

不可切除性混合型肝癌靶向治疗与化疗的疗效评价：一项系统综述和荟萃分析

林永豪, 何 堃*

重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2026年4月13日; 录用日期: 2026年5月7日; 发布日期: 2026年5月14日

摘要

肝细胞与胆管细胞混合型肝癌是一种罕见的原发性肝脏恶性肿瘤, 针对其不可切除晚期患者的全身治疗策略尚未标准化。本荟萃分析纳入6项研究共417例患者(其中不可切除者360例), 比较一线靶向治疗与化疗的疗效。结果显示, 总体客观缓解率(ORR)为21% (95% CI: 15%~29%), 疾病控制率(DCR)为53% (95% CI: 42%~65%), 表明系统治疗具有抗肿瘤活性。亚组分析显示, 化疗在诱导肿瘤缩小方面优于靶向治疗(ORR: 25% vs. 13%), 且化疗组中位总生存期显著延长(合并均数差-5.24个月, 95% CI: -8.54至-1.95)。但两组在ORR、DCR、1~3年生存率及无进展生存期方面的差异均无统计学意义。此外, 含铂化疗方案与非含铂方案相比, ORR未见显著优势(OR = 1.91, 95% CI: 0.50~7.37)。对于不可切除性混合型肝癌, 靶向治疗与化疗均显示出一定的抗肿瘤活性, 且在疾病控制方面具有潜在价值。相较于靶向治疗, 化疗在诱导肿瘤客观缓解方面表现出更优的短期疗效, 并可能转化为更持久的长期生存获益。尽管既往临床实践倾向于选择含铂化疗方案, 但本分析中, 含铂方案与非含铂方案相比, 在客观缓解率上未观察到显著的统计学差异。

关键词

混合型肝癌, Meta分析, 靶向治疗, 化疗

Curative Effect Evaluation of Targeted Therapy and Chemotherapy for Non-Resectable Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis

Yonghao Lin, Kun He*

*通讯作者。

文章引用: 林永豪, 何堃. 不可切除性混合型肝癌靶向治疗与化疗的疗效评价: 一项系统综述和荟萃分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 920-936. DOI: 10.12677/acm.2026.1651888

Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 13, 2026; accepted: May 7, 2026; published: May 14, 2026

Abstract

Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (cHCC-CCA) is a rare primary liver cancer, and systemic treatment strategies for patients with unresectable advanced disease have yet to be established. This meta-analysis included 6 studies involving 417 patients (360 with unresectable disease) to compare the efficacy of first-line targeted therapy to chemotherapy. The overall objective response rate (ORR) was 21% (95% CI: 15%~29%), while the disease control rate (DCR) was 53% (95% CI: 42%~65%), indicating that systemic therapy has antitumor activity. Subgroup analysis revealed that chemotherapy outperformed targeted therapy in terms of tumor shrinkage (ORR: 25% vs. 13%), and chemotherapy patients had a significantly longer median overall survival (pooled mean difference: -5.24 months, 95% CI: -8.54 to -1.95). Nevertheless, ORR, DCR, 1-, 2-, or 3-year survival rates, and progression-free survival did not differ statistically significantly between the two groups. Additionally, platinum-based chemotherapy did not significantly improve ORR when compared to non-platinum regimens (OR = 1.91, 95% CI: 0.50~7.37). For unresectable cHCC-CCA, both targeted therapy and chemotherapy demonstrate certain antitumor activity and potential value in disease control. Chemotherapy has a higher short-term efficacy in inducing an objective tumor response than targeted therapy, which may translate into longer-term survival benefits. Although clinical practice has tended to prefer platinum-based chemotherapy, no statistically significant difference in ORR was observed between platinum-based and non-platinum regimens in this analysis.

Keywords

Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma, Meta-Analysis, Targeted Therapy, Chemotherapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景介绍

混合型肝癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA)是一种罕见但极具侵袭性的独特的原发性肝脏恶性肿瘤,在原发性肝癌中的发生率为0.4%~14.2% [1]-[5]。其具有双重表型,病理学特征在于同一肿瘤组织中同时表现出肝细胞和胆管细胞分化[5]-[9]。这一独特的双表型特征使其在诊断、治疗和预后评估方面均面临显著挑战。根据2019年世界卫生组织(WHO)第五版分类标准,cHCC-CCA的分类体系发生了重要变革[5] [10] [11]。现行分类将cHCC-CCA划分为两种主要组织学亚型:经典型(classical type),表现为典型的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)区域与胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)区域共存,两者之间常存在形态学过渡区[6] [8] [9];中间细胞型(intermediate cell carcinoma),指完全由“中间细胞”构成的肿瘤,此类细胞在组织病理学和免疫组织化学特征上介于肝细胞与胆管细胞之间,呈条索状、小梁状或实性巢状排列于增生性结缔组织中,且同时表达肝细胞、胆管细胞及肝祖细胞相关标志物[6] [11]。值得特别关注的是,细胆管细胞癌(cholangiolocellular carcinoma, CLC)的分类归属在此次更新中发生了根本性调整。根据最新标准,CLC现被归为小胆管型肝内胆管细胞癌(small duct type intrahepatic

cholangiocarcinoma)的一个亚型, 而不再视为 cHCC-CCA 的独立亚型[10]。这一重新定位意味着所有具有导管或小管表型的肝内恶性肿瘤均被纳入肝内胆管细胞癌的范畴。

与肝细胞癌和胆管癌相比, cHCC-CCA 的管理尚未标准化, 并且已经提出了各种治疗选择。对于早期患者, 手术切除仍是唯一可能实现长期生存的手段, R0 切除是影响预后的独立保护因素[5] [7] [12]。然而, 即使根治性切除术后, 复发风险也很高, 中位复发时间为 6~9 个月, 5 年时复发率高达 80% [5] [12] [13]。

鉴于 cHCC-CCA 的低发生率、疾病双重性质以及缺乏对 cHCC-CCA 患者系统治疗方案的临床试验, 当前的实践指南不包括 cHCC-CCA 的具体治疗建议, 对于其最佳全身治疗方案还没有统一的意见。目前的证据依赖于病例报告和小型回顾性研究, 患者根据肝细胞癌或胆管癌的指南接受治疗[14]-[24]。近年来, 分子靶向治疗在肝细胞癌领域取得了突破性进展, 显著改善了患者预后。已有部分小样本研究尝试使用酪氨酸激酶抑制剂(如索拉非尼、仑伐替尼)治疗 cHCC-CCA 患者[25]-[28]。化疗方案在全球范围内被认为是不可切除 CCA 的标准治疗方案, 将 CCA 的化疗经验(特别是联合治疗模式)延伸应用于 cHCC-CCA, 已成为当前临床研究和实践的重要方向[17] [29]。

在此背景下, 对现有靶向治疗与化疗在 cHCC-CCA 中应用的临床证据进行系统梳理和 meta 分析具有重要的理论和临床意义。通过整合已发表的研究数据, 定量评估不同系统治疗方案的疗效与安全性, 不仅有助于客观认识当前治疗水平, 亦可为临床决策提供参考依据, 并为未来前瞻性临床试验的设计提供方向。本研究旨在系统评价靶向治疗与化疗在 cHCC-CCA 中的临床应用现状, 以期为这一罕见但难治的肝癌亚型提供更为精准的治疗选择。

2. 材料和方法

2.1. 数据源与检索策略

该系统性审查在 PROSPERO 上注册(注册号 CRD420261341231), 并遵循最新的系统性审查和荟萃分析首选报告项目(PRISMA)指南[30]。我们检索了以下数据库: PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library。此外, 我们还手动筛选了包含文章的参考文献, 以识别进一步符合条件的研究。此次检索涵盖了从成立至 2026 年 1 月的所有记录, 仅限于英文或中文出版物, 这些出版物构成了该领域的大部分相关研究。PubMed 的搜索策略描述如下:

- #1 “combined hepatocellular cholangiocarcinoma”[Title/Abstract]
- #2 “combined hepatocellular and cholangiocarcinoma”[Title/Abstract]
- #3 “mixed hepatocellular cholangiocarcinoma”[Title/Abstract]
- #4 “Hepatocholangiocarcinoma”[Title/Abstract]
- #5 “cHCC-CCA”[Title/Abstract]
- #6 “cHCC-ICC”[Title/Abstract]
- #7 #1-#6/OR
- #8 “targeted therapy”[Title/Abstract]
- #9 “chemotherapy”[Title/Abstract]
- #10 “systemic chemotherapy”[Title/Abstract]
- #11 “systemic therapy”[Title/Abstract]
- #12 “systemic treatments”[Title/Abstract]
- #13 #8-#12/OR
- #14 #7 AND #13

其他数据库使用类似的搜索公式。

2.2. 文献纳入和排除标准

2.2.1. 纳入标准

(1) 研究对象为病理学诊断为混合型肝癌且不可经手术切除; (2) 化疗或靶向治疗方案为一线治疗方案; (3) 可在文中获得充足原始数据用于计算诊断参数; (4) 纳入文献限定为英文发表且研究对象为人类群体的临床研究。

2.2.2. 排除标准

(1) 排除会议摘要、病例报告、系统综述、临床试验、评论性文章等非原创性研究以及重复发表文献; (2) 样本量低于 10 例的研究; (3) 无法获取全文的文献; (4) 无法获取相关结局。

2.3. 数据提取

数据由两名审查员独立提取、分析并记录在预先开发的数据提取表上。最终决定是在两位审查者协商后做出的。如果过程中有任何分歧, 将通过讨论或参考第三作者, 并达成小组共识。我们从研究中提取了第一作者、发表年份、样本量、样本平均年龄、男女比例、Child-Pugh 分级、BCLC 分级、肝硬化人数、乙肝患病人数、丙肝患病人数、慢性饮酒人数、肿瘤最大径、有无血管侵犯及肝外转移、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)及糖类抗原 199 (Carbohydrate antigen 199, CA19-9)水平、客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)、疾病控制率(Disease Control Rate, DCR)、无进展生存期(Progression Free Survival, PFS), 总生存期(Overall Survival, OS)、一年生存率、两年生存率、三年生存率等参数。如果研究中缺乏重要信息, 尝试通过电子邮件联系第一作者或通讯作者, 以进一步获取未发表的数据。

2.4. 文献质量评价

两名研究人员使用 JBI (the Joanna Briggs Institute)批判性评估工具对病例系列研究进行文献质量评价, 并使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对回顾性队列研究进行质量评价, 独立评估了研究质量[31] [32]。对于 JBI 批判性评估工具, 每个“是”的回答得分为 1, 而“否”“不清楚”或“不适用”的回答得分为 0; 然后将这些值相加以确定总分。对于 NOS, 从选择性、比较性、结局三个方面进行评分, 最高可获得 9 分, 选择和结果中的每个项目奖励 1 分, 可比性中的项目奖励最多 2 分。高质量的结果评分为 7 分或更高。

两名研究人员独立运用标准化评价工具对纳入研究的质量进行评估。其中, 回顾性队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行评价[32]。该量表从选择性、可比性和结果三个维度进行评估, 满分为 9 分, 选择性和结果维度中的每个条目计 1 分, 可比性维度中的条目最多可计 2 分; 得分 ≥ 7 分的研究被认定为高质量研究。另采用 JBI 批判性评估工具对病例系列研究进行评价[33]。每个条目回答“是”计 1 分, 回答“否”“不清楚”或“不适用”计 0 分, 并累加所有条目得分得到总分。

2.5. 统计分析

使用 Review Manager 5.4 和 StataMP 19.0 进行统计分析。使用 95%置信区间(CI)的优势比(Odds Ratio, OR)来比较二元变量。计算连续结果的加权平均差(WMD)和 95% CI。对于单臂、非对照数据, 通过倒方差加权的方式, 汇总各研究中的二分类结局变量的平均比例, 从而得出加权合并的比例效应值。对于所有的荟萃分析, 通过 Q 和 I^2 检验来检验方差。当存在不均匀性($I^2 > 50\%$ 或 $p < 0.05$)时, 证明有显著的异质性, 使用随机效应模型进行荟萃分析, 否则使用固定效应模型。小于 0.05 的 p 值被认为具有统计学意义。荟萃分析的结果以森林地块的形式呈现。通过依次删除每项研究来进行敏感性分析。通过目视检查漏斗图来评估潜在的发表偏差, 并进一步通过 Begg's 检验及 Egger's 检验来评估发表偏倚。

3. 结果

3.1. 纳入研究选择

我们从 PubMed、EMBASE、Web of Science 和 Cochrane library 数据库中进行了系统检索，共获得 1,354 条文献记录。377 篇文献因重复而被去除，剩余 977 篇进入初筛阶段。通过阅读标题与摘要，排除 830 篇与本研究主题不相关的文献。随后，排除 6 篇会议摘要、61 篇病例报告、48 篇综述以及 5 篇临床试验。对剩余 27 篇文献进行全文浏览评估后，因内容不相关排除 19 篇，因数据不充分排除 2 篇。最终，共纳入 6 篇符合全部筛选标准的文献。文献筛选流程见图 1。

