·综　　述·

胆道恶性肿瘤免疫治疗进展

张正宇，马世辉，李霜，崔云甫
哈尔滨医科大学附属第二医院普外科，黑龙江 哈尔滨 150086

［摘要］ 胆道恶性肿瘤（biliary tract cancer，BTC）是一种预后较差的恶性肿瘤，多数病人确诊时已丧失手术机会。近年来，免疫治疗为BTC的治疗提供了新的方向。免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）是BTC治疗中研究最为深入的领域，其中程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1抑制剂单药作为后线治疗在晚期病人中显示出一定但有限的疗效。BTC治疗的关键进展在于联合治疗策略：全球Ⅲ期临床试验TOPAZ-1和KEYNOTE-966确立了ICIs（度伐利尤单抗或帕博利珠单抗）联合吉西他滨＋顺铂化疗作为晚期BTC一线治疗的新标准，显著延长了病人的总生存期。此外，ICIs与靶向药物（如仑伐替尼）的联合、以及双免疫检查点阻断等方案也显示出初步前景。其他免疫疗法，如肿瘤疫苗、细胞过继免疫治疗等，已在早期探索中取得一些积极结果，但大多仍处于临床研究阶段，其有效性和安全性有待大规模随机对照试验进一步证实。未来，免疫治疗与化疗、靶向治疗及不同免疫疗法的优化组合，以及生物标志物指导下的精准应用，是改善BTC病人预后的重要研究方向。

［关键词］ 胆道恶性肿瘤；免疫治疗；免疫检查点抑制剂
［中图分类号］R735.8　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2026.05.013

Advances in immunotherapy for biliary malignancies

Zhang Zhengyu, *Ma Shihui*, *Li Shuang*, *Cui Yunfu*
Department of General Surgery, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang Harbin 150086, *China*
Corresponding author: *Cui Yunfu*, *Email*: *yfcui*7@163.*com*

［**Abstract**］ Biliary tract cancer (BTC) is a malignant tumor with a poor prognosis, and most patients have already lost the opportunity for surgery at the time of diagnosis. In recent years, immunotherapy has opened a new direction for BTC treatment. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are the most extensively studied area in BTC therapy. Among them, single-agent programmed death receptor 1/programmed death receptor ligand 1 inhibitors as later-line treatment have shown some, but limited, efficacy in patients with advanced disease. The key progress in BTC treatment lies in combination strategies: the global phase Ⅲ clinical trials TOPAZ-1 and KEYNOTE-966 established ICIs (durvalumab or pembrolizumab) combined with gemcitabine plus cisplatin chemotherapy as the new first-line standard for advanced BTC, significantly prolonging overall survival. In addition, combinations of ICIs with targeted agents, such as lenvatinib, as well as dual immune checkpoint blockade, have also shown preliminary promise. Other immunotherapies, such as tumor vaccines and adoptive cellular immunotherapy, have yielded some positive results in early exploration, but most remain in the clinical research stage, and their efficacy and safety still need to be confirmed by large-scale randomized controlled trials. In the future, the optimized combination of immunotherapy with chemotherapy, targeted therapy, and different immunotherapeutic approaches, together with biomarker-guided precision application, will be important research directions for improving the prognosis of patients with BTC.

［**Key words**］ Biliary tract cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors

基金项目：黑龙江省重点研发临床医学专项（2024ZX12021）
作者简介：张正宇，硕士研究生在读，主要从事肝胆胰肿瘤的精准诊治方面的研究，Email：2285154961@qq.com
通信作者：崔云甫，Email：yfcui7@163.com

