

Konzeptpapier zur Gründung des Arbeitskreises Diversitäts- und Individualmedizin in der DGHO

10.11.2020

Gründungsmitglieder

Prof. Marie von Lilienfeld-Toal, Dr. Annamaria Brioli, Dr. Olga Morath, Dr. Maria Rüttrich, Universitätsklinikum Jena

Prof. Axel Glasmacher, Universitätsklinikum Bonn

PD Dr. Marianne Sinn, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Anne Letsch, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Prof. Gerald Wulf, Universitätsklinikum Göttingen

Dr. Dr. Elham Khatamzas, Prof. Sebastian Theurich, LMU München

Dr. Yascha Khodamoradi, Universitätsklinikum Frankfurt

Prof. Monika Engelhardt, Amelie Rösner, Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Stefan Knop, Universitätsklinikum Würzburg

Präambel

Das Jahr 2020 ist vor allem durch die SARS-CoV-2 Pandemie geprägt, die viel Neues mit sich bringt – beispielsweise die Erkenntnis, dass Faktoren wie Geschlecht, Ethnie oder Alter wesentlich den Verlauf einer Erkrankung bestimmen können. Angespornt durch diese Entwicklung liegt es nahe, ähnliche Einflüsse in der Onkologie zu vermuten. Dies zu untersuchen ist das primäre Ziel des neuen Arbeitskreises (AK).

Der neuzugründende AK Diversitäts- und Individualmedizin ist als wissenschaftlicher Arbeitskreis der DGHO geplant. Es werden keine berufspolitischen Ziele verfolgt. Der Zweck dieses AK ist der Erkenntnisgewinn zum Einfluss von individuellen Faktoren auf den Verlauf, die Therapierbarkeit und das Management von Krebserkrankungen. Für die DGHO hat diese Arbeit unmittelbare Relevanz im Sinne der Erweiterung der wissenschaftlichen Perspektiven und der Verbesserung der Versorgung von Patientinnen und Patienten. Mit „individuellen Faktoren“ sind zunächst biologische Faktoren wie Geschlecht, Ethnie, Alter, Gewicht oder Polymorphismen und soziale Faktoren wie Schulabschluss, Einkommen oder Familienstatus gemeint. Diese sollen näher untersucht werden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Biologie und das Outcome onkologischer Erkrankungen sowie die Verträglichkeit und Steuerung von onkologischen Therapien. Das ultimative Ziel ist, durch Kenntnisse der Einflüsse von Diversitätsaspekten eine individuelle Medizin in der Krebsheilkunde im umfassenden Sinne zu ermöglichen. Der Arbeitskreis arbeitet projektbezogen und soll vor allem eine Plattform für wissenschaftliche Kooperationen für die Erstellung von Meta-Analysen, Register, klinische Studien und Leitlinienempfehlungen sein. Neben wissenschaftlichen Publikationen sollen Symposien, Fortbildungsveranstaltungen und deutschsprachige Artikel die Wahrnehmung in der Öffentlichkeit erhöhen. Auch Drittmittelanträge sind geplant.

Zur Illustration der Thematik seien im Folgenden schlaglichtartig einige Aspekte beispielhaft vorgestellt.

Einfluss von Geschlecht, Ethnie und sozioökonomische Faktoren auf Infektionen am Beispiel von COVID-19

Männer sind hinsichtlich der Inzidenz und der Schwere von Infektionserkrankungen meistens benachteiligt – dies gilt insbesondere für opportunistische Infektionen wie Tuberkulose oder Aspergillose, die auch bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen eine wichtige Rolle spielen[1, 2]. Auch ethnische und sozioökonomische Faktoren sind für die Ausprägung von Infektionserkrankungen relevant[1]. Vollkommen offensichtlich sind diese Einflussfaktoren spätestens mit der aktuellen SARS-CoV-2 Pandemie geworden: während wir wie meistens davon ausgehen, dass Krebspatientinnen und -patienten als Kohorte eine erhöhte Letalität durch COVID-19 haben[3-5], zeigt die aktuelle Forschungsliteratur prominent den signifikanten Einfluss von Geschlecht, sozioökonomischen und ethnischen Faktoren auf das SARS-CoV-2 Infektionsrisiko und die COVID-19 Erkrankungsschwere in multiplen Bevölkerungsgruppen[6]. Insbesondere äußert sich dies in einem ungünstigeren Verlauf bei Erkrankten männlichen Geschlechts sowie Menschen aus nicht-kaukasischen Gruppen („People of Colour“) oder mit benachteiligtem sozioökonomischen Status[7-9]. Für Deutschland soll diesen Fragen vor allem im bereits bestehenden LEOSS-Register nachgegangen werden[10, 11].

