

*Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung der in dieser Zeitschrift zum Abdruck gelangenden Originalbeiträge vor.*

Off. Abkürzung lt. Periodica medica: Mochr. Krebsbekpfg.

### Krebserzeugende Tabakwirkung.

Zusammenfassung mehrerer am Krebsinstitut von Buenos Aires ausgeführter Arbeiten zum experimentellen Nachweis der krebserzeugenden Wirkung des Tabakrauchens.

Von Prof. Dr. A. H. Roffo.

Schon eine oberflächliche Durchsicht der Krebsstatistiken aller Länder zeigt uns die heute allgemein bekannte Tatsache eines *beunruhigenden Anwachsens der Lungenkrebszahlen*, während die der übrigen Krebslokalisationen, mit Ausnahme des Rachens, entweder nur langsam steigen, oder gar einen erfreulichen, wenn auch kleinen oder nur zeitweiligen, Rückgang aufweisen.

An unserem Institut haben wir diese Erscheinung schon vor mehreren Jahren in der Klinik wahrgenommen, bevor sie von unserer Statistik zahlenmäßig erfaßt werden konnte, und zwar haben wir sie mit einer anderen Beobachtung zusammengebracht: daß nämlich der *Lungen- und Rachenkrebs* äußerst selten bei Frauen vorkommt. Eine dritte statistisch bewiesene Tatsache war noch die, daß 95% der Kranken mit Lungen- bzw. Rachenkrebs *starke Raucher* waren. Die bei uns noch nicht allzustark eingebürgerte Unsitte des Tabakrauchens der Frauen erklärt die Seltenheit dieser Krebse beim weiblichen Geschlecht, zumal die wenigen in unserem Institut bei Frauen vorgekommenen Fälle von Rachenkrebs allesamt starke Raucherinnen betrafen. Folgende Zahlen aus unseren Statistiken mögen diese Behauptungen veranschaulichen:

#### I. Krebssterblichkeit an Krebs der „Rauchstraße“.

1926 . . . . . 148	1934 . . . . . 496
1927 . . . . . 200	1935 . . . . . 468
1928 . . . . . 207	1936 . . . . . 498
1932 . . . . . 335	1937 . . . . . 513.
1933 . . . . . 397	

#### II. Aus der Statistik: Krebssterblichkeit nach Lokalisation und Geschlecht.

	1932		1933		1934		1935	
	M.	F.	M.	F.	M.	F.	M.	F.
Rachen . . . . .	115	1	119	5	105	3	126	7
Lunge . . . . .	150	30	187	51	188	48	196	57

Mochr. Krebsbekpfg. 1940, H. 5.

Es lag auf der Hand, aus diesen Wahrnehmungen auf die krebs-erzeugende Wirkung des Tabaks zu schließen, jedoch hatte diese Folge- rung zunächst nur den Wert einer auf klinische Beobachtungen gestützten Hypothese und bedurfte daher des experimentellen Nachweises.

Diesen Nachweis haben wir im Laufe der letzten Jahre in einer Reihe von experimentellen Arbeiten versuchsmäßig erbracht und geben hier eine kurze Übersicht dieser Untersuchungen.

Im März 1930 erschien meine Arbeit: „*Experimentelle Tabakleuko- plakie*“ (1). (Auf Grund unserer klinischen Beobachtungen halten wir die Leukoplakie für ein ausgesprochenes Vorkrebsstadium.) Die zu den darin beschriebenen Versuchen gebrauchten Kaninchen wurden mit Tabakrauch behandelt, da bereits ausgeführte Experimente die in bezug auf Krebs harmlose Wirkung des Nikotins, sowie des Totaltabakextraktes, erwiesen.

Diese Tiere wurden in drei Gruppen eingeteilt, und bei zweien davon ist der biologische Boden (2) durch Cholesterin verändert worden. Auf das Zahnfleisch all dieser Versuchstiere ließ man täglich, 3 Minuten lang, mittels einer Wasserpumpe beförderten Tabakrauch einwirken. Als Er- gebnis erhielten wir deutliche Leukoplakien und zwar traten die Läsionen in den mit Cholesterin vorbehandelten Serien früher auf.

