

전 망

제주도 암발생 양상에 관한 가설 제기 및 규명

배종면

제주대학교 의과대학 예방의학교실

Explaining Cancer Incidence in the Jeju Population

Jong-Myon Bae

Department of Preventive Medicine, Cheju National University College of Medicine, Jeju, Republic of Korea

Objectives : Using the population-based cancer registry in Jeju, we found that Jeju had lower incidence in stomach cancer than other regions in Korea. The aim of this study was to evaluate reasons for this difference.

Methods : Citrus is the leading agricultural production in Jeju, suggesting that lower cancer incidence in Jeju could be explained by citrus fruit intake. We evaluated this hypothesis with quantitative systematic review (QSR).

Results : Stomach cancer incidence was significantly lower, with a summary odds ratio (SOR) after QSR of 0.72 [95% CI=0.64-0.81]. In addition, the SOR of pancreatic cancer tended to be lower at 0.83 [95% CI=0.70-0.98]. The

SOR of prostate cancer was slightly higher at 1.03 [0.89-1.19].

Conclusions : Quantitative systematic reviews for the effect of citrus fruit intake on cancer occurrence suggested that lower cancer incidence in Jeju could be explained by intake of citrus fruits.

J Prev Med Public Health 2009;42(1):67-72

Key words : Citrus, Incidence, Neoplasm, Pancreas, Prostate, Stomach

제주도 암발생 현황

특정 지역 주민을 대상으로 암발생자 모두를 찾아 등록하는 지역주민 암등록사업 (population-based regional cancer registry)을 수행하여 구축된 암등록자료는 암과 관련한 각종 통계 - 발생률, 생존율, 유병률 등을 산출하는 근간이 되면서, 암과 관련한 연구 및 사업 등에 다양하게 활용되고 있다[1]. 특히 아동 백혈병에 대한 전자장 영향 연구처럼 [2], 지역 간 암 통계 비교를 통해 암에 대한 새로운 가설을 세울 수 있는 중요한 기회를 갖는다.

제주도민의 암발생 현황을 알아보기 위하여 2001년도부터 운영을 시작한 '제주도지역암등록본부'는 2008년 현재까지 지역 주민을 대상으로 암발생자에 대한 등록사업을 수행하고 있다 [3]. 2000-2002년 제주도 암발생 통계가 2007년도 국제암연구소 (International Agency of Cancer

Research: IARC)가 발간한 세계암 통계 (Cancer incidence in 5 continents: CI5) 9집 [4]에 게재되었으며, 여기에는 제주도 이외도 한국의 7개 지역 암발생률도 같이 수록되었다 [5]. 이상의 8개 지역 암발생률을 상호 비교할 목적으로 Table 1, 2로 정리해 보았다. 제주도의 암발생률과 해당 95% 신뢰구간 (CI)을 이용하여 다른 7개 지역 자료와 비교해 보았을 때, 남녀 모두 암 전체 (All) 과 위암 (C16)에서 제주도가 통계적으로 유의하게 낮은 수준을 보였다. 또한 남자에서의 췌장암과 여자에서의 유방암도 의미 있게 낮은 발생률을 보였다.

이상의 비교 검토에서 우선 국내 타 지역에 비해 제주도의 전체암 발생률이 낮은 사실은, 발생률 1위인 위암이 다른 지역에 비해 낮기 때문으로 해석해 볼 수 있다. 제주도민에서 위암 발생 수준이 국내 타 지역보다 낮은 사실을 해석하기 위하여, 기존에 알려진 위암과 관련한 위험요인들

을 살펴보았다 [6]. 먼저 제주도가 섬이란 환경이기에 젓갈류의 염장음식을 많이 섭취할 가능성을 고려해 볼 수 있으며, 2001년도 국민건강영양조사에서 나트륨 1인 1일 평균섭취량은 전국 평균값에 약간 높은 것으로 나왔다 [7]. 또 다른 위암 위험요인인 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염률은 조사 대상자 수가 174명이지만 전국 수준에 비하여 높은 것으로 보고되었다 [8]. 이러한 나트륨 평균섭취량과 *H.pylori* 감염률 정보는 단면연구 조사 결과이어서 암발생의 누적 폭로량을 반영하지는 못하는 한계가 있지만, 이상의 결과들을 종합해 본다면 제주도민의 위암 발생수준은 오히려 높을 것으로 예상해 볼 수 있다. 다시 말해서 제주도민은 위암 발생의 위험이 더 높은 환경에 노출되어 있다는 것이다. 그렇지만 제주도민의 위암 발생률은 오히려 낮다는 모순된 사실을 Table 1과 2처럼 지역암등록사업을 통해 발견하게 된 것이다.

