasidega seedetrakti NETiga patsientidega. Maksa metastaaside puudumisel suudab maks metaboliseerida portaalsirkulatsiooni eritatud vasoaktiivsed ained ning need ei põhjusta tavaliselt ei kartsinoidsündroomi ega kartsinoidset südamehaigust. Maksa metastaaside olemasolu korral, kui maksa metabolism on üle koormatud, jõuavad vasoaktiivsed ained otse alumise õõnesveeni kaudu südame paremasse kotta. Seetõttu on ka trikuspidaalklapi ja pulmonaalklapi

haaratus kõige sagedasem kartsinoidse südamehaiguse ilming. Klapi düsfunktsiooni teke omakorda viib parema vatsakese ülekoormuse, dilatatsiooni ning parema vatsakese puudulikkuse kujunemiseni. Vasaku südamepoole klappide haaratust võib esineda persisteeriva ovaal-mulgu (PFO) olemasolul (võimaldab paremalt vasakule šundivoolu), tsirkuleerivate vasoaktiivsete ainete väga kõrge taseme korral, mis ületab maksa ja kopsude võime neid aineid kõrvaldada, või harvem bronhiaalse NETi korral (3, 4).

Kartsinoidne südamehaigus avaldub tavaliselt 2–5 aastat pärast metastaatilise NETi esmast diagnoosi. Vaatamata südameklappide haaratusele võivad kardiaalsed sümptomid pikka aega puududa. Isegi kuni 60%-l patsientidest mööduda kuni raske trikuspidaalregurgitatsiooniga esinevad vaid kerged sümptomid või on nad sootuks asümptomaatilised (3, 4).

Kartsinoidse südamehaiguse korral esinevad sagedamad sümptomid on tingitud nii südamehaigusest kui ka kartsinoidsündroomist (3):

- Parema vatsakese puudulikkuse sümptomaatika: düspnoe, tursed, hepatomegalia, täitunud jugulaarveenid, väsimus, astenia.
- Vasaku südamepoole puudulikkuse sümptomeid tavapäraselt ei esine, välja arvatud juhtudel, kui on kujunenud vasaku poole klappide kahjustus või kui kaugelearenenud kartsinoidse südamehaiguse korral on kujunenud raske südamepuudulikkus.
- Kahin südamel: südameklapi düsfunktsiooni tekkel kuuldav kahin objektiivsel läbivaatusel (stenoosile või puudulikkusele viitav kahin).
- Näopunetus, kõhulahtisus, kõhualu ja bronhospasm.

Diagnostika

- Elektrokardiogramm on tavaliselt normaalne, kuid võib esineda elektrilise telje kalle paremale koos parema sääre blokaadiga (RBBB).

- Ehhokardiogramm soovitatakse teha kõigile neuroendokriin-tuumori diagnoosiga patsientidele enne ravi alustamist (baas-uuring). Edaspidi korratakse uuringut ravijuhendite soovitus-test lähtudes (vt tabel 1).
- Vereanalüüsides võib B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-fragmendi (NT-proBNP) taseme tõus viidata kartsinoidse südamehaigusega kaasnevale südamepuudulikkusele.
- 5-HIAA taseme määramist 24 tunni uriinis soovitatakse teha kõigile soole NETiga patsientidele sõltumata kartsinoidsündroomi esinemisest. Kõrget 5-HIAA taset (eriti > 300 μ mol / 24 h) seostatakse kartsinoidse südamehaiguse kujunemise ja progressiooni suurenenud riskiga (5).

Jälgimissoovitused

NETiga patsiente tuleb jälgida kartsinoidse südamehaiguse suhtes (1, 3, 9):

- Kuna patsiendid on sageli pikka aega asümptomaatilised, on soovitatav teha kliiniline läbivaatus iga 6 kuu järel.
- Biomarkereid määratakse järgmiselt: 5-HIAA iga 6 kuu tagant; NT-proBNP kartsinoidsündroomiga patsientidel iga 6 kuu tagant.
- Kardialne piltidiagnostika (transtorakaalne ehhokardiogramm) teha patsientidele, kelle 5-HIAA tase on > 300 μ mol / 24 h iga 6–12 kuu tagant; kartsinoidsündroomiga 6–12 kuu tagant; teadaoleva kartsinoidse südamehaigusega või NT-proBNP tõusuga $\geq$ 260 pg/mL patsientidele iga 3–6 kuu tagant.
- Südame magnetresonantstomograafiline uuring on täiendav võimalus südame hindamiseks, kui transtorakaalse ehhokardiograafia leid jääb ebaselgeks.

