

Tratamiento médico del cáncer extrahepático de vías biliares

MARÍA VIRGINIA SÁNCHEZ-BECERRA, ALICIA HURTADO-NUÑO, XABIER MIELGO RUBIO, CLARA OLIER GARATE, SUSANA HERNANDO-POLO, DIANA MORENO-MUÑOZ, ELISABETH JIMÉNEZ-AGUILAR, ANDREA GONZÁLEZ-LÓPEZ, MÓNICA ESTEBAN-GARCÍA, TERESA ROBLES-BERMEJO, YANELIS PERNAS-SÁNCHEZ, JUAN CARLOS CÁMARA-VICARIO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

RESUMEN

Los tumores de vías biliares representan un grupo heterogéneo e infrecuente de tumores y se disponen de escasos estudios que establezcan los estándares de tratamiento.

Dada la alta tasa de recidiva se recomienda la administración de quimiorradioterapia adyuvante especialmente en aquellos pacientes de mayor riesgo.

En pacientes con enfermedad avanzada, la quimioterapia basada en cisplatino-gemcitabina se sitúa como el *gold standard* de tratamiento en primera línea.

La identificación de alteraciones moleculares abre la puerta a tratamientos dirigidos, con resultados prometedores en segunda línea, lo que ha derivado en la aprobación por la FDA de pemigatinib, infigratinib (inhibidores FGFR).

PALABRAS CLAVE: Colangiocarcinoma. Cisplatino-gemcitabina. FGFR-2. Isocitrato deshidrogenasa.

INTRODUCCIÓN

Los colangiocarcinomas engloban un grupo de tumores infrecuentes y heterogéneos. Representan menos del 1 % del total de los tumores a nivel mundial (1).

Según su localización se clasifican en colangiocarcinomas intrahepáticos (10-20 %) y extrahepáticos. Estos últimos se dividen en colangiocarcinoma perihiliar o tumor de Klatskin (50 %) y colangiocarcinoma distal (30-40 %) (2).

ABSTRACT

Biliary tract cancers represent a heterogeneous and infrequent group of tumours, so there is a lack of clinical trials to establish the standard of care.

Taking into account the high relapse rate, adjuvant chemoradiotherapy is recommended, especially in patients with characteristics of worse prognosis.

In metastatic disease, cisplatin-gemcitabine represents the gold standard.

Identification of molecular alterations broadens the limited arsenal of treatment, with a promising future that still needs to be developed.

KEYWORDS: *Colangiocarcinoma. Cisplatin-gemcitabine. FGFR-2. Isocitrate dehydrogenase.*

El diagnóstico suele establecerse en estadios avanzados y la terapia sistémica es el pilar principal de tratamiento. Esta terapia está limitada debido a la heterogeneidad de este tipo de tumores, la baja incidencia y los escasos estudios publicados hasta el momento. Aun así, la medicina de precisión y la inmunoterapia (aunque en menor medida) abren el abanico de opciones de tratamiento disponibles para los pacientes hasta el punto de que recientes estudios proponen cambiar la clasificación anatómica por una molecular (3).

COLANGIOCARCINOMA LOCALIZADO

El tratamiento quirúrgico es el de elección en los estadios localizados. Sin embargo, a pesar de una resección con márgenes libres, entre un 60-75 % de los casos recidivan (4).

La técnica quirúrgica en los colangiocarcinomas distales consistirá en una pancreaticoduodenectomía (Whipple), y en el caso de los colangiocarcinomas perihiliares, la resección ductal. Dado el papel pronóstico de la afectación ganglionar, en ambos casos se debe acompañar de una linfadenectomía regional (5).

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Una revisión sistemática y un metaanálisis pusieron en tela de juicio el papel de la quimioterapia, la radioterapia o la combinación de ambas en el escenario de la adyuvancia, al no encontrar diferencias significativas en términos de supervivencia global (aunque con un posible beneficio en pacientes con afectación ganglionar o márgenes positivos) (6).

Sin embargo, debido a la alta tasa de recidivas, la mayoría de las guías clínicas recomiendan la administración de quimioterapia adyuvante o la inclusión en ensayos clínicos (7-10).

Los estudios BILCAP (capecitabina), ESPAC-3 (gemcitabina y fluorouracilo), un estudio fase III japonés (gemcitabina) y el PRODIGE-12-ACCORD 18-UNICANCER GI (gemcitabina-oxaliplatino) evaluaron el papel de la quimioterapia adyuvante sin alcanzar sus objetivos primarios. No obstante, se identificó un beneficio en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico (11-14).

