

**ESIO UPDATE 2023:
PRÄZISION – PERSONALISIERT – INTEGRATIV
WELCHE ONKOLOGIE WIRD GEBRAUCHT?**

INTEGRATION DER INTEGRATIVEN MEDIZIN IN DIE ONKOLOGIE

PD Dr. med. Florian Strasser

FMH Medizinische Onkologie, FMH Innere Medizin
idS Palliativmedizin, FAW delegierte Psychotherapie

Weiterbildungen 2021/2022 (FAW ausstehend 30.3.2023)
anthroposophisch erweiterte Medizin, Homöopathie (SVHA)

Cancer Fatigue Clinic (Schaffhausen, Münsterlingen, Rüti)
cancerfatigueclinic@hin.ch

Senior Research Consultant
Zentrum Integrative Medizin, Kantonsspital St. Gallen

Privatdozent Universität Bern

Oncoreha.ch Vorstand und Past-Co-Präsident
SGMO Delegierter Onkologische Rehabilitation

flo.strasser@bluewin.ch

Donnerstag 30. März 2023, 14:45 – 15:15; GDI Rüschlikon

Präzision in der Onkologie

Präzisionsonkologie – molekular, gezielt
Hallmarks of Cancer – welche Reise-Etappen kommen?
Präzision für alle Arten von Interventionen, multimodal
(Bewegung, Ernährung & Fasten, Psychoonko, u.a.)

Personalisierte Onkologie

Dosierung und Timing von systemischen Krebstherapien
(Jörger, Kachexia & Mabs, ICPI-Tageszeit, u.a.)
Entscheidungsprozesse in der Onkologie
Menschen- und Weltbild, wozu & Biographie, Ziele

Integrative Onkologie

Konzeptuelle Integration & Säulen der Evidenz
Entwicklungsschritte Integration, Bsp Palliative Onkologie
Herausforderungen Integrative Onkologie

A New Initiative on Precision Medicine

Francis S. Collins, M.D., Ph.D., and Harold Varmus, M.D.

“Tonight, I’m launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier.”

— President Barack Obama, State of the Union Address, January 20, 2015

The cancer-focused component of this initiative will be designed to address some of the obstacles that have already been encountered in “precision oncology”: unexplained drug resistance, genomic heterogeneity of tumors, insufficient means for monitoring responses and tumor recurrence, and limited knowledge about the use of drug combinations.

Precision medicine’s more individualized, molecular approach to cancer will enrich and modify,

Von Precision Oncology zu Precision Medicine:

- . Drug Resistance
- . genomic Heterogeneity
- . Response Monitoring
- . Drug Combinations
- . Cancer Knowledge Network

Aber: Limitation auf **molecular** approach

57-jähriger Patient

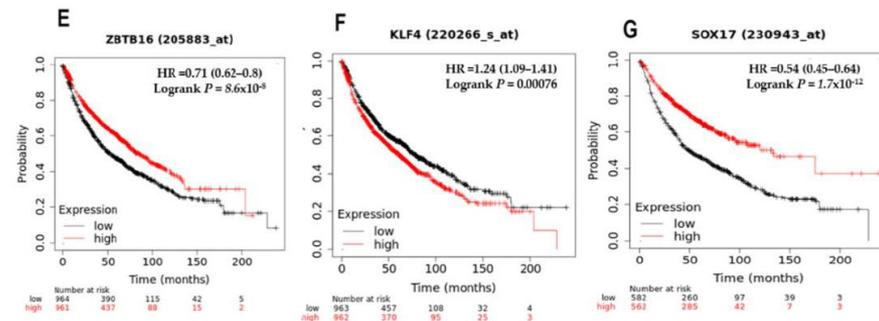
- . Sozial engagierter Politiker und Familienmensch
- . Magen-Adeno-Karzinom
- . Guideline-basiertes Standard-Vorgehen
- . PD: Doppel-Immun-CP-Inhibitor-Studie
- . begleitend spez. ambulante Palliative Care
- . PD: Planung EOL, Sympt-Mgmt, Familie
- . PS 4, schwere Kachexie

- . ALK-Mutation: Crizotinib (TKI: ALK, MET, ROS1)
- . Nach 3 Tagen «PS 4.9»
- . Nach 2 Wochen Teilnahme im Politik-»job»

- . PD nach ca 5 Mtn: MET/RET Bestimmung
- . Entscheidungsprozess Krebstherapie in palliativer Intention, Ausbau pall Brückendienst
- . Cabozantinib (Multikinasen-Inhib., VEGFR-2, MET, RET, AXL)

Ein Beispiel der molekularen Precision Medicine in Lung Cancer

Transkriptionsfaktoren und Hallmarks of Cancer



Limitless replicative potential
 NSCLC: FOXF1-ZBTB16-EPAS1-KLF2-MNDA-FOXM1-HOXC6-SOX4-HLF-TCF21-ID4-LMO2-BZW2-SOX17-NR4A3-KLF4-GPRASP1
 SCLC: FOXF1-NR2F1-ZBTB16-EPAS1-KLF2-MNDA-FOXM1-HOXC6-SOX4-HLF-TCF21-DLX5-RFX2

Deregulated metabolism
 NSCLC: ZBTB16-EPAS1-KLF2-MNDA-FOXM1-ID4-HLF-FOXF1-TCF21-SOX17-NR4A3-KLF4
 SCLC: NR2F1-ZBTB16-EPAS1-KLF2-MNDA-FOXM1-HOXC6-SOX4-ID4-LMO2-HLF

Evading apoptosis
 NSCLC: FOXF1-EPAS1-KLF2-MNDA-HLF-TCF21-ZBTB16-FOXM1-HOXC6-ID4-TFAP2C-LMO2
 SCLC: FOXF1-EPAS1-KLF2-MNDA-SOX4-HLF-TCF21-ZBTB16-FOXM1-HOXC6

Sustained Angiogenesis
 NSCLC: TCF21-FOXF1-ZBTB16-EPAS1-KLF2-MNDA-ID4
 SCLC: TCF21-FOXF1-NR2F1-ZBTB16-EPAS1-KLF2-MNDA



Growth Signals
 NSCLC: TCF21-FOXF1-ZBTB16-EPAS1-KLF2-MNDA-ID4-MEIS1-SOX17-NR4A3-KLF4
 SCLC: TCF21-FOXF1-NR2F1-ZBTB16-EPAS1-KLF2-MNDA-SOX4

Inflammatory and Immune responses
 NSCLC: EPAS1-ID4-MNDA-SOX17-LMO2
 SCLC: TCF21-FOXF1-ZBTB16-NR2F1-KLF2-MNDA-DLX5

Invasion and metastasis
 NSCLC: TCF21-FOXF1-ZBTB16-EPAS1-KLF2-MNDA-ID4-HLF-MEIS1-SOX17-NR4A3-KLF4-GPRASP1
 SCLC: TCF21-FOXF1-NR2F1-ZBTB16-EPAS1-KLF2-MNDA-ID4-DLX5

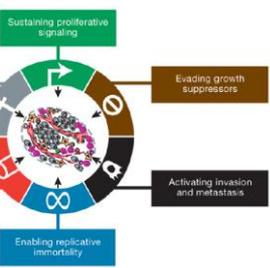
Otálora-Otálora BA, et al. Lung Cancer Gene Regulatory Network of Transcription Factors Related to the Hallmarks of Cancer. *Curr Issues Mol Biol* 2023, 45, 434–64

Figure 5. Most frequently dysregulated transcription factor networks related to the acquisition of the hallmarks of cancer [26] in non-small-cell lung cancer (NSCLC) and small-cell lung cancer (SCLC).

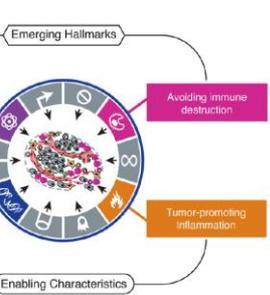
Hallmarks

→ Präzisions-Interventionen

2000



2011



EGFR inhibitors

Cyclin-dependent kinase inhibitors

Aerobic glycolysis inhibitors

Immune activating anti-CTLA4 mAb

Proapoptotic BH3 mimetics

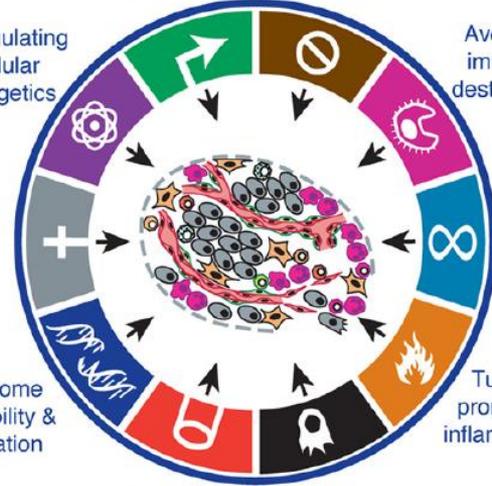
Telomerase Inhibitors

PARP inhibitors

Selective anti-inflammatory drugs

Inhibitors of VEGF signaling

Inhibitors of HGF/c-Met



Sustaining proliferative signaling

Evading growth suppressors

Avoiding immune destruction

Enabling replicative immortality

Tumor-promoting inflammation

Activating invasion & metastasis

Inducing angiogenesis

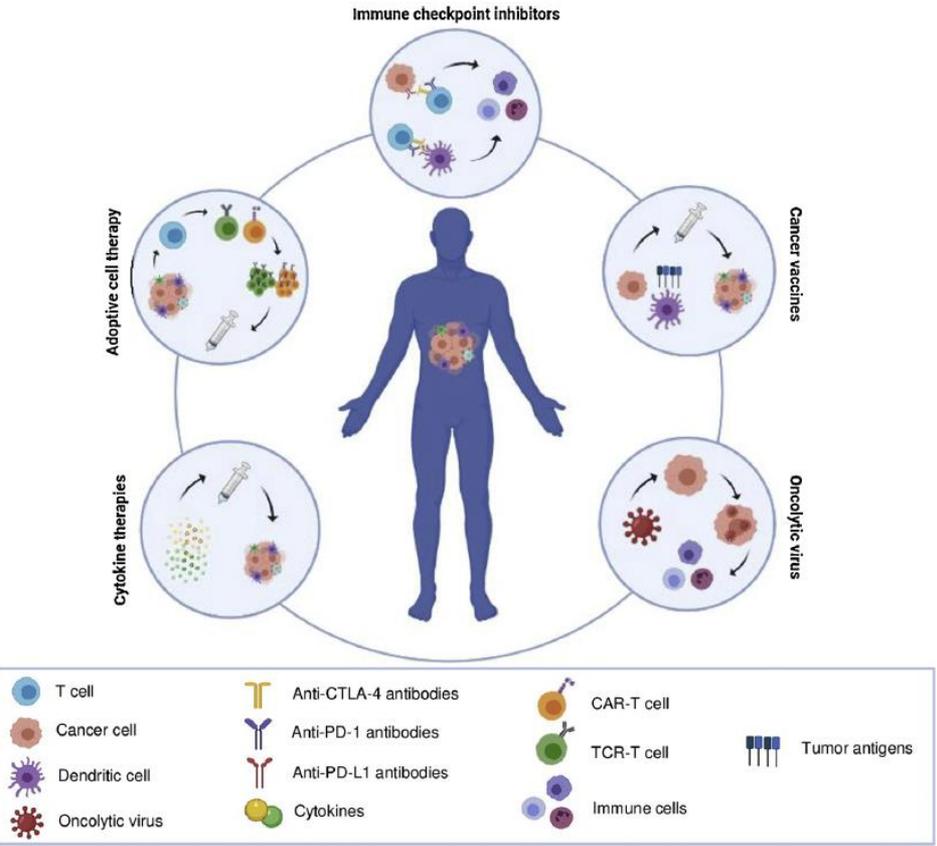
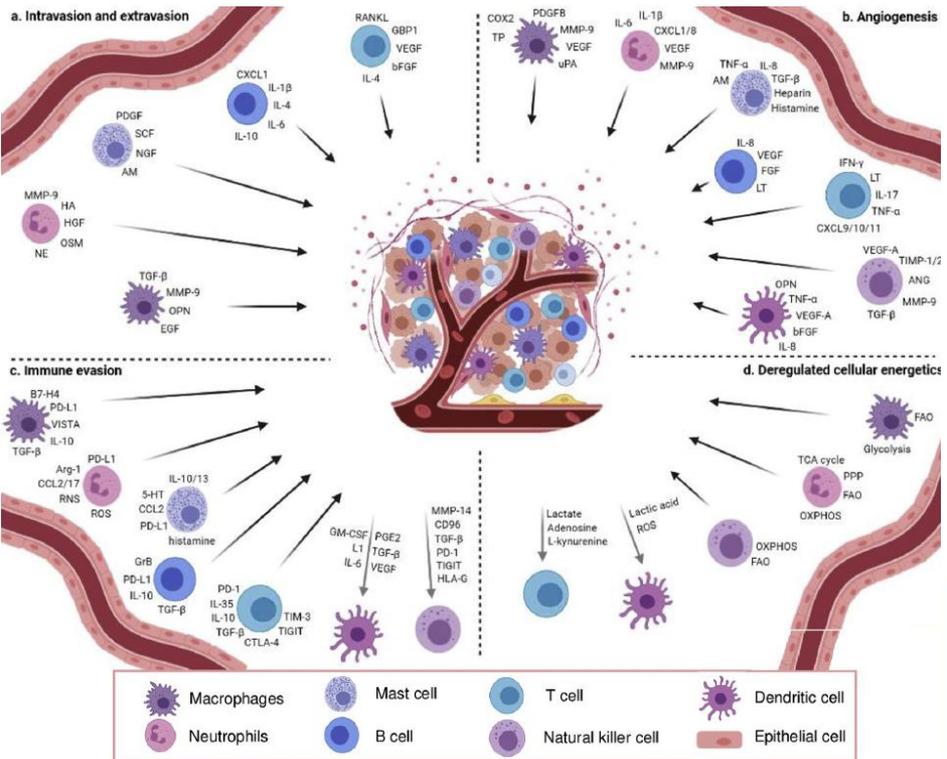
Genome instability & mutation

