

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-53-59



# Прогностическая значимость соотношения нейтрофилов и лимфоцитов у больных метастатическим раком молочной железы на фоне терапии эрибулином

А.В. Зюзюкина<sup>1, 2</sup>, В.А. Комиссарова<sup>2</sup>, Н.О. Попова<sup>3</sup>, В.Е. Гольдберг<sup>3</sup>, Р.А. Зуков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

**Контакты:** Алена Владимировна Зюзюкина [alena-vz@mail.ru](mailto:alena-vz@mail.ru)

**Введение.** Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (СНЛ) является прогностическим маркером при различных карциномах, включая рак молочной железы (РМЖ). Оно отражает баланс системного иммунитета и при этом ассоциируется с выживаемостью у пациентов с солидными опухолями.

**Цель исследования** – ретроспективная оценка значимости СНЛ и абсолютного числа лимфоцитов у больных РМЖ, получавших терапию эрибулином.

**Материалы и методы.** Проанализирована прогностическая значимость СНЛ и абсолютного числа лимфоцитов у 33 больных метастатическим РМЖ, получавших лечение эрибулином в 2020–2021 гг.

**Результаты.** Медиана времени наблюдения за пациентами составила 9 [6; 15] мес. У 26 (78,8 %) из 33 пациентов наступило прогрессирование. 7 (21,2 %) из 33 пациентов были цензурированы по причине отмены терапии, полная отмена препарата после 1 курса потребовалась 3 (9,1 %) пациентам и связана с развитием гематологической токсичности: 1 (3 %) случай сочетания лейко- и тромбоцитопении III степени, 2 (6 %) случая – нейтропении III степени. По результатам проведенного анализа СНЛ являлось статистически значимым фактором риска прогрессирования у пациентов на фоне терапии эрибулином как без учета влияния других факторов (однофакторная модель), так и на фоне влияния абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов: отношение рисков (95 % доверительный интервал) составило 1,21 [1,04; 1,41],  $p = 0,015$  и 1,30 [1,07; 1,57],  $p = 0,008$  соответственно. Статистически значимого влияния абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов не было отмечено как в однофакторной, так и в многофакторной модели. Для иллюстрации влияния СНЛ на наступление прогрессирования пациенты были разбиты на 2 подгруппы по медианному значению СНЛ: СНЛ  $< 2,46$  и СНЛ  $\geq 2,46$ . Медиана выживаемости у пациентов с СНЛ  $\geq 2,46$  составила 9 мес, а у пациентов с СНЛ  $< 2,46$  – 15 мес.

**Выводы.** Полученные результаты пилотного исследования констатируют, что СНЛ является потенциальным прогностическим маркером продолжительного лечения эрибулином для пациентов с метастатическим РМЖ и его возможно использовать в клинической практике.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, эрибулин, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, абсолютное число лимфоцитов

**Для цитирования:** Зюзюкина А.В., Комиссарова В.А., Попова Н.О. и др. Прогностическая значимость соотношения нейтрофилов и лимфоцитов у больных метастатическим раком молочной железы на фоне терапии эрибулином. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):53–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-53-59

**Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with metastatic breast cancer on the background of eribulin therapy**

A. V. Zyuzukina<sup>1, 2</sup>, V. A. Komissarova<sup>2</sup>, N. O. Popova<sup>3</sup>, V. E. Goldberg<sup>3</sup>, R. A. Zukov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center named after A.I. Kryzhanovskiy; 16 I-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

<sup>3</sup>Tomsk Cancer Research Institute; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia

**Contacts:** Alyona Vladimirovna Zyuzukina [alena-vz@mail.ru](mailto:alena-vz@mail.ru)

**Background.** The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is a prognostic marker in various carcinomas, including breast cancer. The NLR reflects the balance of systemic immunity and is associated with survival in patients with solid tumors. **Aim.** This study retrospectively evaluated the significance of the NLR and the absolute lymphocyte count in patients with breast cancer who received eribulin therapy.