Ravivõimalused

Ravi keskendub esmalt algpõhjuste ehk kartsinoidkasvaja mõjutamisele somatostatiini analoogide või muude

Tabel 1. Soovitused neuroendokriinse tuumoriga patsientide jälgimiseks kartsinoidse südamehaiguse suhtes (1, 3, 9)*

Uuring	Teostamise sagedus	Patoloogiline leid
Kliiniline hindamine		
Objektiivne leid	Kõigil patsientidel 6 kuu tagant	Asteenial, düspnoe, jugulaarveenide täitumine, hepatomegalia, perifeersed tursed, astsiit, vasaku vatsakese puudulikkuse sümptomid
Biomarkerid		
Skriining ja prognoos		
5-HIAA 24 tunni uriinist	Kõigil patsientidel 6 kuu tagant	$\geq 300 \mu\text{mol} / 24 \text{ h}$
NT-proBNP	Kartsinoidsündroomiga patsientidel 6 kuu tagant	$\geq 260 \text{ pg/mL}$
Prognoos		
Kromogranin A	Mittesüstemaatiline	$\geq 120 \mu\text{mol/L}$
Kardiaalne pildidiagnostika		
Skriining		
Transtorakaalne ehokardiograafia (TTE)	Ilma teadaoleva kartsinoidse südamehaigusega 1–3 aasta tagant	Kardiaalse seisundi hindamiseks
	Patsientidel 5-HIAA tasemega $> 300 \mu\text{mol} / 24 \text{ h}$ iga 6–12 kuu tagant	Südame klapihaiguse hindamiseks, eriti trikuspidaalklapi ja pulmonaalklapi haaratuse osas, persisteeriv ovaalmulk, vatsakeste mahud ja funktsioon
	Kartsinoidsündroomiga patsientidel 6–12 kuu tagant	
	Mittefunktsioneeriva NET-tuumoriga maksa metastaasidega 1–2 aasta tagant	
Jälgimine		
Transtorakaalne ehokardiograafia (TTE)	Teadaolev kartsinoidne südamehaigus või NT-proBNP $\geq 260 \text{ pg/mL}$ iga 3–6 kuu tagant	Südame klapihaiguse hindamiseks, eriti trikuspidaalklapi ja pulmonaalklapi haaratuse osas, persisteeriv ovaalmulk, vatsakeste mahud ja funktsioon
Transösophageaalne ehokardiograafia (TEE)	Vajaduse korral operatsioonieelseks hindamiseks	Valvulaarse südamehaiguse hindamiseks, eriti pulmonaalklapi haaratuse puhul
Südame kompuuter- või magnetresonants-tomograafiline uuring	Vajaduse korral operatsioonieelseks hindamiseks	Valvulaarse südamehaiguse hindamiseks, vatsakeste mahud, müokardiaalsete metastaaside avastamiseks ja koronaararterite hindamiseks

* Kohandatud Delhomme'i jt (3) ning Euroopa Kardioloogide Seltsi 2022. aasta onkokardioloogia ravijuhendi alusel.

5-HIAA – 5-hüdroksüindooläädikhape; NT-proBNP – B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-fragment; PFO – persisteeriv ovaalmulk; KT – kompuutertomograafiline; MRT – magnetresonantstomograafiline

süsteemsete ravimeetodite abil, et vähendada serotoniini taset ja selle mõju südamele (1, 9). Teadaolevalt ei ole kirjeldatud ühtegi ravimit, mis vähendaks juba ladestunud fibroossete naastude hulka südames. Kartsinoidse südamehaigusega kaasnevat klapihaigust peetakse taaspöördumatuks.

Kartsinoidse südamehaiguse käsitlus eeldab multidistsiplinaarse meeskonna koostööd (onkoloog, kardioloog, kardiokirurg, anestesio- loog). Raske klapihaiguse korral võib olla vajalik kirurgiline ravi, klapi vahetus (kuldstandard kartsinoidse südamehaiguse ravis). Kirurgiline

ravi on aga seotud kõrge suremu- sega (5–10%) tingituna eelkõige perioperatiivse kartsinoidse kriisi riskist ja refraktaarsest parema vatsakese puudulikkusest (10). On soovitatud manustada veenisisesi somatostatiini analoogi (nt oktreo- tiid), et ennetada perioperatiivset kartsinoidkriisi. Infusiooniga peaks alustama enne operatsiooni (kuni 12 tundi enne) ja jätkama kogu operat- siooni ajal ning klapioperatsiooni järel vähemalt 48 tundi või kuni seisundi stabiliseerumiseni, kui kartsinoidne kriis siiski vallandus (11). Medikamentoosne ravi on näidustatud südamepuudulikkuse

sümptomite leevendamiseks ja elukvaliteedi parandamiseks diuree- tikumide ja teiste südamepuudulik- kuse ravimitega.

