

담도암의 새로운 고식적 항암치료

국립암센터¹ 간담도췌장암센터, ²연구소, ³국제암대학원대학교
전중원^{1,2} · 우상명^{1,2,3}

Novel Palliative Chemotherapy for Cholangiocarcinoma

Jung Won Jung^{1,2}, Sang Myung Woo^{1,2,3}¹Center for Liver and Pancreatobiliary Cancer, ²Research Institute, ³Graduate School of Cancer Science and Policy, National Cancer Center, Goyang, Korea

The term cholangiocarcinoma (CC) refers to all tumors arising from bile duct epithelium. CCs are characterized by their rarity, difficulty in diagnosis, and overall poor prognosis. This leads to a paucity of data from which to define the natural history and optimal treatment regimens. Currently, surgical resection remains the only potentially curative treatment, but many patients develop recurrence. In addition, a limited number of patients can be candidates for curative resection at diagnosis. Therefore, chemotherapy is inevitable choice for the treatment of advanced CC. Gemcitabine plus cisplatin (GP) is considered a standard option for advanced biliary cancer. A randomized phase III trial (ABC-02 trial) showed the superiority of gemcitabine plus cisplatin over gemcitabine alone. Treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine-cisplatin prolonged median progression-free survival and overall survival vs. those reported for historical controls treated with gemcitabine-cisplatin alone in a phase II study of 60 patients with locally advanced unresectable or metastatic biliary tract cancer. Recent data of the ABC-06 trial has provided slight evidence for the use of second-line chemotherapy after progression on cisplatin plus gemcitabine combination. Other active regimens, that could be considered in patients who include have disease progression while receiving GP and who retain an adequate performance status, includes capecitabine plus cisplatin, liposomal irinotecan plus leucovorin-modulated fluorouracil and a fluoropyrimidine alone. We herein review recent published data regarding the use of palliative chemotherapies in CC patients, with a particular focus on novel cytotoxic agents.

*Korean J Pancreas Biliary Tract 2022;27(2):90-96***Keywords:** Cholangiocarcinoma; Chemotherapy; Bile duct neoplasms**Received** Nov. 13, 2021
Revised Apr. 24, 2022
Accepted Apr. 26, 2022**Corresponding author:** Sang Myung WooCenter for Liver and Pancreatobiliary Cancer,
National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-
gu, Goyang 10408, Korea
Tel. +82-31-920-1733 Fax. +82-31-920-2798
E-mail: wsm@ncc.re.kr
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3786-4403This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서론

담도암(cholangiocarcinoma)은 담즙이 배출되는 경로인 간내 혹은 간외 담관의 상피세포에서 발생하는 악성종양을 통칭한다. 2020년에 발표된 한국중앙암등록본부 자료에 의하면

담낭암을 포함한 담관암은 7,179건이 발생하여 전체 암 발생의 9위를 차지하고 있다. 전신화학요법은 수술이 불가능한 진행성 담도암의 치료에서 매우 중요하며, 적용이 증가하고 있다. 절제가 불가능한 진행성 담도암에서 전신항암요법이 효과적인 담도배액을 포함한 최적의 보존적 치료(best supportive care)에

비해 생존 기간을 연장하는 효과가 있다는 것은 2개의 무작위 대조 연구에 근거를 두고 있다. 90명의 진행성 췌장암과 37명의 담도암 환자를 대상으로 1차 치료로 5-fluorouracil (5-FU) 투여와 최적의 보존적 치료를 비교한 연구에서 5-FU 치료군의 중앙 생존 기간이 6개월로 보존적 치료군의 2.5개월에 비해 우월하였다.¹ Gemcitabine과 cisplatin (GP) 병합요법 실패 후 2차 요법으로 5-FU, leucovorin (LV), and oxaliplatin (FOLFOX) 항암치료를 한 ABC-06 연구에서 적극적인 증상 조절(active symptom control, ASC)과 비교하여 생존 기간 연장을 보고 하였다(중간 생존 기간 6.2개월 대 5.3개월).²

