

Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek pre mnohopočetný myelóm

doc. MUDr. Martin Mistrík, CSc., MUDr. Eva Bojtárová, MUDr. Ľubica Roziaková, MUDr. Zdenka Štefániková, doc. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UNB

Vysokodávkovaná chemoterapia s podporou krvotvorných kmeňových buniek samotného chorého sa považuje za štandard u mladších chorých vo veku do 65 rokov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom. No 10-ročné prežívanie bez choroby sa pozoruje iba u niekoľkých chorých. Hlavnou príčinou relapsu je neschopnosť chemoterapie eradikovať všetky myelómové bunky. Nižší výskyt relapsu a dlhšie trvanie remisie sa pozoruje po alogénnej transplantácii krvotvorných kmeňových buniek hlavne vďaka reakcii štepu proti myelómovým bunkám. Použitie alotransplantácie s myeloablatívnym prípravným režimom limituje vysoké riziko peritransplantačnej mortality (30 až 60 %) aj u mladých chorých v dobrej kondícii. Kombinácia cytoredukčnej autotransplantácie s alogénnou transplantáciou znížila mortalitu v súvislosti s transplantáciou približne na 15 %. Avšak vyšší výskyt relapsov spôsobuje, že celkové prežívanie nie je dlhšie s nemyeloablatívnym prípravným režimom pred HLA-identickou súrodeneckou transplantáciou.

Kľúčové slová: autológna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek, tandemová autotransplantácia, prípravný režim s redukovanou intenzitou, reakcia štepu proti myelómu.

Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma

High-dose chemotherapy with rescue of the bone marrow by an autologous hematopoietic-cell transplant is regarded as the standard of care for newly diagnosed myeloma patients under 65 years of age. However, few patients who undergo the procedure are free of the disease for more than 10 years. Recurrences are due primarily to the failure of the chemotherapy to eradicate all myeloma cells. Lower relapse rates and longer remissions have been reported after allogeneic stem-cell transplants, presumably because of the graft versus-myeloma effects. The high risk of transplant-related mortality (30 to 60%) among young, medically fit patients has limited the use of allotransplants with myeloablative conditioning. Combining a cytoreductive autograft with a nonmyeloablative allograft has lowered transplant-related mortality to approximately 15%. But overall survival is not longer with nonmyeloablative conditioning for HLA-identical sibling transplant due to higher relapse incidence.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation, tandem autotransplant, reduced intensity conditioning, graft versus myeloma effect.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(3): 180–183

Úvod

Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (TKB) pre mnohopočetný myelóm (MM) zahŕňa viaceré kategórie transplantácií: autológnu TKB, tandemovú autológnu TKB (prvá TKB do 6 mesiacov nasleduje druhá TKB), alogénnu TKB s myeloablatívnym prípravným režimom, alogénnu TKB s redukovanou intenzitou prípravného režimu a auto-alo tandemovú TKB (autológnu TKB do 6 mesiacov nasleduje alogénna TKB). Režimy s redukovanou intenzitou (RIC = **R**educed **I**ntensity **C**onditioning), označujú sa aj ako nemyeloablatívne („mini“) TKB, využívajú vo väčšej miere aloimúnny účinok štepu proti myelómovým bunkám a používajú nižšie dávky chemorádioterapie s cieľom znížiť toxicitu alotransplantácie. RIC alogénne TKB sú zvyčajne súčasťou tandemovej auto-alo TKB, kde prvým krokom je vysokodávkovaná chemoterapia s podporou autológnych krvotvorných kmeňových buniek a do 6 mesiacov je plánovaná RIC alogénna TKB. Rôzne kategórie TKB pri mnohopočetnom myelóme sú primerané v odlišných

klinických situáciách. Avšak všeobecne platí, že kandidáti na TKB musia mať dostatočnú funkciu pečene, obličiek, pľúc a srdca. Staršie štúdie autológnej TKB používali celotelové ožiarenie (TBI = **T**otal **B**ody **I**rradiation) ako súčasť prípravného režimu. Režimy so samotnou chemoterapiou (CHT) majú rovnakú efektívitu a menšiu toxicitu ako TBI, preto sa od režimov s TBI ustúpilo (16). Avšak v súčasnosti sa skúmajú v rámci klinických štúdií novšie radiačné techniky, ktoré sú zamerané na ožiarenie celej drene (**T**otal **M**arrow **I**rradiation = TMI) a majú zníženú toxicitu proti ostatným orgánom (17).

