

## Clasificación *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) de carcinoma hepatocelular

Luis Antonio Díaz P.<sup>1</sup> y Francisco Barrera M.<sup>2</sup>

*Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) classification for hepatocellular carcinoma

### Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor primario del hígado asociado a cirrosis en 90% de los casos. Constituye la quinta causa de cáncer a nivel mundial en hombres y la séptima en mujeres. Tiene una incidencia mundial estimada de 748.000 casos al año 2008, la que está en aumento debido al envejecimiento poblacional, la pandemia de obesidad y diabetes y el incremento progresivo de cirrosis por hepatitis C<sup>1</sup>. En Chile su prevalencia también ha aumentado y se estima una incidencia actual de 670 casos al año, con tasas de 5,2 y 3,4 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente<sup>2</sup>.

Dentro de sus principales causas se encuentran la infección por el virus hepatitis B (VHB) y el virus hepatitis C (VHC), que explican el 78% de los casos de CHC<sup>3</sup>. También se asocia a cirrosis por alcohol e hígado graso no alcohólico, etiología que ha cobrado gran importancia estos últimos años, especialmente asociado a obesidad y diabetes mellitus tipo 2<sup>4</sup>. Otras causas asociadas de menor frecuencia son: hemocromatosis, déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina, hepatitis autoinmune y enfermedad de Wilson.

En los últimos años se han desarrollado nuevos tratamientos para el CHC que incluyen terapias curativas (resección quirúrgica, trasplante hepático, radiofrecuencia) y paliativas (como la quimio embolización transarterial, alcoholización percutánea, radioembolización, Sorafenib y nuevas terapias como los inhibidores de cMET)<sup>5</sup>. Para establecer el pronóstico y las estrategias de tratamiento se han diseñado diversas clasificaciones del CHC basadas en tamaño o número de tumor, compromiso ganglionar y metástasis a distancia (tales como TNM, Okuda o CLIP)<sup>6-8</sup>. Dada su estrecha relación con la presencia de cirrosis, y su relevancia en términos pronósticos y estrategias terapéuticas, una clasificación ideal debe involucrar tanto factores tumorales, como la función hepática basal y capacidad funcional del paciente. La clasificación "*Barcelona Clinic Liver Cancer*" (BCLC) considera todos estos puntos y es la más utilizada actualmente en nuestro medio.

### Descripción de la clasificación BCLC

Antes del BCLC existían clasificaciones que sólo discriminaban si estaba en etapa tardía o no, ya que en la mayoría de los casos se detectaban tumores avanzados. Con la implementación masiva de la vigilancia en cirrosis y la mejoría en las técnicas de imágenes para su diagnóstico, se incrementó la detección de CHC en etapas más tempranas, lo que también generó la necesidad de definir qué era una etapa precoz y qué tratamientos se podían realizar.

En 1999 el grupo de hepatología del *Hospital Clinic i Provincial de Barcelona* describió que en etapas precoces, los mejores predictores de sobrevida para resección quirúrgica eran la bilirrubina < 1 mg/dl y la ausencia de hipertensión portal clínica relevante (74% a 5 años)<sup>9</sup>. Además, en 1996, el grupo del Dr. Vincenzo Mazzaferro en Milán determinó que para el trasplante hepático ortotópico (THO) los pacientes con 1 lesión de < 5 cm o hasta 3 lesiones cada una de < 3 cm lograban una sobrevida post-THO de 75% a 5 años, dando origen a los *Criterios de Milán* para THO de CHC<sup>10</sup>. En relación con tratamientos percutáneos como la alcoholización, al tratar lesiones únicas < 3 cm se observó una respuesta completa entre 80-90% de los pacientes, con lo cual podían lograr una sobrevida de 54% a 5 años<sup>11</sup>. A su vez, la radiofrecuencia (ablación por calor local realizada con aguja productora de corriente alternante de alta frecuencia) era igual de efectiva que la resección quirúrgica parcial en lesiones  $\leq 2$  cm<sup>12</sup>.

En el caso de las lesiones intermedias, los primeros estudios mostraron una sobrevida media menor de un año, lo que fue cambiando con la mejora en los tratamientos de soporte, particularmente en sujetos con capacidad funcional 1-2 y la ausencia de síndrome constitucional, invasión vascular o diseminación extra hepática<sup>13</sup>. Dos estudios controlados aleatorizados, publicados en el año 2002, demostraron que el tratamiento del CHC con quimioembolización prolongaba la sobrevida en forma significativa en estos sujetos<sup>14,15</sup>. Esta técnica consiste en la administración de quimioterapia intra-arterial y posterior embolización selectiva.

