

Nízkoobjemové postižení regionálních lymfatických uzlin u karcinomu endometria – 2024 update

Low-volume regional lymph node metastasis in endometrial cancer – 2024 update

D. Münzová¹, P. Bretová^{1,2}, J. Hausnerová³, M. Bednaříková⁴, L. Minář¹, V. Weinberger¹

¹ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

² Porodnická a gynekologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³ Ústav patologie, LF MU a FN Brno

⁴ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn: Prevalence detekce izolovaných nádorových buněk a mikrometastáz v sentinelové uzlině stoupá díky jejich podrobnému zpracování formou ultrastagingu. Předkládaná práce poskytuje aktuální přehled literatury od ledna roku 2019 do září roku 2024 se zaměřením na nízkobjemové postižení regionálních uzlin, jeho prevalenci, prognózu a souvislost s molekulární klasifikací. Přítomnost mikrometastáz je aktuálně považována za metastatické postižení lymfatických uzlin, avšak s lepší prognózou než makrometastázy, dle toho je volen i terapeutický postup společný pro obě tyto kategorie uzlinového postižení. Naopak přítomnost izolovaných nádorových buněk není v rámci Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (FIGO) 2023 stagingu považována za uzlinové postižení a neovlivňuje doporučený terapeutický postup, protože doposud nebyly prokázány signifikantní prognostické důsledky jejich přítomnosti.

Klíčová slova: nízkobjemové postižení uzlin – karcinom endometria – ultrastaging – izolované nádorové buňky – mikrometastázy – sentinelová uzlina

Summary: Due to the implementation of sentinel lymph node ultrastaging, the prevalence of isolated tumor cells and micrometastases have increased. This literature review comprises of articles published between January 2019 and September 2024 aiming at low-volume metastases in regional lymph nodes, their prognosis, and links to molecular classification. Micrometastases are currently considered as having metastatic lymph node involvement; however, they have a better prognosis than macrometastases. Accordingly, therapy is tailored. In contrast, isolated tumor cell presence is not considered metastatic involvement according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2023 staging and does not affect the therapeutic procedure because their significant prognostic importance has not been proven so far.

Key words: low-volume metastasis – endometrial cancer – ultrastaging – isolated tumor cells – micrometastases – sentinel lymph node

Úvod

Karcinom endometria je nejčastější gynekologickou malignitou v ČR s incidencí 37/100 000 žen v roce 2022, v absolutním počtu to bylo 2 005 pacientek [1]. V posledních letech se velmi změnil pohled na toto onemocnění, a to nejen díky zavedení molekulární klasifikace, změně stagingu lymfatických uzlin, ale i díky novinkám v adjuvantní

terapii (imunoterapie, antiangiogenní léčba). Dle aktuálních guidelines ESGO/ESTRO/ESP (European Society of Gynecological Oncology / European Society for Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology) z roku 2021 je staging lymfatických uzlin prováděn preferenčně pomocí detekce sentinelových uzlin na obou pánevních stěnách namísto provedení systematické

aortopelvické lymfadenektomie [2]. Tato minimálně invazivní metoda je doporučena u všech pacientek zařazených do skupiny nízkého nebo středního rizika recidivy s výjimkou případů s absencí myometrální invaze, kde může být chirurgický staging uzlin zcela vynechán. U pacientek ve skupině středně vysokého nebo vysokého rizika ve stadiu I–II je oboustranná biopsie sentinelové

Tab. 1. Přehled publikací zabývajících se prevalencí nízkoobjemového postižení uzlin u karcinomu endometria.

Tab. 1. Overview of publications dealing with the prevalence of low-volume metastases in endometrial carcinoma.

Název	Rok	Země	Typ studie	Počet pacientek	Prevalence ITC	Prevalence mikrometastáz
Mueller et al. [12]	2020	USA	retrospektivní	1 044	6,0 %	2,0–9,0 % (mikro + makro)
De Vitis et al. [13]	2024	USA, Itálie	retrospektivní	1 570	5,3 %	3,2 %
Buda et al. [14]	2023	Itálie	retrospektivní	1 428	1,9 %	3,6 %
Lavecchia et al. [15]	2023	Kanada	retrospektivní	1 012	1,1 %	0,6 %
Matsuo et al. [16]	2024	USA	retrospektivní	56 527	2,6 %	3,5 %
García Pineda et al. [17]	2020	Španělsko	retrospektivní	270	2,6 %	

ITC – izolované nádorové buňky/isolated tumor cells

uzliny (SLN – sentinel lymph node) plnohodnotnou alternativou ke klasické systematické lymfadenektomii, kterou je však nezbytné doplnit v případě selhání biopsie [2]. Dle ESGO indikátorů kvality operační léčby karcinomu endometria má být staging lymfatických uzlin až v 90 % případů proveden právě pomocí detekce sentinelové uzliny [3].