**Materials and methods.** The prognostic significance of the NLR and the absolute lymphocyte count in 33 patients with metastatic breast cancer treated with eribulin in 2020–2021 was analyzed.

**Results.** The median follow-up time for patients was 9 [6; 15] months. Twenty-six of 33 (78.8 %) patients progressed. Seven of 33 (21.2 %) patients were censored due to therapy discontinuation, complete discontinuation after 1 course was required in 3 (9.1 %) patients and was associated with the development of hematological toxicity: 1 (3 %) case of a combination of grade 3 leucopenia and grade 3 thrombocytopenia, 2 (6 %) cases of grade 3 neutropenia. According to the analysis results, the NLR was a statistically significant risk factor for progression in patients on eribulin therapy, both without taking into account the influence of other factors (univariate model) and with the underlying influence of the absolute neutrophil count and the absolute lymphocyte count: hazard ratio (95 % confidence interval) was 1.21 [1.04; 1.41],  $p = 0.015$  and 1.30 [1.07; 1.57],  $p = 0.008$ , respectively. There was no statistically significant effect of the absolute neutrophil count and the absolute lymphocyte count in both univariate and multivariate models. To illustrate the impact of SNL on the onset of progression, patients were divided into two subgroups based on median SNL: SNL <2.46 and SNL  $\geq 2.46$ . The median survival in patients with SNL  $\geq 2.46$  was 9 months, and in patients with SNL <2.46 it was 15 months.

**Conclusion.** The results of the pilot study state the NLR is a potential prognostic marker of long-term treatment with eribulin for patients with metastatic breast cancer, and can be used in clinical practice.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, eribulin, neutrophil to lymphocyte ratio, absolute lymphocyte count

**For citation:** Zyuzukina A.V., Komissarova V.A., Popova N.O. et al. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with metastatic breast cancer on the background of eribulin therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(2):53–9. (In Russ.). DOI: 10.1765/1994-4098-2022-18-2-53-59

## Введение

Анализ динамики заболевания раком молочной железы (РМЖ) показывает, что у 20–30 % пациентов с ранней стадией опухоль прогрессирует с развитием метастатических форм [1]. У большинства пациентов прогрессирование заболевания происходит в течение 12–24 мес [2]. Локализация и степень распространения метастазов являются важными прогностическими факторами у больных метастатическим РМЖ [3].

Основным методом лечения метастатического РМЖ является системная лекарственная терапия. На сегодняшний день применяются различные схемы лечения пациентов с метастатическим РМЖ в зависимости от поражения внутренних органов и молекулярно-биологического подтипа опухоли [3]. При проведении химиотерапии по поводу метастатического РМЖ традиционно используют антрациклины и таксаны [4]. Однако длительность применения данных препаратов ограничена развитием резистентности или выраженным токсическим действием на организм.

Эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. Механизм действия препарата основан на торможении фазы роста микротрубочек, которое приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функцио-

нальной активностью [5]. Кроме того, эрибулин влияет на микроокружение опухоли и ее фенотип с помощью ремоделирования сосудистого русла опухоли [6] и инверсии эпителиально-мезенхимального перехода [7].

Эрибулин показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим РМЖ, получившим ранее не менее 1 режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания, предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.

Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (СНЛ) является прогностическим маркером при различных карциномах, включая РМЖ [8–10]. СНЛ отражает баланс системного иммунитета и при этом ассоциируется с выживаемостью у пациентов с солидными опухолями [9]. Микроокружение опухоли состоит из опухолевых клеток и клеток-хозяев, таких как эндотелиальные клетки, фибробласты и иммуноассоциированные клетки. Известно, что местная противоопухолевая активность усиливается инфильтрирующими опухоль лимфоцитами у пациентов с ранним РМЖ. Кроме того, абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ) может быть полезным маркером иммунной системы [11].