Resisting cell death

Dereulating cellular energetics

Initiativen: wie können Hallmarks of Cancer beeinflusst werden?

Impact of immune cells on the hallmarks of cancer:



Costa A et al. Impact of immune cells on the hallmarks of cancer: A literature review. Crit Rev Oncol / Hematol 2021;168:103541

Initiativen: wie können Studiendesigns angepasst werden mit Fokus Hallmarks of Cancer?

Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology

modifications to existing core paradigms in oncology drug development will be required

Delivering multidrug-portfolio studies

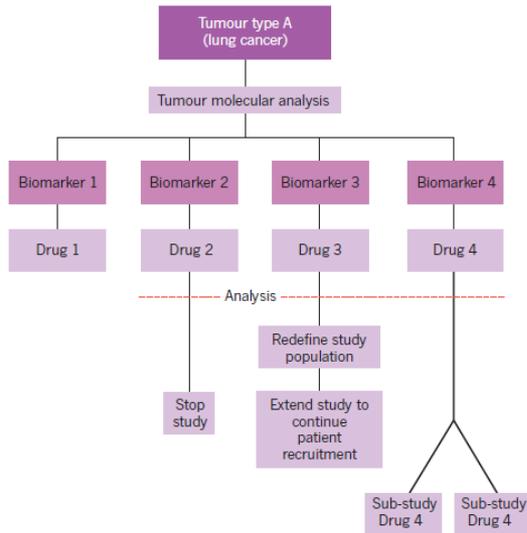
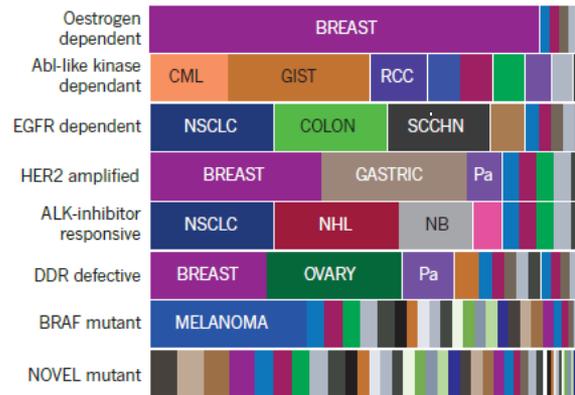


Figure 4 | Adaptive study designs. A within-study analysis or the continual

Molecular characteristics (biotype)



- **Participant screening and recruitment** There should be a viable means by which to identify low-incidence patient subpopulations and to direct individuals to an appropriate clinical trial. Patient-
- **Molecular testing** The testing platform and screening or selection algorithm should enable broad yet robust tumour and patient profiling.
- **Protocols** Trials should start with a flexible protocol that can incorporate both emerging changes in the science and an understanding of patient and tumour biomarkers. Alternatively, they
- **Availability and delivery of therapies** Operational machinery must be chosen that allows clinical studies to be conducted in diverse groups of patients and over a broad geographical area. Regulatory and ethics processes and patient screening and recruitment should be aligned

Bottom line: Anpassung der Methodologie an neue Entwicklungen (hier: molekulare Entdeckungen)

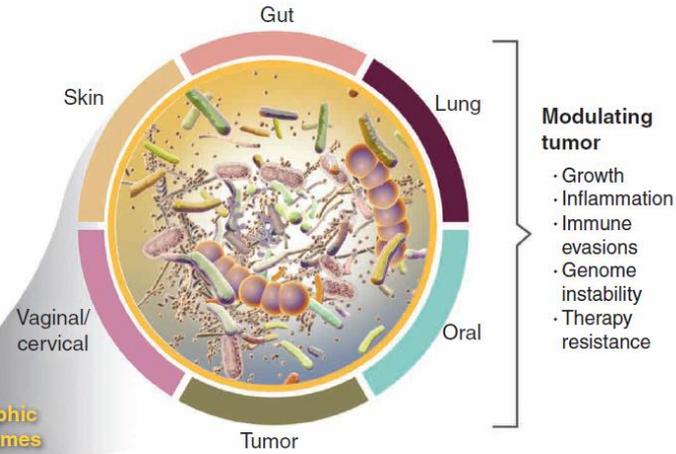
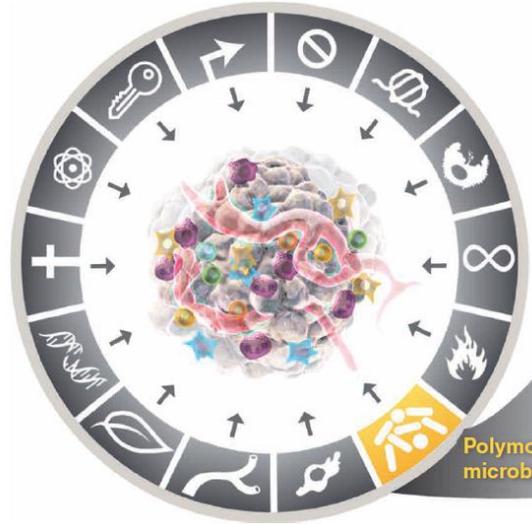
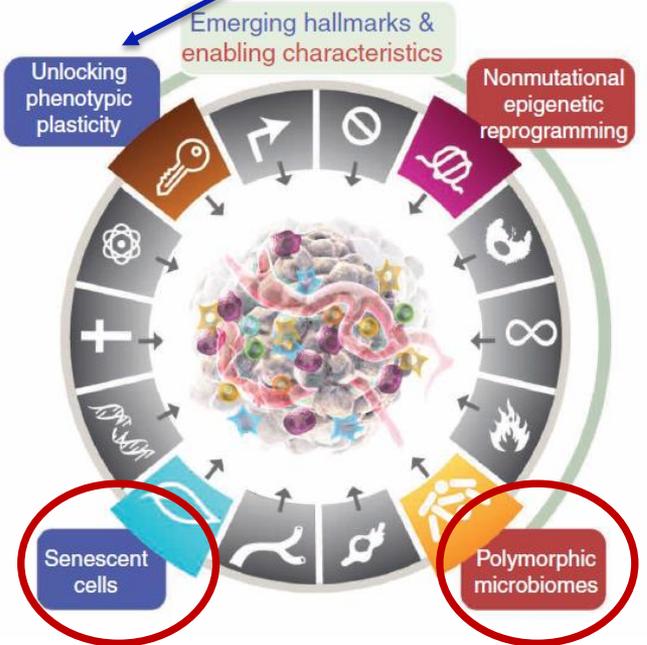
Hallmarks of Cancer – New Dimensions 2022

Dedifferentiation, Blocked differentiation, Transdifferentiation – *Phenotype Plasticity*

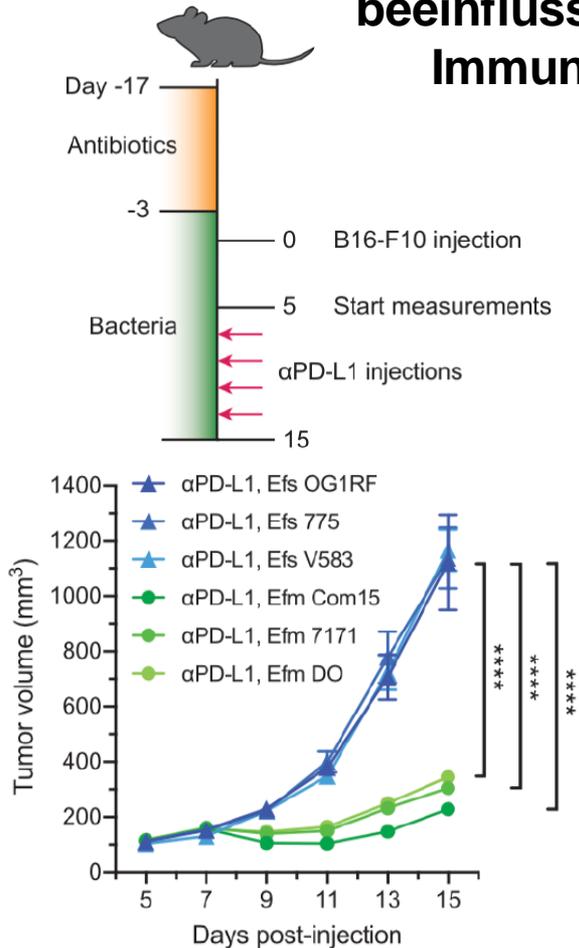
Epigenetic Regulation of the Stromal Cell Types Populating the Tumor Microenvironment