Vzhledem k odstranění pouze malého množství uzlin, ve srovnání s lymfadenektomií, je možné sentinelové uzliny vyšetřit podrobnější metodou, nejčastěji ultrastagingem [4]. V ČR neexistuje obecně platný protokol pro patologické ultrastagingové vyšetření sentinelových uzlin u karcinomu endometria, vyšetření je tedy prováděno dle zvyklostí pracoviště. Na Ústavu patologie FN Brno je každá sentinelová uzlina zpracována rozdělením na 2 mm silné lamely, které jsou zablokovány. V případě negativity prvního řezu barveného hematoxylinem eosinem je každá lamela prokrájena v několika úrovních ve vzdálenosti 200 µm, přičemž jsou mezi hematoxylin eosinová skla pravidelně vkládány řezy pro imunohistochemický průkaz cytokeratinů. Tímto způsobem je zpracována uzlina beze zbytku. Prostřednictvím ultrastagingu je možné spolehlivěji detekovat nízkoobjemové postižení lymfatických uzlin (LVM – low-volume metastasis), tedy mikrometastázy (MIC – micrometastases) a izolované nádorové buňky (ITC – isolated tumor cells) [4]. Mikrometastázy

jsou definovány jako ložiska nádorových buněk o velikosti 0,2–2 mm a/nebo > 200 buněk, izolované nádorové buňky jsou shluky buněk < 0,2 mm a/nebo < 200 buněk. Makrometastázy jsou definovány velikostí > 2 mm [5]. Další možnou metodou vyšetření sentinelových uzlin je OSNA (one-step nucleic acid amplification), kdy je detekováno množství mRNA kódující cytokeratin-19, který je produkovan několika typy solidních nádorů, avšak ne zdravou lymfatickou tkání. V porovnání s ultrastagingem je tato metoda snadněji automatizovatelná a reprodukovatelná [6–8], avšak v reálné klinické praxi méně užívaná [9]. Konkordance metody OSNA a ultrastagingu je 86,0 %, metodou OSNA bylo diagnostikováno více mikrometastáz a o 20,7 % více pacientek bylo zařazeno do stadia III dle Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (FIGO) 2023 [6]. Studie provedená Kostunem et al. v letech 2016–2018 sledovala recidivu onemocnění u pacientek s karcinomem endometria, jejichž uzliny vyšetřené ultrastagingem byly negativní, zatímco uzliny vyšetřené metodou OSNA pozitivní, přičemž u těchto pacientek došlo k recidivě onemocnění ve 25,0 % [10].

V roce 2019 vyšel v časopise Česká gynekologie přehledový článek „Nízkoobjemové postižení uzlin u karcinomu endometria“ [11], cílem našeho literárního review je volně na něj navázat a přinést aktualizované informace

z posledních 5 let, kdy vešla v platnost nová evropská doporučení a nový FIGO staging.

Metodika

Jedná se o přehledovou práci. K vyhledání publikací byly použity databáze PubMed, Embase a Web of Science za užití klíčových hesel pro vyhledávání: endometrial AND (cancer OR carcinoma OR malignancy) AND („low volume metastasis“ OR micrometastas* OR ITC OR „isolated tumor cells“). Použity byly původní práce (retrospektivní a prospektivní studie) a metaanalýzy publikované od ledna 2019 do září 2024.

Literární rešerše

Prevalence nízkoobjemového postižení uzlin

Prevalence nízkoobjemového postižení uzlin (LVM) uzlin (zahrnující MIC a ITC) se u karcinomu endometria pohybuje mezi 1,7 a 9,0 % (tab. 1) [12–17]. Liší se v závislosti na histologickém typu karcinomu, hloubce invaze do myometria nebo lymfangioinvasi (LVSI – lymphovascular space invasion). U pacientek s FIGO grade 1 endometroidním karcinomem a myoinvasí maximálně do poloviny tloušťky myometria je přítomnost ITC v SLN nízká (0,5 %), naopak u pacientek ve stejné skupině s invazí karcinomu přes polovinu síly myometria byl pozitivní nález ITC v SLN u 31 % pacientek [12]. Přítomnost LVM také souvisí s histologickým typem nádoru – byl

pozorován signifikantní rozdíl v přítomnosti MIC v SLN u pacientek s low-grade endometroidním karcinomem (2,8 %) na rozdíl od pacientek s non-endometroidními typy (6,0 %) [13]. Avšak přítomnost ITC v rámci stejné studie byla častěji zaznamenána u pacientek s endometroidním typem karcinomu (5,3 %) ve srovnání s karcinomem serózním (1,7 %), které mají naopak signifikantně vyšší prevalenci sentinelových makrometastáz (11,0 vs. 2,9 %) [13].

