

Epitheliale Neoplasien der Haut

Epidemiologie, Klinik, Therapie

Die Haut ist das Organ, das am häufigsten von malignen Erkrankungen befallen wird. Da die Mehrzahl der Hautmalignome bei frühzeitiger klinischer Diagnose heilbar sind, ist es essenziell, dass sie auch von Nicht-Dermatologen erkannt werden. Die zunehmende Inzidenz von Hauttumoren hat die Entwicklung von neuen Therapieverfahren vorangetrieben. In diesem Artikel wird neben Standardtherapiemodalitäten speziell auf neue Entwicklungen und Tendenzen in der Behandlung eingegangen, welche auch im Rahmen des Internationalen Hautkrebskongresses in Zürich vorgestellt worden sind.

BARBARA LAETSCH, MIRJAM BEYELER UND REINHARD DUMMER

Mehrere Hautkrebsformen nehmen dramatisch zu: Geschätzt wird, dass mindestens eine von drei Personen im Lauf ihres Lebens einen Hauttumor entwickeln wird. Am häufigsten sind epitheliale Hauttumoren, wie das Basalzellkarzinom (Basaliom) und das spinozelluläre Karzinom mit seinen Vorläufern, den aktinischen Keratosen. Daneben gibt es eine ganze Reihe von selteneren epithelialen Malignomen wie den Morbus Bowen, die Melanome und die von den Hautanhangsgebilden ausgehenden Adnextumoren. Die aktuellen Inzidenzen sind in *Tabelle 1* gegenübergestellt.

Im Gegensatz zum Basaliom entsteht das spinozelluläre Karzinom (Spinaliom oder Plattenepithelkarzinom der Haut) aus verhornenden epithelialen Zellen. Typischerweise entsteht es aus einem initialen intraepithelialen Tumor, der aktinischen Keratose. Während das Basaliom nur in Ausnahmefällen zur Metastasierung neigt, treten bei etwa 5 Prozent aller spinozellulären Karzinome der Haut Metastasen auf. Häufiger ist die Metastasierung bei Patienten mit Immunsuppression. Obwohl es sich beim so genannten Morbus Bowen auch um einen Tumor der Epidermis handelt, wird dieser Tumor aufgrund des typischen klinischen Bildes mit scharfer Begrenzung (rötlich im Aspekt), deutlicher Schuppung und vor allem horizontaler Ausbreitung vom Spinaliom abgegrenzt.

Klinik

Für die häufigsten epithelialen Neoplasien der Haut, die insbesondere bei frühzeitiger Diagnostik und Behandlung heilbar sind, werden im Folgenden Auftreten, Lokalisation und Präsentationsformen beschrieben.

Basaliome

Das Basaliom (vgl. *Abbildung 1*) ist der häufigste nichtbenigne Tumor der Haut, abgesehen von den aktinischen Keratosen. Es kommt bei dunkelhäutigen zehnmal seltener vor als bei weissen Menschen; Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Das Basaliom tritt an Haarfollikel-tragenden Körperregionen auf, wobei die Verteilung nicht streng mit der UV-Belastung an einer Körperstelle korreliert. Es zeigt sich vielmehr, dass die Entstehung von Basaliomen mit Sonnenbränden in der Kindheit und sporadischer, extremer UV-Exposition und weniger mit chronischem UV-Schaden zusammenhängt. Dieser Hauttumor zeichnet sich durch langsames Wachstum mit lokaler Invasion und Destruktion aus. Zur Metastasierung kommt es in den seltensten Fällen (< 0,1%). Wie auch das Spinaliom kann das Basaliom aber durch Zerstörung lebenswichtiger Strukturen zum Tod führen.

Klinisch präsentiert sich das Basaliom primär mit Basaliomknötchen (mehrere halbkugelige, hautfarbene

Tabelle 1:

Geschätzte Inzidenzen des Basalioms, des Melanoms und des Spinalioms

	Inzidenz	Life time risk*
malignes Melanom	15–18/100 000/Jahr	1:60
Basaliom	ca. 100/100 000/Jahr	1:8
Spinaliom	20–30/100 000/Jahr	1:25
aktin. Keratose	ca. 250/100 000/Jahr	1:3–5

* für im Jahr 2000 Geborene

Knötchen mit perlmuttartigem Glanz und Teleangiectasien). Über Jahre aggregieren diese Knötchen, das Basaliom wächst, es kommt zu zentraler Atrophie und eventuell sogar Ulzeration.