제주도 암 발생 현황에 대한 가설 설정

체세포 분열과정에 암유발물질 (carcinogenesis)이 작용하여 유전적 변이가 일어날 경우, 통제되지 못한 체세포 변이 (somatic mutations)가 진행되면서 암이 발생한다는 지식이 정립하게 되었다 [9], 이에 암 발생을 유발하는 유전적 변이를 억제하여 암 발생을 예방하려는 노력도 다각도로 시도되어 왔다. 실험실 연구와 관찰역학연구를 근거 [10-14]로 암 예방을 위하여 채소와 과일을 적극적으로 섭취하기를 일반인들에게 권하고 있는 가운데 [15-17], 채소와 과일에 풍부한 carotenoids는 세포분열 조절의 중요한 역할을 하는 비타민A의 전구물질이면서 [18], DNA 변이를 일으킬 수 있는 활성화 산소를 제거하는 항산화제 역할을 하는 것으로 알려졌다 [19-26]. 이중 beta-carotene 은 과일과 채소의 섭취 수준을 알아낼 수 있는 측정 지표 역할을 하는 주요 물질로 [27], beta-carotene을 보충제로 다량 섭취할 경우 암을 예방할 수 있을 것이라는 가설이 1980년 초부터 제기되기 시작하였다 [28-32]. 특히 전 세계 암 사망의 주요 원발 부위이면서 효과적인 조기 검진 방법이 없는 폐암에 있어, 환자의 혈중 beta-carotene이 낮다는 점과 채소와 과일을 적게 섭취할 경우 폐암 발생이 높다는 사실 등을 근거로, beta-carotene이 폐암을 예방할 것인가에 대한 관심이 고조되었다 [11,33,34].

그러나 1994년 발표된 The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study (ATBC) 결과에 따르면, 50-69세 핀란드 남성 흡연가에 있어 beta-carotene의 식품 보충제 투여는 폐암의 억제효과가 없을 뿐만 아니라 오히려 해가 되는 것으로 나타났다 [34]. 2년 뒤 발표된 Physician's Health Study (PHS) 결과에서도 40-84세 미국 남성 개업의에 대한 beta-carotene 보충제는 폐암을 위시하여 모든 암에 대한 억제 효과가 없다고 나타났다 [35]. 같은 잡지의 같은 호에 잇달아 발표된 The Beta Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) 결과도 미국 시애틀에 거주하면서 폐암의

고위험군인 석면에 노출된 근로자를 대상으로 beta-carotene 보충제를 무작위 배정으로 복용한 결과 폐암을 억제시키지 못할 뿐만 아니라 오히려 폐암 발생과 사망을 높이는 것으로 나왔다 [36]. 대상자를 여성으로 한 연구에서도 beta-carotene 보충제는 암 발생 억제 효과가 없는 것으로 확인되었으며 [37], ATBC 연구팀과 CARET 연구팀 각각이 투약을 중지한 이후의 잔존 효과를 살펴보았지만 1994년과 1996년도에 발표한 기존의 결과를 뒤집지는 못하였다 [38,39].

ATBC 연구팀은 대상 원발암을 폐암이 아닌 위암으로 초점을 옮겨서 남자 흡연자에서의 beta-carotene과 alpha-tocopherol의 개입 효과를 살펴보았지만 역시 예방한다는 결과를 얻어내지 못하였다 [40]. 2004년도에는 항산화제 투여에 따른 위장관계 암의 예방에 관한 근거를 도출할 수 없다는 체계적고찰 (systematic review) 결과가 발표되었고 [41], 2006년도에는 식이 성분 첨가제로 암을 예방하거나 치료에 도움된다는 근거는 없다는 결론을 도출하였다 [42].

