



Rapid Review

Natürliche Killer-(T)-Zellen als Prognosefaktor bei myeloischen hämatologischen Neoplasien

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 myeloischen hämatologischen Neoplasien: Rapid Review. EbM Ärzteinformationszentrum; September 2025.

DOI: <https://doi.org/10.48341/ck3z-sg86>

Verfügbar unter: https://www.ebminfo.at/Killer_T_Zellen_myeloische_haematologische_Neoplasien

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 myeloischen hämatologischen Neoplasien?

Ergebnisse

Studien

Wir identifizierten fünf prognostische Kohortenstudien (1-5), die NK-Zellen, NKT-Zellen oder iNKT-Zellen im peripheren Blut bzw. im Knochenmark untersuchten. Die Studien umfassten insgesamt 494 Patient:innen mit akuter myeloischer Leukämie (AML), chronischer myeloischer Leukämie (CML) oder einem myelodysplastischen Syndrom (MDS). Die Teilnehmer:innen hatten ein durchschnittliches Alter von 42 bis 65 Jahren, und der Frauenanteil in den Studien betrug 42,6 bis 67,9 Prozent. Der Beobachtungszeitraum nach Diagnosestellung reichte von zwölf bis zu 125 Monaten. Vier Studien berichteten das Gesamtüberleben und drei das krankheits- oder progressionsfreie Überleben. Keine Studie berichtete Ergebnisse zum Therapieansprechen. Wir bewerteten zwei Studien mit einem moderaten und drei mit einem hohen Bias-Risiko.

Resultate

NK-Zellen aus dem peripheren Blut

- **Gesamtüberleben:** Zwei Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Eine Kohortenstudie mit 211 AML-Patient:innen ergab, dass Personen mit mehr als 9,53 NK-Zellen/ μ l ein schlechteres Überleben hatten als Patient:innen mit weniger als 9,53 NK-Zellen/ μ l (Hazard Ratio [HR] 1,88; 95% Konfidenzintervall [KI] 1,13 bis 3,12) (2). Im Gegensatz dazu war das Ergebnis einer Kohortenstudie mit 94 MDS-Patient:innen, dass Personen, bei denen NK-Zellen mehr als 7,9 Prozent aller Lymphozyten ausmachten, länger überlebten als Personen mit weniger als 7,9 Prozent (medianes Überleben NK $\geq$ 7,9%: 125 Monate vs. NK <7,9%: 46 Monate, multivariate Analyse: HR 0,31; 95% KI 0,13 bis 0,77) (3).
- **Progressions- oder krankheitsfreies Überleben:** Zwei Studien fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied im progressions- oder krankheitsfreien Überleben von Personen mit CML bzw. MDS in Abhängigkeit von der absoluten oder relativen Häufigkeit der NK-Zellen (CML: progressionsfreies Überleben HR 1,12; 95% KI 0,60 bis 2,13 (4); MDS: krankheitsfreies Überleben $p=0,123$ (3)).

NK-Zellen aus dem Knochenmark

- **Gesamtüberleben:** Eine Kohortenstudie mit 130 AML-Patient:innen zeigte ein längeres Gesamtüberleben bei Personen, die zum Zeitpunkt der Diagnose mehr NK-Zellen im Knochenmark aufwiesen (NK-Zellanteil als kontinuierliche Variable: HR 0,85; 95% KI 0,77 bis 0,95) (1).

- **Krankheitsfreies Überleben:** Dieselbe Kohortenstudie ergab auch ein längeres krankheitsfreies Überleben bei Personen mit höherem NK-Zellanteil (NK-Zellanteil als kontinuierliche Variable: HR 0,89; 95% KI 0,83 bis 0,95) (1).

NKT-Zellen aus dem Knochenmark

- **Gesamtüberleben:** Eine kleine Kohortenstudie mit 28 Teilnehmer:innen fand keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen AML-Patient:innen mit vielen NKT-Zellen im Knochenmark und solchen mit wenigen NKT-Zellen im Knochenmark (Cut-off-Wert nicht berichtet, HR 2,66; 95% KI 0,60 bis 3,09) (5).

iNKT-Zellen aus dem peripheren Blut

- **Gesamtüberleben:** Dieselbe Kohortenstudie mit 28 AML-Patient:innen zeigte eine höhere Gesamtüberlebensrate nach einem Jahr bei Personen mit einer iNKT-Zellzahl über 0,2 Zellen/ μ l im Vergleich zu jenen mit einer niedrigeren iNKT-Zellzahl (100% vs. 29,2%; HR 0,62; 95% KI unklar) (5).

