



암 예방을 위한 보완요법

Evidence-based Complementary and Alternative Medicine for Cancer Prevention

백 유 진 | 한림의대 가정의학과 | Yu-Jin Paek, MD

Department of Family Medicine, Hallym University College of Medicine

E-mail : paek@hallym.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(5): 411 - 426

Abstract

Cancer prevention with complementary and alternative medicine (CAM), especially based upon biologically-based practices, is a major concern among physicians, health care providers, and general population. Biologically-based practices include diet-based therapies, botanicals and herbs, vitamins and minerals, animal-derived extracts, and amino acids. We searched databases since the late 1990s and reviewed what have been done in the area of cancer prevention with specific CAM therapies to provide the most recent and updated materials and to be able to serve as a reference for physicians. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and National Institute for Clinical Excellence (NICE) methodologies were adopted to classify the study design, study quality assessment, and determination of the evidence level. Some have more or less protective effects but there are conflicting evidences regarding the effectiveness of certain CAM therapies for the prevention of cancer, and most of them are epidemiologic studies, whereas clinical trials are relatively rare in the context of evidence-based medicine (EBM). More researches are mandatory to assess the effectiveness for the prevention of cancer by specific CAM therapies that allow the clinicians and health care providers to give EBM based advice to the patients and inspire them to study CAM therapies for cancer prevention.

Keywords : Complementary & alternative medicine; Cancer prevention; Evidence-based medicine

핵심 용어 : 보완대체의학; 암 예방; 근거중심의학

본 연구는 보건복지가족부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임(과제고유번호 : 0720590).

This study was supported by a grant from the National R & D Program for Cancer Control, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (과제고유번호 : 0720590).

서론

대한의사협회에서는 보완요법 평가위원회를 발족하여 암의 예방, 치료, 삶의 질에 관련된 보완요법을 체계

적으로 평가하는 작업을 지난 1년간 수행하였다. 검색은 1998년 이후의 연구로 제한하였다. 검토된 암 예방 보완요법은 '생물학에 기반한 요법(biologically based practices)'에 속하는 것으로 식물, 동물-유래 추출물, 미타민, 미네랄,

Table 1. Scientific evidence of complementary and alternative therapies for cancer prevention

Intervention	Evidence rating	Probably favorable (but inconclusive)	Probably ineffective (but inconclusive)	Ineffective	Possible higher cancer incidence	Inconsistent
β -carotene			Cervix ca Pancreas ca Prostate ca Skin ca Esophageal ca Stomach ca	Colorectal ca	Colorectal ca Lung ca	Colorectal adenoma Renal cell ca
Vitamin C		Esophageal ca Renal cell ca	Colorectal ca Colorectal adenoma Lung ca Stomach Ca			Cervix ca
Vitamin E			Renal cell ca	Breast ca Lung ca Colorectal ca Colorectal adenoma		Prostate ca
Selenium		Liver ca Lung ca Prostate ca Stomach ca			Skin ca	Colorectal adenoma
Zinc		Liver ca	Lung ca Stomach ca			Prostate ca
Calcium		Colorectal adenoma			Prostate ca	Colorectal ca
Folate			Breast ca Colorectal adenoma		Colorectal ca Colorectal adenoma	Colorectal ca
Lycopene		Stomach ca	Colorectal ca Lung ca Ovarian ca Pancreas ca			Prostate ca
Green tea			Lung ca Pancreatic ca Bladder ca Breast ca			Stomach ca Colorectal ca Prostate ca Ovarian ca
Garlic		Stomach ca Colorectal ca Colorectal adenoma				
Ginseng						Stomach ca
Onion			Prostate ca Esophageal ca Breast ca Renal cell ca		Stomach ca	
Ginkgo		Ovarian ca				
Broccoli		Lung ca Colorectal ca Colorectal adenoma	Stomach ca			Prostate ca
Kale			Prostate ca			Bladder ca
Low fat diet			Colorectal ca Colorectal adenoma Lung ca			Bladder ca Breast ca Endometrial ca Ovarian ca Prostate ca
Omega-3		Colorectal ca	Prostate ca			Breast ca
Probiotics		Colorectal tumor				

지방산, 아미노산, 프로바이오틱스(probiotics), 다이어트, 기능성 식품 등이 포함된다.

이 중 키토산(Chitosan), Polysaccharide K (PSK), 코엔자임(Coenzyme) Q, 효소보충제, 달맞이유(Evening Primrose), 돌나물(Sedum sarmentosum), 인진쑥(Artemisia iwayomogi), 민들레(Dandelion), 신선초(Angelica keiskei), 미나리(Dropwort), 상어연골(Shark cartilage), 상황버섯(Phellinus linteus), 영지버섯(Ganoderma lucidum), 차가버섯(Inonotus obliquus), 표고버섯(Shiitake mushroom), 황기(Astragalus), 알로에(Aloe), 클로렐라(Chlorella), 크랜베리(Cranberry), 노니(Noni), 밀크 티슬(Milk thistle), 심황(Turmeric), 가시오갈피(Siberian ginseng), 느릅나무(Ulmaceae), AHCC (Active Hexose Correlated Compound), 아가리쿠스(Agaricus), 봉침(Bee venom), 초유(Colostrum), 단식(Fasting), 대사요법(Metabolic therapy), 장수식이(Macrobiotic diet), 주스요법(Juicing) 등의 보완요법들은 암의 예방과 관련된 임상연구 자체가 없었다. 여기서는 2008년 1월 임상연구가 축적되어 있는 대표적인 요법들을 살펴보고자 한다(Table 1).

β-카로틴(β-Carotene)

Carballoso 등(1)은 무작위 대조군 연구(Randomized Controlled Trial, 이하 RCT) 3편(Women's Health Study, 이하 WHS: 50mg 격일 투여, Physicians' Health Study: 50mg 격일 투여, Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Trial, 이하 ATBC: 20mg 매일 투여)에 대한 메타분석을 시행하였는데, β-카로틴 단독 투여시 폐암 발생과 폐암으로 인한 사망에 영향을 미치지 않았다. ATBC 연구에서 흡연자에서 β-카로틴을 보충투여했을 때 보였던 17% 정도의 폐암 발생 증가는 메타분석시 사라졌는데, 이는 각 연구에 포함된 흡연자의 비율이 다른 것과 관련이 될 수 있다. ATBC 연구 후 코호트를 6년간 추적 관찰하였을 때 β-카로틴 보충투여시 증가되었던 폐암 발생이 위약군 수준으로 떨어졌다. 폐암의 고위험군인 흡연자에 대한 β-카로틴의 투여는 해로운 가능성이 크지만 확실하지는

않다. β-카로틴의 식도암과 위암 예방효과에 대해서는 RCT 연구들에서는 보충제 투여시 식도암과 위암 예방효과가 없었으나 관찰연구들에서는 음식을 통한 β-카로틴의 섭취는 식도 선암과 위분문부 선암의 발생을 줄였다(2~4).

β-카로틴 보충이 재발을 포함한 대장·직장 선종의 발생에 영향을 미치는지를 본 대부분의 RCT들은 효과를 보지 못했지만(12), 흡연과 음주를 동시에 하는 군에서는 재발위험이 높고, 비흡연, 비음주군에서는 대장·직장 선종 발생을 낮추었다는 RCT도 있다(5).

Malila 등(6)은 ATBC 연구에 참여한 사람들의 기초자료를 분석하여 음식물로 섭취한 β-카로틴이 중년의 남성 흡연자에서 대장암 발생을 낮출 수 있는지 코호트 연구를 시행하였다. 이 때 식이 β-카로틴 섭취가 대장암 발생을 낮추지 않았으며 혈중 β-카로틴 수준과 대장암 발생의 위험과도 관계가 없었다. RCT의 메타분석에서는 β-카로틴 보충이 대장암에 예방효과가 없거나(3), 오히려 증가하는 등(2)의 결과를 보였다. 결론적으로 β-카로틴 섭취는 대장암의 예방효과는 없는 것으로 판단된다.

