

# 별첨 1

## 자료추출 및 비뚤림위험 평가

### 1. 자료추출

연번(#ref)	1(#840)		
1저자(출판연도)	Yu-Chuan Lu (2023)		
연구특성	연구설계 단면연구	대상자 모집기간	2017.03. ~ 2019.07.
	연구국가 대만	연구기관 정보	국립 타이완 대학교 병원

#### ■ 연구목적

전립샘 적출술 전후의 세포 수준에서 세포외소포체(extracellular vesicle, EV)와 NK세포 활성화 사이의 메커니즘을 조사하기 위함

#### ■ 대상환자

■ 환자군 정의: 전립선암 수술 환자 (N=79)

#### ■ 선택기준

- 기타 다른 악성종양에 대한 진단 또는 치료에 대한 이력이 없는 경우
- 전립선암 치료 전 안드로겐 제거요법을 받은 이력이 없는 경우
- 백혈구 수가 10,000 cells/mL 이하이고 C-반응단백질이 1.0mg/L이하로 판단되는 면역체계에 영향을 줄 수 있는 염증 상태에 대한 이력이 없는 경우
- 면역억제제 복용 이력이 없는 경우

#### ■ 배제기준

- 기록 없음

#### 연구방법

■ 환자의 일반적 특성 (N=79)

	전립선암
표본 수 (명)	79
연령 (세)	중위수: 65.38 (사분범위: 61.16-68.08)
수술 전 PSA (ng/dL)	중위수: 8.72 (사분범위: 6.17-13.63)
종양의 병기(TNM stage) (명)	II: 38 (48.1%)
	III: 30 (38.0%)
	IV: 6 (5.6%)
	2: 42 (53.2%)
암 등급(Gleason scores) (명)	3: 15 (19.0%)

#### ■ 중재검사

- 종류: NK세포 활성화도 검사
- 사용시약: NK Vue<sup>®</sup> kit and Promoca<sup>™</sup>
- 검체: 혈액(전혈, 수술 4~6주 전에 채혈)
- 분석방법: ELISA(효소면역법, enzyme-linked immunosorbent assay)

#### 연구결과

■ 질병과의 관련성: 기록없음

#### ■ 치료경과 모니터링

- 전립샘 적출술 후 NK세포 활성화도가 유의하게 증가함(P=0.002)
- 전립샘 적출술 후, 전립선암 중증도별 NK세포 활성화도의 증가 비율을 제시함

연번(#ref)	1(#840)
1저자(출판연도)	Yu-Chuan Lu (2023)

암 중증도(TNM)			
Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
66.7%	90.9%	53.3%	20.0%

**결론** 전립선암 환자를 대상으로 NKG2A RNA는 NK세포 활성도의 주요 조절 인자임을 확인함

연번	2			
1저자(출판연도)	Bum Sik Tae(2020)			
연구특성	연구설계	단면연구	대상자 모집기간	2017.05. ~ 2018.05.
	연구국가	한국	연구기관 정보	고려대 안산 병원 비뇨기과

■ 연구목적

전립선암의 진단에서 NK세포 활성도의 유효성을 평가하기 위함

■ 대상환자

- 환자군 정의: 대상자 모집기간동안 비뇨기과를 방문한 환자
- 선택기준
  - 18세 이상
  - 전립선특이항원(PSA)검사 수치가 2.5ng/mL 초과 또는 직장수지검사(DRE)에서의 이상소견
- 배제기준
  - 항암치료를 필요로 하는 만성 염증이 있는 경우
  - 면역 반응에 영향을 줄 수 있는 다른 의학적 상태에 있는 경우  
(예: 궤양대장염, 크론병, 루푸스, 또는 기타 결합조직 질병)
  - 5-알파 환원효소 억제제 복용이력이 있는 경우
  - 테스테론 대체 치료 과거력이 있는 경우
  - 기타 다른 암의 과거력이 있는 경우
- 환자의 일반적 특성 (N=102)

연구방법

	전립선암	비(非) 전립선암	p
표본 수 (명)	50	52	
연령 (세)	평균±표준편차: 65.52±7.35	평균±표준편차: 61.30±10.49	0.032
PSA (ng/mL)	평균±표준편차: 7.96±4.24	평균±표준편차: 7.19±3.86	0.539
유리 PSA	평균±표준편차: 1.27±1.02	평균±표준편차: 0.98±0.73	0.397
PSA 밀도 < 0.15 ng/mL/mL 인 환자 수 (명)	22	20	0.357
PSA 밀도 ≥ 0.15 ng/mL/mL 인 환자 수(명)	28	32	

■ 중재검사

- 종류: NK세포 활성도 검사
- 사용시약: NK Vue<sup>®</sup> Tubes and Promoca<sup>™</sup>
- 검체: 혈액(전혈)
- 분석방법: ELISA(효소면역법, enzyme-linked immunosorbent assay)

■ 비교검사

- 검사명: PSA 와 유리 PSA의 비율(FTR), PSA 밀도(PSAD), 직장수지검사(DRE)
- 검사주기: 기록 없음
- 추적기간: 기록 없음

■ 질병과의 관련성

- 암 유무 별 NK세포 활성도 검사의 임계값 기준 환자 비율

연구결과

NK세포 활성도 검사 임계값(pg/dL) (=인터페론 감마 농도)	환자군			대조군		
	N	n	%	N	n	%
< 200	50	18	36.0	52	12	23.1
200-500	50	16	32.0	52	2	3.8
>500	50	16	32.0	52	38	73.1

연번	2
1저자(출판연도)	Bum Sik Tae(2020)

(참고) 전립선암 진단예측 관련 오즈비 (비교검사 별 단변량 및 다변량 분석)