**Цель исследования** — ретроспективная оценка значимости СНЛ и АЧЛ у больных РМЖ, получающих терапию эрибулином.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование данных 33 больных с метастатическим РМЖ, получавших лечение эрибулином в 2020–2021 гг. в Красноярском краевом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского и Томском национальном исследовательском медицинском центре Российской академии наук. Пациентам вводили эрибулин внутривенно в дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. В большинстве случаев (85 %) терапия проводилась в монорежиме, 2 (6 %) пациентки получали комбинацию эрибулина с таргетной терапией при HER2-положительном раке, и 1 (3 %) пациентка получала аналог гонадотропин-рилизинг гормона при люминальном В HER2-отрицательном подтипе РМЖ. Терапия прекращалась при прогрессировании заболевания или выраженных нежелательных явлениях.

Для оценки кроветворной функции и гематологической токсичности осуществляли забор крови для проведения клинического анализа с лейкоцитарной формулой в 1-й и 8-й дни введения препарата.

У 15 (45,5 %) пациентов исходно определялась II стадия опухолевого процесса, у 14 (42,4 %) — III стадия, у 3 (9,1 %) — IV стадия и у 1 (3 %) больной — I стадия. Положительная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона отмечена у 16 (48,5 %) и 15 (45,5 %) пациенток соответственно. Высокий уровень пролиферативной активности (Ki-67) ( $\geq 20$  %) отмечен у 28 (84,8 %) больных, и только у 5 (15,2 %) пациентов Ki-67 был  $< 20$  %. Распределение по молекулярно-биологическим подтипам РМЖ: люминальный В (HER2-отрицательный) — 15 (45,5 %) больных, люминальный В (HER2-положительный) — 1 (3 %), HER2-положительный нелюминальный — 3 (9,1 %), трижды негативный — 14 (42,4 %). Висцеральные метастазы: в легких — у 15,2 % больных, в печени — у 6 %, в головном мозге — у 9,1 %; поражение костей — у 33,3 %, метастазы в лимфатические узлы — у 30 %, локорегионарные метастазы — у 50 % (табл. 1).

Медиана числа предшествующих линий химиотерапии по поводу распространенной стадии достигла 3; эрибулин назначался в качестве 3-й линии всего у 12,1 % больных, в качестве 4-й линии — у 39,4 %, в качестве 5-й и более поздних линий терапии — в 21,2 % случаев. Антрациклин-таксановая терапия проводилась у 75,8 % пациентов, препараты платины получали 35 %, лечение противоопухолевым препаратом группы антиметаболитов (капецитабином) — 48,5 %. Пациенты с положительными рецепторами эстрогена и/или прогестерона получали гормональную терапию, число линий составляло до 4. При HER2-положительном РМЖ лечение дополнялось таргетной терапией. При

метастатическом поражении костей пациенты получали терапию остеомодифицирующими агентами.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Количественные данные — абсолютное число нейтрофилов (АЧН), АЧЛ, СНЛ, возраст — были проверены на подчинение закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Распределение большинства переменных отличалось от нормального. Описательная статистика приведена в виде медианы (Me), 1-го (Q1) и 3-го квартилей (Q3), среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Для оценки наличия связи между признаками был выбран коэффициент корреляции Спирмена. Для коэффициентов корреляции рассчитаны 95 % двусторонние доверительные интервалы (ДИ). Анализ влияния количественных факторов на время до прогрессирования оценивали с помощью построения одно-

**Таблица 1.** Основные характеристики больных раком молочной железы  
Table 1. Key characteristics of patients with breast cancer

Показатель Parameter	n	%
Стадия: Stage:		
I	1	3,0
II	15	45,5
III	14	42,4
IV	3	9,1
Метастазы: Metastases:		
печень liver	2	6,0
легкие lungs	5	15,2
множественные multiple	16	48,5
другие other	3	9,1
отсутствуют висцеральные no visceral	7	21,2
кости bones	11	33,3
головной мозг brain	3	9,1
Число линий гормональной терапии, предшествующих эрибулину: Number of hormone therapy lines prior to eribulin:		
0	16	48,5
1	4	12,1
2	6	18,2
3–4	7	21,2
Число линий химиотерапии, предшеству- ющих эрибулину: Number of chemotherapy lines prior to eribulin:		
$< 3$	13	39,4
$\geq 3$	20	60,6