La quimiorradioterapia con capecitabina y gemcitabina demostró en un estudio fase II resultados prometedores (15).

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Una revisión sistemática publicada en 2020 evaluó el papel de la neoadyuvancia dentro del marco de los colangiocarcinomas y concluye que, en colangiocarcinomas extrahepáticos, la quimiorradioterapia neoadyuvante puede permitir la reseabilidad de tumores avanzados o inicialmente irresecables. Además, plantea la posibilidad de seleccionar a pacientes que puedan beneficiarse de una quimiorradioterapia neoadyuvante como puente al trasplante hepático (16).

COLANGIOCARCINOMA METASTÁSICO O IRRESECABLE

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Debido a la baja frecuencia de este tipo tumoral se dispone de pocos ensayos clínicos que definan los es-

tándares de tratamiento adecuados. Además, la mayoría de los estudios publicados suelen incluir poblaciones heterogéneas, con colangiocarcinomas en distintas localizaciones. Es por ello que debe valorarse, siempre que sea posible, la inclusión en ensayos clínicos.

Un ensayo que incluía pacientes con tumores de vías biliares y cáncer de páncreas, demostró que la quimioterapia frente al tratamiento sintomático prolonga la supervivencia y calidad de vida (17). Un metaanálisis posterior, que incluyó 104 estudios, mostró un incremento en la respuesta tumoral en aquellos pacientes que recibieron esquemas basados en gemcitabina y platino (18).

Los primeros grandes ensayos publicados en 2010 sitúan la combinación cisplatino-gemcitabina como estándar de tratamiento en primera línea.

El estudio inglés ABC-02 fue un estudio fase II que incluyó 410 pacientes con tumores de vía biliar (242, 40 ampulomas), sometidos a tratamiento de primera línea con cisplatino-gemcitabina frente a gemcitabina en monoterapia. La combinación demostró superioridad en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de control de la enfermedad (19).

Estos datos fueron confirmados poco tiempo después con un ensayo fase II japonés (20) y con un metaanálisis (21) que incluyó ambos estudios y que demostró beneficio independientemente de la edad, sexo, localización primaria tumoral o estadio de la enfermedad. No obstante, en pacientes con *performance status 2* el beneficio de la combinación está menos establecido.

Otro metaanálisis de varios estudios en los que se trataba a los pacientes con un esquema de gemcitabina con o sin cisplatino u oxaliplatino, sugirió la superioridad de cisplatino-gemcitabina en términos de supervivencia y tasas de respuesta de la enfermedad. Se incluyeron un total de 3 ensayos clínicos, en dos de ellos se compararon la combinación gemcitabina-cisplatino frente a gemcitabina en monoterapia y en el tercero gemcitabina-oxaliplatino frente a fluorouracilo con ácido fólico (22).

Diferentes esquemas de tratamiento han sido analizados, sin embargo, no se han hecho comparaciones entre los diferentes regímenes de poliquimioterapia que permitan establecer el que es más eficaz entre los disponibles.

La combinación de cisplatino, epirrubicina, fluorouracilo y gemcitabina (PEFG) se valoró en un estudio observacional con 37 pacientes con colangiocarcinoma intra y extrahepático. Demostró su actividad en términos de respuesta tumoral alcanzando una tasa de control de enfermedad del 75 % con un perfil de toxicidad aceptable (23).

El ensayo clínico fase III FUGA-BT estudió la combinación de gemcitabina-S1 frente a cisplatino-gemcitabina. Demostró la no inferioridad de este nuevo esquema de tratamiento en supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta con un perfil de tolerancia similar (24).

Varios fase II se realizaron para estudiar el papel de gemcitabina-oxaliplatino, con un perfil de tolerancia favorable y beneficios en términos de supervivencia y tasa de respuesta de la enfermedad. Uno de los estudios incluyó pacientes en segunda línea de tratamiento que mostró resultados mucho más discretos en este escenario (25-27).

Un ensayo fase III con diseño de no inferioridad comparó capecitabina-oxaliplatino frente a gemcitabina-oxaliplatino en primera línea. El objetivo primario fue conseguido al demostrar la no inferioridad en la supervivencia libre de progresión a 6 meses. En cuanto a las toxicidades, XELOX tuvo un menor número de visitas al hospital de manera significativa (28).

La combinación de capecitabina-gemcitabina ha sido fuente de estudio con varios fase II que han demostrado su actividad antitumoral, con un perfil de tolerancia bueno e incluso una mejoría en la calidad de vida entre aquellos pacientes con respuesta o enfermedad estable (29-31).