Das noduläre oder solide Basalzellkarzinom ist die häufigste klinische Präsentation, die sich als noduläre tumoröse Läsion mit einer perlschnurartigen Begrenzung zeigt, die typischerweise halbkugelig vorgewölbt und mit Teleangiectasien überzogen ist. Gelegentlich findet sich eine Ulzeration oder eine Kruste auf der Läsion. Beim ulzerierten Basalzellkarzinom (Ulcus terebrans, Ulcus rodens) handelt es sich um grosse, destruktiv wachsende Basalzellkarzinome, die typischerweise durch eine unregelmässige Begrenzung gekennzeichnet sind und zentral einen Epitheldefekt aufweisen. Sie neigen zu Blutungen. Ulzerierende Basalzellkarzinome wachsen häufig tiefer ein als klinisch erwartet. Sehr häufig sind sie im Bereich der Nasolabialfalte zu finden. Typischerweise sind die Läsionen schmerzlos.

Pigmentierte Basalzellkarzinome sind regelmässig bei Dunkelhäutigen wie Orientalen oder aus dem Mittelmeer stammenden Personen zu finden. Charakteristisch sind papulöse oder noduläre Läsionen, welche sich mit einem bläulich-schwärzlichen Aspekt präsentieren. Der perlschnurartige Randsaum und die Teleangiectasien fehlen häufig. Differenzialdiagnostisch hilft die Dermatoskopie. Beim pigmentierten Basalzellkarzinom ist das Melanin fleckförmig verteilt.

Das sklerodermiforme oder szirrhöse Basalzellkarzinom präsentiert sich als plattenartiger, oft leicht eingesunkener, gelblicher, unscharf begrenzter, teilweise von Teleangiectasien durchzogener Herd, zumeist ohne Ulzerationsneigung. Typi-

scherweise überschreitet der Tumor die klinisch sichtbaren Tumorgrenzen lateralwärts. Das szirrhöse Basalzellkarzinom ist oft schwer von einer Narbe zu unterscheiden. Weitere Differenzialdiagnosen beinhalten die zirkumskripte Sklerodermie oder andere Tumoren mit hohem Bindegewebsanteil wie desmoplastische Spinaliome oder Trichoepitheliome.

Oberflächliche Basalzellkarzinome (Basalioma multiloculare, Rumpfhautbasaliom) präsentieren sich klinisch als scharf begrenzte, rötliche, schuppende Läsionen und werden häufig mit einer Psoriasis oder einem mikrobiellen Ekzem verwechselt. Meist werden sie am Rumpf angetroffen, wo sie mehrere Millimeter bis mehrere Zentimeter gross werden können. Histologisch finden sich die Tumorzellverbände an mehreren Stellen, unabhängig von der Epidermis ausgehend. Deshalb rezidivieren diese Läsionen bei zu knapper Exzision häufig.

Aktinische Keratose (solare Keratose, «senile Keratose»)

Die aktinische Keratose (vgl. *Abbildung 2*) stellt eine intraepidermale Krebsvorstufe dar.

Aktinische Keratosen (AK) treten ungefähr ab dem 50. Altersjahr auf und sind typischerweise auf UV-geschädigter Haut zu finden. Ihr Auftreten ist abhängig von der kumulativen UV-Dosis und vom Hauttyp. Bei Männern treten AK häufiger als bei Frauen auf. Bei immunsupprimierten Patienten zeigt sich ein schlechterer Verlauf als bei Immunkompetenten. Klinisch zeigen sich AK als hautfarbene bis rötlichbraune punkt- bis konfettigrosse Rauigkeiten, die oft besser tast- als sichtbar sind. Sie können auch hypertroph erscheinen und sind dann höckrig, warzig, rau und hart. Wenn ein hornartiger Höcker entsteht, spricht man von einem *Cornu cutaneum*. Histologisch finden sich hyper- und parakeratotische Verhornungsstörungen sowie eine unregelmässig konfigurierte Epidermis mit atypischen Keratinozyten mit Kernpolymorphismen. Durch mehrstufige Transformation können aktinische Keratosen in ein *Plattenepithelkarzinom* übergehen. Als erste molekularbiologische Verände-



Abbildung 1: solides Basaliom



Abbildung 2: Multiple aktinische Keratosen an atypischer Lokalisation

rungen zeigen sich Mutationen im Tumorsuppressorgen p53. Dies führt dazu, dass bei irreversibel geschädigten Zellen keine Apoptose mehr eingeleitet wird und die Zellen durch weitere Mutationen in ein Karzinom übergehen können. Aus 5 bis 10 Prozent der AK entwickeln sich Spinaliome. Die jährliche Progressionsrate von AK zu Spinaliomen wird mit 1 bis 2 pro 1000 AK angegeben. Diese Zahlen sind in Anbetracht der hohen Inzidenz von AK in der hellhäutigen Bevölkerung beachtenswert.

