



Review Article

The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract 2023;28:59-66
<https://doi.org/10.15279/kpba.2023.28.3.59>

pISSN 1976-3573 eISSN 2288-0941

담관암 표적항암치료의 최신 지견

¹부산대학교 의과대학 내과학교실, ²부산대학교병원 의생명연구원 소화기내과
이종현^{1,2} · 김동욱^{1,2}

Recent Update of Targeted Therapy in Cholangiocarcinoma

Jonghyun Lee^{1,2}, Dong Uk Kim^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Pusan National University College of Medicine, Yangsan; ²Division of Gastroenterology, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Cholangiocarcinoma (CCA) is one of the cancers with the worst prognosis. Its incidence and mortality have increased in recent years, but treatment options are limited. Although various clinical trials have been conducted, there is no effective therapeutic agent yet. As molecular genetic profiling is progressing in CCA, the interest in targeted therapies is growing. To realize targeted therapy in practice, various clinical requirements must be met. A molecular biological test should be performed on a patient's tissue or blood, a target should be determined using an appropriate analysis method, and there should be a targeted agent. Regarding CCA, genetic variation occupies an intermediate level. Accordingly, many new agents have been recently developed for molecular biological targets. The most common genetic aberrations show almost similar patterns in intrahepatic and extrahepatic CCA. However, HER2 gene amplification is more often observed in extrahepatic CCA, and FGFR2 fusion, IDH1 mutation, and RAS-RAF-MEK-ERK signaling system mutations are more frequently found in intrahepatic CCA. Phase 2 or 3 clinical trials are being conducted with zanidatamab for HER2 amplification, pemigatinib/infigratinib for FGFR fusion, ivosidenib for IDH1 mutation, and dabrafenib for BRAFV600E mutation. In addition, clinical trials for agents targeting the NTRK, BRCA, and ARID1A gene mutations are ongoing. These targeted therapies are expected to have a bright future as a new treatment for CCA.

Received May 22, 2023
Revised Jun. 22, 2023
Accepted Jun. 26, 2023

Corresponding author : Dong Uk Kim
Division of Gastroenterology, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel. +82-51-240-7869 Fax. +82-51-254-3237
E-mail: amlm3@hanmail.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7208-7753>

Korean J Pancreas Biliary Tract 2023;28(3):59-66

Keywords: Cholangiocarcinoma; Molecular targeted therapy; Immunological antineoplastic agents; Precision medicine; Mutation

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 © 2023 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서론

담관암은 담도 세포에서 발생하는 암으로 예후가 좋지 않은 악성 질환이다. 담관암은 해부학적으로 간내 담관암, 원위

담관암, 간문부 담관암, 담낭암으로 나뉜다. 한국 및 태국을 포함한 일부국가에서는 발병률이 예외적으로 높지만, 대부분의 국가에서는 발병률이 10만 명당 6건 미만으로 매우 드문 암이다.¹ 일반적으로 연간 10만 명 중 남성 1.7명, 여성 1.3명으로

남성에서 더 흔하다.² 하지만 최근 간내 담관암의 발병률이 증가하고 있으며, 미국에서는 담관암의 사망률은 남성은 11.2%, 여성은 13.8%로 상승하는 추세를 보이고 있다.¹ 외과적 치료는 담관암이 국소 부위에 한정되었을 때 주요 치료 옵션이지만 이는 소수의 환자에게만 해당된다. 완화 요법은 암이 진행된 경우의 표준 치료이며 주로 항암화학요법을 사용하게 된다. 담관암의 5년 생존율은 5%를 초과하지 않는다. 이에 전 세계적으로 담관암 및 그 치료에 대한 관심이 높아지고 있다.