ATBC Study Group (2)의 연구에서 β-카로틴 보충제 투여로 신장암의 발생 위험을 줄이지 못하였고, Lee 등(7)의 관찰연구에서는 음식물로 섭취한 β-카로틴이 신장암 발생을 줄였으나, 이는 채소나 과일에 포함된 다른 성분의 영향일 수 있다.

췌장암, 전립선암, 자궁경부암, 피부암에 대해서는 몇몇 연구에서 β-카로틴의 보충투여나 식이섭취가 발생위험을 줄이지 못했으나 효과 여부를 판정하기에는 근거(연구)가 불충분하였다(2, 8~10).

비타민 C

Cho 등(11)은 식이나 보충제를 통한 비타민 C 섭취가 폐암을 예방할 수 있는지를 알아보기 위해 8개의 코호트 연구가 포함된 체계적 고찰을 했다. 이 때 식이로 섭취한 비타민 C는 남녀 모두에서 폐암의 발병을 20% 정도 낮추었지만, 보충제를 포함했을 때는 남자에서만 폐암의 발병을 낮추는 것으로 나타났다. 그러나 이 결과는 비타민 C 자체의 효과

라기보다는 식품에 비타민 C와 함께 들어있는 다른 영양소(β -cryptoxanthin)의 영향이라고 보았다. 또한 비타민 C 섭취와 폐암 발생 위험은 흡연 여부나 암세포 유형과 관련이 없었다. 따라서 비타민 C의 섭취가 폐암 발생의 위험을 낮춘다는 근거가 없지만, 근거(연구)가 불충분하여 추가 연구가 필요하다.

Kubo 등(4)이 행한 관찰 연구의 체계적 분석에서는 식이로 섭취한 비타민 C가 식도 선암의 발생을 감소시켰으며 비타민 C 섭취량이 증가함에 따라 용량 의존적으로 식도 선암의 발생이 낮아지는 것으로 나타났다. 이 연구에서 위분문부 선암의 예방 효과는 없었다. 전체적으로 근거(연구)가 불충분하여 추가 연구가 필요하다.

Bjelakovic 등(12)의 메타분석(6편의 RCT 포함)에서 대장 선종의 과거력이 있는 군에서 비타민 C 보충제 투여로 대장 선종의 재발에 대한 위험은 낮아지는 결과를 보였으나 포함된 연구 중 5편이 편견의 위험이 높고 연구가 이질적이어서 결과를 신뢰할 수 없었다. 흡연 남성들만을 대상으로 분석한 Malila 등(6)의 코호트 연구에서는 비타민 C 식이섭취의 평균이 전반적으로 유효한 혈장 수준에 도달하지 못해 비타민 C 식이 섭취가 대장암 발생에 관련이 없다고 보고되었을 가능성을 배제할 수 없지만, 흡연 남성에서 식이 비타민 C 섭취는 대장암 발생을 낮추지 못하는 것으로 나타났다. 전체적으로 결론을 내기 어려워 대장선종 재발 예방과 대장암 예방에 대한 추가 연구가 필요하다.

Lee 등(7)의 관찰 연구에서 음식물로 섭취한 비타민 C는 남자에서 신장암을 예방할 가능성이 있다고 하였으나 과일과 채소에 포함된 다른 성분의 영향 때문일 수 있으므로 결론을 내리기 어렵다.

García-Closas 등(8)은 음식물로 섭취한 비타민 C가 자궁경부암에 대한 예방 효과가 있는지에 대한 3편의 환자-대조군 연구를 고찰하였는데 결과가 상이하게 나와 추가 연구가 필요하다고 하였다.

비타민 E

Cho 등(11)의 체계적 고찰(8개의 코호트 연구 포함)에서

는 식이로 섭취한 비타민 E를 5분위수 군으로 나누었을 때 여자에서 섭취가 가장 많은 군에서 가장 적은 군에 비해 폐암 발생이 22% 정도 감소하는 것으로 나타났으나 섭취량에 따라 폐암 발생이 감소하는 용량-반응 관계가 없으며 보충제를 포함하여 분석시에는 이로운 효과가 사라졌다. 비타민 C의 결과와 유사하게 다른 영양소를 포함한 다변량 모형에서 β -cryptoxanthin의 섭취만 유의한 결과를 보였다.

Caraballoso 등(1)의 메타 분석에 포함된 ATBC 연구에서 남성 흡연자에서 비타민 E 50IU을 6년간 투여하였을 때 폐암 발생을 낮추지 못했다. 또한 Lee 등(13)은 중년의 건강한 여자에서 비타민 E 600IU을 격일로 10년간 투여하여 폐암 예방 효과가 있는지 RCT (WHS)를 시행하였는데 대조군과 차이가 없었다. 한편, Lonn 등(14)의 연구(HOPE-TOO Trial)에서 심혈관계 질환이나 당뇨병을 가진 환자를 대상으로 비타민 E 400IU을 7년간 투여시에 폐암 발생의 감소가 유의하지 않았다. ATBC Study의 후속 연구에서도 코호트를 6년간 추적 관찰하였을 때 비타민 E 보충제 투여가 폐암의 발생을 줄이지 못했다. 전체적으로 보아 비타민 E 투여는 폐암 예방 효과가 없다.

Bjelakovic 등(3)과 Kubo 등(4)의 연구에서 비타민 E의 식도암·위암 예방에 대한 효과는 관찰할 수 없었다.

Bjelakovic 등(12)의 RCT 메타분석에서 비타민 E 보충제가 대장선종의 발생이나 재발을 낮추지 못했고, 대장암의 발생을 억제하지도 못했다. Lee 등(13)의 연구(WHS)에서 비타민 E 보충투여는 여성에서 대장암 발생을 낮추지 못했다. 전체적으로 보아 비타민 E 투여는 대장선종과 대장암 예방 효과가 없다.

ATBC Study Group의 연구(2)에서 음식물이나 보충제를 통한 비타민 E 섭취로 신장암의 발생을 감소시키지 못하는 것으로 나타났지만 연구 대상군에서 신장암의 발생이 적어 명백히 결론내리기 어려우며 Lee 등(7)의 관찰 연구에서는 보충제를 통한 비타민 E, 식이를 통한 비타민 E 섭취 모두 신장암 발생을 낮추지 않았다.

WHS 연구(13)나 HOPE-TOO 연구(14)에서 건강한 여성이나 당뇨병을 포함한 심혈관계 질환자를 대상으로 비타민 E를 보충 투여했을 때 유방암을 예방한다는 근거는 없었다.

ATBC Study Group의 연구(2)에서 저용량의 비타민 E 보충제를 투여한 기간에는 전립선암 예방 효과가 있었으나 보충제 투여를 중지하고 추적관찰하면서 이로운 효과가 사라졌다. 이보다 고용량의 비타민 E를 투여한 HOPE-TOO 연구(14)에서는 전립선암 예방에 대한 효과를 보이지 않아, 결론을 내리기 어렵다.

McNaughton 등(14)의 환자-대조군 연구나 HOPE-TOO 연구(19)에서 음식물이나 보충제를 통한 비타민 E 투여로 비흑색종 피부암(기저세포암 및 편평세포암 포함)의 발생 위험을 줄이지 못하였지만 효과 여부를 판정하기에는 근거(연구)가 불충분하다.

셀레늄(Selenium)

다수의 관찰연구와 1편의 RCT가 포함된 Zhou 등(15)의 체계적 고찰에서 발톱에서 측정된 셀레늄의 농도가 낮았던 군에서 셀레늄 투여시 폐암 예방 효과가 있었으나 효과 여부를 판정하기에는 근거(연구)가 불충분하다.

Duffield-Lillico 등(16)의 RCT에서는 피부암 과거력이 있는 남성에서 셀레늄 투여시 전립선 암 발생이 낮았고 Brinkman 등(17)의 체계적 고찰(20개의 관찰연구 포함)에서 혈중 혹은 발톱의 셀레늄 농도가 낮은 경우 전립선암의 발생 위험이 증가하였다. 체내 셀레늄 농도와 전립선 발병 간의 상관성에 대한 추가 연구가 필요하다.