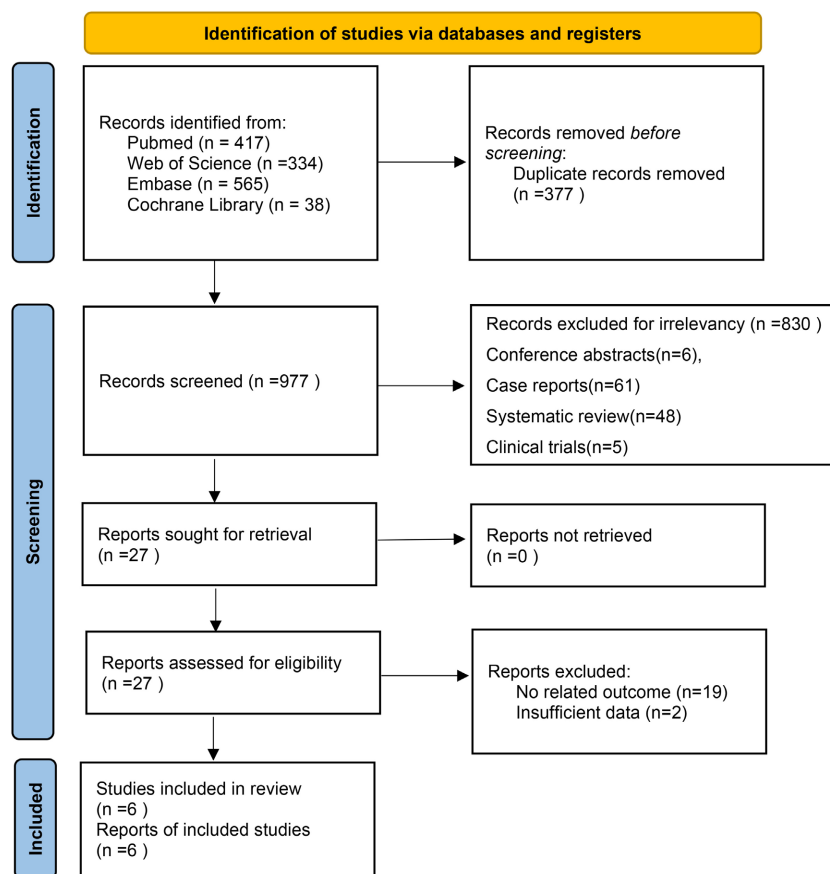


Figure 1. Search and selection of studies for inclusion

图 1. 检索及选择纳入的研究

3.2. 纳入研究基本特征

本荟萃分析纳入了截至 2026 年 1 月进行的 6 项研究，包括 3 项多中心回顾性队列研究、2 项单中心回顾性队列研究以及 1 项病例系列研究。共计 417 例混合型肝癌患者入选。其中不可切除性混合型肝癌患者 360 例。在纳入的患者中，116 例接受了靶向治疗(如索拉非尼或仑伐替尼)，229 例接受了化疗。在化疗组，193 名患者接受了以铂类药物为基础的方案，如吉西他滨加顺铂，吉西他滨加奥沙利铂，氟尿嘧啶加顺铂，阿霉素加顺铂等。而其余 36 名患者接受了非铂类药物为基础的治疗，包括氟尿嘧啶或吉西他滨单药或二者联合治疗。表 1 详细说明了纳入研究的主要特征。针对 5 项回顾性队列研究和 1 项病例系列研究的文献质量评估，结果如表 2 和表 3 所示。

Table 1. Summary of included studies**表 1.** 纳入研究总结

	样本量	中位年龄	男女比例	Child-Pugh A	BCLC B-D	肝硬化	HBV	HCV	饮酒	最大肿瘤直径 (mm)	多发性肝内病变	大血管侵犯	远处转移	AFP (IU/ml)	CA19-9 (IU/ml)
Elia Gigante 2022	83	62.63	60:23 (72.3%)	24 (75%)	/	41 (55.4%)	16 (20.5%)	15 (19.5%)	37 (48.1%)	50.00 (27.75, 85.00)	48 (63.2%)	24 (30.8%)	53 (66.2%)	25 (2.75, 272.5)	64.75 (37, 370)
Eo Jin Kim 2021	99	54	84:15 (84.8%)	86 (86.9%)	99 (100.0%)	44 (44.4%)	73 (73.7%)	4 (4%)	5 (5.1%)	/	/	20 (20.2%)	87 (87.9%)	/	/
K. Pomej 2023	101	64.6	70:31 (69.0%)	66 (65%)	70 (69%)	44 (44.0%)	12 (12%)	8 (8%)	/	/	/	12 (12%)	11 (11%)	33.9 (4.8, 1370)	44 (13.6, 81.2)
Mäeva Salimon 2017	30	64.5	20:10 (66.7%)	/	/	8 (26.7%)	3 (10%)	3 (10%)	5 (16.7%)	/	17 (56.7%)	/	27 (90%)	4.38	83 (5.9, 20,000)
Nikolaos A. Trikalinos 2018	68	60	33:35 (48.5%)	/	/	14 (20.6%)	4 (5.9%)	8 (11.8%)	/	77 (10, 190)	/	/	23 (33.8%)	/	/
Satoshi Kobayashi 2018	36	62	26:10 (72.2%)	24 (66.6%)	/	/	9 (25.0%)	7 (19.4%)	/	/	/	6 (16.7%)	17 (47.2%)	62.31 (0, 27,371)	22.4 (0, 38,111)

Abbreviation: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; AFP, alpha-fetoprotein; CA19-9, carbohydrate antigen 19-9.

Table 2. The included retrospective cohort studies were scored according to the NOS scale**表 2.** 根据 NOS 量表对纳入的回顾性队列研究进行评分

		纳入研究				
栏目	条目	Elia Gigante 2022	Eo Jin Kim 2021	K. Pomej 2023	Nikolaos A. Trikalinos 2018	Satoshi Kobayashi 2018
选择	暴露组的代表性	☆	☆	☆	☆	☆
	非暴露组的代表性	☆	☆	☆	☆	☆
	暴露因素的确定	☆	☆	☆	☆	☆
	研究开始前未发生结局事件	☆	☆	☆	☆	☆
可比性	基于设计和统计分析时暴露组和非暴露组可比性	☆☆	☆☆	☆☆	☆	☆☆
结局	研究对于结果评价是否充分	☆	☆	☆	☆	☆
	结果发生后是否有充足的随访时间	☆	☆	☆	☆	☆
	暴露组和非暴露组的随访是否充分	☆	☆	☆	☆	☆
总分		9	9	9	8	9

Table 3. Quality assessment of the case series**表 3.** 病例系列的文献质量评估

JBI 方法学质量评价清单评价病例系列											
纳入研究	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Overall Appraisal
Mäeva Salimon 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Include

Q1. 纳入案例系列是否有明确的标准? Q2. 是否以标准、可靠的方式对病例系列中的所有参与者进行了病情测量? Q3. 病例系列中是否采用了有效的方法来识别所有参与者的病情? Q4. 案例系列是否包含连续的参与者? Q5. 案例系列是否完全包括参与者? Q6. 研究参与者的人口统计数据是否有明确的报告? Q7. 参与者的临床信息是否有明确的报告? Q8. 是否明确报告了病例的结果或随访结果? Q9. 是否清楚地报告了现场/诊所的人口统计信息? Q10. 统计分析是否恰当?

3.3. 靶向治疗及化疗在不可切除性混合型肝癌中的生存分析

本研究分析了靶向治疗方案及化疗方案对不可切除性混合型肝癌的汇总 ORR 和 DCR。5 项试验(n = 294 例患者)的 ORR 及 DCR 数据可用于分析, 通过固定效应模型确定的汇总 ORR 为 13% (95% CI: 7%~23%) (异质性分析: $I^2 = 15%$, $p = 0.31$; 图 2(A))。通过随机效应模型确定的汇总 DCR 为 53% (95% CI: 42%~65%) (异质性分析: $I^2 = 77%$, $p < 0.00001$; 图 2(B))。

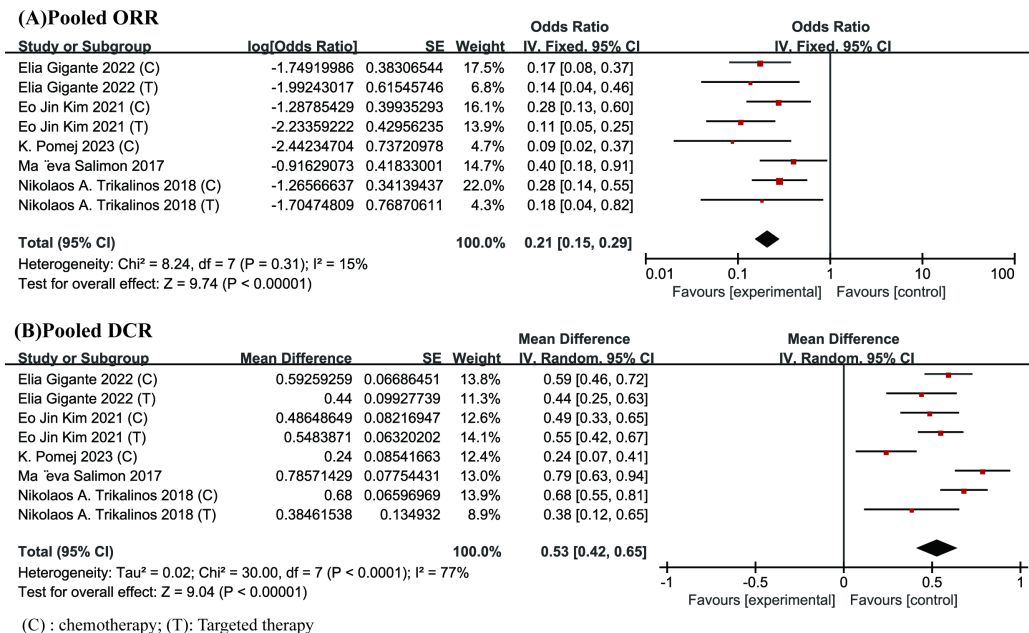


Figure 2. Forest plot of pooled ORR (A) and pooled DCR (B) for targeted therapy and chemotherapy
图 2. 靶向治疗和化疗的合并 ORR (A)及合并 DCR (B)的森林图