Prognóza nízkoobjemového postižení uzlin a adjuvantní terapie

Stran prognózy LVM u karcinomu endometria je rozdíl mezi MIC a ITC. Nález MIC je považován za postižení lymfatických uzlin a stejně jako u nálezu makrometastáz vede k upstagingu onemocnění [3]. Nález ITC k zařazení do vyššího stadia onemocnění dle FIGO 2023 nevede, v literatuře je místy uváděn možný odlišný biologický potenciál ITC, které jsou považovány za dispergované nádorové buňky neschopné další proliferace, bez přítomnosti mitóz a vaskulární invaze [18,19].

Přítomnost MIC snižuje dobu přežití bez přítomnosti onemocnění (DFS – disease free survival), která však může být prodloužena podáním adjuvantní léčby (radioterapie a/nebo chemoterapie) [20]. Některé studie naopak ukazují, že DFS není ovlivněn podáním adjuvantní léčby u pacientek s přítomností ITC v SLN v časném stadiu karcinomu bez jiných rizikových děložních faktorů (LVSI) [21,22]. Doba přežití bez onemocnění u pacientek s předoperačně časným stadiem (stadium I–II dle FIGO 2009) karcinomu endometria ve 3letém intervalu byla 90,6 % u pacientek bez uzlinového postižení a 84,3 % u pacientek s LVM, recidiva onemocnění byla častěji zaznamenána u pacientek s LVM (14,5 %) ve srovnání s pacientkami s negativními uzlinami (5,9 %) [14]. Nicméně nutno podotknout, že se jednalo o velmi heterogenní skupinu

karcinomů endometria zahrnující všechny histologické typy (vyločeny byly pouze metastázy z jiných lokalit a sarkomy).

Co se týče prognózy pacientek s ITC, neposkytuje zatím dostupná literatura jednoznačný závěr. U pacientek s ITC s low-grade endometroidním karcinomem bez lymfangioinvaze a invaze děložní serózy nebyl zaznamenán rozdíl v DFS při podání adjuvantní terapie (radioterapie a/nebo chemoterapie) ve srovnání se skupinou, která adjuvantní terapii nepodstoupila, limitací těchto studií je však poměrně krátká doba follow-up (medián 31 měsíců) [21,23]. Existují však i studie popisující signifikantně kratší dobu přežití bez recidivy u nízkorizikových pacientek s ITC ve srovnání s pacientkami bez postižení uzlin, přičemž doba follow-up byla obdobná jako u výše zmiňovaných studií [14,24]. Podle Matsuo et al. je pacientkám s nálezem ITC v SLN častěji podána nějaká forma adjuvantní terapie, avšak ve většině dostupných studií je podání, či nepodání adjuvantní terapie ovlivněno především přítomností dalších rizikových faktorů (high-grade histologie, podstatná LVSI, hluboká myometrální invaze) [16].

Nízkoobjemové postižení uzlin a molekulární klasifikace

Retrospektivní multicentrická studie, která zahrnovala 101 pacientek s LVM, neprokázala specifické zastoupení v rámci molekulární klasifikace v porovnání s pacientkami bez nálezu LVM, avšak p53 mutace byla stanovena jako významný faktor pro riziko recidivy onemocnění [25]. Ani v případech přítomnosti pouze ITC nebyly zjištěny žádné rozdíly v rámci molekulárního profilu v retrospektivní studii zahrnující 1 214 pacientek [26]. V rámci recentní retrospektivní multicentrické studie SENECA (Staging ENdomEttrial CANcer based on molecular classification) s 2 139 pacientkami byla popsána větší pravděpodobnost metastatického postižení uzlin

u pacientek s karcinomy mismatch repair deficientními (MMRd) a s mutací proteinu p53 (p53mut) ve srovnání s dalšími molekulárními typy [9]. V rámci provedení genomického profilu karcinomu endometria byly studovány i další geny, jejichž mutace by mohly vést k větší pravděpodobnosti nízkoobjemového uzlinového postižení – konkrétně geny *PTEN* a *PIK3CA*, avšak žádná souvislost nebyla v tomto souboru 42 pacientek prokázána [27]. Ve studii se 100 pacientkami provedené Watanabe et al. byly nalezeny mutace v genu *FBWX7*, které byly spojeny se signifikantně vyšší přítomností uzlinového postižení [28].

