



CAPÍTULO 5

Câncer de vias biliares

*Helena Flávia Cuba de Almada Lima
Maria Cecília Mathias Machado
Renata D'Alpino Peixoto*

1. Introdução

O câncer de vias biliares é uma doença rara e inclui os tumores invasivos da vesícula biliar e os de vias biliares. Os colangiocarcinomas surgem das células epiteliais dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos¹. Por serem formados a partir de mutações de células epiteliais dos ductos biliares, eles podem ocorrer em qualquer lugar ao longo da árvore biliar, desde pequenos ductos biliares e remanescentes da placa ductal no fígado (intra-hepático) até grandes ductos biliares hilares e extra-hepáticos (extra-hepáticos). Quando o tumor surge na bifurcação do ducto hepático comum, ele é extra-hepático e chamado de tumor de Klatskin.

As neoplasias das vias biliares correspondem a 1% dos cânceres no mundo e 15% de todos os tumores primários do fígado, correspondendo a 3% das neoplasias malignas do trato gastrointestinal². No Brasil, não há uma estatística oficial da incidência dos colangiocarcinomas. Os dados oficiais se referem aos tumores em fígado, sendo os colangiocarcinomas intra-hepáticos incluídos nesse montante. As estimativas do Instituto Nacional do Câncer (Inca) para a ocorrência de tumores do fígado para 2023 são de 6.390 casos em homens e outros 4.310 em mulheres brasileiras³.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a mortalidade dos colangiocarcinomas vem aumentando em alguns países nas últimas décadas, incluindo no Brasil.

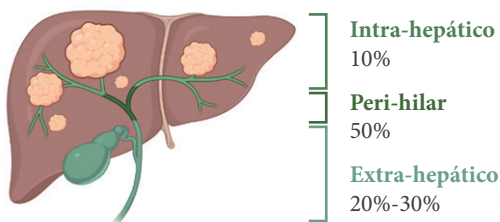
Os fatores de risco dos tumores de vias biliares são diferentes quando comparamos colangiocarcinomas e tumores de vesícula biliar. Entre aqueles relacionados aos colangiocarcinomas, temos: colangite esclerosante primária, doenças inflamatórias intestinais, doença fibropolicística hepática, hepatites crônicas (virais e não virais), fibrose cística, síndrome de Lynch, obesidade e tabagismo. Já aqueles relacionados a tumores de vesícula são: colelitíase, vesícula em porcelana, colangite esclerosante primária, doença inflamatória intestinal, pólipos de vesícula biliar (maiores de 10mm), junção anormal do ducto biliopancreático e obesidade⁴.

2. Aspectos da anatomia e patologia

Classificação anatômica

Os tumores de vias biliares são subdivididos de acordo com sua localização anatômica: colangiocarcinomas intra-hepáticos (10%), peri-hilar (50%) ou distais extra-hepáticos (40%). Os subtipos anatômicos apresentam diferentes características epidemiológicas, biológicas e clínicas, resultando em condutas e prognósticos distintos^{5,6}. Os colangiocarcinomas distais apresentam as maiores taxas de ressecabilidade, enquanto os tumores proximais (intra-hepáticos e peri-hilares) apresentam as menores.

Figura 1. Classificação anatômica dos tumores de vias biliares



A classificação anatômica do **colangiocarcinoma** é feita com base no local anatômico de origem:

Intra-hepático: surge na periferia dos ductos biliares de segunda ordem.

Peri-hilar: surge no ducto hepático direito e/ou esquerdo e/ou na sua junção.

Ductal: envolve o ducto biliar comum (ou seja, o colédoco).

Quanto aos padrões principais de crescimento, os colangiocarcinomas podem ter três padrões:

Formação de massa no parênquima hepático;

Infiltração periductal, quando cresce dentro da parede do ducto e se espalha longitudinalmente ao longo da parede;

Crescimento intraductal, que é um tumor polipóide ou papilar que cresce em direção ao lúmen do ducto.

3. Diagnóstico e biologia molecular

As neoplasias do trato biliar nos estádios mais precoces, usualmente, tendem a ocorrer em indivíduos assintomáticos⁷. Nesses casos, a cirurgia oferece a única possibilidade de cura, mas apenas uma minoria de pacientes apresenta doença em estágio inicial e são considerados candidatos à ressecção. Quando sintomáticos, os pacientes apresentam queixas como dor abdominal, perda de apetite, emagrecimento, náuseas e vômitos, sintomas que podem ser atribuídos a outros tantos diagnósticos. A icterícia, devido à obstrução dos ductos biliares extra-hepáticos, também pode ocorrer e corresponde a mau prognóstico, por se traduzir em maior risco de não ser um tumor ressecável, e mortalidade^{8,9}.

A partir da suspeita diagnóstica e da avaliação médica, a realização de exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal, CA 19-9, CEA e alfafetoproteína) e de imagem (tomografia de tórax e abdômen ou colangioressonância) é necessária para o planejamento do acesso para biópsia confirmatória e estadiamento¹⁰. A endoscopia digestiva alta pode ser útil para coleta de material para anatomopatológico e ainda, eventualmente, tratar pacientes com quadro de icterícia ou sob risco de obstrução de via biliar distal por meio da colocação de próteses biliares via CPRE. Essas são importantes para manter a via biliar desobstruída e melhorar a qualidade de vida do paciente ou mesmo prolongar o seu tempo de vida.

