



Rapid Review

Natürliche-Killer-(T)-Zellen als Prognosefaktor bei malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems

erstellt von Dr. Isabel Moser, Dr. Gernot Wagner, Dr. Johanna Feyertag,
Chris Cooper, BA, MA, PhD

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Moser I., Wagner G., Feyertag J., Cooper C, Natürliche-Killer-(T)-Zellen als Prognosefaktor bei malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems: Rapid Review. EbM Ärztinformationen; September 2025.

DOI: <https://doi.org/10.48341/19ej-bp55>

Verfügbar unter:

https://www.ebminfo.at/NKT_Zellen_Prognosefaktor_maligne_Erkrankungen_lymphatisches_System

Anfrage / PIKO-Frage

Welche Bedeutung haben Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), Natürliche Killer-T-Zellen (NKT-Zellen) oder invariante NKT-Zellen (iNKT-Zellen) als prognostischer Marker bei Patient:innen mit malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems?

Ergebnisse

Studien

Wir identifizierten sieben Beobachtungsstudien, die NK- oder NKT-Zellen aus dem peripheren Blut als unabhängigen Prognosefaktor untersuchten (1-7). Keine Studie nahm iNKT-Zellen als prognostischen Faktor in den Fokus. In den Studien wurden insgesamt 1 739 Personen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), 1 064 Personen mit follikulärem Lymphom (FL), 77 Personen mit primärem ZNS-Lymphom und 573 Personen mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) mit einem durchschnittlichen Alter von 60 bis 69 Jahren über einen Zeitraum von bis zu 150 Monaten beobachtet. Je eine Studie bewerteten wir mit niedrigem und moderatem, die anderen Studien mit hohem Bias-Risiko.

Resultate

NK-Zellen aus dem peripheren Blut

- **Gesamtüberleben:** Fünf Studien zeigten einen Überlebensvorteil für Personen mit Lymphomen und höherer NK-Zellzahl bzw. höherem NK-Zellanteil im Vergleich zu Personen mit niedrigerer NK-Zellzahl bzw. niedrigerem NK-Zellanteil bei Diagnose (von Hazard Ratio [HR] 0,44; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,27–0,73 (1) bis HR 0,80; 95% KI 0,18–3,60 (6)) (1, 3, 6, 7).
- **Progressionsfreies Überleben:** Drei multivariate Analysen aus zwei Studien zeigten einen Vorteil für Personen mit DLBCL, FL bzw. CLL und einer NK-Zellzahl über 100 Zellen pro Mikroliter im Blut im Vergleich zu jenen mit einer niedrigeren NK-Zellzahl bei Diagnose (von HR 0,53; 95% KI 0,34–0,83 (1) bis HR 0,73; 95% KI 0,55–0,99 (3)). Zwei andere Studien fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Personen mit DLBCL oder primärem ZNS-Lymphom mit hohem oder niedrigem NK-Zellanteil bzw. NK-Zellzahlen (HR 1,11; 95% KI 0,26 bis 4,73 (6); HR oder medianes Überleben: nicht berichtet; p=0,21 (4)).
- **Ereignisfreies Überleben:** Eine Studie fand ein statistisch signifikant längeres ereignisfreies Überleben bei DLBCL-Patient:innen mit mehr als 80 NK-Zellen pro Mikroliter als bei Personen mit weniger als 80 NK-Zellen pro Mikroliter (HR 0,57; 95% KI 0,35 bis 0,94) (5).

- **Therapieansprechen:** Zwei der Studien ergaben, dass bei Personen mit DLBCL eine höhere NK-Zellzahl vor Therapiebeginn prädiktiv für ein besseres Therapieansprechen war (1, 5). Eine Studie mit 91 DLBCL-Patient:innen fand keinen statistisch signifikanten Unterschied (6).

NKT-Zellen aus dem peripheren Blut

- **Gesamtüberleben:** In einer Studie mit 300 Teilnehmer:innen mit CLL hatten jene mit einem NKT-Zellanteil von über 5,3 Prozent ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben als Personen mit einem niedrigeren NKT-Zellanteil (54 Monate vs. 27 Monate; HR nicht berichtet; $p=0,002$) (2).
- **Behandlungsfreies Überleben:** Eine Studie zeigte, dass Personen mit CLL ein längeres behandlungsfreies Überleben hatten, wenn sie einen NKT-Zellanteil von über 5,3 Prozent hatten, im Vergleich zu Personen mit einem geringeren NKT-Zellanteil (43 Monate vs. 14 Monate; HR nicht berichtet; $p=0,001$) (2).
- **Therapieansprechen:** In einer Studie, in der 169 CLL-Patient:innen eine Chemotherapie erhielten, zeigte sich, dass Personen, die eine teilweise oder komplette Remission erreichten, einen niedrigeren NKT-Zellanteil im peripheren Blut aufwiesen als Personen mit einem schlechteren Therapieansprechen (4,81% vs. 5,33%; $p=0,023$) (2).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 bis Tabelle 4 nach Krankheitsentitäten getrennt im Detail dargestellt.

Vertrauen in das Ergebnis



1 von 3 = niedrig

Bei Personen mit FL könnte eine NK-Zellzahl ≥ 100 Zellen/ μ l im peripheren Blut auf ein längeres Gesamt- und progressionsfreies Überleben hinweisen.

Ebenso könnte eine NK-Zellzahl ≥ 400 Zellen/ μ l im peripheren Blut auf ein längeres Gesamtüberleben bei Personen mit CLL hinweisen.



0 von 3 = unzureichend

Das Vertrauen in die Evidenz hinsichtlich des prognostischen Werts von NK-Zellen im peripheren Blut bei Personen mit DLBCL und primärem ZNS-Lymphom ist unzureichend. Für diese Krankheitsentitäten kann auf Basis der derzeitigen Evidenz keine Aussage getroffen werden.

Das Vertrauen in die Evidenz hinsichtlich des prognostischen Werts von NKT-Zellen im peripheren Blut bei Personen mit CLL ist unzureichend.

Tabelle 1: Übersicht über die Ergebnisse bei Patient:innen mit follikulärem Lymphom

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekt	Vertrauen in das Ergebnis
		NK ≥100 Zellen/μl	NK <100 Zellen/μl	HR (95% KI)	
NK-Zellen aus dem peripheren Blut					
Gesamtüberleben					
1 Beobachtungsstudie (3) Medianer Follow-up: 34,5 Monate N=1 064	niedrig	Überlebensrate nach 3 Jahren: 94,3% n=956	Überlebensrate nach 3 Jahren: 87,6% n=108	0,46 (0,26 bis 0,79)	Eine NK-Zellzahl ≥100 Zellen/μl im peripheren Blut könnte mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert sein. 
Progressionsfreies Überleben					
1 Beobachtungsstudie (3) Medianer Follow-up: 34,5 Monate N=1 064	niedrig	Progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren: 80,1% n=956	Progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren: 71,6% n=108	0,68 (0,47 bis 0,98)	Eine NK-Zellzahl ≥100 Zellen/μl im peripheren Blut könnte mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert sein. 