胆道恶性肿瘤（biliary tract cancer，BTC）是一种发病率低、预后较差的消化系统恶性肿瘤。根据解剖部位的不同，BTC 可分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌、远端胆管癌及胆囊癌。该病的危险因素多样，包括肝炎、肝硬化、原发性硬化性胆管炎、肝吸虫、胆管结石等，这些因素常导致胆管上皮长期处于慢性炎症状态，进而推动肿瘤的发生与发展[1-2]。近年来，全球范围内 BTC 的发病率和死亡率呈上升趋势。由于早期症状不典型，多数病人确诊时已进展至中晚期，仅少数早期病人有机会接受根治性手术，且术后复发率高，导致 BTC 总体预后不佳[3-4]。近年来免疫治疗已在多种实体瘤中展现出显著潜力。2011 年，首个免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）伊匹木单抗获批上市，标志着肿瘤免疫治疗进入新纪元。2014 年一项针对程序性死亡受体 1（programmed cell death protein-1，PD-1）抑制剂帕博利珠单抗的“篮子试验”发现，携带错配修复缺陷或微卫星高度不稳定的晚期 BTC 病人对该药有治疗反应，首次证实 ICIs 在胆管癌治疗中的可行性[5]。免疫治疗可分为 ICIs、肿瘤疫苗、细胞过继免疫治疗、溶瘤病毒和细胞因子[6]。溶瘤病毒与细胞因子在 BTC 领域的研究多处于临床前探索阶段，本文主要围绕前三种免疫治疗方式在 BTC 中的最新进展进行综述。

一、ICIs

免疫检查点是一类在 T 淋巴细胞表面表达的蛋白质受体，其正常功能是维持免疫稳态、防止自身免疫反应过度激活。在肿瘤微环境中，某些免疫检查点，如 PD-1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（CTLA-4）、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3（TIM-3）、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白（TIGIT）的过度表达可帮助肿瘤细胞逃避免疫监视。针对这些靶点的抑制剂能够重新激活 T 细胞功能，增强抗肿瘤免疫应答。

（一）ICIs 单药治疗

多项临床研究评估了 ICIs 单药在晚期 BTC 病人中的疗效。KEYNOTE-028（Ⅰb 期）和 KEYNOTE-158（Ⅱ期）两项试验探索了 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗在一线治疗无效的晚期 BTC 病人中的作用[7]。KEYNOTE-028 纳入 23 例程序性死亡受体配体 1（programmed cell death ligand 1，PD-L1）阳性病人，客观缓解率（objective response rate，ORR）为 13%，中位总生存期（median overall survival，mOS）为 5.7 个月，其中个别病人缓解持续时间长达 53.2 个月，提示部分病人可获显著长期获益。KEYNOTE-158 扩大至 104 例病人，ORR 为 5.8%，mOS 为 7.4 个月。这些数据表明，帕博利珠单抗在晚期 BTC 中具有一定疗效，且存在获益明显的优势人群。另一项关于 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗的Ⅱ期试验取得了更优的结果，ORR 为 22%，mOS 为 14.2 个月[8]，这可能是该研究中肝内胆管癌占比更多所致，不能因此推断纳武利尤单抗优于其他 PD-1 抑制剂。此外，PD-L1 作为 PD-1 的配体亦属于免疫检查点，一项关于其抑制剂阿替利珠单抗的Ⅱ期试验显示 ORR 较低，仅为 2.8%[9]，提示单药疗效有限，可能与 BTC 普遍存在免疫抑制微环境相关。因此为了提高疗效，更多临床试验转向了 ICIs 双免治疗或 ICIs 与其他疗法的联合治疗。

（二）ICIs 双免联合治疗

ICIs 双免联合治疗同时阻断了两个不同的免疫检查点通路，可以更有效地激活免疫系统。目前研究集中在两种策略上：ICIs 双药治疗和一种双靶点的双特异性抗体药物。CA209-538 试验探索了 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗联合 CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗在标准治疗失败的晚期 BTC 病人中的疗效，结果 ORR 为 23%[10]。类似的，另一项试验评估 PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂，ORR 为 10.8%[11]。2024 年美国癌症研究协会（AACR）年会上报道的 PD-1 抑制剂联合 TIM-3 抑制剂研究，其 ORR 仅为 5.7%，提示不同组合疗效存在差异[12]。BilT-01 Ⅱ期随机试验进一步显示，在晚期 BTC 一线治疗中，双免联合方案并未优于 ICIs 联合化疗[13]，说明其一线应用价值有限。然而，有研究显示，通过优化给药顺序（如先化疗或 CTLA-4 阻断，再给予 PD-1 抑制剂）可能增强疗效并降低毒性[14]，这为未来方案设计提供了新思路。