A partir do diagnóstico firmado, no material de biópsia, é recomendada a realização de testes moleculares. Os colangiocarcinomas, em especial os intra-hepáticos, são tumores enriquecidos com alvos moleculares e alguns desses utilizados como sítios de drogas-alvo. A pesquisa inicial idealmente deve incluir instabilidade de microssatélites, *tumor mutational burden* (TMB), fusões de FGFR-2, mutações de IDH-1 e fusões de NTRK^{11,12}. A literatura cita a ocorrência de alterações, como mutações de KRAS, de IDH1 e IDH2 (ocorrem em 20% a 25% dos tumores intra-hepáticos), fusões de FGFR (podem ocorrer em até 14% dos tumores intra-hepáticos), perda de TP53, fusões de NTRK e HER-2, por exemplo¹³⁻¹⁵ (tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Testes moleculares recomendados

	Vesícula biliar	Intra-hepático	Extra-hepático
Fusão de gene NTRK	Sim	Sim	Sim
MSI-H e dMMR	Sim	Sim	Sim
TMB-H	-	-	-
Mutação de BRAF V600E	Sim	Sim	Sim
Rearranjo ou fusão de FGFR2	-	Sim	Sim
Mutação de IDH1	Sim	Sim	Sim
Amplificação ou hiperexpressão de HER-2 (ERBB2)	Sim	Sim	Sim
Fusão de gene RET	Sim	Sim	Sim

Tabela 2. Incidência aproximada de mutações

Mutação	Incidência aproximada
Fusão de gene NTRK	< 1%
MSI-H e dMMR	1% a 3%
TMB-H	< 5%
Mutação de BRAF V600E	1% a 5%
Rearranjo ou fusão de FGFR2	9% a 15% em colangiocarcinoma intra-hepático; raro nos outros sítios
Mutação de IDH1	10% a 20% em colangiocarcinoma intra-hepático; raro nos outros sítios
Amplificação ou hiperexpressão de HER-2 (ERBB2)	5% a 20% em colangiocarcinoma intra-hepático e 15% a 30% em tumores de vesícula biliar
Fusão de gene RET	< 1%

O teste de sequenciamento de nova geração (NGS) é realizado no tecido tumoral parafinado, no produto de biópsia ou de peça cirúrgica ou, ainda, a partir de coleta de sangue periférico, por biópsia líquida (análise do DNA de células tumorais circulantes), nos pacientes que não possuem amostra tecidual adequada. Atualmente, os testes moleculares são indicados no contexto de doença metastática (ainda não há dados do uso de drogas-alvo moleculares na doença inicial).

O estadiamento da doença é feito a partir de recomendações do American Joint Committee on Cancer (AJCC), oitava edição¹⁶. Há o estadiamento TNM (tumor, nódulos e metástases) para os colangiocarcinomas intra-hepáticos, doença perihilar e tumores distais e, ainda, para a neoplasia de vesícula biliar (tabelas 3 a 6).

Tabela 3. Colangiocarcinoma extra-hepático: doença peri-hilar – TNM do AJCC, UICC 8ª edição

Tumor primário T	Estadiamento
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ou displasia de alto grau
T1	Tumor histologicamente confinado ao ducto biliar com extensão até a camada muscular ou tecido fibroso
T2	Invasão além da parede do ducto biliar até tecido adiposo ao redor ou o tumor invade parênquima hepático
T2a	Invasão além da parede do ducto biliar até tecido adiposo ao redor
T2b	Invasão de parênquima hepático adjacente
T3	Invasão de ramo unilateral da veia porta ou artéria hepática
T4	Invasão de veia porta principal ou de seus ramos bilateralmente ou ramificação biliar de segunda ordem bilateralmente ou ramificação biliar de segunda ordem unilateral com envolvimento da veia porta contralateral ou da artéria hepática
Linfonodos regionais N	Estadiamento
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem evidência de metástase em linfonodos regionais
N1	Presença de metástase em um a três linfonodos regionais (ao longo do ducto cístico, ducto biliar comum, artéria hepática, pancreaticoduodenal posterior e veia porta)
N2	Presença de metástase em quatro ou mais linfonodos (mesmas regiões descritas acima)
Metástase à distância M	Estadiamento
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Presença de metástase à distância

T	N	M	Estadiamento
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2a-b	N0	M0	II
T3	N0	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
Qualquer T	N1	M0	IIIC
Qualquer T	N2	M0	IVA
Qualquer T	Qualquer N	M1	IVB

Tabela 4. Colangiocarcinoma extra-hepático: doença distal – TNM do AJCC, UICC 8ª edição

Tumor primário T	Estadiamento		
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ou displasia de alto grau		
T1	Tumor invade a parede do ducto biliar com profundidade abaixo de 5mm		
T2	Tumor invade a parede do ducto biliar com profundidade entre 5mm e 12mm		
T3	Tumor invade a parede do ducto biliar com profundidade acima de 12mm		
T4	Invasão de plexo celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum		
Linfonodos regionais N	Estadiamento		
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados		
N0	Sem evidência de metástase em linfonodos regionais		
N1	Presença de metástase em um a três linfonodos regionais		
N2	Presença de metástase em quatro ou mais linfonodos regionais		
Metástase à distância M	Estadiamento		
M0	Ausência de metástase à distância		
M1	Presença de metástase à distância		

T	N	M	Estadiamento
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	IIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	IIIA
T3	N0	M0	IIB
T3	N1	M0	IIB
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Qualquer T	Qualquer N	M1	IV

Tabela 5. Colangiocarcinoma intra-hepático – TNM do AJCC, UICC 8ª edição

Tumor primário T	Estadiamento
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> – tumor intraductal
T1a	Tumor solitário ≤ 5cm sem invasão vascular
T1b	Tumor solitário > 5cm sem invasão vascular
T2	Tumor solitário com invasão vascular ou múltiplos tumores, com ou sem invasão vascular
T3	Tumor com perfuração do peritônio visceral
T4	Tumor infiltrando por contiguidade estruturas extra-hepáticas
Linfonodos regionais N	Estadiamento
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem evidência de metástase em linfonodos regionais
N1	Presença de metástase em linfonodos regionais
Metástase à distância M	Estadiamento
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Presença de metástase à distância

T	N	M	Estadiamento
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
Qualquer T	N1	M0	IIIB
Qualquer T	Qualquer N	M1	IV

Tabela 6. Carcinoma de vesícula biliar – TNM do AJCC, UICC 8ª edição

Tumor primário T	Estadiamento
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ou displasia de alto grau