기존의 절제 불가능한 담관암은 1차 항암화학요법 이후 선택지가 많지 않다. 5-fluorouracil, folinic acid (leucovorin) 및 irinotecan (FOLFIRI) 등의 일반적인 2차 항암화학요법 시 객관적 반응률(objective response rate)은 10% 미만, 전체생존기간 중앙값(median-overall survival)은 6개월 미만으로 예후가 좋지 않았다.^{3,4} 이에 담관암에서 최근 활발히 연구 중인 치료법은 유전적 변형을 활용한 치료이다. 담관암의 유전적 변형에는 단일 뉴클레오티드 변이체, 삽입 및 결실, 유전자 증폭 및 염색체 재배열 등이 있는데 이러한 변형을 타겟으로 다양한 표적 치료 약제가 개발되고 있다. 섬유아세포성장인자수용체(fibroblast growth factor receptor, FGFR), 이소시트레이트 탈수소효소(isocitrate dehydrogenase, IDH) 1/2, B-Raf 단백질 유전자(*BRAF*), *BRCA1/2*, 표피성장인자수용체2 (*HER2*), 신경영양수용체티로신키나제 유전자(*NTRK*) 등의 암세포의 유전적 변형에 대한 표적 치료는 이 질병의 치료

패러다임을 변화시키고 있다. 본고에서는 담관암에서 흔히 발생하는 유전자 변이를 살펴보고, 담관암의 표적이 될 수 있는 유전자 변이와 약제에 대한 임상시험을 고찰하고자 한다.

본론

최근 담관암에서 이전의 화학적 항암 치료를 넘어서 표적 항암 치료, 면역 항암 치료 등 새로운 치료법이 다양하게 개발되고 있다. 담관암 환자군은 다양한 유전형을 발현하기에, 선별되지 않은 환자에서 표적 치료를 시행하는 것은 도움이 되지 않는다. 이에 잘 적용되는 환자군을 효율적으로 선별하기 위한 연구도 다방면으로 진행 중이다. 한 예로 바이오마커를 이용하여 정확한 항암제를 선정하는 유전적인 분석을 위해, 이전의 고전적인 조직 검사 방법 외에 액체 생검 방법이 새로이 떠오르고 있다.⁵ 액체 생검 방법은 혈액 등 체액 속에서 미량의 암세포 유전자 조각을 찾아내 진단하는 기술로, 빠르고 쉽게 검체가 확보되며 덜 침습적인 장점이 있어 환자의 분류에 큰 도움이 될 것으로 생각된다. 또 다른 예로, 조직병리학적 진단을 받은 간내외 담관암 환자군을 대상으로 유전자 프로파일링에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다.^{6,7} 담관암의 종류에 따른 유전적 변이의 빈도도 차이를 보였는데, 이는 Table 1에 정리하였다.⁸ 유전적 차이는 인종 간에도 보이는데, 중국의 담관암 환자에서 차세대 염기 서열분석(next generation sequencing, NGS)을 시행한 경우 중국에서는 HER2의 비율이

Table 1. Incidence of mutation in biliary tract cancers

Pathway/mutation	Incidence of mutation in biliary tract cancers
IDH1/2 substitution	Intrahepatic cholangiocarcinoma: 15-23% Extrahepatic cholangiocarcinoma: 3-4 % Gallbladder cancer: 1%
FGFR 1-3 fusion	Intrahepatic cholangiocarcinoma: 11-12.5% Extrahepatic cholangiocarcinoma: 0% Gallbladder cancer: 3%
ERBB2 (HER2) amplification	Intrahepatic cholangiocarcinoma: 3% Extrahepatic cholangiocarcinoma: 11% Gallbladder cancer: 16%
BRAF substitution	Intrahepatic cholangiocarcinoma: 5% Extrahepatic cholangiocarcinoma: 3% Gallbladder cancer: 1%
NTRK	Not common

IDH, isocitrate dehydrogenase; FGFR, fibroblast growth factor receptor; ERBB, erythroblastic leukemia viral oncogene homolog; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; NTRK, neurotrophic tropomyosin receptor kinase.