Таблица 2. Описательная статистика для количественных переменных  
Table 2. Descriptive statistics for the analyzed quantitative variables

Переменная Variable	Me	Q1	Q3	M	SD
АЧН ANC	3,83	2,92	5,16	4,41	2,03
СНЛ NLR	2,46	1,57	4,23	3,22	2,49
Возраст, лет Age, years	60	53	66	58,10	10,77
АЧЛ ALC	1,61	1,21	2,21	1,75	0,81

**Примечание.** АЧН — абсолютное число нейтрофилов; СНЛ — соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; АЧЛ — абсолютное число лимфоцитов.

**Note.** ANC — absolute neutrophils count; NLR — the neutrophil to lymphocyte ratio; ALC — absolute lymphocyte count.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа  
Table 3. Results of correlation analysis

Показатель Parameter	АЧН ANC	АЧЛ ALC	СНЛ NLR	Время наблюдения Follow-up time	Возраст Age
АЧН ANC	1,00	−0,19 (−0,5−0,16)	0,37 (0,03−0,63)	0,1 (−0,25−0,43)	0,18 (−0,17−0,49)
АЧЛ ALC	−0,19 (−0,5−0,16)	1,00	−0,48 (−0,16−(−0,71))	0,21 (−0,14−0,52)	−0,01 (−0,35−0,33)
СНЛ NLR	0,37 (0,03−0,63)	−0,48 (−0,16−(−0,71))	1,00	−0,47 (−0,15−(−0,7))	−0,1 (−0,43−0,25)
Время наблюдения Follow-up time	0,1 (−0,25−0,43)	0,21 (−0,14−0,52)	−0,47 (−0,15−(−0,7))	1,00	−0,02 (−0,36−0,33)
Возраст Age	0,18 (−0,17−0,49)	−0,01 (−0,35−0,33)	−0,1 (−0,43−0,25)	−0,02 (−0,36−0,33)	1,00

**Примечание.** АЧН — абсолютное число нейтрофилов; АЧЛ — абсолютное число лимфоцитов; СНЛ — соотношение нейтрофилов и лимфоцитов.

**Note.** ANC — absolute neutrophils count; ALC — absolute lymphocyte count; NLR — the neutrophil to lymphocyte ratio.

и многофакторных моделей пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Вероятность ошибки первого рода была установлена на уровне 0,05. Нулевые гипотезы отвергали при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Описательная статистика для проанализированных количественных переменных (возраст, АЧН, АЧЛ, СНЛ) представлена в табл. 2.

Результаты корреляционного анализа приведены в табл. 3 в виде коэффициента корреляции и 95 % ДИ —  $r$  ( $rL-rU$ ). Корреляционная связь СНЛ с АЧЛ и АЧН вытекает из самой переменной СНЛ, равной АЧН/АЧЛ. Между СНЛ и временем наблюдения имеется статистически значимая умеренная отрицательная связь.

Анализ времени до прогрессирования был проведен с помощью построения кривой Каплана—Мейера (рис. 1). Медиана времени наблюдения за пациентами составила 9 [6; 15] мес. У 26 (78,8 %) из 33 пациентов наступило прогрессирование. 7 (21,2 %) из 33 пациентов были цензурированы по причине отмены терапии, полная отмена препарата после 1 курса потребовалась 3 (9,1 %) пациентам и связана с развитием гематологической токсичности: 1 (3 %) случай сочетания лейко- и тромбоцитопении III степени, 2 (6 %) случая — нейтропении III степени. В 1 случае отмечался летальный исход на I цикле лечения у пациентки с метастатическим поражением органов грудной клетки и малого таза от прогрессирования заболевания.

Медиана времени до прогрессирования составила 12 мес.