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 24 de agosto de 2014

Aceptado: 13 de enero de 2015

**Correspondencia a:** Dr. Luis Antonio Díaz Piga

Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367, Santiago. Teléfono: [+56] 2 23543820 luisdiazpiga@gmail.com

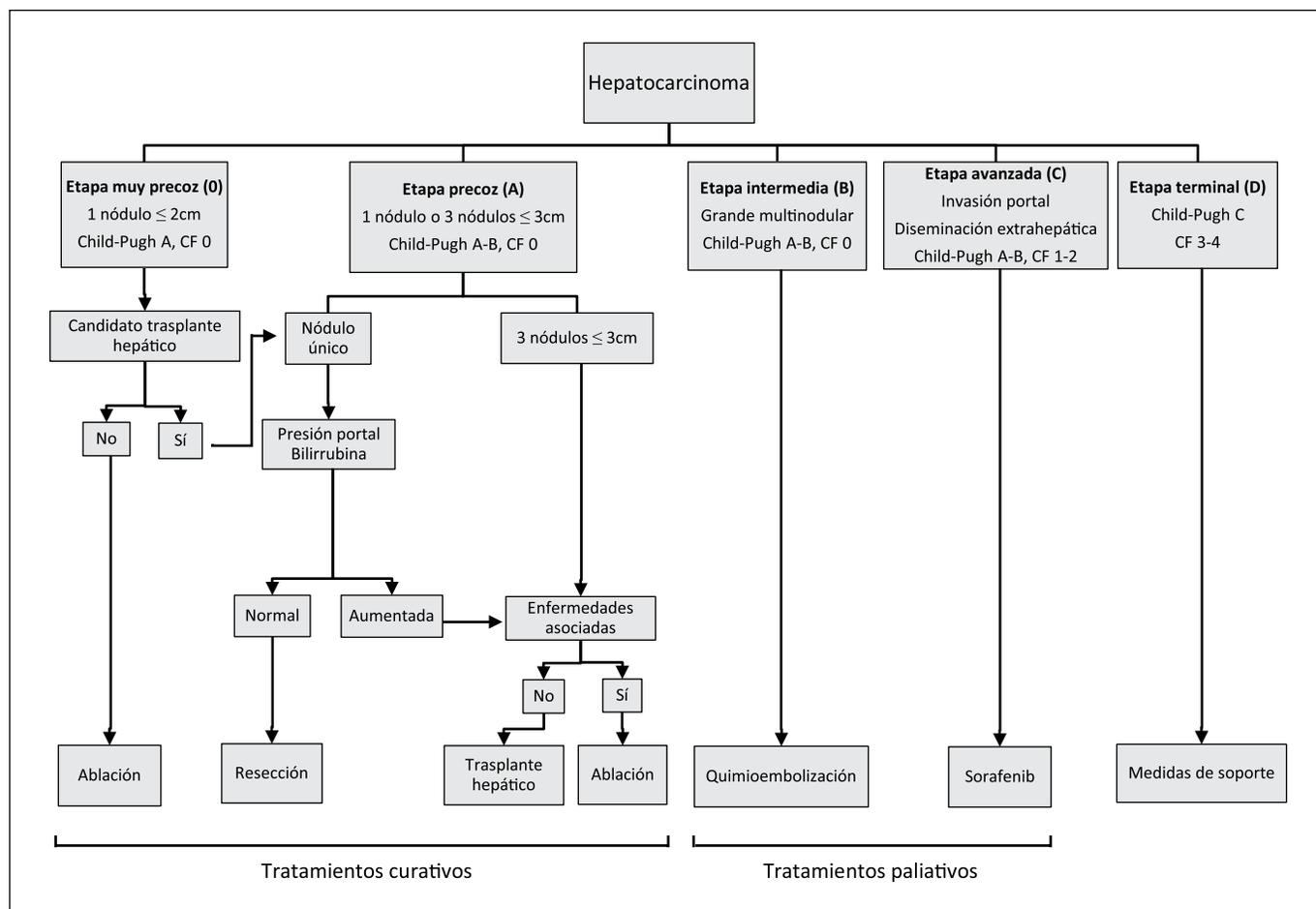
## Clasificaciones en Gastroenterología

va de la arteria que irriga al tumor. Se puede administrar desde una hasta tres drogas (las más utilizadas son doxorubicina, cisplatino y mitomicina C), asociadas o no a lipiodol (medio de contraste que favorecería la retención intratumoral de quimioterapia). A su vez, los agentes embolizantes más utilizados son la gelatina esponjosa, el alcohol polivinílico y las microesferas fabricadas con hidrogel de alcohol polivinílico<sup>16</sup>.