	Univariate analysis(단변량 분석)		Multivariate analysis(다변량 분석)	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
NKA<500	5.769 (2.457~13.543)	0.010	7.547 (2.717~20.964)	0.001
PSAD>0.15	0.795 (0.364~1.1753)	0.570	1.215 (0.479~3.525)	0.582
FTR <0.10	2.437 (1.085~5.474)	0.031	3.269 (1.058~10.264)	0.040
DRE	10.222 (3.199~32.666)	0.001	12.626 (3.452~46.1777)	0.001

약어: NKA, Natural killer cell activity; PSAD, PSA Density; DRE, Digital rectal examination; FTR, freePSA/PSA ratio

■ 치료경과 모니터링: 기록 없음

**결론**

낮은 NK세포 활성도와 높은 PSA 검사 결과와 전립선 조직검사 결과의 양성과 관련이 있음. NK세포 활성도 검사는 쉽게 전립선암을 검출하고 진단정확도를 개선하였음. 전립선암 진단에서의 NK세포 활성도 검사의 역할을 확인하기 위해 다기관 전향적 연구가 필요함

연번	3
1저자(출판연도)	Yu-Chuan Lu (2019)

연구특성	연구설계	환자 대조군 연구	대상자 모집기간	2017.03.~2018.05.
	연구국가	타이완	연구기관 정보	국립 타이완 대학교 병원

■ 연구목적  
전립샘 적출술 전과 후의 NK세포 개수와 NK세포 활성도를 연구하고 NK세포와 전립선암 진행상태의 관계를 밝히고자 함

- 대상환자
- 환자군 정의: 전립선암 환자 (N=51)와 30~40세 사이의 건강인 (N=10)
  - 선택기준
    - 기타 다른 악성종양에 대한 진단 또는 치료에 대한 이력이 없는 경우
    - 전립선암 치료를 위해 신보강안드로젠 제거 치료를 받은 이력이 없는 경우
    - 백혈구 수가 10,000 cells/mL 이하이고 C-반응단백질이 1.0mg/L이하로 판단되는 면역체계에 영향을 줄 수 있는 염증 상태에 대한 이력이 없는 경우
    - 면역억제제 복용 이력이 없는 경우

- 배제기준
- 기록 없음
  - 환자의 일반적 특성 (N=51)

	전립선암
표본 수 (명)	51
연령 (세)	중위수: 63.52 (사분범위: 59.31~67.18)
수술 전 PSA(ng/dL)	중위수: 9.555 (사분범위: 6.65~13.951)

- 중재검사
- 종류: NK세포 활성도 검사
  - 사용시약: NK Vue<sup>®</sup> kit and Promoca<sup>™</sup>
  - 검체: 혈액(전혈, 수술 4~6주 전에 채혈)
  - 분석방법: ELISA(효소면역법, enzyme-linked immunosorbent assay)

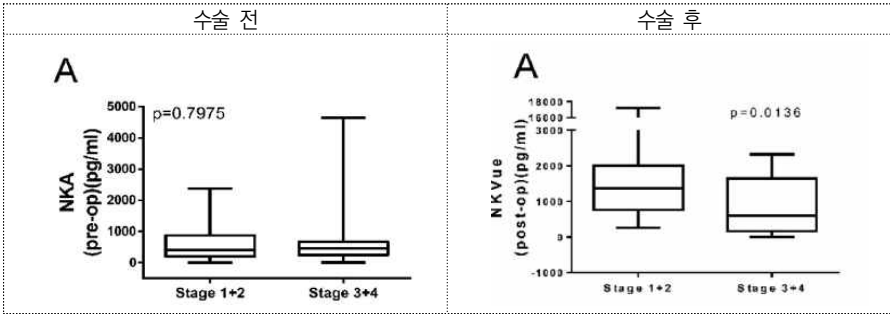
- 질병과의 관련성
- 수술 전 건강인과의 전립선암 환자에서의 NK세포 활성도 측정결과

	전립선암	건강인	p
NK세포 활성도 (pg/mL)	중위수: 484.66 (사분범위: 246.32~818.70)	중위수: 1550	<0.0001

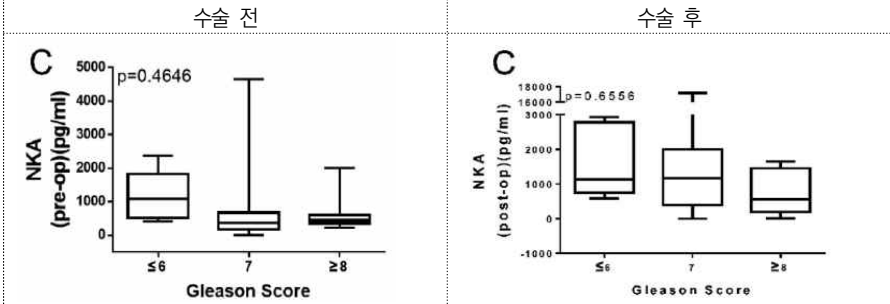
- 치료경과 모니터링
- 수술 전·후의 NK세포 활성도 검사와 비교검사의 측정결과

	수술 전	수술 후
NK세포 활성도 (pg/mL)	중위수: 484.66 (사분범위: 246.32~818.70)	중위수: 1054 (사분범위: 495.86~2000)
PSA (ng/mL)	중위수: 9.78 (사분범위: 7.38~14.76)	중위수: 0.016 (사분범위: 0.011~0.026)