Daten aus Deutschland belegen auch den Zusammenhang zwischen sozioökonomischer Deprivation und der Entwicklung von Krebserkrankungen[12, 13]. Weitere Untersuchungen,

um diese Determinanten exemplarisch bei Infektionen wie SARS-CoV-2 zu verstehen, sind erforderlich.

Biologie lymphatischer Neoplasien

Geschlecht und Ethnie spielen eine signifikante Rolle in der Entwicklung lymphatischer Neoplasien. Beispielsweise ist bereits lange bekannt, dass das Multiple Myelom bei Menschen afrikanischer Abstammung häufiger ist und bei Menschen hispanischer Abstammung mit einem schlechteren Überleben vergesellschaftet ist [14, 15]. Weitere Einflussfaktoren auf das Überleben von Myelompatientinnen und -patienten, wie zum Beispiel Geschlecht, wurden von einigen Gruppen beschrieben[16] während andere dies nicht bestätigen konnten[17, 18]. Allerdings gibt es recht deutliche Hinweise, dass die Myelomtherapie, insbesondere Melphalan, von Frauen schlechter vertragen wird mit bisher unklarer Folge für das Outcome[19]. Auch andere lymphatische Neoplasien unterliegen dem Einfluss von Geschlecht und Ethnie, beispielsweise sind Häufigkeit und Phänotyp einer monoklonalen B Zelle Lymphozytose in Uganda verglichen mit Großbritannien signifikant unterschiedlich[20]. Behandlungspflichtige Lymphome wie das DLBCL, das PTCL, das folliculäre Lymphom oder die CLL zeigen in Studien nach Geschlecht unterschiedliche Inzidenzen und Therapieerfolge, was vor allem an der unterschiedlichen Effektivität der Antikörpertherapie liegt[18, 21-25]. Zusammenfassend ist daher festzustellen, dass diese teilweise widersprüchlichen ersten Ergebnisse vor allem dazu führen sollten, die Forschung bezüglich der Rolle individueller Einflussfaktoren auf lymphatische Neoplasien zu intensivieren mit dem Ziel, Outcome und Therapieverträglichkeit zu verbessern[26-30].

Immuntherapien

Auch die Wirksamkeit von Immuntherapien, beispielsweise von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) unterliegt dem Einfluss individueller Faktoren wie beispielsweise Geschlecht (biologisch definiert) und Gender (sozial definiert)[31]. Verschiedene Metaanalysen zeigten, dass Männer, unabhängig von Entität und therapeutischem Setting, ein besseres Therapieansprechen und Überleben unter ICI-Monotherapien aufweisen[32-37]. Dahingegen profitieren Frauen mehr als Männer von der Kombination aus ICI und Chemotherapie[33, 38]. Zusätzlich sind immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) geschlechtsabhängig unterschiedlich ausgeprägt und beeinflussen potentiell das klinische Management. Ursächlich dafür sind komplexe geschlechtsspezifische Unterschiede des angeborenen und erworbenen Immunsystems, die u.a. die Antigenität und immunsuppressiven Eigenschaften der Tumorzellen, das Tumor Microenvironment, die Ausprägung der Immunantwort, Einflüsse von Geschlechtshormonen auf die Expression und Funktion von PD-L1, Zytokinprofile und weitere Mechanismen betreffen[2, 39-44]. Bisher liegen keine klaren Daten zu genderassoziierten Unterschieden vor. Basierend auf diesen Daten sind klinische und translationale Studien notwendig, die Geschlechts- und Genderunterschiede immuntherapeutischer Ansätze hinsichtlich immunologischer Antworten, Toxizitäten und Outcome evaluieren, geschlechtsabhängige Biomarker identifizieren und perspektivisch geschlechts- bzw. genderspezifisch konzipierte Therapiestrategien ermöglichen. Bezüglich des Einflusses bestimmter ethnischer Zugehörigkeiten auf die Wirksamkeit von Immuntherapien gibt es bisher noch sehr wenige Daten. Während bekanntermaßen die Inzidenz der Myelomerkrankung bei Afroamerikanern signifikant höher liegt als bei Angehörigen der kaukasischen Bevölkerung, finden sich unter den wenigen Daten zur Wirksamkeit der neuen monoklonalen Antikörper bislang keine eindeutigen Belege für eine verringerte Wirksamkeit in dieser Gruppe. Allerdings ist bei der retrospektiven Untersuchung des Datensets zu

