


## Meme Kanseri Aksiller Lenf Nodu Metastazını Öngörmeye CALLY İndeksinin Sınırlı Tanısal Değeri: Retrospektif Tanısal Doğruluk Analizi

Limited Diagnostic Value of the CALLY Index for Predicting Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer: A Retrospective Diagnostic-Accuracy Study

Osman Bardakçı 

Isparta Şehir Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Isparta, TÜRKİYE

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, preoperatif dönemde C-Reaktif Protein-Albümin-Lenfosit (CALLY) indeksinin meme kanserinde aksiller lenf nodu (ALN) metastazını ayırt etmedeki tanısal performansını değerlendirmektir.

**Materyal ve metod:** Haziran 2023-Ocak 2025 arasında meme kanseri nedeniyle cerrahi uygulanan 59 ardışık kadın hasta retrospektif olarak incelendi. CALLY şu şekilde hesaplandı:  $(\text{Albümin [g/dL]} \times \text{Lenfosit [10}^9/\text{L]}) / (\text{CRP [mg/dL]} \times 10^4)$ . ROC analizi ile kesme değeri ( $\leq 1,9$ ) belirlendi; hastalar düşük CALLY (Grup 1) ve yüksek CALLY (Grup 2) olarak sınıflandırıldı. CALLY'nin ALN pozitifliğini öngörmeye duyarlılık/özgüllüğü hesaplandı ve klinikopatolojik değişkenler gruplar arasında karşılaştırıldı. Haziran 2023-Ocak 2025 arasında meme kanseri nedeniyle cerrahi uygulanan 59 ardışık kadın hasta retrospektif olarak incelendi. CALLY şu şekilde hesaplandı:  $(\text{Albümin [g/dL]} \times \text{Lenfosit [10}^9/\text{L]}) / (\text{CRP [mg/dL]} \times 10^4)$ . ROC analizi ile kesme değeri ( $\leq 1,9$ ) belirlendi; hastalar düşük CALLY (Grup 1) ve yüksek CALLY (Grup 2) olarak sınıflandırıldı. CALLY'nin ALN pozitifliğini öngörmeye duyarlılık/özgüllüğü hesaplandı ve klinikopatolojik değişkenler gruplar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Grup 1'de 28, Grup 2'de 31 hasta vardı. ROC analizi  $\text{AUC}=0,503$ ;  $p=0,968$  gösterdi. Kesme  $\leq 1,9$  için duyarlılık %43, özgüllük %53 olup klinik olarak anlamlı ayırt edicilik sağlamadı. Düşük CALLY grubunda albümin daha düşük, CRP daha yüksek ve lenfosit sayısı daha düşük saptandı (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,002$ ). Sentinel lenf nodu biyopsisi oranları gruplar arasında benzerdi. CALLY ile metastatik ve toplam lenf nodu sayıları arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

**Sonuç:** Bileşenleri tek tek istatistiksel farklılık gösterse de CALLY indeksi, bu kohortta ALN metastazını öngörmeye için klinik olarak kullanışlı bir skorlama sistemi değildir. Bulgular, aksiller evrelemede tek başına inflamasyon temelli indekslere güvenilmemesi gerektiğine işaret eden negatif tanısal kanıt sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, CALLY indeksi, Aksiller lenf nodu metastazi

### Abstract

**Background:** To evaluate the diagnostic performance of the C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index in discriminating axillary lymph node (ALN) metastasis in breast cancer during the preoperative period.

**Materials and Methods:** We retrospectively analyzed 59 consecutive female patients who underwent surgery for breast cancer between June 2023 and January 2025. The CALLY index was calculated as  $(\text{Albumin [g/dL]} \times \text{Lymphocyte count [10}^9/\text{L]}) / (\text{CRP [mg/dL]} \times 10^4)$ . A receiver operating characteristic (ROC) analysis determined the cut-off ( $\leq 1,9$ ); patients were stratified into low CALLY (Group 1) and high CALLY (Group 2). Sensitivity/specificity for ALN positivity were computed, and clinicopathological variables were compared between groups.

**Results:** Twenty-eight patients were allocated to Group 1 and thirty-one to Group 2. ROC analysis yielded  $\text{AUC}=0,503$ ;  $p=0,968$ . At the  $\leq 1,9$  cut-off, sensitivity was 43% and specificity 53%, indicating no clinically meaningful discrimination. Compared with the high-CALLY group, the low-CALLY group showed lower albumin, higher CRP, and lower lymphocyte counts (respectively  $p<0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,002$ ). Sentinel lymph node biopsy rates were similar between groups. There was no significant correlation between the CALLY index and either the number of metastatic or total excised lymph nodes.

**Conclusions:** Although its individual components differ statistically, the CALLY index alone is not a clinically useful scoring system for predicting ALN metastasis in this cohort. These negative diagnostic findings caution against relying solely on inflammation-based composite indices for axillary staging.