Adapted from Proskuriakova and Khedr.⁸

높았지만, 미국에서 시행한 경우 IDH1과 FGFR2의 비율이 높았다.⁹

이러한 연구에서 유전적 변이의 환자들 간 차이를 바탕으로, 각 변이에 맞춘 표적 항암 치료에 대한 임상연구들이 시행되고 있다. 간내 담관암에서는 IDH1 변이, FGFR2 병합이 주로 치료의 표적으로 연구되며, HER2와 BRAF도 담관암의 치료 표적으로 사용되고 있다. 이외 MMR 결핍, NTRK 등의 표적에 대해서도 연구가 진행되고 있다(Table 2).¹⁰

1. 이소시트레이트 탈수소효소(IDH)

IDH 1/2는 데옥시리보핵산(deoxyribonucleic acid DNA)의 대사 및 복구 조절에 작용하는 효소로, 간내 담관암의 10-23%에서 관찰된다. 트리카르복실산 회로에서 이소시트레이트를 α -KG로의 전환을 촉매하는 역할을 한다. IDH 돌연변이는 α -KG를 종양 대사 산물인 2-hydroxyglutarate (HG)로 전환시키는데, 고농도의 2-HG가 축적되면, 히스톤 및 DNA의 탈메틸화에 관여하는 α -KG 의존 dioxygenase를 경쟁적으로 저해하여 정상적인 세포 분화를 손상시키고 종양 발달을 촉진한다.¹¹ 이 암 대사물질의 농도는 혈액에서 측정이 되는데, IDH 1/2 돌연변이가 있는 환자군에서 돌연변이가 없는 환자군에 비해 혈중 농도가 유의하게 증가했다는 사실에 근거해 바이오마커가 될 수 있을 것으로 보인다.¹² 이런 유전적인 발현 전환을 가져오는 돌연변이 효소를 억제하는 소분자를 활용하면 유익한 치료결과를 보일 것으로 기대된다.

IDH를 표적으로 하는 약제로는, 경구 억제제인 ivosidenib이 있다. 임상 1상 연구에 따르면 객관적 반응률은 5%로 총 73명의 대상 환자 중 4명의 환자가 부분관해가 되었다. 전체 환자의 중앙 무진행 생존기간(median-progression-free survival)은 3.8개월이었으며, 부분관해가 된 환자를 대상으로 한 시험적 분석에서 평균 혈장 2-HG가 88% 감소하였다.¹³ 또한 일련의 조직검사를 시행 시 조직의 분화도가 저도에서 중등도로 변화하였다.¹³ 담관암의 IDH1 변이 환자를 대상으로 한 ivosidenib의 임상 3상 연구인 ClarIDHy 연구에서 무진행 생존기간(progression-free survival)이 ivosidenib 군에서는 2.7개월로 위약군의 1.4개월보다 더 길었다.¹⁴ 질병 조절률(disease control rate)은 53% 대 28%였다. 전체생존기간 중앙값은 10.8개월 대 9.8개월로 차이가 있었다.¹⁴ 최근 이러한 내용을 바탕으로 ivosidenib은 IDH 변이가 있는 진행성 담관암에서의 사용을 승인 받았다.¹⁵

다수의 표적 치료에서는 획득저항성이 문제가 되는데, IDH에서도 그 사례가 보고되고 있다. Harding 등¹⁶이 보고한 증례에서, IDH 변이가 관찰되는 79세 여성에서 ivosidenib을 사용한 초기에는 효과가 있어 종양의 크기 감소가 관찰되었으나 항암 지속 후 종양의 크기 증가가 관찰되어 항암을 중단하고 조직검사를 시행하였다. 조직검사 결과, IDH1 변이 외에 새로이 IDH2가 발견되어 저항성이 획득된 것으로 보인다.¹⁶

2. 섬유아세포성장인자수용체(FGFR)