Abkürzungen: μl: Mikroliter; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Teilnehmer:innen der Studie; n: Teilnehmer:innenzahl in den Untergruppen; NB: nicht berichtet; NK-Zellen: natürliche Killerzellen

^a Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund der reduzierten Aussagekraft der eingesetzten Studientypen (nicht randomisierte Studien) um zwei Stufen herab.

Tabelle 2: Übersicht über die Ergebnisse bei Patient:innen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekt	Vertrauen in das Ergebnis	
		NK _{hoch} [*]	NK _{niedrig} [*]	HR (95% KI)		
NK-Zellen aus dem peripheren Blut						
Gesamtüberleben						
3 Beobachtungsstudien (1, 3, 6) Medianes Follow-up: bis zu 84 Monate N=1 647	niedrig (3) hoch (1, 6)	Median: nicht erreicht (1) n=160	Median: 62,9 Monate (1) n=60	von 0,44 (0,27 bis 0,73) bis 0,80 (0,18 bis 3,60)	Die Evidenz zur prognostischen Relevanz von NK-Zellen aus dem peripheren Blut als Prognosefaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist unzureichend.	a, b, c, d
Progressionsfreies Überleben						
3 Beobachtungsstudien (1, 3, 6) Medianes Follow-up: bis zu 84 Monate N=1 647	niedrig (3) hoch (1, 6)	Progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren: 70,0% (3) n=1 032 Median: 86,4 Monate (1) n=160	Progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren: 62,8% (3) n=255 Median: 31,7 Monate (1) n=60	von 0,53 (0,34 bis 0,83) bis 1,11 (0,26 bis 4,73)	Die Evidenz zur prognostischen Relevanz von NK-Zellen aus dem peripheren Blut als Prognosefaktor hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ist unzureichend.	a, b, d
Ereignisfreies Überleben						
1 Beobachtungsstudie (5) Medianes Follow-up: 39 Monate N=140	hoch	Median: NB n=NB	Median: NB n=NB	0,57 (0,35 bis 0,94)	Die Evidenz zur prognostischen Relevanz von NK-Zellen aus dem peripheren Blut als Prognosefaktor hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens ist unzureichend.	a, b

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Teilnehmer:innen der Studie; n: Teilnehmer:innenzahl in den Untergruppen; NB: nicht berichtet; NK-Zellen: natürliche Killerzellen

* Die Studien verwendeten unterschiedliche Cut-off-Werte für die Klassifikation von „hoch“ und „niedrig“, basierend auf der absoluten Zellzahl oder dem Anteil der NK- oder NKT-Zellen an allen Lymphozyten. Details dazu zeigt Tabelle 6.

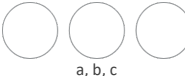
^a Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund der reduzierten Aussagekraft der eingesetzten Studientypen (nicht randomisierte Studien) um zwei Stufen herab.

^b Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund eines hohen Verzerrungsrisikos um eine Stufe herab.

^c Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund des ungenauen Ergebnisses um eine Stufe herab.

^d Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund von Inkonsistenz der Studien um eine Stufe herab.

Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse bei Patient:innen mit primärem ZNS-Lymphom

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekt	Vertrauen in das Ergebnis
		NK >165 Zellen/µl	NK <165 Zellen/µl	HR (95% KI)	
NK-Zellen aus dem peripheren Blut					
Gesamtüberleben					
1 Beobachtungsstudie (4) Medianer Follow-up: 31 Monate N=77	hoch	Median: nicht erreicht n=NB	Median: 20 Monate n=NB	NB p=0,0054	Die Evidenz zur prognostischen Relevanz von NK-Zellen aus dem peripheren Blut hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist unzureichend. 
Progressionsfreies Überleben					
1 Beobachtungsstudie (4) Medianer Follow-up: 31 Monate N=77	hoch	Median: NB n=NB	Median: NB n=NB	NB p=0,0054	Die Evidenz zur prognostischen Relevanz von NK-Zellen aus dem peripheren Blut als Prognosefaktor hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ist unzureichend. 

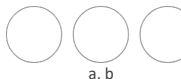
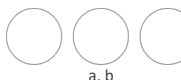
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Teilnehmer:innen der Studie; n: Teilnehmer:innenzahl in den Untergruppen; NB: nicht berichtet; NK-Zellen: natürliche Killerzellen; p: p-Wert (Wahrscheinlichkeitswert); ZNS: zentrales Nervensystem

^a Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund der reduzierten Aussagekraft der eingesetzten Studientypen (nicht randomisierte Studien) um zwei Stufen herab.

^b Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund eines hohen Verzerrungsrisikos um eine Stufe herab.

^c Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund des ungenauen Ergebnisses um eine Stufe herab.

Tabelle 4: Übersicht über die Ergebnisse bei Patient:innen mit CLL

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekt	Vertrauen in das Ergebnis	
		NK _{hoch} [*]	NK _{niedrig} [*]	HR (95% KI)		
NK-Zellen aus dem peripheren Blut						
Gesamtüberleben						
1 Beobachtungsstudie (7) Medianes Follow-up: 49 Monate N=273	moderat	Überlebensrate nach 5 Jahren: 79,2% n=195	Überlebensrate nach 5 Jahren: 63,7% n=78	0,51 (0,28 bis 0,93)	Eine NK-Zellzahl ≥400 Zellen/μl im peripheren Blut könnten mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert sein.	
NKT-Zellen aus dem peripheren Blut						
Gesamtüberleben						
1 Beobachtungsstudie (2) Follow-up: bis zu 150 Monate n=300	hoch	Median: 54 Monate n=NB	Median: 27 Monate n=NB	NB p=0,002	Die Evidenz zur prognostischen Relevanz von NKT-Zellen aus dem peripheren Blut hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist unzureichend.	
Behandlungsfreies Überleben						
1 retrospektive prognostische Studie (2) Follow-up: bis zu 150 Monate n=300	hoch	Median: 43 Monate n=NB	Median: 14 Monate n=NB	NB p=0,001	Die Evidenz zur prognostischen Relevanz von NKT-Zellen aus dem peripheren Blut hinsichtlich des behandlungsfreien Überlebens ist unzureichend.	

Abkürzungen: CLL: chronisch lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Teilnehmer:innen der Studie; n: Teilnehmer:innenzahl in den Untergruppen; NB: nicht berichtet; NK-Zellen: natürliche Killerzellen; p: p-Wert (Wahrscheinlichkeitswert)

* Die Studien verwendeten unterschiedliche Cut-off-Werte für die Klassifikation von „hoch“ und „niedrig“, basierend auf der absoluten Zellzahl oder dem Anteil der NK- oder NKT-Zellen an allen Lymphozyten. Details dazu zeigt Tabelle 6.

^a Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund der reduzierten Aussagekraft der eingesetzten Studientypen (nicht randomisierte Studien) um zwei Stufen herab.

^b Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund eines hohen Verzerrungsrisikos um eine Stufe herab.