La triple terapia con gemcitabina-oxaliplatino-5 fluorouracilo fue estudiada en dos ensayos fase II multicéntricos con resultados similares a los aportados con la doble terapia, aunque con un aumento en las toxicidades (32).

El esquema gemcitabina-oxaliplatino-bevacizumab fue explorado en otro fase II y obtuvo un 41 % de respuesta al tratamiento. No obstante, no se desarrollaron ensayos fase III que hayan confirmado el papel de esta combinación en comparación con otros tratamientos estándar (33).

Otras combinaciones con gemcitabina incluyen nabpaclitaxel, que consiguió mostrar en un ensayo fase II una supervivencia libre de progresión de 7,7 meses y global de 12,4 meses (34).

Se obtuvieron resultados mejores en un estudio fase II que combinó gemcitabina-nabpaclitaxel con cisplatino, aunque a expensas de una mayor toxicidad (35).

La combinación de cisplatino y S-1 frente a cisplatino-gemcitabina, no encontró diferencias en términos de supervivencia (36).

Sin embargo, un fase II que comparó mitomicina C y capecitabina frente a gemcitabina altas dosis, parece tener un perfil más favorable en términos de supervivencia global, libre de progresión y tasa de control de la enfermedad. Los autores recomiendan que se realicen ensayos fase III con esta combinación para validar el papel de la mitomicina C-capecitabina en primera línea de tratamiento para el colangiocarcinoma metastásico (37).

A la vista de todos los estudios previamente descritos, las guías clínicas de las principales sociedades (SEOM, ESMO y NCCN) recomiendan como primera línea de tratamiento el doblete de cisplatino-gemcitabina. Otros esquemas que pueden ser considerados en primera línea es la combinación de gemcitabina-oxaliplatino (especialmente en pacientes con deterioro de la función renal) o gemcitabina-S1 (7-10).

Una consideración aparte debe hacerse en aquellos pacientes frágiles con deterioro de su clase funcional. En este grupo de pacientes, una alternativa válida sería la monoterapia con gemcitabina, o fluoropirimidinas (7-10). No obstante, hay que tener en cuenta que las tasas de respuesta y de supervivencia presentan resultados más pobres en los diferentes estudios realizados con fármacos en monoterapia (38-40).

Hay que considerar que debido a la localización de este tipo de tumor en muchas ocasiones los pacientes se presentan con un síndrome obstructivo biliar que obliga a la realización de técnicas derivativas. En casos de hiperbilirrubinemia persistente, las guías clínicas abogan por esquemas de quimioterapia que eviten la gemcitabina como las combinaciones de fluorouracilo con oxaliplatino (7-10).

Junto con todas estas recomendaciones, hay que hacer hincapié en la importancia de la implementación de los servicios de cuidados paliativos desde las etapas precoces para un adecuado manejo sintomático.

SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Existen pocos estudios prospectivos que evalúen el tratamiento del colangiocarcinoma en segunda línea.

Se han desarrollado algunos que permiten seleccionar a los pacientes que se beneficiarán de una segunda línea de quimioterapia, lo que sugiere que el estado general (*performance status*-ECOG), el grado de respuesta a la primera línea de tratamiento, la ausencia de afectación peritoneal y los niveles bajos de CA 19-9 pueden ser factores de respuesta a tratamiento.

Se realizó una revisión sistemática que incluyó 761 pacientes que no aportó suficiente nivel de evidencia para recomendar una segunda línea de quimioterapia (41).

En este punto cobra especial importancia la valoración del perfil mutacional tumoral y otros marcadores como dMMR que pudiesen ampliar el abanico de posibilidades terapéuticas.

La elección del esquema de tratamiento debe guiarse por el perfil de toxicidad y las características del paciente.

Varios estudios han demostrado beneficio en segunda línea para el tratamiento con FOLFOX (42), irinotecán liposomal (43) y XELIRI (44).

Algunos de los esquemas de tratamiento recogidos en las guías clínicas incluyen FOLFOX, XELOX, GEMOX con o sin bevacizumab o FOLFIRI con o sin bevacizumab (7-10).

LÍNEAS FUTURAS DE TRATAMIENTO

Medicina de precisión

Uno de los campos que está más en auge dentro de las futuras líneas de tratamiento del colangiocarcinoma

es la medicina de precisión. El mayor conocimiento del plano molecular de estos tumores permite incorporar terapias diana frente a este grupo tumoral.

