

REVIEW ARTICLE

## 담도암의 항암치료

우상명

국립암센터 간담췌암연구과, 간암센터, 국제암대학원대학교

### Chemotherapy for Biliary Tract Cancer

Sang Myung Woo

Liver and Pancreatobiliary Branch, Research Institute, Center for Liver Cancer, Graduate School of Cancer Science and Policy, National Cancer Center, Goyang, Korea

The term of biliary tract cancer (BTC) refers to all tumors that arise from the biliary tract or the biliary drainage system, including the intra- and extra-hepatic bile ducts as well as the gallbladder. BTCs are aggressive tumors with limited treatment options and poor overall survival. Currently, surgery remains to be the only potentially curative treatment, and most patients develop recurrence. For advanced tumors, only limited effective treatment modalities exist today. Gemcitabine plus cisplatin is considered as a standard option for advanced biliary cancer. A randomized phase III trial (ABC-02 trial) showed superiority of gemcitabine plus cisplatin over gemcitabine alone. In that study, they showed that after a median follow-up of 8.2 months, the median overall survival was 8.1 months in the gemcitabine-only group and 11.7 months in the gemcitabine plus cisplatin group ( $p < 0.001$ ). However, while this is a definite advancement, a 3-month survival extension among patients with BTC is modest at best. Moreover, this regimen has not been compared head-to-head with other gemcitabine based combinations. Gemcitabine monotherapy, 5-fluorouracil plus leucovorin, and single-agent capecitabine are all reasonable options for patients with a borderline performance status. Recent advancements have provided new insight into the genomic landscape of BTCs, and thus, it remains unclear whether combined treatment with molecular targeted agents or other cytotoxic chemotherapeutic agents may also be effective against advanced BTC.

(Korean J Gastroenterol 2017;69:172-176)

**Key Words:** Cholangiocarcinoma; Chemotherapy

## 서론

담도암(biliary tract cancer)은 담즙이 배출되는 경로인 담관, 담낭에 발생하는 악성 종양을 통칭한다. 한국중앙암등록본부 자료에 의하면 담낭암을 포함한 담도암은 2013년에 5,283건이 발생하여 전체 암 발생의 9위를 차지하고 있다. 다른 대부분의 고형성 종양과 마찬가지로 담도암에서도 근치적 절제술만이 완치를 기대할 수 있는 유일한 치료법이나 대부분의 담도암 환자는 수술이 불가능한 상태에서 발견되며, 설령

근치적 수술을 하더라도 잦은 국소 재발과 원격전이로 장기 생존을 기대하기 어렵다. 이로 인해 효과적인 전신화학요법은 담도암의 치료에서 매우 중요하며, 최근 적용이 점차적으로 확대되고 있다.

절제가 불가능한 진행성 담도암에서 전신항암요법이 효과적인 담도배액을 포함한 최적의 보존적 치료(best supportive care)에 비해 생존기간을 연장하는 효과가 있다는 것은 2개의 무작위대조연구에 근거를 두고 있다. 총 93명의 진행성 췌장암과 담도암 환자를 대상으로 5-FU 투여와 최적의 보존적 치

Received February 17, 2017. Revised February 23, 2017. Accepted February 26, 2017.

© This 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 © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 우상명, 10408, 고양시 일산동구 일산로 323, 국립암센터 간담췌암연구과, 간암센터, 국제암대학원대학교

Correspondence to: Sang Myung Woo, Liver and Pancreatobiliary Branch, Research Institute, Center for Liver Cancer, Graduate School of Cancer Science and Policy, 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

Financial support: None. Conflict of interest: None.