Vertrauen in das Ergebnis



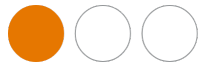
hoch

Das Vertrauen in das Ergebnis ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



moderat

Das Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. Möglicherweise werden neue Studien aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



niedrig

Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



unzureichend

Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend oder es fehlen Studien, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Einleitung

Lymphatische hämatologische Neoplasien sind eine Gruppe maligner Erkrankungen, die sich in ihrer Häufigkeit und Prognose unterscheiden. Das follikuläre Lymphom (FL) und die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) sind relative häufige und langsam wachsende Neoplasien (8, 9). Im Gegensatz dazu ist das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ein aggressives Lymphom, das trotz Behandlung mit modernen Immunchemotherapien in Studien ein Fünf-Jahres-Überleben von etwa 65 Prozent zeigte (10). Das primäre ZNS-Lymphom ist deutlich seltener, jedoch ein hoch aggressives Lymphom, bei dem das mediane Überleben trotz Therapien bei nur etwa einem Jahr liegt (11). Die vier hämatologischen Neoplasien sind in Tabelle 5 im Vergleich dargestellt.

Tabelle 5: Unterschiedliche Lymphome im Überblick

Lymphom	Inzidenz	5-Jahres-Gesamtüberleben
Follikuläres Lymphom (FL) (8)	3,5 pro 100.000	80% bis 90%
Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) (9)	4,6 pro 100.000	88,5%
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) (10)	5,6 pro 100.000	64,8%
ZNS-Lymphom (11)	0,5 pro 100.000	31,2%

Zellen des Immunsystems wie T-Zellen, aber auch Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), NK-ähnliche T-Zellen (NKT-Zellen) sowie invariante NKT-Zellen (iNKT-Zellen) nehmen eine wichtige Rolle in der immunologischen Tumorkontrolle ein (12, 13). In der klinischen Hämatologie sind zelluläre und antikörperbasierte Immuntherapien (z. B. chimeric antigen receptors [CAR]-T-Zelltherapie) auf dem Vormarsch (14). In jüngster Zeit gibt es auch Bestrebungen, gentechnisch veränderte NK- oder NKT-Zellen als CAR-NK- oder CAR-NKT-Zellen entweder autolog oder allogene bei verschiedenen Tumorerkrankungen einzusetzen (15). Ob und welchen Einfluss natürlich vorkommende NK- und NKT-Zellen auf lymphatische Neoplasien haben, ist jedoch noch nicht restlos geklärt (16).

Wir fassen daher in diesem Rapid Review die Evidenz von NK- und NKT-Zellen als unabhängigen Prognosefaktor in Bezug auf das Überleben und Therapieansprechen bei lymphatischen hämatologischen Neoplasien zusammen. In Ergänzung dazu befassen sich zwei weitere Rapid Reviews mit der prognostischen Relevanz von NK- und NKT-Zellen bei myeloischen hämatologischen Neoplasien und multiplem Myelom.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Epistemonikos. Die verwendeten Suchbegriffe leiteten sich vom Medical-Subject-Headings-System (MeSH-System) der National Library of Medicine ab. Zusätzlich wurde mittels Freitexts gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten Publikationen, deren Abstracts in der Vorabsuche als potenziell relevant identifiziert worden waren. Die Suche erfasste alle Studien bis 2. März 2025. Der vorliegende Rapid Review fasst die beste Evidenz zusammen, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>. Tabelle 1 bis Tabelle 4 wurden mit GRADE pro GDT erstellt (<https://gradepro.org/>). Die Auswahl der Studien erfolgte anhand der in Tabelle 6 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien für Population, Intervention, Kontrolle und Endpunkte (PIKO-Schema). Zur Beurteilung des Bias-Risikos der Studien verwendeten wir das validierte Quality-In-Prognosis-Studies-Instrument (QUIPS-Instrument) (17).

Wir berichteten die Überlebensdaten in narrativer Form, entsprechend den Angaben in den eingeschlossenen Publikationen – entweder als Hazard Ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervallen (KI), Überlebensrate zu definierten Zeitpunkten oder mediane Überlebenszeit. Aufgrund der ausgeprägten klinischen Heterogenität der Studien konnten wir keine Meta-Analysen durchführen. Stattdessen präsentieren wir die Ergebnisse in deskriptiven Forest Plots, die mit der Statistiksoftware R (18), jeweils getrennt nach Zelltyp, erstellt wurden. Für die Darstellung im Forest Plot wurde die Vergleichsrichtung der einzelnen Studien vereinheitlicht (NK- oder NKT-Zellen hoch versus niedrig) und bei Bedarf die HR durch Berechnung des Kehrwerts (1/HR) angepasst.

Wir berichteten das Vertrauen in die Evidenz für folgende Endpunkte: Gesamtüberleben, progressions-, krankheits-, ereignis- und behandlungsfreies Überleben. Der Endpunkt Therapieansprechen wurde aufgrund seines Charakters als Surrogatparameter nicht in die Vertrauen-in-die-Evidenz-Bewertung miteingeschlossen (19).

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Population	Personen mit neu diagnostizierten malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems: • Chronische lymphatische Leukämie • Akute lymphatische Leukämie • Hodgkin-Lymphom • Non-Hodgkin-Lymphom	Vorthapierte Patient:innen Patient:innen mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation Personen mit • Natural-Killer/T-Zell-Lymphom • Multiplem Myelom • Myeloischer Neoplasie
Exposition	Gesamtzellzahl oder prozentualer Anteil an der Gesamtheit der Lymphozyten im Knochenmark oder im peripheren Blut folgender Zellen: • NK-Zellen (CD3-CD56+/CD16+)	• NK(T)-Zellen als Teil eines komplexeren (Prognose-)Scores oder anderer zusammengesetzter Prognosefaktoren • NK-Zell-Regeneration nach Therapie

	• NKT-Zellen (CD3+CD56+/CD16+) • iNKT-Zellen (CD3+Vα24+Vβ11+ oder CD1d-αGalCer-Tetramere) Bestimmt vor Therapiebeginn mittels Durchflusszytometrie-Verfahren	• T-Zellen oder andere Immunzelltypen • Identifizierung von Zellen mittels Genexpressionsmustern oder anderer Verfahren als Durchflusszytometrie • Ausschließliche Betrachtung von NK-Zell-Subtypen
Endpunkte	• Gesamtüberleben • Progressions-, ereignis-, behandlungs- oder krankheitsfreies Überleben • Therapieansprechen	Andere Endpunkte
Sprache	Englisch, Deutsch	Andere Sprachen
Setting	Keine Einschränkung	
Timing	Keine Einschränkung	
Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation (Oberflächenmerkmal von Zellen); NK-Zellen: natürliche Killerzellen; NKT-Zellen: natürliche Killer-T-Zellen; iNKT-Zellen: invariante natürliche Killer-T-Zellen		