Los colangiocarcinomas se caracterizan por presentar una heterogeneidad intra e intertumoral importante y con un 40 % alteraciones moleculares potencialmente tratables con terapia dirigida.

Es por ello que se debe instar a la realización de perfiles moleculares ante el diagnóstico de colangiocarcinomas con enfermedad avanzada (45-47).

Las alteraciones moleculares se han relacionado con la localización anatómica del colangiocarcinoma. Los colangiocarcinomas extrahepáticos se asocian con una mayor frecuencia de mutaciones en HER-2, alteraciones en PRKACA/PRKACB y ARID1A. No obstante, las mutaciones no son exclusivas de determinadas localizaciones anatómicas por lo que recientes estudios abogan por una clasificación molecular del colangiocarcinoma en lugar de una anatómica (3).

Traslocaciones y fusiones de FGFR-2

Entre un 9 y un 16 % de los pacientes con colangiocarcinoma presentan traslocaciones o fusiones que afectan al factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGFR-2).

Pemigatinib

El ensayo clínico fase II, abierto de un único brazo FIGHT-202, estudió el papel de pemigatinib (inhibidor selectivo FGFR 1, 2 y 3) en pacientes previamente tratados. Se obtuvo un 80 % de tasas de control de enfermedad, con una duración de respuesta de 7,5 meses. La tolerancia al tratamiento fue buena y la toxicidad más reseñable fue la hiperfosfatemia (48).

El estudio fase III FIGHT-302 que compara pemigatinib frente a la combinación cisplatino-gemcitabina en primera línea en pacientes con reordenamientos de FGFR-2, arrojará luz en el manejo de estos pacientes (49).

Infigratinib

Este inhibidor tirosin-quinasa de FGFR1-3 ha mostrado actividad en pacientes con colangiocarcinoma metastásico, en progresión a una o más líneas de quimioterapia, con alteraciones de FGFR-2.

Los resultados finales del estudio fase II han sido presentados en el simposio de tumores digestivos de ASCO de este año. El infigratinib se asoció con una tasa de respuesta del 23 % con una duración media de 5 meses. La supervivencia libre de progresión fue de 7,3 meses y la mediana de supervivencia global fue de 12,2 meses.

En un análisis por subgrupos, los resultados en términos de respuesta de enfermedad fueron mejores en aquellos pacientes que habían recibido una línea de tratamiento frente a los que ya habían progresado a varias líneas. Las toxicidades más frecuentes fueron las secundarias a la homeostasis del calcio y fosfato (50).

Los resultados de los estudios previamente descritos han derivado en la aprobación de pemigatinib e infigratinib por la FDA.

Mutaciones de isocitrato deshidrogenasa (IDH)

Las mutaciones en los genes codificantes de la isocitrato deshidrogenasa tipo I se presentan hasta en un 25 % de los pacientes con colangiocarcinoma, y el tipo II en el 3 %; si bien cabe destacar que estas mutaciones son más frecuentes en los colangiocarcinomas intrahepáticos (51,52).

Ivosidenib

El ensayo clínico fase III, randomizado, doble ciego ClarIDHy, estudió la eficacia de ivosidenib en pacientes con colangiocarcinoma metastásico previamente tratados IDH-1 mutados. Obtuvo diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en términos de supervivencia libre de progresión (2,7 frente a 1,4 meses), y una tendencia favorable en supervivencia global (10,8 frente a 9,7 meses, $p = 0,06$) (53).

Los resultados de este estudio se han actualizado este año, con una reducción del riesgo de muerte del 21 %, una supervivencia global a un año de 43 % frente al 36 %, y una supervivencia global tras ajuste del *crossover* de 5,1 meses estadísticamente significativa. El perfil de toxicidad fue favorable y destaca la toxicidad digestiva como la más frecuente (54).

Estos resultados han permitido la aprobación de ivosidenib por la FDA.

Mutaciones en BRAF

Las mutaciones V600E en BRAF se han reportado hasta en un 5 % de los tumores de la vía biliar, siendo más frecuentes en los colangiocarcinomas intrahepáticos.

Dabrafenib y trametinib

El ensayo clínico tipo *basket*, ROAR, incluyó diferentes tumores con mutación V600E en BRAF que fueron tratados con dabrafenib y trametinib. Entre los 35 pacientes con colangiocarcinoma (80 % en progre-

sión a más de dos líneas de quimioterapia) se obtuvo una tasa de respuestas del 41 % con una supervivencia global mediana de 11,3 meses (55,56).

Sobreexpresión de HER-2

Entre el 4-6 % de los colangiocarcinomas tienen una amplificación del receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2) (57).