T1a	Tumor invade a lâmina própria
T1b	Tumor invade a camada muscular
T2a	Tumor na face peritoneal da vesícula com invasão do tecido conjuntivo perimuscular sem extensão além da serosa
T2b	Tumor na face hepática da vesícula com invasão do tecido conjuntivo perimuscular sem extensão para o fígado
T3	Tumor perfura a serosa ou invade o fígado e/ou órgão ou estrutura adjacente
T4	Tumor invade a veia porta principal ou artéria hepática ou invade múltiplos órgãos ou estruturas extra-hepáticas
Linfonodos regionais N	Estadiamento
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem evidência de metástase em linfonodos regionais
N1	Presença de metástase em um a três linfonodos regionais (regiões do ducto cístico, ducto biliar comum, artéria hepática e veia porta)
N2	Presença de metástase em quatro ou mais linfonodos (mesmas regiões descritas acima)
Metástase à distância M	Estadiamento
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Presença de metástase à distância

T	N	M	Estadiamento
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIB
T3	N0	M0	IIIA
T1-3	N1	M0	IIIB
T4	N0-1	M0	IVA
Qualquer T	N2	M0	IVB
Qualquer T	Qualquer N	M1	IVB

4. Tratamento cirúrgico: doença não metastática

A ressecção cirúrgica é a única possibilidade de cura da doença. Deve ser oferecida a pacientes nos quais a doença é localizada e potencialmente ressecável, o que é individualizado de acordo com a localização do tumor na árvore biliar: intra-hepática, peri-hilar ou distal. Mesmo com todas as técnicas diagnósticas

existentes hoje, muitas vezes a ressecabilidade só pode ser realmente determinada no momento da exploração cirúrgica, principalmente nos tumores peri-hilares, que frequentemente se estendem para o fígado e grandes estruturas vasculares, dificultando a avaliação¹⁷. A laparoscopia pode ser útil para descartar doença peritoneal não diagnosticada nos exames de imagem.

Os dados da literatura cirúrgica (mesmo nos últimos anos) abrangem um período de dez a 30 anos. Nesse período, foram vistas muitas mudanças em relação ao tratamento do câncer, assim como à abordagem cirúrgica – em parte devido a técnicas cirúrgicas mais agressivas, em parte devido à ampliação dos critérios de ressecabilidade. São necessários novos dados para uma análise mais acurada da viabilidade e da eficácia cirúrgica.

Segundo os dados, os colangiocarcinomas distais têm taxas de ressecabilidade mais altas, enquanto os tumores proximais (intra-hepáticos e peri-hilares) têm as mais baixas. As taxas de ressecabilidade para lesões distais, intra-hepáticas e peri-hilares são em torno de 91%, 60% e 56%, respectivamente¹⁸. Mesmo em pacientes submetidos à ressecção potencialmente curativa, margens livres de tumor podem ser obtidas em apenas 20% a 40% dos tumores proximais e em 50% dos distais¹⁹.

Critérios de ressecabilidade

De acordo com as diretrizes americanas, seguem os principais critérios de ressecabilidade^{20,21}:

- Ausência de metástases linfonodais retropancreáticas e paracelíacas
- Ausência de metástases hepáticas distantes
- Ausência de invasão da veia porta ou da artéria hepática principal (alguns centros consideram a ressecção em bloco com reconstrução vascular)^{22,23}
- Ausência de invasão de órgãos adjacentes extra-hepáticos
- Ausência de doença disseminada

Outros critérios são específicos, de acordo com a localização do tumor na árvore biliar. Os principais fatores prognósticos são status de margem (margem livre ou não), invasão vascular e metástase linfonodal, critérios que se refletem no estadiamento TNM. A ressecção cirúrgica é individualizada de acordo com a localização do tumor na árvore biliar: intra-hepática, peri-hilar ou distal.

Colangiocarcinoma intra-hepático

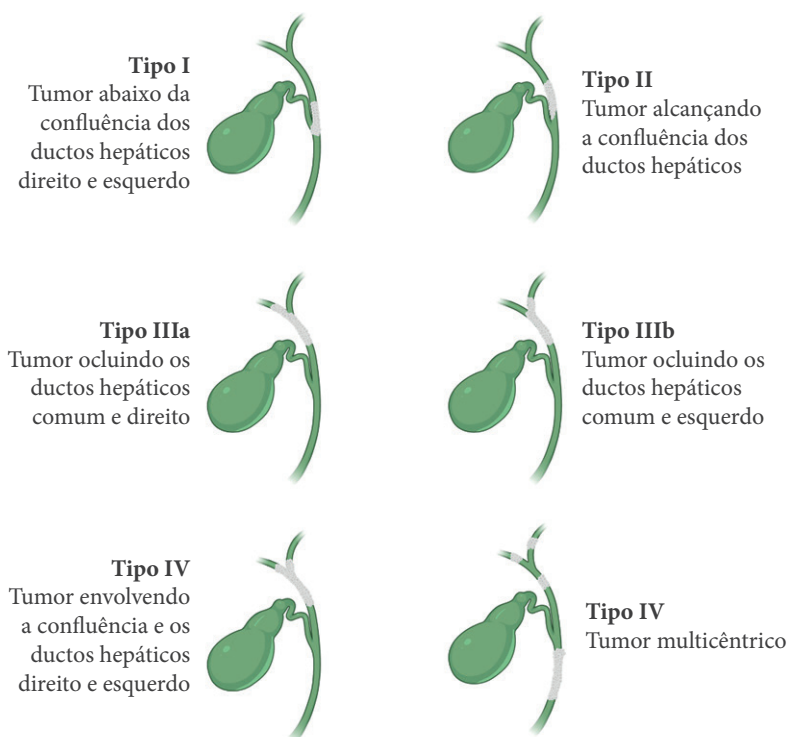
O tratamento cirúrgico geralmente envolve ressecção hepática para obtenção de margens de ressecção negativas²⁴. Entretanto a ressecção curativa com margens

negativas pode ser alcançada em menos de 30% dos pacientes^{25,26}. Existem poucos dados sobre os benefícios da linfadenectomia para esse tumor²⁷. De acordo com a literatura, apesar do envolvimento linfonodal ser um importante fator prognóstico, a linfadenectomia não parece fornecer benefício terapêutico comprovado. Não existe consenso quanto à realização de rotina da linfadenectomia^{28,29}.