이렇게 beta-carotene을 중심으로 관찰 역학연구결과와 상반된 임상시험 결과에 대하여, 2001년도에 Arab 등 [43]은 과일과 채소에 있는 다른 식이 성분일 가능성을 제시하였다. 이에 따라 2003년도 ATBC 연구 자료를 활용하여 환자 대조군 연구를 수행한 결과 폐암에 있어 lutein, zeaxanthin, beta-cryptoxanthin 이 통계적으로 유의하게 보호효과가 있는 것으로 나타났다 [44]. 다음 해인 2004년도에는 7개의 대규모 코호트 개별 원 자료 (raw data) 들을 모아서 새로운 하나의 연구처럼 수합분석 (pooled analysis)을 수행한 결과 beta-cryptoxanthin이 유의한 보호효과가 있음을 보고하였다 [45]. beta-cryptoxanthin은 인체에서 측정되는 carotenoid의 한 종류로, 주로 감귤 (citrus fruits) 섭취로 인체에 흡수 된다 [18]. 그런데 감귤은 제주도 제 1 농업 생산물이며, 한국 감귤 생산 전량이 제주도에서 이루어지고 있다 [46]. 제주도에 감귤을 전량 생산한다는 것이 제주도민의 감귤섭취가 높다는 것을 의미하지는 않는다. 그러나

2001년과 2005년 국민건강영양조사에서 제주도가 속하는 중소도시에서 감귤 섭취량이 가장 높다는 사실 [7]과 감귤 생산이 많은 제주도민은 낙과 및 비상품 감귤을 위시하여 타 지역 주민보다 감귤을 보다 쉽고도 더 많이 섭취할 수 있는 상황을 감안해 볼 수 있다. 따라서 이상의 폐암을 대상으로 한 기존 연구 결과들과 제주도의 암 발생 특성을 바탕으로 '제주도민의 낮은 위암 발생은 감귤 섭취에 기인한다'는 가설을 우선 수립하게 되었다.

가설 규명 연구 방법 설정

역학연구에 있어 특정 요인이 특정 결과 (질병) 발생과 관련성이 있는 가설을 규명하는 과정은 우선 환자 사례 조사 (case series study), 단면조사 (cross-sectional study) 등의 기술역학연구 (descriptive epidemiological study)를 수행하여 연구 가설을 제기한 다음, 이를 규명하기 위하여 환자-대조군 연구 (cross-sectional study), 코호트 연구 (cohort study) 등의 분석역학연구 (analytic epidemiological study) 순으로 진행된다. 이렇게 관찰연구를 통해 관련성이 규명된 후에는 임상시험 (clinical trial), 지역사회 (community trial) 등의 개입연구 (interventional study)를 수행하며, 개입효과로서 결과 발생의 변화를 확인하는 기술역학 연구를 다시 수행하는 선순환 과정을 밟는다 [47].

그런데, Table 1과 Table 2처럼 한국의 다른 지역과 비교해서 제주도의 남녀 모두에서 위암 발생이 낮다는 사실은, 성별 차이를 갖는 위험 요인 - 흡연, 음주 등 - 이 아니라 남녀 모두에게 공통적으로 폭로되는 요인 - 식이, 환경 등 - 이 개입되었을 가능성을 고려해볼 수 있겠다. 즉, 제주도민 전체를 대상으로 알지 못하는 어떤 요인 (unknown intervention factor)이 우리가 모르는 가운데 자연적으로 개입되어 수행된 지역사회 (community trial)의 결과라고 볼 수 있다. 다시 말해서 앞서 제기한 '제주도민의 낮은 위암 발생은 감귤섭취에 기인한다'라는 가설은 미지의 개입요인이 감귤섭취임을 밝힌다는 것으로 재해석할 수 있다.

그렇다면 본 가설을 규명하기 위해서는, 미지의 개입요인이 무엇인가를 규명할 수 있는 연구방법론을 적용해야만 한다. 이에 동일한 연구 목적을 가진 임상시험 결과들(논문)을 체계적으로 모은 뒤 메타분석(meta-analysis)을 적용하는 양적 체계고찰(qualitative systematic review)을 활용하고자 했다. 체계고찰은 개별 논문이 가지고 있는 각종 오류(bias)와 무작위 오류(random error)를 감소시키고 통계 검정력을 높일 목적으로, 또한 동일한 연구 목적으로 수행된 연구결과들이 상반되게 도출될 경우 유용한 의학적 판단의 근거가 되고 있기 때문이다 [48,49]. 이러한 체계고찰은 광범위한 검색 전략을 적용하여 고찰 대상이 될 수 있는 모든 연구 결과들을 수합한 뒤, 사전에 정해놓은 엄격하고도 재현 가능한 선정 기준에 맞추어 검토할 논문을 정한다는 점에서 기존의 전문가 종설(expert overview)과 구별된다 (Table 3).