beachten, dass eine klinisch bereits wichtige Differenz von 10% in der Gesamtansprechrate eine mehr als dreimal so große Kohortengröße erfordert hätte[45, 46]. Unstrittig dagegen ist, dass in den USA der Zugang zu den hochwirksamen, modernen therapeutischen Modalitäten klar von der Ethnie abhängt[47] und etliche Minderheiten deutlich seltener in der Erstlinientherapie mit den zum Standard gerechneten Substanzen behandelt werden.

Metaflammation, Bodycomposition und Geschlecht im Kontext von Immuntherapien

Die Körperzusammensetzung und pathologische Veränderungen im Sinne von Übergewicht, Adipositas und Sarkopenie stellen wichtige Risikofaktoren für die Entstehung und Progression von bestimmten Krebserkrankungen aber auch prognostische Faktoren für den Behandlungsverlauf unter einer klassischen zytostatischen Therapie dar[23, 48-57]. In der klinischen Praxis konnte jedoch hier bislang kaum eine individualisierte therapeutische Konsequenz gezogen werden. Im Kontext der neuen immunonkologischen Therapieprinzipien sowie zielgerichteter Ansätze erscheint ein genaues Verstehen individueller anthropometrischer und geschlechtsspezifischer Patientenparameter wichtiger denn je, da individuelle Faktoren wie die adipositasassoziierte chronische Inflammation (sogenannte Metaflammation), alterierte metabolische und hormonelle Signale und geschlechtsspezifische Unterschiede der Pharmakokinetik und der Immunbiologie hier offenbar stärker zum Tragen kommen als bei konventioneller Chemotherapie[21, 58-61]. Auch Daten aus post-hoc Analysen bei der ICI-Therapie des malignen Melanoms[57, 62] unterstützen diese Hypothese ebenso wie erste Analysen zur Immunchemotherapie der CLL, zu der wir auch beigetragen haben[22, 24, 61]. Ein besseres Verständnis der geschlechtsspezifischen und individuellen immunmetabolischen Mechanismen, welche die Wirkung aber auch Toxizitäten von Immuntherapien beeinflussen, ist daher eines der vorrangigen Ziele der Projektgruppe. Perspektivisch sollen diese Erkenntnisse in zukünftige klinische Studienkonzepte integriert werden.

Geschlechtsspezifische Toxizität von Fluoropyrimidinen.

Frauen erleiden unter einer fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie mehr Toxizitäten[63] als Männer, da die Pharmakokinetik zwischen Frauen und Männern deutlich unterschiedlich ist[64, 65]. Obwohl diese Faktoren seit langem bekannt sind[66, 67] und Fluoropyrimidine zu den mit am häufigsten eingesetzten Zytostatika gehören, haben sich diesbezüglich bis heute keine konkreten klinischen Handlungsanweisungen für eine geschlechtsspezifische Dosierung ergeben. Bei 40-50% der Patienten mit unerwarteter 5-FU-Toxizität ist eine herabgesetzte Aktivität des Abbau-Enzyms Dehydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) festzustellen[68], etwa 3-5% der Kaukasier sind von einem partiellen DPD-Mangel betroffen, 0,2% von einem vollständigen Mangel[69, 70]. Im Vergleich dazu ist unter der Afroamerikanischen Bevölkerung die Prävalenz eines DPD-Mangels dreifach erhöht[71]. Die DPD-Aktivität und vermutlich in Folge dessen auch die 5-FU-Clearance ist bei Frauen etwa 15% niedriger als bei Männern[72]. Diese Beobachtungen erhalten im Rahmen der seit Sommer 2020 quasi verpflichtenden DPD-Testungen vor einer systemischen fluoropyrimidinhaltigen Therapie eine zunehmende Relevanz.