료를 비교한 연구에서 5-FU 치료군에서 생존기간 연장과 삶의 질 향상을 보였다. 37명의 담도암 환자 중 5-FU 치료군의 중앙생존기간이 6개월로 보존적 치료군의 2.5개월에 비해 뚜렷하게 우월하였으나, 대상 환자 숫자가 적어 통계적 유의성에는 도달하지 못하였다.<sup>1</sup> 진행성 담낭암 81명을 대상으로 한 무작위대조연구에서는 gemcitabine과 oxaliplatin (GEMOX) 복합화학요법 치료군의 중앙생존기간이 9.5개월이었고, 보존적 치료군의 4.5개월과 5-FU/folinic acid 치료군의 4.6개월에 비교하여 통계적으로 유의하게 향상되었다.<sup>2</sup> 현재 gemcitabine과 cisplatin (GP) 병합요법이 gemcitabine 단독요법에 비해 효과적이라는 3상 연구결과를 근거로 현재 GP 병합요법을 진행성 담도암의 1차 항암치료로 우선적으로 사용하고 있으나 생존기간 연장 효과는 만족할 만한 수준에 이르지 못하고 있다. 본 종설에서는 담도암의 항암치료를 수술 후 항암화학요법, 고식적 목적의 항암치료, 표적치료제 순으로 나누고, 최신지견을 중심으로 정리하였다.

## 본 론

### 1. 수술 후 항암화학요법

근치적 절제술만이 완치를 기대할 수 있는 유일한 치료법이나 수술 후 잦은 국소 재발과 원격전이로 장기 생존을 기대하기 어렵다. 담도암의 5년 생존율은 약 10%에 머물러 있는 상황이다.<sup>3,4</sup> 따라서 치료성적을 향상시키기 위해서는 수술 후 항암화학요법이 필요하나 대부분의 연구들이 후향적 연구로 일치된 결과를 보여주지 못하였다.<sup>5</sup> 미국 National Comprehensive Cancer Network의 가이드라인에서는 이러한 후향적 연구들에 대한 종합적인 분석을 바탕으로 환자의 전신상태에 따라 5-fluorouracil 또는 gemcitabine을 이용한 항암 치료, 임상 시험 등록 또는 보존적 치료를 추천한다.<sup>6</sup> 통합분석(pooled analysis) 결과에서는 림프절 전이 혹은 수술 절단면 종양침범 양성인 환자에서 수술 후 항암화학요법이 임상적 이점이 있는 것으로 나타났다.<sup>6</sup> 최근 gemcitabine, oxaliplatin, 혹은 capecitabine을 이용한 전향적 임상연구의 결과들이 발표되었다. 국내에서 진행된 2상 연구에서는 72명의 담도암 환자를 대상으로 수술 후 gemcitabine 항암치료를 6개월 동안 시행

하였다.<sup>7</sup> 2년 무재발생존율이 43% (95% CI, 33–57%)이며, 가장 흔한 3도 이상의 부작용은 호중구감소증이었으며 56%의 환자에서 발생하였다. GEMOX 병합요법을 수술 후 항암화학요법으로 시행한 3상 무작위대조연구(PRODIGE 12-ACCORD 18 trial)는 프랑스 33개 병원에서 196명의 담도암 환자를 대상으로 진행되었다.<sup>8</sup> GEMOX를 투여한 환자군의 경우 무재발생존기간의 중앙값은 30.4개월이었고 대조군의 경우 22.0개월이었다. GEMOX 치료군과 대조군의 4년 무재발생존율은 각각 39.3%와 33.2%였으나 양군 간 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다.

현재까지 담도암 환자에서 수술 후 항암화학요법은 근거가 부족한 상태이기 때문에 재발위험성과 환자전신상태를 고려한 개별화된 접근이 필요하다. Human equilibrative transporter 1 (hENT1)과 cytidine deaminase (CDA) 등 gemcitabine의 transport와 대사에 관여하는 단백질의 발현이 gemcitabine 기반 항암요법의 치료반응 예측마커로 제시되고 있으나,<sup>9</sup> 전향적인 임상연구가 필요하다. 또한 capecitabine을 사용한 3상 무작위대조연구가 완료된 상태로 그 결과를 기대한다(ClinicalTrials.gov identifier: NCT00363584).