Tabelle 1 zeigte eine Übersicht der Ergebnisse.

Vertrauen in das Ergebnis



0 von 3 = unzureichend

Das Vertrauen in die Evidenz bezüglich der prognostischen Bedeutung von NK- oder iNKT-Zellen aus dem peripheren Blut und NKT-Zellen aus dem Knochenmark in Bezug auf das Gesamt- oder progressionsfreie Überleben bei Personen mit myeloischen hämatologischen Neoplasien ist unzureichend.

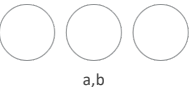


1 von 3 = niedrig

Das Vertrauen in die Evidenz bezüglich der prognostischen Bedeutung von NK-Zellen aus dem Knochenmark bei Personen mit AML ist niedrig. Ein höherer Anteil an NK-Zellen aller Lymphozyten des Knochenmarks könnte auf eine bessere Prognose hinsichtlich des Gesamt- und des krankheitsfreien Überlebens hindeuten.

Tabelle 1: Übersicht über die Ergebnisse

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekt	Vertrauen in das Ergebnis	
		NK _{hoch} [*]	NK _{niedrig} [*]	HR (95% KI)		
NK-Zellen aus dem peripheren Blut						
Gesamtüberleben						
2 retrospektive prognostische Studien (2, 3) Follow-up: bis zu 125 Monate n=305	1 Studie moderat (3)	Median: 125 Monate n=72	Median: 46 Monate n=22	0,31 (0,13 bis 0,77)	Die Evidenz zu NK-Zellen aus dem peripheren Blut als Prognosefaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist unzureichend.	a,b,c
	1 Studie hoch (2)	Median: NB n=NB	Median: NB n=NB	1,88 (1,13 bis 3,12)		
Progressionsfreies Überleben						
1 prospektive prognostische Studie (4) Follow-up: 48 Monate n=31	hoch	Median: NB n=NB	Median: NB n=NB	1,12 (0,60 bis 2,13)	Die Evidenz zu NK-Zellen aus dem peripheren Blut als Prognosefaktor hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ist unzureichend.	a,b,d
NK-Zellen aus dem Knochenmark						
Gesamtüberleben						

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekt	Vertrauen in das Ergebnis	
		NK _{hoch} [*]	NK _{niedrig} [*]	HR (95% KI)		
1 retrospektive prognostische Studie (1) Follow-up: bis zu 60,7 Monate n=130	moderat	Median: NB n=NB	Median: NB n=NB	0,85 (0,77 bis 0,95)	Ein hoher NK-Zellanteil im Knochenmark könnte auf ein längeres Gesamtüberleben hinweisen.	
Krankheitsfreies Überleben						
1 retrospektive prognostische Studie (1) Follow-up: bis zu 60,7 Monate n=130	moderat	Median: NB n=NB	Median: NB n=NB	0,89 (0,83 bis 0,95)	Ein hoher NK-Zellanteil im Knochenmark könnte auf ein längeres krankheitsfreies Überleben hinweisen.	
NKT-Zellen aus dem Knochenmark						
Gesamtüberleben						
1 prospektive prognostische Studie (5) Follow-up: 12 Monate n=28	hoch	Median: NB n=NB	Median: NB n=NB	2,66 (0,60 bis 3,09)	Die Evidenz zu NKT-Zellen aus dem Knochenmark als Prognosefaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist unzureichend.	

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekt	Vertrauen in das Ergebnis	
		NK _{hoch} [*]	NK _{niedrig} [*]	HR (95% KI)		
iNKT-Zellen aus dem peripheren Blut						
Gesamtüberleben						
1 prospektive prognostische Studie (5) Follow-up: 12 Monate n=28	hoch	Überlebensrate nach 1 Jahr: 100% n=NB	Überlebensrate nach 1 Jahr: 29,2% n=NB	0,62 (0,07 bis 0,58)	Die Evidenz zu iNKT-Zellen aus dem peripheren Blut als Prognosefaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist unzureichend.	a,b

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Stichprobengröße; NB: nicht berichtet; NK-Zellen: natürliche Killerzellen; NKT-Zellen: natürliche Killer-T-Zellen; iNKT-Zellen: invariante natürliche Killer-T-Zellen

^{*} 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 3.

^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 von Inkonsistenz der Studien um eine Stufe herab.