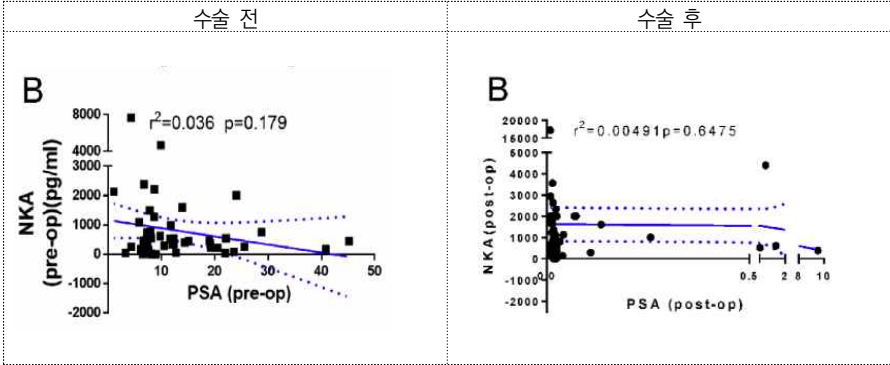
- 암 중증도 별 수술 전·후의 NK세포 활성도 측정결과
  - 수술 전·후 NK세포 활성도와 암 중증도(stage 1-4) box plot
  - : 수술 전 암 중증도 별 NK세포 활성도에 대한 유의한 차이가 없었음. 수술 후 암 중증도 별 NK세포 활성도에 대한 유의한 차이가 있었음



- 수술 전·후 NK세포 활성화도와 암 중증도(Gleason score) box plot  
: 수술 전 Gleason score 별 NK세포 활성화도에 대한 유의한 차이가 없었음. 수술 후 Gleason score 별로는 차이가 없었음



- 수술 전·후 NK세포 활성화도 검사와 비교검사의 상관성  
: 수술 전·후 NK세포 활성화도와 PSA 사이의 유의한 상관관계는 없음



■ 수술 후 negative margin group(수술 후 암세포가 없음) 과 positive margin group(수술 후 암세포가 있음)에서의 NK세포 활성화도 측정결과

		positive margin	negative margin	p
표본 수 (명)		24	27	
연령 (세)		63.52 (59.31~67.00)	63.76 (59.33~67.13)	
Gleason Score		6	3	
NK세포 활성화도 (pg/mL)	수술 전	448.45 (190.75~591.25)	527 (253~1087.3)	0.275
	수술 후	557 (282.25~1027.5)	1921 (1133~2318)	< 0.001
	△	76 (-216.5~434.5)	1375 (508.75~1758)	0.001
PSA (ng/mL)	수술 전	10.52 (7.79~19.21)	9.24 (6.72~12.14)	0.07
	수술 후	0.023 (0.014~0.07)	0.014 (0.009~0.017)	0.007
	△	-10.49 (-19.18~-7.77)	-9.22 (-12.12~-6.71)	0.073

자료추출값은 중위수(사분범위)로 보고됨

■ 생화학적 무재발 생존율

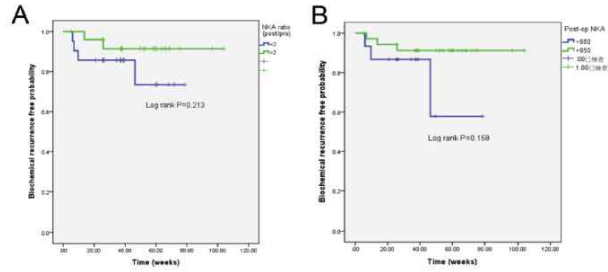


Figure 4 Survival analysis of biochemical recurrence after prostatectomy. (A) Biochemical recurrence-free survival of patients whose NKA ratio was above or below 2. (B) Biochemical recurrence-free survival of patients whose postoperative NKA was above or below 650 pg/mL.

- 생존 분석에서는 NK세포 활성도의 수술 전과 후의 비율이 2보다 큰 환자와 수술 후 NK세포 활성도가 650 pg/mL 보다 큰 경우에는 더 좋은 생화학적 재발과 상관없는 생존율을 보인다(통계적 유의성은 없음.).[A. 수술 전 · 후 NK세포 활성도 비율이 2이상(초록)과 2미만(파랑)인 환자군의 생화학적 재발과 상관없는 생존율, p=0.213; B. 수술 후의 NK세포 활성도가 650pg/mL 이상(초록)과 650pg/mL 미만(파랑)인 환자군의 생화학적 재발과 상관없는 생존율, p=0.158]

**결론**

전립선암 환자는 건강인보다 더 낮은 NK세포 활성도를 가짐. 전립선암 적출술을 받은 환자에서 NK세포 활성도는 수술 후 보다 전에 더 낮은 활성도를 가짐. 더 낮은 수술 후 NK세포 활성도는 더 높은 암 병기에서 관찰됨. Positive margin group에 해당되는 환자가 더 낮은 NK세포 활성도를 가짐

연번	4
1저자(출판연도)	Adriana C. Vidal (2019)

연구특성	연구설계	단면연구	대상자 모집기간	2015.10.~2016.07.
	연구국가	미국	연구기관 정보	Durham Veterans Affairs health Care system

■ 연구목적

다인종 코호트에서 전립선 조직검사를 받은 미국인의 전립선암의 존재를 예측하는 도구로서의 NK세포 활성도의 능력을 검사하기 위함

■ 대상환자

- 환자군 정의: 증가하는 전립선특이항원(PSA) 또는 직장수지검사(DRE)에서의 이상소견으로 인하여 전립선 조직검사를 받은 남성
- 선택기준
  - 18세 이상
  - 연구에 참여하기 전 12개월 이내에 전립선특이항원(PSA)검사 결과를 가진 경우
- 배제기준
  - 전립선 부피에 대한 정보가 없는 경우
  - 이 전에 전립선 조직검사에서 양성판정을 받고 현재 추적관찰인 경우
- 환자의 일반적 특성 (N=94)