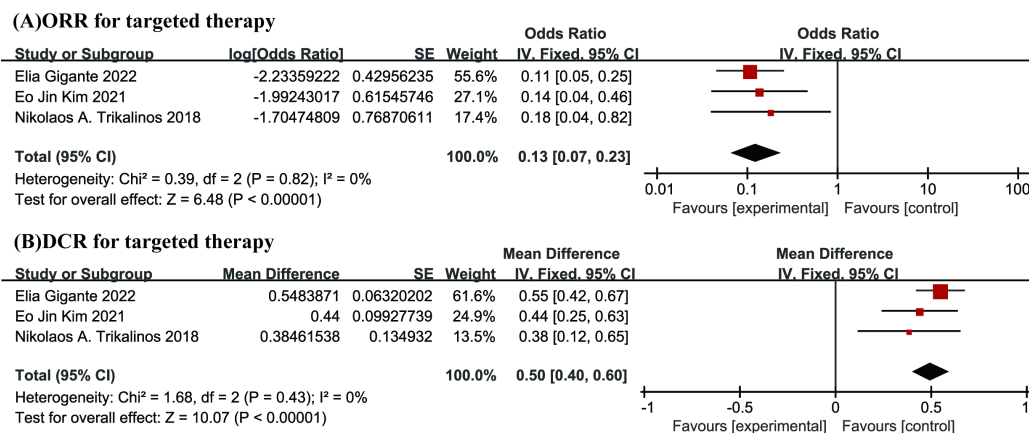


Figure 3. Forest plot of ORR (A) and DCR (B) for targeted therapy
图 3. 靶向治疗合并 ORR (A)及 DCR (B)的森林图

我们进一步分析了靶向治疗与化疗方案各自的合并 ORR 和 DCR。3 项研究共计 100 人的数据可用于分析靶向治疗组的合并 ORR 及 DCR。通过固定效应模型确定的靶向治疗组的合并 ORR 为 13% (95% CI: 7%~23%)。异质性检验结果显示, 各研究间无统计学异质性($I^2 = 0%$, $p = 0.82$; 图 3(A)), 表明合并结果稳定可靠。类似地, 通过固定效应模型确定靶向治疗组的合并 DCR 为 50% (95% CI: 40%~60%)。同样,

纳入研究间同质性良好($I^2 = 0\%$, $p = 0.43$; 图 3(B))。5 项研究共计 194 人的数据可用于分析化疗组的合并 ORR 及 DCR。通过固定效应模型确定的化疗组的合并 ORR 为 25% (95% CI: 17%~36%; 图 4(A))。 $I^2 = 9\%$ 且 $p = 0.35 > 0.1$, 表明结果稳定可靠。通过随机效应模型确定的化疗组的合并 DCR 为 56% (95% CI: 39%~73%) (异质性分析: $I^2 = 85\%$, $p < 0.00001$; 图 4(B))。

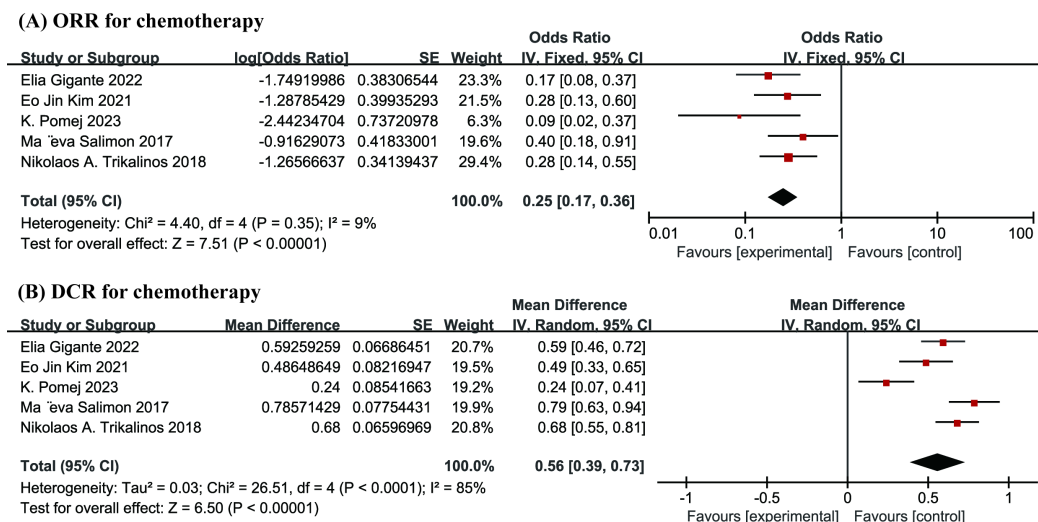


Figure 4. Forest plot of ORR (A) and DCR (B) for chemotherapy
图 4. 化疗合并 ORR (A) 及 DCR (B) 的森林图

3.4. 靶向治疗及化疗在不可切除性混合型肝癌中的疗效对比

为了确定更有效的治疗策略, 我们通过纳入报告相关疗效结果的研究数据, 对靶向治疗组和化疗组进行了比较分析。这些比较旨在为不能切除的混合型肝癌患者的治疗决策优化提供循证指导。

靶向治疗与化疗在 ORR 上相比, $\text{OR} = 0.49$ (95% CI: 0.21~1.16, $I^2 = 0\%$, $p = 0.72$, 图 5(A)); 在 DCR 上相比, $\text{OR} = 0.63$ (95% CI: 0.22~1.76, $I^2 = 57\%$, $p = 0.10$, 图 5(B))。差异没有统计学意义。说明在当前有限的证据基础上, 靶向治疗与化疗在混合型肝癌的短期疗效(ORR 和 DCR)方面尚未显示出显著差异。