FGFR은 세포내 티로신 키나제 도메인이 있는 4개의 막관통 수용체이다.¹⁷ RAS/RAF/MEK, STAT 등의 경로를 관장하는 수용체로, 이 신호 전달은 종양에서 증식, 악성 세포 이동 및 혈관 신생을 억제하는 것과 유관하다.¹⁸ FGFR의 변이는 간내 담관암 환자의 10-16%에서 관찰된다.¹⁹ 주로 40세 이전, 초기 단계의 암환자에서 관찰되며, 해당 유전자를 대상으로 infigratinib, pemigatinib 등의 약제가 개발 및 연구되고 있다.^{20,21} FGFR 융합 또는 다른 FGFR 변이가 있는 담관암 환자를 대상으로 시행된 infigratinib의 임상 2차 연구에서, 질병 조절률은 83.6%로 높게 나왔다. 중앙 무진행 생존기간은 7.3개월이었고, 전체생존기간 중앙값은 12.2개월이었다.²² FGFR2 융합이 있는 환자군에서 효과적으로 나타났으며, 진행성 담관암 환자를 대상으로 한 pemigatinib의 2차 임상연구인 FIGHT-202에서도 FGFR2 융합이나 재배열이 있는 환자군에서 더 효과적인 것으로 나타났다. 이 연구에서 객관적 반응률은 35.5%였고 질병 조절률은 82%였다.²³ 이러한 연구를 바탕으로 pemigatinib과 infigratinib은 각각 2020년, 2021년에 FDA 승인을 받았다.^{24,25}

FGFR2에서도 저항성이 관찰되었다. Goyal 등²⁶이 보고한 케이스에 따르면, FGFR2 융합 양성인 간내 담관암 환자에서 infigratinib이 초기에는 효과가 있었으나, 이후 다시 암의 진행이 관찰되었다. 조직검사상 FGFR2에서 새로운 변이가 관찰되어 항암제의 작용에 내성이 생긴 것을 확인할 수 있었다.²⁶

3. 표피성장인자수용체2 (HER2)

담관암의 5-15%에서 HER2에 돌연변이가 관찰되며, 담낭암과 간의 담관암에서 가장 흔하게 발현된다. 상피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, ERBB)의

Table 2. Summary of clinical trials in target therapy of cholangiocarcinoma

Target	Reference	Phase	Line	Patients	RR (%)	PFS (m)	OS (m)
IDH1							
Ivosidenib	Abou-Alfa et al. ¹⁴ , 2021	3	2nd, 3rd	185	52	2.7	10.7
Ivosidenib	Zhou et al. ⁴² , 2021	3	2nd	187		3.8	10.3
Ivosidenib	Lowery et al. ¹³ , 2019	1	2nd	73	5	3.8	13.8
FGFR							
Pemigatinib	Abou-Alfa et al. ²³ , 2020	2	2nd	146	35.5	6.9	21.1
Futibatinib	Goyal et al. ⁴³ , 2023	2	2nd, 3rd	103	41.7	9.0	21.7
Infigratinib (BGJ 398)	Javle et al. ²² , 2018	2	2nd	61	14.8	5.8	N/A
Futibatinib	Meric-Bernstam et al. ⁴⁴ , 2022	1	2nd, 3rd	83	15.6	6.0	N/A
Pemigatinib	Bibeau et al. ⁴⁵ , 2022	2	2nd, 3rd	145	37.0	5.5	N/A
Derazantinib (ARQ087)	Mazzaferro et al. ⁴⁶ , 2019	1,2	1st, 2nd	29	20.7	5.7	N/A
Pemigatinib	Subbiah et al. ⁴⁷ , 2022	1	2nd	12	8.3	2.4	15.7
Erdafitinib	Bahleda et al. ⁴⁸ , 2019	1	2nd	11	27	N/A	N/A
HER-2							
Pertuzumab+Trastuzumab	Javle et al. ³⁰ , 2021	2	2nd	39	23	4.0	10.9
T-DM1	de Vries et al. ⁴⁹ , 2023	2	2nd	7	14.3	2.58	N/A
Trastuzumab+FOLFOX	Lee et al. ⁵⁰ , 2023	2	2nd, 3rd	34	29.4	5.1	10.7
BRAF							
Dabrafenib (BRAFI)+Trametinib (MEKi)	Subbiah et al. ³² , 2020	2	More than 2nd	43	42	9	14
NTRK							
Entrectinib	Doebele et al. ⁵¹ , 2020	1/2	More than 1st	1 of 121 (CCA number of cancers)	100	12.0	23.4
Larotrectinib	Drilon et al. ³⁴ , 2018	1/2	More than 1st	2 of 55 (CCA number of cancers)	50	Not been reached	N/A

PFS, progression-free survival; OS, overall survival; RR, response rate; IDH1, isocitrate dehydrogenase; FGFR, fibroblast growth factor receptor; HER-2, human epidermal growth factor receptor 2; BRAF, B-Raf proto-oncogene; NTRK, neurotrophic tropomyosin receptor kinase.