현재 GP 병합요법이 gemcitabine 단독요법에 비해 효과적이라는 3상 연구 결과³를 근거로 GP 병합요법을 진행성 담도암의 1차 항암치료로 우선적으로 사용하고 있으나 생존 기간 연장 효과는 만족할 만한 수준에 이르지 못하고 있다. 이를 극복하기 위해 진행되고 있는 대부분의 임상 연구들에서 간내담도암과 간외담도암 및 담낭암, 바터팽대부암이 다른 비율로 혼재되어 있다. 이 종양들은 유사한 위치에서 발생하지만, 독특한 자연 경과 및 화학 요법에 대한 반응을 나타낸다. 213명의 진행성 담관암 환자를 대상으로 한 국내 연구를 살펴보면 간내담도암, 전이성 질환, 간전이, ECOG performance state 그리고 혈청 알칼라인포스파타제 상승이 다변량 분석에서 의미 있는 예후인자였다.⁴ 따라서 담도암의 임상 연구의 결과를 해석할 때 이러한 변수들을 고려해야 한다.

최근 DNA 시퀀싱 기술의 발달로 isocitrate dehydrogenase (IDH) 1, IDH2, fibroblast growth factor receptor (FGFR) 2, erb-b2 receptor tyrosine kinase 2 변이 등을 담도암에서 확인하였고, 이러한 돌연변이의 빈도는 종양 발생 위치 즉 간내담도암, 간외담도암, 담낭암에 따라 다르다. 현재 IDH1 억제제⁵와 FGFR 억제제⁶가 각각 변이가 있는 담도암 환자에만 적용한 임상 연구들이 유망한 결과를 보고하였다. 본고에서는 표적항암제 이외의 진행성 담도암의 고식적 항암치료를 1차와 2차 항암치료, 면역항암제 순으로 나누고, 최신 지견 중심으로 정리하였다.

본 론

1. 1차 항암치료

담도암에서 진행된 세포독성 항암치료와 근거가 되는 임상 연구 단계를 Table 1에 정리하였다. GP 병합요법이 gemcitabine

단독요법에 비해 효과적이라는 연구 결과를 근거로 현재 GP 병합요법을 진행성 담관암의 1차 치료로 우선적으로 추천한다. 2010년 발표된 무작위 대조 연구(ABC-02 trial)³에서 GP 병합요법군의 중앙 생존 기간과 중앙 무진행 생존 기간은 각각 11.7개월과 8.0개월로, gemcitabine 단독사용군의 8.1개월과 5.0개월과 비교하여 통계적으로 의미 있게 향상되었다.

GP 병합요법의 연구 결과는 분명히 담관암 항암치료가 있어서 의미 있는 진전이라 할 수 있으나 3개월의 생존 기간 연장이라는 효과는 여전히 만족스럽지 않다.

일본에서 진행된 3상 FUGA-BT 연구에서 gemcitabine과 S1 (GS) 병합요법은 GP 항암치료와 비교하여 비열등성(non-inferiority)을 보고하였다.⁷ GS 병합요법군의 중앙 생존 기간과 중앙 무진행 생존 기간은 각각 15.1개월과 6.8개월로, GP 병합요법군의 13.4개월과 5.8개월과 비교하여 비열등하게 나타났다(hazard ratio [HR] 0.95, 90% confidence interval [CI], 0.78-1.15, $p=0.046$). Gemcitabine과 capecitabine 병합요법도 여러 2상 연구들에서 25% 안팎의 비교적 높은 반응률을 보여 우수한 항암효과를 기대할 수 있다.⁸⁻¹²

Gemcitabine과 oxaliplatin (GEMOX) 병합요법도 이전 다수의 후향적 연구와 2상 임상 연구에서 15-41%의 반응률과 8.8-15.4개월의 중앙 생존 기간을 보였으며,¹³⁻¹⁶ capecitabine과 oxaliplatin (CAPOX) 병합요법과 비교한 국내 비열등성 3상 임상 연구에서 중간 생존 기간은 10.4개월, 6개월 무진행 생존율은 45%였다.¹⁷ CAPOX 병합요법군의 중간 생존 기간과 6개월 무진행 생존율은 각각 10.6개월과 47%로 차이가 없었고, 저자들은 CAPOX 항암요법은 GEMOX 항암요법에 비해 비열등한 것으로 결론지었다.