^d Wir stuften das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund des sehr ungenauen Ergebnisses um zwei Stufen herab.

Vertrauen in das Ergebnis



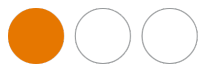
hoch

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

Myeloische hämatologische Neoplasien, wie etwa die akute myeloische Leukämie (AML), die chronische myeloische Leukämie (CML) und das myelodysplastische Syndrom (MDS), stellen nach wie vor eine therapeutische Herausforderung dar. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten liegen in Europa bei AML bei 32,9 Prozent und bei CML bei 70,4 Prozent (6). Das mediane Überleben bei einer sekundären AML auf Basis eines MDS hingegen beträgt lediglich drei Monate (7).

Zellen des Immunsystems wie T-Zellen, aber auch natürliche Killerzellen (NK-Zellen), NK-ähnliche T-Zellen (NKT-Zellen) und invariante NKT-Zellen (iNKT-Zellen), nehmen eine wichtige Rolle in der immunologischen Tumorkontrolle ein (8, 9). In der klinischen Hämatologie sind zelluläre und antikörperbasierte Immuntherapien (z. B. CAR-T-Zelltherapie) auf dem Vormarsch (10). 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 (11). Ob und welchen Einfluss natürlich vorkommende NK- und NKT-Zellen auf myeloische Neoplasien haben, ist jedoch noch nicht restlos geklärt.

Wir fassen daher in diesem Rapid Review die Evidenz von NK- und NKT-Zellen als unabhängiger Prognosefaktor für Überleben und Therapieansprechen bei myeloischen hämatologischen Neoplasien zusammen. In Ergänzung dazu befassen sich zwei weitere Rapid Reviews mit NK- und NKT-Zellen als Prognosefaktoren bei lymphatischen hämatologischen Neoplasien und beim multiplen 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 wurde mit GRADE pro GDT erstellt (<https://gradepro.org/>). Die Auswahl der Studien erfolgte anhand der in Tabelle 2 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) (12).

Wir berichteten die Ergebnisse in Bezug auf das Überleben in narrativer Form, entsprechend den Angaben in den eingeschlossenen Publikationen – entweder als Hazard Ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervallen (KI), Überlebensrate zu definierten Zeitpunkten oder medianes Überleben. 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 (13), jeweils getrennt nach Zelltyp, erstellt

wurden. Für die Darstellung im Forest Plot wurde die Vergleichsrichtung der einzelnen Studien vereinheitlicht (hoch versus niedrig) und bei Bedarf die HR durch Berechnung des Kehrwerts (1/HR) angepasst.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Population	Neu erkrankte Personen mit myeloischen hämatologischen Neoplasien: • Akute myeloische Leukämie • Chronische myeloische Leukämie • Myelodysplastisches Syndrom	Vortherafierte Patient:innen Patient:innen, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten
Exposition	Gesamtzellzahl oder prozentueller Anteil an der Gesamtheit der Lymphozyten im Knochenmark oder im peripheren Blut folgender Zellen: • NK-Zellen (CD3-CD56+/CD16+) • NKT-Zellen (CD3+CD56+/CD16+) • iNKT-Zellen (CD3+Vα24+Vβ11+ oder CD1d-αGalCer-Tetramere) Bestimmt vor Therapiebeginn mittels Durchflusszytometrie-Verfahrens	• NK(T)-Zellen als Teil eines komplexeren (Prognose-)Scores oder anderer zusammengesetzter Prognosefaktoren • NK-Zell-Regeneration nach Therapie • T-Zellen oder andere Immunzelltypen • Identifizierung von Zellen mittels Genexpressionsmustern oder anderer Verfahren als Durchflusszytometrie • Ausschließliche Betrachtung von NK-Zell-Subtypen
Endpunkte	• Gesamtüberleben • Progressions- 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 fünf prognostische Kohortenstudien, die NK-, NKT- oder iNKT-Zellen als individuelle Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bei Patient:innen mit neu diagnostizierten myeloischen hämatologischen Neoplasien untersuchten (1-5). Die Studien wurden in China (2, 3), Mexiko (4, 5) und den USA (1) durchgeführt und umfassten insgesamt 494 Teilnehmer:innen mit einem durchschnittlichen Alter von 42 bis 65 Jahren. Der Frauenanteil in den Studien reichte von 42,6 bis 67,9 Prozent. Drei Studien schlossen Patient:innen mit akuter myeloischer Leukämie ein (1, 2, 5), jeweils eine Studie Personen mit chronischer myeloischer Leukämie (4) bzw. mit myelodysplastischem Syndrom (3). Nach Diagnosestellung erhielten die AML-Patient:innen in zwei Studien eine Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Cytarabine bzw. All-trans-Retinsäure (1, 5). Eine weitere Studie mit AML-Patient:innen setzte unterschiedliche Chemotherapie-Regime ein, wobei einige Personen eine intensive, die meisten eine reduzierte (bestehend aus weniger Chemotherapeutika oder einer geringeren Dosierung als bei der intensiven Therapie) und manche eine palliative Therapie erhielten (2). Patient:innen mit CML wurden mit Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt (4). Eine Studie mit dem Fokus auf MDS inkludierte nur Patient:innen, die keine spezifische Therapie erhalten hatten (3). Der Beobachtungszeitraum nach Diagnosestellung reichte von zwölf bis zu 125 Monaten. Tabelle 3 zeigt die Details zu den identifizierten Studien. Die Studienergebnisse haben wir in Tabelle 1 zusammenfassend und in Tabelle A 1 im Detail dargestellt.

