



-Bennie Solis was poor Spanish-American family's son  
-Donor was another child dead after cardiac operation  
-He died from bleeding during LTx

**TABLE 1: The First Seven Women Liver Recipients**

Case	Age	Recipient	Recipient	Liver Disease	Source of Donor	Survival
01/1962	3	University of Colorado, Denver	T.R. Starzl	Biliary atresia	1	100%
02/1962	68	University of Colorado, Denver	T.R. Starzl	HCC	2	100%
03/1962	65	University of Colorado, Denver	T.R. Starzl	Cholangiocarcinoma	3	100%
04/1962	62	University of Colorado, Denver	T.R. Starzl	HCC	4	100%
05/1962	69	Brigham Hospital, Boston	T.R. Starzl	Born metastatic	5	100%
06/1962	69	University of Colorado, Denver	T.R. Starzl	HCC	6	100%
07/1962	76	Hospital St. Antonio, Paris	J. Desmet	Cholangiocarcinoma	7	100%

HCC: hepatocellular carcinoma

	Center	Age	Disease	Days	Mortality
1	Denver	3	Biliary atresia	0	Bleeding
2	Denver	48	HCC + cirrhosis	22	Pulmoner emboli-Sepsis
3	Denver	68	Cholangiocarcinoma	7.5	Pulmoner emboli-Sepsis-GIS bleeding
4	Denver	52	HCC + cirrhosis	6.5	Pulmoner Emboli-liver failure
5	Boston	58	Colorectal hepatic metastasis	11	Pneumonia-liver abscess- liver failure
6	Denver	29	HCC + cirrhosis	23	Sepsis-bile peritonitis-liver failure
7	Paris	75	Colorectal hepatic metastasis	0	Bleeding
8	Denver		HCC	7	Liver failure-Sepsis
9	Denver		Biliary atresia	10	Liver failure-Sepsis
10	Denver	1.5	Hepatoblastoma	400	Carcinomatosis

### Liver Transplantation in HCC (70's years)

- Patients with hepatobiliary tumors were ideal candidates for LTx. Because:
  - Patients with HCC have a better performance than patients with end-stage cirrhosis in terms of operation
  - There is a great enthusiasm for total hepatectomy, which can lead to a complete recovery in HCC and cirrhosis (!!!)

**Hepatic Resection Versus Transplantation for Hepatocellular Carcinoma**  
Ann Surg 1991;214:221-8

Fig. 1. Overall survival rates of patients with hepatocellular carcinoma. RT, resected hepatocellular carcinoma; TX, liver transplantation.

**Liver Transplantation for Malignant Disease**  
Ann Surg 1988;207:373-9

**•US Department of Health (1989)**

–Hepatocellular carcinoma is a contra-  
indication for liver transplantation

**Paris Criteria**      **Milan criteria**

**Liver Resection Versus Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients**

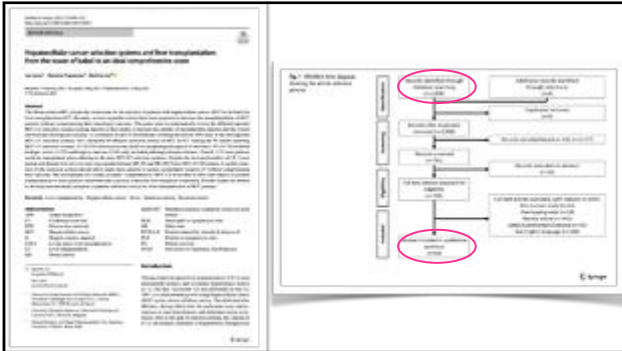
**Paris Criteria:** Tumor size < 5 cm, < 3 nodules, no gross vascular invasion, no extrahepatic disease, no jaundice, no ascites, no encephalopathy, no bilirubin > 3 mg/dL, no prothrombin time > 1.5 times normal.

**Milan criteria:** Tumor size < 5 cm, < 3 nodules, no gross vascular invasion, no extrahepatic disease, no jaundice, no ascites, no encephalopathy, no bilirubin > 3 mg/dL, no prothrombin time > 1.5 times normal.

**• United Network Organ Sharing (1998)**

–Liver transplantation can be performed to patients with hepatocellular carcinoma





### Senteze dahil edilen 59 bilimsel makale

- **Yıllara göre**
  - % 3.4'ü 2000 öncesine ait
  - % 35.6'sı 2000-2009
  - % 61'i 2010-2021
- **Coğrafik dağılım**
  - % 50.8'i Asya
  - % 28.8'i Avrupa
  - % 20.4'ü North America