HDACs



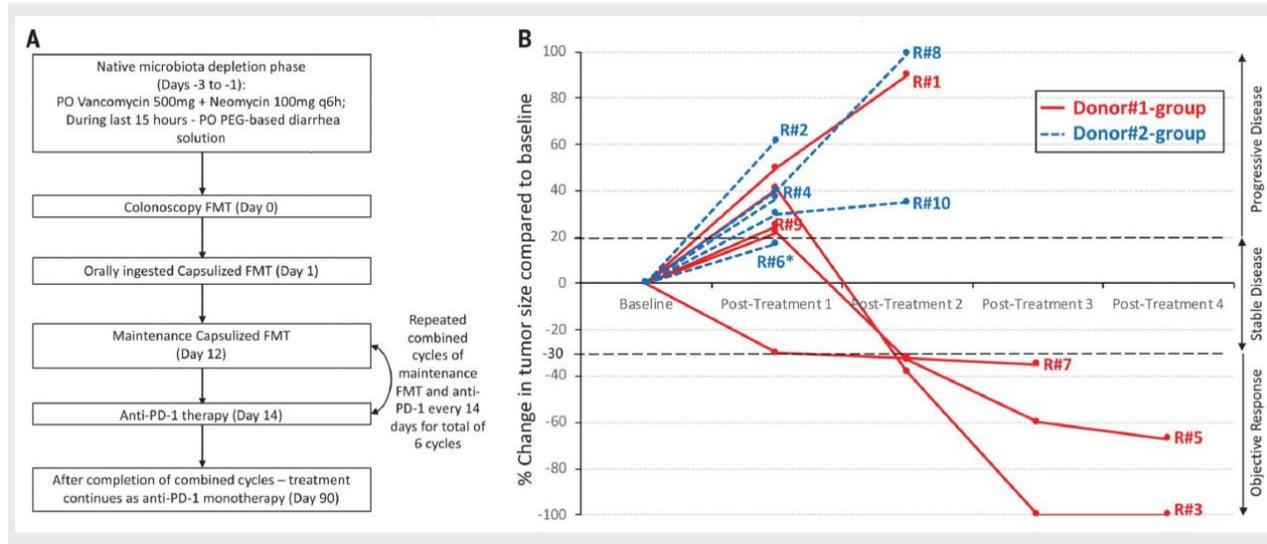
Art der Darm-Bakterien beeinflusst Effekt der Immuntherapie



Efs: Enterococcus faecalis
Efm: Enterococcus faecium

Griffin et al. Science 2021;373:1040

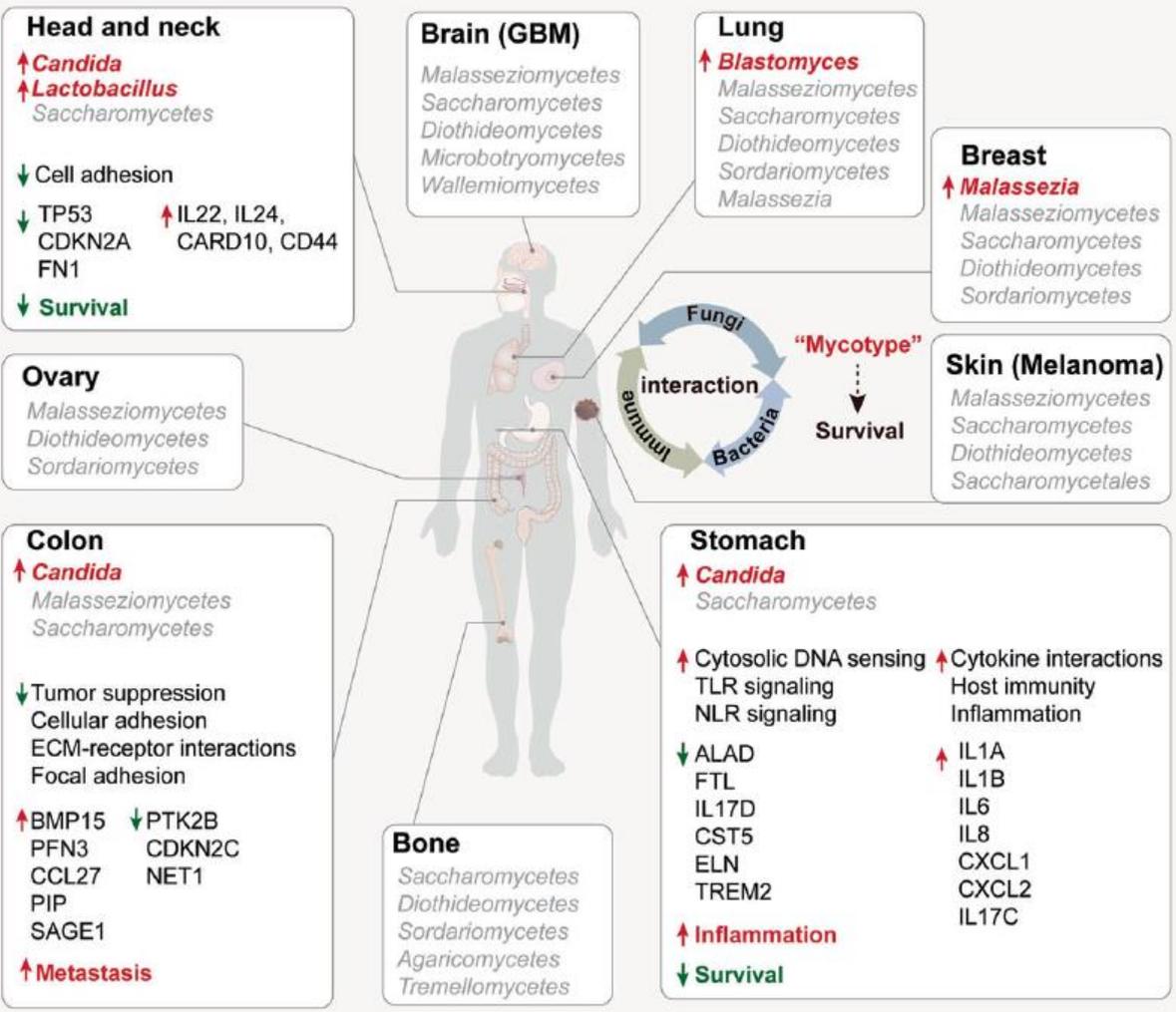
Stuhltransplantation kann Resistenz des Organismus gegen Immuntherapie durchbrechen



Baruch et al. Science 2021;371:602

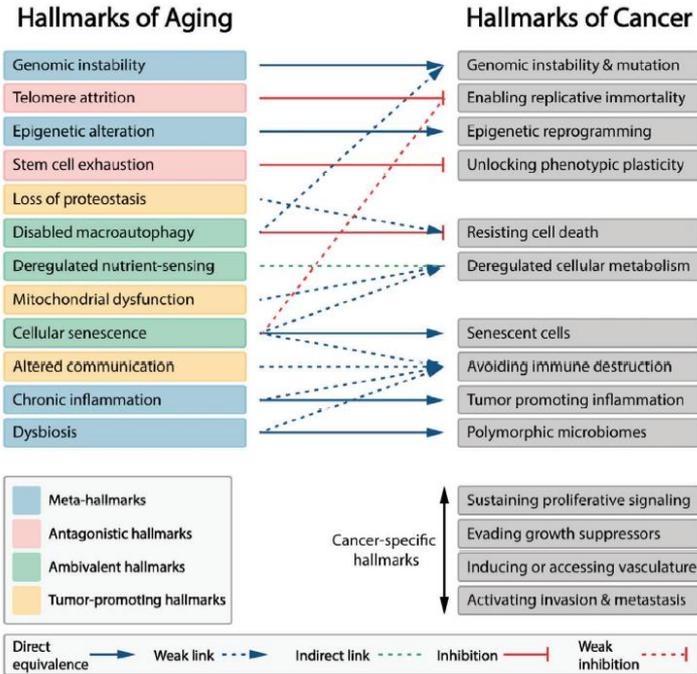
Neue (Sub-) Hallmark of Cancer?

Fungales Mikrobiom

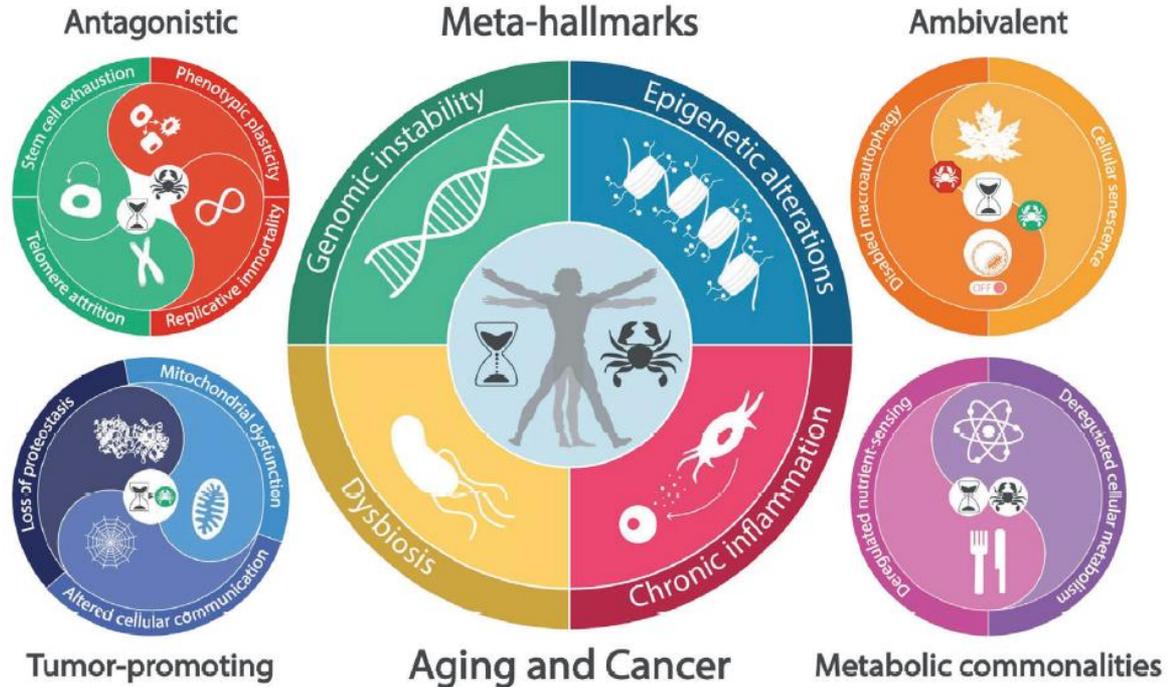


Zong Z et al. The fungal mycobiome: a new hallmark of cancer revealed by pan-cancer analyses. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(50):

Lebensprozesse besser verstehen (?)



Meta-hallmarks of aging and cancer



Komplexe Zusammenhänge – anti-aging → ev mehr Krebs,
 Krebs & Therapien → schneller alt

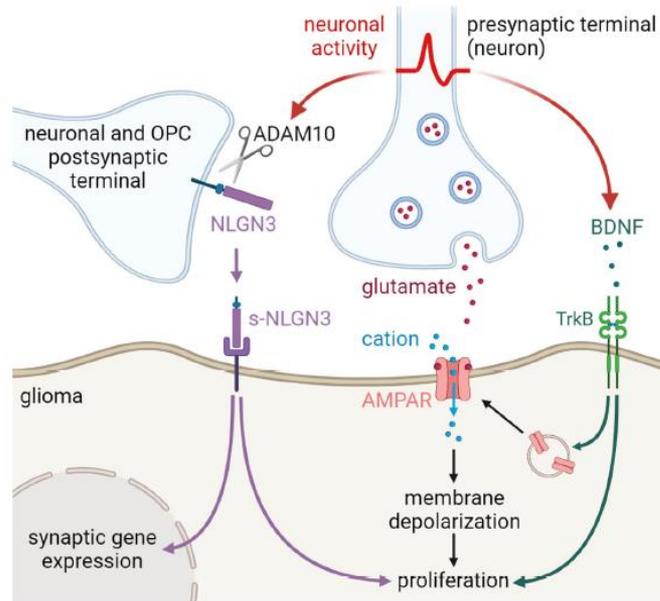
Weitere Autoren diskutieren Modell

Blagosklonny MV. Hallmarks of cancer and hallmarks of aging. AGING 2022;14(9):4176-87

López-Otín C, et al. Meta-hallmarks of aging and cancer. Cell Metab 2023;35(1):12-35

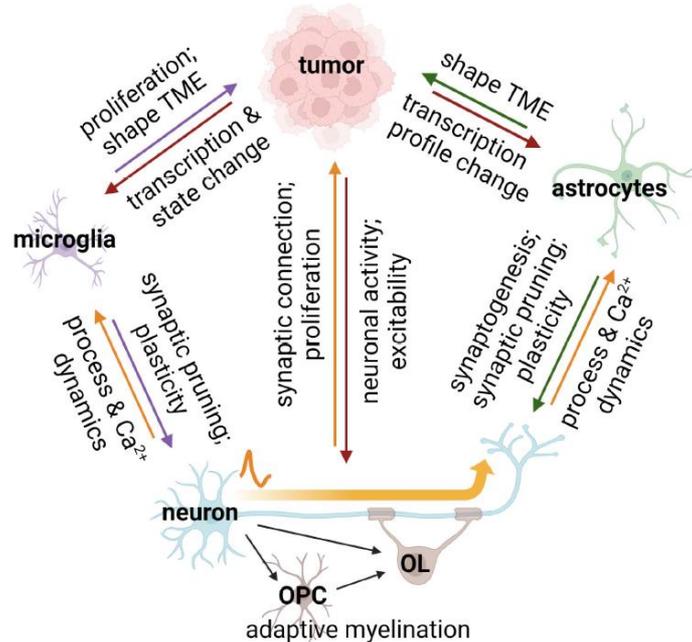
Weitere (potentielle) Hallmarks of Cancer

Brain tumor cells utilize neuron-glia interactions to support tumor initiation and progression



Mechanisms of neuronal activity-mediated glioma pathogenesis.