Li 등(18)의 RCT에서 100 μ g의 셀레늄을 격일 간격, 200mg 마늘성분(allitridum)을 매일 한 달간 투여 후 5년간 추적하였을 때 남성에서 위암의 발생 위험을 줄였으나 어느 성분에 의한 효과인지 판단이 어렵다(마늘편 참조).

Duffield-Lillico 등(19)의 RCT 연구에서 피부암 과거력이 있는 남성에서 셀레늄 투여시 기저세포 피부암의 발생 위험을 오히려 높였다.

Reid 등(20)의 RCT에서 셀레늄의 대장·직장 선종의 예방 효과는 혈중 셀레늄 기저치가 낮은 군, 흡연자 군에서 첫 대장내시경 시에 발견되는 선종에 한해서만 나타났으나, RCT의 체계적 고찰에서는 대장·직장 선종의 예방, 재발 방지 효과는 없었다(17).

Jacobs 등(21)은 기존에 수행된 세 편의 RCT (Wheat Bran Fiber Trial, Polyp Prevention Trial, Polyp Prevention Study)에 참여한 대상자의 혈중 셀레늄 기저치와 대장·직장 선종의 발생에 대한 연관성에 대해 분석하였으며 셀레늄 기저치가 높은 집단(150ng/ml)에서 낮은 집단(113ng/ml)에 비해 선종재발이 작음을 보고하였다. 전체적으로 결과가 일관적이지 못하여 추가연구가 필요하다.

Bjelakovic 등(3)의 RCT 메타분석에서 셀레늄 투여가 B형 간염 보균자나 간암 가족력이 있는 고위험군에서 간암 발생 위험을 줄였으나 포함된 연구들이 중국에서 행해진 것으로 질이 낮아 효과 여부를 판정하기에는 근거가 불충분하다.

아연(Zinc)

Kamangar 등(22)이 수행한 RCT는 중국 Linxian에서 29,584명을 대상으로 행해진 것(1986~1991)으로 이 실험에서는 factor A(레티놀과 산화아연), factor B(리보플라빈과 나이아신), factor C(비타민 C와 몰리브덴), factor D(비타민 E와 셀레늄, β -카로틴)와 위약을 5.25년간 투여하고 10년간 추적관찰하여 효과를 검증하였으며 폐암 사망에 미치는 효과는 없는 것으로 나타났으나 아연 자체의 효과 여부를 판정할 수는 없었다.

동일한 집단을 대상으로 한 Qu 등(23)의 연구에서 factor A(레티놀과 산화아연), factor B(리보플라빈과 나이아신)는 55세 미만의 대상자의 경우 간암 사망의 감소를 보였다. 또한 factor A(레티놀과 산화아연)는 전반적인 위암 발생률에는 영향을 미치지 않으나 초기 단계의 위 신생물의 발생의 감소에는 영향을 미치는 것으로 나타났다. 그러나 아연 자체의 효과 여부를 판정하기에는 근거가 불충분하다.

프랑스에서 이루어진 RCT (24)에서는 SU.VI. MAX(비타민 C, E, β -카로틴, 아연 20mg, 셀레늄 100 μ g 포함)를 7.5년간 투여하였는데 남자(5,141명)에서 암 발생률(상대 위험도, 이하RR 0.69) 및 사망률(RR 0.63)이 유의하게 감소하는 결과를 보였다. 그러나 이 연구에서는 복합제제를 사용하였기 때문에 아연에 의한 효과라고 단정지을 수는 없다. 동일한 연구에서 전립선암 발병을 관찰하였을 때 이 보

충제를 먹은 사람들이 그렇지 않은 사람보다 전립선암의 발생 위험이 조금 낮았지만 차이는 크지 않았다. Prostate specific antigene (PSA)의 기저수치가 정상이었던 사람에서 전립선 암 발병률이 더 낮았고, PSA 수치가 3 이상이었던 사람은 전립선암의 발생 위험이 오히려 약간 더 높아지는 경향을 보였다.

칼슘(Calcium)

Weingarten 등(25)의 메타분석(RCT 2개 포함)에서는 대장선종이 있는 고위험군에서 칼슘 투여시(각각 하루 1200mg 4년, 하루 2000mg 3년) 대장·직장암 예방에는 효과가 없고 선종의 재발 예방효과는 있었다. 폐경여성을 대상으로 한 Women's Health Initiative(이하 WHI) 연구(26)에서는 대장·직장암의 예방에 영향을 주지 않았다. Cho 등(27)의 체계적 고찰(10개의 코호트 연구 포함)에서는 대장·직장암의 예방에 도움이 된다고 하였다. 대체적으로 대장·직장암의 예방효과가 없을 가능성이 높으나 추가 연구가 필요하다.

그러나 칼슘 섭취가 많은 경우 특정 암의 위험을 높일 수 있다는 보고도 있다.

Gao 등(28)의 체계적 고찰(12개의 관찰 연구)과 이후에 발표된 관찰 연구(29~32)에서는 유제품이나 칼슘 섭취가 많은 경우 전립선암의 위험이 약간 높아질 수 있다고 하였으나 Baron 등(33)의 RCT에서는 칼슘 섭취량 증가가 전립선암의 위험을 증가시키지 않는다고 하여 결과에 일관성이 없어 추가 연구가 필요하다. Lappe 등(34)은 폐경여성에서 비타민 D와 칼슘 혹은 칼슘 단독을 투여했을 때 위약군에 비해 전체 암 발생률이 낮다고 보고하였다.

엽산(Folate)

앞서 소개한 Cho 등(11)의 체계적 고찰(8개의 코호트 연구)에서 식이엽산 섭취량을 5군으로 나누어 가장 적게 먹는 군에 비교하여 가장 많이 먹는 그룹에서 폐암 발생 여부를 보았을 때 식이 엽산과 총 엽산 모두에서 폐암 발생과 관련

이 없었다.

Larsson 등(35)의 체계적 고찰(17개의 환자대조군 연구와 6개의 코호트연구를 포함)에서 엽산이 식도암 발생위험을 감소시키는 것으로 나타났다. 췌장암에서도 엽산이 발생 위험을 줄이는 것으로 나타났으나 위암에 대하여서는 연구들이 이질적이어서 의미가 없게 나타났다. 전반적으로 연구의 질이 낮았다.

Sanjoaquin 등(36)의 체계적 고찰(7개의 코호트 연구와 9개의 환자대조군 연구 포함)에서 식이엽산을 많이 복용한 군에서 적게 복용한 군에 비해 대장암 발생위험이 감소하였으나 총 엽산 섭취량으로 비교한 경우는 유의하지 않았다. 이 연구에서는 식이엽산이 대장암 발생위험을 줄일 가능성이 있음을 보여주고 있지만 식이와 관련한 다른 영향인자의 배제가 제대로 이루어지지 않았고 연구의 질이 낮았다.

Zhang 등(37)의 코호트 연구에서 10년 동안 여성 37,916명을 대상으로 추적하였다. 고용량의 식이엽산을 섭취한 여성에서 대장암 발생위험이 줄어들었다(RR 0.46).

Kunn 등(38)이 실시한 환자대조군 연구에서 식이엽산 섭취량에 따라 5군으로 나누었을 때 2, 3 번째 군에서 직장암의 발생위험을 40~50% 낮추지만 대장암의 발생위험 감소에는 유의하지 않았다. 또한 고용량(419~1,367 μ g/day)을 복용할 경우 대장·직장암의 발병위험을 낮추지 못하며 오히려 DNA methylation을 유의하게 높여 암 발병을 촉진할 가능성이 있었다. Cole 등(39)의 RCT 연구에서는 대장·직장 선종의 과거력이 있던 남녀 1,021명을 대상으로 엽산 1mg을 매일 투여했을 때 대장·직장 선종의 발병을 낮추지 못하였고 3개 이상의 선종 발생을 높일 가능성이 관찰되었다.