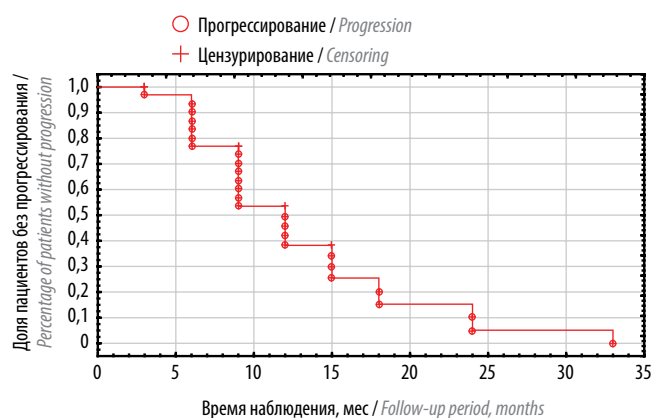


Рис. 1. Оценка времени до прогрессирования у пациентов на фоне терапии эрибулином с помощью кривой Каплана–Мейера

Fig. 1. Assessment of the time to progression in patients treated with eribulin using the Kaplan–Meier curve

Для анализа влияния показателей АЧН, АЧЛ и СНЛ на риск прогрессирования были построены 2 варианта моделей пропорциональных рисков (регрессионные модели Кокса): одно- и многофакторная. Для каждой из моделей рассчитаны отношение рисков (ОР) и 95 % ДИ. Результаты представлены в табл. 4.

По результатам проведенного анализа СНЛ являлось статистически значимым фактором риска прогрессирования у пациентов на фоне терапии эрибулином как без учета влияния других факторов (однофакторная модель), так и на фоне влияния АЧН и АЧЛ: ОР (95 % ДИ) было равно 1,21 [1,04; 1,41],  $p = 0,015$  и 1,30 [1,07; 1,57],  $p = 0,008$  соответственно. Статистически значимого влияния АЧН и АЧЛ не отмечено как в однофакторной, так и в многофакторной модели.

Для иллюстрации влияния СНЛ на наступление прогрессирования пациенты были разделены на 2 подгруппы по медианному значению СНЛ: СНЛ  $< 2,46$  и СНЛ  $\geq 2,46$ . Результаты сравнения выживаемости в подгруппах представлены на рис. 2. Медиана выжи-

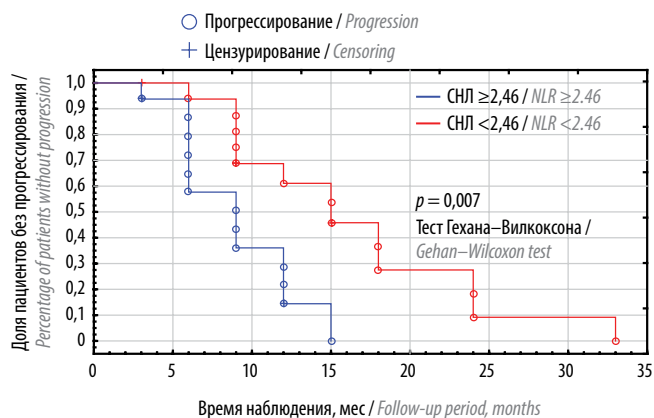


Рис. 2. Оценка времени до прогрессирования у пациентов с различным уровнем соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (СНЛ) на фоне терапии эрибулином с помощью кривых Каплана–Мейера

Fig. 2. Assessment of the time to progression in patients treated with eribulin by varying neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) using the Kaplan–Meier curve

ваемости у пациентов с СНЛ  $\geq 2,46$  составила 9 мес, а у пациентов с СНЛ  $< 2,46$  – 15 мес.

### Обсуждение

Данное исследование является пилотным и предназначено для получения предварительных данных, важных для планирования дальнейших этапов исследования (определение возможности проведения исследования у большего числа испытуемых, размера выборки в будущем исследовании, необходимой мощности исследования и т. д.).