Neurale Impuls stimulieren
Tumorzustand

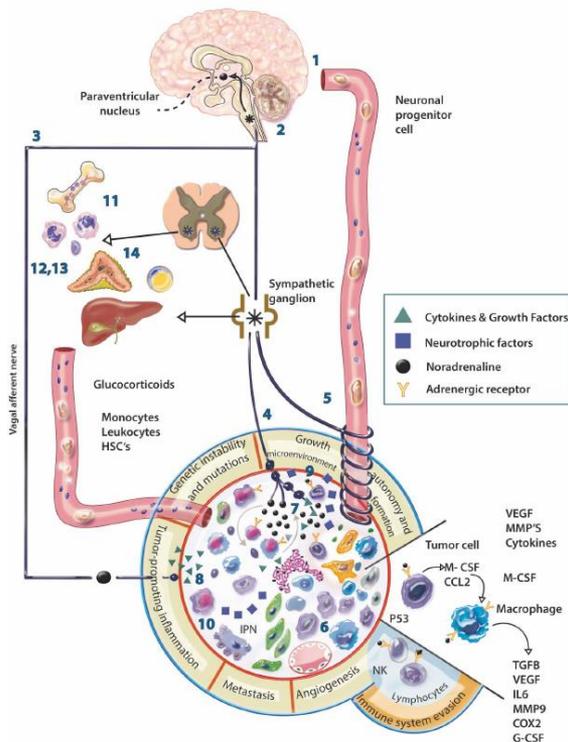


Bi-direktionale Neuron-Glia und
Neuron-Glioma interaktionen

Komplexe Interaktionen
zwischen Neuronen,
Stroma-Zellen und
Tumor-Zellen

Auch im peripheren
Nervensystem
→ sowohl tumor-
fördernd wie tumor-
bremsende Effekte

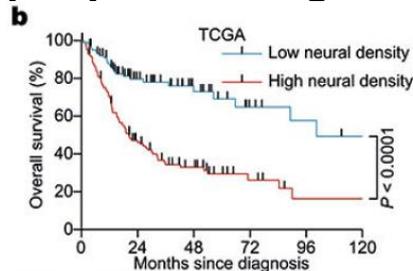
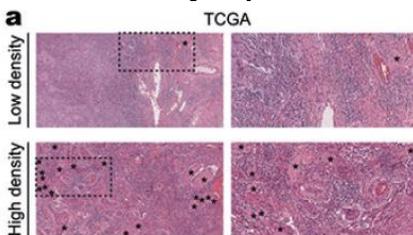
Weitere (potentielle) Hallmarks of Cancer



Sympathisches (adrenerg) Nervensystems relevant für Tumorentstehung und Progression

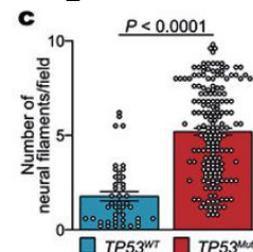
Newly formed adrenergic nerve fibres promote tumour growth
Loss of TP53: adrenergic **trans-differentiation** of tumour-associated sensory nerves.

Tumour growth was inhibited by sensory denervation or pharmacological blockade of *adrenergic receptors*, but **not** by chemical sympathectomy of **pre-existing** adrenergic nerve



Number at risk

Low	105	49	25	11	7	5
High	126	48	23	8	3	3

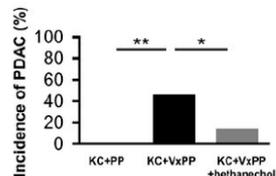
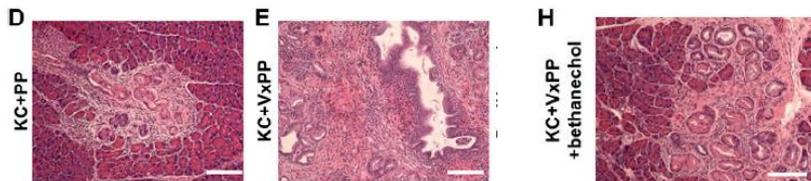


Neue Hallmark ?: Tumoren nutzen Nervensystem (adrenerg)

Torres-Juárez KV, et al. The **Nervous System** as a **Regulator of Cancer Hallmarks**: Insights into Therapeutic Implications. *Cancers* 2022;14(18):4372

Amit M et al. Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. *Nature* 2020; 578(7795):449–54

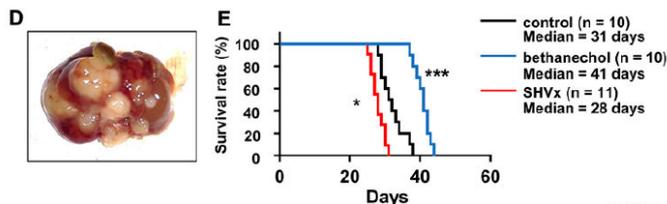
Parasympathetische Nerven & cholinerge Substanzen unterdrücken Tumorgenese und "cancer stemness" (stamzell-artiger Phänotyp von Tumorzellen)



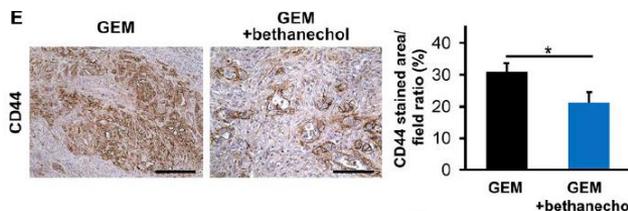
VxPP:
subdiaphragmatic vagotomy with subsequent pyloroplasty

Bethanechol:
systemic muscarinic agonist

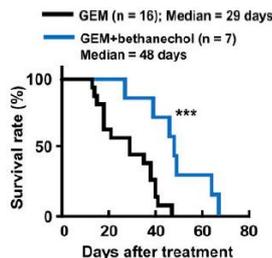
Vagotomie fördert Tumorprogression, Reduktion des Effekts durch cholinerge systemische Substanz



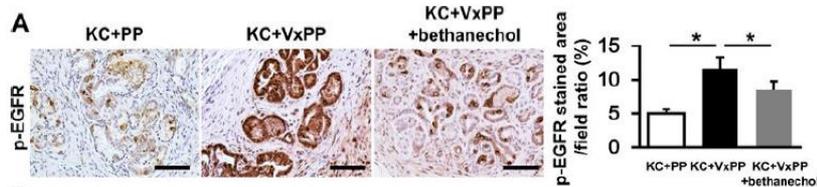
Auch hepatische Metastasen beeinflussbar



CD44:
PDAC < plasticity and greater resistance to treatment



Systemische cholinerge Substanz reduziert CD44 PDAC Zellen = Reduktion Stemness und besseres OAS



Bethanechol inhibiert EGFR/MAPK & PI3K/AKT Signaling

Renz B et al. Cholinergic Signaling via Muscarinic Receptors Directly and Indirectly Suppresses Pancreatic Tumorigenesis and Cancer Stemness. *Cancer Discov* 2018;8(11):1458–73

Wie können Hallmarks of Cancer beeinflusst werden?

Mind-Body Interventionen sind assoziiert mit vagaler Modulation und sympathovagaler Balance

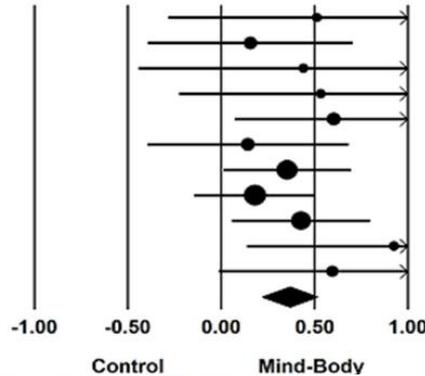
- nLF sympathetic and vagal modulation
- nHF vagal modulation
- LF/HF ratio sympathovagal balance

Aber: es gibt (noch?) keine Daten zu Survival (Pubmed search)
 (mind-body*[ti] or Yoga*[ti] or taichi[ti] or tai-chi*[ti] or eurythm*[ti] or meditation*[ti]) AND cancer[ti] and (survival OR mortalit*)

→ Beispiel einer nicht-pharmakologischen Intervention mit Fokus (*potentielle*) Hallmark of cancer

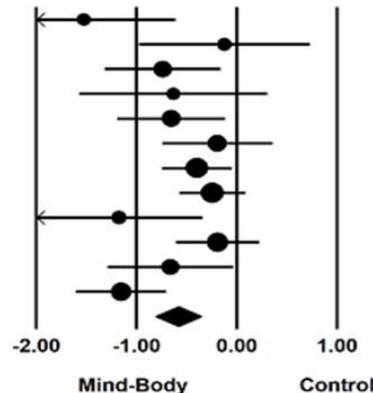
Zou Let al. Effects of Mind-Body Exercises (Tai Chi/Yoga) on Heart Rate Variability Parameters and Perceived Stress: SLR with Meta-Analysis of RCTs. J Clin Med 2018;7(11):404

Reference	Statistics for each study			
	Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
Zheng et al (2018) Ex	0.51	-0.28	1.31	0.21
Lu et al (2012)	0.16	-0.39	0.70	0.57
Audette et al (2006)	0.44	-0.44	1.32	0.33
Santaella et al (2011)	0.53	-0.22	1.29	0.17
Huang et al (2013)	0.60	0.08	1.13	0.03
Chu et al (2015)	0.14	-0.39	0.68	0.60
Jones et al (2016) Ex	0.35	0.01	0.69	0.04
Jones et al (2016) UC	0.18	-0.14	0.50	0.27
Zhou et al (2018)	0.43	0.06	0.80	0.02
Chu et al (2017)	0.93	0.14	1.71	0.02
Telles et al (2016)	0.60	-0.01	1.20	0.05
	0.37	0.22	0.52	0.00



Effects of Mind-Body Exercise on LH/HF Ratio

Reference	Statistics for each study			
	Std diff in means	Lower limit	Upper limit	p-Value
Zheng et al (2018) Ex	-1.53	-2.43	-0.62	0.00
Zheng et al (2018) WL	-0.12	-0.97	0.73	0.78
Lu et al (2012)	-0.74	-1.31	-0.17	0.01
Audette et al (2006)	-0.63	-1.56	0.30	0.19
Huang et al (2013)	-0.65	-1.19	-0.12	0.02
Chu et al (2015)	-0.19	-0.74	0.35	0.48
Jones et al (2016) Ex	-0.40	-0.74	-0.06	0.02
Jones et al (2016) UC	-0.24	-0.57	0.08	0.14
Chu et al (2017)	-1.18	-2.01	-0.34	0.01
Karishna et al (2014)	-0.19	-0.60	0.22	0.36
Telles et al (2016)	-0.66	-1.28	-0.04	0.04
Satyaprya (2009)	-1.15	-1.60	-0.71	0.00
	-0.58	-0.81	-0.35	0.00



- «... Behandlungen gezielt auf
- . die **Bedürfnisse** von individuellen Patienten,
 - . auf der Basis von Genetik, Biomarker, Phänotypen, oder **Psychosozialen Charakteristika**,
 - . um Patienten mit der «gleichen» klinischen Präsentation zu unterscheiden.