Nízkoobjemové postižení uzlin v rámci FIGO 2023 stagingu

V rámci FIGO 2023 stagingu karcinomu endometria při pozitivním nálezu makrometastáz i mikrometastáz je onemocnění zařazeno do stadia IIIC1, případně IIIC2 v závislosti na lokalizaci uzliny (pánevní, resp. paraaortální oblast). Vzhledem k lepší prognóze pacientek s MIC oproti makrometastázám bylo nutné tuto skutečnost uvést v rámci nové klasifikace – pomocí malého písmene „i“ na konci označíme mikrometastázy (IIIC1i, IIIC2i) nebo makrometastázy (IIIC1ii, IIIC2ii). Přítomnost ITC není považována za metastatické postižení uzliny, ale měla by být v dokumentaci zaznamenána jako pN0(i+). Dle ESGO/ESTRO/ESP nejsou stanovena kritéria podání adjuvantní léčby při nálezu ITC [2].

Závěr

Přítomnost mikrometastáz je aktuálně považována za metastatické postižení lymfatických uzlin, avšak s lepší prognózou než makrometastázy, nicméně terapeutický postup je společný pro obě tyto kategorie uzlinového postižení. Naopak přítomnost izolovaných nádorových buněk není v rámci FIGO 2023 považována za uzlinové postižení a neovlivňuje doporučený terapeutický postup, protože doposud nebyly prokázány žádné

signifikanční prognostické důsledky přítomnosti ITC. Možnou příčinou je nedostatečná doba follow-up, protože např. přítomnost ITC v SLN u karcinomu prsu významně zkracovala DFS až při sledování po dobu 5 let [29]. Z doposud publikovaných výsledků týkajících se prognostického vlivu ITC nelze stanovit jednoznačný konsenzus stran dalšího postupu, a to především s ohledem na podání adjuvantní terapie. Je tedy s jistotou zapotřebí dalších, zejména prospektivních studií k získání dostatečně robustního objemu informací týkajících se této problematiky.