Aufgrund von Unklarheiten in Bezug auf Auswahl der Patient:innen, Messung der Endpunkte und des Prognosefaktors bewerteten wir das Bias-Risiko für zwei Studien als moderat (1, 3). Für drei Studien sehen wir aufgrund möglichen Confoundings (2, 4, 5) und/oder hoher Drop-Out-Raten (4, 5) ein hohes Bias-Risiko gegeben.

Tabelle 3: Studien-, Populationscharakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Studie	N	Population	NK(T)-Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnose	Therapie	Zellart und Untersuchungsmaterial
Studiendesign	Follow-up				Untersuchungsmaterial
Risiko für Bias	Land				Cut-off-Wert n pro Gruppe
Rekrutierungszeitraum					
Akute myeloische Leukämie					
Alcasid et al., 2017 (1)	N=130	AML	NB	Cytarabin, Daunorubicin oder Idarubicin, anschließend	NK-Zellen (CD16+CD56+) (als kontinuierliche Variable bzw. als Anteil der Lymphozyten)
Retrospektive prognostische Studie	Follow-up: bis zu 60,7 Monate	55 Jahre		Konsolidierung mit Cytarabin bzw. bei akuter promyelozytärer Leukämie: All-trans-Retinsäure	gewonnen aus dem Knochenmark
	USA	56,2% Frauen			Cut-off-Wert: 5%
moderat	2005–2016				n pro Gruppe: NB
Cui et al., 2024 (2)	N=211	AML	110 Zellen/μl (Spanne: 0–1940)	Intensive Chemotherapie: 24,2%*	NK-Zellen (CD3–CD16+CD56+)
Retrospektive prognostische Studie	Follow-up: NB	65 Jahre		Chemotherapie mit reduzierter Intensität: 71,1%*	gewonnen aus peripherem Blut
	China	51,7% Frauen		Palliativtherapie: 4,7%*	Cut-off-Wert: 9,53 Zellen/μl
hoch	2012–2021				n pro Gruppe: NB
Najera Chuc et al., 2012 (5)	N=28	AML	iNKT-Zellen im peripheren Blut: median 0,0814 Zellen/μl	Standardisierte Chemotherapie mit Anthrazyklin und Cytarabin bzw. bei akuter promyelozytärer Leukämie: All-trans-Retinsäure	iNKT-Zellen (CD3 PerCP, Vα24 PE, und Vβ11 FITC) gewonnen aus peripherem Blut
Prospektive prognostische Studie	Follow-up: 12 Monate	42 Jahre			Cut-off-Wert: 0,2 Zellen/μl
	Mexiko	67,9% Frauen			n pro Gruppe: NB
hoch	2007				
			NKT-Zellen im Knochenmark: median 49,89 Zellen/μl		NKT-Zellen (CD3+CD16+CD56+) gewonnen aus Knochenmark
					Cut-off-Wert: NB
					n pro Gruppe: NB
Chronische myeloische Leukämie					
Molina-Aguilar et al., 2020 (4)	N=31	CML	Median: 407 Zellen/μl	Tyrosinkinaseinhibitoren (Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib)	NK-Zellen (CD3–D56+) gewonnen aus peripherem Blut
Prospektive prognostische Studie	Follow-up: 48 Monate	57 Jahre			Cut-off-Wert: 205,0 Zellen/μL
	Mexiko	48,4% Frauen			n pro Gruppe: NB
hoch	2013–2017				