**Keywords:** Breast cancer, CALLY index, Axillary lymph node

**Sorumlu Yazar:** Osman Bardakçı, Isparta Şehir Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Isparta, TÜRKİYE

**E-posta:** drosmanbardakci@gmail.com / **ORCID ID:** 0000-0003-0067-3451

**Geliş Tarihi:** 09.05.2025 / **Kabul Tarihi:** 19.02.2026

**Nasıl Atıf Yapılır?:** Bardakçı O. Meme Kanseri Aksiller Lenf Nodu Metastazını Öngörmeye CALLY İndeksinin Sınırlı Tanısal Değeri: Retrospektif Tanısal Doğruluk Analizi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2026;23(1):91-98. DOI: 10.35440/hutfd.1696038.



## Giriş

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignite olmaya devam etmekte; aksiller lenf nodu (ALN) durumunun doğru saptanması prognozun öngörülmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi planlaması için kritik önem taşımaktadır (1-3). Cerrahi, endokrin tedavi, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapinin rasyonel kombinasyonları sağkalımı iyileştirse de, morbidite, metastaz ve nüks riski klinik yönetimin odağını oluşturmaktadır (2,3). Klinik olarak nod-negatif olgularda sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), aksiller evrelemenin güncel standardıdır ve çoğu durumda ALN diseksiyonu (ALND) kararını belirler (4,5). Bununla birlikte SLNB, her ne kadar düşük olsa da seroma, enfeksiyon, nöropatik ağrı ve lenfödem gibi klinik açıdan anlamlı riskler içeren invaziv bir girişimdir (5).

Preoperatif değerlendirmede kullanılan noninvaziv görüntüleme yaklaşımları-ultrasonografi, mamografi, manyetik rezonans görüntüleme ve 18F-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (18F-FDG PET/BT)-aksiller değerlendirmeye katkı sunar; ancak mikrometastazı saptamadaki duyarlılığın sınırlı oluşu, operatör/merkez bağımlılığı, gözlemciler arası değişkenlik, kontrast/radyasyon gereksinimi ve maliyet/erişilebilirlik kısıtları nedeniyle tek başlarına karar verici olmaya yetmemektedir (5-9). Şüpheli nodlarda ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu (US-FNA) tanısal özgüllüğü artırabilir; ne var ki negatif FNA sonucunun tutulumu tamamen dışlamadığı ve çoğu vakada kılavuz uyumlu yönetimin yine SLNB gerektirdiği bilinmektedir (5). Bu çerçeve, preoperatif aksiller evrelemeyi düşük maliyetli, tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilir kan temelli belirteçlerle destekleme arayışını rasyonel kılmaktadır.

Tümör progresyonu ve metastaz açısından sistemik inflamasyon, beslenme durumu ve konağın immün yanıtı belirleyici biyolojik eksenlerdir (10-15). Bu eksenleri yansıtan C-reaktif protein (CRP), albümin ve lenfosit sayısı gibi parametrelerden türetilen CRP-Albümin-Lenfosit (CALLY) indeksi, ilk olarak hepatosellüler karsinomda prognostik bir gösterge olarak tanımlanmış; akabinde kolanjiyokarsinom, akciğer, over, mide ve kolorektal kanserler ile meme kanserinde sağkalım/nüks ile ilişkili bildirilmiştir (16-24). Benzer biçimde HALP (hemogloblin-albümin-lenfosit-trombosit) gibi immünonütritif skorlar da özellikle prognostik bağlamda incelenmiş; ancak aksiller nodal yükün tanısal öngörüsü söz konusu olduğunda bulgular tartışmalı kalmıştır (8,25,26). Literatürdeki bu heterojenlik, inflamasyon temelli bileşik indekslerin preoperatif tanısal kullanımına temkinli yaklaşılması gerektiğini düşündürmektedir. Bu çalışma, söz konusu boşluğu hedefleyerek CALLY indeksinin meme kanserinde ALN metastazını ayırt etmedeki tanısal

değerini sistematik biçimde değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışma tasarımı ve raporlaması, negatif tanısal doğruluk olasılığını dabilimsel katkı olarak gören bir çerçevede planlanmış; elde edilen bulgular, güncel görüntüleme ve invaziv doğrulama stratejilerinin pratik sınırlılıkları ışığında konumlandırılmıştır (5,6,8). Bu yaklaşım, aksiller evreleme algoritmalarına basit inflamasyon temelli kompozit göstergelerin hangi koşullarda ek klinik değer sağlamayabileceğini açıklığa kavuşturmayı hedeflemektedir.

## Materyal ve Metod

Haziran 2023-Ocak 2025 arasında Isparta Şehir Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği'nde cerrahi uygulanan ardışık meme kanseri olguları tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir çalışma kapsamında değerlendirildi. Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 92/4, tarih: 20.02.2025). Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun yürütüldü; retrospektif tasarım nedeniyle bilgilendirilmiş onam gerekliliği kurum politikalarına göre muaf tutuldu ve veriler kimlik bilgileri kaldırılarak analiz edildi. Dahil edilme ölçütleri histopatolojik olarak doğrulanmış invaziv meme kanseri, primer tümöre yönelik cerrahi tedavinin uygulanmış olması ve preoperatif döneme ait temel laboratuvar verilerinin bulunmasıydı. Erkek hastalar ve temel/izlem verilerinde eksiklik bulunan olgular dışlandı (Şekil 1).