Colangiocarcinoma peri-hilar

Para colangiocarcinomas peri-hilares, a ressecção isolada do ducto biliar leva a altas taxas de recorrência local devido ao envolvimento precoce da confluência dos ductos hepáticos (figura 1) e dos ramos do lobo caudado^{30,31}. A ressecção hepática conjunta melhorou as taxas de ressecabilidade³²⁻³⁴. No entanto, a ressecção curativa é possível em menos da metade dos pacientes e a maioria não atinge o controle da doença em longo prazo^{35,36}. Atualmente, o tratamento cirúrgico do colangiocarcinoma peri-hilar depende da classificação de Bismuth-Corlette (figura 2).

Figura 2. Classificação Bismuth-Corlette dos tumores de vias biliares



Para as lesões dos tipos I e II, o procedimento é a ressecção em bloco dos ductos biliares extra-hepáticos e da vesícula biliar com margens dos ductos biliares

de 5mm a 10mm e uma linfadenectomia regional com reconstrução da hepatojejunostomia em Y de Roux. A adição de uma lobectomia ou segmentectomia hepática em bloco geralmente é necessária para obter margens negativas adequadas do ducto biliar (5mm a 10mm). Para tumores do tipo II, os ramos caudados são frequentemente envolvidos e o lobo caudado deve ser ressecado. Clinicamente, muitas vezes, é difícil distinguir entre os tipos I e II. Alguns serviços recomendam tratar os casos duvidosos como sendo do tipo II.

Para as lesões do tipo III, o procedimento é o mesmo acima. Geralmente, é necessária lobectomia ou segmentectomia hepática^{20,30,35-38}. Como as lesões dos tipos II e III geralmente envolvem os ductos do lobo caudado, alguns serviços recomendam a lobectomia caudada de rotina²⁰.

As **lesões dos tipos III e IV**, que são candidatas a ressecção potencialmente curativa, devem ser encaminhadas para centros especializados nesses procedimentos, nos quais se tem experiência com técnicas como ressecção de múltiplos segmentos hepáticos com ressecção da veia porta (ressecção hilar em bloco) para obter margens negativas.

Pacientes altamente selecionados com tumores dos tipos II, III e IV que não são ressecáveis devido à invasão vascular ou colangite esclerosante primária podem ser candidatos a transplante de fígado.

Colangiocarcinoma distal

Lesões distais são geralmente tratadas com duodenopancreatectomia.

5. Tratamento adjuvante

A recorrência nos tumores de vias biliares é frequente após abordagem cirúrgica de intuito curativo. Antes do advento de tratamento adjuvante, cerca de 80% dos pacientes operados apresentam recorrência em três anos. Entre os colangiocarcinomas intra-hepáticos, 22% apresentam recidiva de doença em intervalo inferior a seis meses após a cirurgia³⁹. Diante disso, a necessidade de tratamento complementar que aumente a possibilidade de cura se faz necessária.

Historicamente, foram utilizadas características clínico-patológicas na indicação de quimioterapia adjuvante. Pacientes que apresentam acometimento linfonodal tiveram maior benefício do tratamento adjuvante, como demonstrado em metanálise (OR: 0,49; IC de 95%; 0,3-0,8; $p < 0,004$). Os pacientes com margens cirúrgicas comprometidas também apresentam maior benefício de quimioterapia adjuvante, quando comparados àqueles com ressecção de margens livres (OR: 0,36; IC de 95%; 0,19-0,68; $p < 0,002$)⁴⁰. O protocolo de quimioterapia a ser utilizado foi controverso por muitas décadas e era baseado em estudos retrospectivos e de fase II.

Mais recentemente, surgiram três importantes estudos de fase III. Dois estudos avaliaram o uso de gencitabina após a cirurgia. O estudo japonês BCAT comparou gencitabina isolada e placebo⁴¹. O estudo francês PRODIGE-2 avaliou o uso de gencitabina associada à oxaliplatina no tratamento adjuvante⁴². Ambos falharam em demonstrar benefício de sobrevida global. Diante do resultado desses dois estudos, está definido que a gencitabina não deve ser utilizada em protocolos de quimioterapia adjuvante nos carcinomas de vias biliares.

Outra medicação, a capecitabina, foi avaliada no estudo BILCAP também no cenário adjuvante. Nesse estudo, mais de 400 pacientes operados por tumores da vesícula biliar ou colangiocarcinomas intra ou extra-hepáticos foram distribuídos para receber capecitabina após a cirurgia oncológica ou apenas observação. Na análise por intenção de tratamento, não houve ganho na sobrevida global (51 meses *versus* 36 meses; $p = 0,097$). No entanto, houve significativo ganho de sobrevida livre de progressão (HR: 0,76; $p = 0,039$). Na análise pré-planejada que buscava analisar os pacientes por tratamento efetivamente recebido, o aumento da sobrevida global foi demonstrado (53 meses *versus* 36 meses; HR: 0,75; $p = 0,028$)⁴³. Além disso, a utilização da capecitabina adjuvante não piorou a qualidade de vida dos pacientes, tornando-se o tratamento padrão de quimioterapia adjuvante. Os dados do BILCAP foram atualizados após seguimento de quase nove anos, mantendo o ganho de SG com o uso da capecitabina na análise por tratamento recebido (52 meses *versus* 36 meses; HR: 0,79)⁴⁴.