Studie	N	Population	NK(T)-Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnose	Therapie	Zellart und Untersuchungsmaterial
Studiendesign	Follow-up				Untersuchungsmaterial
Risiko für Bias	Land				Cut-off-Wert n pro Gruppe
	Rekrutierungszeitraum				
Myelodysplastisches Syndrom					
Gong et al., 2024 (3)	N=94	MDS	NK-Anteil aus Lymphozyten in median (Spanne): 13,2% (1,98–52,8)	Symptomatische oder supportive Therapie (Patient:innen mit spezifischer Therapie für MDS wurden ausgeschlossen)	NK-Zellen (CD56+CD16+) gewonnen aus peripherem Blut
Retrospektive prognostische Studie	Follow-up: bis zu 125 Monate	59 Jahre			Cut-off-Wert: 7.9% NK <7,9%: n=22 NK ≥7,9%: n=72
	China	42,6% Frauen			
moderat	2009–2019				

Abkürzungen: AML: akute myeloische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation (Oberflächenmerkmal von Zellen); CML: chronische myeloische Leukämie; iNKT-Zellen: invariante natürliche Killer-T-Zellen; MDS: myelodysplastisches Syndrom; N: Gesamtzahl der Teilnehmer:innen in der Studie, n: Teilnehmer:innenzahl in den Untergruppen; NB: nicht berichtet; NK-Zellen: natürliche Killerzellen; NKT-Zellen: natürliche Killer-T-Zellen; µl: Mikroliter

NK-Zellen aus dem peripheren Blut

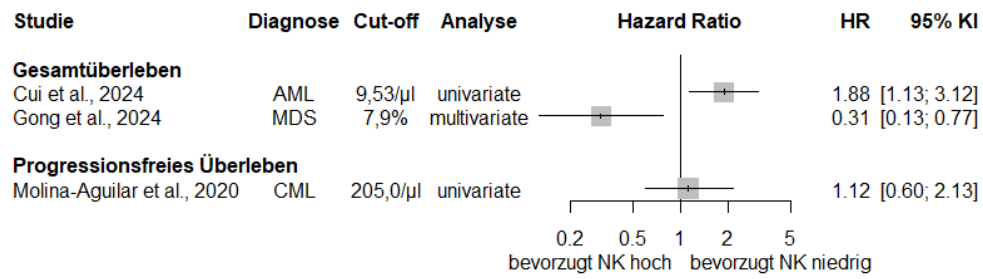
Drei Studien untersuchten NK-Zellen aus dem peripheren Blut als unabhängigen Prognosefaktor bei Personen mit AML, CML oder MDS (2-4). Der Einfluss von NK-Zellen auf das Überleben ist in Abbildung 1 deskriptiv dargestellt.

In einer Studie mit 211 Personen mit AML, von denen etwa ein Viertel eine intensive Chemotherapie, 71 Prozent eine Chemotherapie mit reduzierter Intensität und knapp unter 5 Prozent eine Palliativtherapie erhielten, ergab eine univariate Analyse bei einer NK-Zellzahl über 9,53 Zellen/µl ein niedrigeres Gesamtüberleben als bei einer NK-Zellzahl darunter (Hazard Ratio [HR] 1,88; 95% Konfidenzintervall [KI] 1,13 bis 3,12) (2).

Bei 31 Patient:innen mit CML, die mit Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt wurden, zeigte sich in einer univariaten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben, unabhängig davon, ob die NK-Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnose größer oder kleiner als 205 Zellen/µl war (HR 1,12; 95% KI 0,60 bis 2,13) (4).

Eine Studie mit 94 Personen mit MDS, die keine spezifische Therapie erhielten, ergab, dass ein NK-Zellanteil von ≥7,9 Prozent der Lymphozyten mit einem verlängerten medianen Überleben assoziiert war (NK ≥7,9%: 125 Monate vs. NK <7,9%: 46 Monate, multivariate Analyse: HR 0,31; 95% KI 0,13 bis 0,77) (3). Das mediane leukämiefreie Überleben unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen Personen mit hohem und solchen mit niedrigem NK-Zellanteil (HR nicht berichtet, p=0,123).