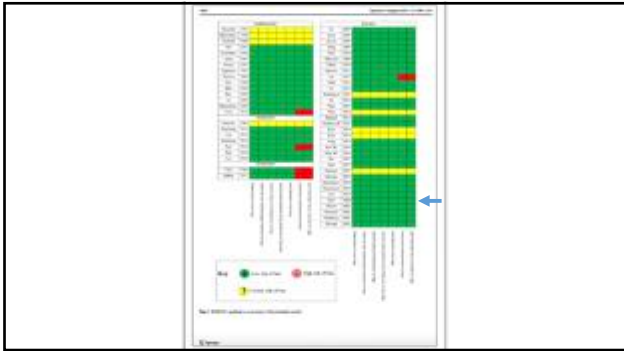


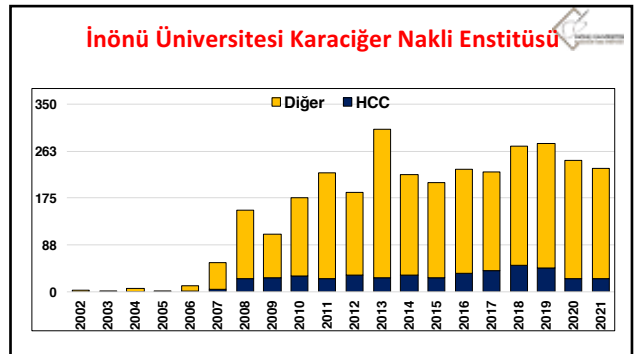
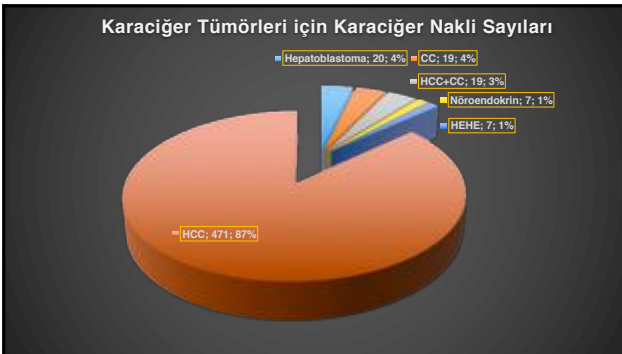
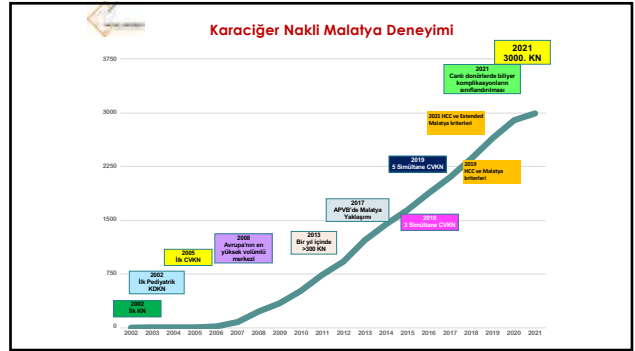
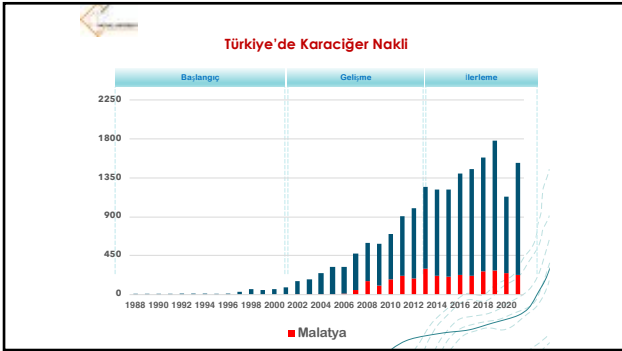
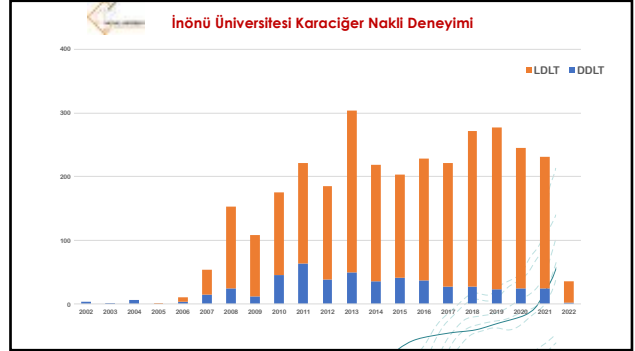
Table 1. List of 59 articles and their keywords in the field of RNA components level.