Referenzwerte

Der Einfluss von individuellen Faktoren auf Laborparameter ist seit langem bekannt[73-75]. Unter anderem sind niedrigere Leukozyten- sowie Neutrophilenwerte bei verschiedenen Ethnien beschrieben[76, 77]. Darüber hinaus gibt es Daten über eine erhöhte Prävalenz der chronischen idiopathischen Neutropenie, einer benignen Form einer Zytopenie ohne klinische

oder prognostische Relevanz, bei Frauen[78]. Fehlende Kenntnis solcher Normvarianten kann zu Fehlinterpretation physiologischer Ergebnisse als „pathologisch“ mit nachfolgender Überdiagnostik, Übertherapie und potentiell ökonomischer Belastung führen. Insbesondere da in der Onkologie für viele Therapien nach wie vor eine Mindestzahl von Neutrophilen vor Behandlungsbeginn gefordert wird, ergibt sich bei Unkenntnis der Normvarianten zusätzlich das Risiko einer Untertherapie der malignen Erkrankung in bestimmten Gruppen.

Diversitätsmedizin in der Arzneimittelprüfung und Zulassung

In mancher Hinsicht ist die Berücksichtigung von wesentlichen, nicht erkrankungsbezogenen, grundlegenden Faktoren in Studien zur Arzneimittelzulassung weiter fortgeschritten als in akademischen Studien. Unter dem – vielleicht wenig treffenden – Oberbegriff „spezielle Populationen“ werden bestimmte Patientengruppen getrennt analysiert:

- Alter: Kinder und ältere Menschen
- Geschlecht: Schwerpunkt auf Schwangerschaft und Stillzeit
- Ethnische Subgruppen
- Menschen mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Ohne eine ausführliche Stellungnahme und ggf. Datenanalyse kann heute kein Medikament mehr zugelassen werden. Allerdings bestehen noch große Lücken, so z.B. bei der Evaluation älterer Patientinnen und Patienten, die seltener in klinische Studien eingeschlossen werden. Auch gibt es noch keinen Konsens über die notwendigen Daten für ethnische Subgruppen. Die fehlende Repräsentation in klinischen Studien von Minderheiten ist wiederholt beschrieben worden [79-84]. Der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) hat zu einigen Themen Richtlinien formuliert, die in der Arzneimittelprüfung Anwendung finden [85-87], insbesondere für geriatrische Patientinnen und Patienten sowie ethnische Minderheiten. Ein wichtiges Beispiel für diese Aspekte ist die Evaluation bestimmter Altersgruppen. Gerade fragile oder sehr alte Menschen werden nur selten in klinische Studien aufgenommen. Oft gelten noch Ausschluss-Kriterien nach dem kalendarischen Alter und es werden nicht funktionelle Kriterien, wie z.B. durch ein zielgerichtetes Assessment, verwendet. Für die akute myeloische Leukämie, als eine unter einer Anzahl von Erkrankungen, konnte dies erfolgreich validiert werden [88-92]. Das Bewusstsein, dass die Prüfung von Arzneimitteln allein an eng definierten Populationen (kaukasisch, mittleres Alter etc.) nicht ausreicht, wächst [93] und sollte weiter intensiviert werden. Wichtige Aufgaben der wissenschaftlichen Arbeit liegen in der Analyse bestehender Daten zur Aufdeckung bisher nicht erkannter Einflüsse von diversen Subgruppen, die Entwicklung adäquater Methoden dazu und die Arbeit an einheitlichen Anforderungen für entsprechende Studien.

Ausblick

Die genannten Gründungsmitglieder sind der Auffassung, dass die Unterstützung dieses Arbeitskreises durch die DGHO erwarten lässt, dass viele und im Verlauf weiter aufkommende Fragen zu dieser hochrelevanten Thematik beantwortet werden und neue institutsübergreifende Kollaborationen entstehen. Der Arbeitsbeginn ist unmittelbar nach der Gründung, erste Sichtbarkeit wird bereits für 2021 erwartet.