Gemcitabine과 nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) 병합요법은 진행성 또는 전이성 담도암 환자 74명을 대상으로 실시한 2상 임상시험에서 객관적 반응률 30%, 중앙 무진행 생존 기간 7.7개월, 중앙 생존 기간은 12.4개월로 우수한 반응을 보였다.¹⁸ GP 항암요법과 nab-paclitaxel의 3제 항암요법 또한 뛰어난 항암효과를 보였다. 담도암 환자가 88%인 총 60명을 대상으로 한 2상 임상 연구에서 객관적 반응률 45%, 중앙 무진행 생존 기간 11.8개월, 중앙 생존 기간은 19.2개월로 보고하였다.¹⁹ 그러나 3등급 이상의 부작용이 58%에서 발생하였고 9명(16%)은 부작용으로 인해 연구 동의를 철회하였다. 호중구감소증이 가장 흔한 3등급 이상의 부작용으로 전체 환자 19명(33%)에서 발생하였다. 178명을 분석한 국내 대규모 후향적 연구에서도 객관적 반응률 47.9%,

중양 무진행 생존 기간 8.5개월(95% CI 6.9-10.1), 중양 생존 기간은 14.6개월(95% CI 10.2-19.0)로 나타났다.²⁰

전신 상태가 좋지 않은 환자의 경우 capecitabine이나 gemcitabine 단독요법, 혹은 5-FU과 LV 병합요법을 1차 치료로 고려할 수 있다.²¹ 5-FU 단독 혹은 복합항암요법에 대한 연구들은 0-34%의 반응률과 2-12개월의 중양 생존 기간을 보고하였다. 5-FU을 정주하거나 LV을 병합한 연구들이 비교적 높은 반응률을 보고하였으나 생존 기간이 연장되는지 명확하지 않다.²²⁻²⁴

Capecitabine은 경구 투여가 가능한 5-FU 전구체로서 5-FU 정주를 대신할 수 있다는 장점이 있다.²⁵ Cisplatin과의 병합한 연구들에서 17-41%의 반응률과 7.4-12.4개월의 중양 생존 기간을 보고하였다.²⁶⁻²⁹ 또다른 경구용제제인 S1과 cisplatin을 병합한 국내 연구³⁰에서 51명의 담도암 환자를 대상으로 30%의 반응률과 8.7개월의 중양 생존 기간을 보였으며, S1과 gemcitabine 병합요법에서는 반응률이 34.3%였고 중양 생존 기간은 11.6개월로 나타났다.³¹

Table 1. Chemotherapy regimens and its clinical trials for advanced cholangiocarcinoma