（三）ICIs 联合化疗

近年来，ICIs 联合化疗已成为晚期 BTC 一线治疗的重要突破，替代了之前的吉西他滨联合顺铂（GC）方案。TOPAZ-1 Ⅲ期研究首次证实，在 GC 方案基础上联合 PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗可显著改善病人生存，mOS 延长至 12.8 个月[15]，3 年总生存率较单纯化疗组翻倍[16-17]。试验还发现此治疗方案产生了一批覆盖广泛、对治疗反应良好的长期生存者。随后，KEYNOTE-966 试验也显示帕博利珠单抗联合 GC 方案可使 mOS 达到 12.7 个月[18]，24 个月生存率提升约 5%[19]。这两项重要研究共同确立了 ICIs 联合化疗在晚期 BTC 一线治疗中的地位。在两项试验中，与 GC 方案相比，ICIs 联合化疗并未显著改善 mOS，仍有大量病人未能获得长期生存获益，提示我们仍需探索更有效的治疗策略。

（四）ICIs 联合靶向治疗

根据作用靶点范围大小，靶向药物可分为广谱多靶点酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）和特定分子亚型靶向药。研究发现抗血管生成的 TKI 不仅能直接抑制肿瘤增殖，还能重塑肿瘤免疫微环境，将免疫细胞浸润较少的“冷肿瘤”转变为免疫应答活跃的“热肿瘤”，从而与 ICIs 产生协同作用[20]。当作为晚期 BTC 二线治疗时，相关试验显示 PD-1 抑制剂联合 TKI 仑伐替尼的 ORR 为 10% 左右[21-22]。ChiCTR2100044476 试验发现，当其用于一线治疗时疗效尚可，ORR 为 42.1%，mOS 为 17.7 个月，且 34.2% 的病人实现降期后成功转化手术，转化率优于既往研究[23]。一项观察研究还发现了潜在的预测生物标志物，肿瘤富血供特征或 *TP53*、异柠檬酸脱氢酶（*IDH*）*1* 和 *ARID1A* 基因突变的病人可能对治疗反应更显著[24]。

ICIs 与特定分子亚型靶向药的联合应用亦是一个前沿的研究方向。BTC 作为一种高度异质性疾病，不同解剖部

位的肿瘤具有不同的基因突变谱。其中，肝内胆管癌的特征性高频突变包括*IDH1/2*突变和成纤维细胞生长因子受体2（*FGFR2*）融合/重排；肝门部胆管癌和远端胆管癌以*KRAS*突变更具特征；胆囊癌则以人表皮生长因子受体（*HER*）*2*扩增/突变为特点[25]。目前已有多种特定分子亚型靶向药在晚期BTC病人治疗中表现良好，成为指南推荐的晚期BTC二线治疗方案，如FGFR抑制剂佩米替尼、IDH1抑制剂艾伏尼布等。目前多项Ⅱ/Ⅲ期临床试验正在探索ICIs与这些靶向药的联合应用，如NCT06282575试验在现有一线方案基础上联合靶向HER2的曲妥珠单抗，并直接与一线方案进行比较，有望为特定分子亚型病人带来更优疗效。

（五）ICIs联合其他多种疗法

为进一步提高疗效，许多研究开始探索在ICIs与化疗、靶向及局部治疗等手段中组成的三联方案。在“免疫＋靶向＋化疗”三联方面，一项Ⅱ期临床试验以特瑞普利单抗、仑伐替尼联合吉西他滨和奥沙利铂（GEMOX方案）作为晚期肝内胆管癌一线治疗，其ORR高达80.0%，后续研究也证实此方案疗效优于ICIs和TKI的二联方案[26-27]。然而，2024年一项回顾性研究发现，肝内胆管癌病人在ICIs联合GC方案基础上联用TKI，虽然mOS延长但ORR下降[28]。另有一项真实世界研究发现，免疫＋靶向＋化疗此三联方案疗效与ICIs联合化疗相比并无差异[29]。TKI的加入能否进一步改善晚期BTC预后仍然存疑，需要更大规模的随机对照试验来验证其疗效。而此方案在转化治疗方面表现却较为突出，在ZSAB-TransGOLP试验中，局部进展期BTC病人通过该方案实现了较高的手术转化率，R0切除率达到37.5%[30]，且安全性良好，提示这可能是一种潜在的高效转化方案。