Trastuzumab, pertuzumab o lapatinib

Se han publicado series de casos de pacientes con colangiocarcinoma HER-2 amplificado que mediante tratamiento agnóstico tuvieron resultados prometedores (58).

Se han desarrollado estudios *basket* que muestran resultados favorables para el tratamiento dirigido con trastuzumab-pertuzumab (59).

Recientemente se han publicado los resultados de una cohorte de expansión de un estudio fase I del anticuerpo biespecífico zanidatamab en pacientes con colangiocarcinoma con amplificación de HER-2 en el cual se objetivó una tasa de respuesta del 40 % y de control de enfermedad del 65 %, con una duración media de respuesta de 7,4 meses. Estos resultados han puesto en marcha un estudio fase II que pretende confirmar este beneficio (60).

EGFR

Diferentes ensayos han estudiado el papel de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Un único estudio ha valorado el uso de un inhibidor en monoterapia. Se trata de un ensayo clínico fase II publicado en 2006 que valoró el papel de erlotinib en primera o segunda línea. El 81 % de los pacientes tuvieron una inmunohistoquímica positiva para EGFR y 17 % de los pacientes no progresaron a los 6 meses de tratamiento (61).

La combinación de gemcitabina-oxaliplatino con cetuximab en pacientes con enfermedad avanzada se estudió en un ensayo fase II y mostró una mejoría modesta en la supervivencia libre de progresión no estadísticamente significativa, con resultados desfavorables en términos de supervivencia global (62).

La misma combinación de quimioterapia, pero con panitumumab, fue estudiada en pacientes KRAS *wild-type* sin encontrar beneficios clínicos que incentivasen estudios posteriores (63).

Sin embargo, un fase II sobre la combinación panitumumab con gemcitabina e irinotecán mostró resultados más prometedores, con una supervivencia libre de pro-

gresión media de 9,7 meses y una supervivencia global media de 12,9 meses. Estos datos no han sido confirmados en otros estudios (64).

Los resultados de todos los ensayos expuestos hacen que los inhibidores EGFR no formen parte de la práctica clínica habitual.

Sobreexpresión de VEGFR

La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular se ha reportado en un 42-76 % de los tumores del tracto biliar y se relaciona con un peor pronóstico (65).

Bevacizumab

Siguiendo lo anteriormente referido en el apartado de primera línea de tratamiento, la combinación de gemcitabina-oxaliplatino-bevacizumab presentó un perfil de respuesta favorable (33).

El esquema gemcitabina-capecitabina-bevacizumab no mostró beneficios clínicos en un estudio fase II en pacientes con enfermedad avanzada en primera línea (66).

Más allá de las combinaciones con quimioterapia, un estudio fase II combinó bevacizumab bisemanal junto con erlotinib, con un 12 % de respuesta parcial y el 51 % enfermedad estable (67).

Inhibidores multiquinasa

Sorafenib en combinación con gemcitabina y cisplatino fue valorado en un estudio fase II, sin mostrar mejoría en la evolución de la enfermedad, con un incremento en la toxicidad (68).

El fase II VanGogh ha valorado el papel del inhibidor multiquinasa (VEGFR, EGFR, RET) en monoterapia frente a su combinación con gemcitabina y frente a la monoterapia con gemcitabina, sin encontrar una evolución favorable en términos de supervivencia libre de progresión (69).

Un fase III doble ciego randomizado (REACHIN) evaluó la eficacia de regorafenib en segunda línea de tratamiento con una discreta pero significativa mejoría en supervivencia libre de progresión pero sin diferencias en supervivencia global (70).

Inmunoterapia

El papel de pembrolizumab ha sido estudiado en dos ensayos clínicos no específicos para tumores de vías biliares (un estudio fase Ib y uno fase II). La eficacia de pembrolizumab fue manifiesta en aquellos pacientes

con deficiencia en el sistema de genes reparadores de DNA (dMMR), alteración presente hasta en un 5 % de los colangiocarcinomas extrahepáticos. El papel de PD-L1 fue estudiado también en ambos estudios, sin poder ser validado como predictor de respuesta al tratamiento (71-73).

Otros estudios específicos de poblaciones con colangiocarcinomas han estudiado el papel del nivolumab.

Un estudio fase II con nivolumab mostró una tasa de respuesta objetiva del 22 %, con una tasa de control de enfermedad del 59 %. Un análisis dirigido mostró que todos los pacientes que experimentaron respuesta tenían dMMR. La supervivencia libre de progresión fue de 3,68 meses y la supervivencia global de 14,24 meses (74).