Autológna TKB

Autológnu transplantáciu krvotvorných buniek (ATKB) charakterizuje použitie vysokodávkovanej myeloablatívnej liečby s podporou krvotvorných kmeňových buniek samotného chorého. Zárok sa musí plánovať už pri začiatku protimyelómovej liečby, aby sa nepoužili lieky poškodzujúce krvotvorbu. Základným kritériom je vek chorého do 60, prípadne až

70 rokov. Väčšina transplantačných pracovišť na Slovensku používa vekovú hranicu do 65 rokov s prihliadnutím na biologický vek chorého. Kmeňové bunky z periférnej krvi sa zbierajú po takzvanom mobilizačnom režime, ktorý pozostáva z infúzie cyklofosfamidu (minimálne 2 g/m²) a následnej aplikácie faktora stimulujúceho granulocytové kolónie. Po odbere dostatočného množstva kmeňových buniek (zvyčajne na dve transplantácie) sa ATKB robí pravidelne po 4 cykloch prvolíniovej liečby. Prípravný režim pozostáva najčastejšie z vysokej dávky samotného melfalanu 200 mg/m². Realizácia ATKB je veľmi bezpečná s mortalitou menšou ako 3 %, u novodiagnostikovaných jedincov pod 2 %. Vo vyspelých vrátane slovenských transplantačných centier je dokonca pod 1 %. Pravidelne sa pozoruje včasné prihojenie štepu 10. až 12. deň. Pri nekomplikovanom priebehu možno rátať s 12- až 14-dňovou hospitalizáciou od podania štepu. Dokonca u dobre spolupracujúcich chorých, ktorí majú rýchlu dostupnosť centra, je možné zvážiť po transfúzii štepu ambulant-

ný manažment. Celý rad centier vo svete dokonca robí ATKB ambulantne v plnom rozsahu. Hlavným vedľajším účinkom je zápal sliznice dutiny ústnej, hnačky a niekoľkodňovú neutropéniu môžu komplikovať infekcie prevažne bakteriálneho pôvodu. Úplné zotavenie sa pozoruje pravidelne do 3 mesiacov od ATKB.

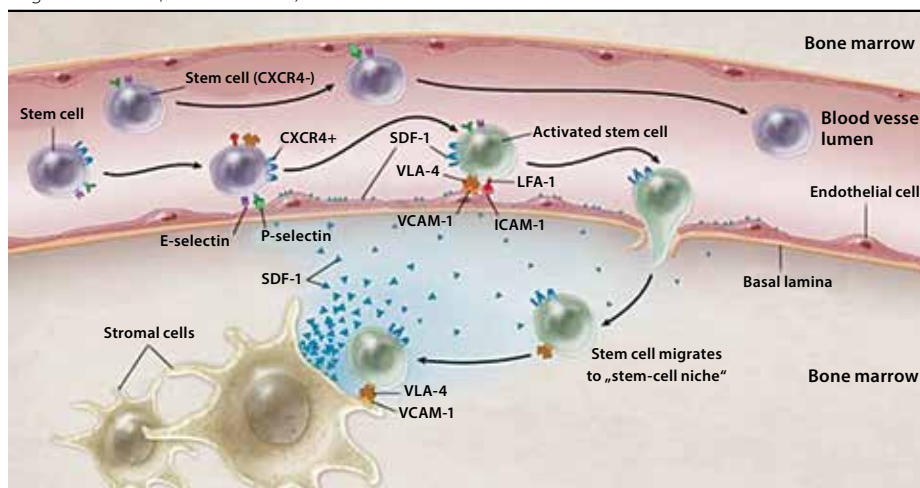
Výsledky väčšiny randomizovaných štúdií ukázali prínos ATKB oproti konvenčnej liečbe. Autotransplantácia významne skracuje čas liečby, zvyšuje výskyt odpovede, predlžuje obdobie do relapsu choroby, obdobie bez symptómov, terapie a toxicity terapie a predlžuje celkové prežívanie (13). Prínos je výraznejší u pacientov s vyšším rizikom. V štúdií špeciálne zameranej na starších chorých vo veku 55 – 65 rokov (medián 61) síce nebol signifikantný rozdiel v celkovom prežívaní, ale autotransplantácia dosiahla trend k lepšiemu prežívaniu bez udalosti (10). Všeobecne výber liečby u starších chorých sa má zakladať na osobnom rozhodnutí a výbere chorého. Včasná transplantácia sa môže uprednostniť pre dlhšie obdobie bez symptómov.