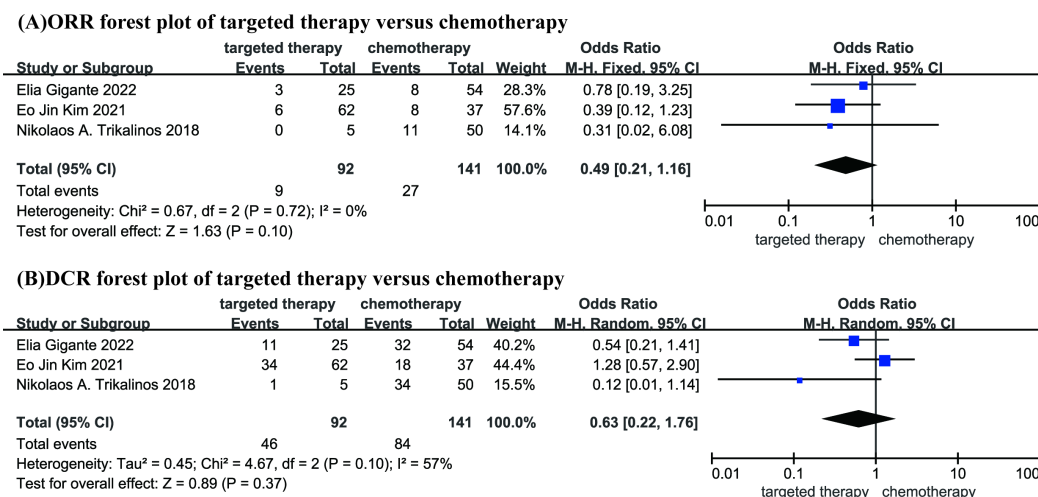
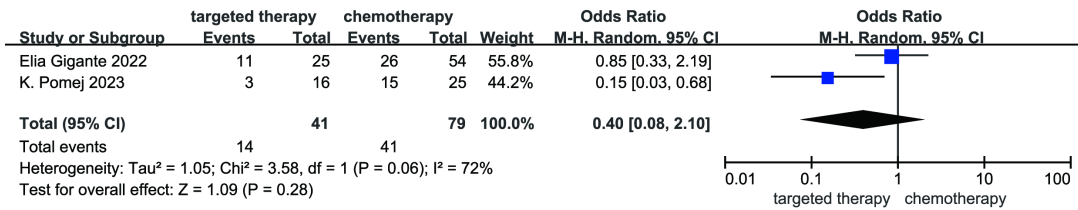
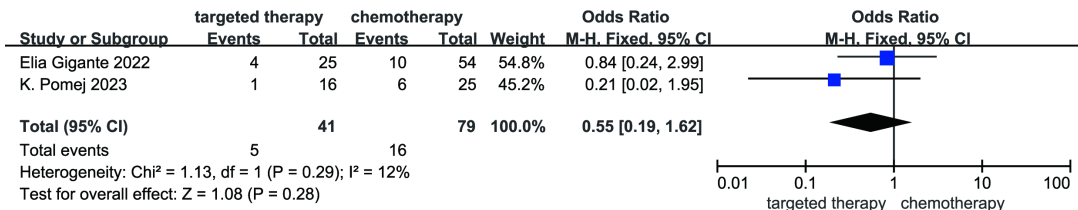


Figure 5. Forest plot of ORR (A) and DCR (B) for targeted therapy versus chemotherapy
图 5. 比较靶向治疗与化疗 ORR (A) 及 DCR (B) 的森林图

(A) 1-year overall survival



(B) 2-year overall survival



(C) 3-year overall survival

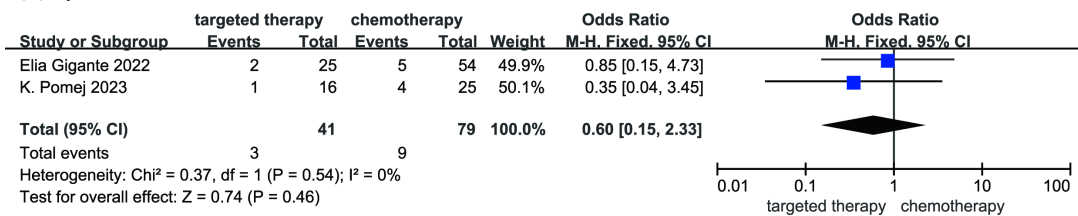
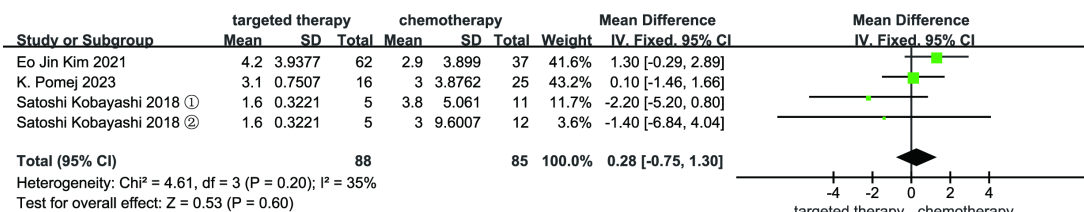


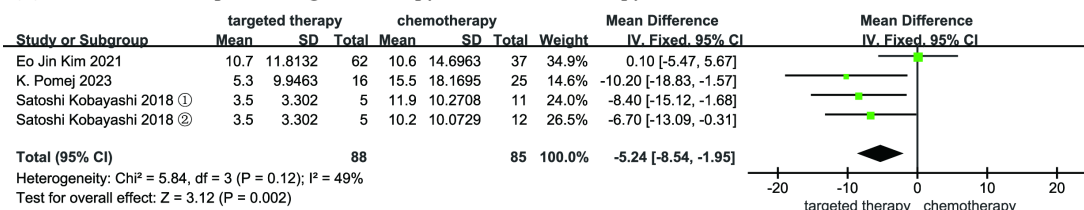
Figure 6. Forest plots of targeted therapy versus chemotherapy on long-term outcomes

图 6. 对比靶向治疗与化疗长期生存结果的森林图

(A) Median PFS forest plot of targeted therapy versus chemotherapy



(B) Median OS forest plot of targeted therapy versus chemotherapy



①: Gemcitabine plus cisplatin was given to the chemotherapy group;

②: Fluorouracil plus cisplatin group was given to the chemotherapy group.

Figure 7. Forest plot of median PFS and OS comparing targeted therapy versus chemotherapy

图 7. 比较靶向治疗与化疗的中位 PFS 和 OS 的森林图

进一步对靶向治疗与化疗在不可切除性混合型肝癌患者中的 1 年、2 年及 3 年总生存率进行了 Meta 分析。OR 分别为 0.40 (95% CI: 0.08~2.10, I² = 72%, p = 0.06, 图 6(A)); 0.55 (95% CI: 0.19~1.62, I² = 12%, p = 0.29, 图 6(B)); 0.60 (95% CI: 0.15~2.33, I² = 0%, p = 0.54, 图 6(C))。尽管各时间点的合并 OR 值均小于 1, 提示化疗在生存方面可能存在一定优势, 但所有结果均未达到统计学显著性(p > 0.05)。

其中 1 年 OS 分析存在较高异质性($I^2 = 72\%$), 可能与研究人群、治疗方案或随访时间差异有关; 而 2 年和 3 年 OS 分析异质性较低, 结果相对稳定。

我们还对靶向治疗组与化疗组的中位无进展生存期及中位总生存期进行比较。结果显示靶向治疗与化疗相比, 中位 PFS 的合并均数差为 0.28 个月(95% CI: $-0.75 \sim 1.30$, $I^2 = 35\%$, $p = 0.20$, 图 7(A))。95% CI 跨越零值, 表明两种治疗方案在延缓疾病进展方面疗效相当。 $I^2 = 35\%$ 提示研究间存在轻度至中度异质性。靶向治疗组的中位 OS 较化疗组显著缩短, 合并均数差为 -5.24 个月(95% CI: $-8.54 \sim -1.95$, $I^2 = 49\%$, $p = 0.002$, 图 7(B))。该结果提示化疗可能带来更优的长期生存获益。

3.5. 含铂类与非含铂类化疗药物疗效评价

有两项研究报告了含铂类化疗药物相较于非铂类药物有更好的生存率。我们对含铂类化疗药物组与非铂类化疗药物组的 ORR 进行比较。结果显示含铂类化疗药物与非铂类化疗药物相比, OR 为 1.91 (95% CI: $0.50 \sim 7.37$, $I^2 = 0\%$, $p = 0.88$, 图 8)。在当前有限的证据基础上, 含铂化疗方案与非含铂方案相比, 在混合型肝癌的客观缓解率方面尚未显示出显著的统计学优势。尽管两项研究的点估计值均倾向于含铂化疗(合并 OR > 1), 但由于纳入研究数量有限、样本量较小且事件数较少, 导致置信区间较宽, 统计效能不足。