Im Juli desselben Jahres (1930) veröffentlichte ich unter dem Titel: „*Durch Tabak beim Kaninchen entwickeltes Karzinom*“ (3) weitere ex- perimentelle Ergebnisse.

Um die Bedingungen in unseren Versuchen denen des rauchenden Menschen am meisten zu nähern, nahmen wir den Tabakrauch und ex- trahierten daraus dreierlei Produkte:

1. Wäßrige Lösung, erhältlich indem man den Tabakrauch durch kaltes Wasser leitet.
2. Ein Produkt, welches aus der Nikotinlösung entsteht, die ihrer- seits durch Ätherchloroformextraktion aus der vorherigen Lösung gewonnen wird.
3. Ein durch Destillation des restlichen Teiles erhaltenes Produkt.

Die Versuchstiere wurden nach der Zahl der zu untersuchenden Produkte in drei Gruppen von je 10 Kaninchen eingeteilt, und die Innen- seite ihrer Ohren wurde jeden 2. Tag mit dem entsprechenden Produkt bepinselt. Der biologische Boden wurde durch eine 5%ige wäßrige Cho- lesterinlösung, die man ebenfalls jeden zweiten Tag einspritzte, entspre- chend vorbereitet.

In der ersten mit dem ersten Produkt behandelten Gruppe entstand nach 8 Monaten ein Krebs, wobei das Tier einen Monat darauf starb. Weitere 7 Tiere starben in dieser Gruppe an chronischer Vergiftung.

In den Gruppen 2 und 3 haben wir keinerlei Geschwülste beobachtet, aber einige Tiere gingen an chronischer Vergiftung ein.

Im Anschluß an den Gedankengang, der der vorstehenden Arbeit zugrunde liegt, ließen wir in einer anderen Versuchsreihe den vollen Tabakrauch auf die Innenseite der Kaninchenohren einwirken. Die dabei bei einem Kaninchen nach 3 Jahren entstandenen Läsionen gehören einem proliferativen, rein neoplastischen Prozeß an und sind in der Arbeit:

„Karzinomentwicklung bei einem rauchenden Kaninchen“ (4) (1931) genau beschrieben.

Die beiden letztgenannten Arbeiten beweisen wiederum die krebs-erzeugende Wirkung der Verbrennungsprodukte des Tabaks und die in bezug auf Krebs harmlose Wirkung des Nikotins.

Unsere klinischen Beobachtungen des fast ausschließlich bei Männern sehr verbreiteten Blasenkrebses, den wir auf das Tabakrauchen beziehen, haben wir in einer im September 1931 veröffentlichten Arbeit: „*Tabak beim Blasenkrebs*“ (5) experimentell bestätigen können.

Im August 1936 erschien in unserem Bulletin meine grundlegende Arbeit auf diesem Gebiet: „*Tabak als Krebsagens*“ (6). Nachdem ich darin zunächst unsere bisherigen klinischen und experimentellen Erfahrungen zusammenfasse, beschreibe ich im Anschluß daran eine neue Versuchsreihe und deren Ergebnisse.

Diesmal gebrauchten wir nicht mehr den Tabakrauch oder dessen Produkte, sondern gewannen aus dem Tabak selbst 3 Produkte durch fraktionierte Destillation.

Das erste Produkt erhielten wir bei einer Temperatur von 100° C.

Das zweite Produkt bei einem langsamen Temperaturanstieg von 120° auf 350° C.

Das dritte Produkt wird aus den noch weiter erhitzten Resten gebildet und ist, wie auch das zweite, ein dickflüssiger, braun-schwarzer Teer, nur etwas dicker und dunkler als das zweite Produkt.

Mit jedem dieser Produkte wurde je eine Serie von 30 Kaninchen an der Innenseite der Ohren bepinselt.