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

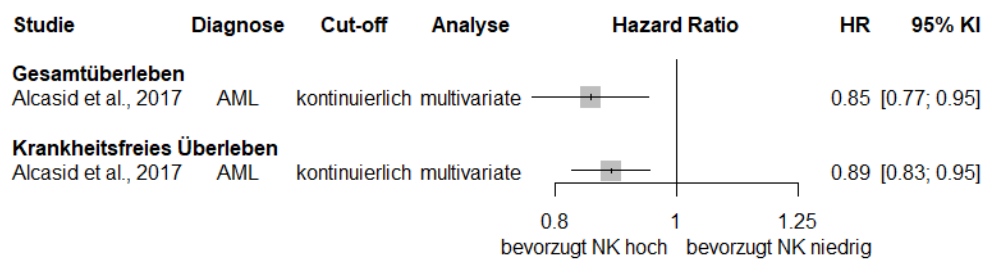


Abkürzungen: AML: akute myeloische Leukämie; CML: chronische myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDS: myelodysplastisches Syndrom; NK: natürliche Killerzellen

NK-Zellen aus dem Knochenmark

Eine Studie mit 130 Patient:innen mit AML, die eine Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Cytarabin bzw. mit All-trans-Retinsäure erhielten, untersuchte NK-Zellen aus dem Knochenmark als kontinuierliche Variable als Prognosefaktor für Gesamt- und krankheitsfreies Überleben (1). Dabei zeigte sich in einer multivariaten Analyse, dass Personen mit höherem NK-Zellanteil zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowohl ein längeres Gesamtüberleben (HR 0,85; 95% KI 0,77 bis 0,95) als auch ein längeres krankheitsfreies Überleben (HR 0,89; 95% KI 0,83 bis 0,95) aufwiesen (siehe Abbildung 2). Zusätzlich untersuchte die Studie verschiedene Cut-off-Werte für NK-Zellen und fand, dass ein NK-Zellanteil ≥ 5 Prozent mit einem verbesserten Gesamtüberleben (HR 0,23; 95% KI nicht berichtet) und krankheitsfreien Überleben (HR 0,4; 95% KI nicht berichtet) assoziiert war.

Abbildung 2: Deskriptiver Forest Plot für den prognostischen Einfluss von NK-Zellen aus dem Knochenmark

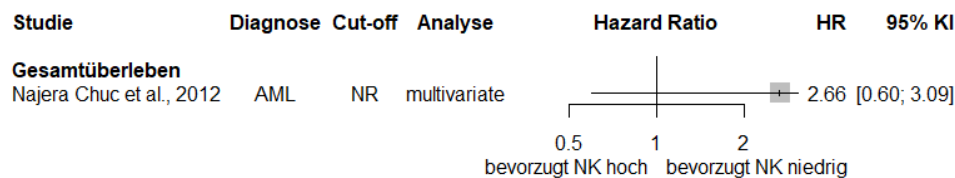


Abkürzungen: AML: akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NK: natürliche Killerzellen

NKT-Zellen aus dem Knochenmark

Im Rahmen einer Studie mit 28 Teilnehmer:innen mit AML, die eine Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Cytarabin bzw. mit All-trans-Retinsäure erhielten, wurden NKT-Zellen aus dem Knochenmark als Prognosefaktor für Überleben untersucht (5). Eine multivariate Analyse ergab diesbezüglich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Personen mit niedriger und solchen mit hoher Zahl von NK-Zellen im Knochenmark (HR 2,66; 95% KI 0,60 bis 3,09; siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Deskriptiver Forest Plot für den prognostischen Einfluss von NKT-Zellen aus dem Knochenmark



Abkürzungen: AML: akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NK: natürliche Killerzellen; NR: nicht berichtet

iNKT-Zellen aus dem peripheren Blut

Die Studie von Najera Chuc et al. mit 28 AML-Patient:innen untersuchte auch iNKT-Zellen im peripheren Blut als potenziellen Prognosefaktor (5). Dabei zeigte sich nach einem Jahr bei Personen mit einer iNKT-Zellzahl von größer als 0,2 Zellen/ μ l die Überlebensrate bei 100 Prozent, wohingegen Personen mit einer niedrigeren iNKT-Zellzahl eine Überlebensrate von 29,2 Prozent hatten. Eine multivariate Analyse ergab einen Überlebensvorteil für Personen mit höherer iNKT-Zellzahl, wobei aufgrund der Unplausibilität der berichteten Konfidenzintervalle keine Aussage über die statistische Signifikanz gemacht werden kann (HR 0,62; 95% KI unklar).