1) 위암

위암은 2000-2002년도 제주도 암발생률 중 타 지역에 비해 통계적 유의성을 보이면서 가장 크게 낮은 수준을 보인 원발 부위이다. 또한 감귤 섭취가 위장관으로 이루어진다는 점에서도 감귤의 관련성을 가장 의심해 볼 수 있다는 점을 감안할 때 우선적으로 양적 체계분석을 시도하였다. 2007년 4월 현재까지 위암 발생이란 결과에 대하여 감귤을 포함한 과일 섭취의 분석역학연구 결과들을 검색하고 검토한 결과 최종 14 편의 논문이 선정되었다 [50]. 출판 바이어스가 없다고 판단된 가운데 각 논문들에서 가장 낮은 섭취군을 기준으로 하여 가장 높은 섭취군의 OR 혹은 RR과 이의 95% 신뢰구간에서 얻어낸 표준오차를 추출하여 fixed-effect model을 적용하였다. 메타분석으로 얻어낸 요약 위험비(summary odds ratio)는 0.72 [95% CI=0.64-0.81]로 구해졌다. 즉 통계적 유의성을 확보한 가운데 감귤섭취는 위암 발생의 보호 효과가 있는 것으로 나왔다. 이상의 결과는 소금 섭취량과 Helicobacter pylori 감염 수준에 있어 제주도민의 위암 발생 위험이 높다고 예측됨에도 불구하고 실제 위암 발생이 낮은 사실을 해석할 수 있게

Table 1. Comparison of age-standardized incidence rates (per 100,000) in men among 8 population-based regional cancer registries in Korea*

Site (ICD-10)	Jeju (95% CI)	Busan	Daegu	Daejeon	Gwangju	Incheon	Seoul	Ulsan
All	256.8 (244.6- 268.4)	273.7	293.2	277.3	301.3	267.6	298.3	288.2
Stomach (C16)	54.3 (49.0- 59.7)	59.9	69.2	73.8	66.6	62.4	63.7	67.4
Lung (C33-34)	45.0 (39.8- 50.2)	46.2	52.8	46.3	51.4	50.2	49.7	57.6
Liver (C22)	44.4 (39.6- 49.1)	49.8	46.1	35.4	50.2	36.7	44.1	42.7
Prostate (C61)	11.8 (9.0- 14.5)	7.3	7.7	5.8	9.0	7.8	12.7	8.6
Colon (C18)	11.2 (8.7- 13.6)	12.7	13.5	16.7	14.6	15.5	18.7	14.8
Gallbladder (C23-24)	8.5 (6.2- 10.7)	9.3	10.4	7.0	10.0	7.1	8.0	10.1
Esophagus (C15)	7.2 (5.2- 9.2)	8.1	8.1	6.0	10.6	6.3	7.1	7.9
Bladder (C67)	6.8 (4.8- 8.7)	10.2	9.2	10.1	10.2	8.9	11.0	8.5
Larynx (C32)	6.3 (4.5- 8.1)	4.8	5.1	4.6	5.0	4.4	4.7	5.4
Pancreas (C25)	5.0 (3.3- 6.7)	7.7	7.3	7.9	8.3	7.8	8.7	8.7

*Modified from Curado MP, et al. [4]

Table 2. Comparison of age-standardized incidence rates (per 100,000) in women among 8 population-based regional cancer registries in Korea*