Dabei erhielten wir folgende Ergebnisse:

1. Das erste Produkt ergab gar keine Läsionen.
2. Das zweite Produkt ergab eine reiche Ausbeute an Läsionen von etwa 98%. Schon nach 7 Monaten zeigten sich bei manchen Tieren kleine Papillome an den bepinselten Stellen, die nachher in echte Krebse übergingen.
3. Das dritte Produkt erzeugte ebenfalls und zwar gleichartige Läsionen, aber in geringerem Ausmaß, so daß der durchschnittliche Ausbeuteprozentsatz der beiden letzten Produkte etwa 95% betrug.

Nun ist es vollkommen klar, daß 1. der Tabak eine hohe krebs-erzeugende Eigenschaft besitzt und daß 2. diese dem gegen 350° C und höher ausdestillierten Tabakteer eigen ist. 3. Das Nikotin hat hierbei nichts zu tun, denn es zerfällt bereits vor 100° C, und schon im ersten Produkt sind nur selten Spuren davon nachweisbar. 4. Chemische und spektrographische Analysen des Tabaks ließen uns vermuten, daß dieser unter seinen Bestandteilen dieselben oder ähnlichen Substanzen enthält wie die aus der Steinkohle ausdestillierten Kohlenwasserstoffe, zumal die Wirkung des Tabakteeres der des Kohlenteeres gleichkam.

Als Bekräftigung und zugleich Erweiterung der vorstehenden Ergebnisse dient die an unserem Institut ausgeführte und im September 1937

9\*

veröffentlichte Arbeit von A. E. Roffo (jr.): „*Spektrographische Untersuchung der direkten Destillationsderivate des Tabaks*“ (7). Diese Untersuchung wurde an verschiedenen Tabaksorten (deutscher, italienischer, türkischer, ägyptischer, Havanna- [aus der argentinischen Provinz Corrientes], Kentucky- und Kautabak) durchgeführt und zwar beim Erhitzen in verschlossenen Retorten auf a) 100° C, b) von 100°—350° C und c) fraktioniert von Hundert zu Hundert von 85°—320° C, und ergab in allen 3 Fällen die Anwesenheit von Absorptionsstreifen in dem Teil des ultravioletten Spektrums, wo sich die Absorptionsstreifen der krebs-erzeugenden Kohlenwasserstoffe befinden. Somit war spektrographisch bewiesen, daß die untersuchten, aus den obengenannten Tabaksorten ausdestillierten Tabakteere Kohlenwasserstoffe mit kondensierten Benzenkernen enthalten.

In unserer Arbeit: „*Der blonde Tabak als krebs-erzeugende Substanz*“ (8) (1938)<sup>1)</sup> bepinselten wir unsere Versuchstiere mit dem durch Destillation aus dem blonden Tabak gewonnenen Teer und erhielten folgende Ergebnisse:

1. Der blonde Tabak erzeugt nicht nur eine größere Menge Teer als der schwarze, sondern ist außerdem noch viel giftiger. Aus diesen beiden Gründen ist der blonde Tabak ein viel schädlicheres Produkt als der schwarze.

2. Der Teer des blonden Tabaks wirkt ebenfalls krebs-erzeugend, genau wie der des schwarzen Tabaks.

Ich beziehe die krebs-erzeugende Wirkung der Teere dieser Tabake, wie schon gesagt, auf die Gegenwart von Substanzen mit kondensierten Benzenkernen aus der Reihe der aromatischen Kohlenwasserstoffe. Die Absorption im Ultraviolett haben wir spektrographisch bereits studiert; sogar bei sehr verdünnten Lösungen entstehen noch immer Streifen bei 3.870 Å, welche dem Absorptionsspektrum der obenerwähnten Kohlenwasserstoffe entsprechen. Andererseits zeichnet sich die Substanz durch eine starke Fluoreszenz von dunkelblauer ins Violette abstechender Farbe aus, die ihrerseits dem 1:2-Benzopyren, dem 1:2-Benzanthrazen und dem 1:2:5:6-Dibenzanthrazen eigen ist.