Literatura

- Krejčí D, Mužík J, Šnábl I et al. Portál epidemiologie novotvarů v ČR. Masarykova univerzita, Brno. 2024 [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz>.
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(1): 12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
- Concin N, Planchamp F, Abu-Rustum NR et al. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for the surgical treatment of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(12): 1508–1529. doi: 10.1136/ijgc-2021-003178.
- Burg LC, Hengeveld EM, In't Hout J et al. Ultrastaging methods of sentinel lymph nodes in endometrial cancer – a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(5): 744–753. doi: 10.1136/ijgc-2020-001964.
- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C et al; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023; 162(2): 383–394. doi: 10.1002/ijgo.14923.
- Kostun J, Pešta M, Sláma J et al. One-step nucleic acid amplification vs ultrastaging in the detection of sentinel lymph node metastasis in endometrial cancer patients. *J Surg Oncol* 2019; 119(3): 361–369. doi: 10.1002/jso.25322.
- Cuadras M, Planas J, Celma A et al. Application of One-Step Nucleic Acid amplification (OSNA) in different cancer entities and usefulness in prostate cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2022; 22(1): 357. doi: 10.1186/s12885-022-09355-0.
- Diestro MD, Berjón A, Zapardiel I et al. One-Step Nucleic Acid amplification (OSNA) of sentinel lymph node in Early-Stage Endometrial cancer: spanish multicenter study (ENDO-OSNA). *Cancers (Basel)* 2021; 13(17): 4465. doi: 10.3390/cancers13174465.
- Chacon E, Boria F, Lyrer RR et al. SENECA study: staging endometrial cancer based on molecular classification. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34: 1313–1321. doi: 10.1136/ijgc-2024-005711.
- Kostun J, Ismail KM, Pešta M et al. One-Step Nucleic Acid amplification analysis of sentinel nodes in endometrial cancer versus ultrastaging: first long-term follow-up data of discordant cases. *Cancer Rep (Hoboken)* 2024; 7(12): e70082. doi: 10.1002/cnr2.70082.
- Hambálek J, Maděra M, Kolečková M et al. Nízkoobjemové postižení uzlin u karcinomu endometria. *Ceska gynekol* 2019; 84(6): 458–462.
- Mueller JJ, Pedra Nobre S, Braxton K et al. Incidence of pelvic lymph node metastasis using modern FIGO staging and sentinel lymph node mapping with ultrastaging in surgically staged patients with endometrioid and serous endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2020; 157(3): 619–623. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.025.
- De Vitis LA, Fumagalli D, Schivardi G et al. Incidence of sentinel lymph node metastases in apparent early-stage endometrial cancer: a multicenter observational study. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34(5): 689–696. doi: 10.1136/ijgc-2023-005173.
- Buda A, Paniga C, Taskin S et al. The risk of recurrence in endometrial cancer patients with low-volume metastasis in the sentinel lymph nodes: a retrospective multi-institutional study. *Cancers (Basel)* 2023; 15(7): 2052. doi: 10.3390/cancers15072052.
- Lavecchia M, Jang JH, Lee HJ et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: the new norm – a multicentre, international experience. *Surg Oncol* 2023; 48: 101922. doi: 10.1016/j.suronc.2023.101922.
- Matsuo K, Chen L, Neuman MK et al. Lymph node isolated tumor cells in patients with endometrial cancer. *JAMA Netw Open* 2024; 7(3): e240988. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.0988.
- García Pineda V, Hernández Gutiérrez A, García Segovia M et al. Low-volume nodal metastasis in endometrial cancer: risk factors and prognostic significance. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1999. doi: 10.3390/jcm9061999.
- Carretta A. Clinical value of nodal micrometastases in patients with non-small cell lung cancer: time for reconsideration? *J Thorac Dis* 2016; 8(12): E1755–E1758. doi: 10.21037/jtd.2016.12.83.
- Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(3): 263–269. doi: 10.1016/j.ejso.2013.12.002.
- Ignatov A, Lebius C, Ignatov T et al. Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019; 154(3): 475–479. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.07.018.
- Ghoniem K, Larish AM, Dinoi G et al. Oncologic outcomes of endometrial cancer in patients with low-volume metastasis in the sentinel lymph nodes: an international multi-institutional study. *Gynecol Oncol* 2021; 162(3): 590–598. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.06.031.
- Bogani G, Mariani A, Paolini B et al. Low-volume disease in endometrial cancer: the role of micrometastasis and isolated tumor cells. *Gynecol Oncol* 2019; 153(3): 670–675. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.02.027.
- Backes FJ, Felix AS, Plante M et al. Sentinel lymph node (SLN) isolated tumor cells (ITCs) in otherwise stage I/II endometrioid endometrial cancer: to treat or not to treat? *Gynecol Oncol* 2021; 161(2): 347–352. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.02.017.
- Cucinella G, Schivardi G, Zhou XC et al. Prognostic value of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes in low risk endometrial cancer: results from an international multi-institutional study. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34(2): 179–187. doi: 10.1136/ijgc-2023-005032.
- Schivardi G, Cucinella G, Mariani A et al. 2022-RA-987-ESGO Molecular characterization of endometrial cancer with low vol-

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Dedikace: Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR – RVO (FNBr 65269705) a grantu číslo NU21-09-00031.

Dedication: Supported by the program project of the Ministry of Health of the Czech Republic – RVO (FNBr 65269705) and grant number NU21-09-00031.

ume metastasis in the sentinel lymph node: a multicentric international study. *Int J Gynecol Cancer* 2022; 32(Suppl 2): A124.2. doi: 10.1136/ijgc-2022-ESGO.268.

26. Rios-Doria E, Abu-Rustum NR, Alektiar KM et al. Prognosis of isolated tumor cells and use of molecular classification in early stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34(9): 1373–1381. doi: 10.1136/ijgc-2024-005522.

27. Sullivan SA, Hawkins G, Zhao X et al. Genomic profiling of endometrial cancer and relationship with volume of endometrial cancer disease spread. *Gynecol Oncol Rep* 2021; 36: 100720. doi: 10.1016/j.gore.2021.100720.

28. Watanabe T, Nanamiya H, Kojima M et al. Clinical relevance of oncogenic driver mutations identified in endometrial carcinoma. *Transl Oncol* 2021; 14(3): 101010. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101010.

29. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(7): 653–663. doi: 10.1056/NEJMoa0904832.

ORCID autorů

D. Münzová 0009-0004-1157-252X

P. Bretová 0000-0003-1082-433X

J. Hausnerová 0000-0002-0522-1916

M. Bednaříková 0000-0003-3189-7028

L. Minář 0000-0001-9088-5428

V. Weinberger 0000-0003-4858-1951

Doručeno/Submitted: 30. 1. 2025

Přijato/Accepted: 3. 2. 2025

MUDr. Petra Bretová, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

bretova.petra@fnbrno.cz