일종으로 PI3K, RAS 등의 활성화에 개입하여, 세포의 증식, 분화 등의 조절에 개입한다.²⁷ 다양한 유형의 고형암 환자들 중 HER2의 증폭을 갖춘 사람들을 대상으로 진행한 연구에서 표적 항암제 사용 시 전체 생존 기간이 길어졌는데, 이러한 효과가 담관암 환자에서도 보일 것으로 기대된다.²⁸ 중국에서 발표된 한 사례에서 HER2가 관련된 담관암 환자에서 trastuzumab가 효과를 보인 것을 시작으로, 최근 화학요법에 반응이 없고 HER2 유전자가 과발현된 32명의 담관암 환자를 대상으로 pertuzumab과 trastuzumab을 사용한 다기관, phase 2a의 연구에서 평균 추적관찰 기간은 8.1개월이었고, 23%에서 부분관해를 보였다.^{29,30} 그 외에도 valitinib, ZW25 (zanidatamab), pyrotinib에 대한 연구도 시행되고 있다. 특히 ZW25는 HER2의 두 도메인인 ECD2, ECD4를 모두 억제하는 항암제로, HER2 양성인 담관암 환자를 대상으로 한 임상 1상 연구에서 질병 조절률이 65%로 나타났다.⁴ 최근 미국암학회에서 발표된 2상 임상결과를 살펴보면, 1차 치료에서 진행한 HER2 양성인 담관암 환자에서 zanidatamab의 객관적 반응률은 41.3%였고 질병 조절률은 68.8%였다.

4. B-Raf 단백질 유전자(BRAF)

MAPK cascade는 RAS, RAF, MEK 등 다양한 단백질을 조정하는 경로로 세포의 증식, 생존, 전이 등을 조절하는데, 이 또한 치료의 타겟으로 연구되고 있다. 해당 경로에서 가장 강력한 활성체는 BRAF 유전자의 돌연변이이다. 이 유전자에서 가장 잘 표적이 되는 것은 valine이 glutamic acid로 대체된 것인데 이를 V600E이라고 부른다.³¹ 담관암에서 BRAF 유전자의 변형은 앞선 유전자보다 상대적으로 낮은 편으로 대략 1-6%이며 대부분 간내 담관암에 해당한다. 이 복잡한 경로는 한 경로가 막힐 시 우회해서 진행을 하게 되는데, 이러한 문제를 해결하기 위해서 BRAF 저해제, EGFR 저해제 등 다른 억제제 혹은 항암제를 복합요법으로 사용하는 방법이 연구되고 있다. 이러한 사례로 진행성의 BRAF V600E 변이 환자를 대상으로 BRAF 억제제인 dabrafenib과 MEK 억제제인 trametinib을 함께 사용한 ROAR의 2상 임상 시험에 포함된 담관암 환자 43명을 대상으로 분석해보았다. 이 분석에 따르면 평균 추적관찰기간은 10개월이었으며, 객관적 반응률은 47%로 나왔다.³²