O acréscimo de radioterapia ao tratamento adjuvante tem papel incerto, sendo a maioria dos dados limitados a análises retrospectivas. O racional para o seu uso se encontra nas altas taxas de recidiva local dos tumores operados, principalmente nos tumores peri-hilares e extra-hepáticos. O estudo prospectivo de fase II SWOG S0809 incluiu 79 pacientes com carcinoma de vesícula biliar e colangiocarcinomas submetidos a ressecção cirúrgica de estágio T2-4 ou N1 ou com margens cirúrgicas positivas. Os pacientes receberam quimioterapia adjuvante com quatro ciclos de gencitabina e cisplatina, seguida de quimiorradioterapia com capecitabina. O objetivo primário do estudo foi atingido ao se obter uma sobrevida global de 65%. Apesar do bom resultado quando comparado aos dados históricos, o nível de evidência científica é limitado, devendo ser uma estratégia considerada apenas em pacientes selecionados, em especial naqueles com margem cirúrgica positiva⁴⁵.

Em conclusão, pacientes com tumores de vias biliares ressecados devem receber quimioterapia adjuvante baseada em capecitabina por um intervalo de seis meses. A discussão quanto à radioquimioterapia adjuvante deve ser restrita a tumores de vesícula ou tumores extra-hepáticos, cujas margens cirúrgicas estão comprometidas⁴⁶.

6. Tratamento da doença metastática

A maior parte dos pacientes com carcinomas das vias biliares são diagnosticados em estágio avançado, não sendo factível a abordagem cirúrgica curativa. O prognóstico desses pacientes é ruim e a média de sobrevida global, curta. No momento do diagnóstico da doença metastática, o estado geral do paciente deve ser avaliado conforme classificação ECOG PS. Pacientes com PS maior ou igual a 3 não se beneficiam de tratamento oncológico quimioterápico e devem ser manejados em cuidados paliativos. Todos os pacientes devem ser analisados quanto à possibilidade de inclusão em estudos clínicos. Em não sendo possível, deve ser oferecido tratamento paliativo conforme abaixo.

Quimioterapia paliativa tem eficácia comprovada no tratamento dos carcinomas de vias biliares avançados. O resultado de uma análise agrupada de 104 estudos, incluindo 2.810 pacientes, demonstrou melhor taxa de resposta e controle do tumor no grupo que recebeu quimioterapia com gencitabina. Quando comparadas a gencitabina isolada ou a associação de gencitabina com platina, a combinação das duas drogas mostrou ganho na taxa de resposta, com 28% dos pacientes respondendo ao esquema. A sobrevida global para o grupo que recebeu a associação das duas medicações foi de 9,3 meses⁴⁷.

Tabela 7. Estudos sobre doença metastática

Estudo; ano	Tipo	Tratamento	N	Localização	Linfonodos	Margem	SLD	SG
Primrose <i>et al</i> ; 2017 BILCAP Reino Unido	Fase III	Capecitabina 1.250mg/m ² VO, duas vezes ao dia, D1-D14 a cada três semanas por oito ciclos	ITT: 223 PP: 220	Intra-hepático: 19 Hilar: 29 Vesícula biliar: 17 Distal: 34	N0: 45% N1: 48% NX: 7%	R0: 62% R1: 38%	Capecitabina: SLD de 24,6 meses (IC de 95%; 18,9 a 36,7 meses) Observação: SLD de 17,6 meses (IC de 95%; 12,8 a 27,6 meses)	Capecitabina: SG de 51,1 meses (IC de 95%; 34,6 a 59,1 meses) Observação: SG de 36,4 meses (IC de 95%; 29,7 a 44,5 meses)
		Observação	ITT: 224 PP: 210	Intra-hepático: 18 Hilar: 28 Vesícula biliar: 18 Distal: 36	N0: 48% N1: 46% NX: 6%	R0: 63% R1: 38%	HR: 0,76; IC de 95%; 0,58 a 0,99; p = 0,039)	HR: 0,81 (IC de 95%; 0,63 a 1,04; p = 0,097) Análise pré-planejada (linfonodos, grau, sexo): HR: 0,71 (IC de 95%; 0,55 a 0,92; p = 0,01)

Edeline <i>et al</i> ; 2017 PRODIGE 12, ACCORD 18, UNICANCER GI França	Fase III	Gencitabina 1.000mg/m ² em D1 e oxaliplatina 85mg/m ² em D2 por 12 ciclos	95	Intra-hepático: 43 Hilar: 11 Vesícula biliar: 18 Distal: 28	Invasão linfonodal: 37,2	R0: 86,2% R1: 13,8%	GEMOX: 30,4 meses (IC de 95%; 15,4 a 43 meses) Observação: 18,5 meses (IC de 95%; 12,6 a 38,2 meses)	GEMOX <i>versus</i> observação: SG em dois anos: 69% <i>versus</i> 76% SG em quatro anos: 51% <i>versus</i> 52%
		Observação	99	Intra-hepático: 46 Hilar: 5 Vesícula biliar: 21 Distal: 28	Invasão linfonodal: 36,4	R0: 87,9% R1: 12,1%	HR: 0,88 (IC de 95%; 0,62 a 1,25; p = 0,48)	
Ebata <i>et al</i> ; 2018 Japão	Fase III	Gencitabina 1.000mg/m ² em D1, D8 e D15 a cada 28 dias por seis ciclos	117	Peri-hilar: 44 Distal: 56	pN0: 64 pN1: 36	R0: 91% R1: 9%	Gencitabina: 36 meses Observação: 39,9 meses	Gencitabina: 62,3 meses Observação: 63,8 meses
		Observação	108	Peri-hilar: 47 Distal: 53	pN0: 67 pN1: 33	R0: 87% R1: 13%	HR: 0,93 (IC de 95%; 0,66 a 1,32; p = 0,693)	HR: 1,01 (IC de 95%; 0,7 a 1,45; p = 0,964)
Ben-Josef <i>et al</i> ; 2015 SWOG0809 Estados Unidos	Fase II (braço único)	Gencitabina 1.000mg/m ² em D1 e D8 e capecitabina 1.500mg/m ² , divididas em duas tomadas ao dia entre D1 e D14 a cada 21 dias por quatro ciclos, seguidas de capecitabina 1.330mg/m ² dividida em duas tomadas ao dia por sete dias, associada à radioterapia (45Gy em linfonodos regionais e 54Gy-59,-4Gy em leito tumoral)	79	Hilar: 50 Vesícula biliar: 33 Distal: 17	Não reportado	R0: 68% R1: 32%	SLD em dois anos: 54% (IC de 95%; 40% a 66%)	SG em dois anos: 65% (IC de 95%; 53% a 74%) R0: 67% (IC de 95%; 52% a 78%) R1: 60% (IC de 95%; 38% a 76%)