Regimen	Year	Phase	Number	Response Rate (%)	Progression-free survival (m)	Overall survival (m)
First-line chemotherapy						
Good performance status						
Gemcitabine-based regimens						
GemCis	2010	3	204	26.1	8	11.7
GEMOX	2019	3	114	24.6	5.3	10.4
GEMOX plus bevacizumab	2010	2	35	40	7	12.7
Gemcitabine plus S-1	2019	3	179	29.8	6.8	15.1
GemCis plus S-1	2018	3	123	41.5	7.4	13.5
Gemcitabine plus capecitabine	-	2	-	25-32	6.0-7.2	12.7-14
Gemcitabine plus nab-paclitaxel	2018	2	74	30	7.7	12.4
GemCis + nab-paclitaxel	2019	2	60	45	11.8	19.2
Non-gemcitabine-based regimens						
Capecitabine plus oxaliplatin	2019	3	108	15.7	5.8	10.6
Capecitabine plus cisplatin	-	2	-	21-41	3.7-5.2	8.0-12.4
FOLFRI	2007	2	30	10	2.8-5.2	5.4-9
Borderline performance status						
Gemcitabine alone, Capecitabine, Leucovorin-modulated fluorouracil						
Second-line chemotherapy						
XELIRI	2018	2	30	13.7	3.7	10.1
FOLFIRINOX	2020	2	30	10	6.2	10.7
FOLFOX	2021	3	81	4.9	4	6.2
Liposomal irinotecan plus 5-FU/LV	2021	2b	88	14.8	7.1	8.6
Immunotherapy						
Pembrolizumab	2020	2	22	40.9	4.2	24.3
Nivolumab	2020	2	45	11	3.7	14.2
Durvalumab +/- tremelimumab	2019	2	42/65	4.8/7.7	2/-	8.1/10.1

GemCis, gemcitabine plus cisplatin; GEMOX, gemcitabine plus oxaliplatin; FOLFRI, fluorouracil, leucovorin, and irinotecan; XELIRI, capecitabine plus irinotecan; FOLFIRINOX, fluorouracil, leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin; FOLFOX, fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; 5-FU, 5-fluorouracil; LV, leucovorin.

2. 2차 항암치료

GP 병합요법에 실패한 환자에서 5-FU 기반 항암요법을 2차 치료로 사용하고 있으나 근거는 매우 부족하다. 321명 담관암 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행한 국내 연구³²에서 반응률은 3%에 불과하였으며, 중앙 무진행 생존 기간과 중앙 생존 기간은 각각 1.9개월(95% CI 1.6-2.2)과 6.5개월(95% CI 5.9-7.0)이었다. Cisplatin과의 병용요법을 사용한 경우 반응률이 향상되었으나(각각8%, 1%), 생존 기간의 차이는 없었다.

Oxaliplatin과 5-FU 단기 정주 및 LV (FOLFOX) 병용요법도 GP 병합요법 이후 2차 요법으로 사용되어 처음으로 시행된 무작위 3상 연구(ABC-06 trial)에서 6개월과 12개월째 생존율을 의미 있게 증가시켰다.² 총 162명의 환자 중 간내 담도암과 간외 담도암이 각각 44%와 22%를 차지하였다. 중앙 생존 기간은 FOLFOX과 ASC 병합치료군에서 6.2개월이었고 ASC군에서는 5.3개월을 보여주었다(adjusted HR 0.69 [95% CI 0.50-0.97], $p=0.031$). ASC군에서 6개월 생존율은 35.5%, 12개월 생존율이 11.4%인데 반해 FOLFOX과 ASC 병합치료군에서는 각각 50.6%, 25.9%로 높았다. FOLFOX과 ASC 병합치료군에서 중간 무진행 생존 기간은 4개월이었고, 객관적 반응률은 4명의 환자(5%)에서 나타났다.

5-FU, LV, irinotecan, and oxaliplatin (FOLFIRINOX) 항암요법을 GP 항암요법 진행 이후 2차 항암요법으로 사용한 2상 임상 연구에서는 30명의 담도계암 환자를 대상으로 객관적 반응률 10%, 중앙 무진행 생존 기간 6.2개월, 중앙 생존 기간은 10.7개월의 결과를 보였다.³³ 현재 국소진행성 절제불가능 또는 전이성 담도계암 환자에 대한 1차요법으로 FOLFIRINOX와 GP 항암치료의 효능을 비교하는 II/III상 임상시험이 진행 중이다.³⁴