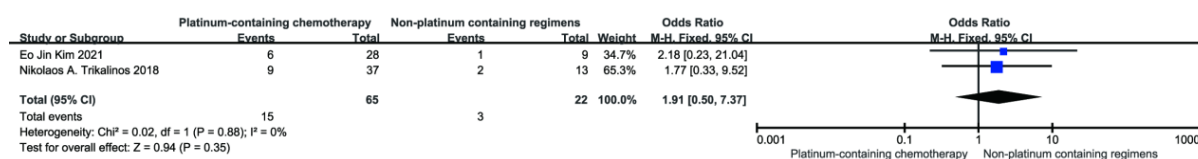
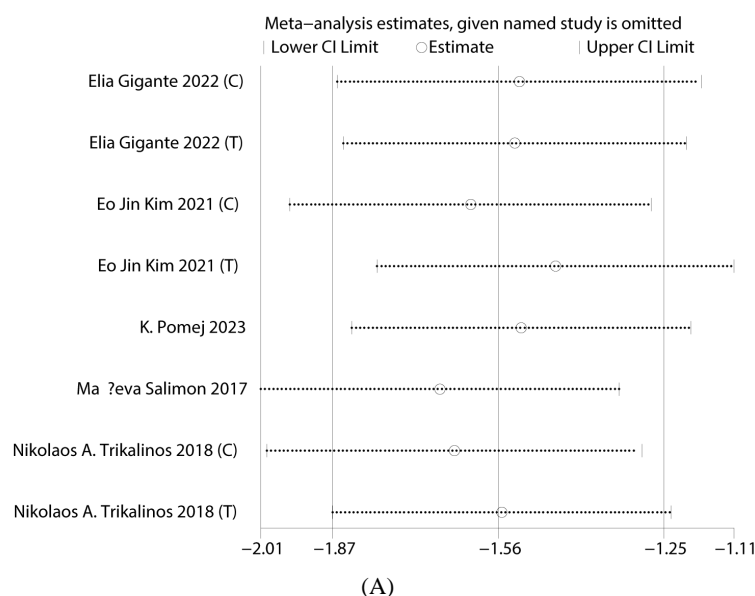


Figure 8. ORR forest plot of platinum-containing chemotherapy versus non-platinum regimens

图 8. 比较含铂化疗方案与非铂类化疗方案 ORR 的森林图

3.6. 敏感性分析

对每项 Meta 分析均进行了敏感性分析, 逐一剔除纳入的研究后合并效应量, OR 及 95% CI 的数值未发生显著变化, 表明合并分析的结果稳定(详见图 9(A)-(C))。



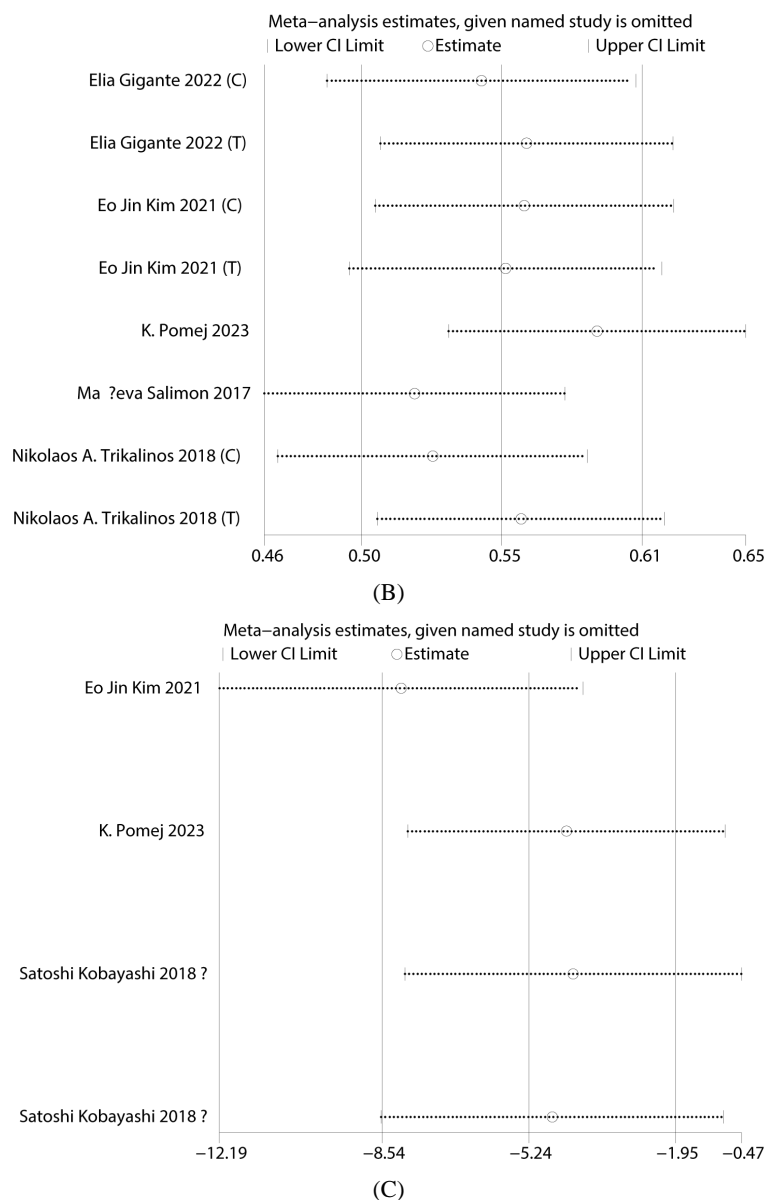


Figure 9. (A) Sensitivity analysis of pooled ORR; (B) Sensitivity analysis of pooled DCR; (C) Sensitivity analysis of median OS for targeted therapy versus chemotherapy
图 9. (A) 合并 ORR 的敏感性分析; (B) 合并 DCR 的敏感性分析; (C) 比较靶向治疗与化疗中位 OS 的敏感性分析

3.7. 发表偏倚

采用漏斗图对纳入研究的发表偏倚进行定性评估。结果显示, 各研究在效应量周围呈大致对称分布, 且研究均位于 95% 置信区间内, 提示存在发表偏倚的可能性较低(详见图 10(A)-(C))。进一步采用 Begg's 检验及 Egger's 检验对发表偏倚进行定量分析, 结果显示: 合并 ORR 的 Begg's 检验 $p = 0.386$, Egger's 检验 $p = 0.212$; 合并 DCR 的 Begg's 检验 $p = 0.108$, Egger's 检验 $p = 0.219$; 靶向治疗对比化疗的中位 OS 的 Begg's 检验 $p = 0.089$, Egger's 检验 $p = 0.154$ 。上述各项检验的 p 值均 > 0.05 , 提示不存在显著的发表偏倚。综合漏斗图定性分析及 Begg's 检验与 Egger's 检验定量结果, 提示本研究纳入的文献存在发表偏倚的风险较低, 合并结果较为可靠。