O ABC-2, um estudo de fase III multicêntrico e randomizado, confirmou benefício da associação de gencitabina e cisplatina. Incluindo 410 pacientes com colangiocarcinoma e tumores de vesícula biliar, o uso de gencitabina isolada foi comparado ao uso de gencitabina com cisplatina. A associação aumentou a sobrevida livre de progressão (SLP) dos pacientes (5 meses *versus* 8 meses) e houve aumento na mediana de sobrevida global (8 meses *versus* 12 meses)⁴⁸. Um segundo estudo, conduzido no Japão com 84 pacientes, demonstrou ganhos semelhantes da associação de gencitabina e cisplatina, com mediana de sobrevida global de 11 meses e taxa de resposta de 19%⁴⁹.

Em pacientes com contraindicação ao uso da cisplatina (por exemplo, pacientes com insuficiência renal), a oxaliplatina é uma opção de associação à gencitabina⁵⁰. No caso de pacientes com estado geral comprometido em PS 2 ou portadores de comorbidades que definam fragilidade, o uso da gencitabina isolada é aceitável.

Na última década, a imunoterapia vem demonstrando bons resultados no tratamento de inúmeros tumores sólidos. Os anticorpos contra ligante de morte celular programada 1 (PDL-1) atuam restaurando a função dos linfócitos T e bloqueando os mecanismos imunossupressores dos linfócitos T regulatórios, otimizando, assim, o processo imunológico contra as células tumorais⁵¹.

Recentemente, o acréscimo de imunoterapia no tratamento de pacientes com tumores de vias biliares avançados ou metastáticos se tornou uma opção embasada nos dados do estudo de fase III TOPAZ-1. Nesse estudo, o durvalumabe, um anticorpo monoclonal contra o PDL-1, foi acrescido ao esquema padrão de gencitabina e cisplatina, resultando em ganho de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão, além de maior taxa de resposta. Cerca de 27% dos pacientes responderam ao protocolo de tratamento com três drogas e estima-se que 25% dos pacientes usando durvalumabe estarão vivos em dois anos, contra apenas 10% no grupo controle. A toxicidade do acréscimo foi aceitável, com descontinuidade por evento adverso sendo similar nos dois grupos estudados⁵².

Nesse momento, não dispomos de biomarcadores que selecionem o uso de durvalumabe para um subgrupo mais responsivo, tendo sido a medicação aprovada no Brasil para todos os pacientes, independentemente do resultado de PD-L1.

7. Tratamento da doença metastática em segunda ou mais linhas

Existem poucos estudos prospectivos comparando regimes quimioterápicos específicos no cenário de segunda ou mais linhas para colangiocarcinoma avançado. Nenhum regime parece superior a qualquer outro e a escolha do regime de segunda linha é empírica⁵³. Sempre que possível, o paciente deve ser conduzido para estudo clínico.

O estudo fase III ABC-06 selecionou pacientes que apresentaram progressão da doença após gencitabina + cisplatina para o uso de FOLFOX em segunda linha (comparado com melhor suporte clínico). Os resultados mostraram ganho de sobrevida global (6,2 meses *versus* 5,3 meses; HR: 0,69; $p = 0,031$). A sobrevida em seis meses dos pacientes tratados com FOLFOX foi de 50%, em comparação a cerca de 35% no grupo de melhor suporte clínico.

Outros regimes quimioterápicos convencionais que podem ser considerados incluem gencitabina + oxaliplatina (GEMOX), CAPOX, FOLFIRI e fluoropirimidina isoladamente.

Terapia-alvo molecular

Os carcinomas do trato biliar (particularmente os colangiocarcinomas intra-hepáticos) frequentemente apresentam alterações moleculares. Algumas são alvo para inibidores específicos disponíveis⁵⁴⁻⁵⁶.

Tumores positivos para fusão de FGFR

As alterações do gene do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) estão envolvidas na patogênese do colangiocarcinoma. Aproximadamente 9% a 16% dos pacientes com colangiocarcinoma (15% a 20% dos tumores intra-hepáticos) apresentam alterações de FGFR2⁵⁷.

Pemigatinibe

O pemigatinibe é um inibidor oral seletivo de FGFR1, FGFR2 e FGFR3. O estudo FIGHT-202 (braço único) selecionou pacientes para três coortes: pacientes com fusões ou rearranjos de FGFR2 ($n = 107$), pacientes com outras alterações de FGF/FGFR ($n = 20$) ou pacientes sem alterações de FGF ou FGFR ($n = 18$). O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva.

Em um acompanhamento médio de 17,8 meses, 38 (36%) dos pacientes com fusões ou rearranjos FGFR2 tiveram uma resposta objetiva, incluindo três respostas completas. O controle da doença (resposta objetiva ou doença estável) foi alcançado por 88 (80%). A duração média da resposta foi de 7,5 meses (IC de 95%; 5,7-14,5). Nenhum paciente com outras alterações de FGF ou FGFR ou sem alterações de FGF ou FGFR obteve resposta, embora doença estável tenha sido observada em oito dos 20 pacientes com outras alterações de FGF ou FGFR e em quatro (22%) daqueles sem alterações identificáveis.