연구방법

		Total
표본 수 (명)		94
연령 (세)		67
인종	Non-Black	30
	Black	64
DRE	이상없음	55
	이상있음	39
PSA(ng/mL)		6.0
전립선 조직검사 결과	음성	32
	양성 (암)	62

■ 중재검사

- 종류: NK세포 활성도 검사
- 사용시약: NK Vue™
- 검체: 혈액(전혈)
- 분석방법: ELISA(효소면역법, enzyme-linked immunosorbent assay)

■ 질병과의 관련성 (전립선암 의심환자(N=94); 전립선 암 (N=62), 비(非) 전립선암 (N=32))

- 환자군과 대조군 간의 NK세포 활성도 수치 비교

	임계값	전립선암 환자			비(非)전립선암 환자			p
		N	n	%	N	n	%	
NK세포 활성도 (pg/mL)	<200	62	21	33.9	32	4	12.5	NR
	≥200	62	41	66.1	32	28	87.5	

NR, Not reported

연구결과

(참고) 전립선암 진단예측 관련 오즈비

- 전립선 암 vs. 비(非) 전립선암

분석모델	NK세포 활성도 (pg/mL)	OR (95% CI)	p
Univariable models	continuous	1.11 (0.99~1.25)	0.069
	<200 vs. ≥200	3.59 (1.10~11.6)	0.033
Multivariable models	continuous	1.16 (1.01~1.32)	0.031
	<200 vs ≥200	4.89 (1.34~17.8)	0.016



연번	4
1저자(출판연도)	Adriana C. Vidal (2019)

- High-grade (Gleason score  $\geq 7$ ) vs. Low-grade (Gleason score  $\leq 6$ )

분석모델	NK세포 활성도 (pg/mL)	OR (95% CI)	p
Univariable models	continuous	1.05 (0.95~1.17)	0.358
	<200 vs. $\geq 200$	1.63 (0.64~4.10)	0.304
Multivariable models	continuous	1.11 (0.98~1.26)	0.115
	<200 vs. $\geq 200$	2.51 (0.85~7.40)	0.095

■ 치료경과 모니터링 관련 지표: 기록 없음

### 결론

전립선 조직검사가 예정되어 있는 환자는 NK세포 활성도 검사의 수치가 임계값인 200pg/mL 이하 일 때 전립선암 진단을 더 많이 받는 경향이 있음. 이를 확인하기 위해 더 큰 연구가 필요함

<b>연번</b>	5			
<b>1저자(출판연도)</b>	Wan Song (2018)			
<b>연구특성</b>	연구설계	단면연구	대상자 모집기간	2016.11.~2017.07.
	연구국가	한국	연구기관 정보	삼성서울병원

**연구방법**

■ 연구목적

전립선암 의심환자의 전립선암 진단을 위한 NK세포 활성도의 임상적 유효성을 분석하고 전립선암의 Gleason grade와 NK세포 활성도의 상관관계를 확인하기 위함

■ 대상환자

■ 환자군 정의:

대상자 모집기간 동안 전립선암으로 진단받았거나 (N=76), 전립선특이항원(PSA)검사 수치가 2.5ng/mL 초과 또는 직장수지검사(DRE)에서의 이상소견으로 전립선암이 의심되어 전립선 조직검사를 받은 (N=147) 환자

■ 선택기준

- 40~75세의 남성
- 기타 다른 악성종양에 대한 치료 또는 진단에 대한 과거력이 없는 경우
- 전립선암에 대하여 안드로젠 저거 치료를 받은 이력이 없는 경우
- 면역체계에 영향을 줄 수 있는 염증 상태에 대한 이력이 없는 경우

■ 배제기준

- 완벽한 Gleason grade 결과가 없는 경우

■ 환자의 일반적 특성 (N=221)

	전립선암	비(非) 전립선암	p
표본 수 (명)	135	86	
연령 (세)	평균±표준편차: 66.9±7.1	평균±표준편차: 63.3±7.9	0.001
PSA (ng/mL)	평균±표준편차: 32.25±164.37	평균±표준편차: 6.02±4.77	0.066

■ 중재검사

- 종류: NK세포 활성도 검사
- 사용시약: NK Vue<sup>®</sup> kit
- 검체: 혈액(전혈)
- 분석방법: ELISA(효소면역법, enzyme-linked immunosorbent assay)

■ 질병과의 관련성

■ 암 유무별 NK세포 활성도 측정결과

	전립선암	비(非) 전립선암	p
인터페론 감마 농도 (pg/dL)	평균±표준편차: 1,267.6±742.8	평균±표준편차: 1,198.9±687.6	0.491

■ 암 중증도별 NK세포 활성도 측정결과

**연구결과**

	Gleason grade	평균 (표준편차)
인터페론 감마 농도 (mean, pg/dL)	6	1,349.6 (697.2)
	7 (3+4)	1,246.3 (786.8)
	7 (4+3)	1,311.3 (860.2)
	8	1,173.3 (720.9)
	9~10	1,206.5 (752.7)

**연번** 5  
**1저자(출판연도)** Wan Song (2018)

(참고) 임계값에 따른 NK세포 활성도의 오즈비, 상대위험도, 절대위험도

NK활성도 임계값 (pg/mL)	전립선암 (명)	비(非) 전립선암 (명)	Odds ratio (95% CI)	Relative risk (95% CI)	Absolute risk (%)
<200	12	7	1.10 (0.42~2.91)	1.04 (0.72~1.49)	63.2
<300	21	10	1.40 (0.62~3.13)	1.13 (0.86~1.48)	67.7
<500	34	17	1.37 (0.71~2.64)	1.12 (0.89~1.41)	66.7
<800	49	30	1.06 (0.60~1.87)	1.02 (0.82~1.27)	62.0
<1,000	52	39	0.76 (0.44~1.31)	0.90 (0.72~1.12)	57.1
<1,300	60	46	0.70 (0.40~1.20)	0.87 (0.70~1.07)	56.6
<1,500	71	52	0.73 (0.42~1.26)	0.88 (0.72~1.09)	57.7