Pri primárne progresívnej chorobe (počas indukčnej terapie) môže ATKB dosiahnuť priaznivú odpoveď. Ročné prežívanie bez progresie od autotransplantácie je takmer porovnateľné s prežívaním u jedincov s chemosenzitívnym MM (70 % vs 83 %). ATKB je metódou voľby pri primárne progresívnej alebo refraktérnej chorobe po primárnej terapii.

Pri relapse druhá ATKB má nižšiu mortalitu v porovnaní s konvenčnou chemoterapiou (68 % vs 78 %) a zlepšuje 4-ročné celkové prežívanie (32 % vs 22 %) (7). Priaznivé prognostické faktory (zlepšenie celkového prežívania a prežívania bez progresie) sú: vek pod 55 rokov, B₂M pod 2,5 mg/l pri diagnóze, trvanie remisie viac ako 9 mesiacov, lepšia odpoveď ako parciálna odpoveď po prvej autológnej TKB. Druhá autológna TKB pre relaps alebo progresívny MM môže byť voľba pre starostlivo vybraných chorých. Niektorí z týchto chorých môžu dosiahnuť kvalitnú kompletnú remisiu alebo parciálnu remisiu (8).

ATKB pri porovnaní s konvenčnými chemoterapeutickými režimami dosahuje vyšší výskyt odpovedí, zlepšuje prežívanie bez progresie a celkové prežívanie (1, 12). Preto aj v roku 2013 ATKB ostáva zlatým štandardom a súčasťou liečby mladších pacientov. Kedy urobiť autotransplantáciu? Väčšina odborníkov sa zhoduje v tom, že má byť súčasťou iniciálnej terapie mnohopočetného myelómu, aj keď dosahuje porovnateľné celkové prežívanie pri prvom relapse MM (ako záchranná terapia). Chorým s MM so štandardným rizikom sa odoberajú kmeňové

Obrázok. Usídlenie krvotvorných kmeňových buniek v kostnej dreni (Harousseau J, Moreau P. N Engl J Med 2009;360:2645-2654)



Integríny: Very Late Activation antigen-4 (VLA-4), Very Late Activation antigen-5 (VLA-5), Lymphocyte Function Associated antigen-1 (LFA-1)
Adhezívne molekuly: InterCellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1); Vascular Cellular Adhesion Molecule 1 (VCAM-1);
Interakcie: LFA-1/ICAM-1 a VLA-4/VCAM-1

Tabuľka. Často používané prípravné režimy (Cantor, A. B. et al. ASH-SAP 2010:331-372)