Tümör tipleri Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre raporlandı; evreleme klinik uygulama döneminde yürürlükte olan Amerikan Kanser Ortak Komitesi kılavuzuna göre yapıldı. Tedavi kararları cerrahi, tıbbi ve radyasyon onkolojisi uzmanlarından oluşan multidisipliner kurulda verildi; lokal ileri olgularda neoadjuvan tedavi uygulandı. Cerrahi yaklaşım (meme koruyucu cerrahi veya total mastektomi) tümör boyutu, multifokalite/multisentrisite ve hasta tercihi dikkate alınarak belirlendi. İmmünohistokimyasal incelemelerde östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve Ki-67 raporlandı; insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 pozitifliği gerekli olgularda floresan in situ hibridizasyon ile doğrulandı.

Laboratuvar verileri, hasta kabulünde ve planlanan cerrahiden yaklaşık 14 gün önce alınan rutin preoperatif kan örneklerinden elde edildi. Kaydedilen parametreler serum albümin (g/dL), C-reaktif protein (mg/dL), tam kan sayımından lenfosit sayısı ( $10^9/L$ ) ve CA15-3 (U/mL) idi. C-reaktif protein-albümin-lenfosit (CALLY) indeksi şu formülle hesaplandı:  $(\text{albümin [g/dL]} \times \text{lenfosit [}10^9/L]) / (\text{CRP [mg/dL]} \times 10^4)$ . Birincil sonlanım, CALLY indeksinin ALN ayırt etmedeki tanısal performansıydı. İkincil sonlanımlar belirlenen kesme noktasında duyarlılık ve özgüllük değerleri ile CALLY ile çıkarılan toplam ve metastatik lenf nodu sayıları arasındaki ilişkinin incelenmesini kapsadı.

Alıcı işletim karakteristiği analizi ile elde edilen kesme değeri ( $\leq 1,9$ ) esas alınarak hastalar düşük CALLY (Grup 1) ve yüksek CALLY (Grup 2) olarak sınıflandırıldı. Gruplar demografik özellikler; albümin, CRP, lenfosit ve CA15-3 düzeyleri; menopoz durumu; patolojik tanı; neoadjuvan tedavi; SLNB uygulanma oranı; T evresi; metastatik ve çıkarılan toplam lenf nodu sayıları; hormon reseptörleri, HER2 durumu ve Ki-67 açısından karşılaştırıldı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics v20.0 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler dağılıma bağlı olarak ortalama±standart sapma veya medyan (minimum–maksimum) olarak özetlendi. Sürekli değişkenlerin normalliği Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare veya uygun olduğunda Fisher’in kesin testi; normal dağılan sürekli değişkenlerde bağımsız örneklem t-testi; normal dağılmayanlarda Mann–Whitney U testi kullanıldı. Tanısal performans receiver operating characteristic eğrisi ve eğri altındaki alan ile raporlandı; seçilen kesme için duyarlılık ve özgüllük hesaplandı. CALLY ile lenf nodu değişkenleri arasındaki ilişki Spearman korelasyonu ile incelendi. Tüm testler iki yönlü olup istatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