Appendix

PRISMA-Flussdiagramm

Abbildung A 1: PRISMA-Flussdiagramm modifiziert nach Page et al. (2021)(14)

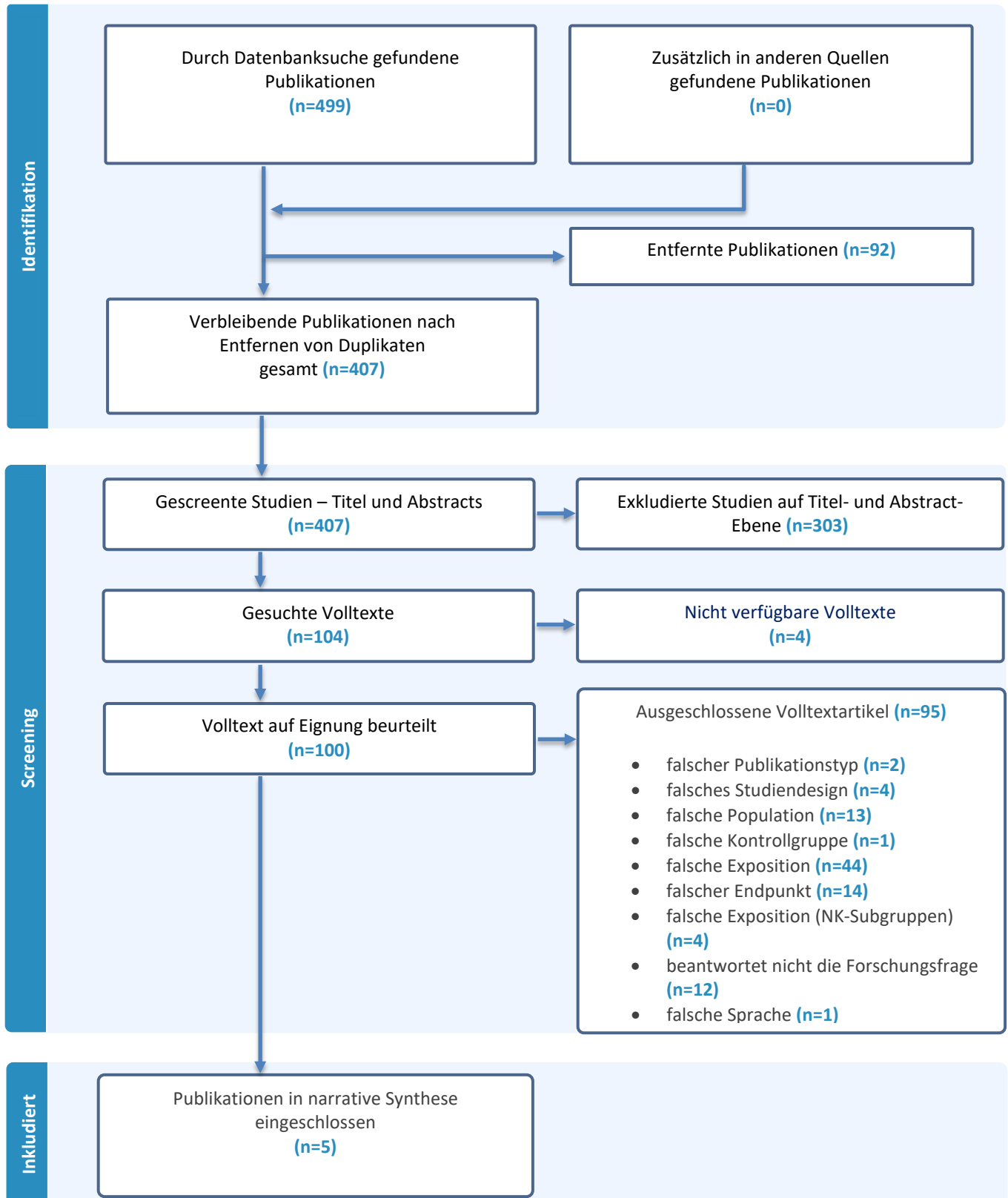


Tabelle A 1: Ergebnisse der inkludierten Studien

Studie Risiko für Bias	Gesamtüberleben	Progressionsfreies oder krankheitsfreies Überleben	Therapie- ansprechen
NK-Zellen aus dem Knochenmark			
Alcasid et al., 2017 (1) moderat	<i>Multivariate Analyse:</i> NK-Zellanteil (%) HR 0,85 (95% KI 0,77–0,95) NK ≥5% vs. NK <5%: HR 0,23 (95% KI NB)	<i>Multivariate Analyse:</i> NK-Zellanteil (%): HR 0,89 (95% KI 0,83–0,95) NK ≥5% vs. NK <5%: HR 0,4 (95% KI NB)	NB
NK-Zellen aus dem peripheren Blut			
Cui et al., 2024 (2) hoch	<i>Univariate Analyse:</i> NK >9,53 Zellen/μl vs. NK ≤9,53 Zellen/μl HR 1,88 (95% KI 1,13–3,13) <i>Medianes Gesamtüberleben:</i> NK >9,53 Zellen/μl: NB NK ≤9,53 Zellen/μl: NB p=0,013	NB	NB
Molina-Aguilar et al., 2020 (4) hoch	NB	<i>Progressionsfreies Überleben:</i> <i>Univariate Analyse:</i> NK >205 Zellen/μl vs. NK <205 Zellen/μl: HR 1,12 (95% KI 0,60–2,14)	NB
Gong et al., 2024 (3) moderat	<i>Multivariate Analyse:</i> NK <7,9% vs. NK ≥7,9%: HR 3,21 (95% KI 1,30–7,94) <i>Medianes Gesamtüberleben:</i> NK <7,9%: 46 Monate NK ≥7,9%: 125 Monate p<0,0001	<i>Medianes leukämiefreies Überleben:</i> NK <7,9%: NB NK ≥7,9%: NB p=0,123	NB
iNKT-Zellen aus dem peripheren Blut und NKT-Zellen aus dem Knochenmark			
Najera Chuc et al., 2012 (5) hoch	<i>Multivariate Analyse:</i> iNKT <0,2 Zellen/μl vs. iNKT >0,2 Zellen/μl HR 1,60 (95% KI 1,74–14,19) <i>Überlebensrate nach 1 Jahr:</i> iNKT <0,2 Zellen/μl: 29,2% iNKT >0,2 Zellen/μl: 100%	NB	NB
	<i>Multivariate Analyse:</i> NKT _{niedrig} vs. NKT _{hoch} HR 0,38 (95% KI 0,32–1,67)	NB	NB

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; iNKT(-Zellen): invariante natürliche Killer-T-Zellen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berichtet; NK(-Zellen): natürliche Killerzellen; NKT(-Zellen): natürliche Killer-T-Zellen; p: p-Wert; μl: Mikroliter

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 Thrombocytopenia, Essential/ or Polycythemia Vera/ or (Myeloproliferative Neoplasms or Chronic myeloid leukemia or Chronic myeloid leukaemia or essential thrombocytopenia 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: [Thrombocythemia, 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 thrombocythemia 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