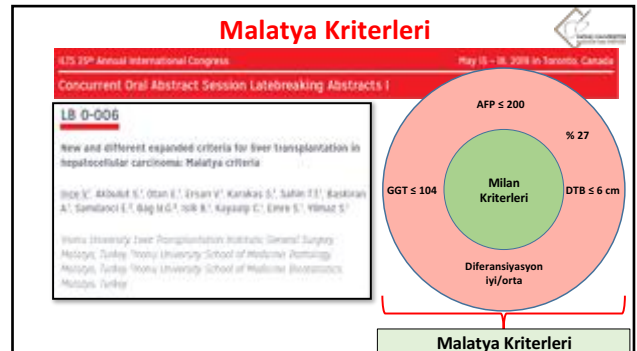
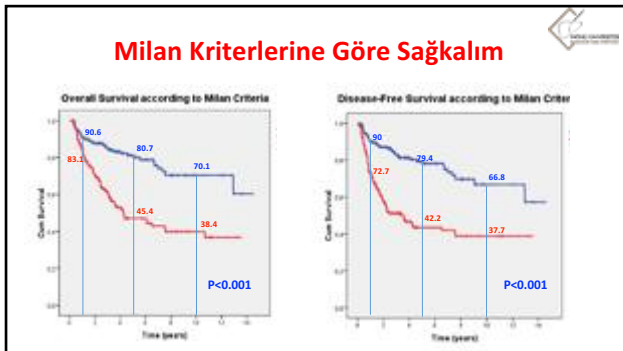
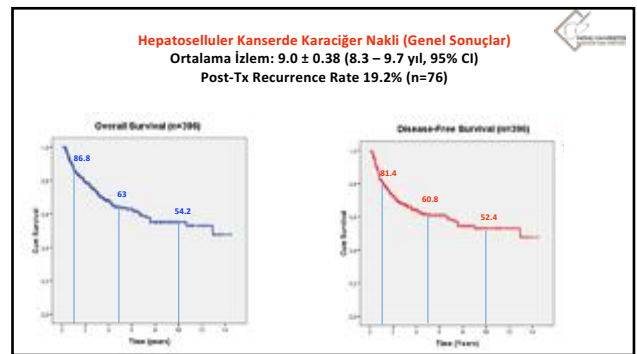
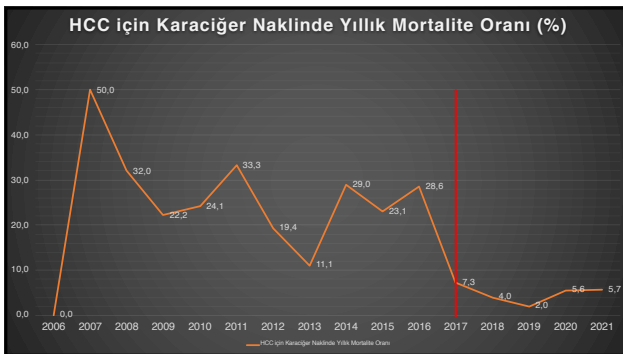
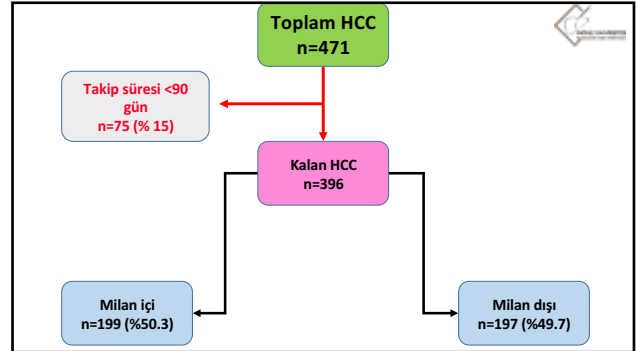
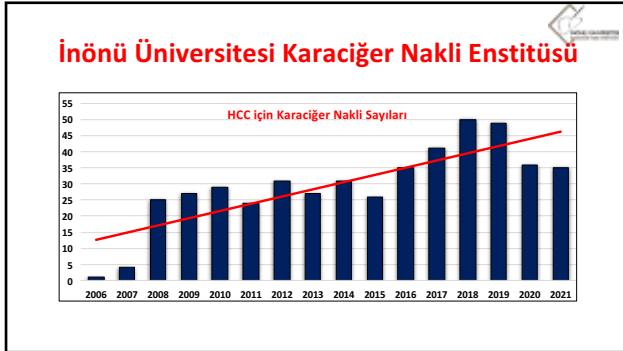
Year	Country	Author	Journal	Volume	Issue	Pages	Year	Country	Author	Journal	Volume	Issue	Pages
2000	USA	...	...	...	...	...	2000	USA	...	...	...	...	
2001	USA	...	...	...	...	...	2001	USA	...	...	...	...	
2002	USA	...	...	...	...	...	2002	USA	...	...	...	...	
2003	USA	...	...	...	...	...	2003	USA	...	...	...	...	
2004	USA	...	...	...	...	...	2004	USA	...	...	...	...	
2005	USA	...	...	...	...	...	2005	USA	...	...	...	...	
2006	USA	...	...	...	...	...	2006	USA	...	...	...	...	
2007	USA	...	...	...	...	...	2007	USA	...	...	...	...	
2008	USA	...	...	...	...	...	2008	USA	...	...	...	...	
2009	USA	...	...	...	...	...	2009	USA	...	...	...	...	
2010	USA	...	...	...	...	...	2010	USA	...	...	...	...	
2011	USA	...	...	...	...	...	2011	USA	...	...	...	...	
2012	USA	...	...	...	...	...	2012	USA	...	...	...	...	
2013	USA	...	...	...	...	...	2013	USA	...	...	...	...	
2014	USA	...	...	...	...	...	2014	USA	...	...	...	...	
2015	USA	...	...	...	...	...	2015	USA	...	...	...	...	
2016	USA	...	...	...	...	...	2016	USA	...	...	...	...	
2017	USA	...	...	...	...	...	2017	USA	...	...	...	...	
2018	USA	...	...	...	...	...	2018	USA	...	...	...	...	
2019	USA	...	...	...	...	...	2019	USA	...	...	...	...	
2020	USA	...	...	...	...	...	2020	USA	...	...	...	...	
2021	USA	...	...	...	...	...	2021	USA	...	...	...	...	