在双免联合化疗方面，临床前研究发现若同时阻断TIGIT单抗与PD-1/PD-L1单抗可产生抗肿瘤协同效应[31]。基于此设计的ZSAB-TOP试验在晚期BTC病人中使用PD-1抑制剂联合TIGIT抑制剂和GC方案治疗[32]，ORR为51.2%，mOS为17.4个月，结果优于历史对照。经分析，入组病人较年轻、肿瘤负荷较低可能是导致试验结果更好的原因之一。与两种单抗联合相比，新型双特异性抗体的靶向作用更加精准，外周毒性更小。在临床前研究中已发现PD-1/TIGIT双特异性抗体抗肿瘤效果优于前者[33]。在临床试验方面，GEMINI-Hepatobiliary使用PD-1/TIGIT双抗Rilvegostomig联合化疗一线治疗晚期BTC，其ORR为31.0%[34]，故进一步的试验有助于比较其与两种单抗联用的疗效差异。

在“免疫＋靶向＋局部治疗”方面，新近的一项研究展现了不错的疗效。在CASTLE-01试验中，研究者使用冷冻消融、TKI和PD-1抑制剂的三联方案治疗晚期BTC病人，ORR为75%，mOS为25.4个月[35]。其机制可能在于：冷冻消融使肿瘤裂解，使其暴露更多抗原；TKI又能使肿瘤血管正常化，增强了免疫细胞浸润；两者共同改善了BTC的免疫抑制微环境，从而加强PD-1抑制剂的免疫疗效，该试验为未来的晚期BTC治疗提供了一种新的可能。

二、肿瘤疫苗

肿瘤疫苗通常与佐剂结合以呈递靶抗原，激活宿主的免疫系统，增强T细胞识别和杀伤肿瘤细胞的能力[36]。根据功能，可分为治疗性癌症疫苗和预防性癌症疫苗；根据技术平台，则可分为多肽疫苗、核酸疫苗等[37]。

（一）多肽疫苗

根据特异性不同，肿瘤抗原可分为肿瘤相关抗原（tumor-associated antigen，TAA）和肿瘤特异性抗原（tumor specific antigen，TSA），由两类抗原制成的多肽疫苗在疗效上存在差异。TAA在肿瘤细胞中异常高表达，但在正常细胞也可低表达，这导致TAA疫苗因中枢免疫耐受而免疫原性较弱，且具有自身免疫毒性。作为经典的TAA，*WT1*基因几乎存在于所有种类的恶性肿瘤中，故而以其为靶点的治疗拥有广谱抗肿瘤作用[38]，但是早期临床研究显示WT1疫苗在BTC中疗效不佳。近年来临床试验趋向于研究含多种抗原的多肽疫苗，以实现更高的免疫应答率。例如，一项日本的临床试验探究了VEGFR1、VEGFR2和KIF20A三肽疫苗OCV-C01在HLA-A*24:02阳性BTC病人中的疗效[39]，6例病人中4例表现出对三种抗原中的一种或多种疫苗特异性T细胞反应，且该反应与生存改善相关。

TSA是一类肿瘤特异性突变产生的抗原，又称新抗原，由于其高肿瘤特异性和免疫原性，可作为区分肿瘤细胞与正常细胞的最佳靶点[40-41]。2020年一项多种晚期实体瘤病人的泛癌临床试验发现个体化新抗原疫苗iNeo-Vac-P01能够治疗胆管癌[42]。在试验中1例肝内胆管癌病人在标准治疗失败后接受了该疫苗治疗，随后发现肿瘤缩小且长期趋于稳定。基于个体化新抗原的疫苗作为未来的研究方向仍面临BTC突变负荷较低、新抗原预测难等困境[43]，而这限制了其在更广泛人群中的应用。