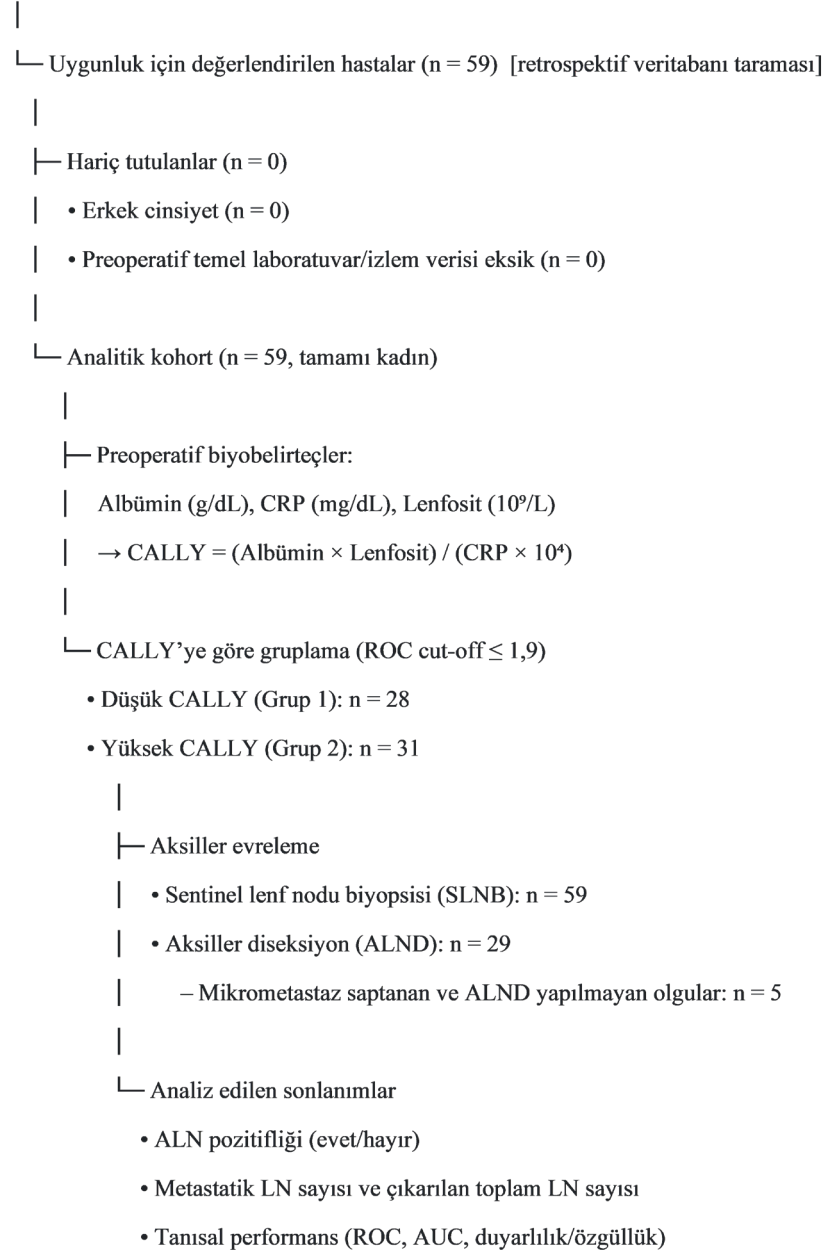
Çalışmaya meme kanseri nedeniyle cerrahi uygulanan 59 kadın hasta dahil edildi. Ortalama yaş  $62,53 \pm 11,96$  yıl (40–93) idi. Hastanede kalış süresi 1–17 gün aralığında olup ortalama 6,17 gündü. Tüm olgularda slnb yapıldı ve frozen inceleme gerçekleştirildi. Beş hastada mikrometastaz saptandı; cerrahın kararıyla bu olgularda aksiller diseksiyon uygulanmadı. Lenf nodu metastazı saptanan diğer olguların tamamına ALN diseksiyonu yapıldı. Uygulanan cerrahilerin dağılımı sırasıyla simple mastektomi+SLNB (n=5), simple mastektomi+ALND (n=7), onkoplastik cerrahi+SLNB (n=25) ve onkoplastik cerrahi+ALND (n=22) şeklindeydi (toplam n=59). Onkoplastik teknik seçimi tümörün yerleşimi ve Nipple–Areola kompleksi ile ilişkisine göre belirlendi. Pozitif cerrahi sınır nedeniyle bir hastaya yeniden eksizyon yapıldı. Erken dönemde üç hastada yara ayrışması/hematoma, altı hastada seroma ve bir hastada lenfödem izlendi. Uzun dönem izlemde iki hasta eksitus oldu. Ayrıntılı demografik ve klinik veriler Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışma kohortunun başlangıç demografik, klinikopatolojik ve laboratuvar özellikleri	
Değişken	Değer
Yaş, yıl	62,53±11,96 (40-93)
Cinsiyet	Kadın 59 (100)
Yatış süresi, gün	6,17±3,13 (1-17)
Ameliyat süresi, dk	114,88±37,42
Menopoz durumu	Premenopozal 10 (16,9); Postmenopozal 49 (83,1)
Tümör boyutu, mm	24,58±12,14 (5-75)
Çıkarılan lenf nodu sayısı, n	8,76±8,30 (1-28)
Pozitif lenf nodu sayısı, n	1,41±2,39 (0-10)
Lateralizasyon	Sağ 34 (57,6); Sol 25 (42,4)
DCIS	Var 38 (64,4); Yok 21 (35,6)
Neoadjuvan kemoterapi	Var 48 (82,4); Yok 11 (17,6)
Ameliyat türü	Mastektomi + SLNB 5 (8,5); Modifiye radikal mastektomi 7 (11,9); OPC + SLNB 25 (42,4); OPC + ALND 22 (37,3)
Albümin, g/dL	41,08±3,54 (31-47,7)
CRP, mg/dL	5,81±4,40 (2-27,6)
Lenfosit, $\times 10^9/L$	1,97±0,68 (0,63-3,52)
CA 15-3, U/mL	14,88±6,67 (4,8-36,1)
ER ekspresyonu, %	85,25±27,23 (0-100)
PR ekspresyonu, %	64,00±36,18 (0-100)
HER2 skoru (0–3)	0,68±0,82 (0-3)