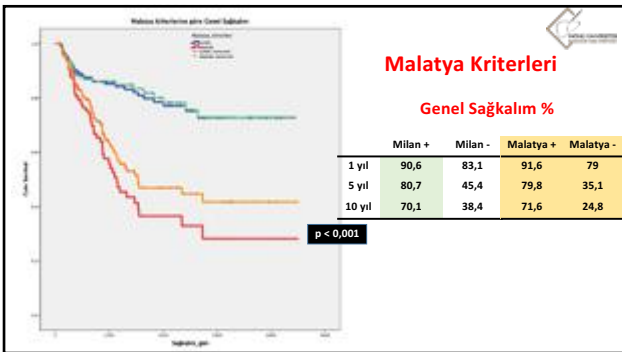
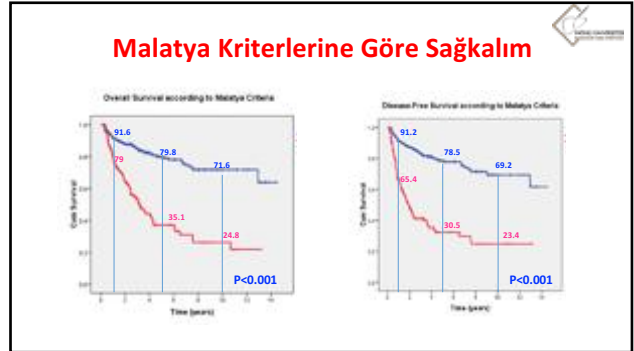
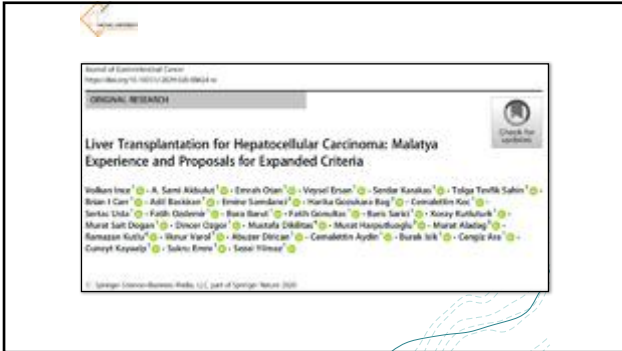
Table 2. List of 59 articles and their keywords in the field of RNA components level.

Year	Country	Author	Journal	Volume	Issue	Pages	Year	Country	Author	Journal	Volume	Issue	Pages
2000	USA	...	...	...	...	...	2000	USA	...	...	...	...	
2001	USA	...	...	...	...	...	2001	USA	...	...	...	...	
2002	USA	...	...	...	...	...	2002	USA	...	...	...	...	
2003	USA	...	...	...	...	...	2003	USA	...	...	...	...	
2004	USA	...	...	...	...	...	2004	USA	...	...	...	...	
2005	USA	...	...	...	...	...	2005	USA	...	...	...	...	
2006	USA	...	...	...	...	...	2006	USA	...	...	...	...	
2007	USA	...	...	...	...	...	2007	USA	...	...	...	...	
2008	USA	...	...	...	...	...	2008	USA	...	...	...	...	
2009	USA	...	...	...	...	...	2009	USA	...	...	...	...	
2010	USA	...	...	...	...	...	2010	USA	...	...	...	...	
2011	USA	...	...	...	...	...	2011	USA	...	...	...	...	
2012	USA	...	...	...	...	...	2012	USA	...	...	...	...	
2013	USA	...	...	...	...	...	2013	USA	...	...	...	...	
2014	USA	...	...	...	...	...	2014	USA	...	...	...	...	
2015	USA	...	...	...	...	...	2015	USA	...	...	...	...	
2016	USA	...	...	...	...	...	2016	USA	...	...	...	...	
2017	USA	...	...	...	...	...	2017	USA	...	...	...	...	
2018	USA	...	...	...	...	...	2018	USA	...	...	...	...	
2019	USA	...	...	...	...	...	2019	USA	...	...	...	...	
2020	USA	...	...	...	...	...	2020	USA	...	...	...	...	
2021	USA	...	...	...	...	...	2021	USA	...	...	...	...	