전반적으로 보았을 때 식이엽산의 경우 대장·직장암의 발병위험을 줄일 가능성이 있으나 전반적으로 질이 높지 않고 또 고용량에서는 대장·직장암의 발병이나 선종의 재발률을 높일 가능성도 제기되고 있어 추가 연구가 필요하다.

Larsson 등(40)이 8개의 코호트와 13개의 환자대조군 연구를 메타분석하여 발표하였다. 식이엽산이나 총엽산의 고용량 섭취군과 저용량 섭취군에 따른 유방암 발생 비율을 알아본 결과 전체적으로는 크게 의의가 없게 나타났다. 그러

나 알코올 고용량 섭취군(> 14g/day)에서 고용량의 엽산섭취가 유방암 발생위험을 감소시켜 주는 것으로 나타났다.

García-Closas 등(8)의 메타분석(2개의 코호트, 9개의 환자대조군 연구, 2개의 등지 튼 환자대조군 연구 포함)에서는 식이엽산을 많이 섭취한 군에서 일부 유의한 자궁경부암 예방 효과가 관찰되었으나 근거(연구)가 불충분하여 추가 연구가 필요하다.

라이코펜(Lycopene)

Bunker 등(41)은 라이코펜(혹은 토마토)이 전립선암 전 단계에서 투여시 전립선암의 예방에 도움을 주는지에 대한 open-label phase I 임상시험(81명)을 시행하였다. 라이코펜 투여군에서 PSA 수치의 감소를 관찰하지 못했다. 그러나 연구의 질이 낮고 최종 결과를 본 것이 아니어서 근거로 삼기에는 부족하다.

Etminan 등(42)의 환자-대조군 연구와 코호트 연구의 체계적 고찰에서는 고용량의 토마토 섭취군에서만 전립선암 발생을 억제하는 효과가 있었다. 한편 Kirsh 등(43)의 코호트 연구에서는 라이코펜 섭취량과 전립선암의 발병의 상대위험도는 차이가 없었으며 Giovannucci 등(44)의 연구에서는 토마토 섭취량이 증가할수록 전립선암 발병의 위험도는 낮았다. Peters 등(45)의 환자대조군 연구에서는 혈청 라이코펜 수치와 전립선암 발병의 교차위험도에 차이가 없었다.

라이코펜 투여가 전립선 전암 단계 환자나 일반인에서의 전립선암 예방에 효과적인지는 결과가 다르고 일관성이 없으며 효과 여부에 대해 판단하기 어렵다.

Nourae 등(46)의 관찰연구에서 남성 흡연자에서 식이로 계산한 라이코펜 섭취량 증가가 비분문부 위암의 발병에 약 30% 가량의 보호 효과가 있었다. 그러나 최종 효과 여부를 판정하기에는 연구가 불충분하다.

일부 관찰연구 혹은 관찰연구의 메타분석에서 라이코펜 투여가 폐암(47), 췌장암(48), 대장·직장암(49), 난소암(50, 51)의 발생 위험을 줄이지 못하였지만 효과 여부를 판정하기에는 연구가 불충분하여 추가 연구가 필요하다.

저지방 식이(Low Fat Diet)

Prentice 등(52)의 연구는 WHI의 RCT 연구로 저지방식에 대한 최초의 대규모 연구이다. 저지방 식이와 유방암의 관련성에 대해서 관련이 없다고 보고하였지만 폐경 후 여성만을 대상으로 한 한계가 있다.

Saadatian-Elahi 등(53)의 연구에서는 총 10개(코호트 3개, 환자대조군 7개)의 연구를 종합했는데, 생체내 지방의 생체표지자를 도구로 분석한 것으로 포화지방산이 체지방 세포에 많은 폐경 후 여성에서만 약간의 이득(RR 1.26) 있었고 폐경 전 여성에서는 차이가 없었다. 그러나 생체표지자는 단기간의 식이만 반영하므로 결론을 내기에는 부족하다.

Boyd 등(54)의 연구에서는 총 45개(코호트 14개, 환자대조군 31개)를 메타 분석한 것으로, 지방섭취량이 가장 많은 군에서 유방암의 상대위험도가 약간 증가하였지만 코호트 연구와 환자대조군 각각을 따로 분석했을 때는 거의 차이가 없었다. 다만 포화지방만을 분석했을 때 약간의 이득은 있었다.

전체적으로 봤을 때 저지방식이 유방암의 예방에 효과가 없거나 크지 않을 가능성이 높지만 결과들의 일관성이 없어서 효과 여부를 판단하기 어렵다.

저지방 식이의 대장암의 예방에 대한 무작위 대조군 연구는 Lanza 등(55), Beresford 등(56)의 연구가 있다. 두 연구 모두에서 대장암 예방과 지방섭취량 사이에는 관련성이 없었다. Beresford 등의 연구는 WHI의 RCT 연구로 폐경 후 여성만을 대상으로 하였으므로 보다 젊은 여성에서의 예방효과에 대해서는 언급하기 어렵다.

Prentice 등(57)의 WHI 연구에서는 저지방식을 4년 이상 장기간 시행한 폐경 후 여성에서만 난소암의 발생이 줄어들 가능성이 있었다(Hazard ratio 0.60). 총 12개의 코호트 연구들을 메타분석(58)한 결과에서는 지방섭취량과 난소암 발생 위험의 관련성은 없었다. 하지만 환자대조군 연구들의 메타분석(59)에서는 동물성 지방섭취가 많은 군에서 위험도 1.70으로 높다고 보고하여 연구마다 결과가 다르고 일관성이 없어서 효과 여부를 판단하기 어렵다.

기타 자궁내막암(60), 방광암(61), 전립선암(62, 63)에

대한 다수의 관찰연구 혹은 메타분석에서 저지방식이 이들 암의 예방에 효과적인지는 결과가 다르고 일관성이 없어서 효과 여부를 판단하기 어렵다. 일부 관찰 연구의 체계적 고찰(64)에서 저지방식은 폐암 예방 효과가 없었다.

오메가-3 (Omega-3)

Saadatian-Elahi 등(65)은 3개의 코호트 연구(2,031명)와 7개의 환자-대조군 연구(2,334명)를 대상으로 지방산 섭취가 유방암 발생에 미치는 영향을 평가하였는데, 코호트 연구에서는 오메가-3 지방산이 높으면 유방암 발생 위험률이 낮은 것으로 나타났다. 그러나 폐경기 이후 여성에서는 알파 리놀렌산(alpha-linolenic acid, ALA)이 유방암 발생률을 높이는 것으로 나타났다(RR 1.14). 환자대조군 연구에서는 Docosahexaenoic acid(DHA), Eicosapentaenoic acid (EPA)는 의미있는 유방암 발생 위험률을 감소시키지 못하였고 ALA만 의미있게 유방암 발생 위험률을 낮추었다(RR 0.64). 코호트 연구와 환자대조군 연구가 서로 다른 결과를 보여주고 있다. 또 다른 코호트 연구(66)에서는 오메가-3 섭취가 유방암을 줄인다고 하였으나 적혈구나 지방세포의 지방산은 최근 3주 동안의 식이를 반영하므로 평소 오메가-3 섭취량과 유방암 관련성을 본 연구로 보기 어렵다. Engeset 등(67)은 유럽 각 나라의 23개 센터에 등록된 여성 366,521명을 대상으로 생선류 소비에 따른 유방암 발생에 관한 코호트 연구를 시행하였다. 생선류 소비(fish oil)는 유방암 발생률을 줄이지 못했다. 오메가-3의 유방암 예방효과는 결과가 상이하므로 확정적인 결론을 내기 위해서는 추가 연구가 필요하다.

Brouwer 등(68)은 관찰 연구의 메타분석을 시행하였는데 ALA가 전립선암의 예방에 도움이 되지 않으며 오히려 해로운 가능성을 보여주었다. Koralek 등(69)의 코호트 연구에서는 ALA 섭취량 증가가 전립선암 위험과 관련이 없었다.

Theodoratou 등(70)의 환자대조군 연구는 스코틀랜드에서 1999~2006년 동안 수행된 연구로 총 1,455명의 환자와 대조군으로 나누어 진행되었다. 이 때 오메가-3 지방산 섭취에 따라 대장·직장암 발병 위험률은 낮았고 DHA,

EPA 등을 구분해서도 동일한 결과를 얻었다.