Allogeneic stem cell transplantation	
Myeloablative conditioning	
CyTBI	Cyclophosphamide 120 mg/kg + TBI 8-12 Gy*
BuCy	Cyclophosphamide 120 mg/kg + busulfan 16 mg/kg PO or 12,8 mg/kg IV
Nonmyeloablative conditioning	
Flu TBI	Fludarabine + TBI 2 Gy
Flu Mel	Fludarabine + melphalan 140 mg/m ²
Flu Cy	Fludarabine + cyclophosphamide 60 mg/kg
Flu Bu	Fludarabine + busulfan 8 mg/kg PO
Cy ATG	Cyclophosphamide 4 mg/m ² + ATG**
Predominantly autologous stem cell transplantation	
Lymphoma	
BEAM	BCNU + etoposide + cytarabine + melphalan
BEAC	BCNU + etoposide + cytarabine + cyclophosphamide
CBV	Cyclophosphamide + BCNU + etoposide
Myeloma	
High-dose melphalan	Melphalan 200 mg/m ²
*Various fractionation schedules in use.	
**Mainly for conditioning in severe aplastic anemia.	
ATG = antithymocyte globulin; BCNU = Carmustine; IV = intravenously; PO = per os; TBI = total-body irradiation.	

bunky po 4 cykloch indukčného režimu, a podrobia sa buď autotransplantácii, alebo môžu pokračovať v liečbe do dosiahnutia maximálnej odpovede s možnosťou neskoršej ATKB (15).

Tandemová autológna TKB

Tandemová autológna TKB je plánovaná druhá autotransplantácia do 6 mesiacov od prvej ATKB. IFM94 štúdia potvrdila zásadný prínos tandemovej ATKB, pravdepodobnosť 7-ročného prežívania bez udalosti od diagnózy bola 10 % po jednej vs 20 % po tandemovej autotransplantácii (2). Z tandemovej ATKB najviac profitovali chorí, ktorí po prvej autotransplantácii nedosiahli KR (kompletnú remisiu), skoro KR alebo veľmi dobrú liečebnú odpoveď (pokles monoklonového Ig \geq 90 %) (5, 2). Prehľad štúdií uká-

že tandemová autológna TKB je prínosom pri porovnaní s jednou ATKB alebo konvenčne dávkovanou terapiou (3). Prežívanie po relapse bolo dlhšie u chorých, ktorí po tandemovej ATKB prežili bez udalosti najmenej 3,5 roka (3).

Klinické skúsenosti s autológou transplantáciou krvotvorných buniek (ATKB)

- ATKB je súčasťou prvolíniovej liečby chorých s mnohopočetným myelómom vo veku do 65 rokov, s prihliadnutím na biologický vek chorého
- Optimálny prípravný režim ATKB je samotný melphalan 200 mg/m²
- V súčasnosti najúčinnější prvolíniová liečba mnohopočetného myelómu zahŕňa

4 cykly kombinovanej terapie obsahujúce 1 až 2 moderné lieky a následne jedna ATKB alebo tandemová ATKB

- U všetkých chorých s plánovanou ATKB sa má urobiť odber dostatočného množstva kmeňových buniek minimálne na dve autotransplantácie
- Tandemová ATKB sa môže zväziť u všetkých kandidátov na transplantáciu a je voľbou pre chorých, ktorí nedosiahnu aspoň veľmi dobrú liečebnú odpoveď po prvej ATKB
- Starší chorí vo veku 65 – 75 rokov v dobrom celkovom stave môžu profitovať z ATKB s prípravným režimom melfalan 100 mg/m², ktorý sa podá počas dvoch dní
- Druhá autológna TKB ako záchranná terapia prichádza do úvahy pri progresívnej chorobe po prvej ATKB

Alogénna TKB

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek (alogénna TKB) je terapia s možným kuratívnym potenciálom pri mnohopočetnom myelóme. Medzi jej výhody patrí absencia rizika kontaminácie štepu nádorovými bunkami a reakcia štepu proti myelómu (**Graft-versus-Myeloma effect = GVM**). Limituje ju nedostatok vhodných darcov a zvýšená morbidita a mortalita hlavne u starších chorých. Alogénna TKB sa môže urobiť s myeloablatívnym alebo nemyeloablatívnym prípravným režimom. Nepříbuzenská TKB pri mnohopočetnom myelóme dosahuje porovnateľné výsledky so súrodeneckou TKB (14) (tabuľka).