Thus, precision medicine is a classic example of disruptive innovation, defined as a circumstance in which an innovation threatens to revolutionize an existing standard (e.g., when digital pho-

Current-day precision oncology: from cancer prevention, screening, drug development, and treatment – have we fallen short of the promise?

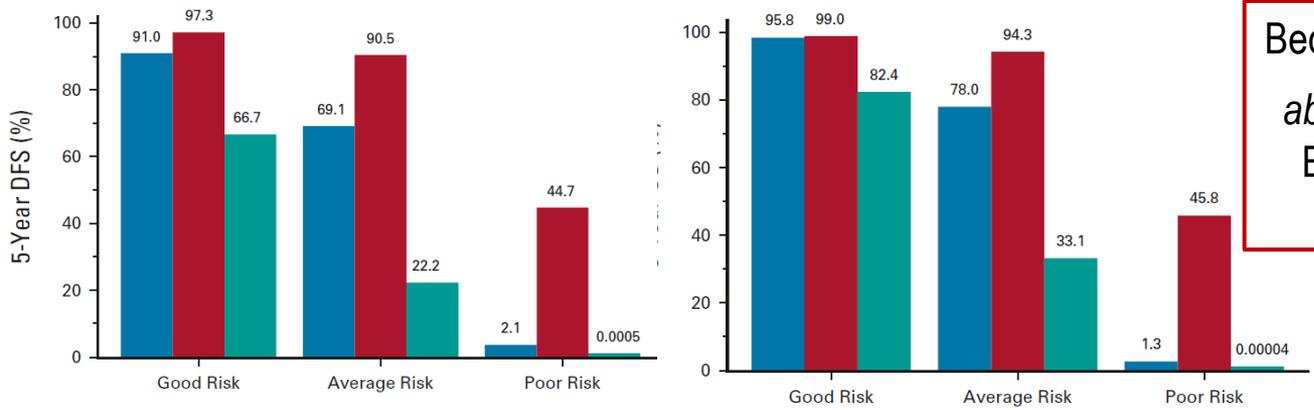
This new technology has been drawing so much money and resources from other research that it has been blamed for disrupting innovation and at a high price.

suggest that a better alternative is investing into behavior and how to influence environmental factors such as diet, movement, smoking and drinking, things that we have control over rather than our genes.

Stage III Colon Cancer adjuvante Chemotherapie
 “Lebensstil”-Faktoren

Aspirin/COX-2 Hemmer, körperliche Aktivität (MET-h/ wk ≥9), Kaffee ≥ 2/Tag, Nüsse, dunkler Fisch > 1/Mt, Lycopine-reiches Gemüse (rotes Pigment, Tomaten, Paprika et al.) ≥ 2/Wo, BMI <30 gezuckerte Getränke < 3/Wo, raffiniertes Getreide <1/ Tag

- Clinical and pathologic features only (reference)
- Clinical and pathologic features + most favored diet and lifestyle
- Clinical and pathologic features + least favored diet and lifestyle



Good risk: age < 65 y, female, PS 0, T1-2, no bowel obstruction, family history of CRC, positive lymph nodes ratio 0, left-sided tumor

Poor risk: age ≥ 65 y, male, PS 1-2, T4, BO, no family history, pos LyNo ratio 0.8, multi-sided tumor

- **Adjuvante Chemotherapie:**
17% Verbesserung 5 J. DFS, 14% 5J. OS
- **Gesunder Lebensstil:**
21% Verbesserung 5J. DFS, 16% 5J. OS
- **Ungesunder Lebensstil:**
Verschlechterung 47% 5j. DFS, 45% 5J. OS

Models for DFS and OS were well calibrated and corresponding c-indices were 0.69 and 0.71 that were higher than the majority of prediction models on survival outcomes of CRC (median summarized c-index of 0.67),⁷⁻¹³ indicating such

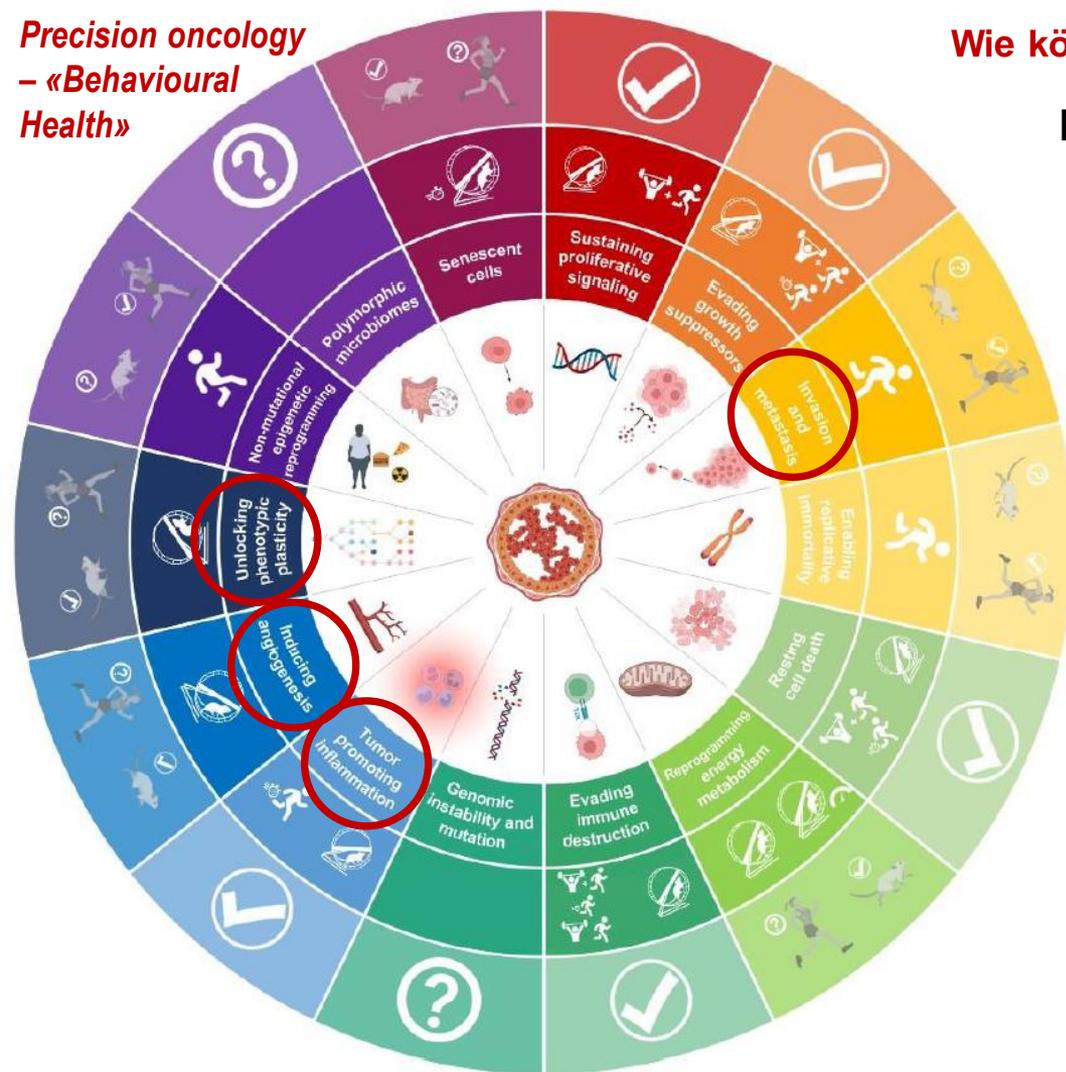
Bedeutung von «Lebensstil» erwiesen
 aber: keine Interventions-Studie und Effekte im Kontext von adjuvanter Chemo (5-FU/LV ± Irinotecan)

Cheng E et al. Diet- and Lifestyle-Based Prediction Models to Estimate Cancer Recurrence and Death in Patients With Stage III Colon Cancer (CALGB 89803). J Clin Oncol 2022;40(7):740-51

Physical Exercise and the Hallmarks of Breast Cancer

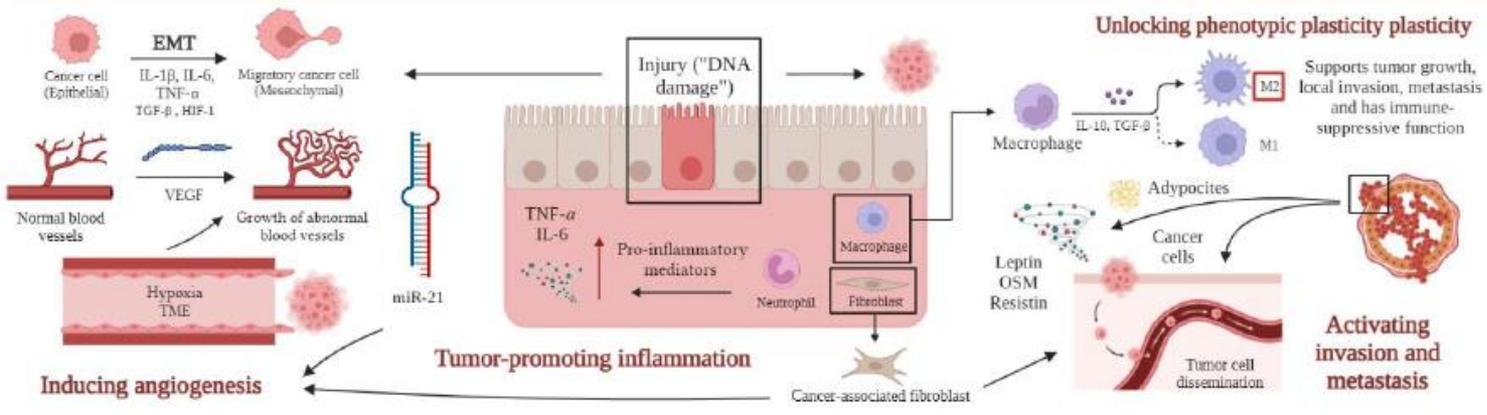
Einiges an Evidenz

-  Strength/resistance exercise
-  Aerobic exercise
-  High Intensity Interval Training
-  Aerobic exercise
-  High Intensity aerobic exercise
-  High Intensity Interval Training
-  Evidence exists in both animal and human models
-  Evidence is unclear in either animal or human models
-  Evidence exists in animal models
-  Evidence is unclear in animal models
-  Evidence exists in human models
-  Evidence is unclear in human models