■ 치료경과 모니터링: 기록 없음

**결론** NK세포 활성도는 전립선암을 감지하고 Gleason score를 예측하는데 있어서 매우 유용해 보이지 않음

연번	6			
1저자(출판연도)	Kyo Chul Koo (2013)			
연구특성	연구설계	환자 대조군 연구	대상자 모집기간	2012.03~2012.12.
	연구국가	한국	연구기관 정보	연세세브란스 병원

■ 연구목적  
전립선특이항원(PSA)검사의 보조적 진단검사로 NK세포 활성화검사를 평가하기 위한

■ 대상환자

- 환자군 정의: 조직검사결과로 증명되어 새로 전립선암으로 진단받은 환자
  - 대조군: 환자군과 연령대를 맞추어 연구에 자원한 건강한 남자
- 선택기준 : 기록 없음
- 배제기준
  - 이전에 전립선암에 대한 병력이 있는 경우
  - 면역학적 또는 기타 다른 악성종양 상태에 있는 경우
  - 백혈구 수가 10,000 cells/mL 이하이고 C-반응단백질이 1.0mg/L이하로 판단되는 활동적 감염 또는 염증에 대한 이력이 있는 경우

**연구방법**

■ 환자의 일반적 특성 (N=105)

	환자군	대조군	p
표본 수(명)	51	54	NS
연령 (세)	평균±표준오차: 63.7±0.98	평균±표준오차: 61.6±0.78	0.092
수술 전 PSA (ng/mL)	평균±표준오차: 16.9±3.5	평균±표준오차: 1.1±0.15	<0.001

NS, Not significant

■ 중재검사

- 종류: NK세포 활성화 검사
- 사용시약: NK Vue<sup>®</sup> kit
- 검체: 혈액(전혈)
- 분석방법: ELISA(효소면역법, enzyme-linked immunosorbent assay)

■ 질병과의 관련성

■ 암 유무, 중증도별 NK세포 활성화 검사 측정결과

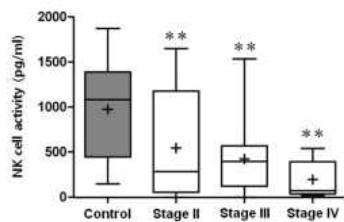


Figure 3. Boxplot diagram comparing NK cell activity between controls and patients grouped according to cancer stage. \*\*p<0.01 in relation to controls.

**연구결과**

	Patients				Control	p
	Stage II	Stage III	Stage IV	Total		
NK세포	546.1	427.8	194.5	430.9	975.2	<0.001
활성도 (pg/mL)	±136.8	±87.9	±73.8	±67.1	±85.7	

- 전립선암 환자군이 건강대조군에 비해 더 유의하게 NK 세포 활성화도가 낮았음(p<0.001)
- 암 병기가 높을수록 NK세포 활성화도가 감소하는 경향이 나타남

■ 치료경과 모니터링 관련 지표: 기록 없음

**결론**

CD56bright 세포의 감소는 NK세포 비기능을 야기할 수 있으며, 이는 전립선암 세포에 대항하는 세포 사멸성이 작동하지 않는 결과를 나타낼 수 있음

## 2. 비뚤림위험 평가

영역	설명	비뚤림 위험	판단근거(논문인용)
연번(#ref)	1(#840)		
1저자(출판연도)	Yu-Chuan Lu (2023)		
<b>비뚤림위험 평가(RoBANS)</b>			
대상군 비교가능성	비교가 부적절한 대상군 선정으로 인해 발생한 선택 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 중재 노출전후의 인구집단은 전립선암 수술환자 대상으로 동일하다고 판단함  - 선정기준을 제시함 → (논문인용) The following eligibility criteria were used for patient enrollment: (a) no history of diagnosis or treatment for other malignancies; (b) no history of neoadjuvant androgen deprivation therapy for PCa; (c) no history of inflammatory conditions as assessed by a white blood cell count $< 10\,000\text{ cells}\cdot\text{mL}^{-1}$ and C-reactive protein level $< 1.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ; and (d) no history of exposure to immunosuppressive agents - 전향적으로 수집한 데이터를 활용함
대상군 선정	부적절한 중재 혹은 노출군 또는 환자군 선정으로 발생한 선택 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 시간경과에 따른 전후차이가 주요 결과에 영향을 줄 수 있는 교란변수들을 고려한 내용이 확인안됨  - 중재검사 방법을 구체적 제시함 → (논문인용) Briefly, 1mL of blood was added to the reaction tube containing PROMOCA™, which specifically stimulates the release of IFN- $\gamma$ from NK cells. The tube was incubated at 37 °C for 24 h and centrifuged at 600 g for 15 min. The supernatants were harvested for IFN- $\gamma$ ELISA. Samples with test results $> 2000\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ were reanalyzed at a 1 : 10 dilution.
교란변수	교란변수 확인과 고려가 부적절하여 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
노출 측정	부적절한 중재 혹은 노출 측정으로 인해 발생한 실행 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가자의 눈가림	부적절한 평가자 눈가림으로 인해 발생한 확인 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	- 언급없음
결과 평가	부적절한 결과 평가 방법으로 인해 발생한 결과 확인 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 객관적인 검사결과 값을 결과지표로 제시함
불완전한 결과자료	불완전한 자료를 부적절하게 다루어 발생한 탈락 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 수술받은 79명을 대상으로 평가, 탈락율은 없을 것으로 판단함
선택적 결과 보고	선택적 결과 보고 때문에 발생한 보고 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 사전에 정의한 지표 결과를 제시함
민간연구비 지원		<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	→ (논문인용) The NKVue kit was provided by ATGen, which did not participate in the study design or statistical analyses and was blinded to the results.