Spinaliom (Plattenepithel-, spinozelluläres Karzinom)

Beim Spinaliom (vgl. *Abbildung 3*) handelt es sich um einen epidermalen Tumor, ausgehend von den Keratinozyten. Nach einer In-situ-Phase geht er in die invasive Form über, welche lokal destruierend wächst sowie in zirka 10 Prozent der Fälle lymphogen und hämatogen metastasiert. Die Mortalität wird vor allem durch lokal aggressives Wachstum mit Arrosion von lebenswichtigen Strukturen (Arterien) bestimmt. Das Spinaliom entsteht auf aktinisch geschädigter Haut und im Bereich der Schleimhäute; die UV-Strahlung gilt als wichtigster ätiopathogenetischer Faktor. Weitere Risikofaktoren sind ionisierende Strah-



Abbildung 3: Spinozelluläres Karzinom



Abbildung 4: M. Bowen

lung, Teerpräparate, Arsen sowie humane Papillomaviren.

Initial entwickelt sich eine fest und breit aufsitzende, hautfarbene bis gelb-graubräunliche, keratotische, wenig erhabene, derbe Plaque, welche schliesslich in einen endo- oder exophytisch wachsenden Tumor übergeht. Die Tumoren sind nicht schmerzhaft und exulzieren zum Teil. Plattenepithelkarzinome mit «Negativ»-Lokalisation finden sich auf Zunge, Lippe, Vulva und Penis und zeigen einen ungünstigeren Krankheitsverlauf.

Morbus Bowen

Der M. Bowen (vgl. *Abbildung 4*) ist ein Carcinoma in situ. Ätiologisch spielen UV-Licht, Papillomaviren, Immunsuppression und chemische Noxen (Arsen) eine Rolle. Der M. Bowen tritt ungefähr ab dem 60. Lebensjahr und auch an nicht

lichtexponierten Körperregionen (Rumpf, distale Extremitäten) auf.

Das Risiko, dass aus einem M. Bowen ein invasives Plattenepithelkarzinom entsteht, beträgt 3 bis 5 Prozent. Klinisch handelt es sich um scharf begrenzte, meist hellrote, samtig erscheinende Herde mit Schuppung. Knotige Veränderungen deuten bereits auf invasives Wachstum. Die Läsionen sind oft langsam progredient.

Histologisch zeigen sich atypische dyskeratotische Zellen in einer Epidermis mit aufgehobener Schichtung.

Standardtherapien epithelialer Tumoren

Im Folgenden werden für die beschriebenen häufigsten epithelialen Hauttumoren Basaliom, Spinaliom, aktinische Keratose und Morbus Bowen die geltenden Standardtherapien dargestellt.

Operatives Vorgehen

Häufig ist die Chirurgie erste Wahl in der Therapie epithelialer Tumoren. Ziel ist die *Entfernung im Gesunden* sowie die *Möglichkeit der histologischen Diagnosesicherung*. Die aktinische Keratose kann alternativ auch mittels Kürettage behandelt werden. Flächenhafte Herde des M. Bowen können tangential abgetragen werden. Bei infiltrativen Tumoren benötigt es jedoch Therapien, welche auch die feinstrangigen Tumorausläufer (insbesondere beim Spinaliom) berücksichtigen. Dabei ist die chirurgische Exzision oft in Lokalanästhesie durchführbar.