Site (ICD-10)	Jeju (95% CI)	Busan	Daegu	Daejeon	Gwangju	Incheon	Seoul	Ulsan
All (C00-96)	144.9 (137.2- 152.3)	158.2	175.9	168.4	175.6	167.6	190.7	165.4
Stomach (C16)	19.8 (17.1- 22.4)	23.9	28.8	29.1	27.5	22.5	27.1	26.8
Breast (C50)	16.6 (14.0- 19.2)	21.2	24.9	25.2	21.2	25.0	28.8	21.3
Cervix Uteri (C53)	13.8 (11.4- 16.1)	15.3	16.0	18.6	14.5	19.8	17.8	14.2
Thyroid (C73)	13.1 (10.8- 15.4)	8.5	10.1	8.8	21.4	10.3	14.1	12.3
Liver (C22)	12.0 (9.9- 14.2)	14.9	12.9	10.3	10.8	11.7	13.0	11.0
Lung (C33-34)	10.7 (8.7- 12.7)	12.2	13.6	11.7	13.3	13.0	14.4	13.9
Gallbladder (C23-24)	8.0 (6.3- 9.6)	7.4	7.5	4.8	5.8	5.0	6.3	7.0
Colon (C18)	6.9 (5.3- 8.5)	7.8	9.1	8.8	8.9	9.8	11.5	9.9
Pancreas (C25)	3.6 (2.5- 4.8)	3.8	4.4	4.5	4.4	3.8	5.0	4.6
Bladder (C67)	1.1 (0.5- 1.7)	1.7	2.1	2.0	2.1	1.6	2.1	1.4
Larynx (C32)	0.8 (0.2- 1.4)	0.6	0.4	0.4	0.3	0.5	0.4	0.3

*Modified from Curado MP, et al. [4]

해주는 근거가 되는 것이다.

2) 전립선암

감귤이 위암 발생의 위험을 감소시키는 것으로 결론을 짓는다면, 다른 지역과 비교해서 발생률이 유사하거나 높은 원발암은 감귤 섭취의 예방효과가 미미할 것으로 유추할 수 있다. 즉 감귤의 위암 보호 효과가 맞는다면 서울지역 다음으로 제주 지역에서 높은 수준을 보인 전립선암은 감귤의 보호효과가 적을 것이다 (Table 1).

그런데, ATBC 연구진이 1994과 1998년 발표한 결과에 따르면, 50-69세 핀란드 남성 흡연가에 있어 alpha-tocopherol 식품 보조제 투여는 전립선암을 억제시키는 것으로 보고하였다 [34,51]. 이어서 1999년도에는 PHS 시험 대상자에서 beta-carotene 보조제도 전립선암을 감소시키는 것으로 나왔다 [52]. 2000년도는 환자 대조군 연구를 통해 alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium 3개의 식이 성분 중 2개가 높으면 전립선암이 감소함을 보고했다 [53]. 그러나 2005년도에 vitamin C/E를 포함한 식이 보조제는 PSA 수치에 영향을 주지 않는다는 보고 [54]가 있었고, 2006년도에 발표된

Table 3. Comparison between expert overview and systematic review

	Expert overview	Systematic review
Protocol	No or Yes	Should
Searching	Haphazard	Comprehensive
Selection Criteria	Undefined	Defined
Appraisal Criteria	Unfixed	Fixed
Repeatability	No or Yes	Should
Summary	Tables	Forest Plot

코호트 연구는 토마토의 주성분이면서 가장 강력한 항산화제인 lycopene이 전립선암을 예방하지 않는 것을 나왔다 [55]. 이러한 혼재되는 연구 결과에 따라 양적 체계고찰 방법을 동원하여 감귤섭취와 전립선암의 관련성을 알아보았다.

2007년 8월 현재까지 전립선암 발생이란 결과에 대하여 감귤을 포함한 과일 섭취의 분석역학연구 결과들을 검색하고 검토한 결과 최종 11 편의 논문이 선정되었다 [56]. 이질성을 높이는 논문 하나를 제외할 경우 출판 바이어스가 없다고 판단되는 가운데 각 논문들에서 가장 낮은 섭취군을 기준으로 하여 가장 높은 섭취군의 OR 혹은 RR과 이의 95% 신뢰구간에서 얻어낸 표준오차를 추출하여 random-effect

model을 적용하였다. 메타분석으로 얻어낸 요약 위험비는 1.03 [95% CI=0.89, 1.19]로 통계적 유의성을 확보하지 못하였다. 이질성이 있다고 판단하여 시행한 민감도 분석 (sensitivity analysis)과 하부군 분석 (subgroup analysis) 모두 통계적 유의성을 볼 수 없었다. 이상의 결과는 감귤이 개입된 지역시험을 수행했다고 가정하는 상황에서 위암 발생률이 낮지만 전립선 암 발생은 높은 사실을 뒷받침해 주는 것이다.