### 2. 고식적 항암화학요법

어떠한 약물이나 약물의 조합이 담도암에 가장 효과적인가에 대해서는 분명하지 않다. 그러나, GP 병합요법이 gemcitabine 단독요법에 비해 효과적이라는 연구결과를 근거로 현재 GP 병합요법을 진행성 담도암의 1차 치료로 우선적으로 추천한다(Table 1). 2010년 발표된 무작위대조연구(ABC-02 trial)<sup>10</sup>에서 국소진행되거나 전이된 담도암 환자 410명(담도암[choolangiocarcinoma] 242명, 담낭암 148명, 바터팽대부암 20명)이 cisplatin (25 mg/m<sup>2</sup>)과 gemcitabine (1,000 mg/m<sup>2</sup>)을 1, 8일째 21일 간격으로 정주하는 복합항암요법군과 gemcitabine 단독사용군(1,000 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, 15, every 28 days)으로 무작위 배정되었다. GP 병합요법군의 중앙생존기간과 중앙무진행생존기간은 각각 11.7개월과 8.0개월로, gemcitabine 단독사용군의 8.1개월과 5.0개월과 비교하여 통계적으로 의미 있게 향상되었다.

이외 임상연구들은 대부분 소수의 환자들만을 대상으로 한

**Table 1.** First-line Chemotherapy Options for Patients with Unresectable or Metastatic Biliary Tract Cancer

	First-line treatment	Median survival (months)
Good performance status	Gemcitabine plus cisplatin <sup>10</sup> (preferred)	11.7
	Gemcitabine plus oxaliplatin <sup>17-20</sup>	8.8-15.4
Poor performance status	Gemcitabine <sup>10</sup>	8.1
	Capecitabine <sup>25</sup>	8.1 (cholangiocarcinoma) 9.9 (gallbladder cancer)
	5-FU plus lecovorin <sup>22-24</sup>	6.0-14.8

2상 임상시험이거나 후향적 연구이다. 또한 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 담도암 환자를 대상으로 한 국내연구를 살펴보면 간내담도암, 전이성 질환, 간전이, ECOG performance state, 그리고 혈청 알칼라인포스파타제 상승이 다변량분석에서 의미 있는 예후인자였다.<sup>11</sup> 따라서 담도암 임상연구의 결과를 해석할 때 이러한 변수들을 고려해야 한다.

GP 병합요법의 연구결과는 분명히 담도암 항암치료에 있어서 의미 있는 진전이라 할 수 있으나 3개월의 생존기간 연장이라는 효과는 여전히 만족스럽지 않다. 또한 capecitabine, oxaliplatin 등과 같은 타 약제와의 병합요법과 직접 비교하는 전향적인 연구가 없어서 GP 병합요법을 표준 치료로 인정하기 어렵다. 특히 gemcitabine과 capecitabine 병합요법은 여러 2상 연구들에서 25% 안팎의 비교적 높은 반응률을 보여 우수한 항암효과를 기대할 수 있다.<sup>12-16</sup> 또한 GEMOX 병합요법도 15-41%의 반응률과 8.8-15.4개월의 중앙생존기간을 보였으며,<sup>17-20</sup> capecitabine과 oxaliplatin의 병합요법도 23%의 반응률과 12.8개월의 중앙생존기간을 보고하였다.<sup>21</sup>

진전상태가 좋지 않은 환자의 경우 capecitabine이나 gemcitabine 단독요법, 혹은 5-FU과 lecovorin 병합요법을 1차 치료로 고려할 수 있다. 5-FU 단독 혹은 복합항암요법에 대한 연구들은 0-34%의 반응률과 2-12개월의 중앙생존기간을 보고하였다. 5-FU을 정주하거나 lecovorin을 병합한 연구들이 비교적 높은 반응률을 보고하였으나 생존기간이 연장되는지는 명확하지 않다.<sup>22-24</sup>