최근 발표된 liposomal irinotecan (nal-IRI)와 5-FU/LV 병합요법에 대한 2b 임상 연구는 이전 GP 병합요법 이후 진행한 담도계암 환자 174명을 대상으로 5-FU/LV 항암요법과 비교하여 무진행 생존 기간과 생존 기간을 증가시켰다. Nal-IRI와 5-FU/LV 병합요법군의 중앙 무진행 생존 기간은 7.1개월(95% CI 3.6-8.8)로, 5-FU/LV 항암요법군의 1.4 개월(95% CI 1.2-1.5)에 비해 의미 있는 차이를 나타내었다(HR=0.56 [95% CI 0.39-0.81], $p=0.0019$). 중간 생존 기간은 각각 8.6 개월과 5.5 개월이었다(HR=0.68 [95% CI 0.48-0.98], $p=0.0349$).³⁵

3. 면역항암제

면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)를 사용한 면역요법은 유전자 불일치 복구 결핍(mismatch repair deficient, dMMR) 또는 고도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H), programmed cell death ligand 1 (PD-L1) 발현, 고도 중앙 돌연변이 부담(tumor mutational burden-high) 등이 동반된 담도암 환자에게 유용할 수 있다. 22명 환자를 대상으로 한 KEYNOTE-158 임상 2상 연구에서 dMMR 동반된 진행성 담도암에 대한 효능은 객관적 반응률은 41%였고 이 중 2예에서 완전관해를 보였으며, 반응 유지 기간 중앙값은 4.1개월에서 24.9개월 이상이였다.³⁶ 하지만 이러한 높은 반응률에도 불구하고 dMMR/MSI-H 변이 빈도가 3% 이하로 낮아서 실제 진료현장에서의 사용에 어려움이 있다.³⁷

PD-L1 발현도 면역항암제 반응예측마커로 제시되고 있으나 아직 담도암에서의 임상적 의미는 명확하지 않다. KEYNOTE-028 및 158 연구의 데이터를 결합한 분석³⁸과 국내 다기관 후향적 연구^{39,40}에서 pembrolizumab 단독 요법은 PD-L1 발현과 상관없이 진행성 담도암에서 제한된 효과를 보였다. 그러나 54명의 담도계암 환자를 대상으로 nivolumab을 사용한 2상 임상 연구에서는 PD-L1 발현이 무진행 생존 기간 연장과 관련성이 있었다(HR=0.23 [95% CI 0.10-0.51], $p<0.001$).⁴¹

Nivolumab과 ipilimumab 병용 면역치료에 대한 2상 임상 연구에서는 39명의 담도계암 환자가 포함되었으며 이 중 26명이 담도암이었다.⁴² 객관 반응률은 23% (n=9)였으며, 반응은 간내 담도암 및 담낭암 환자에서만 주로 관찰되었다. 중앙 무진행 생존 기간은 2.9개월(95% CI 2.2-4.6개월), 중앙 생존 기간은 5.7개월(95% CI 2.7-11.9개월)이었다. 면역 관련 독성 사례는 환자의 49% (n=19)에서 보고되었으며, 15% (n=6)는 3등급 또는 4등급 부작용을 경험하였다.

PD-L1 억제제인 durvalumab 역시 1상 임상 연구를 통해 담도암에서의 효용성을 보여주었다. 해당 연구에서는 이전 치료력이 있는 진행성 담도암 환자를 대상으로 durvalumab 단독군(42명)과 CTLA-4 억제제 tremelimumab 병용요법(65명)을 비교하였다. 중앙 반응 기간은 각각 9.7개월, 8.5개월이었으며, 중앙 생존 기간은 각각 8.1개월과 10.1개월로 보고하였다.⁴³

최근 임상 연구에서 기존 표준 치료인 세포독성 항암제에 면역항암제를 추가 투여하여 높은 치료 반응률을 보고하였다. GP 항암요법과 durvalumab 병합요법에 대한 2상 임상

연구에서 반응률이 73.4 (95% CI 60.5-86.3)였고 중앙 무진행 생존 기간은 11.0개월(95% C.I. 7.0-15.0)로 나타났다.⁴⁴ 현재 3상 임상시험(NCT0387523)이 진행되고 있는 상태로 면역항암제와 세포독성 항암제의 병용요법의 역할을 기대한다.