Yıl	LDLT	DDLT	Toplam
2002	0	0	0
2003	0	0	0
2004	0	0	0
2005	0	0	0
2006	0	0	0
2007	0	0	0
2008	0	0	0
2009	0	0	0
2010	0	0	0
2011	0	0	0
2012	0	0	0
2013	0	0	0
2014	0	0	0
2015	0	0	0
2016	0	0	0
2017	0	0	0
2018	0	0	0
2019	0	0	0
2020	0	0	0
2021	0	0	0
2022	0	0	0

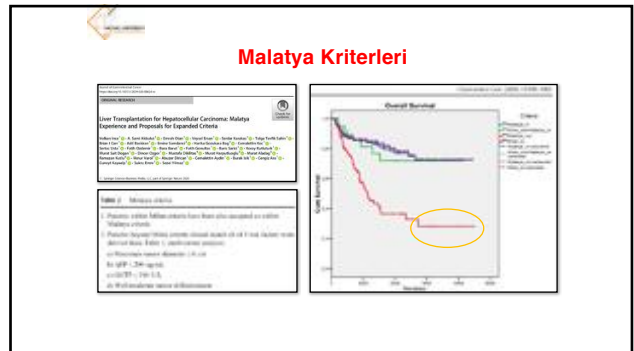
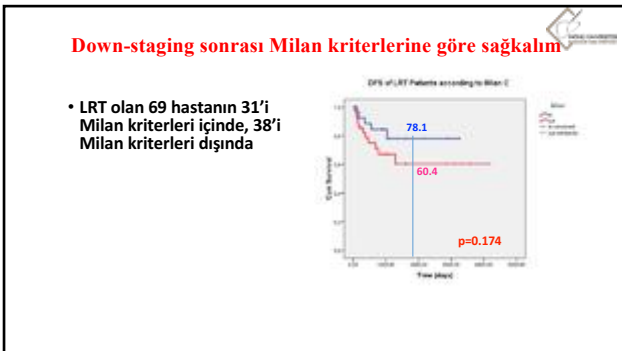






### Down-staging ve Karaciğer Nakli

- Total 471 HCC'nin 78'inde LRT yüküsü var (%16.6)
- 78 LRT'li hastanın 9'u erken ex, 69 hasta değerlendirildi
- 11 rezeksiyon,
- 5 ablasyon,
- 53 TAE+TACE+TARE
- LRT'li 69 hastanın
- 1-yıl OS %89.9; 1-yıl DFS %85
- 5-yıl OS %68.6; 5-yıl DFS %68.5



**WJGS World Journal of Gastrointestinal Surgery**

Volume 14 Number 10 October 31, 2020

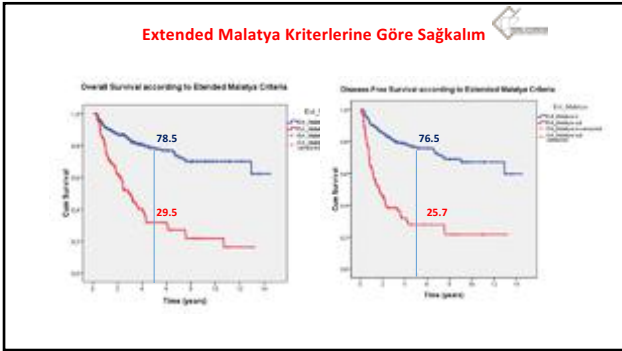
**Original Article Study**

**Liver transplant for large hepatocellular carcinoma in Malatya: The role of gamma glutamyl transferase and alpha-fetoprotein, a retrospective cohort study**

Volkan Ersoy, Brian J Chen, Venka Goukova Sep, Mykel Erbas, Serdar Ozlu, Cemaladdin Koc, Faruk Gonultas, Sami Kemal Sarici, Semir Kozicic, Esra Kuluhan, Adil Bekdiken, Sivas Yilmaz

	Overall survival, years, (%)				p		Overall survival, years, (%)				p
	1	3	5				1	3	5		
6<MTD≤10	85,7	76,2	76,2		0,002	MTD>10cm	-	-	-	-	
AFP≤200+GGT≤104 (n=14)						AFP>200+GGT>104 (n=0)					
All other AFP+GGT combinations (n=25)	65,3	31,4				All other AFP+GGT combinations (n=11)	55,6	22,2			

**Geniştirilmiş Malatya kriterleri:**  
**1-Milan içi olması**  
**2-Milan dışında ise**  
 a. MTD ≤ 10 cm  
 b. AFP ≤ 200  
 c. GGT ≤ 104 olması