Tablo 1. Devamı	
Ki-67, %	20,27±13,85 (2-60)
Biyopsi yöntemi, n (%)	Tru-cut 58 (98,3) • Eksizyonel 1 (1,7)
Sürekli değişkenler ortalama ± SS ve (min–maks), kategorik değişkenler n (%) olarak sunulmuştur. ALND: Aksiller lenf nodu diseksiyonu, CA 15-3: Karbonhidrat antijeni 15-3, CRP: C-reaktif protein, DCIS: Duktal karsinoma in situ, ER/PR: Östrojen/progesteron reseptörü, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2, MRM: Modifiye radikal mastektomi, OPC: Onkoplastik cerrahi, SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi	

Kayıt dönemi (Haziran 2023 – Ocak 2025)

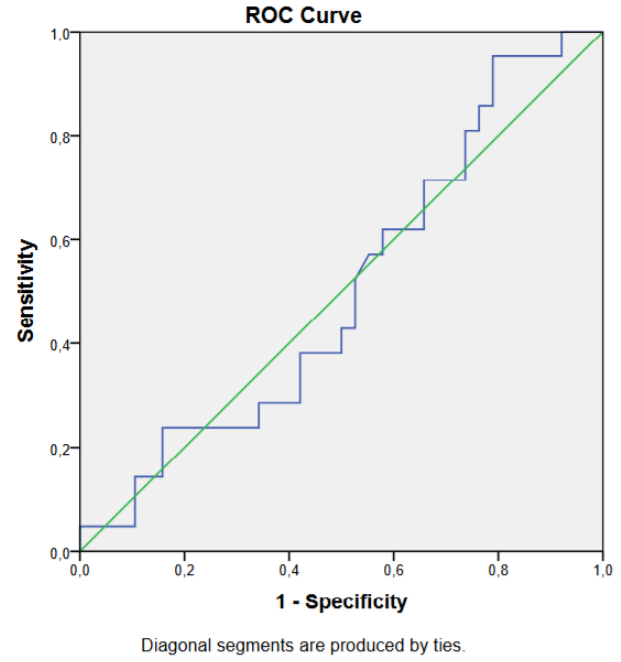
Isparta Şehir Hastanesi'nde primer tümöre yönelik cerrahi uygulanan ardışık olgular



Şekil 1. Retrospektif kohortun CONSORT-vari hasta akış şeması

Birincil sonlanım doğrultusunda CALLY indeksinin tanısallık performansı ROC analizi ile değerlendirildi. Eğri altındaki alan 0,503 bulundu ( $p=0,968$ ) ve bu değer rastlantısal sınıflamadan üstünlük göstermedi. ROC'tan türetilen kesme noktası  $\leq 1,9$  alındığında duyarlılık %43, özgüllük %53 olarak hesaplandı; bu performans ALN pozitifliğini klinik olarak anlamlı düzeyde ayırt etmeye yeterli olmadı (Şekil 2).

ROC temelli kesmeye göre hastalar düşük CALLY (Grup 1,  $n=28$ ; %47,5) ve yüksek CALLY (Grup 2,  $n=31$ ; %52,5) olarak sınıflandırıldı. Düşük CALLY grubunda serum albümin düzeyleri daha düşük, CRP düzeyleri daha yüksek ve lenfosit sayıları daha düşüktü (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,002$ ). Buna karşılık tümör boyutu ve lateralizasyonu, immünohistokimyasal reseptör durumu (ER/PR/HER2) ve Ki-67, aksiller metastaz varlığı ve sayısı, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, menopoiz durumu, operasyon süresi, eşlik eden DCIS varlığı ve neoadjuvan kemoterapi uygulanması açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (tüm karşılaştırmalarda  $p>0,05$ ). Gruplara göre klinik ve patolojik değişkenlerin dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.



Şekil 2. CALLY indeksinin aksiller lenf nodu (ALN) pozitifliğini ayırt etmedeki tanısallık performansı: ROC eğrisi