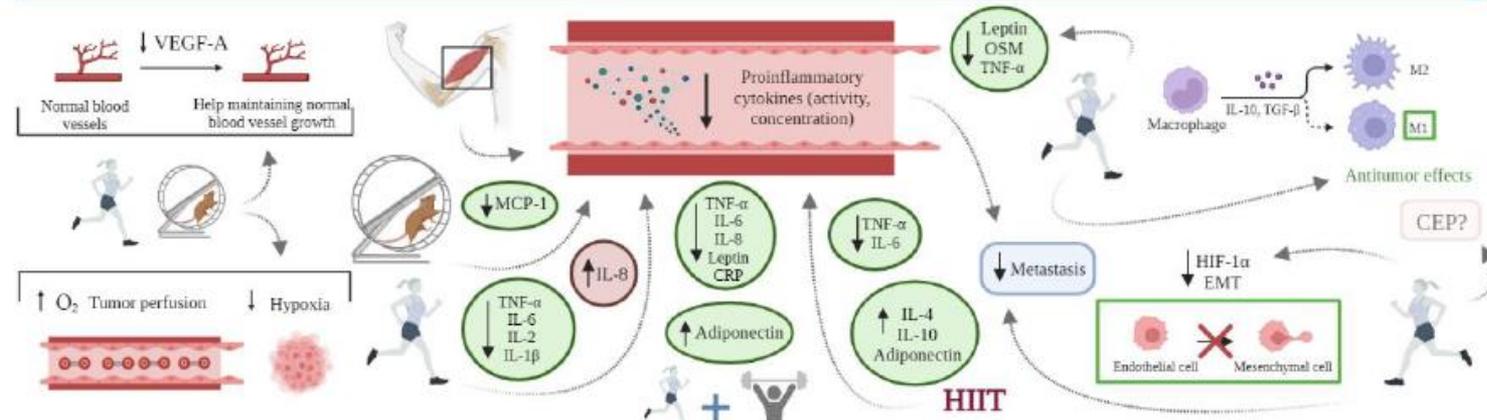
García-Chico C et al. Physical Exercise and the Hallmarks of Breast Cancer: A Narrative Review. *Cancers* 2023;15(324)

(a) Activating invasion and metastasis, inducing angiogenesis, tumor-promoting inflammation, and unlocking phenotypic plasticity

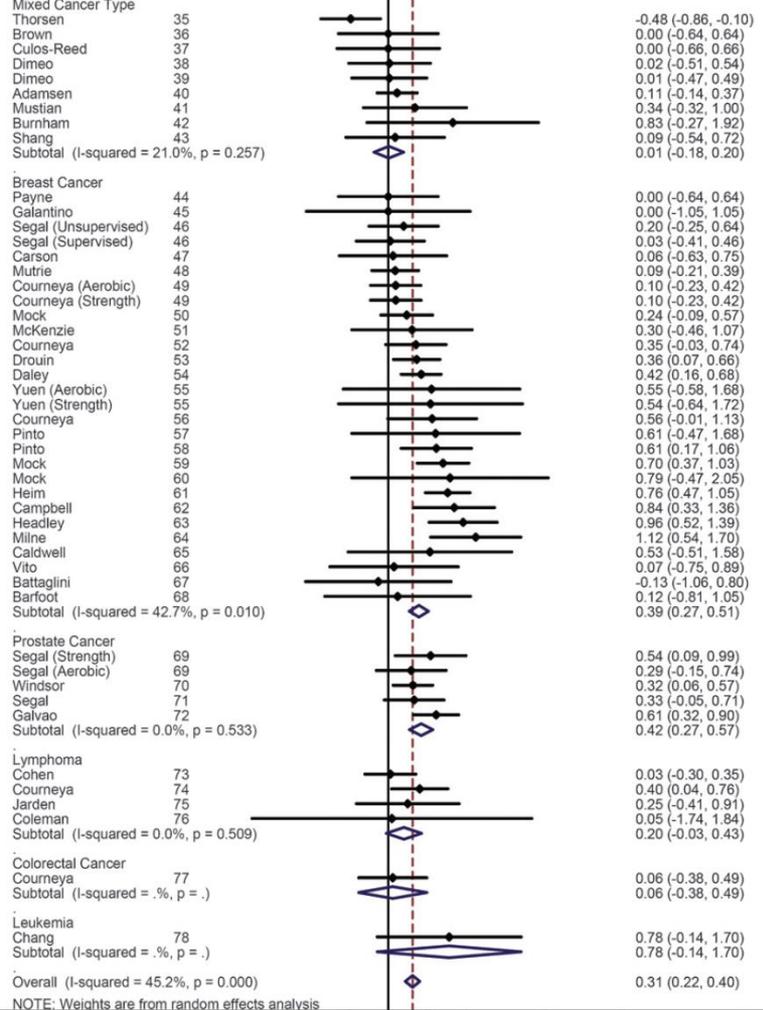


- Strength/resistance exercise
- Aerobic exercise
- High Intensity Interval Training
- Aerobic exercise
- High Intensity aerobic exercise
- High Intensity Interval Training

(b) Physical exercise effects



García-Chico C et al.
 Physical Exercise and the
 Hallmarks of Breast
 Cancer: A Narrative
 Review. *Cancers*
 2023;15(324)



Effizienz von *Bewegungs-Interventionen* zur Modulation von krebstherapie-assoziiierter Fatigue (CrRF) in erwachsenen Krebs-Survivors: Meta-Analysis

Cancer survivors in exercise interventions reduced CrRF levels more than usual care controls, $d_p \frac{1}{4} 0.31$ (95% CI $\frac{1}{4} 0.22-0.40$), generalizable across several cancer types

		Estimates of d_+ (95% CI) ^b Intensity of resistance exercise	
		Light (2.0 METs)	Moderate (6.0 METs)
Study dimension	Level ^a		
Use of theory	Absent	-0.034 (-0.207 to 0.139)	0.361 (0.141-0.582)
	Present	0.354 (0.177-0.531)	0.749 (0.470-1.029)
Age, y	39	0.160 (0.009-0.311)	0.555 (0.319-0.791)
	65	0.385 (0.205-0.564)	0.780 (0.589-0.971)
	70	0.428 (0.214-0.643)	0.823 (0.612-1.035)
Intervention quality	Highest (PEDro = 10)	0.010 (-0.197 to 0.217)	0.594 (0.310-0.879)
	Mean (PEDro = 6.8)	0.289 (0.165-0.413)	0.684 (0.506-0.862)
	Lowest (PEDro = 3)	0.631 (0.363-0.900)	0.794 (0.339-1.249)

Brown JC et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011

Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement From International Multidisciplinary Roundtable

BOX 3. Expected patient benefits from exercise training by mode

Aerobic	Resistance	Aerobic plus Resistance
Reduced anxiety	Less fatigue	Reduced anxiety
Fewer depressive symptoms	Better QoL	Fewer depressive symptoms
Less fatigue	No risk of exacerbating lymphedema	Less fatigue
Better QoL		Better QoL
Improved perceived physical function	Improved perceived physical function	Improved perceived physical function

The effect of exercise was strongest for **moderate- to vigorous-intensity (aerobic)** exercise, whereas the effect for low-intensity training was weak, and this level of exercise is unlikely to reduce fatigue

→ **Das heisst: bei Survivors mit Fatigue ist intensives aerobes Training indiziert und evidenzbasiert (IA), um Fatigue zu reduzieren**

→ **Zutreffend für alle Survivors mit Fatigue (mit kognitiver, emotionaler, körperlicher Fatigue) oder ist ein personalisiertes therapeutisches Vorgehen indiziert und möglich?**

Effect of Yoga in cancer- (treatment) related cognitive impairment: 42 Survivors

Cognition domains: information processing speed, executive function, attention, memory/concentration

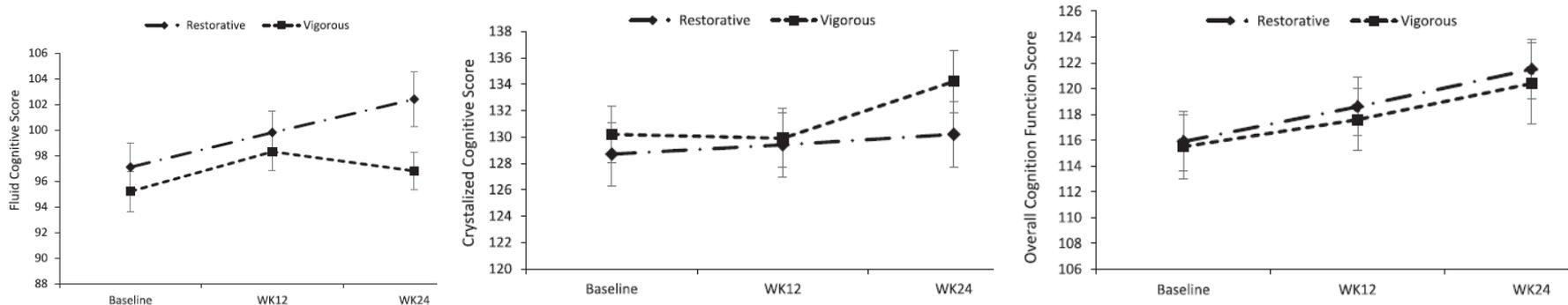
General cognitive function two main components:

- . fluid intelligence: Ability to process new information and solve novel problems in real time. Correlated with comprehension, problem solving, and learning. Peaks at 20 years.
- . crystallized intelligence: Ability to use knowledge that was previously acquired through education and experience. Less age-related decline.

Measure objective cognitive function: NIH Toolbox Cognition Domain testing ¹

Yoga²: 12 Weeks in person session, then 12 weeks 3 x / week self-administred; closing 5-minute relaxation

- . **Restorative:** combination of supine, prone, & seated resting postures,
- . **Vigorous:** quadruped posture sequences (arm & core strengthening), standing, inversion; Heart Rate 60-70% max.



Deng G et al. Effects of Vigorous Versus Restorative Yoga Practice on Objective Cognition Functions in Sedentary Breast and Ovarian Cancer Survivors: A Randomized Controlled Pilot Trial Integr Cancer Ther 2022;21:1-6

- 1: Gershon RC et al. Neurology 2013;80: 11 Suppl 3 S2-S6
- 2: Lapen K, et al. Int J Yoga Ther 2018;28:79-85

Personalisierte Onkologie

- «... Behandlungen gezielt auf
- . die **Bedürfnisse** von individuellen Patienten,
 - . auf der Basis von Genetik, Biomarker, Phänotypen, oder **Psychosozialen Charakteristika**,
 - . um Patienten mit der «gleichen» klinischen Präsentation zu unterscheiden.