Проведенный ретроспективный анализ выживаемости больных РМЖ, получавших терапию эрибулином, показывает, что у 25 % больных прогрессирование наступает в течение 9 мес, у 50 % – в течение 12 мес, у 75 % – в течение 15 мес. Медиана продолжительности лечения эрибулином составила 9 курсов. В исследовании EMBRACE эрибулин достоверно увеличивает общую выживаемость в 3-й и более поздних линиях

Таблица 4. Результаты однофакторного и многофакторного анализа с построением регрессионных моделей Кокса

Table 4. Results of univariate and multivariate analysis with plotting Cox regression models

Параметр Parameter	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	ОР HR	95 % ДИ для HR 95 % CI for HR	$p$	HR HR	95 % ДИ для HR 95 % CI for HR	$p$
АЧН ANC	1,06	0,89–1,27	0,506	1,03	0,85–1,25	0,793
АЧЛ ALC	1,03	0,57–1,86	0,912	1,57	0,83–2,94	0,163
СНЛ NLR	1,21	1,04–1,41	0,015	1,30	1,07–1,57	0,008

**Примечание.** АЧН – абсолютное число нейтрофилов; СНЛ – соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; АЧЛ – абсолютное число лимфоцитов; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

**Note.** ANC – absolute neutrophils count; NLR – the neutrophil to lymphocyte ratio; ALC – absolute lymphocyte count; HR – hazard ratio; CI – confidence interval.

терапии (медиана общей выживаемости 13,1 мес против 10,6 мес; ОР 0,81; 95 % ДИ 0,66–0,99;  $p = 0,041$ ) [12].

Эрибулин имеет двойной механизм действия: митотический, который препятствует эпителиально-мезенхимальному переходу, и антимиотический, способствующий сосудистому ремоделированию [7, 13]. Терапевтическая активность эрибулина может быть связана с наличием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в микроокружении опухоли [14]. Данные литературы свидетельствуют, что СНЛ достоверно влияет на внутрибольничную пневмонию при терапии эрибулином (медиана выживаемости без прогрессирования при СНЛ <3 достоверно больше, чем при СНЛ ≥3; ОР 0,37; 95 % ДИ 0,18–0,71) [15]. СНЛ отражает баланс системного иммунитета и при этом ассоциируется с выживаемостью у пациентов с солидными опухолями [9]. Использование его в клинической практике позволит прогнозировать эффективность проводимой терапии.

В нашем исследовании СНЛ также демонстрирует прогностическую значимость: ОР (95 % ДИ) составило 1,30 [1,07; 1,57]. Медиана выживаемости при показателе СНЛ <2,46 составила 9 мес, а при СНЛ ≥2,46 – 15 мес.

Результаты исследования Y. Miyoshi и соавт. показали, что эрибулин пролонгировал общую выживаемость по сравнению с терапией по выбору врача у пациентов с исходным АЧЛ ≥1500/мкл, а данный порог показателя является потенциальным предиктором общей выживаемости у пациентов, получавших эрибулин [15]. Проведенное исследование не выявило статистически значимых различий по критерию показателя АЧЛ. Следует учитывать, что исследование выполнено на небольшой выборке, поэтому необходимо его продолжить.