Tablo 2. CALLY düzeyine göre demografik, klinikopatolojik ve laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması			
Değişken	Düşük CALLY ( $\leq 1,9$ ) $n=28$ (%47,5)	Yüksek CALLY ( $>1,9$ ) $n=31$ (%52,5)	p değeri
Yaş, yıl	59,07±12,84	65,65±10,34	0,34 <sup>u</sup>
Yatış süresi, gün	5,14±2,24	7,10±3,54	0,43 <sup>u</sup>
Menopoiz durumu, n (%)	Premenopoizal 8 (13,6) Postmenopoizal 20 (33,9)	Premenopoizal 2 (3,4) Postmenopoizal 29 (49,2)	0,24 <sup>u</sup>
Tümör boyutu, mm	23,46±13,50	25,58±10,87	0,29 <sup>u</sup>
Ameliyat süresi, dk	117,14±43,87	111,61±30,99	0,79 <sup>u</sup>
Çıkarılan lenf nodu sayısı, n	8,61±8,30	8,90±8,40	0,80 <sup>u</sup>
Pozitif lenf nodu sayısı, n	1,11±1,89	1,68±2,77	0,53 <sup>u</sup>
CRP, mg/dL	3,47±0,99	7,92±5,17	<0,001 <sup>u</sup>
Albümin, g/dL	42,63±2,72 (35–47)	39,67±3,54 (31–47)	0,001 <sup>u</sup>
Lenfosit, $\times 10^9/L$	2,24±0,58 (1,28–3,52)	1,72±0,67 (0,63–3,30)	0,002 <sup>u</sup>
ER, %	86,43±25,52 (0–100)	84,19±29,07 (0–100)	0,93 <sup>u</sup>
PR, %	72,43±31,56 (0–100)	56,39±38,84 (0–100)	0,14 <sup>u</sup>
HER2 skoru (0–3)	0,57±0,69 (0–3)	0,77±0,92 (0–3)	0,50 <sup>u</sup>
Ki-67, %	18,50±13,45 (2–50)	21,87±14,24 (5–60)	0,23 <sup>u</sup>
CA 15-3, U/mL	14,65±6,64 (4,8–36,1)	15,09±6,70 (5–34)	0,73 <sup>u</sup>
Ameliyat türü, n (%)	Mast.+SLNB 2 (3,4) MRM 3 (5,1) OPC+SLNB 11 (18,6) OPC+ALND 12 (20,3)	Mast.+SLNB 3 (5,1) MRM 4 (6,8) OPC+SLNB 14 (23,7) OPC+ALND 10 (16,9)	0,865 $\chi^2$
Neoadjuvan kemoterapi, n (%)	Yok 24 (40,7) • Var 4 (6,8)	Yok 24 (40,7) • Var 7 (11,9)	0,41 $\chi^2$

Tablo 2. Devamı			
Lateralizasyon, n (%)	Sağ 17 (28,8) • Sol 11 (18,6)	Sağ 17 (28,8) • Sol 14 (23,7)	0,65 $\chi^2$
DCIS, n (%)	Yok 9 (15,3) • Var 19 (32,2)	Yok 12 (20,3) • Var 19 (32,2)	0,60 $\chi^2$
Aksiller lenf nodu metastazı, n (%)	Yok 19 (32,2) • Var 9 (15,3)	Yok 19 (32,2) • Var 12 (20,3)	0,60 $\chi^2$

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (gerektiğinde aralık) olarak, kategorik değişkenler n (%) biçiminde sunulmuştur. <sup>U</sup>: Mann-Whitney U,  $\chi^2$ : Ki-kare, <sup>T</sup>: Bağımsız örneklem t-testi. Kalın p değerleri istatistiksel anlamlılığı gösterir (p<0,05). ALND: Aksiller lenf nodu diseksiyonu; CA 15-3: Karbonhidrat antijeni 15-3, CRP: C-reaktif protein, DCIS: Duktal karsinoma in situ, ER/PR: Östrojen/progesteron reseptörü, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2, MRM: Modifiye radikal mastektomi, OPC: Onkoplastik cerrahi, SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi

İkincil sonlanımlar kapsamında yapılan korelasyon analizinde CALLY indeksi ile metastatik lenf nodu sayısı arasında, ayrıca CALLY indeksi ile çıkarılan toplam lenf nodu sayısı arasında anlamlı ilişki izlenmedi (Spearman, p>0,05). Bu sonuçlar, yöntem bölümünde tanımlanan analizlerle uyumlu olarak, CALLY bileşenlerinin tek tek istatistiksel farklılık gösterebilmesine rağmen bileşik endeksin preoperatif dönemde ALN metastazını ayırt etmede klinik olarak kullanılabilir bir doğruluk sağlamadığını göstermektedir.

## Tartışma

Bu çalışmada, preoperatif dönemde hesaplanan C-reaktif protein–albümin–lenfosit (CALLY) indeksinin meme kanserinde ALN metastazını ayırt etmedeki tanısal performansı değerlendirildi ve endeksin klinik açıdan anlamlı bir ayırıcılık sunmadığını gösterdi: ROC eğrisi altında alan 0,503 (p=0,968) olup,  $\leq 1,9$  kesme noktasında duyarlılık %43 ve özgüllük %53 olarak saptandı (Şekil 1). Düşük CALLY grubunda beklenen biyolojik yönde farklılıklar (daha düşük albümin, daha yüksek CRP ve daha düşük lenfosit) gözlenirse de (Tablo 2), bileşik endeks ALN pozitifliğini klinik olarak anlamlı düzeyde ayırt edememiştir. Bulgularımız, tümör ilerlemesi ve metastazda sistemik inflamasyon, konak immün yanıtı ve beslenme durumunun belirleyici rolünü vurgulayan biyolojik çerçeveye tutarlıdır (10-15). CRP akut faz yanıtını, albümin inflamatuvar/nutrisyonel yükü, periferik lenfosit sayısı ise immün yeterliliği yansıtır. Bu üç parametreyi birleştiren CALLY, hepatosellüler karsinom başta olmak üzere çeşitli malignitelerde öncelikle prognostik değerle ilişkilendirilmiştir; yakın dönemde meme kanserinde sağkalım/nüksle ilişkili veriler de bildirilmiştir (18-22,27). Bununla birlikte, bir göstergenin prognozla ilişkili olması, aynı göstergenin tanısal ayırıcılığının yüksek olacağı anlamına gelmez; çalışmamızda AUC'nin rastlantısal sınıflamaya yakın olması bu ayrımı somutlaştırmaktadır. Benzer biçimde, immünonütritif bir diğer bileşik olan HALP skorunun da ALN durumunu öngörmede