Literatur:

1. Álvarez, J.L., et al., *Educational inequalities in tuberculosis mortality in sixteen European populations*. Int J Tuberc Lung Dis, 2011. **15**(11): p. 1461-7, i.
2. Klein, S.L. and K.L. Flanagan, *Sex differences in immune responses*. Nat Rev Immunol, 2016. **16**(10): p. 626-38.
3. Lee, L.Y.W., et al., *COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study*. Lancet Oncol, 2020. **21**(10): p. 1309-1316.
4. Kuderer, N.M., et al., *Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study*. Lancet, 2020. **395**(10241): p. 1907-1918.
5. Dai, M., et al., *Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak*. Cancer Discov, 2020. **10**(6): p. 783-791.
6. Pareek, M., et al., *Ethnicity and COVID-19: an urgent public health research priority*. Lancet, 2020. **395**(10234): p. 1421-1422.
7. Price-Haywood, E.G., et al., *Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19*. N Engl J Med, 2020. **382**(26): p. 2534-2543.
8. Rentsch, C.T., et al., *Patterns of COVID-19 testing and mortality by race and ethnicity among United States veterans: A nationwide cohort study*. PLoS Med, 2020. **17**(9): p. e1003379.
9. Vahidy, F.S., et al., *Racial and ethnic disparities in SARS-CoV-2 pandemic: analysis of a COVID-19 observational registry for a diverse US metropolitan population*. BMJ Open, 2020. **10**(8): p. e039849.
10. Jakob, C.E.M., et al., *First results of the "Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS)"*. Infection, 2020: p. 1-11.
11. Rüttrich, M.M., et al., *COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome-an analysis of the LEOSS registry*. Ann Hematol, 2020.
12. Hoebel, J., et al., *Socioeconomic Inequalities in Total and Site-Specific Cancer Incidence in Germany: A Population-Based Registry Study*. Front Oncol, 2018. **8**: p. 402.
13. Hashim, D., F. Erdmann, and H. Zeeb, *Editorial: Social Inequities in Cancer*. Front Oncol, 2019. **9**: p. 233.
14. Kazandjian, D., et al., *Molecular underpinnings of clinical disparity patterns in African American vs. Caucasian American multiple myeloma patients*. Blood Cancer J, 2019. **9**(2): p. 15.
15. Ailawadhi, S., et al., *Survival Trends in Young Patients With Multiple Myeloma: A Focus on Racial-Ethnic Minorities*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019. **19**(10): p. 619-623.
16. Boyd, K.D., et al., *Gender disparities in the tumor genetics and clinical outcome of multiple myeloma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. **20**(8): p. 1703-7.
17. Costa, L.J., et al., *Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States*. Blood Adv, 2017. **1**(4): p. 282-287.
18. Ruthrich, M.M., et al., *Gender Differences in Hematological Malignancy: The Experience of Jena University Hospital*. 34.DKK Congress Oncol Res Treat 43(suppl 1) VII-265 (2020) Abstract 647, Page140, 2020.
19. Gebri, E., et al., *Female sex as an independent prognostic factor in the development of oral mucositis during autologous peripheral stem cell transplantation*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 15898.