3) 채장암

채장암은 남자에서 제주도가 낮은 발생률을 보이면서 타 지역과 유의한 차이를 보이고 있으며 (Table 1), 여자에서는 타 지역과 비교할 때 통계적 유의성은 없으나 제주도가 가장 낮은 암발생률을 보였다 (Table 2). 이런 사실들은 제주도의 위암에 대한 감귤의 억제효과를 채장암에 대하여도 같이 적용하여 유추해 볼 수 있는 소견이다.

채장암 발생에 있어 30-50%가 식이 요인에 의한 것으로 알려진 가운데 [57], 감귤의 또 다른 주요 성분인 비타민 C복용에 따른 채장암 보호 효과를 보고하고 있다 [58-61]. 그러나 비타민 C와 비타민 E 복용에 따른 임상시험결과들을 대상으로 체계고찰 수행 결과는 채장암 보호효과의 근거가 없는 것으로 나왔다 [62]. 이러한 상반된 연구 결과에 따라 양적 체계고찰 방법을 동원하여 감귤섭취와 채장암의 관련성을 알아보았다.

2007년 12월 현재까지 채장암 발생이란 결과에 대하여 감귤을 포함한 과일 섭취의 분석역학연구 결과들을 검색하고 검토한 결과 최종 9편의 논문이 선정되었다 [63]. 출판 바이어스가 없다고 판단된 가운데, 각 논문들에서 가장 낮은 섭취군을 기준으로 하여 가장 높은 섭취군의 OR 혹은 RR과 이의 95% 신뢰구간에서 얻어낸 표준오차를 추출하였다. 이질성이 있다고 판단하여 시행한 하부군 분석 (subgroup analysis)에서 환자-대조군 연구들에서는 보호효과가 있는 것으로 나왔지만, 코호트 연구결과에서는 통계적 유의성이 사라졌다. 전체 논문들에 대한 random-effect model을 적용하였을 때, 요약 위험비는 0.83 [95% CI=0.70-0.98]로 통계적 유의성

을 보였다. 이러한 결과는 감귤이 개입된 지역시험을 수행했다고 가정하는 상황에서 채장암 발생률이 낮은 사실을 뒷받침해 주는 것이다.

향후 과제들

양적 체계고찰은 본래 임상시험 결과들을 대상으로 개발된 연구방법이다. 따라서 임상시험이 아닌 관찰연구 결과들에 대하여 체계고찰을 수행하는 것에 대하여는 많은 논란이 있었다. 1994년도 *American Journal of Epidemiology* 특집에서 Shapiro 박사는 관찰연구에 대한 메타분석은 해서는 안 된다고 주장하였으며 [64,65], Petitti [66]와 Greenland [67]는 적절한 통제 하에 적용을 할 수 있다는 입장을 보였다. 이후 1998년도에 Egger 등은 사전의 계획서에 따라 문헌 고찰이 완전하게 되고 재현가능하면서 객관적인 논문 선정과 자료추출이 이루어진다면 새로운 연구 가설을 얻어낼 수 있으며, 향후 연구의 방향을 제시할 수 있다고 제안하였다 [68].

따라서 상기에 기술한 것 같이 위암, 전립선암, 채장암에 있어 감귤의 관련성을 알아보기 위하여 관찰연구 결과들을 대상으로 양적 체계고찰을 수행한 결과들은 향후 연구의 방향을 제시하는 계기로 삼을 수 있으며, 이후 발표되는 연구 결과들에 대한 추가 체계고찰을 수행할 필요가 있을 것이다.

참고문헌

1. Hiatt RA, Rimer BK. A new strategy for cancer control research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8(11): 957-964.
2. Kabuto M, Nitta H, Yamamoto S, Yamaguchi N, Akiba S, Honda Y, et al. Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: A case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. *Int J Cancer* 2006; 119(3): 643-650.
3. Yang YJ, Bae JM. Survival rates of the 5 major cancers in Jeju Island residents, 2000-2001. *J Prev Med Public Health* 2007; 40(3): 213-217. (Korean)
4. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al, editors. *Cancer incidence in five continents, vol. IX*. IARC

Scientific Publication No. 160. Lyon: IARC; 2007.