Uuringud on näidanud, et ainult 31% kartsinoidse sündroomiga patsientidest elavad kauem kui 3 aastat pärast südamehaiguse diag- noosi kinnitamist (3). Varane diag- nostika ja optimaalne ravi on kriiti- lise tähtsusega ning võivad oluliselt parandada patsiendi prognoosi ja elukvaliteeti. Euroopa Kardiolo- ogy Seltsi onkokardioloogia 2025. aasta kongressil rõhutati vajadust süvendada teadmisi selle spetsii- filise südamehaiguse kohta ning

rakendada individuaalset jälgimis- ja raviplaani igale patsiendile.

KOKKUVÕTE

Euroopa Kardioloogide Seltsi onkrokardioloogia kongress Firenzes oli märgiline sündmus, mis aitas kaasa onkokardioloogia valdkonna arengule Euroopas ning tõi esile vajaduse tihedama koostöö ja teadusliku lähenemise järele onkoloogiliste patsientide kardiovaskulaarse seisundi ravis ja jälgimises.

Kutsun ka Eesti arste üles aktiivsele koostööle ning pöörama rohkem tähelepanu onkoloogiliste patsientide kardiaalsete riskide hindamisele ja riskitegurite kontrolli optimeerimisele ning vajaduse korral

suunama patsiente kardioloogi konsultatsioonile, et tagada nende parim kompleksne käsitus. Ikka selleks, et ravitulemused ja patsientide elukvaliteet oleksid paremad.

KIRJANDUS

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2022;41:4229–361.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335–42.
3. Delhomme C, Walter T, Arangalage D, et al. Carcinoid heart disease in patients with midgut neuroendocrine tumors. *J Neuroendocrinol* 2023;35:e13262.
4. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, et al. European neuroendocrine tumor society (ENETS) 2022 guidance paper for carcinoid syndrome

and carcinoid heart disease. *J Neuroendocrinol* 2022;34:e13146.

5. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1288–304.
6. Fijalkowski R, Reher D, Rinke A, et al. Clinical features and prognosis of patients with carcinoid syndrome and carcinoid heart disease: a retrospective multicentric study of 276 patients. *Neuroendocrinology* 2022;112:547–54.
7. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment—something in the way it moves. *Neuroendocrinology* 2015;101:263–73.
8. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. *Circulation*. 2007;116:2860–5.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 2.2025.
10. Nguyen A, Schaff HV, Abel MD, et al. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:99–107. e2.
11. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2017;105:245–54.

Liigse rasvkoe paiknemine eri kehapiirkondades võib olla seotud erinevate kardiometaboolsete riskiteguritega

Rasvumine on seotud suurenenud riskiga haigestuda kardiovaskulaarsetesse haigustesse, teist tüüpi diabeeti ja mõne paikme vähki. Magnetresonantstomograafia (MRT) meetodite areng on teinud võimalikuks kvantitatiivselt mõõta rasvkoe paiknemist erinevates keha piirkondades ja esialgsed tulemused on näidanud, et rasvkoe liigne ladestumine keha eri piirkondadesse seondub erinevate kardiometaboolsete riskitegurite vallandumisega.

Mitme Saksamaa ülikooli teadlaste koostöös mõõdeti MRT-

meetodil rasvkoe ladestumist luuüdis, maksa, neeru ja pankrease koes, skeletilihastes, naha all ning epikardis 299 täiskasvanud isikul. Liigse rasvkoe kogunemise järgi eri kehapiirkondades eristati kokku neli liigse rasvkoe ladestumise alatüüpi, viiendana soodsa riskiprofiiliga referents-alatüüp. Erinevad rasvakogunemise alatüübid olid võrreldes referents-alatüübiga erineval määral seotud suurenenud kardiovaskulaarse haigestumise või teist tüüpi diabeedi kujunemise riskiga. Suurim, 3,8-kordne kardiovaskulaarne risk oli kahe alatüübi korral, mida iseloomustasid ühel juhul rohke rasvkoe kogunemine luuüdis ja skeletilihastes (rasva 26,3% *versus* 11,4%) ning teisel juhul liigne rasvaladestumine

pankreas (rasva 25% *versus* 3,7%). Suitsetajatel ja nooremalelastel isikutel, kel esines arteriaalne hüpertensioon, ilmnes rohke rasvaladestumine maksas (rasva 17,7% *versus* 3,7%) ja 2,8-kordne kardiovaskulaarne risk.

Autorite hinnangul võimaldab rasvkoe ladestumise hindamine keha eri piirkondades määrata konkreetse isiku kardiovaskulaarset ja -metaboolset riski ning rakendada personaalset ravi. Üksnes kehakaalu, vööümbermõõdu ja kehamassiindeksi mõõtmine seda ei võimalda.

REFEREERITUD

Grune E, Nattenmüller J, Kiefer LS, et al. Subphenotypes of body composition and their association with cardiometabolic risk - Magnetic resonance imaging in a population-based sample. *Metabolism* 2025;164:156130.

LÜHIDALT