연번		2	
1저자(출판연도)		Bum Sik Tae(2020)	
비뚤림위험 평가(RoBANS)			
영역	설명	비뚤림 위험	판단근거(논문인용)
대상군 비교가능성	비교가 부적절한 대상군 선정 으로 인해 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 중재 노출전후의 인구집단은 전립선암 의심환자 대상으로 중증도 및 기저특성에 차이가 있음(논문 table 1, table 2 참고) - 선정(배제)기준을 제시함 → (논문인용) Data collected from patients who visited the Department of Urology between May 2017 and May 2018 were retrospectively evaluated. Men aged $\geq 18$ years with elevated PSA levels ( $>2.5\text{ng/mL}$ ) and/or abnormal findings on digital rectal examination were enrolled in our analysis. The exclusion criteria were as follows: (1) chronic inflammatory condition requiring anti-inflammatory treatment, (2) other medical conditions that might affect immune response (e.g., ulcerative colitis, Crohn's disease, lupus, or other connective tissue diseases), (3) medical history of 5-alpha reductase inhibitor use, (4) history of testosterone replacement treatment, and (5) history of other cancers.
대상군 선정	부적절한 중재 혹은 노출군 또 는 환자군 선정으로 발생한 선 택 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	교란변수 확인과 고려가 부적 절하여 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	- 언급 없음  - 중재검사에 대한 구체적 방법을 제시함(측정의 객관화) → (논문인용) NKA levels were measured as described by Song et al. (15). One milliliter of whole blood was collected using NK Vue® Tubes (ATGen, Sungnam, Korea). All blood samples were obtained at 8 AM on the day of biopsy. The collected samples were incubated at 37°C for 24h under 5% CO <sub>2</sub> with the indicated dose of Promoca™ (ATGen, Seongnam--si, Korea) and 1mL of RPMI 1640 medium (Cellgro/Mediatech, Manassas, VA, USA). The supernatant was then collected, centrifuged at 11.500 x g for 5min., collected in another conical 1.5mL Eppendorf tube, and immediately loaded onto the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) plates. During the 24h incubation at 37°C, cytokine (Promoca) stimulated the NKA and levels of interferon (IFN)-g secreted into the plasma was quantitated by ELISA. IFN-g was measured in pg/mL and the detection/sensitivity range of the ELISA was 40-2.000pg/mL.
노출 측정	부적절한 중재 혹은 노출 측정 으로 인해 발생한 실행 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가자의 눈가림	부적절한 평가자 눈가림으로 인해 발생한 확인 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	- 언급 없음
결과 평가	부적절한 결과 평가 방법으로 인	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음	- 객관적인 검사결과 값을 결과지표로 제시함

연번	2	
1저자(출판연도)	Bum Sik Tae(2020)	
	해 발생한 결과 확인 비돌림	<input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
		→ 암 유무 별 NK세포 활성화 검사 임계값 기준 환자 비율을 제시하였으며, 결과 평가 신뢰성 있는 방법으로 이루어졌다고 판단되어 비돌림을 낮게 평가함
불완전한 결과자료	불완전한 자료를 부적절하게 다루어 발생한 탈락 비돌림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
		- 중재군과 비교군 모두 탈락률이 0%임(중도탈락한 자 없음)
선택적 결과 보고	선택적 결과 보고 때문에 발생한 한 보고 비돌림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
		- 연구 방법에 따른 결과가 모두 보고됨
민간연구비 지원		<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
		→ (논문인용) Funding: This work was supported by a National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No.2019R1F1A1058422) Conflict OF interest: None declared.

연번 3		1저자(출판연도) Yu-Chuan Lu (2019)	
비뚤림위험 평가(RoBANS)			
영역	설명	비뚤림 위험	판단근거(논문인용)
대상군 비교가능성	비교가 부적절한 대상군 선정으로 인해 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 전립선암 수술환자와 건강대조군과의 비교는 기저특성에 차이가 있을 것이라 판단되어 비뚤림을 높게 평가함 - 선정기준을 제시함 → (논문인용) The eligibility criteria for enrollment were as follows: (1) no history of diagnosis or treatment for other malignancies; (2) no history of neoadjuvant androgen deprivation therapy for PCa; (3) no history of inflammatory conditions that might affect the immune system as assessed by a white blood cell count less than 10,000 cells/mL and C-reactive protein less than 1.0 mg/L; and (4) no history of exposure to immunosuppressive agents.
대상군 선정	부적절한 중재 혹은 노출군 또는 환자군 선정으로 발생한 선택 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	교란변수 확인과 고려가 부적절하여 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	- 언급 없음  - 중재검사에 대한 구체적 방법을 제시함(측정의 객관화) → (논문인용) The cytotoxic activity of NK cells was determined using the NKVue kit, 12 which was provided by ATGen (ATGen Sungnam, Korea). The company had no participation in the study design or statistical analysis and was blinded to the results. Whole blood was collected using BD Vacutainer green lithium-heparin tubes (BD Bioscience, NJ, USA). For each sample, 1 mL of whole blood was incubated for 24 h at 37°C under 5% CO <sub>2</sub> in a tube containing PROMOCA™. PROMOCA™ specifically stimulates the release of IFN-γ from NK cells. 13 Cell-free supernatants were harvested, and IFN-γ levels were determined according to the manufacturer's protocols. After incubation, IFN-γ levels were quantitated with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).
노출 측정	부적절한 중재 혹은 노출 측정으로 인해 발생한 실행 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가자의 눈가림	부적절한 평가자 눈가림으로 인해 발생한 확인 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	- 언급 없음
결과 평가	부적절한 결과 평가 방법으로 인해 발생한 결과 확인 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 객관적인 검사결과 값을 결과지표로 제시함 → 1. 암 유무 별 NK세포 활성도 측정 결과, 2. 수술 전·후 NK세포 활성도 측정 결과, 3. 수술 전·후 암 중증도별 NK세포 활성도 측정 결과, 4. positive/negative margin group별 NK세포 활성도 측정결과 5. 생화학적 무재발 생존율을 제시하였으며, 결과 평가가 신뢰성 있는 방법으로 이루어졌다고 판단되어 비뚤림을 낮게 평가함
불완전한 결과자료	불완전한 자료를 부적절하게 다루어 발생한 탈락 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 중재군과 비교군 모두 탈락률이 0%임(중도탈락한 자 없음)