Alogénna TKB s myeloablatívnym prípravným režimom súvisí so zvýšenou morbiditou, približne s 25 % výskytom mortality do 100 dní a celkovou mortalitou u 40 – 45 % transplantovaných. Dlhodobé celkové prežívanie pri konvenčnej chemoterapii, autológnej a alogénnej TKB je porovnateľné, ale autológna TKB a konvenčná chemoterapia nevykazujú v krivkách prežívania plateau. Alogénna TKB dosahuje plateau na úrovni 30 % – 40 %, čo naznačuje, že časť chorých dlhodobo prežíva. Preto trvá záujem o myeloablatívnu TKB, obzvlášť keď jedna alebo tandemová autológna TKB neprináša významný výskyt vyliečenia.

Alogénna TKB s nemyeloablatívnym (**Reduced Intensity Conditioning = RIC**) prípravným režimom vďaka redukovanej intenzite má nižšiu akútnu toxicitu a umožňuje použitie transplantácie u starších chorých. Dosahuje peritransplantačnú mortalitu do 1 roka 22 % a pravdepodobnosť 3-ročného prežitia u 41 % chorých. Lepšie výsledky dosahuje u mladších

jedincov, ktorých choroba odpovedala na predchádzajúcu ATKB, a u chorých s GvHD, čo potvrdzuje dôležitosť účinku štepu proti myelómu. Redukovaný režim súvisí síce s významne nižšou peritransplantačnou mortalitou, ale jeho prínos prakticky anuluje vyšší výskyt relapsov. A celkové prežívanie nie je odlišné od prežívania pri myeloablatívnom režime. Alogénna TKB s nemyeloablatívnym (RIC) režimom nie je prínosom u chorých s chemorezistentnou chorobou a u chorých s progresívnou chorobou.

Autológna TKB nasledovaná RIC alogénnou TKB (konceptia auto-alo TKB) u chorých pod 65 rokov s HLA identickým súrodencom dosahuje kompletnú remisiu u 55 % chorých oproti 26 % po dvoch autológnych TKB. Medián celkového prežívania bol vyšší (80 vs 54 mesiacov) (4). U chorých s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom s vysokým rizikom nezlepšuje autotransplantácia nasledovaná RIC alogénnou TKB čas do relapsu a celkové prežívanie (11).

Klinické skúsenosti s alogénnou transplantáciou krvotvorných buniek (ATKB)

- Alogénna TKB s myeloablatívnym prípravným režimom sa odporúča iba ako súčasť klinickej štúdie u pacientov odpovedajúcich na primoterapiu alebo s primárne progresívnou chorobou, alebo ako záchranná terapia pacientov s progresívnou chorobou po iniciálnej autológnej TKB.
- Nepříbuzenská TKB pri mnohopočetnom myelóme dosahuje porovnateľné výsledky so súrodeneckou TKB.
- Alogénna TKB s nemyeloablatívnym (**Reduced Intensity Conditioning = RIC**) prípravným režimom znižuje toxicitu a mortalitu spojenú s TKB, ale bez presvedčivého dôkazu zlepšenia prežívania v porovnaní s autotransplantáciou.
- Transfúzia darcových lymfocytov sa používa pri nedostatočnej odpovedi alebo relapse po alogénnej TKB.
- Konceptia auto-alo TKB nezlepšila prežívanie vo väčšine štúdií porovnávajúcich tento koncept s tandemovou autotransplantáciou.

Záver

Autológna TKB zlepšuje prognózu chorých s mnohopočetným myelómom, ak sa použije ako súčasť prvotínovej liečby. Rovnaké celkové prežívanie sa pozoruje, keď sa autotransplant použije ako záchranná liečba pri prvom relapse alebo progresii.

Druhá autológna TKB (tandemová TKB) zlepšuje výsledky jednej autotransplantácie. Je prínosom pre chorých, ktorí nedosiahnu veľmi dobrú odpoveď po prvej autotransplantácii.