Zum Schluß möchten wir noch darauf hinweisen, daß die Versuchsergebnisse, die den blonden Tabaken eine starke krebs-erzeugende Eigenschaft zuschreiben, gleichzeitig auf die sich daraus ergebende Notwendigkeit hinweisen, als prophylaktische Maßnahme gegen den Krebs, den Tabakgebrauch einzudämmen, besonders bei den Frauen, die in letzter Zeit ganz besonders viel gerade den blonden Tabak zu rauchen angefangen haben.

Im September 1938 veröffentlichte ich die Ergebnisse anderer Versuche, wobei ich, wie es der Titel selbst besagt, die „*Krebs-erzeugende Einheit der verschiedenen Tabakteere*“ (9) bewies. Die Ergebnisse dieser Experimentalforschung habe ich folgendermaßen zusammengefaßt:

<sup>1)</sup> Ds. Mschr. 1939 H. 3 S. 75. Schriftw.

1. Die Teere von 9 verschiedenen Tabaksorten besitzen alle eine ausgesprochene krebs erzeugende Wirkung, die bei manchen Sorten zu einem sehr hohen Prozentsatz von Tumorenbildung führt — bis 100%.
2. Alle haben krebs erzeugenden Wert, aber ihre Intensität ist von der Pflanzensorte abhängig.
3. Die krebs erzeugende Eigenschaft ist am stärksten bei dem türkischen, ägyptischen, Kentucky- und Kautabak, und erst an zweiter Stelle kommen die übrigen Tabaksorten, obwohl auch sie noch immer in mehr als 50% der Versuchstiere Krebse entstehen lassen.
4. Die Entwicklung der Läsionen verläuft in allen Tieren gleichartig: Hyperkeratose-Papillom-Stachelzellkrebs.
5. Um solche Ergebnisse zu erzielen, genügt eine Teerpinselung, welche jeden zweiten Tag an der Innenseite des Kaninchenohres ausgeführt wird; man benötigt 100 bis 150 ccm Teer, um eine vollständige Verkrebsung zu bewirken.
6. Diese krebs erzeugende Einheit des Tabak- und Steinkohlenteers, die wir experimentell nachgewiesen haben, deutet auf die Notwendigkeit, die Krebsprophylaxe durch den Kampf gegen das Rauchen aktiv zu unterstützen.

Wenn man bloß 100 Gramm Teer braucht, um bei dem Kaninchen in 9 bis 10 Monaten verschiedene krebsige Geschwülste hervorzurufen, so kann man sich leicht vorstellen, was für eine Gelegenheit zur Verkrebsung ein mittelmäßiger Raucher hat, welcher monatlich 1 Kilo Tabak verraucht, was etwa 70 ccm Teer darstellt, d. h. m. a. W.: 840 ccm Teer im Jahr oder 8 Liter in 10 Jahren, lagern sich auf die Schleimhäute von Mund, Kehlkopf, Rachen und Lunge ab, deren biologische Ausdauer viel geringer als die der Kaninchenhaut ist.

Unsere letzte Arbeit schließlich aus dem vorigen Jahr (1939): „*Krebs erzeugendes Benzpyren gewonnen aus dem Tabakteer*“ (10) vertieft sich in die schon früher angedeutete Aufgabe, die eigentliche krebs erzeugende Komponente des Tabakteers zu isolieren. Es ist uns tatsächlich gelungen, aus dem Tabakteer, durch Destillation, ein Produkt mit den spektrographischen Eigenschaften und der Fluoreszenz des 1:2-Benzpyrens zu gewinnen. Ferner haben wir im Tierexperiment nachgewiesen, daß:

1. dieses Produkt stark krebs erzeugend ist; es verursacht Krebse von eindringendem, ausbreitendem und zerstörendem Wachstum.
2. Die Tiere sterben größtenteils nach einer Versuchsdauer von 1 bis 2 Jahren.
3. Die ersten Läsionen treten frühzeitiger auf, als die durch den totalen Tabakteer hervorgerufenen.
4. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse glauben wir die hohe krebs erzeugende Wirkung des totalen, aus zahlreichen Substanzen zusammengesetzten Tabakteers, dem hier untersuchten Stoff — dem Tabakbenzpyren — zuschreiben zu dürfen.