Resultate

Studien

Wir identifizierten sieben Studien, die NK- oder NKT-Zellen aus dem peripheren Blut als unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamt-, das progressionsfreie Überleben oder das Therapieansprechen bei Patient:innen mit lymphatischen Neoplasien untersuchten (1-7). Wir fanden keine Studie, die iNKT-Zellen als prognostischen Faktor bei Personen mit lymphatischen Neoplasien in den Fokus nahm. Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um Beobachtungsstudien. Davon waren drei Subgruppenanalysen von randomisierten kontrollierten Studien (1, 3, 5), drei retrospektive (2, 4, 7) und eine prospektive prognostische Studie (6). Die Studien wurden in Frankreich (1, 5), China (4, 7), Südkorea (6) und Polen (2) bzw. multinational (3) durchgeführt und schlossen insgesamt 1 739 Personen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), 1 064 Personen mit follikulärem Lymphom (FL), 77 Personen mit primärem ZNS-Lymphom und 573 Personen mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) ein. Das durchschnittliche Alter der Patient:innen wurde in drei Studien angegeben und reichte von 60 bis 69 Jahren (1, 2, 4). Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 29 bis 84 Monate (1, 3-7) und die längste Beobachtungsdauer lag bei 150 Monaten in einer Studie (2). Zur Therapie von Lymphomen setzte eine Studie ein standardisiertes Chemotherapie-Schema mit Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin und Prednison (R-CHOP) (6) sowie eine zweite Anti-CD20-basierte Immunchemotherapien ein (3). Andere Therapieansätze für Lymphome beinhalteten Lenalidomid in Kombination mit R-CHOP (1), Methotrexat (4) sowie anthrazyklinbasierte Chemotherapie-Schemata gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (5). In den Studien mit CLL erhielt nur ein Teil der Patient:innen eine spezifische Therapie, wobei unterschiedliche Chemotherapie- und Immunchemotherapie-Schemata zum Einsatz kamen (2, 7). Alle Details zu den Studien und den eingeschlossenen Populationen sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die Studienergebnisse haben wir in Tabelle 1 bis Tabelle 4 nach Krankheitsentitäten aufgeschlüsselt und in Tabelle A 1 im Detail dargestellt.

Das Bias-Risiko einer Studie bewerteten wir als niedrig (3), das einer weiteren stuften wir aufgrund von Unklarheit bezüglich der berücksichtigten Confounder und der fraglichen Validität des eingesetzten Cut-off-Werts als moderat ein (7). Die restlichen Studien wurden von uns aufgrund von potenziellem Selektionsbias (5) oder fehlender Berücksichtigung von Confoundern (1, 2, 4, 6) mit hohem Bias-Risiko bewertet.

Tabelle 7: Studien- und Populationscharakteristika

Studie Studiendesign Risiko für Bias	N Follow-up Land Rekrutierungszeitraum	Populat ion	NK(T)- Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnose	Therapie	Zellart und Untersuchungsmaterial Cut-off-Wert n pro Gruppe
Lymphome					
Beldi-Ferchiou et al., 2023 (1) Subgruppenanalyse eines RCTs hoch	N=220 Follow-up: median 84 Monate Frankreich 2009–2014	Diffus großzellig es B-Zell- Lympho m (DLBCL) 69 Jahre 40,9% Frauen	NK <100 Zellen/μl: 60/220 (27,3%*) NK ≥100 Zellen/μl: 160/220 (72,7%*)	Lenalidomid und R-CHOP	NK-Zellen (CD3–CD56+/-–CD16+/-) gewonnen aus peripherem Blut Cut-off-Wert: 100 Zellen/μl NK <100 Zellen/μl: n=60 NK ≥100 Zellen/μl: n=160
Klanova et al., 2019 (3) Subgruppenanalyse aus zwei Phase-3-Studien niedrig	N=1 064 (follikuläres Lymphom) und 1 287 (DLBCL) Follow-up: median 34,5 Monate (FL) und 29 Monate (DLBCL) International 2011–2014	Follikulär es Lympho m (FL) oder diffus großzellig es B-Zell- Lympho m (DLBCL) >65 Jahre: FL: 31,4% DLBCL: 39,5% Frauenan teil: NB	NK-Zellzahl in median (Spanne): FL: 222 Zellen/μl (13–3 327) DLBCL: 196 Zellen/μl (5–1 930)	Anti-CD20- basierte Immunchemother apie	NK-Zellen (CD3-CD56+CD16+/-) gewonnen aus peripherem Blut Cut-off-Wert: 100 Zellen/μl FL: NK <100 Zellen/μl: n=108 NK ≥100 Zellen/μl: n=956 DLBCL: NK <100 Zellen/μl: n=255 NK ≥100 Zellen/μl: n=1032

Studie Studiendesign Risiko für Bias	N Follow-up Land Rekrutierungszeitraum	Population	NK(T)- Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnose	Therapie	Zellart und Untersuchungsmaterial Cut-off-Wert n pro Gruppe
Lin et al., 2023 (4) Retrospektive prognostische Studie hoch	N=77 Follow-up: median 31 Monate China 2018–2019	Primäres NB ZNS- Lymphom 61 Jahre Frauenanteil: NB		Methotrexat	NK-Zellen (CD3-CD56+CD16+/-) gewonnen aus peripherem Blut Cut-off-Wert: 165 Zellen/ μ l n pro Gruppe: NB
Plonquet et al., 2007 (5) Subgruppenanalyse eines RCTs hoch	N=140 Follow-up: median 39 Monate Frankreich 1999–2003	Diffus großzelligtliche NK- es B-Zell- Lymphom (DLBCL) Jünger als 40 Jahre: 32,9% 40 Jahre und älter: 67,1% 38,6% Frauen	Durchschnitt Zellzahl 144 Zellen/ μ l	Anthrazyklin- basierte Chemotherapie, gefolgt von autologer Stamm- zelltransplantation	NK-Zellen (CD3-CD16+ und/oder CD56+) gewonnen aus peripherem Blut Cut-off-Wert: 80 NK-Zellen/ μ l NK $\leq$ 80 Zellen/ μ l: n=51 NK >80 Zellen/ μ l: n=85
Shin et al., 2021 (6) Prospektive prognostische Studie hoch	N=91 Follow-up: median 56,8 Monate Südkorea 2011–2015	Diffus großzelligtlicher NK- es B-Zell- Zellanteil Lymphom aller CD3+ T Lymphozyte (DLBCL) n (SD): <65 16,1% (1,0) Jahre: 56,0% $\geq$ 65 Jahre: 44,0% 45,1% Frauen	Durchschnitt R-CHOP		NK-Zellen (CD3- CD56+CD16+) gewonnen aus peripherem Blut Cut-off-Wert: NB n pro Gruppe: NB
Chronisch lymphatische Leukämie					
Bojarska-Junak et al., 2010 (2) Retrospektive prognostische Studie	N=300 Follow-up: bis zu 150 Monate	Chronisch h lymphatisches	Medianer NKT- Zellanteil	43,7% brauchten keine Chemotherapie,	NKT-Zellen (CD3+CD16+CD56+) Anteil aller CD3+ T Lymphozyten Gewonnen aus peripherem Blut

Studie Studiendesign Risiko für Bias	N Follow-up Land Rekrutierungszeitraum	Populat ion	NK(T)- Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnose	Therapie	Zellart und Untersuchungsmaterial Cut-off-Wert n pro Gruppe
hoch	Polen 1997–2008	che Leukämie (CLL) 66 Jahre 37,7% Frauen	aller CD3+ T Lymphozyte n: 5,3%	56,3% der Patient:innen hatten eine fortgeschrittene Krankheit und erhielten Chemotherapie (Art nicht berichtet)	Cut off: median (5,3%) n pro Gruppe: NB
Wang et al., 2018 (7) Retrospektive prognostische Studie moderat	N=273 Follow-up: median 49 Monate China 2003–2014	Chronisc h lymphatis che Leukämie (CLL) <60 Jahre: 45,8% ≥60 Jahre: 54,2% 33,7% Frauen	Mediane NK-Zellzahl (Spanne): 630 Zellen/μl (10-5830)	61,2% der Patient:innen erhielten während der Studiendauer eine spezifische Therapie (unterschiedliche Schemata: Fludarabin und Cyclophosphamid mit/ohne Rituximab; hochdosiertes Methylprednisolon; Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison; Chlorambucil mit/ohne Rituximab)	NK-Zellen (CD3–CD16+ und/oder CD56+) gewonnen aus peripherem Blut Cut-off-Wert: 400 Zellen/μl NK <400 Zellen/μl: n=78 NK ≥400 Zellen/μl: n=195