Respecto a los sujetos con CHC en fase avanzada con metástasis extra-hepáticas, estos se benefician del tratamiento con Sorafenib, inhibidor multikinasa oral que demostró prolongar la supervivencia en forma significativa en el estudio SHARP (*Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol*) en 2008 y, posteriormente, demostrándose su beneficio en un segundo estudio realizado en países del Asia-Pacífico en el año 2009<sup>17-18</sup>. Finalmente, en pacientes con CHC en etapa terminal se describió que los me-

jores predictores de mortalidad eran la capacidad funcional 3-4 y Okuda etapa III (bilirrubina > 3 mg/dL, albúmina < 3 g/dL, ascitis o tumor que comprometa > 50% del hígado), por lo tanto, estos pacientes no se benefician de tratamiento<sup>7,19</sup>.

La clasificación BCLC se creó considerando los datos previamente señalados, y ha evolucionado conforme a la aparición de nuevos estudios y alternativas terapéuticas<sup>9</sup>. Actualmente la clasificación BCLC se divide en 5 etapas, las cuales van asociadas a una estrategia de tratamiento específica para cada una (Figura 1). La etapa muy precoz (BCLC 0) incluye a pacientes con una lesión única ≤ 2 cm, asintomáticos y Child-Pugh A; ellos tienen baja probabilidad de diseminación microscópica y se benefician de tratamientos curativos. Por otra parte, la etapa precoz (BCLC A) la constituyen pacientes con una o hasta 3 lesiones ≤ 3 cm, asintomáticos y Child-Pugh A-B. Tanto en



**Figura 1.** Clasificación y estrategias de tratamiento (adaptado de EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma)<sup>20</sup>. Capacidad funcional (CF) entendida por 0 = sin síntomas; 1 = con síntomas leves, capaz de hacer actividad ligera; 2 = capaz de auto-cuidarse, pero no de trabajar; 3 = capacidad limitada de auto-cuidado, en cama o sentado > 50% del tiempo; 4 = dependiente, postrado.

los CHC con BCLC 0 o A se recomienda tratar con resección quirúrgica, THO o ablación por radiofrecuencia. La resección quirúrgica se recomienda particularmente en el caso de lesión única, con ausencia de hipertensión portal y bilirrubina normal. En caso de no cumplir con estas consideraciones, se recomienda trasplante hepático (en particular en aquellas lesiones que cumplen con los criterios de Milán previamente señalados). De no ser candidatos a recibir ninguno de estos tratamientos, la alternativa sería ablación con radiofrecuencia.

La etapa intermedia (BCLC B) corresponde a pacientes con lesiones grandes únicas o múltiples sin invasión intra-vascular ni metástasis extra-hepáticas, que no sean candidatos a cirugía ni a trasplante hepático, asintomáticos y Child-Pugh A-B; en ellos se recomienda quimioembolización transarterial<sup>14</sup>. La etapa avanzada (BCLC C) considera pacientes Child-Pugh A-B y con algunos síntomas constitucionales que presentan invasión vascular o diseminación extra-hepática; en ellos se debe considerar el uso de Sorafenib como tratamiento paliativo<sup>17</sup>.

Finalmente, la etapa terminal (BCLC D) incluye a pacientes muy sintomáticos y con mala función hepática (Child C), en los que no se ha demostrado beneficio de sobrevida con ningún tratamiento complementario.

En cuanto a la sobrevida en cada grupo, los pacientes de etapa muy precoz tienen una sobrevida de un 80-90% a 5 años con resección o THO, y 70% con ablación. Para aquellos en etapa precoz se logra una sobrevida de 50-70% a 5 años con resección, THO o ablación local en pacientes seleccionados. Por otra parte, en los de etapa intermedia se logra 49% a 2 años; en los catalogados en etapa tardía, 25% a 1 año y, finalmente, aquellos en etapa terminal alcanzan sólo 11% de sobrevida a 1 año sin tratamiento en estos grupos<sup>20</sup>.

Luego de su primera publicación, la clasificación BCLC ha sido validada en diversas poblaciones de manera retrospectiva y prospectiva<sup>21-23</sup>. En nuestra población, un estudio desarrollado en nuestro centro con 158 pacientes entre los años 2001 y 2010, encontró diferencias significativas en sobrevida a 3 años según estadio de BCLC (63% en BCLC A versus 0% en BCLC D) (Figura 2)<sup>24</sup>. Además, se observó que el diagnóstico precoz y el trasplante hepático eran los principales determinantes del pronóstico en CHC.