Capecitabine은 경구투여가 가능한 5-FU 전구체로서 5-FU 정주를 대신할 수 있다는 장점이 있다.<sup>25</sup> Cisplatin과의 병합한 연구들에서 17-41%의 반응률과 7.4-12.4개월의 중앙생존기간을 보고하였다.<sup>26-29</sup> 최근에 개발된 5-FU 경구용제제인 S1과 cisplatin을 병합한 국내연구<sup>30</sup>에서 51명의 담도암 환자를 대상으로 30%의 반응률과 8.7개월의 중앙생존기간을 보였으며, gemcitabine과의 병합요법에서는 반응률이 34.3%였고 중앙생존기간은 11.6개월로 나타났다.<sup>31</sup>

GP 병합요법에 실패한 환자에서 5-FU 기반 항암요법을 2차 치료로 사용하고 있으나 근거는 매우 부족하다. 321명 담도암 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행한 국내연구<sup>32</sup>에서 반응률은 3%에 불과하였으며, 중앙무진행생존기간과 중앙생존기간은 각각 1.9개월(95% confidence interval [CI], 1.6-2.2)과 6.5개월(95% CI, 5.9-7.0)이었다. Cisplatin과의 병용요법을 사용한 경우 반응률이 향상되었으나(각각 8%, 1%), 생존기간의 차이는 없었다. Oxaliplatin과 5-FU 단기정주 및 leucovorin (FOLFOX) 병용요법도 2차 요법으로 고려할 수 있으며,

37명 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 반응률은 22%로 보고되었다.<sup>33</sup> 현재 FOLFOX 항암요법을 2차 항암요법으로 적용한 3상 무작위대조연구가 162명 환자 참여를 목표로 진행하고 있다(ClinicalTrials.gov identifier: NCT01926236).

### 3. 표적 치료

담도암에서 종양유전학적 지식은 깊어지고 있으며 이를 바탕으로 표적치료제를 이용한 임상시험들이 지속적으로 진행되고 있다. Vascular endothelial growth factor를 표적으로 한 bevacizumab과 epidermal growth factor receptor (EGFR) 억제제인 erlotinib을 병합한 다기관 2상 연구에서 반응률은 12%, 중앙생존기간은 10개월로 나타났다.<sup>34</sup> 발진이 가장 흔한 3도 독성이었다. 이러한 표적치료제만의 조합요법이 효과가 있는지 알기 위해서는 세포독성 항암제와 비교하는 무작위대조연구가 필요하나, 매우 높은 약제 비용이 한계이다. Bevacizumab을 GEMOX요법과 병용한 2상 연구는 41%의 반응률과 14.2개월의 중앙생존기간을 보고하였다.<sup>35</sup>

EGFR에 대한 단클론항체인 cetuximab과 panitumumab을 기존 세포독성 항암요법과 병합하는 것이 효과적인지 명확하지 않다. Cetuximab의 경우 GEMOX요법과 병합한 연구<sup>36</sup>에서 63%의 반응률과 함께 30%의 환자에서 근치적 절제술을 시행할 수 있었다는 고무적인 성적을 보고하였다. 그러나 150명 환자를 대상으로 진행한 2상 무작위대조연구에서는 중앙무진행생존기간이 cetuximab을 병합한 군에서 6.1개월, 병합하지 않은 환자군에서 5.5개월이었으며, 병합한 군에서 중앙생존기간이 연장되지 않았다(각각 11개월, 12.4개월).<sup>37</sup> KRAS 정상형(wild type) 담도암 환자 89명을 대상으로 panitumumab을 GEMOX요법과 병합한 2상 무작위대조연구에서도 무진행생존기간이 연장되지 않았다.<sup>38</sup> Erlotinib의 경우 GEMOX요법과 병합한 무작위대조연구가 국내에서 대규모로 진행되었다. 268명 환자를 대상으로 연구가 진행되었다. 반응률은 erlotinib과 GEMOX 병합군에서 높았으나(각각 30%, 16%), 일차목표인 무진행생존기간은 의미 있게 연장되지 않았다(중앙무진행생존기간 각각 5.8개월, 4.2개월). EGFR 돌연변이 유무 등을 포함한 담도암의 분자생물학적 분류에 따른 개별화된 치료전략이 필요하다.