20. Rawstron, A.C., et al., *Monoclonal B-cell lymphocytosis in a hospital-based UK population and a rural Ugandan population: a cross-sectional study*. *Lancet Haematol*, 2017. **4**(7): p. e334-e340.
21. Müller, C., et al., *The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL*. *Blood*, 2012. **119**(14): p. 3276-84.
22. Al-Sawaf, O., et al., *Impact of gender on outcome after chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis by the German CLL study group*. *Leukemia*, 2017. **31**(10): p. 2251-2253.
23. Hohloch, K., et al., *Obesity negatively impacts outcome in elderly female patients with aggressive B-cell lymphomas treated with R-CHOP: results from prospective trials of the German high grade non-Hodgkin's lymphoma trial group*. *Br J Haematol*, 2018. **180**(2): p. 236-245.
24. Fürstenau, M., et al., *Influence of obesity and gender on treatment outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) undergoing rituximab-based chemoimmunotherapy*. *Leukemia*, 2020. **34**(4): p. 1177-1181.
25. Wulf, G.G., et al., *Alemtuzumab plus CHOP versus CHOP in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma: the DSHNHL2006-1B/ACT-2 trial*. *Leukemia*, 2020.
26. Mohyuddin, G.R., et al., *Enrolment of racial minorities across 15 years of multiple myeloma randomised trials; calling on researchers to become agents of change*. *Lancet Haematol*, 2020. **7**(10): p. e704-e706.
27. Mendis, S., et al., *Sex Representation in Clinical Trials Associated with FDA Cancer Drug Approvals Differs Between Solid and Hematologic Malignancies*. *Oncologist*, 2020.
28. Blansky, D., et al., *Influence of Rurality, Race, and Ethnicity on Non-Hodgkin Lymphoma Incidence*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020. **20**(10): p. 668-676.e5.
29. Cerhan, J.R., *Epidemiology of Follicular Lymphoma*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2020. **34**(4): p. 631-646.
30. Shoag, J.M., et al., *Acute lymphoblastic leukemia mortality in Hispanic Americans*. *Leuk Lymphoma*, 2020: p. 1-8.
31. Irelli, A., et al., *Sex and Gender Influences on Cancer Immunotherapy Response*. *Biomedicines*, 2020. **8**(7).
32. Botticelli, A., et al., *The sexist behaviour of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy?* *Oncotarget*, 2017. **8**(59): p. 99336-99346.
33. Conforti, F., et al., *Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(6): p. 737-746.
34. Grassadonia, A., et al., *Effect of Gender on the Outcome of Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase III Randomized Clinical Trials*. *J Clin Med*, 2018. **7**(12).
35. Pinto, J.A., et al., *Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy?* *ESMO Open*, 2018. **3**(3): p. e000344.
36. Wallis, C.J.D., et al., *Association of Patient Sex With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Advanced Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Oncol*, 2019. **5**(4): p. 529-536.
37. Wu, Y., et al., *Correlation between sex and efficacy of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and CTLA-4 inhibitors)*. *Int J Cancer*, 2018. **143**(1): p. 45-51.
38. Wang, S., et al., *Can tumor mutational burden determine the most effective treatment for lung cancer patients?* *Lung Cancer Manag*, 2020. **8**(4): p. Lmt21.

39. Klein, S.L., A. Jedlicka, and A. Pekosz, *The Xs and Y of immune responses to viral vaccines*. *Lancet Infect Dis*, 2010. **10**(5): p. 338-49.
40. vom Steeg, L.G. and S.L. Klein, *SeXX Matters in Infectious Disease Pathogenesis*. *PLoS Pathog*, 2016. **12**(2): p. e1005374.
41. Moroni, L., I. Bianchi, and A. Lleo, *Geoepidemiology, gender and autoimmune disease*. *Autoimmun Rev*, 2012. **11**(6-7): p. A386-92.
42. Wang, S., L.A. Cowley, and X.S. Liu, *Sex Differences in Cancer Immunotherapy Efficacy, Biomarkers, and Therapeutic Strategy*. *Molecules*, 2019. **24**(18).
43. Ye, Y., et al., *Sex-associated molecular differences for cancer immunotherapy*. *Nat Commun*, 2020. **11**(1): p. 1779.
44. Capone, I., et al., *Sexual Dimorphism of Immune Responses: A New Perspective in Cancer Immunotherapy*. *Front Immunol*, 2018. **9**: p. 552.
45. Chehab, S., et al., *Response to therapeutic monoclonal antibodies for multiple myeloma in African Americans versus whites*. *Cancer*, 2018. **124**(22): p. 4358-4365.
46. Fiala, M.A., *African American patients may or may not have poorer response rates after monoclonal antibody treatment: Overreliance on P values in underpowered studies*. *Cancer*, 2019. **125**(13): p. 2321-2322.
47. Ailawadhi, S., et al., *Racial disparities in treatment patterns and outcomes among patients with multiple myeloma: a SEER-Medicare analysis*. *Blood Adv*, 2019. **3**(20): p. 2986-2994.
48. Carson, K.R., et al., *Increased body mass index is associated with improved survival in United States veterans with diffuse large B-cell lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(26): p. 3217-22.
49. Mensink, G.B., et al., *[Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 786-94.
50. Bhaskaran, K., et al., *Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults*. *Lancet*, 2014. **384**(9945): p. 755-65.
51. Leo, Q.J., et al., *Obesity and non-Hodgkin lymphoma survival in an ethnically diverse population: the Multiethnic Cohort study*. *Cancer Causes Control*, 2014. **25**(11): p. 1449-59.
52. Weiss, L., et al., *Increased body mass index is associated with improved overall survival in diffuse large B-cell lymphoma*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(1): p. 171-6.
53. Anderson, A.S., et al., *European Code against Cancer 4th Edition: Obesity, body fatness and cancer*. *Cancer Epidemiol*, 2015. **39 Suppl 1**: p. S34-45.
54. Kroenke, C.H., et al., *Analysis of Body Mass Index and Mortality in Patients With Colorectal Cancer Using Causal Diagrams*. *JAMA Oncol*, 2016. **2**(9): p. 1137-45.
55. Zhou, Z., et al., *High Body Mass Index in Elderly Patients With DLBCL Treated With Rituximab-Containing Therapy Compensates for Negative Impact of Male Sex*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016. **14**(10): p. 1274-1281.
56. Chang, S.H., et al., *Obesity and the Transformation of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma: A Population-Based Cohort Study*. *J Natl Cancer Inst*, 2017. **109**(5).
57. McQuade, J.L., et al., *Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(3): p. 310-322.