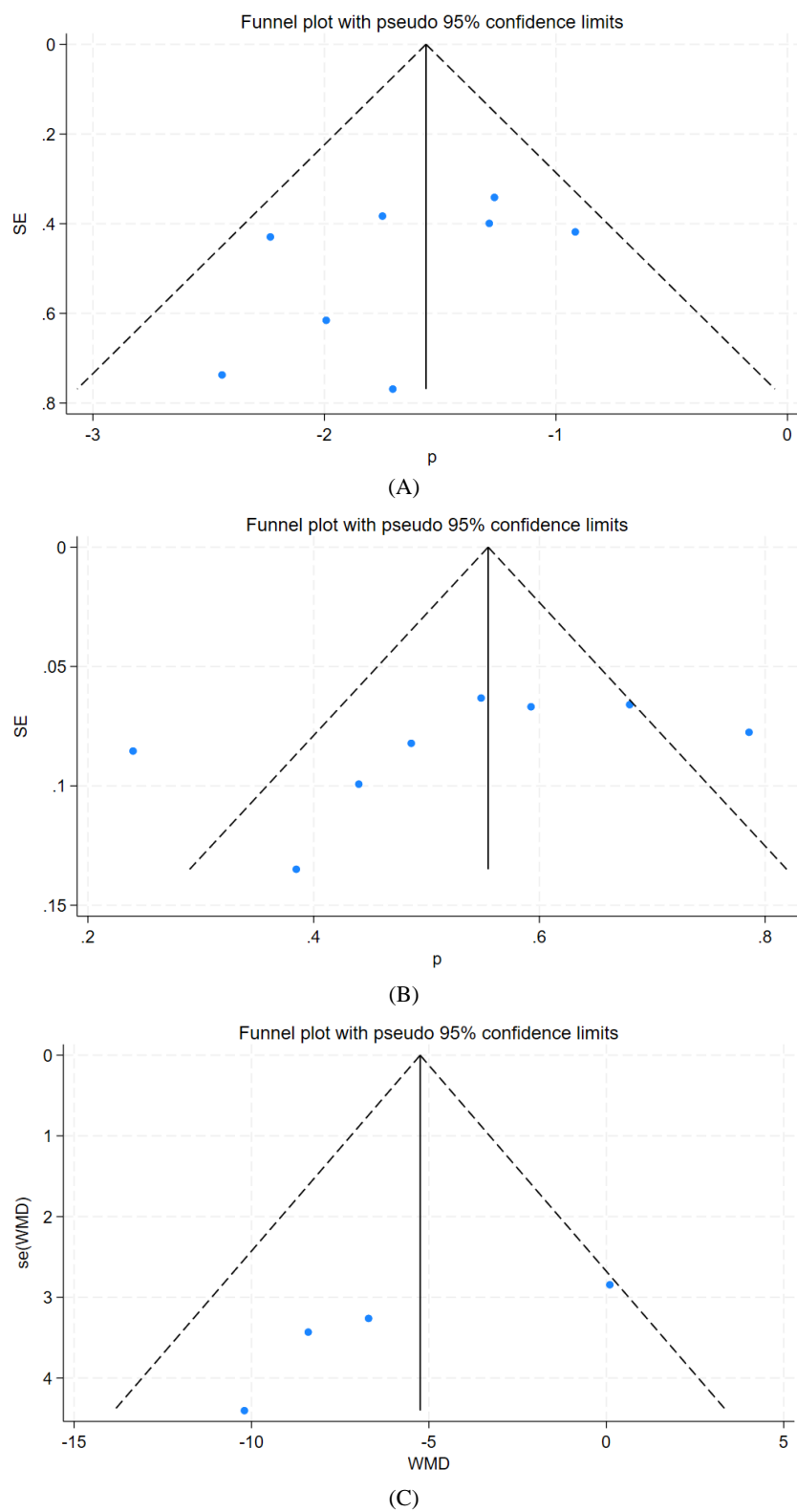


Figure 10. (A) Funnel plot of pooled ORR; (B) Funnel plot of pooled DCR; (C) Funnel plot of median OS for targeted therapy versus chemotherapy

图 10. (A) 合并 ORR 的漏斗图; (B) 合并 DCR 的漏斗图; (C) 比较靶向治疗与化疗中位 OS 的漏斗图

4. 讨论

混合型肝癌是一种罕见类型的肝癌,其特征是单一肿瘤内同时包含肝细胞癌和胆管细胞癌两种成分[5][34]。由于这两种成分的比例不一,且对每种成分诊断cHCC-CCA的严格临界值缺乏一致意见,导致混合型肝细胞癌具有显著的异质性,给准确诊断和治疗决策带来了挑战[6][9]。由于缺乏前瞻性临床试验证据,对于不可切除的cHCC-CCA的最佳系统治疗方案还没有一致意见[35]。本研究首次系统分析了靶向治疗和化疗在不可切除cHCC-CCA中的疗效,并整合了截至2026年1月的6项研究中417例患者的Meta,为临床决策提供循证医学依据。我们的主要发现表明,靶向治疗与化疗对于不可切除性混合型肝癌均有一定的临床应用价值。尽管两种方案在短期疗效指标(ORR, DCR)上无显著差异,但化疗在改善患者长期生存(中位OS)方面显示出优于靶向治疗的趋势。

在汇总分析中,接受靶向治疗或化疗的不可切除性混合型肝癌患者,其合并ORR为21%(95%CI: 15%~29%),表明约五分之一的患者能够实现肿瘤的显著缩小。显示两种全身性治疗方案均有一定的抗肿瘤活性。合并DCR为53%(95%CI: 42%~65%),意味着超过半数的患者能够从治疗中获益,实现病情的稳定或缓解,为晚期患者的后续治疗和生存争取机会。提示两种方案在控制肿瘤进展方面具有潜在价值。然而,需要指出的是,DCR的合并分析结果受到纳入研究间高度异质性的影响。这种异质性可能源于靶向治疗及化疗方案的多样性、患者既往治疗的差异性,或是混合型肝癌中不同病理亚型占比不同等原因所致。因此对该结局指标的解读应持审慎态度。

在短期疗效指标方面,靶向治疗与化疗在客观缓解率(ORR 13% vs. 25%, OR = 0.49, 95% CI: 0.21~1.16)和疾病控制率(DCR 50% vs. 56%, OR = 0.63, 95% CI: 0.22~1.76)上均未显示出统计学显著差异。这一结果表明,在肿瘤的短期控制能力上,两种治疗策略在当前证据水平下“旗鼓相当”。值得注意的是,化疗组的ORR数值高于靶向治疗组(25% vs. 13%),尽管未达到统计学显著性,但这一趋势可能与cHCC-CCA的生物学特性相关。cHCC-CCA兼具肝细胞癌和胆管癌的双重表型,而其中胆管癌成分对化疗(尤其是以铂类药物为基础的方案)相对敏感。

相比之下,靶向治疗呈现出“稳而弱”的疗效特征。靶向治疗组的合并ORR仅为13%,证实单药靶向治疗在诱导肿瘤客观缓解方面的能力有限,约八分之一的患者可能出现肿瘤缩小。然而,其合并DCR达到50%,且各研究间结果高度同质($I^2 = 0\%$)。这种显著的稳定性暗示,靶向治疗在混合型肝癌中的作用机制可能更多地体现在抑制肿瘤生长、延缓疾病进展(即细胞抑制作用),而非直接的细胞杀伤。对于无法耐受强烈化疗或追求相对平稳生活质量的患者,这种稳健的疾病控制能力仍具有不可忽视的临床价值。

在长期生存指标方面,本研究发现化疗组的中位总生存期(OS)显著优于靶向治疗组,合并均数差为-5.24个月(95%CI: -8.54至-1.95, $p = 0.002$)。这一差异具有明确的临床意义,提示对于追求长期生存获益的不可切除性混合型肝癌患者,化疗可能是更优的一线选择。这与既往研究结果一致[23][36]。尽管1年、2年和3年OS率的合并OR值均倾向于化疗(分别为0.40、0.55和0.60),但仅中位OS的差异达到统计学显著性,这可能与纳入研究数量有限及随访时间差异有关。值得注意的是,2年和3年OS分析显示出较低的异质性($I^2 = 12\%$ 和 0%),这增强了研究结果的可靠性。

含铂化疗方案与非含铂方案在ORR上的比较虽未达统计学显著性(OR = 1.91, 95% CI: 0.50~7.37),但点估计值倾向于含铂方案,这与针对胆道癌的报道一致[37]。cHCC-CCA因其含有胆管分化成分,对胆管癌有效的化疗方案可能同样发挥关键作用[38]。亚组分析未能显示显著差异很可能归因于纳入研究数量有限及样本量较小导致的统计效能不足。