최근 DNA sequencing 기술의 발달로 isocitrate dehydrogenase (IDH) 1, IDH2, fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2), mismatch repair protein 및 ERBB2 변이를 담도암에서 확인하였고, 이러한 돌연변이의 빈도는 종양 발생 위치 즉 간내담도암, 간외담도암, 담낭암에 따라 다르다. 현재 IDH1 억제제<sup>39</sup>와 FGFR 억제제<sup>40</sup>가 각각 변이가 있는 담도암 환자에만 적용하는 임상연구들이 진행되고 있으며, 유망한 결과를 보고하였다. 또한 mismatch repair protein 결

함이 있는 담도암에 대해 immune checkpoint 억제제인 pembrolizumab를 사용하는 연구가 진행되고 있다.<sup>41</sup>

## 결론

현재 담도암에서 항암치료의 효과는 만족스럽지 않으나 1차 요법으로 GP 항암요법을 추천한다. Cisplatin으로 인한 신독성이 우려되는 경우 GEMOX요법이 대안이 될 수 있다. 전신상태가 좋지 않은 환자의 경우 capecitabine이나 gemcitabine 단독요법, 5-FU과 lecovorin 병합요법을 1차 항암 치료로 고려할 수 있다. 현재 돌연변이 유무에 따른 개별화된 치료전략이 임상시험 중에 있으며 특히 IDH1와 FGFR 억제제의 연구결과를 기대할 수 있다. 현재까지 담도암 환자에서 수술 후 항암화학요법은 근거가 부족한 상태로 재발위험성과 환자전신상태를 고려한 개별화된 접근이 필요하다.

## REFERENCES

- Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.
- Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 2010;28:4581-4586.
- Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014;383:2168-2179.
- Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013;145:1215-1229.
- Howell M, Valle JW. The role of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:333-343.
- 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;30:1934-1940.
- Woo S, Yoon K, Hong EK, et al. A phase II study of gemcitabine as adjuvant treatment for biliary tract cancer after surgical resection [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35(4 Suppl):330.
- Edeline J BF, Phelip JM, Watelet J, et al. Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35(4 Suppl):225.
- Yoon KA, Woo SM, Hong EK, et al. Cytidine deaminase as a molecular predictor of gemcitabine response in patients with biliary tract cancer. *Oncology* 2015;89:345-350.
- 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.
- 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.
- Riechmann 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.
- 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.
- Manzoni 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.
- Andre 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.
- Andre 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.
- Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer* 2008;98:309-315.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. He S, Shen J, Sun X, Liu L, Dong J. A phase II FOLFOX-4 regimen as second-line treatment in advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine/cisplatin. *J Chemother* 2014;26:243-247.
  34. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, 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;28:3491-3497.
  35. Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, 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;11:48-54.
  36. Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11:1142-1148.
  37. Malka D, Cervera P, Foulon S, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:819-828.
  38. Leone F, Marino D, Cereda S, 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;122:574-581.
  39. Burris H III, Maher E, Wen P, et al. 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 [abstract]. *Mol Cancer Ther* 2015;14(12 Suppl 2):P04-P05.
  40. Javle MM, Shroff RT, Zhu A, et al. A phase 2 study of BGJ398 in patients (pts) with advanced or metastatic FGFR-altered cholangiocarcinoma (CCA) who failed or are intolerant to platinum-based chemotherapy [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34(4 Suppl);335.
  41. Bang YJ, Doi T, De Braud F, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer: Interim results of KEYNOTE-028. *Eur J Cancer* 2015;51(Suppl 3):S112.