（二）核酸疫苗

过去数十年来，mRNA疫苗因能通过多种机制激活免疫而备受关注。与其他种类疫苗相比，mRNA疫苗具有诸多优势，如生产方便、无基因整合风险、不良反应轻微，可基于肿瘤样本个体测序开发个性化治疗等[44-45]。2021年的一项生物信息学研究筛选出胆管癌RNA疫苗的3种潜在抗原——*CD247*、*FCGR1A*和*RRAP*，并发现此3种mRNA水平升高与BTC病人较好的生存预后相关[46]，为未来治疗BTC的mRNA疫苗靶点选择提供了理论支持。目前mRNA疫苗在BTC中的应用仍处于起步阶段，除靶点筛选外还面临呈递系统优化、免疫持久性提升等多重挑战。

三、细胞过继免疫治疗

细胞过继免疫治疗指从肿瘤或血液中提取并分离病人的T淋巴细胞，然后在体外激活并扩增（有时进行基因改造），最后再输回体内使其发挥效应。此疗法通常包括肿瘤浸润淋巴细胞（TILs）、T细胞受体嵌合T细胞（TCR-T）、嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）以及细胞因子诱导的杀伤细胞。目前大多数细胞疗法在BTC中仍处于临床探索阶段，仅有小部分试验取得一定结果。2025年国内一项试验从

BTC病人外周血中筛选PD-1阳性T细胞，并通过基因改造导入增强受体和扩增因子来获取“超级循环TIL样细胞”，最终回输体内产生治疗效果[47]，在10例接受治疗的病人中，合适剂量组的mOS达到了18.3个月，优于当前一线治疗水平，但其疗效有待更大规模的试验来进一步验证。

四、结语

免疫治疗在BTC领域已取得实质性进展，尤其是ICIs联合化疗已成为晚期一线标准治疗方案。当前研究多在此基础上探索双免联合、加用靶向药物或局部治疗，以进一步提升疗效。此外，肿瘤疫苗、过继细胞治疗等新兴策略也展现出潜力，尽管多数尚处于早期研究阶段，但为未来联合治疗提供了更多可能性。然而，BTC免疫治疗仍面临若干挑战：首先，BTC多属免疫“冷肿瘤”，免疫抑制微环境限制了治疗效果，如何将其转化为“热肿瘤”是当前研究重点；其次，缺乏高效预测生物标志物，现有指标如PD-L1表达、微卫星不稳定状态等预测价值有限，未来需结合多组学分析与影像组学等手段，实现更精准的疗效预测与病人分层；第三，治疗费用高昂，普及性仍是一大问题，通过技术进步与政策优化降低治疗成本，才能使更多病人受益。随着对BTC免疫生物学特性的深入理解、新型免疫药物的研发以及个体化治疗策略的不断完善，免疫治疗有望在BTC的综合管理中发挥越来越重要的作用，为病人带来更长的生存期与更好的生活质量。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: epidemiology and risk factors[J]. Liver Int, 2019, 39(S1): 19-31. DOI: 10.1111/liv.14095.

[2] Clements O, Eliahoo J, Kim JU, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2020, 72(1): 95-103. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.007.

[3] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.

[4] 冷开明，史光军. 晚期胆道恶性肿瘤三联疗法研究进展[J]. 腹部外科，2025，38(5)：352-356，365. DOI：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.05.004.

[5] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair defICIsency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2509-2520. DOI: 10.1056/nejmoa1500596.

[6] Zhao YH, Yang M, Feng JY, et al. Advances in immunotherapy for biliary tract cancers[J]. Chin Med J, 2024, 137(5): 524-532. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002759.

[7] 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[J]. Int J Cancer, 2020, 147(8): 2190-2198. DOI: 10.1002/ijc.33013.

[8] Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(6): 888-894. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0930.

[9] Yarchoan M, Cope L, Ruggieri AN, et al. Multicenter randomized phase Ⅱ trial of atezolizumab with or without cobimetinib in biliary tract cancers[J]. J Clin Investig, 2021, 131(24): e152670. DOI: 10.1172/jci152670.

[10] 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[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(9): 1405-1409. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2814.

[11] Doki Y, Ueno M, Hsu CH, et al. Tolerability and efficacy of durvalumab, either as monotherapy or in combination with tremelimumab, in patients from Asia with advanced biliary tract, esophageal, or head-and-neck cancer[J]. Cancer Med, 2022, 11(13): 2550-2560. DOI: 10.1002/cam4.4593.