Zusammenfassend möchte ich wiederholen, daß durch zahlreiche an unserem Institut ausgeführte Tierversuche die krebs erzeugende Wirkung des Tabaks bzw. des im Tabakteer enthaltenen Tabakbenzpyrens, nachgewiesen worden ist und daß sich als direkte Folgerung hieraus die Notwendigkeit ergibt, allenthalben den Kampf gegen die Unsitte des Rauchens (*Lickint*, Dresden) als prophylaktische Maßnahme gegen den Krebs, mit aller Energie aufzunehmen.

Auch auf die beliebte Frage, warum denn nicht alle Raucher an Krebs sterben, geben unsere Experimente einen Aufschluß; der zweite zur Krebsentstehung notwendige Faktor, der krebsprädisponierte biologische Boden, ist glücklicherweise nicht bei allen Menschen, genau so wie auch nicht bei allen Tieren, vorhanden. Aber der biologische Boden läßt sich durch vielerlei beeinflussen, und sobald diese Bedingung erfüllt ist, muß ein Raucher an Krebs sterben.

#### Schrifttum.

1. Roffo, A. H.: Bull. Inst. Med. Exper. v. Buenos Aires, 1930, Nr. 23, S. 130. —
2. Ders.: Bull. Inst. Med. Exper. v. Buenos Aires, 1930, Nr. 25, S. 1203. —
3. Ders.: Bull. Inst. Med. Exper. v. Buenos Aires, Nr. 24, S. 501, 1930; Z. Krebsforsch. 1931, Bd. 33, H. 4. —
4. Ders.: Bull. Inst. Med. Exper. v. Buenos Aires 1931, Nr. 28, S. 545. —
5. Ders.: Bull. Inst. Med. Exper. v. Buenos Aires 1931, Nr. 27, S. 277. —
6. Ders.: Bull. Inst. Med. Exper. v. Buenos Aires 1936, Nr. 42, S. 287; — Dtsch. Med. Wschr. 1937, Nr. 33, S. 1267. —
7. Roffo, A. E. (jr.): Bull. Inst. Med. Exper. v. Buenos Aires 1937, Nr. 45, S. 311. —
8. Roffo, A. H.: Bull. Inst. Med. Exper. v. Buenos Aires 1938, Nr. 47, S. 5. —
9. Ders.: Bull. Inst. Med. Exper. v. Buenos Aires 1938, Nr. 48, S. 349; — Dtsch. Med. Wschr. 1939, Nr. 24 vom 16. Juni 1939. —
10. Ders.: Bull. Inst. Med. Exper. v. Buenos Aires 1939, Nr. 50 und Z. Krebsforsch. 1939 Bd. 49, H. 5, S. 588.

### Über die Arbeiten des Krönighauses in Freiburg im Dienste der Krebsbekämpfung.\*)

Von Prof. H. Langendorff.

Die Erfolge, die die Strahlentherapie im Kampf gegen den Krebs aufzuweisen hat, sind zweifellos recht bedeutsam. Trotzdem kann das bisher erzielte Ergebnis noch keineswegs befriedigen, da noch immer die Zahl der Dauerheilungen, gemessen an der Zahl der Nichtgeheilten, relativ gering ist. Als eine der Hauptursachen, die sich einer Leistungssteigerung der Strahlentherapie auch heute noch hemmend in den Weg stellen, muß die Tatsache angesehen werden, daß die Grundlagen, auf denen die Strahlenbehandlung des Krebses basiert, als nicht ausreichend angesehen werden müssen. Zwar hat sich die Strahlenheilkunde von Anfang an bemüht, ihre Behandlungsmethoden auf einem gesicherten Fundament wissenschaftlicher Erkenntnisse aufzubauen, doch hat man lange Zeit geglaubt, allein mit rein physikalischen Maßnahmen auszukommen und

\*) Herrn Geh.-Rat Borsí zum 70. Geburtstag gewidmet.