**23 genişletici kriterin Malatya kohortuna uygulanması**

Within Criteria	n	Expansion rate of Milan	5 year DFS	Recurrence Rate %	Milan in, Criteria out Patient number	Milan in, Criteria out Patient 5-year DFS	Milan out, Criteria in Patient 5-year DFS
All Cohort	396		60.8	19.2			
<b>Milan</b>	<b>199</b>	<b>Reference Criteria</b>	<b>79</b>	<b>3.5</b>			
UCSF	235	18.1	73.7	6.0			47.6
BCLC	256	28.6	74	5.9			56
Extended	287	44.2	72.8	7.7			60.2
Berlin	281	41.2	75.8	6.8			67.5
Tokyo	240	26.3	76.5	4.8			66
Onaca	247	24.1	76.6	5.3			67.5
Hanighou	319	69.3	69.6	10.0			37.5
Aasen	255	28.3	76.8	4.7			66.1
CUN-Navarra	235	18.1	76.1	5.1			63.8
Valencia	227	14.1	77.2	4.4			70.4
Shengji	247	24.1	72.8	6.8			56.8
UpToDate	179	-10.1	77.7	3.4	44	87.5	73.2
ETC	310	55.8	70.7	10.0			59.3
AFP Model	244	29.6	77.1	3.7	11	81.8	66.3
AFP-TTD	244	29.6	76.6	4.1	20	69.6	66.9
Samung	280	30.7	77.1	5.0	12	75	70.8
PuertoRICAL	283	42.2	75.3	6.7	7	100	66.8
PuertoRICAL	294	47.7	76.9	6.8	8	75	57.6
Maroto2.0	221	11.1	77.4	3.2	15	89	65.6
S5-500	227	14.1	76.9	5.3	18	72.2	72.9
S5-500	248	33.6	78.5	3.7			76.9
Malatya							
Extended Malatya	270	35.7	76.5	4.8			72.6

**Soru 1.**

• Hepatocellular karsinomada kullanılan expanded kriterlerden hangisi % 75'in üzerinde 5 yıllık DFS'a sahiptir ?

**5 yıllık sağ kalım > % 75 (n=14)**

Criteria with >75% 5-yDFS	5-year DFS	Recurrence	Expansion rate of Milan
Berlin	75.8	6.0	47.2
Tokyo	76.8	4.8	25.1
Onaca	76.6	5.3	24.1
Aasen	76.6	4.7	28.1
CUN-Navarra	76.1	5.1	18.1
Valencia	77.2	4.4	14.1
UpToDate	77.7	3.4	-10.1
AFP Model	77.1	3.7	22.6
AFP-TTD	76.6	4.1	22.6
Samung	77.1	5.0	30.7
Maroto2.0	77.4	3.2	14.1
S5-500	76.9	2.2	14.1
Malatya	78.5	3.7	23.6
Extended Malatya	76.5	4.8	35.7

## Soru 2.

- Hepatocellular karsinomada kullanılan expanded kriterlerden hangisi % 75'in üzerinde 5 yıllık DFS'a sahiptir ?
- Hepatocellular karsinomada kullanılan expanded kriterlerden hangisi % 5'in altında recurrence oranlarına sahiptir ?

5 yıllık sağ kalım > % 75  
Recurrence oranı < % 5 (n=10)

Criteria with >75% 5-yDFS	5-year DFS	Recurrence	Expansion rate of Milan
Tokyo	76,8	4,8	25,1
Asian	76,6	4,7	28,1
Valencia	77,2	4,4	14,1
UpTilEven	77,7	3,4	16,1
AFP Model	77,1	3,7	22,6
AFP-TTD	76,6	4,1	22,6
Milano2.0	77,4	3,2	11,1
S-S00	76,9	3,2	14,1
Malaya	76,5	3,7	26,6
Extended Malaya	76,5	4,8	35,7

## Soru 3.

- Hepatocellular karsinomada kullanılan expanded kriterlerden hangisi % 75'in üzerinde 5 yıllık DFS'a sahiptir ?
- Hepatocellular karsinomada kullanılan expanded kriterlerden hangisi % 5'in altında recurrence oranlarına sahiptir ?
- Hepatocellular karsinomada kullanılan expanded kriterlerden hangisi % 35'in üzerinde daha fazla hastaya transplant şansını sunabilir ?