Für klinisch nicht sicher abgrenzbare Tumoren wurde die so genannte *mikrografische Chirurgie* entwickelt. Das Tumörpräparat wird dabei speziell aufbereitet, um eine lückenlose histologische Darstellung der Exzisat-Aussenfläche zu erhalten. Nachresektionen erfolgen, bis die Exzisat-Aussenflächen tumorfrei sind. Dies ermöglicht in 88 bis 97 Prozent eine lokale Heilung, während die konventionelle Chirurgie ein höheres Rezidivrisiko aufweist. Die mikrografische Chirurgie kommt vor allem bei sklerodermiformen und rezidierten Basaliomen sowie bei schlecht differenzierten Spinaliomen zur Anwendung. Aggressive Spinaliome (grösser als 2 cm, schnelles Wachstum, Rezidive, perineurale Invasion, schlechte

Differenzierung, spindelzellig, ausgehende Invasion von umliegenden Strukturen) erfordern die weitere Exzision, gefolgt von einer Evaluation der abführenden Lymphknotenstationen mittels Sonografie und Feinnadelaspirationszytologie. Ein Lymphknotenbefall muss mit *radikaler Lymphadenektomie* behandelt werden. Die adjuvante Radiotherapie wird angewandt, wenn mehrere Lymphknoten befallen sind, und/oder bei kapselübergreifendem Befall.

Radiotherapie

Spinaliome, Basaliome und M. Bowen können auch mittels Radiotherapie behandelt werden. Weniger geeignet sind allerdings Tumoren der Schleimhäute, Tumoren auf vorgeschädigter Haut (z.B. Narbenspinaliome) sowie in Knochen oder Knorpel infiltrierende Tumoren. Vor allem im Gesichtsbereich werden mit der Radiotherapie ausgezeichnete Resultate erzielt. Die Methode bietet sich an bei Patienten ab dem 60. Lebensjahr an, vor allem, wenn internistische Begleiterkrankungen vorliegen.

Kryotherapie

Die Kryotherapie eignet sich gut zur Behandlung multipler aktinischer Keratosen. Die Abheilungszeiten sind mit zirka zwei Wochen kurz. Hingegen besteht keine Möglichkeit zur histologischen Kontrolle und muss daher gut indiziert sein. Im Bereich der Hände und Helixränder wird diese Methode nicht empfohlen. Die Kryotherapie ist ohne Lokalanästhesie möglich. Bei vorangegangener Diagnosesicherung eignet sie sich auch zur Behandlung von flächenhaften Herden am Stamm und im Gesicht bei M. Bowen.

Lokale Chemotherapie

5-Fluorouracil (Efudix®) gibt es als Lösung (2%-ig) und als Crème (5%-ig). Es wirkt als Antimetabolit weitgehend selektiv auf die hyperproliferativen Anteile der epidermalen neoplastischen Tumorzellen. Die Behandlung dauert drei bis fünf Wochen; der Wirkstoff sollte ein- bis zweimal täglich aufgetragen werden. Wichtig ist, den Patienten auf die eintretenden entzündlich-erosiven Veränderungen aufmerksam zu machen. Meist tolerieren die Patienten diese Behand-

lung nur als Intervalltherapie, zum Beispiel fünf Tage Therapie und anschließend zwei Tage Pause.

Systemische Chemotherapie

Plattenepithelkarzinome metastasieren eher selten. Ausnahmen bilden immunkomprimierte Patienten. Die systemische Chemotherapie ist dann fast immer palliativ. Es werden vor allem Methotrexat als Monotherapie und Cisplatin/5-Fluorouracil als Kombinationstherapie eingesetzt. Die Ansprechrate liegt bei 30 bis 50 Prozent. Aufgrund der hohen Nebenwirkungen der Chemotherapie und des meist fortgeschrittenen Alters der Patienten sollte der Nutzen einer systemischen Chemotherapie gut abgewogen werden.

Neue Therapiemodalitäten

Neue Entwicklungen in der Behandlung, insbesondere oberflächlicher, nicht pigmentierter epithelialer Hauttumoren und einiger Präkanzerosen, sind sehr viel versprechend.

Photodynamische Therapie (PDT)

Die Photodynamische Therapie (PDT) beruht auf dem Zusammenwirken eines Fotosensibilisators, meistens eines Porphyrinderivats, mit sichtbarem Licht und Sauerstoff. Durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, vor allem Singulett-Sauerstoff, wird eine Tumorerstörung bewirkt. Die Fotosensibilisatoren werden nur im erkrankten Gewebe aufgenommen, retiniert oder neu synthetisiert. Dies ist von Bedeutung für die Selektivität der PDT, welche sich in einem deutlichen Konzentrationsgefälle des Fotosensibilisators zwischen Tumorgewebe und Umgebung widerspiegelt. Die Hauptindikationen der PDT sind oberflächliche, nicht pigmentierte epitheliale Hauttumoren (Tumordicke < 2–3 mm) und Präkanzero-

sen wie aktinische Keratosen, Morbus Bowen, Basalzellkarzinome und initiale spinözelluläre Karzinome.