결론

현재 담도암에서 항암치료의 효과는 만족스럽지 않으나 1차 요법으로 GP 항암요법을 추천한다. GP 항암요법의 대안으로 GS, GEMOX, CAPOX 병합요법을 고려할 수 있으나 국내에서의 사용은 허가되어 있지 않다. 제한된 효과를 극복하기 위하여 GP 항암요법과 nab-paclitaxel의 병합요법을 1차 치료로 적극적으로 고려할 수 있으나 부작용에 대한 관리가 매우 중요하다. 전신 상태가 좋지 않은 환자의 경우 capecitabine 이나 gemcitabine 단독요법, 5-FU과 LV 병합요법을 1차 항암치료로 고려할 수 있다. GP 병합요법에 실패한 환자에서 FOLOX 병용요법은 3상 임상 연구의 결과를 바탕으로 2차 치료로 우선적으로 추천한다. 면역관문억제제를 사용한 면역 치료는 낮은 비용 대비 효과 등으로 인해 실제 임상에서 사용이 제한되고 있으나, 향후 2차 치료에서 중요한 역할을 할 것으로 기대한다. 최근 기존 표준 치료인 세포독성 항암제에 면역항암제를 추가하는 임상 연구들의 결과를 주목할 필요가 있다.

요약

담도암(cholangiocarcinoma)은 담즙이 배출되는 경로인 간내 혹은 간의 담관의 상피세포에서 발생하는 악성종양을 통칭한다. 전신화학요법은 수술이 불가능한 진행성 담도암의 치료에서 매우 중요하다. 켈시타빈(gemcitabine)과 시스플라틴(cisplatin)의 병합요법(GP병합요법)을 현재 담도암의 1차 항암치료로 우선적으로 사용하고 있다. 본고에서는 표적항암제 이외의 진행성 담도암의 고식적 항암치료를 1차와 2차 항암치료, 면역항암제 순으로 나누고, 최신 지견 중심으로 정리하였다.

국문 색인: 담도암; 항암치료; 담도계종양

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

ORCID

Jung Won Jung <https://orcid.org/0000-0003-1964-7501>
Sang Myung Woo <https://orcid.org/0000-0003-3786-4403>

REFERENCES

- Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.
- Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021;22:690-701.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-1281.
- Park I, Lee JL, Ryu MH, et al. Prognostic factors and predictive model in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma receiving first-line palliative chemotherapy. *Cancer* 2009;115:4148-4155.
- Burris H, Mellingerhoff I, Maher E, et al. Abstract PL04-05: the first reported results of AG-120, a first-in-class, potent inhibitor of the IDH1 mutant protein, in a phase I study of patients with advanced IDH1-mutant solid tumors, including gliomas. *Mol Cancer Ther* 2015;14(12 Suppl 2):PL04-05.
- Javle MM, Shroff RT, Zhu A, et al. A phase 2 study of BGI398 in patients (pts) with advanced or metastatic FGFR-altered cholangiocarcinoma (CCA) who failed or are intolerant to platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl 4):335.
- Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, 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;30:1950-1958.
- Cho JY, Paik YH, Chang YS, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 2005;104:2753-2758.
- Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2332-2338.
- Koeberle D, Saletti P, Borner M, 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;26:3702-3708.
- Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN, Pond GR, Knox JJ. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer* 2007;110:1307-1312.
- Iqbal S, Rankin C, Lenz HJ, et al. A phase II trial of gemcitabine and