>75% 5-year DFS and  
<5% Recurrence rate and  
>35% Expansion rate of Milan

Criteria with >75% 5-yDFS and <5% Recurrence and >35% Expansion rate	5-year DFS	Recurrence	Expansion rate of Milan
Extended Malaya	76,5	4,8	35,7



Book

### Digital Liver Cancer Summit 5-6 Feb 2021

**EASL**

P063 Comparison of Liver Transplant Criteria for Hepatocellular Carcinoma

Yüksel BEÇİT\*, Serdar Ural\*, İbrahim Çelik\*, Hüseyin Özcan\*, Cemal Kocak\*, İbrahim Özdemir\*, Hakan ÖZKOÇ\*, İzzet Yılmaz\*

\*Istanbul University, Zeynep Hanım Transplantation Institute, General Surgery, Maltepe, Turkey; \*Istanbul University, Medical School, Department of Hepatology, Maltepe, Turkey  
E-mail: ybe@istanbuluniv.edu.tr





## SONUÇ

- Hepatoselluler karsinomada karaciğer nakli için kullanılan genişletici kriterlerin amacı sağkalımı azaltmaksızın, olabildiğince fazla hastaya, potansiyel küratif onkolojik prosedürü sunabilmek olmalıdır
- Genişletilmiş Malatya Kriterlerinin bahsedilen koşulları yerine getirdiği gözlenmektedir >%75, 5-yıllık DFS
  - <%5 recurrence
  - >%35 ekspansiyon
  - >%75 DFS

## Multidisipliner konsey



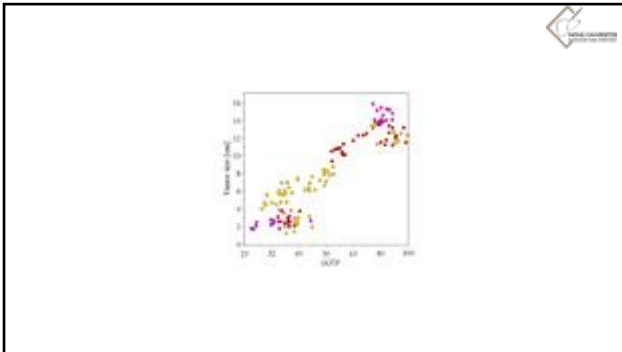
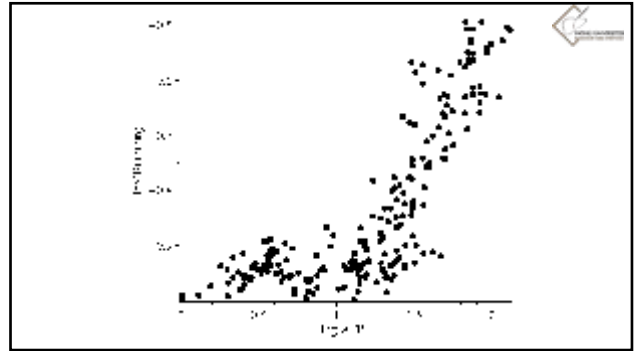
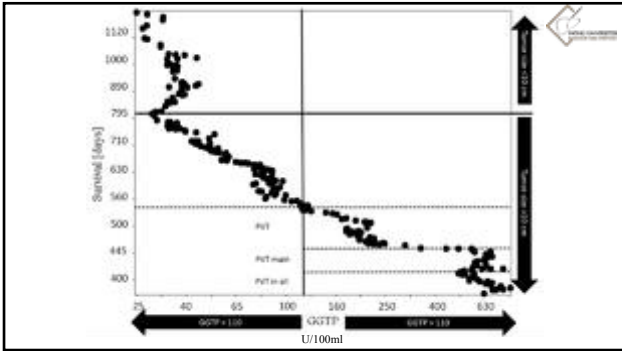
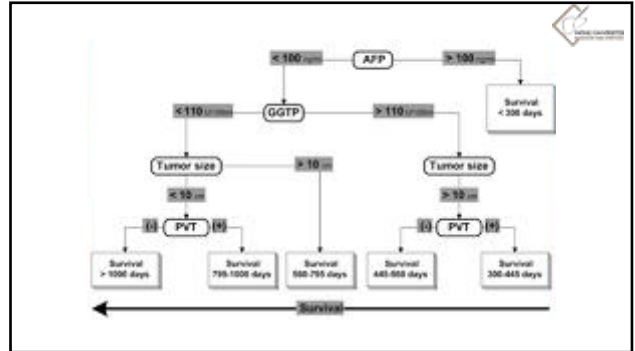
Prof Brian CARR'a teşekkürler



## GGT ve HCC

- AFP hastaların %54,5'da pozitif
- GGT %87'sinde pozitif
- GGT, HCC'lerde AFP düşük veya yüksek olsun %70 artmış olarak saptanır
- GGT, küçük veya büyük HCC'lerde AFP'den daha fazla artmıştır ve bu artış, özellikle büyük HCC'lerde sağkalmıla ilişkilidir
- MTD artışı GGT'de anlamlı olarak artmaktadır
- GGT'nin HCC için prognostik olarak önemli olduğunu gösteren bir çok çalışma var.
  - TACE; RFA; Rezeküsyon ve Transplantasyon çalışmaları
- Hepatoma associated GGT= GGT-II izoenzim
  - Küçük HCC'lerde yüksek, hatta henüz HCC tanısı almadan da yüksek saptanmış
  - GGT-II ile AFP arasında korelasyon yok
- GGT-II için merkezimizde halen devam etmekte olan çalışmamız var