5. 기타 유전자들

이외에도 다양한 유전자에서 새로운 약을 시도중이다. NTRK 유전자는 MAPK 신호 전달 경로와 관련된 티로신 키나제 계열의 구성원인 Trk 수용체관련 유전자이다.³³ 이 유전자의 융합은 여러 종류의 암에서 관찰된다. Trk 수용체에 작용하는 larotrectinib의 3상 연구 분석에는 79%의 환자가 객관적 반응률을 보였고, 16%가 완전관해를 보였다.^{34,35} BRCA의 변이의 경우 담관암의 3.6%에서 발견되는데, 이는 상동 재조합 결핍증(homologous recombination deficiency)을 보인다.^{36,37} 이런 경우, 두 유전자 중 하나에 변이가 발생했을 시에는 이상이 없으나, 두 유전자가 동시에 돌연변이 발생 시, 세포사멸이 일어나는 합성치사(synthetic lethality)의 개념으로 DNA 수복을 억제하여 암세포를 사멸 시킨다.³⁸ 이에 담관암에서도 DNA 수복에 관계하는 PARP를 억제하는 olaparib이 효과가 있을 것으로 기대되며 이를 pembrolizumab과 함께 사용하는 2상 연구도 진행중이다.³⁹ BAP1의 경우 연구실 시험에서 과다 발현 시 간내 담관암의 림프절 전이와 관련성을 보였다.⁴⁰ 이에 BAP1에 의해 암의 전이가 억제되는 효과에 대해 추가적인 연구가 진행 중이다. ARID1A 변이가 있는 종양에서 EZH2 메틸전이효소 억제제를 사용하면 합성치사의 원리로 종양이 억제되는 경향을 보여 연구가 진행 중이다.⁴¹

결론

분자생물학적 프로파일링의 출현, 표적치료 개발은 담관암의 치료에 큰 물결을 가져올 것으로 보인다. 아직 약의 종류 및 연구는 제한적이지만, 진행되고 있는 임상 연구에서 보여주는 긍정적인 결과는 고무적이다. 담관암의 경우 다른 암보다 다양한 유전적 변이를 나타내 이에 따른 표적치료에 대한 가능성이 더 클 것으로 생각된다. 현재까지 담관암의 치료는 비교적 제한적이었지만, 이러한 표적치료의 발달은 좀 더 폭 넓은 치료 선택지와 환자 개개인의 유전적 변이에 맞춘 새로운 치료 방향을 제시해줄 수 있을 것이다.

요약

담관암은 예후가 좋지 않은 암 중 하나이다. 최근 몇 년 동안 발병률과 사망률이 증가했지만 치료 방법은 그 선택지가 제한적이다. 다양한 임상 실험이 이루어지고 있지만, 아직

효과적인 치료법은 개발되지 않았다. 이에 최근 담관암에서 분자유전학적 프로파일링이 진행됨에 따라 표적치료제에 대한 관심이 높아지고 있다. 표적치료제를 실제 환자에 적용하기 위해서는 다양한 임상적 요구사항이 충족되어야 한다. 환자의 조직이나 혈액에서 분자생물학적 검사가 수행되어야 하며, 적절한 분석 방법을 사용하여 치료제를 사용할 환자 및 표적 물질을 결정해야 한다. 담관암과 관련하여 유전적 변이는 중간 수준을 보인다. 이를 바탕으로 최근 분자생물학적 표적을 위한 새로운 약제들이 많이 개발되고 있다. 가장 흔한 유전적 이상은 간내 및 간외 담관암에서 거의 유사한 패턴을 보여준다. 그러나 HER2 유전자 증폭은 간외 담관암에서 더 잘 관찰되고 FGFR2 융합, IDH1 돌연변이 및 RAS-RAF-MEK-ERK 신호 시스템 돌연변이는 간내 담관암에서 더 자주 발견된다. HER2 증폭을 타겟으로 하는 zanidatamab, FGFR 융합에 pemigatinib/ infigratinib, IDH1 돌연변이에는 ivosidenib, BRAFV600E 돌연변이에는 dabrafenib으로 임상 2상 또는 3상을 진행하고 있다. 또한 NTRK, BRCA 및 ARID1A 유전자 돌연변이를 표적으로 하는 약제에 대한 임상 시험이 진행 중이다. 이들 표적 치료제는 담관암에서 새로운 치료제의 밝은 미래로 기대를 받고 있다.

국문 색인: 담관암; 분자표적요법; 면역항암화학제; 정밀의학; 돌연변이

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

ACKNOWLEDGMENTS

본 연구는 2022년도 부산대학교병원 임상연구비지원으로 이루어졌음.