Die Anwendung: Der Fotosensibilisator kann topisch angewandt werden. Es wird 5-Aminolävulinsäure (ALA) angewandt und neuerdings auch eine Weiterentwicklung davon, Methylaminolevulinate (MAL, Metvix®), welches ein Methylester der 5-Aminolävulinsäure ist. MAL selbst ist kein Fotosensibilisator, sondern eine Vorstufe des eigentlichen Wirkstoffes Protoporphyrin-IX. MAL wird über den Weg der Häm-Biosynthese in grossen Mengen zum Protoporphyrin IX umgewandelt. Die Veresterung der ALA bewirkt eine bevorzugte intrazelluläre Aufnahme des Moleküls, sodass eine Inkubationszeit von drei Stunden bis zur nachfolgenden Beleuchtung mit rotem Licht ausreichend ist. Wenn die PDT mit MAL anstelle von ALA durchgeführt wird, klagten wesentlich weniger Patienten über Schmerzen. Ein Vorteil der PDT gegenüber anderen etablierten Behandlungsverfahren sind die sehr guten kosmetischen Ergebnisse und die nicht-invasive Behandlungsmethode. Insbesondere für ausgedehnte Areale mit aktinischen Keratosen im Bereich des Gesichtes und Kapillitiums ist die PDT sehr gut geeignet. Bei der Therapie der aktinischen Cheilitis zeigten sich ebenfalls Erfolge, die Therapie wird allerdings von den Patienten als relativ schmerzhaft empfunden. Zahlreiche gut dokumentierte Multizenterstudien zu PDT bei aktinischen Keratosen, Basalzellkarzinomen und M. Bowen konnten belegen, dass die PDT bei äquivalentem Outcome gegenüber der Exzision oder Kryotherapie kosmetisch bessere Resultate ergab und von den Patienten bevorzugt wurde. Die Grenzen der PDT: Die Tiefe, in der die PDT wirksam ist, ist an die Gradienten von Sensibilisierung und Lichtener-



Abbildung 5: Lampe mit Emission von rotem Licht zur PDT

gie gebunden. Bis zu einer Tiefe von 2 bis 3 mm ist die Therapie effektiv.

Die Indikationen der PDT bei den verschiedenen Basaliomformen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die PDT stellt auch eine sichere und effektive Therapie von aktinischen Keratosen bei immunsupprimierten Patienten dar.

Hinweis: Die Fluoreszenzdiagnostik mittels ALA- oder MAL-induzierter Porphyrinfluoreszenz gewinnt zunehmend an Bedeutung bei der Diagnostik von epithelialen Hauttumoren. Tumorgewebe, auf welches für drei Stunden MAL aufgetragen worden war, fluoresziert, wenn es mit Wood-Licht beleuchtet wird. Sie kann einerseits zur Detektion eingesetzt werden, aber auch zur gezielten Entnahme von Biopsien bei klinisch nicht eindeutigen Befunden.

Imiquimod

Imiquimod ist ein synthetischer lokaler Immunmodulator, der potente antivirale und antitumorale Aktivität zeigt. Imiquimod (Aldara®) aktiviert Makrophagen und andere monozytäre Immunzellen über Interaktion mit dem Toll-like-Rezeptor 7. Die lokale Produktion von Zytokinen wie Interferon alpha, TNF-alpha und Interleukin 12 wird angeregt, was zu einer verstärkten Immunabwehr führt. Zudem induziert Imiquimod die Migration und Aktivierung von Langerhans-Zellen, was zusammen mit den produzierten Zytokinen zu einer Differenzierung von naiven T-Zellen zu TH-1-Zellen führt. Die Effizienz von Imiquimod bei der Therapie von Basaliomen konnte in randomisierten, doppelblinden Studien gezeigt werden. Ein Vorteil bei der Therapie von ak-

Tabelle 2:

Indikationen der Photodynamische Therapie (PDT) bei Basaliomen

Sklerodermiformes Basaliom	keine Indikation
Pigmentiertes Basaliom	keine Indikation (Melanin verhindert die Penetration des Lichtes)
Noduläres Basaliom	in ausgesuchten Fällen (z.B. nach Vorbehandlung mit Kürette)
Oberflächliches Basaliom	gute Indikation

tinischen Keratosen mit Imiquimod ist, dass auch subklinische Läsionen behandelt werden. Dies zeigt sich klinisch in einer Entzündungsreaktion an einer vermeintlich gesunden Stelle nach Applikation von Imiquimod. So kann die so genannte «field cancerisation» behandelt werden. Grössere Basaliome und M. Bowen (> 4 cm²) können ebenfalls erfolgreich mit Imiquimod behandelt werden. Die Effizienz und Sicherheit von Imiquimod bei Immunsupprimierten wurde in mehreren Studien gezeigt.

Diclofenac/Hyaluronsäure bei aktinischen Keratosen

Die topische Anwendung des nichtsteroidalen Antiphlogistikums Diclofenac stellt einen neuen Ansatz in der Therapie aktinischer Keratosen dar. Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollends geklärt, es wird aber angenommen, dass die Hemmung der Cyclooxygenase-Isoenzyme COX-1 und COX-2 und die damit verbundene Hemmung der Prostaglandin- und Thromboxansynthese eine wichtige Rolle spielt. Durch ein Unterbinden der

chronischen Entzündungsreaktion und des dadurch bedingten Proliferationsreizes sollen Keratinozyten mit Mutationen durch die körpereigene Immunabwehr eliminiert werden. In Plattenepithelkarzinomen ist vor allem das Isoenzym COX-2 aufreguliert, was zu einer Erhöhung von Prostaglandin E2 führt. Prostaglandin E2 hemmt die Differenzierung von Lymphozyten und Makrophagen und fördert die Proliferation von Keratinozyten und die Angiogenese. Diesen Prozessen kann durch die Hemmung der COX-2 entgegengewirkt werden. Um eine bessere kutane Penetration und Bioverfügbarkeit zu erreichen, wurde der Wirkstoff Diclofenac in der Trägersubstanz Hyaluronsäure gebunden. Die Wirksamkeit dieser Therapie konnte in plazebokontrollierten Doppelblindstudien bewiesen werden, bei einem Anwendungszeitraum von zwei bis drei Monaten. Da noch keine Vergleichsstudien mit anderen topischen Therapieformen wie Retinoiden oder 5-Fluorouracil vorliegen, ist der zukünftige Stellenwert der Diclofenac-Therapie noch nicht geklärt.

Polyphenon bei aktinischen Keratosen

Polyphenon®E ist ein Extrakt aus Grünteeblättern, welches eine definierte Mischung von Grüntee-Katechinen enthält. Diese Katechine können in Tumorzellen Apoptose induzieren und über Zytokin-Modulation die Immunantwort verstärken. Die Effizienz von Polyphenon®E konnte bereits bei HPV-induzierten Papillomen gezeigt werden. Da humane Papillomaviren (HPV) auch in der Pathogenese von aktinischen Keratosen involviert ist, ist eine Wirkung bei diesen wahrscheinlich. Diesbezügliche Studien laufen bereits. ▲

Prof. Dr. med. R. Dummer
(Korrespondenzadresse),
(Leitender Arzt)

Dr. med. Barbara Laetsch,
Dr. med. Mirjam Beyeler

Dermatologische Klinik
Gloriastrasse 31

8091 Zürich

E-Mail: reinhard.dummer@usz.ch

Literatur bei den Verfassern



ABONNEMENTS-BESTELLTALON

Schweizer Zeitschrift für
Onkologie

Ja, wir sind von der Qualität der Publikation «Schweizer Zeitschrift für Onkologie» (SZO) überzeugt und möchten jede Ausgabe frei Haus erhalten:

- ... Ex. Jahresabonnement Schweiz (4 Ausgaben.) Fr. 46.—*
- ... Ex. Jahresabonnement Europa Fr. 85.—*
- ... Ex. Jahresabonnement übriges Ausland Fr. 97.—* *inkl. Porto, zzgl. MwSt.
- ... Ex. Einzelheft (Ausgabe:) Fr. 15.—*

Meine/Unsere Adresse:

Firma:

Vorname/Name:

Strasse, Nr.:

PLZ/Ort:

Telefon/Fax:

Datum/Unterschrift:

Bitte ausschneiden und einsenden oder faxen an: Rosenfluh Publikationen AG, Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen, Fax 052-675 50 61