5. The community of population-based regional cancer registries in Korea: An estimation of the national cancer incidence in Korea for 2000-2002 using the databases of 8 population-based regional cancer registries. *J Prev Med Public Health* 2008; 41(6): 380-386. (Korean)
6. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.910.
7. Korea Health Industry Development Institute. 2001 Report of Korea National Health and Nutrition Survey. [cited 2008 Dec 10]. Available from: URL: <http://knhanes.cdc.go.kr>. (Korean)
8. Yim JY, Kim N, Choi SH, Kim YS, Cho KR, Kim SS, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2007; 12(4): 333-340.
9. Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report*. Lyon: WHO IARC Press; 2003. p.83-88.
10. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15(4): 617-631.
11. Ziegler RG. A review of epidemiologic evidence that carotenoids reduce the risk of cancer. *J Nutr* 1989; 119(1): 116-122.
12. Mayne ST, Graham S, Zheng TZ. Dietary retinol: Prevention or promotion of carcinogenesis in humans? *Cancer Causes Control* 1991; 2(6): 443-450.
13. Byers T, Perry G. Dietary carotenes, vitamin C, and vitamin E as protective antioxidants in human cancers. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 139-159.
14. van Popple G. Carotenoids and cancer: An update with emphasis on human intervention studies. *Eur J Cancer* 1993; 29A(9): 1335-1344.
15. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer: I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 1991; 2(5): 325-357.
16. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18(1): 1-29.
17. Choices for good health: American cancer society guidelines for nutrition and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(5): 310-312.
18. Chug-Ahuja JK, Holden JM, Forman MR, Mangels AR, Beecher GR, Lanza E. The development and application of a carotenoid database for fruits, vegetables, and selected multicomponent foods. *J Am Diet Assoc* 1993; 93(3): 318-323.

19. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 1989; 274(2): 532-538.
20. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: The role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(1 Suppl): 194S-200S.
21. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119(6): 598-620.
22. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(17): 7915-7922.
23. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: Role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J* 1996; 313(Pt 1): 17-29.
24. Palozza P. Prooxidant actions of carotenoids in biologic systems. *Nutr Rev* 1998; 56(9): 257-265.
25. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007; 121(11): 2381-2386.
26. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007. p.37-46.
27. Campbell DR, Gross MD, Martini MC, Grandits GA, Slavin JL, Potter JD. Plasma carotenoids as biomarkers of vegetable and fruit intake. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(6): 493-500.
28. Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290(5803): 201-208.
29. Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ, Willett WC, Rosner B, Posner BM, Hennekens CH. Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. *Am J Clin Nutr* 1985; 41(1): 32-36.
30. Stähelin HB, Gey KF, Eichholzer M, Lüdin E, Brubacher G. Cancer mortality and vitamin E status. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570: 391-399.
31. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruits and cancer: II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 1991; 2(6): 427-442.
32. Wang XD, Russell RM. Procarcinogenic and anticarcinogenic effects of beta-carotene. *Nutr Rev* 1999; 57(9 Pt 1): 263-272.
33. Knekt P, Järvinen R, Seppänen R, Rissanen A, Aromaa A, Heinonen OP, et al. Dietary antioxidants and the risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 134(5): 471-479.
34. van Poppel G, Goldbohm RA. Epidemiologic evidence for beta-carotene and cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6 Suppl): 1393S-1402S.
35. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334(18): 1145-1149.
36. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334(18): 1150-1155.
37. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: The Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(24): 2102-2106.
38. Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: A postintervention follow-up. *JAMA* 2003; 290(4): 476-485.
39. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FL Jr, Omenn GS, et al. The beta-carotene and retinol efficacy trial: Incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(23): 1743-1750.
40. Malila N, Taylor PR, Virtanen MJ, Korhonen P, Huttunen JK, Albanes D, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on gastric cancer incidence in male smokers (ATBC study, Finland). *Cancer Causes Control* 2002; 13(7): 617-623.
41. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364(9441): 1219-1228.
42. Davies AA, Davey Smith G, Harbord R, Bekkering GE, Sterne JA, Beynon R, et al. Nutritional interventions and outcome in patients with cancer or preinvasive lesions: Systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(14): 961-973.
43. Arab L, Steck-Scott S, Bowen P. Participation of lycopene and beta-carotene in carcinogenesis: Defenders, aggressors, or passive bystanders? *Epidemiol Rev* 2001; 23(2): 211-230.
44. Goodman GE, Schaffer S, Omenn GS, Chen C, King I. The association between lung and prostate cancer risk, and serum micronutrients: Results and lessons learned from beta-carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(6): 518-526.
45. 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(1): 40-48.
46. Ministry of Agriculture & Forestry, Republic of Korea. *Agricultural & Forestry Statistical Yearbook 2007*. [cited 2008 Dec 10]. Available from: URL: <http://ebook.maf.go.kr>. (Korean)
47. Ahn YO, Yoo KY, Park BJ, Kim DH, Bae JM, Kang DH, et al. *Epidemiology: The Principles and Applications*. Seoul: Seoul National University Press; 2005. p.232-247. (Korean)
48. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309(6954): 597-599.
49. Flather MD, Farkouh ME, Pogue JM, Yusuf S. Strengths and limitations of meta-analysis: Larger studies may be more reliable. *Control Clin Trials* 1997; 18(6): 568-579.
50. Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: A quantitative systematic review. *Gastric Cancer* 2008; 11(1): 23-32.
51. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: Incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(6): 440-446.
52. Cook NR, Stampfer MJ, Ma J, Manson JE, Sacks FM, Buring JE, et al. Beta-carotene supplementation for patients with low baseline levels and decreased risks of total and prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 86(9): 1783-1792.
53. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, et al. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(24): 2018-2023.
54. Hoenjiet KM, Dagnelie PC, Delaere KP, Wijckmans NE, Zambon JV, Oosterhof GO. Effect of a nutritional supplement containing vitamin E, selenium, vitamin c and coenzyme Q10 on serum PSA in patients with hormonally untreated carcinoma of the prostate: A randomised placebo-controlled study. *Eur Urol* 2005; 47(4): 433-439.
55. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N,