Com base nesses resultados, um estudo de fase III está em andamento comparando pemigatinibe com quimioterapia com gencitabina + cisplatina

como terapia de primeira linha para colangiocarcinoma irressecável ou metastático com rearranjos de FGFR2 (FIGHT-302).

Infigratinibe

O infigratinibe é um inibidor oral seletivo da tirosina quinase FGFR1-3. O estudo de fase II que demonstrou benefício no uso de infigratinibe selecionou 108 pacientes, sendo 83 (77%) com fusões do gene FGFR2 e o restante tinha rearranjos. Em um acompanhamento médio de 10,6 meses, houve 25 respostas objetivas (23%), sendo uma completa, e a duração média da resposta foi de cinco meses (intervalo de 0,9 a 19,1 meses). As respostas foram mais prováveis em pacientes tratados na segunda linha *versus* a configuração de terceira ou última linha (34% *versus* 13%).

Há dados muito interessantes com RLY-4008, um inibidor superseletivo de FGFR2, que, em doses adequadas, mostrou taxas de resposta acima de 80%.

Tumores com mutação no gene IDH1 ou IDH2

Mutações nos genes da isocitrato desidrogenase (IDH) estão presentes em até 25% (IDH1) e aproximadamente 3% (IDH2) dos colangiocarcinomas, sendo mais frequentes em tumores intra-hepáticos (até 20%)^{54,58}.

O ensaio clínico ClarIDHy, randomizado de fase III (placebo controlado), incluiu 187 pacientes com colangiocarcinoma avançado (93% metastáticos) previamente tratados. Na análise mais recente, os indivíduos que receberam ivosidenibe tiveram uma sobrevida livre de progressão mediana modesta, mas significativamente melhor e uma tendência a uma melhor sobrevida geral (10,3 meses *versus* 7,5 meses; HR: 0,79; IC de 95%; 0,56-1,12)⁵⁹.

Esse resultado provavelmente foi influenciado pelo *crossover* do placebo para o grupo de tratamento com ivosidenibe. A sobrevida global ajustada ao *crossover* no grupo placebo foi de 5,1 meses (HR para morte com ivosidenibe: 0,49; IC de 95%; 0,34-0,7). Em uma análise anterior, 32% dos pacientes que receberam ivosidenibe não progrediram em seis meses e 22% ainda estavam livres de progressão em 12 meses. Nenhum paciente no braço do placebo apresentou progressão da doença no ponto de seis meses⁶⁰.

Tumores com fusão de NTRK

Pacientes com rearranjos do gene neurotrófico do receptor de tirosina quinase (NTRK) são raros (3,6% dos colangiocarcinoma intra-hepáticos). As duas drogas que atuam nesse alvo molecular são larotrectinibe ou entrectinibe, com indicação

de tratamento agnóstico. A eficácia do larotrectinibe foi demonstrada em uma análise combinada de 55 pacientes com tumores de sítios diferentes positivos para fusão de TRK inscritos em três ensaios⁶¹. Em toda a coorte, a taxa de resposta geral foi de 75% e as respostas pareceram duradouras, com 86% dos respondedores ainda em tratamento ou submetidos à cirurgia (com intenção curativa), em um acompanhamento médio de 9,4 meses.

Tumores com mutação de BRAF V600E

Mutações específicas no gene BRAF (BRAF V600E) são relatadas em aproximadamente 5% dos cânceres do trato biliar, especialmente colangiocarcinomas intra-hepáticos⁶². O estudo ROAR (fase II) demonstrou o benefício da combinação do inibidor de BRAF dabrafenibe com o inibidor de MEK trametinibe (a taxa de resposta objetiva de 47% entre 43 pacientes avaliáveis e 14% adicionais tinham doença estável)⁶³. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 9 meses. A maioria desses pacientes recebeu duas ou mais linhas de terapia anterior.

Tumores com hiperexpressão ou amplificação de HER-2

A amplificação ou hiperexpressão de HER-2 (oncogene do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2) é encontrada em até 20% dos colangiocarcinomas (especialmente nos tumores extra-hepáticos distais)^{54,64}. O estudo MyPathway HER-2 *basket* mostrou com a terapia combinada com pertuzumabe + trastuzumabe uma resposta objetiva em nove de 39 cânceres do trato biliar do tipo selvagem RAS amplificado ou hiperexpresso por HER-2 (23%). A duração mediana da resposta foi 10,8 meses⁶⁴.

Imunoterapia

Alguns achados podem ser usados como preditores de resposta à imunoterapia em outros tumores: deficiência de enzima de reparo de DNA ou alta instabilidade de microssatélite (dMMR ou altos níveis de MSI – MSI-H), hiperexpressão do ligante 1 da morte celular programada 1 (PD-L1) ou altos níveis de carga mutacional do tumor (TMB alto).

O estudo KEYNOTE 158 (fase II) demonstrou a eficácia da imunoterapia nos pacientes com colangiocarcinoma com dMMR. Foram selecionados 22 pacientes, entre os quais, houve nove respostas objetivas (41%), sendo duas completas. A duração média da resposta variou de 4,1 meses a 24,9 meses⁶⁵. Não existem dados robustos ainda para afirmar que TMB alto ou hiperexpressão de PD-L1 são preditores de resposta à imunoterapia em tumores do trato biliar.

Para pacientes que receberam durvalumabe na primeira linha, ainda não existe resposta na literatura se poderão se beneficiar de imunoterapia na segunda ou na terceira linha.