Abkürzungen: μl: Mikroliter; CD: Cluster of Differentiation (Oberflächenmerkmal von Zellen); CLL: chronische lymphatische Leukämie; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: follikuläres Lymphom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; N: Gesamtzahl der Teilnehmer:innen der Studie; n: Teilnehmer:innenzahl in den Untergruppen; NB: nicht berichtet; NK-Zellen: natürliche Killerzellen; NKT-Zellen: natürliche Killer-T-Zellen; R-CHOP: standardisiertes Chemotherapie-Schema mit Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin und Prednison; SD: Standardabweichung; ZNS: zentrales Nervensystem

NK-Zellen aus dem peripheren Blut

Sechs Studien mit insgesamt 3 152 Personen mit Lymphomen untersuchten den prognostischen Wert von NK-Zellen im peripheren Blut zum Zeitpunkt der Diagnose in Bezug auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben oder das ereignisfreie Überleben (1, 3-7). Die Ergebnisse sind grafisch als Forest-Plot in Abbildung 1 dargestellt. Zusätzlich berichteten drei dieser Studien auch Daten zum Therapieansprechen (1, 5, 6). Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind in Tabelle A 1 zusammengefasst.

Gesamtüberleben

Vier Studien untersuchten den Einfluss von NK-Zellen im Blut auf das Gesamtüberleben bei Patient:innen mit DLBCL, FL oder CLL (1, 3, 6, 7). Dabei zeigte sich, dass Personen mit höherer NK-Zellzahl bzw. höherem NK-Zellanteil eine bessere Überlebensrate hatten als Patient:innen mit niedrigerer NK-Zellzahl bzw. niedrigerem NK-Zellanteil bei Diagnose. Das Ergebnis war jedoch nur in zwei der vier Studien statistisch signifikant (von Hazard Ratio [HR] 0,44; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,27–0,73 (1) bis HR 0,80; 95% KI 0,18–3,60 (6); siehe Abbildung 1) (1, 3, 6, 7). Eine weitere Studie berichtete anstelle der HR das mediane Überleben bei Patient:innen mit primärem ZNS-Lymphom, wobei sich auch hier ein Überlebensvorteil für Personen mit einer höheren NK-Zellzahl zeigte (medianes Überleben: NK >165 Zellen/μl: nicht erreicht vs. NK <165 Zellen/μl: 20 Monate; p=0,0054) (4).

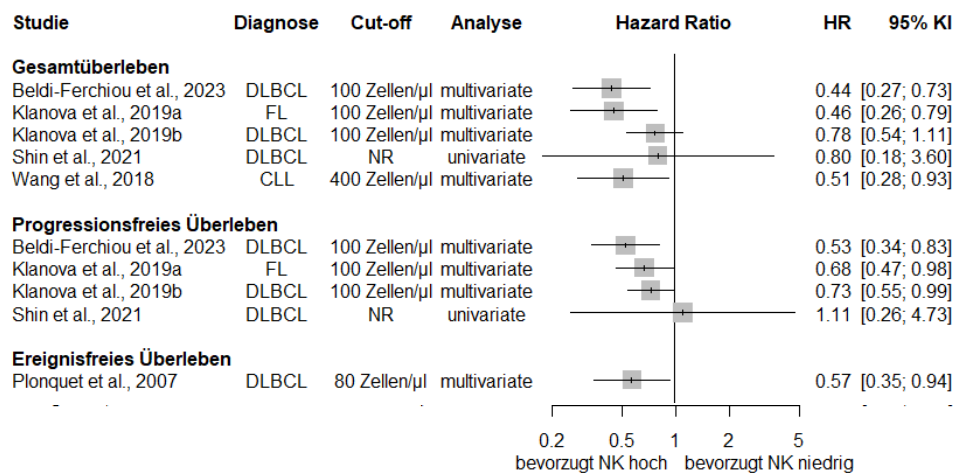
Progressionsfreies Überleben

Vier Studien berichteten Daten zum progressionsfreien Überleben bei Personen mit Non-Hodgkin-Lymphom in Bezug auf NK-Zellen (1, 3, 4, 6). Bei drei multivariaten Analysen zeigte sich dabei ein Vorteil für Personen mit DLBCL, FL bzw. CLL und einer NK-Zellzahl über 100 pro Mikroliter im Blut bei Diagnosestellung im Vergleich zu jenen mit einer niedrigeren NK-Zellzahl (von HR 0,53; 95% KI 0,34–0,83 (1) bis HR 0,73; 95% KI 0,55–0,99 (3)). Zwei andere Studien fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben bei Personen mit DLBCL bzw. primärem ZNS-Lymphom und hohem NK-Zellanteil bzw. hohen NK-Zellzahlen im Vergleich zu niedrigem NK-Zellanteil bzw. niedriger NK-Zellzahl (HR 1,11; 95% KI 0,26–4,73 (6); HR oder medianes Überleben: nicht berichtet; p=0,21 (4)).

Ereignisfreies Überleben

Die Studie von Plonquet et al. analysierte Daten von 140 Personen mit DLBCL. Personen mit mehr als 80 NK-Zellen pro Mikroliter hatten ein statistisch signifikant längeres ereignisfreies Überleben als Personen mit weniger als 80 NK-Zellen pro Mikroliter (HR 0,57; 95% KI 0,35 bis 0,94) (5). Ereignisfreies Überleben war definiert als Zeit bis zu einer Krankheitsprogression trotz Therapie bzw. nach teilweiser Remission, einer Therapieveränderung, einem Krankheitsrezidiv bei Patient:innen in Remission oder Tod.

Abbildung 1: Deskriptiver Forest Plot über den prognostischen Einfluss von NK-Zellen aus dem peripheren Blut



Abkürzungen: μl: Mikroliter; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: follikuläres Lymphom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht berichtet; NK-Zellen: natürliche Killerzellen; NKT-Zellen: natürliche Killer-T-Zellen

Therapieansprechen

Drei Studien berichteten den prognostischen Wert von NK-Zellen auf das Therapieansprechen bei DLBCL. Zwei der Studien ergaben, dass eine höhere NK-Zellzahl vor Therapiebeginn prädiktiv für Therapieansprechen war (1, 5). Eine Studie fand keinen statistisch signifikanten Unterschied (6). Die Ergebnisse sind im Folgenden beschrieben.

Bei einer Studie mit 220 DLBCL-Patient:innen zeigte sich bei Personen mit 100 NK-Zellen pro Mikroliter oder mehr eine höhere Therapieansprechrate auf eine R-CHOP-Induktionstherapie als bei Personen mit weniger NK-Zellen (90% vs. 60%; relatives Risiko [RR] 1,51; 95% KI 1,22 bis 1,87; $p=0,002$) (1). Eine weitere Studie an 140 DLBCL-Patient:innen konnte in einer univariaten Analyse zeigen, dass bei Personen mit weniger als 80 NK-Zellen pro Mikroliter das Risiko für kein Therapieansprechen höher war als bei Personen mit mehr NK-Zellen (Odds Ratio [Chancenverhältnis, OR] 4,8; 95% KI 1,9 bis 12,2) (5).