sınırlı tanısal katkı sunduğu rapor edilmiştir (25). Bu nedenle, CALLY'nin olası yararı prognostik katmanlama da daha belirgin görünmekte; preoperatif tanısal amaçla tek başına kullanımını destekleyecek kanıt bulunmamaktadır.

CALLY'nin düşük tanısal performansı birkaç etkenle açıklanabilir. İlk olarak, çalışmanın retrospektif ve tek merkezli tasarımı ile örneklem büyüklüğünün sınırlı oluşu (n=59) ROC kestirimlerinin belirsizliğini artırmış ve alt grup/etkileşim analizlerinin gücünü azaltmış olabilir. İkinci olarak, kan örneklerinin cerrahiden yaklaşık 14 gün önce, klinik rutinin akışı içinde alınması; eşlik eden enfeksiyonlar veya subklinik inflamasyon gibi tümöre özgü olmayan süreçlerin CRP ve lenfosit düzeylerinde dalgalanma yaratmasına yol açmış olabilir (13). Üçüncüsü, ALN metastazının biyolojik spektrumu heterojendir; mikrometastaz/izole tümör hücresi varlığında sistemik belirteç sinyali zayıflayabilir ve kompozit endeksin sinyal-gürültü oranını düşürebilir. Son olarak, neoadjuvan tedavi, komorbiditeler ve beden kitle indeksi gibi potansiyel karıştırıcıların tümüyle kontrol edilememesi, CALLY dışındaki pek çok klinikopatolojik değişkende gruplar arasında anlamlı fark saptanmamasında (Tablo 2) kısmen açıklamaktadır. Klinik bağlamda, preoperatif aksiller evreleme halen ultrasonografi, MRG ve 18F-FDG PET/BT gibi yöntemlere dayanmaktadır; bu yaklaşımlar mikrometastazı saptamada sınırlılıklarına karşın tanısal doğruluğa kayda değer katkı sağlamaktadır (5,7,8). Bulgularımız, CALLY'nin tek başına bu yöntemlerin yerini alamayacağını ve varsa potansiyel katkısının, görüntüleme bulguları ve tümör biyolojisi belirteçleri ile birlikte multimodal, çok değişkenli modeller içinde “yardımcı özellik” olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (5,6,8,9). Böyle bir değerlendirmede performans yalnız AUC ile değil, kalibrasyon, yeniden sınıflama metrikleri (NRI/IDI) ve karar eğrisi analizi gibi klinik faydayı yansıtan ölçütlerle raporlanmalıdır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın güçlü yönleri; iyi tanımlanmış cerrahi bir kohortta negatif tanısal bulguların yöntemle uyumlu ve şeffaf biçimde

raporlanması, ROC tabanlı önceden belirlenmiş kesme noktasının kullanılması ve klinikopatolojik değişkenlerle tutarlı karşılaştırmaların sunulmasıdır. Başlıca sınırlılıklar; retrospektif tasarım, tek merkez, küçük örneklem, biyobelirteç ölçüm zamanlamasının standardizasyonundaki kısıtlar ve dış doğrulamanın bulunmamasıdır. Bu nedenle genellenebilirlik sınırlıdır ve bulgular hipotez üreticidir.

## Sonuç

Sonuç olarak, CALLY bileşenleri tek tek istatistiksel farklılık gösterse bile, CALLY indeksi bu kohortta ALN metastazını preoperatif dönemde ayırt etmek için klinik olarak yeterli doğruluğa ulaşmamıştır. Preoperatif aksiller evrelemede inflamasyon temelli kompozit indekslere tek başına güvenilmemeli; bu göstergeler görüntüleme (radyomik yaklaşımlar dâhil) ve moleküler belirteçlerle entegre multimodal karar süreçlerine ikincil katkı sağlayacak şekilde konumlandırılmalıdır. Gelecek çalışmaların, prospektif-çok merkezli ve daha büyük örneklemlemlerle; CRP/lenfosit ölçümlerinin zamanlaması standardize edilerek, akut inflamatuvar durumlar dışlanarak ve karar etkisi analizleriyle desteklenen entegre tanısal nomogramların geliştirilmesi ve dış doğrulaması üzerine odaklanması uygun olacaktır.