MacLean 등(71)은 38개의 후향적 코호트 연구(70만명 이상)를 분석하여 여러 암의 발생률과 오메가-3 지방산 섭취와의 관련성을 연구하였다. 많은 다양한 코호트에서 암 발생에 관해 어떤 경향성을 발견할 수 없었으며 또한 각 종류별 오메가-3 지방산 섭취도 전체적인 암 발생률을 감소시키지 않았다.

Hooper 등(72)은 RCT와 코호트 연구를 대상으로 오메가-3와 심혈관 질환, 사망률, 암과의 연관성을 메타분석하였다. 암 관련한 RCT는 10개(17,433명), 코호트 연구는 7개(112,554명)였다. 오메가-3 섭취는 전체 암 발생률을 줄이지 못하였다.

녹차(Green Tea)

녹차의 경우 위암, 식도암, 유방암, 대장암, 전립선암, 방광암, 췌장암, 난소암, 폐암 등에 대한 관찰 연구 및 이들에 대한 메타분석이 있다. Seely 등(73)의 메타연구에서는 3개의 코호트와 2개의 환자대조군 연구를 포함했는데, 녹차의 유방암 예방효과는 없었다. 이 중 하부 위암(여성), 대장암(여성), 난소암, 전립선암에 대한 일부 관찰 연구(74~77)가 녹차 투여시 약간의 이득이 있을 수 있다고 하였으나 다른 연구의 결과들과 일관성이 없었다. 방광암, 췌장암, 폐암 예방에 대한 관찰 연구에서는 녹차의 암 예방 효과가 관찰되지 않았다. 전체 암 사망률에서도 남녀 모두에서 녹차의 암 사망 감소효과가 관찰되지 않았다(78).

마늘(Garlic)

Li 등(18)은 중국에서 위장 질환(위염, 소화성 궤양) 병력, 암 가족력, 흡연/음주자 중 하나에 해당되는 5,031명(2,526/2,507)에 대해 매일 200mg의 allitridum과 2일에 한번 100µg의 셀레늄 혹은 위약을 해마다 1개월씩 2년간 투여하고 10년간 암 발생을 관찰하였다. Allitridum은 마늘 기름(garlic oil) 중 약 45%를 차지하는 것으로 함양 작용의 주요 성분으로 알려져 있으며 이 마늘기름은 생 마늘의

0.3% 정도를 차지한다. 참고로 본 연구의 allitridum 용량은 하루에 생마늘 100~200g (30~70쪽)에 해당된다. 나이, 가족력, 흡연, 음주 등으로 보정하였을 때 남자에서 전체 암 발생 RR 0.51, 위암 RR 0.36로 통계적으로 의미있게 감소하였다. 그러나 여자에서는 통계적인 의미가 없었다. 여자에서는 대상수가 충분하지 않았고 여성에서 위암 발생률이 낮기 때문일 수 있다. 또한 같이 투여한 셀레늄의 영향을 배제할 수 없는 문제가 있다. 그러나 마늘에 셀레늄이 다량 함유되어 있으므로 마늘을 다량으로 먹는 남성에서는 위암의 발생이 감소한다고 할 수 있다.

Fleischauer 등(79)은 4개의 환자대조군 연구를 대상으로 한 메타분석에서 생마늘 혹은 요리한 마늘을 주당 평균 18g (6쪽) 정도 먹는 사람은 전혀 안 먹거나 최소량으로 섭취하는 사람에 비해 위암의 경우 상대위험도 0.53으로 의미 있는 감소 효과를 보고하였다. 그러나 포함된 연구들의 질은 낮은 편이다.

González 등(80)이 유럽 10개국 국민을 대상으로 한 전향적 코호트 연구 결과를 발표한 바에 따르면 마늘·양파 섭취는 위암이나 식도암 발생과 무관하였다. 이 연구는 마늘과 양파를 분리하여 분석하지 않은 단점이 있다.

Tanaka 등(81)은 일본에서 5mm 이상 선종으로 절제 수술 받은 51명에 대해 마늘엑기스 추출물(Aged Garlic Extract) 2.4ml 혹은 0.16ml를 무작위로 투여하고 대장 내시경 검사를 6개월과 12개월째에 실시하여 대장 선종 발생과 대장 선종 감소 효과를 보았다. 일부 의미있는 결과도 있었으나 두 군의 기저 조건(선종의 개수 등)이 동일하지 않았고, 탈락률이 높아 제한점이 많다.

Fleischauer 등(79)은 4개의 환자대조군 연구와 2개의 코호트연구에 대한 메타분석에서 생마늘 혹은 요리한 마늘을 주당 평균 18g (6쪽) 정도 먹는 사람은 전혀 안 먹거나 최소량으로 섭취하는 사람에 비해 대장암의 경우 RR 0.69로 의미 있는 감소를 보고하였다. 그러나 다른 식품들에 대한 통제가 불가능하였으므로 이러한 마늘의 효과들이 참값인지는 대조시험연구가 있어야 가능할 것이다. 2개의 코호트 연구 중 Iowa Women's Health Study에서 다른 야채보다 마늘이 대장암 감소와 가장 관련성이 높았다. 즉, 원위부 결장

암에 대해서는 최상위 섭취군이 비섭취군에 비해 보정 교차비가 0.52였다. 또 다른 코호트 연구(미국남성 보건전문가 대상)에서 통계적으로 유의하지는 않았지만 과일과 야채 중에서 마늘이 대장암 보호 효과가 가장 큰 것으로 나타났다.

따라서 마늘 섭취는 미국같은 대장암 고위험 지역에서 대장암(특히 직장암같은 원위부 대장암) 발생 감소와 관련이 있을 가능성이 있으나 더 많은 연구 결과가 필요하다.

양파(Onion)

이영희 등(82)이 일개병원에 내원한 위암 환자 167명을 대상으로 한 환자대조군 연구에서는 양파 섭취에 의해 위암의 발생비 1.42 (1.15~1.76)로 오히려 높아지는 것으로 나왔으나 연구의 질이 떨어지고 연구방법론에 제한점이 많아 연구 결과의 신뢰도가 떨어진다.

Schuurman 등(83)이 수행한 코호트 연구에서 양파 섭취가 전립선암의 발생률과 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다.

Carlotta 등(84)이 양파 섭취와 관련하여 다양한 종류의 암을 대상으로 행해진 환자대조군 연구들을 모아서 발표했다. 주당 양파 섭취 횟수가 전혀 없는 군과 7회 이상인 군으로 나누어 분석했을 때 구강·인후암, 대장·직장암, 후두암, 난소암에서는 암과 양파 섭취량 사이에 유의한 역의 상관관계가 관찰되었다. 식도암, 유방암, 전립선암, 신장암에서는 암과 양파 섭취량 사이에 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다.

브로콜리(Broccoli)

Kirsh 등(85)이 채소와 과일의 섭취와 전립선암 발생과의 상관관계를 본 대규모 코호트연구에서 브로콜리 섭취가 가장 높은 군이 가장 적은 군에 비해 진행성 전립선암 발생이 0.55 (0.34~0.89)배 낮았다. Ambrosini 등(86)이 코호트 연구를 통하여 채소와 과일 및 비타민의 섭취가 남성에서의 전립선암 발생과 관련있는지를 본 연구에서 브로콜리 섭취 빈도와 전립선암 발생은 통계적으로 유의하지는 않았다.

Brennan 등(87)이 환자대조군 연구를 통하여 유전적 차이에 따라 십자화과 채소 섭취가 폐암 발생과 관련성이 있는지를 본 연구에서 일부 유전형 군에서 브로콜리 섭취가 높을수록 폐암 발생이 낮아질 수 있을 것으로 기대되지만 더 많은 추가 연구가 필요할 것이다.