연번	3		
1저자(출판연도)	Yu-Chuan Lu (2019)		
선택적 결과 보고	선택적 결과 보고 때문에 발생 한 보고 비틀림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 연구 방법에 따른 결과가 모두 보고됨
민간연구비 지원		<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>→ (논문인용) Funding: This work was supported by funds from the Ministry of Science and Technology (108-2314-B-002-057). We would like to acknowledge the service and assistance provided by the Flow Cytometric Analyzing and Sorting Core of the First Core Laboratory at the National Taiwan University College of Medicine.</p> <p>Competing Interests: <u>Non-financial support from ATGen (ATGen Sunnam, Korea)</u> during the conduct of the study. The NKVue kit was provided by ATGen (ATGen Sunnam, Korea), which had no participation in the study design or statistical analysis and was blinded to the results.</p>

연번 4		1저자(출판연도) Adriana C. Vidal (2019)	
비뚤림위험 평가(RoBANS)			
영역	설명	비뚤림 위험	판단근거(논문인용)
대상군 비교가능성	비교가 부적절한 대상군 선정으로 인해 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 중재 노출전후의 인구집단은 전립선암 의심환자 대상인데. 중증도에 차이가 있음 (논문 table 1 참고). - 선정(배제)기준을 제시함 → (논문인용) After obtaining Institutional Review Board approval, men undergoing prostate needle biopsy for an elevated PSA and/or abnormal digital rectal examination (DRE) between October 2015 and July 2016 at the Durham Veterans Affairs Health Care System were recruited to participate in an ongoing study. Men were at least 18 years of age and had a PSA test within 12 months prior to enrollment.
대상군 선정	부적절한 중재 혹은 노출군 또는 환자군 선정으로 발생한 선택 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 교란변수 보정함 → (논문인용) PSA and prostate volume were log-transformed prior to analysis, race was coded as black vs. non-black, and DRE was coded as normal vs. abnormal.
교란변수	교란변수 확인과 고려가 부적절하여 발생한 선택 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 중재검사에 대한 구체적 방법을 제시함(측정의 객관화) → (논문인용) Blood was collected prior to needle biopsy and NKA in peripheral whole blood was evaluated using an NKA assay (NK Vue™, ATGen) as per the manufacturer's directions and as described in Barkin et al. NKA values were expressed in pg/mL of interferon-gamma released by activated NK cells. Values outside the upper end of the standard curve were recorded as values of 1000 pg/mL. PSA was measured by the Durham VAHCS as part of standard of care.
노출 측정	부적절한 중재 혹은 노출 측정으로 인해 발생한 실행 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 언급 없음
평가자의 눈가림	부적절한 평가자 눈가림으로 인해 발생한 확인 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	- 객관적인 검사결과 값을 결과지표로 제시함 → 암 유무 별 NK세포 활성화도 검사값을 제시하였으며, 결과 평가가 신뢰성 있는 방법으로 이루어졌다고 판단되어 비뚤림을 낮게 평가함
결과 평가	부적절한 결과 평가 방법으로 인해 발생한 결과 확인 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 중재군과 비교군 모두 탈락률이 0%임(중도탈락한 자 없음)
불완전한 결과자료	불완전한 자료를 부적절하게 다루어 발생한 탈락 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 연구 방법에 따른 결과가 모두 보고됨
선택적 결과 보고	선택적 결과 보고 때문에 발생한 보고 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	→ (논문인용) Funding: Supported by National Institutes of Health; Grant numbers: K24 CA160653, ATGen Canada Inc. Adriana Vidal was supported by a Research Scholar Grant, RSG-18-018-01 - CPHPS, from the American
민간연구비 지원		<input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

연번	4	
1저자(출판연도)	Adriana C. Vidal (2019)	Cancer Society. Declaration of Competing Interest: <u>Some aspects of this study were funded by ATGen Canada Inc.</u> All authors have none conflicts of interest