Referências

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
2. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer*. 2016;122(9):1312-37.
3. Instituto Nacional do Câncer (Inca); Ministério da Saúde. Câncer de fígado. 6 out 2023. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em: <www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/figado>.
4. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration; Akinjemiju T, Abera S, Ahmed M et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the Global Burden of Disease study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1683-91.
5. Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245(5):755-62.
6. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(1):33-42.
7. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol*. 2008;98(7):485-9.
8. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer*. 1995;75(suppl.1):171-90.
9. Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR et al. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3):310-5.
10. Bergquist JR, Ivanics T, Storlie CB et al. Implications of CA19-9 elevation for survival, staging, and treatment sequencing in intrahepatic cholangiocarcinoma: a national cohort analysis. *J Surg Oncol*. 2016;114(4):475-82.
11. Zhou SL, Xin HY, Sun RQ et al. Association of KRAS variant subtypes with survival and recurrence in patients with surgically treated intrahepatic cholangiocarcinoma. *JAMA Surg*. 2022;157(1):59-65.
12. Boerner T, Drill E, Pak LM et al. Genetic determinants of outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2021;74(3):1429-44.
13. Sia D, Tovar V, Moeini A et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene*. 2013;32(41):4861-70.
14. Borgers DR, Tanabe KK, Fan KC et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist*. 2012;17(1):72-9.
15. Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(4):751-65.
16. Amin MB, Edge SB, Gress DM et al; American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society (eds.). *AJCC cancer staging manual*. 8ª ed. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
17. Su CH, Tsay SH, Wu CC et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1996;223(4):384-94.
18. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224(4):463-73.
19. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN et al. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg*. 1998;228(3):385-94.
20. Tsao JL, Nimura Y, Kamiya J et al. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Ann Surg*. 2000;232(2):166-74.
21. Rajagopalan V, Daines WP, Grossbard ML et al. Gallbladder and biliary tract carcinoma: a comprehensive update, part 1. *Oncology (Williston Park)*. 2004;18(7):889-96.
22. Ebata T, Nagino M, Kamiya J et al. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg*. 2003;238(5):720-7.
23. Hemming AW, Reed AI, Fujita S et al. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2005;241(5):693-9.
24. Dodson RM, Weiss MJ, Cosgrove D et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: management options and emerging therapies. *J Am Coll Surg*. 2013;217(4):736-50.
25. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245(5):755-62.
26. Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S et al. Is Hepatic resection for large or multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma justified? Results from a multi-institutional collaboration. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2218-25.
27. Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A et al; Italian Intrahepatic Cholangiocarcinoma Study Group. Surgical approach for long-term survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 434 patients. *Arch Surg*. 2012;147(12):1107-13.

28. Endo I, Gonen M, Yopp AC et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg.* 2008;248(1):84-96.
29. Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol.* 2011;29(23):3140-5.
30. Nimura Y, Kamiya J, Nagino M et al. Aggressive surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998;5(1):52-61.
31. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K et al. Aggressive surgical approaches to hilar cholangiocarcinoma: hepatic or local resection? *Surgery.* 1998;123(2):131-6.
32. Lim JH, Choi GH, Choi SH et al. Liver resection for Bismuth type I and type II hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2013;37(4):829-37.
33. Tan JW, Hu BS, Chu YJ et al. One-stage resection for Bismuth type IV hilar cholangiocarcinoma with high hilar resection and parenchyma-preserving strategies: a cohort study. *World J Surg.* 2013;37(3):614-21.
34. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K et al. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg.* 1999;230(5):663-71.
35. Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M et al. What constitutes long-term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer.* 1997;79(1):26-34.
36. Johnson SR, Kelly BS, Pennington LJ et al. A single center experience with extrahepatic cholangiocarcinomas. *Surgery.* 2001;130(4):584-90.
37. Matsumoto N, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T et al. Role of anatomical right hepatic trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2014;101(3):261-8.
38. Esaki M, Shimada K, Nara S et al. Left hepatic trisectionectomy for advanced perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2013;100(6):801-7.
39. Tsilimigras DI, Sahara K, Wu L et al. Very early recurrence after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: considering alternative treatment approaches. *JAMA Surg.* 2020;155(9):823-31.
40. Horgan AM, Amir E, Walter T et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1934-40.
41. Ebata T, Hirano S, Konishi M et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg.* 2018;105(3):192-202.
42. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER G1): a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2019;37(8):658-67.
43. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):663-73.
44. Bridgewater J, Fletcher P, Palmer DH et al; BILCAP study group. Long-term outcomes and exploratory analyses of the randomized phase III BILCAP study. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):2048-57.
45. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB et al. SWOG S0809: a phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2617-22.
46. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J et al; ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(2):127-40.
47. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer.* 2007;96:896-902.
48. Valle JW, Wasan HS, Palmer DH et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Eng J Med.* 2010;362:1273-81.
49. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer.* 2010;103:469-74.
50. Sharma A, Kalyan Mohanti B, Pal Chaudhary S et al. Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gallbladder cancer: results of a phase III randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2019;123:162-70.
51. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* 2018;8(9):1069-86.
52. Oh DY, Ruth He A, Qin S et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(8):EVID0a2200015.
53. Briau B, Dahan L, De Rycke Y et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: a large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer.* 2015;121(18):3290-7.

54. Valle JW, Lamarca A, Goyal L et al. New horizons for precision Medicine in biliary tract cancers. *Cancer Discov.* 2017;7(9):943-62.
55. Dumbrava EEI, Balaji K, Raghav K et al. Targeting ERBB2 (HER2) amplification identified by next-generation sequencing in patients with advanced or metastatic solid tumors beyond conventional indications. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:PO.18.00345.
56. Mody K, Jain P, El-Refaï SM et al. Clinical, genomic, and transcriptomic data profiling of biliary tract cancer reveals subtype-specific immune signatures. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100510.
57. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):671-84.
58. Makawita S, Borad MJ, Carapeto F et al. IDH1 and IDH2 driven intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC): a comprehensive genomic and immune profiling study. *J Clin Oncol.* 2021;39(suppl.15):4009.
59. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1669-77.
60. Abou-Alfa GK, Macarulla M, Javle M et al. ClarIDHy: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *Ann Oncol.* 2019;30(suppl.5):V872-V873.
61. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-9.
62. Jain A, Javle M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(5):797-803.
63. Subbiah V, Lassen U, Élez E et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1234.
64. Javle M, Borad MJ, Azad NS et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1290-300.
65. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.