Lin 등(88)이 유전적 차이에 따라 브로콜리를 포함한 십자화과 채소 섭취가 대장의 선종 발생과 관련 있는지를 본 환자대조군 연구에서 GSTM1 null 유전형군에서 브로콜리를 1주일에 1회 이상 섭취하는 군이 전혀 섭취하지 않는 군에 비해 대장 선종 발생 위험비가 0.36 (0.19~0.68)으로 낮았다. 그러나 이 연구는 전 대장내시경이 아닌 S자 결장경에 의한 결과여서 한계가 있었다.

Hara 등(89)이 십자화과 채소의 섭취가 위암 또는 대장암 발생과 관련이 있는지를 본 환자대조군 연구에서 대장암의 경우 브로콜리 섭취가 가장 높은 군에서 대장암 발생 위험도가 0.18 (0.06~0.58)로 낮았다.

이러한 연구 결과들을 볼 때 일부 유전형을 가진 군에서 브로콜리 섭취가 높을수록 대장암 발생이 낮아질 수 있을 것으로 기대되지만 더 많은 추가 연구가 필요하다.

인삼(Panax Ginseng)

Shin 등(90)은 인삼의 암 예방 효과 관련 세 편의 연구(환자-대조군 연구 2편, 코호트 1편 모두 Yun 등이 시행)의 연구에 대해 분석하였다. 연구 자체는 체계적 고찰이라고 볼 수 없고 연구에 대한 소개에 그친다. 두 환자-대조군 연구의 암 예방에 대한 교차비는 각각 0.56, 0.50이었으며 코호트 연구의 암 사망 RR은 0.40, 위암과 폐암에 대한 예방 효과는 각각 0.33, 0.30이었다. 포함된 연구의 질은 낮았다.

Byun 등(91)은 강화군 코호트를 이용해서 지역사회에서 인삼을 섭취하면 암 발생위험이 줄어드는가를 보았다. 강화 코호트 63,74명에 대해서 인삼 섭취에 따른 암 발생을 평균 9년 동안 추적 관찰하였을 때 전체 암의 표준화 발생비는 1.11 (0.97~1.27)이었고 소화기계 암과 위암은 섭취군의 표준화 발생비가 의미있게 높았다. 결국 인삼은 암 발생 위험 감소 효과가 나타나지 않았으며 이전 Yun 등에 의해 명

백한 것처럼 보였던 인삼의 암 발생 억제 효과는 분명하지 않았다. 연구의 질은 비교적 높기 때문에 이유가 분명하지 않다.

Kamangar 등(92)은 중국 상해 여성 코호트 7만 3천여 명에 대한 분석에서 최근 3년간 1년에 5회 이상 인삼을 섭취한 사람과 그렇지 않은 사람을 평균 5.6년간 추적관찰 하였을 때 인삼은 위암 발생위험을 줄이지 못하였다.

은행(Ginkgo)

Ye 등(93)의 환자-대조군 연구에서 Ginkgo biloba는 난소암 발생 위험을 감소(RR 0.41) 감소시키는 것으로 나왔지만 근거(연구)가 불충분하여 추가 연구가 필요하다.

케일(Kale)

두 개의 코호트 연구에서 케일섭취가 전립선암과 방광암의 발생률과 유의한 상관관계가 없었다(83, 94). 방광암 진단을 받은 환자 130명을 대상으로 시행한 환자대조군 연구에서는 케일을 섭취하지 않는 군에 비해 케일을 섭취하는 군에서의 방광암 발생 위험도가 낮다고 보고한 바 있으나 연구의 질이 낮았다(95).

상추(Lettuce)

한 개의 코호트 연구에서 상추 섭취가 전립선암의 발생률과 유의한 상관관계가 없었다(83). 비흡연 폐암 환자 506명을 대상으로 한 환자대조군 연구에서 상추 섭취 횟수와 폐암간의 상대위험도가 통계적으로 유의하지는 않았다(87).

프로바이오틱스(Probiotics)

Ishikawa 등(96)은 최소한 2개의 대장·직장 용종을 제거한 남녀를 대상으로 Lactobacillus casei 투여군과 위약군을 비교하였을 때 새로운 종양의 발생에는 영향이 없었지만 발생한 대장·직장 종양의 이형성(atypia)은 Lactobacillus

casei 투여군이 유의하게 낮았다.

Rafter 등(97)은 대장암 환자와 대장용종절제 환자를 각각 2군으로 나누어 synbiotic 제제(prebiotics인 inulin과 probiotics인 Lactobacillus의 복합제)와 위약을 각각 공급하여 synbiotic 투여군에서 대장·직장 증식이 감소하고 용종 절제자에서 상피방어 기능이 향상되었으며 유전자독소(genotoxins)에 대한 노출이 적음을 보고하였다. 그러나 이 연구는 무작위 추출에 대한 언급이 없다.

결론

이상에서 살펴보았듯이 보완요법의 암 예방효과를 본 대부분의 연구는 관찰연구이고 무작위 대조군 연구는 그리 많지 않다. 일부 보완요법들은 특정 군(성별, 연령별, 위험요인별)에서 특정 암의 예방 효과가 있을 수 있으나 효과의 크기는 대부분 경미하였고 서로 상충되는 결과도 많았다. 게다가 많은 연구들은 선행연구들의 결과를 부정하거나 정반대의 결과를 보고하기도 하여 특정 보충제를 무분별하게 사용하고 있는 일반인과 환자들에게 혼란을 부추기기도 한다. 앞으로 국내에서도 암 예방에 관련한 보완요법 연구에 많은 관심을 기울였으면 한다.

참고문헌

- Carballoso M, Sacristan M, Serra C, Bonfill X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD002141. DOI: 10.1002/14651858. CD002141.
- Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, Albanes D, Taylor PR, Albert P; ATBC Study Group.; ATBC Study Group. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA* 2003; 290: 476-485.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004183. DOI: 10.1002/14651858. CD004183. pub2.
- Kubo A, Corley DA. Meta-analysis of antioxidant intake and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2323-2330.
- Baron JA, Cole BF, Mott L, Haile R, Grau M, Church TR, Beck GJ, Greenberg ER. Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 717-722.
- Malila N, Virtamo J, Virtanen M, Pietinen P, Albanes D, Teppo L. Dietary and serum alpha-tocopherol, beta-carotene and retinol, and risk for colorectal cancer in male smokers. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 615-621.
- Lee JE, Giovannucci E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Willett WC, Curhan GC. Intakes of fruits, vegetables, vitamins A, C, and E, and carotenoids and risk of renal cell cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2445-2452.
- García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005; 117: 629-637.
- McNaughton SA, Marks GC, Gaffney P, Williams G, Green AC. Antioxidants and basal cell carcinoma of the skin: a nested case-control study. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 609-618.
- Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Hennekens CH. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for nonmelanoma skin cancer in the physician's health study. *Arch Dermatol* 2000; 136: 179-184.
- Cho E, Hunter DJ, Spiegelman D, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, Feskanich D, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Miller AB, Rohan TE, Sellers TA, Virtamo J, Willett WC, Smith-Warner SA. Intakes of vitamins A, C and E and folate and multivitamins and lung cancer: a pooled analysis of 8 prospective studies. *Int J Cancer* 2006; 118: 970-978.
- Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 281-291.
- Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56-65.
- Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, Dagenais GR; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1338-1347.
- Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C. Selenium and lung cancer: A quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 771-778.

16. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, Marshall JR, Clark LC; Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int* 2003; 91: 608-612.
17. Brinkman M, Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Zeegers MP. Are men with low selenium levels at increased risk of prostate cancer? *Eur J Cancer* 2006; 42: 2463-2471.
18. Li H, Li HQ, Wang Y, Xu HX, Fan WT, Wang ML, Sun PH, Xie XY. An intervention study to prevent gastric cancer by micro-selenium and large dose of allitridum. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 1155-1160.
19. Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW, Wilkins PA, Combs GF Jr, Park HK, Gross EG, Graham GF, Stratton MS, Marshall JR, Clark LC; Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J natl Cancer Inst* 2003; 95: 1477-1481.
20. Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Sunga A, Fakh M, Alberts DS, Marshall JR. Selenium supplementation and colorectal adenomas: An analysis of the nutritional prevention of cancer trial. *Int J Cancer* 2006; 118: 1777-1781.
21. Jacobs ET, Jiang R, Alberts DS, Greenberg ER, Gunter EW, Karagas MR, Lanza E, Ratnasinghe L, Reid ME, Schatzkin A, Smith-Warner SA, Wallace K, Martinez ME. Selenium and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1669-1675.
22. Kamangar F, Qiao YL, Yu B, Sun XD, Abnet CC, Fan JH, Mark SD, Zhao P, Dawsey SM, Taylor PR. Lung cancer chemoprevention: a randomized, double-blind trial in Linxian, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1562-1564.
23. Qu CX, Kamangar F, Fan JH, Yu B, Sun XD, Taylor PR, Chen BE, Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, Dawsey SM. Chemoprevention of primary liver cancer: a randomized, double-blind trial in Linxian, China. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1240-1247.
24. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2335-2342.
25. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD003548.
26. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, Margolis KL, Ockene JK, Phillips L, Pottner L, Prentice RL, Robbins J, Rohan TE, Sarto GE, Sharma S, Stefanick ML, Van Horn L, Wallace RB, Whitlock E, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Bonds DE, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Cochrane B, Garland C, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Johnson KC, Judd H, Kooperberg CL, Kuller LH, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Manson JE; Women's Health Initiative Investigators. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684-696.
27. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Miller AB, Pietinen P, Potter JD, Rohan TE, Terry P, Toniolo P, Virtanen MJ, Willett WC, Wolk A, Wu K, Yaun SS, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1015-1022.
28. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1768-1777.
29. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 203-210.
30. Park Y, Mitrou PN, Kipnis V, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Calcium, dairy foods, and risk of incident and fatal prostate cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1270-1279.
31. Kesse E, Bertrais S, Astorg P, Jaouen A, Arnault N, Galan P, Hercberg S. Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants) study. *Br J Nutr* 2006; 95: 539-545.
32. Ahn J, Albanes D, Peters U, Schatzkin A, Lim U, Freedman M, Chatterjee N, Andriole GL, Leitzmann MF, Hayes RB; Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Trial Project Team. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Trial Project Team. Dairy products, calcium intake, and risk of prostate cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2623-2630.
33. Baron JA, Beach M, Wallace K, Grau MV, Sandler RS, Mandel JS, Heber D, Greenberg ER. Risk of prostate cancer in a randomized clinical trial of calcium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 586-589.
34. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-1591.
35. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1271-1283.

36. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113: 825-828.
37. Zhang SM, Moore SC, Lin J, Cook NR, Manson JE, Lee IM, Buring JE. Folate, vitamin B6, multivitamin supplements, and colorectal cancer risk in women. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 108-115.
38. Kune G, Watson L. Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene. *Nutr Cancer* 2006; 56: 11-21.
39. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein RI, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Robertson DJ, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Mandel JS, Mott LA, Pearson LH, Barry EL, Rees JR, Marcon N, Saibil F, Ueland PM, Greenberg ER; Polyp Prevention Study Group. Polyp Prevention Study Group. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297: 2351-2359.
40. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 64-76.
41. Bunker CH, McDonald AC, Evans RW, de la Rosa N, Boumosleh JM, Patrick AL. L. A randomized trial of lycopene supplementation in Tobago men with high prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 2007; 57: 130-137.
42. Etmninan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 2004; 13: 340-345.
43. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB, Urban DA, Crawford ED, Hayes RB. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 92-98.
44. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 2007; 21: 1571-1578.
45. Peters U, Leitzmann MF, Chatterjee N, Wang Y, Albanes D, Gelmann EP, Friesen MD, Riboli E, Hayes RB. Serum lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 962-968.
46. Nouriae M, Pietinen P, Kamangar F, Dawsey SM, Abnet CC, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR. Fruits, vegetables, and antioxidants and risk of gastric cancer among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2087-2092.
47. Männistö S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, van den Brandt PA, et al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 40-48.
48. Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Vegetable intake and pancreatic cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2007; 65: 138-147.
49. Männistö S, Yaun SS, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D, van den Brandt PA, Buring JE, Cerhan JR, Colditz GA, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci E, Goldbohm RA, Harnack L, Leitzmann M, McCullough ML, Miller AB, Rohan TE, Schatzkin A, Virtamo J, Willett WC, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Epidemiol* 2007; 65: 246-255.
50. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Buring JE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Hankinson SE, Larsson SC, Leitzmann M, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Rodriguez C, Rohan TE, Ross JA, Schatzkin A, Schouten LJ, Willett WC, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Intake of the major carotenoids and the risk of epithelial ovarian cancer in a pooled analysis of 10 cohort studies. *Int J Cancer* 2006; 19: 2148-2154.
51. Zhang M, Holman CD, Binns CW. Intake of specific carotenoids and the risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Nutr* 2007; 98: 187-193.
52. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, Margolis KL, Limacher MC, Manson JE, Parker LM, Paskett E, Phillips L, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Shikany JM, Stefanick ML, Thomson CA, Van Horn L, Vitamins MZ, Wactawski-Wende J, Wallace RB, Wassertheil-Smoller S, Whitlock E, Yano K, Adams-Campbell L, Anderson GL, Assaf AR, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Ford L, Gass M, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Johnson KC, Kotchen JM, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Henderson MM. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 629-642.
53. Saadatian-Elahi M, Norat T, Goudable J, Riboli E. Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2004; 11: 584-591.
54. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003; 89: 1672-1685.
55. Lanza E, Yu B, Murphy G, Albert PS, Caan B, Marshall JR, Lance P, Paskett ED, Weissfeld J, Slattey M, Burt R, Iber F, Shike M, Kikendall JW, Brewer BK, Schatzkin A; Polyp Prevention Trial Study Group. The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after

- randomization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1745-1752.
56. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Bowen D, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Harrigan RC, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Kotchen JM, Kuller LH, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lewis CE, Manson JE, Margolis KL, Mossavar-Rahmani Y, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Stefanick ML, Van Horn L, Vitolins MZ, Wactawski-Wende J, Wallace RB, Whitlock E. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 643-654.
 57. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SA, Pettinger M, Lane DS, Lessin L, Yasmeen S, Singh B, Khandekar J, Shikany JM, Satterfield S, Chlebowski RT. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1534-1543.
 58. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Beeson WL, Buring JE, Colditz GA, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Hankinson SE, Koenig KL, Larsson SC, Leitzmann M, McCullough ML, Miller AB, Rodriguez C, Rohan TE, Ross JA, Schatzkin A, Schouten LJ, Smit E, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA. A pooled analysis of 12 cohort studies of dietary fat, cholesterol and egg intake and ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 273-285.
 59. Huncharek M, Kupelnick B. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 6,689 subjects from 8 observational studies. *Nutr Cancer* 2001; 40: 87-91.
 60. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF, Giffkins DM, McCullough ML. Dietary lipids and endometrial cancer: the current epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 687-703.
 61. Steinmaus CM, Nuñez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000; 51: 693-702.
 62. Wallström P, Bjartell A, Gullberg B, Olsson H, Wirfält E. A prospective study on dietary fat and incidence of prostate cancer (Malmö, Sweden). *Cancer Causes Control* 2007; 18: 1107-1121.
 63. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Fat and meat intake and prostate cancer risk: the multiethnic cohort study. *Int J Cancer* 2007; 21: 1339-1345.
 64. Smith-Warner SA, Ritz J, Hunter DJ, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz G, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Kushi LH, Miller AB, Rohan TE, Speizer FE, Virtamo J, Willett WC. Dietary fat and risk of lung cancer in a pooled analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(10 Pt 1): 987-992.
 65. Saadatian-Elahi M, Norat T, Goudable J, Riboli E. Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2004; 11: 584-591.
 66. Shannon J, King IB, Moshofsky R, Lampe JW, Gao DL, et al. Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1090-1097.
 67. Engeset D, Alsaker E, Lund E, Welch A, Khaw KT, Clavel-Chapelon F, Thiébaud A, Chajès V, Key TJ, Allen NE, Amiano P, Dorronsoro M, Tjønneland A, Stripp C, Peeters PH, van Gils CH, Chirlaque MD, Nagel G, Linseisen J, Ocké MC, Bueno-de-Mesquita HB, Sacerdote C, Tumino R, Ardanaz E, Sánchez MJ, Panico S, Palli D, Trichopoulou A, Kalapothaki V, Benetou V, Quirós JR, Agudo A, Overvad K, Bjerregaard L, Wirfält E, Schulz M, Boeing H, Slimani N, Riboli E. Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006; 19: 175-182.
 68. Brouwer IA, Katan MB, and Zock PL. Dietary -Linolenic Acid Is Associated with Reduced Risk of Fatal Coronary Heart Disease, but Increased Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Nutr* 2004; 34: 919-922.
 69. Koralek DO, Peters U, Andriole G, Reding D, Kirsh V, Subar A, Schatzkin A, Hayes R, Leitzmann MF. A prospective study of dietary alpha-linolenic acid and the risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 783-791.
 70. Theodoratou E, McNeill G, Cetnarskyj R, Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Porteous M, Dunlop M, Campbell H. Dietary Fatty Acids and Colorectal Cancer: A Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 181-195.
 71. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Khanna P, Issa AM, Suttorp MJ, Lim YW, Traina SB, Hilton L, Garland R, Morton SC. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer Risk: A Systematic Review. *JAMA* 2006; 295: 403-415.
 72. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752-760.
 73. Seely D, Millis EJ, Wu P, Verma S, Guyatt GHI. The effects of green tea consumption on incidence of breast cancer and recurrence of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Integrative Cancer Therapy* 2005; 4: 144-155.
 74. Yang G, Shu XO, Li H, Chow WH, Ji BT, Zhang X, Gao YT, Zheng W. Prospective cohort study of green tea consumption