Eine Studie mit 91 Personen mit DLBCL präsentierte unplausible Effektmaße zum prognostischen Wert des NK-Zellanteils auf die Remissionsrate; der berichtete p-Wert weist jedoch auf keine statistische Signifikanz hin (Cut-off-Wert nicht berichtet; $p=0,999$) (6).

NKT-Zellen aus dem peripheren Blut

Eine Studie untersuchte den Anteil der NKT-Zellen an allen T-Lymphozyten im peripheren Blut als möglichen Prognosefaktor bei Personen mit CLL (2).

Von den 300 Teilnehmer:innen hatten jene mit einem NKT-Zellanteil von über 5,3 Prozent ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben als Personen mit einem niedrigeren NKT-Zellanteil (54 Monate vs. 27 Monate; HR nicht berichtet; $p=0,002$). Auch beim medianen behandlungsfreien Überleben hatten die Teilnehmerinnen mit einem NKT-Zellanteil von über 5,3 Prozent einen Vorteil gegenüber Patient:innen mit einem niedrigeren NKT-Zellanteil (43 Monate vs. 14 Monate; HR nicht berichtet; $p=0,001$).

In der Studie von Bojarska-Junak et al. erhielten 169 der 300 Patient:innen aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums eine Chemotherapie. Davon erreichten 92 Personen (54,4 Prozent) eine teilweise oder komplette Remission. Der mediane NKT-Zellanteil bei Personen mit teilweiser oder kompletter Remission war zum Zeitpunkt der Diagnose niedriger als bei Personen mit schlechterem Therapieansprechen (4,81% vs. 5,33%; $p=0,023$).

Appendix

PRISMA-Flussdiagramm

Abbildung A 1: PRISMA-Flussdiagramm modifiziert nach Page et al. (2021) (20)