ORCID

Jonghyun Lee <https://orcid.org/0000-0002-9752-5860>

Dong Uk Kim <https://orcid.org/0000-0002-7208-7753>

REFERENCES

1. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus docu-

ment: cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:261-280.

2. Barner-Rasmussen N, Pukkala E, Hadkhale K, Färkkilä M. Risk factors, epidemiology and prognosis of cholangiocarcinoma in Finland. *United European Gastroenterol J* 2021;9:1128-1135.
3. Caparica R, Lengelé A, Bekolo W, Hendlisz A. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients. *Autops Case Rep* 2019;9:e2019087.
4. Meric-Bernstam F, Hanna DL, El-Khoueiry AB, et al. Zanidatamab (ZW25) in HER2-positive biliary tract cancers (BTCs): results from a phase I study. *J Clin Oncol* 2021;39(3_suppl):299.
5. Marrugo-Ramírez J, Mir M, Samitier J. Blood-based cancer biomarkers in liquid biopsy: a promising non-invasive alternative to tissue biopsy. *Int J Mol Sci* 2018;19:2877.
6. Andersen JB, Thorgeirsson SS. Genetic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:266-272.
7. Lee H, Wang K, Johnson A, et al. Comprehensive genomic profiling of extrahepatic cholangiocarcinoma reveals a long tail of therapeutic targets. *J Clin Pathol* 2016;69:403-408.
8. Proskuriakova E, Khedr A. Current targeted therapy options in the treatment of cholangiocarcinoma: a literature review. *Cureus* 2022;14:e26233.
9. Cao J, Hu J, Liu S, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: genomic heterogeneity between eastern and western patients. *JCO Precis Oncol* 2020;4:PO.18.00414.
10. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, Valle JW. Molecular targeted therapies: ready for "prime time" in biliary tract cancer. *J Hepatol* 2020;73:170-185.
11. Ma T, Zou F, Pusch S, Xu Y, von Deimling A, Zha X. Inhibitors of mutant isocitrate dehydrogenases 1 and 2 (mIDH1/2): an update and perspective. *J Med Chem* 2018;61:8981-9003.
12. Borger DR, Goyal L, Yau T, et al. Circulating oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a potential surrogate biomarker in patients with isocitrate dehydrogenase-mutant intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20:1884-1890.
13. Lowery MA, Burris HA 3rd, Janku F, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:711-720.
14. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:796-807.
15. Casak SJ, Pradhan S, Fashoyin-Aje LA, et al. FDA approval summary: ivosidenib for the treatment of patients with advanced unresectable or metastatic, chemotherapy refractory cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation. *Clin Cancer Res* 2022;28:2733-2737.
16. Harding JJ, Lowery MA, Shih AH, et al. Isoform switching as a mecha-