[12] Ghiringhelli F, Kim R, Macarulla T, et al. Abstract CT133: a phase 1b multicenter study of anti-TIM3 (S095018/Sym023) in combination with anti-PD1 (Sym021) in patients with advanced/metastatic recurrent biliary tract cancer[J]. Cancer Res, 2024, 84(7_Supplement): CT133. DOI: 10.1158/1538-7445.am2024-ct133.

[13] Sahai V, Griffith KA, Beg MS, et al. A randomized phase 2 trial of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin or nivolumab and ipilimumab in previously untreated advanced biliary cancer: BilT-01[J]. Cancer, 2022, 128(19): 3523-3530. DOI: 10.1002/cncr.34394.

[14] Chen J, Amoozgar Z, Liu X, et al. Reprogramming the intrahepatic cholangiocarcinoma immune microenvironment by chemotherapy and CTLA-4 blockade enhances anti-PD-1 therapy[J]. Cancer Immunol Res, 2024, 12(4): 400-412. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-23-0486.

[15] Oh DY, Ruth He A, Qin SK, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer[J]. NEJM Evid, 2022, 1(8): EVIDoa2200015. DOI: 10.1056/evidoa2200015.

[16] Oh DY, He AR, Bouattour M, et al. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in partICIspants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(8): 694-704. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00095-5.

[17] Oh DY, He AR, Qin SK, et al. Durvalumab plus chemotherapy in advanced biliary tract cancer: 3-year overall survival update from the phase Ⅲ TOPAZ-1 study[J]. J Hepatol, 2025, 83(5): 1092-1101. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.05.003.

[18] Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10391): 1853-1865. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.

[19] Finn RS, Ueno M, Yoo C, et al. Three-year follow-up data from KEYNOTE-966: Pembrolizumab (pembro) plus gemcitabine and cisplatin (gem/cis) compared with gem/cis alone for patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC)[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16_suppl): 4093. DOI: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.4093.

[20] Zhang GB, Li JS, Li G, et al. Strategies for treating the cold tumors of cholangiocarcinoma: core concepts and future directions[J]. Clin Exp Med, 2024, 24(1): 193. DOI: 10.1007/s10238-024-01460-7.

[21] Villanueva L, Lwin Z, Chung HC, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for patients with previously treated biliary tract cancers in the multicohort phase Ⅱ LEAP-005 study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3_suppl): 321. DOI: 10.1200/jco. 2021.39.3_suppl.321.

[22] Ueno M, Morizane C, Ikeda M, et al. Phase Ⅰ/Ⅱ study of nivolumab plus lenvatinib for advanced biliary tract cancer (JCOG1808/NCCH1817, SNIPE)[J]. ESMO Open, 2024, 9(10): 103919. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103919.

[23] Zhang QY, Liu XY, Wei SM, et al. Lenvatinib plus PD-1 inhibitors as first-line treatment in patients with unresectable biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase Ⅱ study[J]. Front Oncol, 2021, 11: 751391. DOI: 10.3389/fonc. 2021.751391.

[24] Grewal K, Pant S, Hu I, et al. CLO25-099: lenvatinib with pembrolizumab in advanced biliary tract cancer [J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2025, 23(3.5): CLO25-099. DOI: 10.6004/jnccn. 2024.7114.

[25] Tsilimigras DI, Stecko H, Moris D, et al. Genomic profiling of biliary tract cancers: comprehensive assessment of anatomic and geographic heterogeneity, co-alterations and outcomes [J]. J Surg Oncol, 2025, 131(7): 1352-1361. DOI: 10.1002/jso.28081.

[26] Zhou J, Fan J, Shi G, et al. 56P Anti-PD1 antibody toripalimab, lenvatinib and gemox chemotherapy as first-line treatment of advanced and unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase Ⅱ clinical trial [J]. Ann Oncol, 2020, 31: S262-S263. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.034.

[27] Huang XY, Shi GM, Zheng ZT, et al. Anti-PD1 antibody toripalimab combined with lenvatinib, or GEMOX chemotherapy combined with lenvatinib as first-line therapy in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized, open, two-cohort phase 2 study [J]. BMC Med, 2025, 23(1): 573. DOI: 10.1186/s12916-025-04404-4.