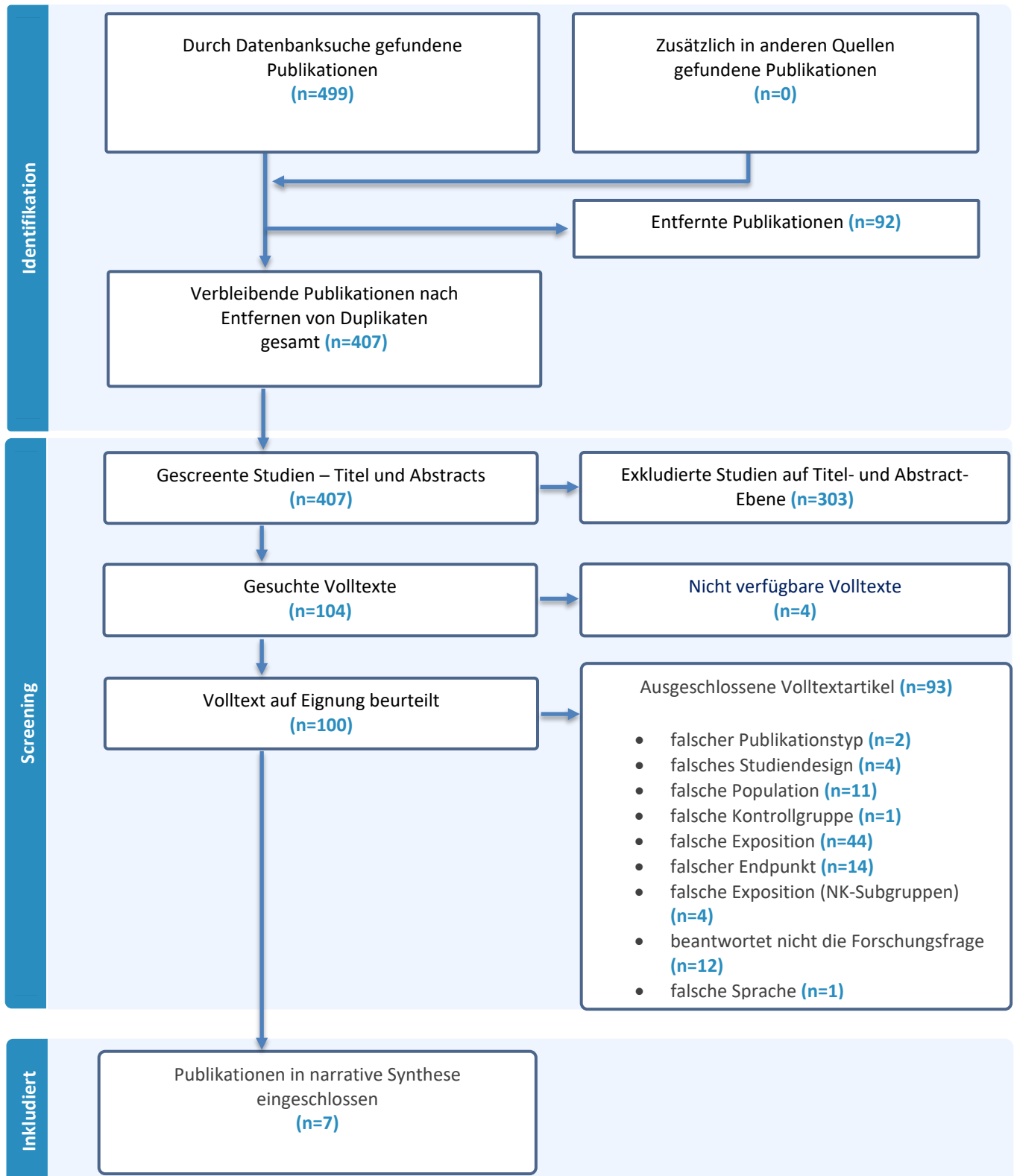


Tabelle A 1: Ergebnisse der inkludierten Studien

Studie Risiko für Bias Krankheitsentität	Gesamtüberleben	Progressions-, ereignis- oder behandlungsfreies Überleben	Therapieansprechen
Lymphome			
Beldi-Ferchiou et al., 2023 (1) hoch	<i>Univariate Analyse:</i> NK <100 Zellen/μl vs. NK ≥100 Zellen/μl HR (95% KI): 2,8 (1,7 bis 4,5)	Progressionsfreies Überleben <i>Univariate Analyse:</i> NK <100 Zellen/μl vs. NK ≥100 Zellen/μl HR (95% KI): 2,2 (1,4 bis 3,3)	<i>Ansprechen auf R-CHOP-Induktionstherapie:</i> NK <100 Zellen/μl: 36/60 (60%) NK ≥100 Zellen/μl: 145/160 (90%) RR 1,51 (1,22 bis 1,87)* p=0,002
DLBCL	<i>Multivariate Analyse:</i> NK <100 Zellen/μl vs. NK ≥100 Zellen/μl HR (95% KI): 2,27 (1,37 bis 3,74) <i>Medianes Gesamtüberleben:</i> NK <100 Zellen/μl: 62,9 Monate NK ≥100 Zellen/μl: nicht erreicht	<i>Multivariate Analyse:</i> NK <100 Zellen/μl vs. NK ≥100 Zellen/μl HR (95% KI): 1,89 (1,21 bis 2,95) <i>Medianes progressionsfreies Überleben:</i> NK <100 Zellen/μl: 31,7 Monate NK ≥100 Zellen/μl: 86,4 Monate	
Klanova et al., 2019 (3) niedrig	<i>Multivariate Analyse:</i> NK <100 Zellen/μl vs. NK ≥100 Zellen/μl HR (95% KI): 2,20 (1,26–3,86) p=0,0058 <i>Überlebensrate nach 3 Jahren:</i> NK <100 Zellen/μl: 87,6% NK ≥100 Zellen/μl: 94,3%	Progressionsfreies Überleben bei FL: <i>Multivariate Analyse:</i> NK <100 Zellen/μl vs. NK ≥100 Zellen/μl HR (95% KI): 1,48 (1,02–2,14) p=0,04 <i>Progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren:</i> NK <100 Zellen/μl: 71,6% NK ≥100 Zellen/μl: 80,1%	NB
FL			
DLBCL	<i>Multivariate Analyse:</i> NK <100 Zellen/μl vs. NK ≥100 Zellen/μl HR (95% KI): 1,29 (0,90–1,87) p=0,16 <i>Überlebensrate nach 3 Jahren:</i> NB	Progressionsfreies Überleben bei DLBCL: <i>Multivariate Analyse:</i> NK <100 Zellen/μl vs. NK ≥100 Zellen/μl HR (95% KI): 1,36 (1,01–1,83) p=0,04 <i>Progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren:</i> NK <100 Zellen/μl: 62,8% NK ≥100 Zellen/μl: 70,0%	
Lin et al., 2023 (4) Hoch	<i>Medianes Überleben:</i> NK >165 Zellen/μl: nicht erreicht NK <165 Zellen/μl: 20 Monate p=0,0054	Progressionsfreies Überleben: <i>Medianes Überleben:</i> NB p=0,2051	NB
Primäres ZNS-Lymphom			
Plonquet et al., 2007 (5) Moderat		Ereignisfreies Überleben: <i>Multivariate Analyse:</i> NK-Zellen: HR (95% KI): 1,25 (1,04–1,50)	<i>Behandlungsansprechen:</i> <i>Multivariate Analyse:</i> NK-Zellen: OR (95% KI): 1,77(1,24–2,54)
DLBCL		<i>Multivariate Analyse:</i> NK <80Zellen/μl vs. NK >80 Zellen/μl HR (95% KI): 1,74 (1,07–2,83)	<i>Univariate Analyse:</i> NK <80 vs. NK >80 OR (95% KI): 4,8 (1,9–12,2) p<0,001

Studie Risiko für Bias Krankheitsentität	Gesamtüberleben	Progressions-, ereignis- oder behandlungsfreies Überleben	Therapieansprechen
Shin et al., 2021 (6)	<i>Univariate Analyse</i> NK _{hoch} vs. NK _{niedrig} HR (95% KI): 0,804 (0,180–3,596)	Progressionsfreies Überleben: <i>Univariate Analyse:</i> NK _{hoch} vs. NK _{niedrig} HR (95% KI): 1,112 (0,261 bis 4,729)	<i>Komplette Remissionsrate:</i> NK _{hoch} vs. NK _{niedrig} OR (95% KI): inkonklusiv p=0,999
DLBCL			
Chronisch lymphatische Leukämie			
Bojarska-Junak et al., 2010 (2)	<i>Medianes Gesamtüberleben:</i> NKT <5,30%: 27 Monate NKT >5,30%: 54 Monate p=0,002	Medianes behandlungsfreies Überleben: NKT <5,30%: 14 Monate NKT >5,30%: 43 Monate p=0,001	<i>Teilweise oder komplette Remission bei Patient:innen mit spezifischer Therapie:</i> 92/169 <i>Medianer NKT-Anteil:</i> Patient:innen mit Therapieansprechen: 4,81% Patient:innen ohne Therapieansprechen: 5,33% p=0,023
CLL			
Wang et al., 2018 (7)	<i>Univariate Analyse:</i> NK <400 Zellen/μl vs. NK ≥400 Zellen/μl HR (95% KI): 2,374 (1,375–4,098) p=0,002 <i>Multivariate Analyse:</i> NK <400 Zellen/μl vs. NK ≥400 Zellen/μl HR (95% KI): 1,946 (1,075–3,522) p=0,028 <i>Überlebensrate nach 3 Jahren:</i> NK <400 Zellen/μl: 80,9% NK ≥400 Zellen/μl: 91,2% <i>Überlebensrate nach 5 Jahren:</i> NK <400 Zellen/μl: 63,7% NK ≥400 Zellen/μl: 79,2% p=0,0014	NB	NB
CLL			

Abkürzungen: μl: Mikroliter; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: folliculäres Lymphom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berichtet; NK: natürliche Killerzellen; NKT: natürliche Killer-T-Zellen; OR: odds ratio (Chancenverhältnis); p: p-Wert (Wahrscheinlichkeitswert); R-CHOP: standardisiertes Chemotherapie-Schema mit Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin und Prednison; ZNS: zentrales Nervensystem

* selbst berechnet

Suchstrategien

Result after deduplication (all study designs):

Database	Results
MEDLINE	356
Cochrane CDSR	0
Cochrane CENTRAL	61
Epistemonikos	13
Similar to Ana P Gonzalez-Rodriguez 2019	0
Total	499
-duplicates	-92
Total	407

Ovid Medline

#	Searches	Results
1	Leukemia, Myeloid, Acute/ or ("Acute myeloid leukemia" or "Acute myeloid leukaemia").ti,ab,kf.	72901
2	Myelodysplastic Syndromes/ or Myelodysplastic Syndrom*.ti,ab,kf.	25502
3	exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/ or Thrombocythemia, Essential/ or Polycythemia Vera/ or (Myeloproliferative Neoplasms or Chronic myeloid leukemia or Chronic myeloid leukaemia or essential thrombocythemia or polycythemia vera).ti,ab,kf.	43808
4	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or (chronic lymphatic leukemia or chronic lymphatic leukaemia).ti,ab,kf.	20609
5	Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or "Diffuse large B-Cell lymphoma*".ti,ab,kf.	33600
6	Lymphoma, B-Cell/ or "B-cell lymphoma*".ti,ab,kf.	53613
7	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ or ("Acute lymphoid leukemia" or "Acute lymphoid leukaemia").ti,ab,kf.	31181
8	Multiple Myeloma/ or "Multiple myeloma*".ti,ab,kf.	65421
9	Hematologic Neoplasms/ or ((hematologic* or blood) adj (malignan* or neoplasm* or cancer*)).ti,ab,kf.	47162
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	327805
11	Killer Cells, Natural/ or ("natural killer" or "Natural killer T" or ((NK or NKT) adj1 cell*)).ti,ab,kf.	86074
12	Biomarkers/ or Prognosis/ or (predict* or marker* or biomarker or prognostic* or diagnostic*).ti,ab,kf.	4777900
13	10 and 11 and 12	1293
14	("35378219" or "25281696" or "18384436" or "17496307").ui.	4
15	13 and 14	4
16	(Meta-Analysis/ or meta anal*.ti,ab. or "Systematic Review"/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ti,ab.) and (2015* or 2016* or 2017* or 2018* or 2019* or 2020* or 2021* or 2022* or 2023* or 2024*).dt,dp,ed,ep,yr.	426975
17	13 and 16	10
18	randomized controlled trial.pt. or random*.af.	1856278
19	13 and 18	32
20	Controlled Clinical Trial/ or (trial or EXPERIMENTAL DESIGN).ti,ab,kf.	995692
21	13 and 20	74
22	exp Cohort Studies/ or (cohort stud* or longitudinal).ti,ab,kw,kf.	3021620
23	13 and 22	237
24	Case-Control Studies/ or (case series or case control).ti,ab. or cases.ti.	815780
25	13 and 24	72
26	17 or 19 or 21 or 23 or 25	356