- capecitabine in patients with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinoma: Southwest Oncology Group study S0202. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1595-1602.
13. Harder J, Riecken B, Kummer O, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2006;95:848-852.
 14. Manzione L, Romano R, Germano D. Chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with advanced biliary tract cancer: a single-institution experience. *Oncology* 2007;73:311-315.
 15. André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2008;99:862-867.
 16. André T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15:1339-1343.
 17. Kim ST, Kang JH, Lee J, 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;30:788-795.
 18. Sahai V, Catalano PJ, Zalupski MM, et al. Nab-paclitaxel and gemcitabine as first-line treatment of advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:1707-1712.
 19. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:824-830.
 20. Cheon J, Lee CK, Sang YB, et al. Real-world efficacy and safety of nab-paclitaxel plus gemcitabine-cisplatin in patients with advanced biliary tract cancers: a multicenter retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:17588359211035983.
 21. Woo SM. Chemotherapy for biliary tract cancer. *Korean J Gastroenterol* 2017;69:172-176.
 22. 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;26:124-126.
 23. Choi CW, Choi IK, Seo JH, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000;23:425-428.
 24. Chen JS, Jan YY, Lin YC, Wang HM, Chang WC, Liao CT. Weekly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract carcinomas. *Anticancer Drugs* 1998;9:393-397.
 25. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004;101:578-586.
 26. Hong YS, Lee J, Lee SC, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60:321-328.
 27. Park SH, Park YH, Lee JN, et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 2006;106:361-365.
 28. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1115-1120.
 29. Woo SM, Lee WJ, Han SS, et al. Capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study. *Chemotherapy* 2012;58:225-232.
 30. Kim YJ, Im SA, Kim HG, et al. A phase II trial of S-1 and cisplatin in patients with metastatic or relapsed biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2008;19:99-103.
 31. Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:1101-1107.
 32. Kim BJ, Yoo C, Kim KP, et al. Efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer after failure of gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 321 patients. *Br J Cancer* 2017;116:561-567.
 33. Belkous A, de Vos-Geelen J, Mathôt RAA, et al. Efficacy and safety of FOLFIRINOX as salvage treatment in advanced biliary tract cancer: an open-label, single arm, phase 2 trial. *Br J Cancer* 2020;122:634-639.
 34. Phelip JM, Edeline J, Blanc JF, et al. Modified FOLFIRINOX versus CisGem first-line chemotherapy for locally advanced non resectable or metastatic biliary tract cancer (AMEBICA)-PRODIGE 38: study protocol for a randomized controlled multicenter phase II/III study. *Dig Liver Dis* 2019;51:318-320.
 35. Yoo C, Kim KP, Kim I, et al. Liposomal irinotecan (nal-IRI) in combination with fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for patients with metastatic biliary tract cancer (BTC) after progression on gemcitabine plus cisplatin (GemCis): multicenter comparative randomized phase 2b study (NIFTY). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl 15):4006.
 36. 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;38:1-10.
 37. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
 38. Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, 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;147:2190-2198.
 39. Kang J, Jeong JH, Hwang HS, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with refractory advanced biliary tract cancer: tumor proportion score as a potential biomarker for response. *Cancer Res Treat* 2020;52:594-603.
 40. Lee SH, Lee HS, Lee SH, Woo SM, Kim DU, Bang S. Efficacy and safety of pembrolizumab for gemcitabine/cisplatin-refractory biliary tract cancer: a multicenter retrospective study. *J Clin Med* 2020;9:1769.
 41. Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A phase 2 multi-institutional study

- of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer. *JAMA Oncol* 2020;6:888-894.
42. Klein O, Kee D, Nagrial A, 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;6:1405-1409.
43. Ioka T, Ueno M, Oh DY, et al. Evaluation of safety and tolerability of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with biliary tract cancer (BTC). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 4):387.
44. Oh DY, Lee KH, Lee DW, et al. Phase II study assessing tolerability, efficacy, and biomarkers for durvalumab (D) ± tremelimumab (T) and gemcitabine/cisplatin (GemCis) in chemo-naïve advanced biliary tract cancer (aBTC). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 15):4520.