- Leitzmann MF, Dixon LB, et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(1): 92-98.
56. Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and prostate cancer risk: A quantitative systematic review. *J Prev Med Public Health* 2008; 41(3): 159-164.
57. World Cancer Research Fund in association with the American Institute of Cancer Research. *Food, Nutrition, and Cancer Prevention: A Global Perspective*. Washington DC: American Institute of Cancer Research; 1997.
58. Howe GR, Jain M, Miller AB. Dietary factors and risk of pancreatic cancer: Results of a Canadian population-based case-control study. *Int J Cancer* 1990; 45(4): 604-608.
59. Ghadirian P, Boyle P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Perret C. Reported family aggregation of pancreatic cancer within a population-based case-control study in the Francophone community in Montreal, Canada. *Int J Pancreatol* 1991; 10(3-4): 183-196.
60. Kalapothaki V, Tzonou A, Hsieh CC, Karakatsani A, Trichopoulou A, Toupadaki N, et al. Nutrient intake and cancer of the pancreas: A case-control study in Athens, Greece. *Cancer Causes Control* 1993; 4(4): 383-389.
61. Howe GR, Burch JD. Nutrition and pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7(1): 69-82.
62. Coulter ID, Hardy ML, Morton SC, Hilton LG, Tu W, Valentine D, et al. Antioxidants vitamin C and vitamin E for the prevention and treatment of cancer. *J Gen Intern Med* 2006; 21(7): 735-744.
63. Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and pancreatic cancer risk: A quantitative systematic review. *Pancreas* 2008 Sep 26. [Epub ahead of print]
64. Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. *Am J Epidemiol* 1994; 140(9): 771-778.
65. Shapiro S. Is there is or is there ain't no baby? Dr. Shapiro replies to Drs. Petitti and Greenland. *Am J Epidemiol* 1994; 140(9): 788-791.
66. Petitti DB. Of babies and bathwater. *Am J Epidemiol* 1994; 140(9): 779-782.
67. Greenland S. Can meta-analysis be salvaged? *Am J Epidemiol* 1994; 140(9): 783-787.
68. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998; 316(7125): 140-144.