### Выводы

Учитывая, что эрибулин применяется у пациентов, получавших предшествующую интенсивную терапию по поводу метастатического РМЖ, появляется необходимость определения дополнительных предикторов эффективности планируемой противоопухолевой терапии. Полученные данные говорят о потенциальной прогностической значимости СНЛ как предиктора продолжительного лечения эрибулином у пациентов с метастатическим РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cardoso F, Kataja V, Tjan-Heijnen V. Breast cancer. Essentials for Clinicians. ESMO Press, 2019.
- Pagani O., Senkus E., Wood W. et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? J Natl Cancer Inst 2010;102(7):456–63. DOI: 10.1093/jnci/djq029
- Yardley D.A. Visceral disease in patients with metastatic breast cancer: efficacy and safety of treatment with ixabepilone and other chemotherapeutic agents. Clin Breast Cancer 2010;10(1):64–73. DOI: 10.3816/CBC.2010.n.009
- Andreopoulou E., Sparano J.A. Chemotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: an overview. Curr Breast Cancer Rep 2013;5(1):42–50. DOI: 10.1007/s12609-012-0097-1
- Cortes J., Vahdat L., Blum J.L. et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol 2010;28(2):3922–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8467
- Funahashi Y., Okamoto K., Adachi Y. et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in pre-clinical human breast cancer models. Cancer Sci 2014;105(10):1334–42. DOI: 10.1111/cas.12488
- Yoshida T., Ozawa Y., Kimura T. et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. Br J Cancer 2014;110(6):1497–505. DOI: 10.1038/bjc.2014.80
- Azab B., Bhatt V.R., Phookan J. et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2012;19(1):217–24. DOI: 10.1245/s10434-011-1814-0
- Templeton A.J., McNamara M.G., Seruga B. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and metaanalysis. J Natl Cancer Inst 2014;106(6). DOI: 10.1093/jnci/dju124
- Koh C.H., Bhoo-Pathy N., Ng K.L. et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. Br J Cancer 2015;113(1):150–8. DOI: 10.1038/bjc.2015.183
- Watanabe J., Saito M., Horimoto Y. et al. A maintained absolute lymphocyte count predicts the overall survival benefit from eribulin therapy, including eribulin re-administration, in HER2-negative advanced breast cancer patients: a single-institutional experience. Breast Cancer Res Treat 2020;181(1):211–20. DOI: 10.1007/s10549-020-05626-1
- Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011;377(9769):914–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6
- Twelves C., Anthoney A., Savulsky C.I. et al. A phase 1b/2, open-label, dose-escalation, and dose-confirmation study of eribulin mesilate in combination with capecitabine. Br J Cancer 2019;120(6):579–86. DOI: 10.1038/s41416-018-0366-5
- Kashiwagi S., Asano Y., Goto W. et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) to predict the treatment response to eribulin chemotherapy in breast cancer. PLoS One 2017;12(2):e0170634. DOI: 10.1371/journal.pone.0170634
- Miyoshi Y., Yoshimura Y., Saito K. et al. High absolute lymphocyte counts are associated with longer overall survival in patients with metastatic breast cancer treated with eribulin-but not with treatment of physician's choice-in the EMBRACE study. Breast Cancer 2020;27(4):706–15. DOI: 10.1007/s12282-020-01067-2

**Вклад авторов**

А.В. Зюзюкина: набор материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

В.А. Комиссарова: статистический анализ полученных данных;

Н.О. Попова, В.Е. Гольдберг: набор материала;

Р.А. Зуков: разработка дизайна исследования, коррекция/написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

A.V. Zyuzukina: collection of materials, analysis of the obtained data, writing the article;

V.A. Komissarova: statistical analysis of the obtained data;

N.O. Popova, V.E. Goldberg: collection of materials;

R.A. Zukov: development of the study design, editing/writing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.В. Зюзюкина / A.V. Zyuzukina: <https://orcid.org/0000-0002-6758-4800>

В.А. Комиссарова / V.A. Komissarova: <https://orcid.org/0000-0002-5862-1761>

Н.О. Попова / N.O. Popova: <https://orcid.org/0000-0001-5294-778X>

В.Е. Гольдберг / V.E. Goldberg: <https://orcid.org/0000-0003-4753-5283>

Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность Глазкову Алексею Андреевичу, к.м.н., старшему научному сотруднику лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» за консультацию и исправления в процессе написания рукописи.

**Acknowledgment.** The authors express their gratitude to Alexey Andreevich Glazkov, Ph.D., Senior Researcher at the Laboratory of Medical and Physical Research of Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky for advice and corrections in the process of writing the manuscript.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

**Financing.** This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasensky, Ministry of Health of Russia.