## The Carcinogenic Effects of Tobacco

A summary of numerous experiments carried out at the Cancer Institute in Buenos Aires which provide evidence for the carcinogenic effect of tobacco smoking.

Professor Dr. **A. H. Roffo**

Even a cursory glance at the cancer statistics for all countries shows the currently well known fact that, while the numbers of cases of cancers other than throat cancer have either only slowly increased or decreased (even if only temporally or to a very small extent), *disturbingly, the number of cases of lung cancer has increased.*

We observed this trend several years ago in our clinic before we could confirm it statistically and it coincided with another observation: *that lung and throat cancer are extraordinarily rare among women.* A third statistically proven fact was that *95% of patients with lung or throat cancer were heavy smokers.* The fact that the bad habit of tobacco smoking has not yet been taken up by women in our society explains why this cancer is so infrequent among them; furthermore, the few cases of throat cancer that we have observed among women in our institute all involved heavy smokers. Here are some statistics from our work which illustrate these conclusions:

### I. Deaths due to cancer along the “smoker’s highway”

1926 . . . . .	148	1934 . . . . .	496
1927 . . . . .	200	1935 . . . . .	468
1928 . . . . .	207	1936 . . . . .	498
1932 . . . . .	335	1937 . . . . .	513
1933 . . . . .	397		

### II. Statistical excerpt showing cancer deaths according to site and sex

	1932		1933		1934		1935	
	M.	F.	M.	F.	M.	F.	M.	F.
Throat	115	1	119	5	105	3	126	7
Lung	150	30	187	51	188	48	196	57

Monatsschrift f. Krebsbekfg., 1940, issue 5.

These observations made the carcinogenic effect of tobacco fairly obvious. However, this hypothesis was based on clinical observations, and needed to be proved experimentally.

Over the past few years we have provided such proof through a series of experimental studies and present a short overview here.

In March 1930, my article “Experimental tobacco leukoplakia” appeared (1). (Based on our clinical observations, we believe that leukoplakia is a clear precancerous form). The rabbits used in the experiments were exposed to tobacco smoke, since previous experiments had already shown that nicotine or whole tobacco extract did not have a cancer-producing effect.

The animals were divided into three groups. The gums of the rabbits in two of the groups (2) were first modified by being treated with cholesterol. The gums of all the animals were then exposed to tobacco smoke for 3 minutes per day by means of a water pump. The result was the clear formation of leukoplakia, whereby the lesions appeared earlier among the animals treated with cholesterol.

In July of the same year (1930), I published the results of other experiments under the title “Carcinoma in rabbits caused by tobacco” (3).

To make the experimental conditions as similar as possible to those of a smoker, we extracted three products from the tobacco smoke:

1. An aqueous solution obtained by passing the tobacco smoke through cold water;
2. A product obtained from the nicotine solution produced by ether–chloroform extraction of the first solution above;
3. A product resulting from the distillation of the residue.

The experimental animals were divided into three groups of 10 rabbits and the interior surface of each of their ears was painted, respectively, with one of the above test solutions every second day. Before being thus painted, the interior of the ears of each animal was first sprayed with a 5% aqueous solution of cholesterol.

In the first group, treated with the first solution, one animal showed signs of carcinoma after 8 months and died one month later. An additional 7 animals in this group died from chronic poisoning.

We did not observe any tumors in the second and third groups, however, some of the animals died of chronic poisoning.

Pursuing the line of thinking provoked by this work, we conducted a further series of experiments whereby we exposed the interior surface of the rabbits’ ears to whole tobacco smoke. One rabbit developed lesions after three years, the product of a prolific simple neoplastic process. This is described in detail in the publication “The development of carcinoma in a smoking rabbit” (4) (1931).

These last two studies prove the carcinogenic effect of the combustion products of tobacco and the harmless effect of nicotine with respect to cancer formation.

We have also observed clinically that bladder cancer, which is very widespread, occurs almost exclusively among men, which we believe is related to tobacco smoking. We were able to confirm this experimentally and published our findings in September 1931 in “The role of tobacco in bladder cancer” (5).