*\*Bu araştırmaya katılan tüm hastalara ve klinik bakım sürecine katkı sunan cerrahi, tıbbi ve radyasyon onkolojisi ekiplerine teşekkür ederiz. Ayrıca veri temini ve arşiv desteği için Isparta Şehir Hastanesi kayıt birimine minnettarız.*

**Etik Onam:** Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 92/4, tarih: 20.02.2025).

**Finansal Destek:** Bu çalışma için herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2021;71(3):209-49.
- Waks AG, Winer EPJ. Breast cancer treatment: a review. 2019;321(3):288-300.
- Pondé NF, Zardavas D, Piccart MJNCo. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. 2019;16(1):27-44.
- Harrison B, editor Update on sentinel node pathology in breast cancer. Seminars in Diagnostic Pathology; 2022: Elsevier.
- Wu T, Long Q, Zeng L, Zhu J, Gao H, Deng Y, et al. Axillary lymph node metastasis in breast cancer: from historical axillary surgery to updated advances in the preoperative diagnosis and axillary management. 2025;25(1):81.
- Han L, Zhu Y, Liu Z, Yu T, He C, Jiang W, et al. Radiomic nomogram for prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer. 2019;29:3820-9.
- Takada K, Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Kouhashi R, Yabumoto A, et al. Prediction of lymph node metastasis by tumor-infiltrating lymphocytes in T1 breast cancer. 2020;20:1-13.
- Jiang K, Ma C, Yang Y, McKeivitt E, Pao J-S, Warburton R, et al. Axillary ultrasonography for early-stage invasive breast cancer. 2024;231:86-90.
- Li Y, Han D, Shen CJBC. Prediction of the axillary lymph-node metastatic burden of breast cancer by 18F-FDG PET/CT-based radiomics. 2024;24(1):704.
- Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. 2020;84:106535.
- Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani AJC. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. 2009;30(7):1073-81.
- Varga G, Foell DJM, Pediatrics C. Anti-inflammatory monocytes—interplay of innate and adaptive immunity. 2018;5(1):5.
- Sproston NR, Ashworth JJJfii. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. 2018;9:754.
- Demaria O, Vivier EJCC. Immuno-oncology beyond TILs: unleashing TILCs. 2020;37(4):428-30.
- Fernandez SV, MacFarlane AW, Jilab M, Arisi MF, Yearley J, Annamalai L, et al. Immune phenotype of patients with stage IV metastatic inflammatory breast cancer. 2020;22:1-16.
- Zhu M, Ma Z, Zhang X, Hang D, Yin R, Feng J, et al. C-reactive protein and cancer risk: a pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis. 2022;20(1):301.
- Iida H, Tani M, Komeda K, Nomi T, Matsushima H, Tanaka S, et al. Superiority of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a non-invasive prognostic biomarker after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. 2022;24(1):101-15.
- Tsunematsu M, Haruki K, Taniai T, Tanji Y, Shirai Y, Furukawa K, et al. The impact of C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index on the prognosis of patients with distal cholangiocarcinoma following pancreaticoduodenectomy. 2023;7(3):503-11.
- Liu X-Y, Zhang X, Zhang Q, Ruan G-T, Liu T, Xie H-L, et al. The value of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer. 2023;31(9):533.
- Wang W, Gu J, Liu Y, Liu X, Jiang L, Wu C, et al. Pre-treatment CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a prognostic biomarker of survival in patients with epithelial ovarian cancer. 2022:2803-12.
- Müller L, Hahn F, Mähringer-Kunz A, Stoehr F, Gairing SJ, Michel M, et al. Immunonutritive scoring for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: evaluation of the CALLY index. 2021;13(19):5018.

22. Furukawa K, Tsunematsu M, Tanji Y, Ishizaki S, Akaoka M, Haruki K, et al. Impact of C-reactive protein–albumin–lymphocyte (CALLY) index on prognosis after hepatectomy for colorectal liver metastasis. 2023;47:101911.
23. Yang M, Lin S-Q, Liu X-Y, Tang M, Hu C-L, Wang Z-W, et al. Association between C-reactive protein–albumin–lymphocyte (CALLY) index and overall survival in patients with colorectal cancer: From the investigation on nutrition status and clinical outcome of common cancers study. 2023;14:1131496.
24. Zhuang J, Wang S, Wang Y, Wu Y, Hu RJJGM. Prognostic Value of CRP–Albumin–Lymphocyte (CALLY) Index in Patients Undergoing Surgery for Breast Cancer. 2024:997-1005.
25. Duran A, Pulat H, Cay F, Topal U. Importance of HALP score in breast cancer and its diagnostic value in predicting axillary lymph node status. 2022.
26. Güç ZG, Alacacioğlu A, Kalender ME, Oflazoğlu U, Ünal S, Yıldız Y, et al. HALP score and GNRI: Simple and easily accessible indexes for predicting prognosis in advanced stage NSCLC patients. The İzmir oncology group (IZOG) study. 2022;9:905292.
27. Fukushima N, Masuda T, Tsuboi K, Takahashi K, Yuda M, Fujisaki M, et al. Prognostic significance of the preoperative C-reactive protein–albumin–lymphocyte (CALLY) index on outcomes after gastrectomy for gastric cancer. 2024;54(8):943-52.