(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. Alcasid M, Ma L, Gotlib JR, Arber DA, Ohgami RS. The clinicopathologic significance of lymphocyte subsets in acute myeloid leukemia. *International journal of laboratory hematology*. 2017;39(2):129-36.
2. Cui J, Zhao M, Liu W, Hong M, Qian S, Sun Q. Effect of low skeletal muscle mass on NK cells in patients with acute myeloid leukemia and its correlation with prognosis. *Annals of hematology*. 2024;103(3):771-80.
3. Gong S, Shi C. Low Levels of Natural Killer Cell in Newly Diagnosed Myelodysplastic Syndromes Patients May Confer Poor Prognosis: A Retrospective Cohort Study. *Cancer management and research*. 2024;16:753-60.
4. Molina-Aguilar R, Montiel-Cervantes LA, Anguiano-Penaloza SV, Lezama R, Vela-Ojeda J, Reyes-Maldonado E. gammadelta T Cells Number, CD200, and Flt3 Expression Is Associated with Higher Progression Free Survival in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Archives of medical research*. 2020;51(3):194-203.
5. Najera Chuc AE, Cervantes LAM, Retiguin FP, Ojeda JV, Maldonado ER. Low number of invariant NKT cells is associated with poor survival in acute myeloid leukemia. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2012;138(8):1427-32.
6. NIH. Cancer Stat Facts: Leukemia — Acute Myeloid Leukemia (AML): National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>].
7. Batra A, Sparks A, Singh R, Zakai NA, Herrera DA. Characteristics and Survival of Secondary Acute Myeloid Leukemia From Myelodysplastic Syndromes in Older Adults: A Population Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;25(6):e417-e23.
8. 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.
9. Terabe M, Berzofsky JA. The role of NKT cells in tumor immunity. *Adv Cancer Res*. 2008;101:277-348.
10. 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.
11. 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).
12. 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.
13. 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/>].
14. 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.