In August 1936, my fundamental work in this area appeared in our *Bulletin* under the title “Tobacco as a carcinogenic agent” (6). Therein, after summarizing our previous clinical and laboratory results, I describe a new series of experiments and their results.

This time we did not use tobacco smoke or its products. Instead, using *fractional distillation*, we separated three *products* from the tobacco itself.

The *first product* was obtained at a temperature of 100° C.

The *second product* was obtained by gradually increasing the temperature from 120 °C to 350 °C.

The *third product* was obtained by further heating the residue; like the second product, it is a viscous, black-brown tar, only somewhat thicker and darker.

Using another series of 30 rabbits, we painted the interior surface of the ears of each group with one of these three products.

We found the following results:

1. The first product caused no lesions.
2. The second product yielded lesions in about 98% of the rabbits. Already after 7 months small papillomas appeared on the painted areas in some of the animals and later became carcinogenic.
3. The third product also yielded the same kind of lesions but fewer, so that the last two products resulted, on average, in cancers in about 95% of the rabbits.

This makes it completely clear that, 1) tobacco is highly carcinogenic, and 2) that this is a property of the tobacco tar obtained from distillation at temperatures of 350° C and higher. 3) Nicotine does not play a role in this respect because it decomposes below 100°C and there are only rarely traces of it even in the first product. 4) Chemical and spectrographic analyses of tobacco lead us to believe that it contains the same or a similar substances as the hydrocarbons obtained by distillation of coal, particularly as the effect of the tobacco tar is the same as that of coal tar.

Reinforcing and expanding the results presented here is the work done at our institute and published by A. E. Roffo (jr.) in September 1937 as “Spectrographic analysis of the derivatives directly distilled from tobacco” (7). The analysis was done on a variety of tobacco types (German, Italian, Turkish, Egyptian, Havana [from the Argentinean province of Corrientes], Kentucky and chewing tobacco). The tobacco was heated in

closed retorts: a) to 100 °C, b) from 100 °C to 350 °C, and c) then fractionally distilled from 85°C to 320 °C. In all three cases, absorption bands appeared in the same region of the ultraviolet spectrum as those of carcinogenic hydrocarbons. This provided spectrographic evidence that the hydrocarbons distilled from the tobacco tar of the types listed above contain condensed benzene nuclei.

In our work “Blond tobacco as a carcinogenic substance” (8) (1938)<sup>1</sup>, we painted the ears of our test animals with the tar distilled from blond tobacco with the following results:

1. Blond tobacco not only produced a larger amount of tar than dark tobacco but also was much more toxic. For these two reasons, blond tobacco is much more harmful than dark tobacco.
2. Blond tobacco tar has exactly the same carcinogenic effect as that obtained from dark tobacco.

I ascribe the carcinogenic effect of the tar from this tobacco to the presence of substances containing condensed benzene nuclei belonging to the aromatic hydrocarbon series, as already mentioned. We have studied the ultraviolet absorption; even with very diluted solutions, bands appear at 3,870 Å, which correspond to the absorption spectrum of the hydrocarbons mentioned above. In addition, the substance is characterized by a strong fluorescence ranging from dark blue to violet, corresponding to 1:2 benzopyrene, 1:2 benzanthracene and 1:2:5:6-dibenzanthracene.

In conclusion, we would like to mention that the experimental results attributing strong carcinogenic properties to light tobacco also highlight the necessity of taking preventive measures against cancer by stemming tobacco use, particularly among women, who have recently begun smoking blond tobacco in particular.

In September 1938, I published the results of other experiments which proved, as the title itself states, “The carcinogenic component of various tobacco tars”(9). I have *summarized* the results of this experimental research as follows:

1. The tars of 9 different types of tobacco all have carcinogenic effects; some types cause a very high percentage of tumors – up to 100%.
2. All have carcinogenic effects; however, the intensity depends on plant variety.
3. The carcinogenic effect is strongest in the Turkish, Egyptian, Kentucky and chewing tobaccos; these are followed by the other tobacco types, which nevertheless cause cancer in more than 50% of the test animals.
4. The development of lesions occurred in the same way in all animals: hyperkeratosis → papilloma → squamous cell carcinoma.