Weitere Beispiele:

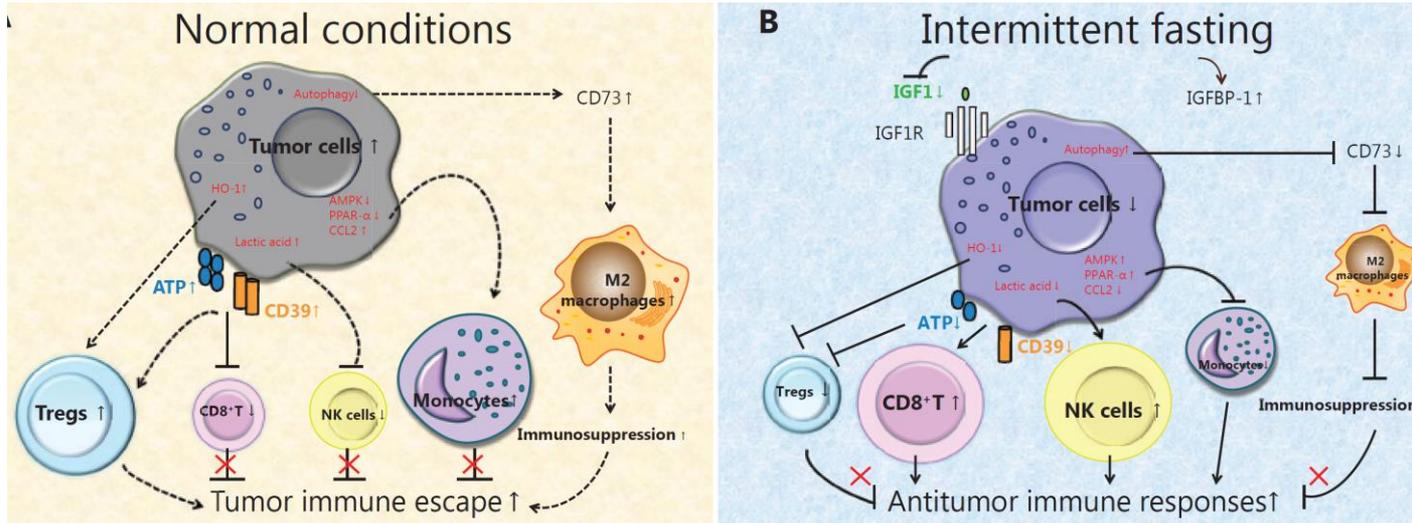
- **Fasten**
- **Mikrobiom**
- **Rhythmus**
- **Kommunikation**

- **Yoga-Studie:** Ein Beispiel, dass Patient:Innen mit Cancer-Related Fatigue präzis(er) charakterisiert werden, um personalisierte Interventionen anzubieten
- **Pharmakokinetics-Guided Anticancer Treatment¹ und Beachtung von Interaktionen²:** Beispiele, dass der individuelle Metabolismus von Patient:Innen berücksichtigt werden kann, personalisierte Interventionen anzubieten

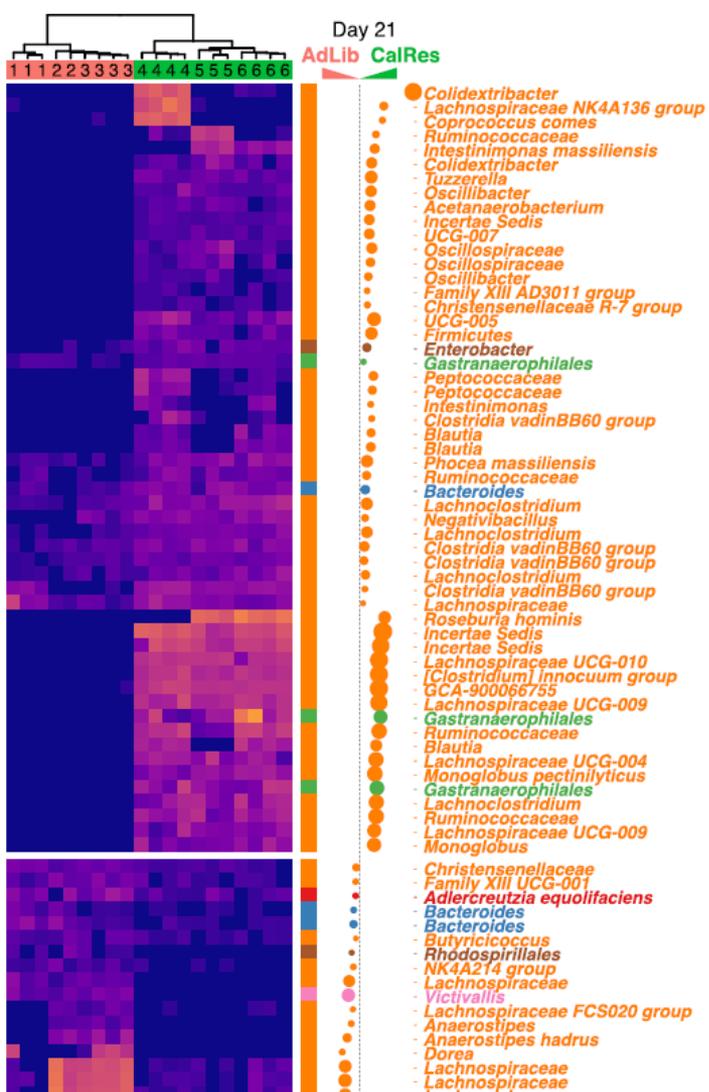
1: Joerger M et al. Open-label, randomized study of individualized, pharmacokinetically (PK)-guided dosing of paclitaxel combined with carboplatin or cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2016(27):1895–1902

2: Hoemme A, ... [Strasser F] ..., Joerger M. Prognostic impact of polypharmacy and drug interactions in patients with advanced cancer. Cancer Chemother Pharmac 2019 83:763–74

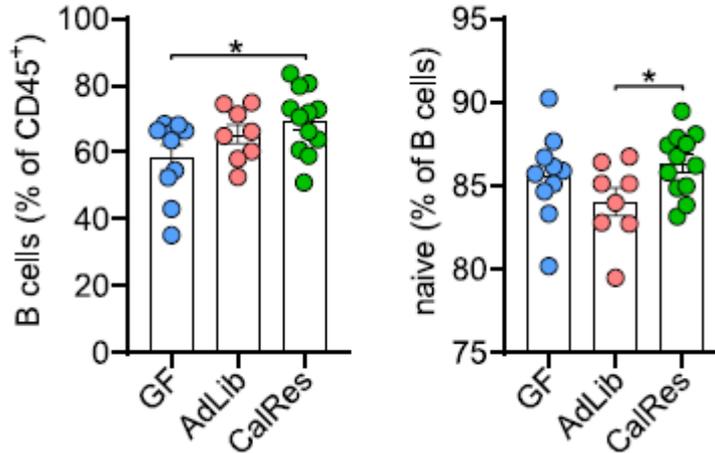
Fasten verbessert – «normalisiert wieder» die Immunantwort gegen Tumoren



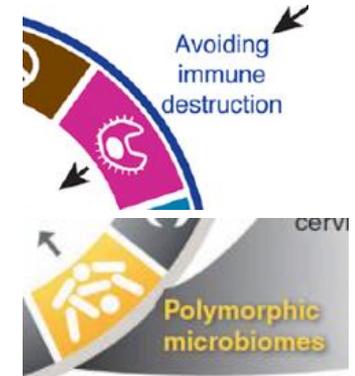
Immunzellen [TAMs] werden weniger gebremst
Vom Tumor aktivierte hemmende Treg-Zellen werden gebremst
Zytotoxische T-Zellen (CTLs) stimuliert
Killerzellen werden aktiver



Caloric restriction shapes the gut microbiome which can improve **metabolic health** and may induce a **shift towards the naive T and B cell compartment**



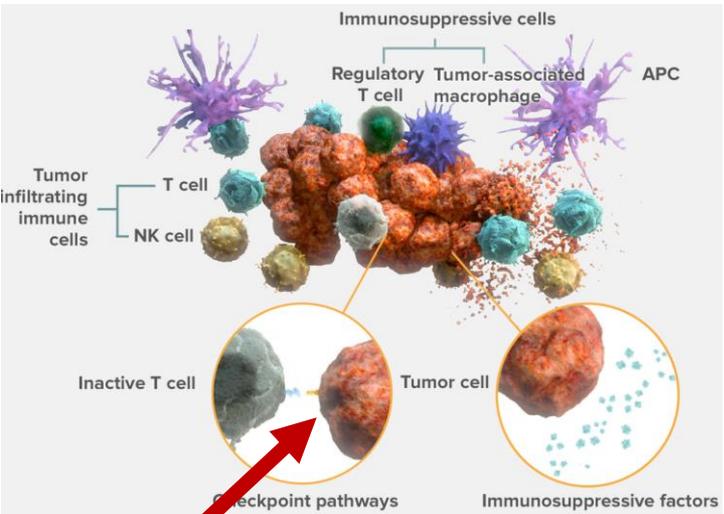
Effekt auf zwei Hallmarks



Fasten kann das Mikrobiom so verändern, dass das Immunsystem wieder jünger wird

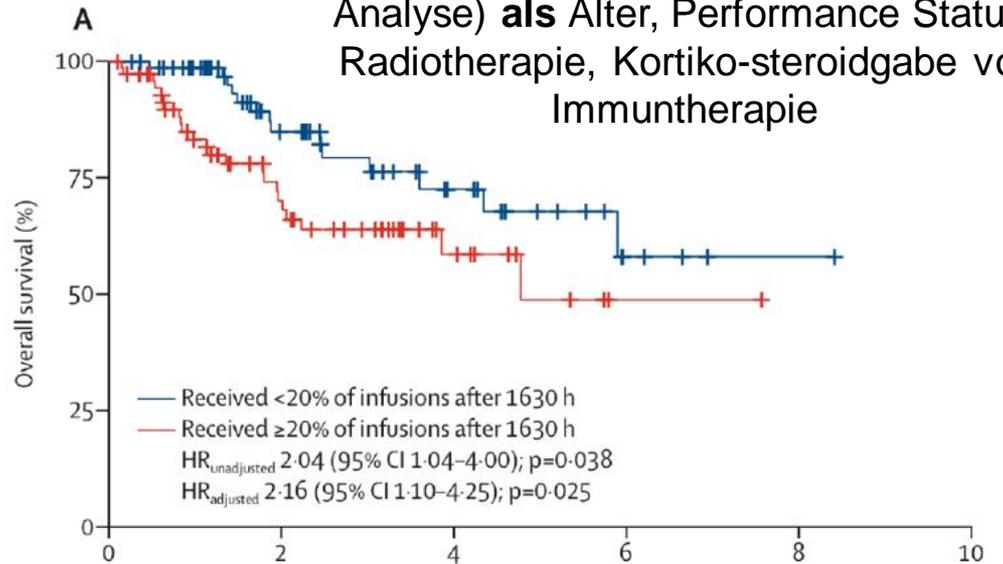
Sbierski-Kind J et al. Effects of caloric restriction on the gut microbiome are linked with immune senescence. *Microbiome* 2022;10(1):57

Immuntherapie bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Melanom: Die Wirkung (gemessen am Ueberleben) ist abhängig von der Tageszeit



Immuncheckpoint-Inhibitoren

Die **Tageszeit** ist **wichtiger** (multivariate Analyse) **als** Alter, Performance Status, Radiotherapie, Kortiko-steroidgabe vor Immuntherapie



Qian DC et al. Lancet Oncol 2021;22(12):1777-86

Number at risk (number censored)	0	2	4	6	8	10
Received ≥20% of infusions after 1630 h	73 (0)	35 (20)	11 (40)	1 (49)	0 (50)	0 (50)
Received <20% of infusions after 1630 h	73 (0)	38 (27)	17 (44)	4 (55)	1 (58)	0 (59)

Personalisierte Kommunikation in Entscheidungsprozessen



ORIGINAL RESEARCH

Methods

Clinicians (28) and patient (15) *focus groups, thematic analysis & Delphi survey* for decisional factors, *alignment* with typical decision-making elements

Towards a novel approach guiding the decision-making process for anticancer treatment in patients with advanced cancer: framework for systemic anticancer treatment with palliative intent

K. Ribi^{1*†}, N. Kalbermatten^{2†}, M. Eicher³ & F. Strasser^{4,5}

¹International Breast Cancer Study Group, Coordinating Center, Quality of Life Office, Bern; ²Clinic Medical Oncology and Hematology, Department Internal Medicine, Cantonal Hospital, St. Gallen; ³Institute of Higher Education and Research in Health Care, Faculty of Biology and Medicine, University Hospital Lausanne, University of Lausanne, Lausanne; ⁴Cancer Fatigue Clinic at Onkologie Schaffhausen, Schaffhausen and Center Integrative Medicine, Cantonal Hospital St. Gallen, St. Gallen; ⁵Center Integrative Medicine, Department Internal Medicine, Cantonal Hospital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland

SACT-PI *Decision Framework* with eight steps:
assess & educate, verify & reflect, discuss – weigh – pause - decide

“The secret to living well and longer is: eat half, walk double, laugh triple, and love without measure.” – Tibetan Proverb.