[1] Carubbi G, et al. Clin Chem 1996;42:1263-9  
 [2] Chu W, 2018; 15:453-64  
 [3] Tan MCB, et al. J Am Coll Surg 2000;200:837-49  
 [4] Nishimura Y, Clin Chem 1982;31:795-803  
 [5] Sacchini L, Clin Chem 1989;34  
 [6] Sakai, et al. Ann Gastroenterol 1992;7:491-4  
 [7] Zhu L, et al. Exp Ther Med 2013;5:10-14  
 [8] Hsu SC, et al. Oncol Lett 2015;9:1523-8



**Original research article**


**IJBM** The International Journal of Biological Medicine

**Gamma glutamyl transpeptidase as a prognostic biomarker in hepatocellular cancer patients especially with > 5 cm tumors, treated by liver transplantation**

Nilsen Ince<sup>1</sup>, Brian L. Carr<sup>1</sup>, Harika Ozsozkan Bay<sup>2</sup>, Chandrabir Kumar<sup>3</sup>, Berkay Utku<sup>4</sup>, Vayssal Erman<sup>5</sup>, Adil Barkhan<sup>6</sup>, Nurlu Tulay Sahin<sup>7</sup> and Nezar Yilmaz<sup>8</sup>

**Abstract**

- Hepatoma-associated gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) was originally purified from a Morris hepatoma, 1-4 with reduced glutathione being its best substrate.
- GGT isoenzyme II or GGT-II was found to be present in 87% of HCC patients, compared with alpha-fetoprotein (AFP) in only 54.5%.5
- GGT-II was also found to be elevated in the serum of patients with small size hepatocellular carcinomas (HCCs or hepatomas) and was found in some patients undergoing surveillance even before HCC was identified radiologically.5
- It was found to be elevated in over 70% of HCC patients whether they were serum AFP positive or negative.6
- The non-hepatoma-specific GGT enzyme is encoded by multiple mRNAs in different tissues, as well as being different in liver and HCC.10,11,7
- Hepatoma-specific GGT appears to have no correlation with AFP8 and can be detected by both slab gel electrophoresis and by the ELISA technique.9



- 285 HCC-Tx analiz edildi. Önceki çalışmamızdan AFP cutoff 200, GGT cutoff 100 aldık.
- Büyük tümörlerde (MTD>5cm), GGT>100 olma oranı %48.2 iken AFP>200 olma oranı %32.2 idi. GGT, büyük tümörlerde daha fazla kullanılabilir.
- Küçük tümörlerde (MTD<5cm), GGT>100 olma oranı %25, AFP>200 olma oranı ise %15. Küçük tümörler için başka parametrelere bakmak gerek.
- Düşük AFP'li olup MTD'si de küçük olanların %25'inde, GGT>100 olduğu için, bu hasta grubunda GGT ile izlem yapılabilir (küçük tümörlü ve düşük AFP' lilerde GGT ile tarama yapılabilir).
- Düşük AFP'li olup MTD büyük olanların %45.8'inde GGT>100 (düşük AFP'li ancak büyük tümörlü olanların %45'inde GGT yüksek çıkıyor)
- GGT yüksek olanların sağkalım oranı, GGT düşük olanlardan daha düşük ( $p>0.5$  oransal fark var ama istatistiksel fark yok). Bu fark büyük tümörlülerde istatistiksel olarak da anlamlı çıkıyor.
- GGT yüksek olanlardaki bu düşük sağkalım oranı anlamak için klinik parametreler karşılaştırıldığında, GGT yüksek olanlarda MTD de anlamlı olarak artıyor ve PVT oranı daha yüksek (agresif davranış)
- GGT yüksek olanların önemli bir kısmında AFP düşük.



### Microscopic vascular invasion by hepatocellular carcinoma in liver transplant patients

- MicroPVT positive (n=165) vs negative (n=105) karşılaştırıldı
- MicroPVT positive olanların sağkalımı anlamlı olarak düşük, ve bu grupta anlamlı olarak tümör sayısı, tümör çapı ve AFP daha yüksek, GGT de yüksek ama anlamlılık sınırında  $p=0.053$ .
- MicroPVT positive olanların sağkalımı analiz edildiğinde, GGT yüksek olanların anlamlı olarak sağkalımı kötü ancak AFP için anlamlılık yok.
- Tümör çapı arttıkça microPVT insidansı artıyor, sağkalım düşüyor
- MicroPVT pozitif olanlarda, tümör çapındaki artış ile GGT artışı istatistiksel anlamlı, ancak MicroPVT negatif olanlarda anlamlı fark yok
- MicroPVT pozitif olanları, uzun ve kısa yaşayanlar olarak ayırdığımızda, GGT ve MTD parametreleri anlamlı olarak farklı
- Bu bulgular, MicroPVT'li uzun yaşayan bir grup hasta olduğunu ve GGT nin bu hastalarda prognoz için anlamlı olduğunu gösteriyor