<sup>1</sup> Ds. Mschr. 1939, issue 3, p. 75. Schriftw.

5. To achieve these results, painting tar on the inner surface of the ear of a rabbit every second day is enough; 100 to 150 ml tar is needed for a complete carcinoma to occur.
6. The carcinogenic property of tobacco tar and coal tar, which we proved experimentally, indicates the necessity of tackling cancer preventatively by actively supporting the fight against smoking.

If only 100 grams of tar is needed to cause various carcinogenic tumors in rabbits within 9 to 10 months, it is easy to imagine the risk to an average smoker who smokes one kilo of tobacco per month, or the equivalent of approximately 70 ml of tar. In other words, 840 ml of tar annually or 8 liters of tar in 10 years coat the mucous membranes of the mouth, larynx, throat, and lungs, which are biologically less resistant than rabbit skin.

Our most recent publication, from last year (1939), entitled “Carcinogenic benzopyrene from tobacco tar” (10), pursued the already mentioned task of isolating the actual carcinogenic component in the tobacco tar. We succeeded in obtaining a distillation product from tobacco tar, having the spectrographic characteristics and fluorescence of 1:2 benzopyrene. Furthermore, we proved in our animal experiments that:

1. This product is highly carcinogenic; it causes carcinomas which are invasive, metastatic and aggressive;
2. The majority of the animals died within 1 to 2 years of starting the experiment;
3. The first lesions appeared earlier than those caused by tobacco tar in its crude form;
4. Based on these experimental results, we believe that the strong carcinogenic effect of crude tobacco tar, which consists of numerous substances, is due to the tobacco benzopyrene.

[Mschr. Krebsbekpf. 1940, issue 5.]

In conclusion I would like to repeat that the numerous animal experiments conducted at our institute have proved the carcinogenic effect of tobacco and of the tobacco benzopyrene contained in the tobacco tar. A direct consequence of this is the need to energetically campaign against the bad habit of smoking (Lickint, Dresden) as a preventative measure against cancer.

Our experiments also provide an answer to the frequently asked question as to why all smokers do not die of cancer: the second factor necessary for the development of cancer is the genetic predisposition to it, which, fortunately, is not present in all people just as it is not present in all animals. But a genetic predisposition can be influenced by many things and as soon as the condition has been met, a smoker dies of cancer.

#### References:

1. *Roffò, A.H.*: Bull. Inst. Med. Exper. of Buenos Aires, 1930, Nr. 23, p. 130.— 2. *ibid*: Bull. Inst. Med. Exper. of Buenos Aires, 1930, Nr. 25, p. 1203. — 3. *ibid*: Bull. Instit. Med. Exper. of Buenos Aires, Nr. 24, p. 501, 1930; cf. Krebsforsch. 1931, vol. 33, issue 4. — 4. *ibid*: Bull. Inst. Med. Exper. of Buenos Aires 1931, Nr. 28, p. 545. — 5. *ibid*: Bull. Inst. Med. Exper. of Buenos Aires 1931, Nr. 27, p. 277. — 6. *ibid*: Bull. Inst. Med. Exper. of Buenos Aires 1936, Nr. 42, p. 287; — Dtsch. Med. Wschr. 1937, Nr. 33, p. 1267. — 7. *Roffò, A. E. (jr.)*: Bull. Inst. Med. Exper. of Buenos Aires 1937, Nr. 45, p. 311. — 8. *Roffò, A. H.*: Bull. Inst. Med. Exper. of Buenos Aires 1938, Nr. 47. p. 5. — 9. *ibid*: Bull. Inst. Med. Exper. of Buenos Aires 1938, Nr. 48, p. 349; — Dtsch. Med. Wschr. 1939, Nr. 24 from 16 June 1939.— 10. *ibid*: Bull. Inst. Med. Exper. of Buenos Aires 1939, Nr. 50 and cf. Krebsforsch. 1939, vol. 49, issue 5, p. 588.