[28] Dong ZT, Sui CJ, Lu JJ, et al. Chemotherapy combined with lenvatinib and PD-1 may be a potential better alternative option for advanced unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective real-world study [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1463574. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1463574.

[29] Li M, Li T, Chen RX, et al. Comparison analysis of ICIss and chemotherapy combined with or without lenvatinib as first-line treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 439. DOI: 10.1186/s12885-025-13814-9.

[30] Shi GM, Huang XY, Li XW, et al. Conversion therapy of tislelizumab plus lenvatinib and GEMOX in unresectable locally advanced biliary tract cancer (ZSAB-TransGOLP): a multicentre, prospective, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2025, 26(10): 1334-1345. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00376-6.

[31] Banta KL, Xu XZ, Chitre AS, et al. Mechanistic convergence of the TIGIT and PD-1 inhibitory pathways necessitates co-blockade to optimize anti-tumor $CD8^+$ T cell responses [J]. Immunity, 2022, 55(3): 512-526. e9. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.02.005.

[32] Shi GM, Huang XY, Ma L, et al. First-line tislelizumab and ociperlimab combined with gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (ZSAB-TOP): a multicenter, single-arm, phase 2 study [J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 260. DOI: 10.1038/s41392-025-02356-y.

[33] Chariou P, Rothstein R, Miller C, et al. 483 Dual blockage of PD-1 and TIGIT with rilvegostomig inhibits tumor growth in various in vitro/in vivo/ex vivo tumor models through effector CD8 activation and immune modulation [C]//Regular and Young Investigator Award Abstracts. London: BMJ Publishing Group Ltd, 2024: A543. DOI: 10.1136/jitc-2024-sitc2024.0483.

[34] Zhou J, Choi HJ, Ikeda M, et al. First-line rilvegostomig (rilve) plus chemotherapy (CTx) in advanced biliary tract cancer (BTC): primary analysis of GEMINI-Hepatobiliary substudy 2 cohort A[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16_suppl): 4080. DOI: 10.1200/jco. 2025.43.16_suppl.4080.

[35] Gu SJ, Luo QY, Zhang YL, et al. Cryoablation plus sintilimab and lenvatinib in advanced or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 trial[J]. Nat Cancer, 2026, 7(1): 60-79. DOI: 10.1038/s43018-025-01058-2.

[36] Saxena M, van der Burg SH, Melief CJM, et al. Therapeutic cancer vaccines [J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(6): 360-378. DOI: 10.1038/s41568-021-00346-0.

[37] Zhou YQ, Wei YQ, Tian XH, et al. Cancer vaccines: current status and future directions[J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 18. DOI: 10.1186/s13045-025-01670-w.

[38] Hein KZ, Yao SY, Fu SQ. Wilms′ tumor 1 (WT1): the vaccine for cancer[J]. J Immunother Precis Oncol, 2020, 3(4): 165-171. DOI: 10.36401/jipo-20-12.

[39] Murahashi M, Tsuruta T, Yamada K, et al. Clinical trial of a cancer vaccine targeting VEGF and KIF20A in advanced biliary tract cancer[J]. Anticancer Res, 2021, 41(3): 1485-1496. DOI: 10.21873/anticanres.14907.

[40] Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer [J]. Science, 2015, 348(6230): 62-68. DOI: 10.1126/science.aaa4967.

[41] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non - small cell lung cancer[J]. Science, 2015, 348(6230): 124-128. DOI: 10.1126/science.aaa1348.

[42] Fang Y, Mo F, Shou JW, et al. A pan-cancer clinical study of personalized neoantigen vaccine monotherapy in treating patients with various types of advanced solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(17): 4511-4520. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2881.

[43] Li D, Andaloori L, Crowe M, et al. Development of CAR-T therapies and personalized vaccines for the treatment of cholangiocarcinoma: current progress, mechanisms of action, and challenges[J]. Am J Pathol, 2025, 195(3): 453-469. DOI: 10.1016/j.ajpath.2024.10.021.

[44] Blass E, Ott PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(4): 215-229. DOI: 10.1038/s41571-020-00460-2.

（下转第 413 页）