Cochrane Library

Date Run: 02/03/2025 21:46:45

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] this term only	2066
#2	("Acute myeloid leukemia" or "Acute myeloid leukaemia"):ti,ab,kw	4821
#3	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] this term only	881
#4	Myelodysplastic Syndrom*:ti,ab,kw	2837
#5	MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees	698
#6	MeSH descriptor: [Thrombocytopenia, Essential] this term only	113
#7	MeSH descriptor: [Polycythemia Vera] this term only	158
#8	(Myeloproliferative Neoplasms or Chronic myeloid leukemia or Chronic myeloid leukaemia or essential thrombocytopenia or polycythemia vera):ti,ab,kw	2934
#9	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] this term only	776
#10	(chronic lymphatic leukemia or chronic lymphatic leukaemia):ti,ab,kw	1212
#11	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] this term only	684
#12	"Diffuse large B-Cell lymphoma":ti,ab,kw	1833
#13	MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell] this term only	475
#14	"B-cell lymphoma":ti,ab,kw	2483
#15	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] this term only	1496
#16	("Acute lymphoid leukemia" or "Acute lymphoid leukaemia"):ti,ab,kw	45
#17	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] this term only	2461
#18	"Multiple myeloma":ti,ab,kw	6698
#19	MeSH descriptor: [Hematologic Neoplasms] this term only	768
#20	((hematologic* or blood) NEAR/1 (malignan* or neoplasm* or cancer*)):ti,ab,kw	7549
#21	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	27510
#22	MeSH descriptor: [Killer Cells, Natural] this term only	898
#23	("natural killer" or "Natural killer T" or ((NK or NKT) NEAR/1 cell*)):ti,ab,kw	3671
#24	#22 or #23	3785
#25	MeSH descriptor: [Biomarkers] this term only	20848
#26	MeSH descriptor: [Prognosis] this term only	20819
#27	(predict* or marker* or biomarker or prognostic* or diagnostic*):ti,ab,kw	290431
#28	#25 or #26 or #27	306807
#29	#21 and #24 and #28	118
#30	conference proceeding:pt or abstract:so	255859
#31	#29 NOT #30	61

Epistemonikos.org

(title:(("natural killer" OR "Natural killer T" OR ((NK OR NKT) AND cell*))) OR abstract:(("natural killer" OR "Natural killer T" OR ((NK OR NKT) AND cell*)))) AND (title:((predict* OR marker* OR biomarker OR prognostic* OR diagnostic*)) OR abstract:((predict* OR marker* OR biomarker OR prognostic* OR diagnostic*))) AND (title:(((hematologic* OR blood) AND (malignan* OR neoplasm* OR cancer*))) OR abstract:(((hematologic* OR blood) AND (malignan* OR neoplasm* OR cancer*))))

Pubmed Similar Articles (based on the first 100 linked references for each article)

Articles	N
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6832953/#B22-jcm-08-01557	0

Referenzen

1. Beldi-Ferchiou A, Jais J-P, Ghesquieres H, Casasnovas RO, Tilly H, Fruchart C, et al. Lenalidomide maintenance fails to overcome the unfavourable prognosis of low NK-cell counts in rituximab-chemotherapy responsive elderly DLBCL patients: A LYSA group study. *British journal of haematology*. 2023;201(2):256-66.
2. Bojarska-Junak A, Hus I, Sieklucka M, Wasik-Szczepanek E, Mazurkiewicz T, Polak P, et al. Natural killer-like T CD3+/CD16+CD56+ cells in chronic lymphocytic leukemia: intracellular cytokine expression and relationship with clinical outcome. *Oncology reports*. 2010;24(3):803-10.
3. Klanova M, Oestergaard MZ, Trneny M, Hiddemann W, Marcus R, Sehn LH, et al. Prognostic Impact of Natural Killer Cell Count in Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Treated with Immunochemotherapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019;25(15):4634-43.
4. Lin Z, Ma J, Ma Y, Li Q, Kang H, Zhang M, et al. Prognostic impact of peripheral natural killer cells in primary central nervous system lymphoma. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1191033.
5. Plonquet A, Haïoun C, Jais JP, Debard AL, Salles G, Bene MC, et al. Peripheral blood natural killer cell count is associated with clinical outcome in patients with aalPI 2-3 diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*. 2007;18(7):1209-15.
6. Shin H-J, Kim D-Y, Chung J, Shin K-H, Lee H. Prognostic Impact of Peripheral Blood T-Cell Subsets at the Time of Diagnosis on Survival in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Acta haematologica*. 2021;144(4):427-37.
7. Wang W-T, Zhu H-Y, Wu Y-J, Xia Y, Wu J-Z, Wu W, et al. Elevated absolute NK cell counts in peripheral blood predict good prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2018;144(3):449-57.
8. Cerhan JR. Epidemiology of Follicular Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34(4):631-46.
9. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Am J Hematol*. 2025;100(3):450-80.
10. NIH. Cancer Stat Facts: NHL — Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; 2025 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>].
11. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *British Journal of Cancer*. 2011;105(9):1414-8.
12. Wolf NK, Kissiov DU, Raulet DH. Roles of natural killer cells in immunity to cancer, and applications to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(2):90-105.
13. Terabe M, Berzofsky JA. The role of NKT cells in tumor immunity. *Adv Cancer Res*. 2008;101:277-348.
14. Bhaskar ST, Dholaria B, Savani BN, Sengsayadeth S, Oluwole O. Overview of approved CAR-T products and utility in clinical practice. *Clin Hematol Int*. 2024;6(4):93-9.
15. Qi Y, Li Y, Wang H, Wang A, Liu X, Liang Z, et al. Natural killer cell-related anti-tumour adoptive cell immunotherapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2024;28(11).
16. Rossi F, Fredericks N, Snowden A, Allegranza MJ, Moreno-Nieves UY. Next Generation Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
17. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280-6.
18. Core Team R. R: A Language and Environment for Statistical Computing (Version 4.3.3) Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing 2024 [Available from: <https://www.r-project.org/>].
19. Chu G, Zhu X, Wu J, Tang Y, Luu J, He C, et al. Assessing Correlation between Surrogate Endpoints and Overall Survival for Oncology Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2025;117(6):1706-17.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärzteinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation** der Universität für Weiterbildung Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische Spitalsärzt:innen werden von der NÖ-Landesgesundheitsagentur finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärzteinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes/einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärzteinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle Patient:innentherapien.