### Ventajas y desventajas del BCLC

Las principales ventajas de esta clasificación es que considera características del tumor, función hepática y capacidad funcional, lo que influye de manera importante en diversas etapas de la enfermedad. Además,

cada etapa incluye la conducta terapéutica a seguir y es fácilmente aplicable, ya que requiere del examen clínico, una buena imagen y sólo algunos exámenes de laboratorio de uso habitual en cirrosis.

En cuanto a sus desventajas, debido al continuo avance de los tratamientos en CHC, el BCLC no se hace cargo de algunas terapias desarrolladas en los últimos años como la radioembolización transarterial (embolización arterial de sustancias radiactivas como las microesferas de itrio-90), que ha mostrado ser efectiva en etapas intermedia y avanzada, incluyendo pacientes con trombosis de la vena porta o la ablación por microonda<sup>25,26</sup>. Tampoco considera el "downstaging", estrategia en la que a pacientes cuyos tumores exceden los criterios de Milán para THO, se les realiza un método de ablación que reduzca su tamaño y los lleve a mantenerse dentro de los criterios de Milán en forma sostenida en el tiempo. Algunos estudios sugieren que estos pacientes al ser sometidos a trasplante presentan resultados similares a quienes cumplen criterios de Milán<sup>27-30</sup>.

Por otra parte, la determinación a los potenciales candidatos a resección en BCLC resulta algo conservadora al basarse sólo según la presencia de hipertensión portal y no considera otras variables que podrían ser relevantes como la medición de función hepática con verde de indocianina, la cual ha mostrado utilidad al evaluar la reserva funcional hepática y determinar qué pacientes tendrían más riesgo de desarrollar falla hepática aguda post resección de CHC<sup>31</sup>. También la volumetría virtual hepática por TC podría ayudar a planificar los márgenes a reseccionar y los niveles de alfa-fetoproteína se pueden correlacionar con recurrencias precoces post resección de CHC o trasplante hepático<sup>32-34</sup>. Otra posible variable a considerar es la

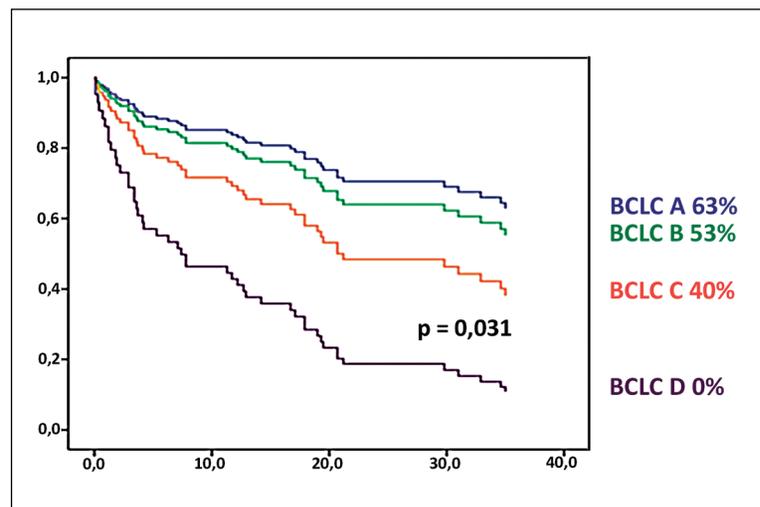


Figura 2. Sobrevida a 3 años en CHC según estadio BCLC en población chilena<sup>24</sup>.

## Clasificaciones en Gastroenterología

Tabla 1. Principales clasificaciones de CHC

Clasificaciones	TNM <sup>6</sup>	Okuda <sup>7</sup>	CLIP <sup>8</sup>	BCLC <sup>9</sup>
Variables que considera	- Características del tumor - Linfonodos regionales - Metástasis a distancia	- Tamaño tumoral - Ascitis - Albúmina - Bilirrubina	- Child-Pugh - Características del tumor - Alfa fetoproteína - Trombosis de vena porta	- Características del tumor - Child-Pugh - Capacidad funcional

localización del tumor en el hígado, ya que tumores periféricos probablemente necesitarán menor resección de tejido viable que aquellos más centrales. Por último, cabe destacar que esta clasificación no considera los casos de CHC sin cirrosis, que tiene un manejo terapéutico con algunas diferencias a lo señalado.