- and colorectal cancer risk in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1219-1223.
75. Sasazuki S, Inoue M, Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T, Tsugane S. Green tea consumption and subsequent risk of gastric cancer by subsite: the JPHC Study. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 483-491.
 76. Kurahashi N, Sasazuki S, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S JPHC Study Group. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2008; 67: 71-77.
 77. Steevens J, Schouten LJ, Verhage BA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Tea and coffee drinking and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study and a meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 97: 1291-1294.
 78. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan. *JAMA* 2007; 296: 1255-1265.
 79. Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: Meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *American J Clinical Nutrition* 2000; 72: 1047-1052.
 80. González CA, Pera G, Agudo A, Bueno-de-Mesquita HB, Ceroti M, Boeing H, Schulz M, Del Giudice G, Plebani M, Carneiro F, Berrino F, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Hallmans G, Stenling R, Martínez C, Dorrnsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Allen N, Key TJ, Bingham S, Day NE, Linseisen J, Nagel G, Overvad K, Jensen MK, Olsen A, Tjønneland A, Büchner FL, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Roukos D, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Lund E, Casagrande C, Slimani N, Jenab M, Riboli E. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Cancer* 2006; 18: 2559-2566.
 81. Tanaka S, Haruma K, Kunihiro M, Nagata S, Kitadai Y, Manabe N, Sumii M, Yoshihara M, Kajiyama G, Chayama K. Effects of aged garlic extract (AGE) on colorectal adenomas: a double-blinded study. *Hiroshima J Med Sci* 2004; 53(3-4): 39-45.
 82. Lee YH, Lee CW, Lee HJ, Lee MY, Jeon JC, Shon SS. Stomach cancer related variables by case-control study in some Korean. *J Korean Public Health Assoc* 2000; 26: 484-496.
 83. Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and prostate cancer risk: a cohort study in The Netherlands. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 673-680.
 84. Galeone C, Pelucchi C, Levi F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Giacosa A, La Vecchia C. Onion and garlic use and human cancer. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1027-1032.
 85. Kirsh VA, Peters U, Mayne ST, Subar AF, Chatterjee N, Johnson CC, Hayes RB; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1200-1209.
 86. Ambrosini GL, de Klerk NH, Fritschi L, Mackerras D, Musk B. Fruit, vegetable, vitamin A intakes, and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008; 11: 61-66.
 87. Brennan P, Hsu CC, Moullan N, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Zaridze D, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Gemignani F, Chabrier A, Hall J, Hung RJ, Boffetta P, Canzian F. Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: a mendelian randomisation approach. *Lancet* 2005; 366: 1558-1560.
 88. Lin HJ, Probst-Hensch NM, Louie AD, Kau IH, Witte JS, Ingles SA, Frankl HD, Lee ER, Haile RW. Glutathione transferase null genotype, broccoli, and lower prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 647-652.
 89. Hara M, Hanaoka T, Kobayashi M, Otani T, Adachi HY, Montani A, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Matsuzawa T, Ikekawa T, Sasaki S, Tsugane S. Cruciferous vegetables, mushrooms, and gastrointestinal cancer risks in a multicenter, hospital-based case-control study in Japan. *Nutr Cancer* 2003; 46: 138-147.
 90. Shin HR, Kim JY, Lee DH, Yun TK, Morgan G, Vainio H. The Cancer-preventive Potential of Panax ginseng: A Review of Human and Experimental Evidence. *Korean J Prev Med* 2000; 33: 383-392.
 91. Byun JS, Ohrr H, Yi SW, Hong JS, Sohn TY. A Study on the Association Between Ginseng Intake and Incidences of Cancer: Kangwha Cohort Study. *Korean J Prev Med* 2003; 36: 367-372.
 92. Kamangar F, Gao YT, Shu XO, Kahkeshani K, Ji BT, Yang G, Li HL, Rothman N, Chow WH, Zheng W. Ginseng intake and gastric cancer risk in the Shanghai Women's Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 629-630.
 93. Ye B, Aponte M, Dai Y, Li L, Ho MC, Vitonis A, Edwards D, Huang TN, Cramer DW. Ginkgo biloba and ovarian cancer prevention: Epidemiological and biological evidence. *Cancer Letters* 2007; 251: 43-52.
 94. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male prospective cohort. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 605-613.
 95. Radosavljevic V, Jankovic S, Marinkovic J, Dokic M. Diet and bladder cancer: a case-control study. *Int Urol Nephrol* 2005; 37: 283-289.

96. Akedo I, Ishikawa H, Nakamura T, Kimura K, Takeyama I, Suzuki T, Kameyama M, Sato S, Nakamura T, Matsuzawa Y, Kakizoe T, Otani T. Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors Int J Cancer 2005; 16: 762-767.
97. Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinder A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, Roller M, Rowland I, Salvadori M, Thijs H, Van Loo J, Watzl B, Collins JK. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. Am J Clin Nutr 2007; 85: 488-496.



Peer Reviewers Commentary

본 논문은 근거중심의학의 방법론을 이용해서 의료인들은 물론, 일반 국민들이 평소 궁금해하고 혼란스러워하던 ‘암 예방을 위한 여러 보완요법’들에 대해 매우 객관적인 방법론과 시각으로서 최근까지의 근거를 잘 정리해 주었다는 데 가장 큰 의의가 있다. 또한 암 예방을 위해 대체·보완요법이 많이 등장하고 있는 현 시점에서 단순한 기능식품이 아닌, 암 예방을 목적으로 사용할 때 적용 가능성에 대해서 제시하고 있다. 여전히 암 예방을 위한 보완요법을 해야 할 지, 말아야 할 지에 대한 실질적인 궁금증과 혼란이 충분히 해결되지는 못하고 있다는 점은 아쉬운 부분이지만 이는 기존 연구 결과들의 문제로 앞으로 각 전문가들이 진행해야 할 연구 과제라 할 수 있다. 또한 적용 대상자들이 성별, 연령별, 암의 병기 등으로 구체화되어 일반화되었으면 정보로서의 가치가 더 높았겠지만 현재까지의 연구 근거로 그러한 구체적인 내용을 다 언급하기는 힘든 면이 있을 것이다.

[정리: 편집위원회]