Por otra parte, se ha realizado un fase II no randomizado de combinación de nivolumab e ipilimumab reportando una tasa de respuesta objetiva de 23 %, control de enfermedad del 44 %, supervivencia libre de progresión de 2,9 meses y supervivencia global de 5,7 meses (75).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los tumores de vías biliares constituyen un grupo heterogéneo e infrecuente de tumores, lo que dificulta la realización de ensayos clínicos que permitan definir el estándar de tratamiento.

A pesar de la ausencia de estudios con resultados favorables, la alta tasa de recidiva de los tumores localizados intervenidos ha derivado en la recomendación de administrar un tratamiento adyuvante basado en quimiorradioterapia, especialmente en aquellos pacientes con un mayor riesgo de recaída (afectación ganglionar o márgenes afectos). Actualmente no se dispone de estudios randomizados que hayan permitido posicionar un esquema de quimioterapia como *gold standard*.

La quimiorradioterapia neoadyuvante puede valorarse en aquellos tumores potencialmente resecables.

La combinación de cisplatino-gemcitabina demostró beneficios en términos de supervivencia y tasa de respuesta en la enfermedad metastásica o no resecable para posicionarse como estándar de tratamiento en primera línea. Otros esquemas aceptados también en primera línea en pacientes seleccionados serían la gemcitabina-oxaliplatino o gemcitabina-S1.

Si bien la quimioterapia con único agente no ha demostrado beneficios, puede ser valorada en aquellos pacientes con situación funcional límite.

Las líneas actuales de investigación del colangiocarcinoma se orientan hacia una medicina de precisión, con las mutaciones en IDH y los reordenamientos y fusiones en FGFR como *hotspot* actuales. Otras potenciales dianas terapéuticas se están explorando.

La inmunoterapia no tiene actualmente un papel robusto en el manejo del colangiocarcinoma, si bien

varios subanálisis de los estudios realizados orientan a un beneficio en pacientes con dMMR.

Actualmente no existe un esquema de tratamiento en segunda línea claramente establecido.

Teniendo en cuenta la baja frecuencia de estos tumores y el pronóstico sombrío, se debe incentivar la realización de ensayos clínicos.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Juan Carlos Cámara-Vicario
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Fundación Alcorcón
C/ Budapest, 1
28922 Alcorcón, Madrid
e-mail: jccamara@fhalcorcon.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24(2):115-25. DOI: 10.1055/s-2004-828889.
2. Na Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224(4):463-73; discussion 473-5. DOI: 10.1097/0000658-199610000-00005
3. Jain A, Javle M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(5):797-803. DOI: 10.21037/jgo.2016.09.01
4. Wang G, Wang Q, Fan X, Ding L, Dong L. The Significance of Adjuvant Therapy for Extrahepatic Cholangiocarcinoma After Surgery. *Cancer Manag Res* 2019;11:10871-82. DOI: 10.2147/CMAR.S224583
5. Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: prognostic impact of lymph node metastasis. *World J Surg* 2007;31(2):337-42; discussion 343-4. DOI: 10.1007/s00268-006-0224-0
6. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1934-40. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.5381
7. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Crane C, Edeline J, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(12):1015-27. DOI: 10.1200/JCO.18.02178
8. Gómez-España MA, Montes AF, García-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol* 2021;23(5):988-1000. DOI: 10.1007/s12094-021-02573-1
9. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl.5):v28-37. DOI: 10.1093/annonc/mdw324
10. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(5):541-65. DOI: 10.6004/jncn.2021.0022
11. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al; BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(5):663-73. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X

12. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected perihilar adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012;308(2):147-56. DOI: 10.1001/jama.2012.7352. Erratum in: *JAMA* 2012;308(18):1861.
13. Ebata T, Hirano S, Konishi M, Uesaka K, Tsuchiya Y, Ohtsuka M, et al; Bile Duct Cancer Adjuvant Trial (BCAT) Study Group. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 2018;105(3):192-202. DOI: 10.1002/bjs.10776
14. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly JP, 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. DOI: 10.1200/JCO.18.00050
15. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL, Zalupski MM, Lowy AM, 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. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.2219
16. Le VH, O'Connor VV, Li D, Melstrom LG, Fong Y, DiFronzo AL. Outcomes of neoadjuvant therapy for cholangiocarcinoma: A review of existing evidence assessing treatment response and R0 resection rate. *J Surg Oncol* 2021;123(1):164-71. DOI: 10.1002/jso.26230
17. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7(6):593-600. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010676
18. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96(6):896-902. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603648
19. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362(14):1273-81. DOI: 10.1056/NEJMoa0908721
20. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi 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(4):469-74. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605779
21. Valle JW, Furuse J, Jital M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 2014;25(2):391-8. DOI: 10.1093/annonc/mdt540
22. Yang R, Wang B, Chen YJ, Li HB, Hu JB, Zou SQ. Efficacy of gemcitabine plus platinum agents for biliary tract cancers: a meta-analysis. *Anticancer Drugs* 2013;24(8):871-7. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283637292
23. Cereda S, Passoni P, Reni M, Viganò MG, Aldrighetti L, Nicoletti R, et al. The cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine (PEFG) regimen in advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 2010;116(9):2208-14. DOI: 10.1002/ncr.24970
24. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncol* 2019;30(12):1950-8. DOI: 10.1093/annonc/mdz402
25. André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, et al; GERCOR Group. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15(9):1339-43. DOI: 10.1093/annonc/mdh351
26. Harder J, Riecken B, Kummer O, Lohrmann C, Otto F, Usadel H, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2006;95(7):848-52. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603334
27. André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2008;99(6):862-7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604628
28. Kim ST, Kang JH, Lee J, Lee HW, Oh SY, Jang JS, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol* 2019;30(5):788-95. DOI: 10.1093/annonc/mdz05
29. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2332-8. DOI: 10.1200/JCO.2005.51.008
30. Cho JY, Paik YH, Chang YS, Lee SJ, Lee DK, Song SY, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 2005;104(12):2753-8. DOI: 10.1002/ncr.21591
31. Koeberle D, Saletti P, Borner M, Gerber D, Dietrich D, Caspar CB, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine: a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3702-8. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.5704
32. Wagner AD, Buechner-Stuedel P, Moehler M, Schmalenberg H, Behrens R, Fahlke J, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and 5-FU in advanced bile duct and gallbladder carcinoma: two parallel, multicentre phase-II trials. *Br J Cancer* 2009;101(11):1846-52. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605377
33. Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, Kambadakone AR, Muzikansky A, Zheng H, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11(1):48-54. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70333-X
34. Sahai V, Catalano PJ, Zalupski MM, Lubner SJ, Menge MR, Nimeiri HS, et al. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine as First-line Treatment of Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1707-12. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3277
35. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, Kaseb AO, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(6):824-30. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0270
36. Kang MJ, Lee JL, Kim TW, Lee SS, Ahn S, Park DH, et al. Randomized phase II trial of S-1 and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2012;51(7):860-6. DOI: 10.3109/0284186X.2012.682628
37. Kornek GV, Schuell B, Laengle F, Gruenberger T, Penz M, Karall K, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004;15(3):478-83. DOI: 10.1093/annonc/mdh096
38. Malik IA, Aziz Z. Prospective evaluation of efficacy and toxicity of 5-fu and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in patients with advanced cancer of the gallbladder. *Am J Clin Oncol* 2003;26(2):124-6. DOI: 10.1097/00000421-200304000-00004
39. Penz M, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebigger W, Lenauer A, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001;12(2):183-6. DOI: 10.1023/a:1008352123009
40. Petekaya I, Gezen G, Roach EC, Solak M, Gullu I. Long-term advanced cholangiocarcinoma survivor with single-agent capecitabine. *J BUON* 2012;17(4):796.