Hoy disponemos de varias clasificaciones para la etapificación de CHC (Tabla 1). Aunque existen trabajos que posicionan al BCLC como la mejor clasificación (especialmente para discriminar en etapas precoces), hay otros estudios que señalan resultados contradictorios<sup>35,36</sup>. Por este motivo se han desarrollado nuevas clasificaciones que incluyen función hepática y tumoral, MELD e incluso algunas con estrategias de tratamiento<sup>37,38</sup>. A pesar de esto las guías clínicas EASL-EORTC (*European Association for the Study of the Liver and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) y AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) para tratamiento de CHC recomiendan utilizar sólo el BCLC por los parámetros que considera y porque

es una clasificación dinámica, que indica conducta a seguir y se va actualizando con la nueva evidencia sobre pronóstico y tratamientos<sup>20,39</sup>.

### Conclusiones

EL CHC es un tumor altamente prevalente. Durante las últimas décadas se han desarrollado importantes avances en la etapificación y tratamiento del CHC. La clasificación BCLC es una herramienta simple que permite etapificar, determinar un pronóstico preciso global del paciente validado en diversas poblaciones y establecer una recomendación específica de tratamiento de acuerdo a su estado. El pronóstico y tratamiento se basa en la función hepática, las características del tumor y la funcionalidad del paciente. Dada su simpleza, versatilidad y aporte en el manejo de los pacientes con CHC, el BCLC es la clasificación más recomendada en la actualidad para el manejo de pacientes con CHC.

### Referencias

- 1.- Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917.
- 2.- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Primer informe de registros poblacionales de cáncer en Chile, quinquenio 2003-2007. Incidencia, Mortalidad y Estimación País: 1-178.
- 3.- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-38.
- 4.- Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014; 60: 110-7.
- 5.- Venepalli NK, Goff L. Targeting the HGF-cMET Axis in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Hepatol* 2013; 2013: 341-636.
- 6.- American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. pp. 175.
- 7.- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-28.
- 8.- Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000; 31: 840-5.
- 9.- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
- 10.- Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: The tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998; 27: 1572-7.

- 11.- Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Solé M, Rodés J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 353-7.
- 12.- Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-9.
- 13.- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-7.
- 14.- Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation *versus* symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-39.
- 15.- Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-71.
- 16.- Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6-25.
- 17.- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
- 18.- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34.
- 19.- Falkson G, Cnaan A, Schutt AJ, Ryan LM, Falkson HC. Prognostic factors for survival in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1988; 48: 7314-8.
- 20.- European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
- 21.- Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanus G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006; 44: 723-31.
- 22.- Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005; 54: 411-8.
- 23.- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707-16.
- 24.- Barrera F, Moisan F, Méndez L, Meneses L, Domínguez P, Jarufe N, et al. Early diagnosis and liver transplantation rate, the main goals for improving Hepatocellular carcinoma prognosis. Nine years of experience on a Chilean liver transplant center Abstract# P96. The 2011 Joint International Congress of ILTS, ELITA, and LICAGE. *Liver Transpl* 2011; 17: S160.
- 25.- Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology* 2013; 57: 1826-37.
- 26.- Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010; 138: 52-64.
- 27.- Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Gringeri E, D'Amico F, Valmasoni M, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation in selected, aggressively treated HCC patients exceeding the Milan criteria. *Am J Transplant* 2007; 7: 972-81.
- 28.- Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, et al. Outcomes of neoadjuvant-transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008; 248: 617-25.
- 29.- De Luna W, Sze DY, Ahmed A, Ha BY, Ayoub W, Keeffe EB, et al. Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 1158-68.
- 30.- Lei J, Wang W, Yan L. Downstaging advanced hepatocellular carcinoma to the Milan criteria may provide a comparable outcome to conventional Milan criteria. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1440-6.
- 31.- Ohwada S, Kawate S, Hamada K, Yamada T, Sunose Y, Tsutsumi H, et al. Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2006; 93: 339-46.
- 32.- Yamanaka J, Saito S, Fujimoto J. Impact of preoperative planning using virtual segmental volumetry on liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 1249-55.
- 33.- Yamamoto, K, Imamura, H, Matsuyama Y, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, et al. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2795-804.
- 34.- Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl* 2014; 20: 945-51.
- 35.- Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004; 40: 124-31.

## Clasificaciones en Gastroenterología

- 36.- Maida M, Orlando E, Cammà C, Cabibbo G. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review of literature. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4141-50.
- 37.- Yang, JD, Kim WR, Park KW, Chaiteerakij R, Kim B, Sanderson SO, et al. Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 56: 614-21.
- 38.- Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014; 146: 1691-700.
- 39.- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.