58. Picon-Ruiz, M., et al., *Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(5): p. 378-397.
59. Aguilar, E.G. and W.J. Murphy, *Obesity induced T cell dysfunction and implications for cancer immunotherapy*. Curr Opin Immunol, 2018. **51**: p. 181-186.
60. Canter, R.J., et al., *Obesity as an immune-modifying factor in cancer immunotherapy*. J Leukoc Biol, 2018. **104**(3): p. 487-497.
61. Egle, A., et al., *Rituximab maintenance overcomes the negative prognostic factor of obesity in CLL: Subgroup analysis of the international randomized AGMT CLL-8a maintenance trial*. Cancer Med, 2019. **8**(4): p. 1401-1405.
62. Chu, M.P., et al., *Body composition is prognostic and predictive of ipilimumab activity in metastatic melanoma*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2020. **11**(3): p. 748-755.
63. Wagner, A.D., et al., *Sex and adverse events of adjuvant chemotherapy in colon cancer: an analysis of 34,640 patients in the ACCENT database*. J Natl Cancer Inst, 2020.
64. Mueller, F., et al., *Gender-specific elimination of continuous-infusional 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal malignancies: results from a prospective population pharmacokinetic study*. Cancer Chemother Pharmacol, 2013. **71**(2): p. 361-70.
65. Gusella, M., et al., *Pharmacokinetic and demographic markers of 5-fluorouracil toxicity in 181 patients on adjuvant therapy for colorectal cancer*. Ann Oncol, 2006. **17**(11): p. 1656-60.
66. Zalcborg, J., et al., *Haematological and non-haematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number*. Tomudex International Study Group. Eur J Cancer, 1998. **34**(12): p. 1871-5.
67. Sloan, J.A., et al., *Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(6): p. 1491-8.
68. Lee, A., et al., *Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: impact of pharmacogenetics on 5-fluorouracil therapy*. Clin Adv Hematol Oncol, 2004. **2**(8): p. 527-32.
69. Dean, L., *Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype*, in *Medical Genetics Summaries*, V.M. Pratt, et al., Editors. 2012, National Center for Biotechnology Information (US): Bethesda (MD).
70. Dean, L. and M. Kane, *Capecitabine Therapy and DPYD Genotype*, in *Medical Genetics Summaries*, V.M. Pratt, et al., Editors. 2012, National Center for Biotechnology Information (US): Bethesda (MD).
71. Mattison, L.K., et al., *Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(18): p. 5491-5.
72. Etienne, M.C., et al., *Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients*. J Clin Oncol, 1994. **12**(11): p. 2248-53.
73. Wetzels, J.F., et al., *Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study*. Kidney Int, 2007. **72**(5): p. 632-7.
74. Murphy, W.G., *The sex difference in haemoglobin levels in adults - mechanisms, causes, and consequences*. Blood Rev, 2014. **28**(2): p. 41-7.
75. Boland, B.S., et al., *Association of serum bilirubin with aging and mortality*. J Clin Exp Hepatol, 2014. **4**(1): p. 1-7.
76. Hsieh, M.M., et al., *Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences*. Ann Intern Med, 2007. **146**(7): p. 486-92.