Nové lieky (thalidomid, lenalidomid, bortezomib) v udržiavacej liečbe alebo ako súčasť primoterapie zlepšujú výskyt kompletnej remisie a zlepšujú prežívanie bez progresie chorých, ktorí boli autotransplantovaní v rámci prvotínovej terapie. Skúmajú sa ďalšie nové lieky (pomalidomid, carfilzomib, elotuzumab).

Melfalan 200 mg/m² je lepší prípravný režim ako melfalan 100 mg/m² a melfalan plus TBI.

Vybraní chorí môžu profitovať z alotransplantácie, obzvlášť ak majú zhodného príbuzného darcu.

Predtransplantačné vyšetrenia zahŕňujú Rtg skeletu, MRI chrčtice a veľkých kostí, PET (obzvlášť pri klinicky agresívnej chorobe), biopsiu a aspiráciu KD, Ig kvantitatívne, IMUNO ELFO, B₂M, kvantitatívne vyšetrenie Bence Jonesovej bielkoviny v moči a sére, voľné ľahké reťazce v moči a sére (dôležité na dôkaz remisie), ak je to klinicky indikované, vyšetrenie na amyloidózu (nepriaznivý rizikový faktor) plus všeobecné predtransplantačné vyšetrenie.

Monitorovanie po TKB vyžaduje vyšetrenie Ig kvantitatívne, IMUNO ELFO, B₂M, kvantitatívne vyšetrenie Bence Jonesovej bielkoviny a voľné ľahké reťazce v moči a sére po 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 a 48 mesiacoch; vyšetrenie skeletu alebo MRI chrčtice a veľkých kostí (abnormálneho nálezu pred TKB alebo pri klinickej indikácii) po 6, 12, 24 a 36 mesiacoch; PET pri jeho pozitívite pred TKB, 3 mesiace od TKB; biopsia a aspirácia KD po 3, 12 a 24 mesiacoch, alebo pri zvýšení paraproteínu alebo novej cytopénii; po alogénnej TKB vyšetrenie chimérizmu po 1, 3, 6 a 12 mesiacoch.

Literatúra

1. Adam Z, Krejčí M, Tichý M, et al. Léčba selhání ledvin u mnohočetného myelomu. *Vnitřní Léč.* 2009; 55: 570–582.
2. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, et al. InterGroup Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2003; 349(26): 2495–2502.
3. Barlogie B, Attal M, Crowley J, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of Arkansas for medical sciences. *JCO* 2010; 28: 1209–1214.
4. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl. J. Med*, 2007; 356: 1110–1120.
5. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *JCO* 2007; 25: 2434–2441.

6. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Superior complete response rate and progression-free survival after autologous transplantation with up-front velcade-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112: Abstract 158.
7. Cook G, Liakopoulou E, Pearce R, et al. Factors influencing the outcome of a second autologous stem cell transplant (ASCT) in relapsed multiple myeloma: a study from the British Society of Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565277>>.
8. Fenk R, Liese V, Neubauer F, et al. Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in patients with multiple myeloma relapsing after autologous blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2011. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21657961>>.
9. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3131–3136.
10. Fermand J, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9227–9233.
11. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high risk de novo multiple myeloma. *Blood*, 2006; 107: 3474–3480.
12. Hájek R, Mužík J, Maisnar V, et al. Mnopočetný myelóm, MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky. *Klinická onkologie* 2007; S1; 20:147–151.
13. Child J, Morgan G, Davies F, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *NEJM* 2003; 348: 1875–1883.
14. Kröger N. Unrelated stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 538–543.
15. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 161–167.
16. Moreau P, Facon T, Attal M a Intergroupe Francophone du Myélome: Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99(3): 731–735.
17. Somlo G, Spielberger R, Frankel P, et al. Total marrow irradiation: a new ablative regimen as part of tandem autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 174–182.

doc. MUDr. Martin Mistrík, CSc.

Klinika hematologie a transfuziologie LF UK,
SZU a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
mistrik@pe.unb.sk