연번		5	
1저자(출판연도)		Wan Song (2018)	
비뚤림위험 평가(RoBANS)			
영역	설명	비뚤림 위험	판단근거(논문인용)
대상군 비교가능성	비교가 부적절한 대상군 선정 으로 인해 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 중재 노출전후의 인구집단은 전립선암 의심환자 대상으로 중등도 및 기저특성에 차이가 있음(논문 table 1 참고). - 선정기준을 제시함 → (논문인용) We enrolled 223 patients who underwent TRUS-guided prostate biopsy for suspected PCa due to elevated PSA .2.5 ng/mL and/or abnormal findings on digital rectal examination (n=147), or who were diagnosed with PCa (n=76) between November 2016 and July 2017. Eligible criteria for enrollment were as follows: 1) male aged 40 to 75 years, 2) no history of diagnosis or treatment for other malignancies, 3) no history of neoadjuvant androgen deprivation therapy for PCa, and 4) no history of inflammatory conditions that might affect the immune system. From these patients, we excluded two who had incomplete data for Gleason grade. Ultimately, 221 patients were analyzed in our study.
대상군 선정	부적절한 중재 혹은 노출군 또 는 환자군 선정으로 발생한 선 택 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 언급 없음
교란변수	교란변수 확인과 고려가 부적 절하여 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	- 중재검사에 대한 구체적 방법을 제시함(측정의 객관화) → (논문인용) Cytotoxic activity of NK cells was measured using the NK Vue® Kit (ATgen, Sungnam, Korea). One milliliter of whole blood was collected using NK Vue Tubes and placed into the incubator at 37°C for 24 hours under 5% CO <sub>2</sub> with the indicated dose of Promoca™ (ATGen, Seongnam-si, Korea) and 1 mL of RPMI 1640 medium (Cellgro/Mediatech, Manassas, VA, USA). After that, the supernatant was collected and centrifuged at 11,500× g for 5 minutes. The supernatant was collected in another conical 1.5 mL Eppendorf tube and immediately loaded onto the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) plates. During the 24 hours' incubation at 37°C, stimulatory cytokine (Promoca) stimulated the NKA and IFN-g secreted into the plasma was quantitated with an ELISA. IFN-g was measured in pg/mL and the dynamic range of the ELISA was from 40 to 2,000 pg/mL. When the measured level of IFN-g was below or above the dynamic range, it was recorded as a value of 40 pg/mL or 2,000 pg/mL, respectively.
노출 측정	부적절한 중재 혹은 노출 측정 으로 인해 발생한 실행 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

연번		5	
1저자(출판연도) Wan Song (2018)			
평가자의 눈가림	부적절한 평가자 눈가림으로 인해 발생한 확인 비돌림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	- 언급 없음
결과 평가	부적절한 결과 평가 방법으로 인 해 발생한 결과 확인 비돌림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 객관적인 검사결과 값을 결과지표로 제시함 → 1. 암 유무 별 NK세포 활성화 측정 결과, 2. 암 중증도 별 NK세포 활성화 측정 결과를 제시하였으며, 결과 평가가 신뢰성 있는 방법으로 이루어졌다고 판단되어 비돌림을 낮게 평가함
불완전한 결과자료	불완전한 자료를 부적절하게 다루어 발생한 탈락 비돌림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 중재군과 비교군 모두 탈락률이 0%임(중도탈락한 자 없음)
선택적 결과 보고	선택적 결과 보고 때문에 발생 한 보고 비돌림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 연구 방법에 따른 결과가 모두 보고됨
민간연구비 지원		<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	→ (논문인용) Conflict OF interest: The authors report no conflicts of interest in this work.

연번		6	
1저자(출판연도)		Kyo Chul Koo (2013)	
비뚤림위험 평가(RoBANS)			
영역	설명	비뚤림 위험	판단근거(논문인용)
대상군 비교가능성	비교가 부적절한 대상군 선정으로 인해 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 전립선암 수술환자와 건강대조군과의 비교는 기저특성에 차이가 있을 것이라 판단되어 비뚤림을 높게 평가함 - 환자 대조군에 대한 선정기준을 제시함 → (논문인용) This prospective cross-sectional analysis involved 51 patients with newly diagnosed biopsy-proven PCa due to a PSA elevation noted on health examinations from March to December, 2012. 54 age-matched controls were self-volunteered healthy individuals whose prostate volume, PSA, and DRE were within normal accepted ranges.
대상군 선정	부적절한 중재 혹은 노출군 또는 환자군 선정으로 발생한 선택 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	교란변수 확인과 고려가 부적절하여 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	- 언급 없음
노출 측정	부적절한 중재 혹은 노출 측정으로 인해 발생한 실행 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 중재검사에 대한 구체적 방법을 제시함(측정의 객관화) → (논문인용) Cytotoxic activity of NK cells was determined using the NK Vue-Kit (ATgen, Sungnam, Korea). Whole blood was collected using BD Vacutainer <sup>®</sup> heparin <sup>N1</sup> tubes. 1 ml of whole blood was incubated for 24 hrs, at 37°C, under 5% CO <sub>2</sub> with indicated dose of Promoca <sup>®</sup> and 1 ml of RPMI 1640 media. Cell-free supernatants were harvested, and IFN- $\gamma$ levels were determined according to manufacturer's protocols.
평가자의 눈가림	부적절한 평가자 눈가림으로 인해 발생한 확인 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	- 언급 없음
결과 평가	부적절한 결과 평가 방법으로 인해 발생한 결과 확인 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 객관적인 검사결과 값을 결과지표로 제시함 → 1. 암 유무 별 NK세포 활성화 측정 결과, 2. 암 중증도 별 NK세포 활성화 측정 결과를 제시하였으며, 결과 평가가 신뢰성 있는 방법으로 이루어졌다고 판단되어 비뚤림을 낮게 평가함
불완전한 결과자료	불완전한 자료를 부적절하게 다루어 발생한 탈락 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 중재군과 비교군 모두 탈락률이 0%임(중도탈락한 자 없음)
선택적 결과 보고	선택적 결과 보고 때문에 발생한 보고 비뚤림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	- 연구 방법에 따른 결과가 모두 보고됨
민간연구비 지원		<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	→ (논문인용) Funding: This work was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2012-0000807). The funders had no role in

연번	6	
1저자(출판연도)	Kyo Chul Koo (2013)	study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. Competing Interests: An author, SMK, is an employee at ATgen who helped with the experimental process. However, this does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.