77. Bain, B., M. Seed, and I. Godsland, *Normal values for peripheral blood white cell counts in women of four different ethnic origins*. J Clin Pathol, 1984. **37**(2): p. 188-93.
78. Sicre de Fontbrune, F., et al., *Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients*. Blood, 2015. **126**(14): p. 1643-50.
79. The ASCO Post Staff Study Finds Further Efforts Needed for Inclusion of Underrepresented Populations in Radiotherapy Clinical Trials. ASCO Post 2020 October 29. <https://ascopost.com/news/october-2020/study-finds-further-efforts-needed-for-inclusion-of-underrepresented-populations-in-radiotherapy-clinical-trials>
80. Accrual Rahel G. Ghebre, Lovell A. Jones, Jennifer Wenzel, Michelle Y. Martin, Raegan Durant, Jean G. Ford. *State-of-the-Science of Patient Navigation as a Strategy for Enhancing Minority Clinical Trial*. Cancer. 2014; **120**: 1122–1130.
81. Wendler D, Kington R, Madans J, Van Wye G, Christ-Schmidt H, Pratt LA, Brawley OW, Gross CP, Emanuel E. *Are Racial and Ethnic Minorities Less Willing to Participate in Health Research?* PLoS Med. 2006; **3**: e19.
82. Burchard EG, Oh SS, Foreman MG, Celedón JC. *Moving toward True Inclusion of Racial/Ethnic Minorities in Federally Funded Studies. A Key Step for Achieving Respiratory Health Equality in the United States*. Am J Respir Crit Care Med. 2015; **191**: 514–521.
83. Hamel LM, Penner LA, Albrecht TL, Heath E, Gwede CK, Eggle S. *Barriers to Clinical Trial Enrollment in Racial and Ethnic Minority Patients With Cancer*. Cancer Control. 2016; **23**: 327–337.
84. Chen, Jr. MS, Lara PN, Dang JHT, Paterniti DA, Kelly K. *Twenty Years Post-NIH Revitalization Act: Renewing the Case for Enhancing Minority Participation in Cancer Clinical Trials*. Cancer. 2014; **120**(0 7): 1091–1096.
85. ICH Topic E5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data Note for guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data (CPMP/ICH/289/95):
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf
86. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf
87. ICH Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf
88. Bhatt VR. *Personalizing therapy for older adults with acute myeloid leukemia: Role of geriatric assessment and genetic profiling*. Cancer Treat Rev. 2019 May; **75**:52-61.
89. Loh KP, Tooze JA, Nicklas BJ, Kritchevsky SB, Williamson JD, Ellis LR, Powell BL, Pardee TS, Goyal NG, Klepin HD. *Inflammatory biomarkers, geriatric assessment, and treatment outcomes in acute myeloid leukemia*. J Geriatr Oncol. 2020 Apr; **11**(3):410-416.
90. Jayani R, Rosko A, Olin R, Artz A. *Use of geriatric assessment in hematopoietic cell transplant*. J Geriatr Oncol. 2020 Mar; **11**(2):225-236.

91. Abel GA, Klepin HD. *Frailty and the management of hematologic malignancies*. *Blood*. 2018 Feb 1;**131**(5):515-524.
92. Klepin HD, Ritchie E, Major-Elechi B, Le-Rademacher J, Seisler D, Storrick L, Sanford BL, Marcucci G, Zhao W, Geyer SA, Ballman KV, Powell BL, Baer MR, Stock W, Cohen HJ, Stone RM, Larson RA, Uy GL. *Geriatric assessment among older adults receiving intensive therapy for acute myeloid leukemia: Report of CALGB 361006 (Alliance)*. *J Geriatr Oncol*. 2020 Jan;**11**(1):107-113.
93. Loh KP, Klepin HD. *Geriatric assessment in acute myeloid leukemia: current and future landscape*. *Blood Adv*. 2018 Sep 25;**2**(18):2418.