- nism of acquired resistance to mutant isocitrate dehydrogenase inhibition. *Cancer Discov* 2018;8:1540-1547.
17. Kommalapati A, Tella SH, Borad M, Javle M, Mahipal A. FGFR inhibitors in oncology: insight on the management of toxicities in clinical practice. *Cancers (Basel)* 2021;13:2968.
 18. Yue S, Li Y, Chen X, et al. FGFR-TKI resistance in cancer: current status and perspectives. *J Hematol Oncol* 2021;14:23.
 19. Xie Y, Su N, Yang J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:181.
 20. Jain A, Borad MJ, Kelley RK, et al. Cholangiocarcinoma with *FGFR* genetic aberrations: a unique clinical phenotype. *JCO Precis Oncol* 2018;2:1-12.
 21. Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, André F, Soria JC. Targeting FGFR signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2684-2694.
 22. Javle M, Lowery M, Shroff RT, et al. Phase II study of BGJ398 in patients with FGFR-altered advanced cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36:276-282.
 23. 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;21:671-684.
 24. Hoy SM. Pemigatinib: first approval. *Drugs* 2020;80:923-929.
 25. Kang C. Infigratinib: first approval. *Drugs* 2021;81:1355-1360.
 26. Goyal L, Saha SK, Liu LY, et al. Polyclonal secondary *FGFR2* mutations drive acquired resistance to FGFR inhibition in patients with FGFR2 fusion-positive cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2017;7:252-263.
 27. Ruiz-Saenz A, Dreyer C, Campbell MR, Steri V, Gulizia N, Moasser MM. HER2 amplification in tumors activates PI3K/Akt signaling independent of HER3. *Cancer Res* 2018;78:3645-3658.
 28. 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.
 29. Mou HB, Li WD, Shen YJ, et al. Trastuzumab, not lapatinib, has therapeutic effects on Chinese patients with HER2-positive cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17:477-479.
 30. 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;22:1290-1300.
 31. Goeppert B, Frauenschuh L, Renner M, et al. BRAF V600E-specific immunohistochemistry reveals low mutation rates in biliary tract cancer and restriction to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol* 2014;27:1028-1034.
 32. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600E}-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1234-1243.
 33. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:731-747.
 34. 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;378:731-739.
 35. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21:531-540.
 36. Spizzo G, Puccini A, Xiu J, et al. Frequency of BRCA mutation in biliary tract cancer and its correlation with tumor mutational burden (TMB) and microsatellite instability (MSI). *J Clin Oncol* 2019;37(5_suppl):4085-4085.
 37. Ladan MM, van Gent DC, Jager A. Homologous recombination deficiency testing for BRCA-like tumors: the road to clinical validation. *Cancers (Basel)* 2021;13:1004.
 38. Burdak-Rothkamm S, Rothkamm K. DNA damage repair deficiency and synthetic lethality for cancer treatment. *Trends Mol Med* 2021;27:91-92.
 39. He AR, Weinberg BA, Noel MS, et al. Phase II study of pembrolizumab plus olaparib in the treatment of patients with advanced cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):TP54659.
 40. Chen XX, Yin Y, Cheng JW, et al. BAP1 acts as a tumor suppressor in intrahepatic cholangiocarcinoma by modulating the ERK1/2 and JNK/c-Jun pathways. *Cell Death Dis* 2018;9:1036.
 41. Bitler BG, Aird KM, Garipov A, et al. Synthetic lethality by targeting EZH2 methyltransferase activity in ARID1A-mutated cancers. *Nat Med* 2015;21:231-238.
 42. 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;7:1669-1677.
 43. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al.; FOENIX-CCA2 Study Investigators. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023;388:228-239.
 44. Meric-Bernstam F, Bahleda R, Hierro C, et al. Futibatinib, an irreversible FGFR1-4 inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring FGF/FGFR aberrations: a phase I dose-expansion study. *Cancer Discov* 2022;12:402-415.
 45. Bibeau K, Félic L, Lihou CF, Ren H, Abou-Alfa GK. Progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with or without FGF/FGFR alterations: a FIGHT-202 post hoc analysis of prior systemic therapy response. *JCO Precis Oncol* 2022;6:e2100414.
 46. Mazzaferro V, El-Rayes BF, Droz Dit Busset M, et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2019;120:165-171.
 47. Subbiah V, Iannotti NO, Gutierrez M, et al. FIGHT-101, a first-in-human study of potent and selective FGFR 1-3 inhibitor pemigatinib in pan-cancer patients with FGF/FGFR alterations and advanced malignancies. *Ann Oncol* 2022;33:522-533.
 48. Bahleda R, Italiano A, Hierro C, et al. Multicenter phase I study of

- erdafitinib (JNJ-42756493), oral pan-fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced or refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019;25:4888-4897.
49. de Vries EGE, Rüschoff J, Lolkema M, et al. Phase II study (KAMELEON) of single-agent T-DM1 in patients with HER2-positive advanced urothelial bladder cancer or pancreatic cancer/cholangiocarcinoma. *Cancer Med* 2023;12:12071-12083.
 50. Lee CK, Chon HJ, Cheon J, et al. Trastuzumab plus FOLFOX for HER2-positive biliary tract cancer refractory to gemcitabine and cisplatin: a multi-institutional phase 2 trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-HB19-14). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:56-65.
 51. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al.; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282.