«Integration»: Herkunft, Definition, Bedeutung

lateinisch integratio: **Wieder**-Herstellung eines **Ganzen**

Synonyme: **Einheit, Ganzheit, Geschlossenheit, Verbundenheit**

„**Einbezug** bisher ausgeschlossener Individuen oder Gruppen; Zugehörigkeit“

„**Anpassung** und **Angleichen** von Menschen an eine Gruppe anderer Personen“

Integration hat mit „**erneuern**“ und „**neu beginnen**“ zu tun

„In modernen Gesellschaften muss prinzipiell jedes Individuum **Integrations-Leistungen** erbringen“

„Manchmal ist eine **einseitige Integrations-Vor-Leistung** zielführend“

(Wieder-) Herstellung eines erneuerten grossen Ganzen aus differenzierten Vielheiten

Konzeptuelle Integration von «Schulmedizin» und «Komplementärmedizin»

[...] dass nicht nur solche [komplementäre] Therapien an konventionellen Zentren evaluiert und bei bestehend der «Prüfung» in die «Mainstream»-Medizin aufgenommen werden, sondern dass auch **ihre Natur** und die **dahinterstehenden Konzepte verstanden** und **übergeordnete Konzepte entwickelt werden**, die das Schulmedizinische und Komplementäre, das Materielle und Immaterielle in einer **gemeinsamen Sicht begreifen**.

Gemeinsame gegenseitige Verständnisgrundlage
der vorerst unvereinbar scheinenden
molekularbiologischen kausalen Erklärungen der Schulmedizin
und der
immateriell-energetischen Erklärungen oder Methoden der Komplementärmedizin

«gegenseitig» «übergeordnet» «gemeinsam»

Definition Integrativmedizin

Integrative Medizin ist die Synthese von konventionellen und komplementären Therapiemethoden zu einem sinnvollen Gesamtkonzept auf wissenschaftlicher Basis.

Integrative Medizin fußt auf ärztlicher Kompetenz in beiden Bereichen.

Rationale Verbindung [...] **pathogenetischer** und **salutogenetischer** Therapiemethoden

Multimodale Behandlungsansätze erfordern [...] eine enge, **berufsgruppen-übergreifende Zusammenarbeit** in interdisziplinären Teams

[...] **Patienten-ressourcen-orientiert** [...]

Patientenpräferenzen als dritte Säule der evidenzbasierten Medizin [...]

PatientInnen als **aktive Partner** in **Prävention** und **therapeutischen Prozessen**

Anwendung der verfügbaren Evidenz beim *individuellen* Patienten: **die Quelle der EBM**

Integration von

1. Klinischer Expertise (*inkl.* Werte des individuellen Patienten)
2. *Beste* verfügbare klinische Evidenz von systematischer Forschung

Table 1. Guides for deciding on the applicability of evidence to patients [6].

1. Is my patient so different from those in the study that results cannot be applied?
2. Is the treatment feasible in my setting?
3. What are my patient's likely benefits and harms from the therapy?
4. How will my patient's values influence the decision?

The practice of evidence-based medicine involves integrating individual clinical expertise (which includes identifying and using individual patients' values about their situations) with the best available clinical evidence from systematic research [1]. Once we find valid and important evidence that may help us with our patient make a decision about a management plan, we need to decide if this evidence can be applied to our patient, how to present the information to the patient and how to elicit and incorporate our patients' values into the decision-making process.

Zwei Säulen: Klinische Expertise (inkl. Patient) und Resultate systematischer Forschung

Straus SE, Sackett DL. Applying evidence to the individual patient. *Ann Oncol* 1999;10(1):29-32

Die Debatte der Evidenz-Basierten Medizin – die Rolle der Patienten

A) Werte des individuellen Patienten: werden integriert in die klinische Expertise

**Patientenpräferenz als
eigene 3. Säule der EBM ?**

1. Ärztliche Erfahrung
2. Patientenpräferenz
3. Wissenschaftliche Erfahrung / Studien

Entscheidungsprozesse von Patientinnen sind *nie* unabhängig von Aerzten

→ Präferenz Information & Entscheidung, Placebo & Nocebo, Vertrauen, Kommunikation, Heiler:in, ...

Einbezug von Patientenpräferenz in die klinischen Entscheidungen

- . «Messung» der Patientenpräferenz: tools sind rar*
- . Kommunikations-Kompetenz von Onkolog:innen: Kommunikationskurse
- . Decision-Support Instrumente → Decision aids reichen nicht: neues Framework

* Mangin D et al.. BMJ Open 2016;6:e010903

Integration von Integrativmedizin in die Onkologie ¹

Aktuelle Realität¹: Integration von komplementären **umschriebenen** Interventionen bei onkologischen Patienten für **Beschwerden** findet statt (viele Bsp: Bewegung, MBSR, Yoga, ...)

Aktuelle Realität²: Integration von komplementären Verfahren (z.B.: ^{1,2}) in die **zentralen Behandlungspfade** der Onkologie und deren **Outcomes (Survival)** findet statt.

Aktuelle Realität³: In der medizinischen Onkologie werden **regulative, rhythmische**, u.a. Heilungsvorgänge im System des individuellen Organismus erforscht und **stimulierende** Verfahren überprüft & eingesetzt (z.B. Systemisches Denken, Stroma, Tageszeit, Fasten, Mikrobiom)

Aktuelle Realität⁴: Komplementärmediziner setzen krankheits-gerichtete Interventionen der Onkologie zusammen oder ergänzend mit «salutogenetischen» Interventionen ein, u.a. wenn die Lebenskräfte des Patienten zu schwach sind bei starker Tumoraktivität.

Aber: keine Studie[n] zu «**referral criteria from CAM to Med Onc for systemic anticancer treatment**»)

Abgrenzungen konventionell und komplementär sind nicht (mehr) zielführend, **gemeinsame Wege** zu einem neuen (wieder-) Ganzen («sinnvolles Gesamtkonzept») verdienen Nutzung und Stimulation

Wie kann Integration entwickelt werden?

Beispiel der Integration von Onkologie und Palliative Care

Entwicklungsschritte (EOL: End-of-Life)

- . **PC (EOL)** entsprach einem **Bedürfnis**: *Schmerz, Leiden, menschenunwürdiges Sterben*
- . Zu Beginn brauchte es einen **geschützten Rahmen** für **PC (EOL)** um zu reifen: *Hospize*
- . Eine genügende **Einigkeit in der Vielfalt** von **PC (EOL)** war wichtig: *position papers*
- . Durchbruch von (**early-**) **PC**: **klinischen Studien** mit Methodik der Onkologie: *RCTs*
- . Das neue Gesamtkonzept (**Integrierte Onkol & PC**) wurde **systematisch erforscht**: *Lit*
- . **IOP** ist Teil der **Weiterbildung Onk & PC**, gegenseitige **Sprache**: *Curricula, Guideline*
- . In der Onkologie werden **Anreiz-Strukturen** für **IOP** gebildet: *ESMO DC*
- . «**Double boarded**» Spezialist:innen bilden die Basis für stabile **IOP**: *klinisch, akademisch*
- . Die typische **Forschungsmethodik PC** wurde integriert in die Onkologie: *mixed-methods*
- . Das neue Gesamtkonzept **IOP** entwickelt sich **weiter**: *BSC, SACT-PI*

Das neue Gesamtkonzept (**I**ntegrierte **O**nkol & **P**C), nicht «nur» individuelle Interventionen wurde **systematisch erforscht**

Integration of oncology and palliative care (IOP): **a systematic review** ¹

Indicators of IOP programs: **an international consensus** ²

How well is PC integrated into cancer care? **A MASCC, ESMO, and EAPC Project** ³

Referral Criteria for **Outpatient** Palliative Cancer Care (PCC): **A Systematic Review** ⁴

Referral criteria for **outpatient** specialty PCC: **an international (Delphi) consensus** ⁵

Automatic referral to standardize PC access: **an international Delphi survey** ⁶

Indicators of integration at ESMO Designated Centres (DC) of IOP ⁷

Onkologische **Rehabilitation** integriert in die Behandlungspfade der modernen Onkologie ⁸

Patterns of integrating PC into standard oncology in an early DC: **a 10-year experience** ⁹

1: Hui D, [...] Strasser F, et al. Oncologist 2015 ;20(1):77-83

2: Hui D, Bansal S, Strasser F, et al. Ann Oncol 2015;26(9):1953-9

3: Davis MP, Strasser F, Cherny N. Support Care Cancer 2015;23(9):2677-85

4: Hui D, [...], Strasser F, Bruera E. Oncologist 2016;21(7):895-901

5: Hui D, [...] Strasser F, et al. Lancet Oncol 2016;17(12):e552-e9

6: Hui D, [...] Strasser F, et al. Support Care Cancer 2018;26(1):175-180

7: Hui D, [...] Strasser F. ESMO Open 2018;3(5):e000372

8: Strasser F. Ther Umsch 2019;76(8):449-59

9: Blum D, [...] Strasser F. ESMO Open 2021;6(3):100147

Integration von Integrativmedizin (IM) und Onkologie: ein paar Fragen

- . Entspricht **IM** einem **Bedürfnis**?
- . Ist **IM reif** genug, um **aus** dem **geschützten** Rahmen zu treten?
Wunsch nach ganzheitlicher, naturnaher Medizin. Einzelne Zuweisungen
- . Besteht eine genügende **Einigkeit in der Vielfalt** der **IM**? ???
- . Gibt es anerkannte **klinische Studien** der **IM** mit Methodik der Onkologie (RCT)?
RCTs gibt es, aber kontrovers diskutiert bis ignoriert («es kann – darf nicht sein»)
- . Gibt es ein neues Gesamtkonzept (**I**ntegrierte **O**nkol & **IM**)? ???
- . Ist **IOIM** Teil der **Weiterbildung** Onkologie *und* IM, mit gegenseitiger **Sprache**? ???
- . Werden in der Onkologie **Anreiz-Strukturen** für **IOIM** gebildet (DC **IOIM**)? ???
- . Werden «**Double boarded**» Spezialist:innen **IOIM** aktiv gefördert und gefordert? ???
- . Wird die typische **Forschungsmethodik** **IM** integriert in die Onkologie? ???
- . Entwickelt sich ein neues Gesamtkonzept **IOIM (weiter)** ? ???

Integration der Integrativmedizin in die Onkologie: und jetzt?

Beide «Seiten» wollen das Gleiche mit unterschiedlicher Sprache & Verfahren

Forschung: Es braucht Schritte aufeinander zu, Rückbesinnung, Neugier, Passion

Onkologie

«*Es darf sein was nicht sein kann*»

Forschungsmethoden akzeptieren

Integrativmedizin

«*ich weiss dass es (IM) wirkt, kann falsch sein*»

Forschungsmethoden entwickeln

Weiterbildung: Es braucht gegenseitige Kompetenz (Illiteracy überwinden)

Onkologie

Basis-Können in IM, Befähigung

(z.B. Arzneimittel, Mind-Body)

Integrativmedizin

Hohe Kompetenz Onkologie (Facharzt Onkologie)

Klinische Arbeit in Onko-Klinik, Tumorboards, KIS

Struktur-Administration-Prozess: Es braucht gemeinsame Standards

Interne Standards mit Indikationen, Dokumentation

Anstellungen für Integrativmediziner in Onkologie und Onkologen in der Integrativmedizin

Zertifizierungen für Integrative Kliniken und Zentren

Sei Du selber
die Quelle der Veränderung
(in Deiner Umgebung, Deinem System, Deiner Heimat)
die Du Dir wünscht
(und versuche nicht zuerst den/die anderen zu ändern)

Besten Dank
Ich freue mich auf die Diskussion

flo.strasser@bluewin.ch

cancerfatigueclinic@hin.ch