41. Neuzillet C, Casadei Gardini A, Brieau B, Vivaldi C, Smolenski C, Brandi G, et al. Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multicentre validations. *Eur J Cancer* 2019;111:94-106. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.01.019
42. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. ABC-06 1 A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.15):4003.
43. Yoo C, Kim KP, Jeong JH, Kim I, Kang MJ, Cheon J, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol* 2021;22(11):1560-72. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00486-1
44. Zheng Y, Tu X, Zhao P, Jiang W, Liu L, Tong Z, et al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. *Br J Cancer* 2018;119(3):291-5. DOI: 10.1038/s41416-018-0138-2
45. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015;47(9):1003-10. DOI: 10.1038/ng.3375
46. Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014;9(12):e115383. DOI: 10.1371/journal.pone.0115383
47. Okamura R, Kurzrock R, Mallory RJ, Fanta PT, Burgoyne AM, Clary BM, et al. Comprehensive genomic landscape and precision therapeutic approach in biliary tract cancers. *Int J Cancer* 2021;148(3):702-12. DOI: 10.1002/ijc.33230
48. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1
49. Bekaii-Saab TS, Valle JW, Van Cutsem E, Rimassa L, Furuse J, Ioka T, et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future Oncol* 2020;16(30):2385-99. DOI: 10.2217/fon-2020-0429
50. Javle M, Lowery M, Shroff RT, Weiss KH, Springfield C, Borad MJ, et al. Phase II Study of BGI398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36(3):276-82. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.5009
51. Lowery MA, Burris HA 3rd, Janku F, Shroff RT, Cleary JM, Azad NS, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(9):711-20. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30189-X
52. Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, Lopez HU, Fantin VR, Straley KS, 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. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0386
53. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(6):796-807. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1. Erratum in: *Lancet Oncol* 2020;21(10):e462.
54. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3836
55. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, 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):1234-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30321-1
56. Wainberg ZA, Lassen UN, Elez E, Italiano A, Curigliano G, De Braud FG, et al. Efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated biliary tract cancer (BTC): a cohort of the ROAR basket trial. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.4):187.
57. Yan M, Schwaederle M, Arguello D, Millis SZ, Gatalica Z, Kurzrock R. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev* 2015;34(1):157-64. DOI: 10.1007/s10555-015-9552-6
58. Mou HB, Li WD, Shen YJ, Shi JP, Guo XD, Yao M, et al. Trastuzumab, not lapatinib, has therapeutic effects on Chinese patients with HER2-positive cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17(5):477-9. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.09.011
59. Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00336-3
60. Meric-Bernstam F, Hanna DL, El-Khoueiry AB, Kang Y-K, Oh D-Y, et al. Zanidatamab (ZW25) in HER-2 positive biliary tract cancers (BTCs): results from a phase I study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.3):299
61. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3069-74. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3579
62. Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, Wrba F, Tamandl D, Kaczirek K, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11(12):1142-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70247-3
63. Leone F, Marino D, Cereda S, Filippi R, Belli C, Spadi R, et al. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study). *Cancer* 2016;122(4):574-81. DOI: 10.1002/encr.29778
64. Sohal DP, Mykulowycz K, Uehara T, Teitelbaum UR, Damjanov N, Giantonio BJ, et al. A phase II trial of gemcitabine, irinotecan and panitumumab in advanced cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(12):3061-5. DOI: 10.1093/annonc/mdt416
65. Möbius C, Demuth C, Aigner T, Wiedmann M, Wittekind C, Mössner J, et al. Evaluation of VEGF A expression and microvascular density as prognostic factors in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(8):1025-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.02.020
66. Iyer RV, Pokuri VK, Groman A, Ma WW, Malhotra U, et al. A Multicenter Phase II Study of Gemcitabine, Capecitabine, and Bevacizumab for Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. *Am J Clin Oncol* 2018;41(7):649-55. DOI: 10.1097/COC.0000000000000347
67. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, Loconte NK, Kim GP, Pitot HC, et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3491-7. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.4075
68. Lee JK, Capanu M, O'Reilly EM, Ma J, Chou JF, Shia J, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin plus sorafenib in patients with advanced biliary adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2013;109(4):915-9. DOI: 10.1038/bjc.2013.432
69. Santoro A, Gebbia V, Pressiani T, Testa A, Personeni N, Arrivas Bajardi E, et al. A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects

- with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study. *Ann Oncol* 2015;26(3):542-7. DOI: 10.1093/annonc/mdu576
70. Demols A, Borbath I, Van den Eynde M, Houbiers G, Peeters M, Marechal R, et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial. *Ann Oncol* 2020;31(9):1169-77. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.018
71. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, 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. DOI: 10.1200/JCO.19.02105
72. Silva VW, Askan G, Daniel TD, Lowery M, Klimstra DS, Abou-Alfa GK et al. Biliary carcinomas: pathology and the role of DNA mismatch repair deficiency. *Chin Clin Oncol* 2016;5(5):62. DOI: 10.21037/cco.2016.10.04
73. Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, Malka D, Chung HC, Nagrial A, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. *Int J Cancer* 2020;147(8):2190-8. DOI: 10.1002/ijc.33013
74. Kim RD, Chung V, Alese OB, El-Rayes BF, Li D, Al-Toubah TE, et al. A Phase 2 Multi-institutional Study of Nivolumab for Patients with Advanced Refractory Biliary Tract Cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(6):888-94. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0930
75. Klein O, Kee D, Nagrial A, Markman B, Underhill C, Michael M, et al. Evaluation of Combination Nivolumab and Ipilimumab Immunotherapy in Patients with Advanced Biliary Tract Cancers: Subgroup Analysis of a Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(9):1405-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2814