本研究发现化疗尤其含铂方案在不可切除cHCC-CCA中较靶向治疗带来更优的长期生存获益(中位OS差值为5.24个月),但短期客观缓解率并无统计学差异。我们推测以下两种机制可能共同发挥作用:

第一, cHCC-CCA 中的胆管癌成分对铂类化疗具有相对敏感性。晚期肝内胆管癌(iCCA)的随机对照试验已证实, 吉西他滨联合铂类(顺铂或奥沙利铂)可将中位 OS 延长至 11.2~11.7 个月[37][39]。而肝细胞癌对同一方案的敏感性远低于此。cHCC-CCA 在单一肿瘤内同时存在 HCC 和 CCA 两种分化, 其中胆管癌成分可能继承了 iCCA 的化疗敏感性。我们的亚组分析显示含铂方案在 ORR 上优于非含铂方案(OR = 1.91, 虽未显著但点估计值支持这一趋势), 间接佐证了该假说。若一例 cHCC-CCA 的胆管癌成分占比较高, 其整体药效反应可能更趋近于胆管癌, 从而从含铂化疗中获得更显著的生存延长。

第二, 肿瘤内高度异质性导致针对单一驱动基因的靶向治疗难以全面抑制肿瘤。转录组学分析进一步表明, cHCC-CCA 包含生物学上不同的亚型, 包括分子特征类似于肝细胞癌的肿瘤、更接近肝内胆管癌的肿瘤, 以及中间型肿瘤[40]-[43]。这些发现提示, cHCC-CCA 的双表型形态反映的是分化的多样性及谱系可塑性, 而非固定的肿瘤特性[40]。在这种背景下, 使用针对单一靶点的靶向药物, 最多只能抑制携带相应驱动基因的部分克隆, 未被靶向的克隆仍可快速增殖, 导致疾病进展。相比之下, 广谱细胞毒性化疗通过干扰 DNA 复制和细胞分裂, 可同时杀伤增殖活跃的多种克隆, 不依赖于特定驱动突变, 因此更有可能覆盖 cHCC-CCA 的异质性细胞群体, 转化为长期生存优势。

需要强调的是, 上述机制尚属推测, 目前缺乏直接来自 cHCC-CCA 组织的单细胞测序或空间转录组证据。未来应开展前瞻性研究, 在治疗前对 cHCC-CCA 活检标本进行定量病理学评估(CK7/CK19/EpCAM/HepPar1)及多区域测序, 以验证胆管癌成分占比是否与化疗获益呈正相关。

我们的荟萃分析有一些局限性。首先, 病例数量与证据质量的限制。由于目标疾病的罕见性, 符合纳入标准的研究数量和样本量均十分有限, 且纳入研究多为回顾性队列研究及病例系列, 缺乏随机对照实验, 这可能导致统计效能不足, 并影响效应量估计的精确性。其次, 研究间的异质性问题。受限于各原始研究纳入的病例数量较少, 导致各项研究在患者基线特征、干预措施或结局定义上存在较大差异, 这种临床异质性和方法学异质性可能对合并结果的稳健性产生影响。此外, 纳入的研究中影响疗效的相关信息不完整, 例如肿瘤大小和数量、药物治疗给药频率及剂量等, 难以进行亚组分析。且由于纳入数据有限, 缺乏对药物安全性及不良反应的讨论。

近年来, 免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitor, ICI)联合抗血管生成药物已成为晚期肝癌系统治疗的重要突破。III 期 IMbrave150 试验显示[44], 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗一线治疗不可切除肝细胞癌的中位总生存期达 19.2 个月, 较索拉非尼显著延长, 确立了该方案作为晚期 HCC 标准一线治疗的地位。与此同时, 免疫治疗在胆道肿瘤中也展现出重要价值, KEYNOTE-966 III 期试验已证实免疫联合化疗可显著改善晚期胆道癌患者的生存预后[45]。基于上述进展, 免疫联合抗血管方案在兼具 HCC 和 CCA 双重表型的 cHCC-CCA 中的应用前景引起了广泛关注。

尽管针对 cHCC-CCA 的免疫联合抗血管治疗研究尚处于起步阶段, 现有证据已初步显示其抗肿瘤活性。一项法国多中心回顾性研究纳入 16 例接受阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗的不可切除性或转移性 cHCC-CCA 患者, 一线治疗组中位总生存期为 13 个月, 中位无进展生存期为 3 个月, 9 例一线治疗患者中有 3 例达到部分缓解、1 例疾病稳定[22]。另一项韩国单中心回顾性研究共纳入 25 例接受 ICI 治疗的不可切除性或转移性 cHCC-CCA 患者。结果显示, 中位总生存期为 8.3 个月(95%置信区间: 6.8~9.8), 中位无进展生存期为 3.5 个月(95%置信区间: 2.2~4.8)。其中 5 例患者达到部分缓解(PR), 5 例疾病稳定(SD)[21]。

更值得关注的是, 多项针对 cHCC-CCA 的前瞻性临床试验正在积极推进。复旦大学附属医院发起的 TASK-05 研究(II 期)正在评估肝动脉灌注化疗联合卡瑞利珠单抗和瑞戈非尼治疗晚期混合型肝癌的疗效与安全性, 计划纳入 45 例患者, 有望为联合治疗策略提供前瞻性证据。此外, 卡度尼单抗联合卡培他滨作为 cHCC-CCA 术后辅助治疗的 II 期临床试验也已启动, 旨在探索降低术后高复发率的新策略。

综上所述, 靶向治疗与化疗在不可切除 cHCC-CCA 中均具有临床应用价值。尽管短期疗效无显著差异, 但化疗在改善长期生存方面显示出优势, 尤其含铂方案可能更具潜力。免疫治疗在 cHCC-CCA 中已初步显示出抗肿瘤活性, 多项前瞻性临床试验正在推进中, 有望为这一罕见肿瘤提供新的治疗选择。本研究为临床实践中治疗策略的选择提供了参考, 但仍需更大样本的前瞻性研究进一步验证。

5. 结论

靶向治疗与化疗在不可切除混合型肝癌中均显示出一定的抗肿瘤活性。在肿瘤短期控制能力方面两种方案“旗鼓相当”。在长期生存指标方面, 化疗组的中位总生存期显著优于靶向治疗组, 提示对于追求长期生存获益的患者, 化疗可能是更优的一线选择。含铂化疗方案与非含铂方案在 ORR 上的比较虽未达统计学显著性, 但点估计值倾向于含铂方案, 提示铂类化疗药物可能与更好的预后相关。

基金项目

本研究得到重庆市自然科学基金(cstc2019jcyj-msxmX0869 和 CSTB2022NSCQ-MSX0091)、重庆医科大学第二附属医院宽仁人才计划的资助, 在此表示诚挚感谢。

参考文献

- [1] Ramai, D., Ofori, A., Lai, J.K., Reddy, M. and Adler, D.G. (2019) Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma: A Population-Based Retrospective Study. *American Journal of Gastroenterology*, **114**, 1496-1501. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000326>
- [2] Wang, J., Li, E., Yang, H., Wu, J., Lu, H.c., Yi, C., et al. (2019) Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: A Population Level Analysis of Incidence and Mortality Trends. *World Journal of Surgical Oncology*, **17**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1586-8>
- [3] Garancini, M., Goffredo, P., Pagni, F., Romano, F., Roman, S., Sosa, J.A., et al. (2014) Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: A Population-Level Analysis of an Uncommon Primary Liver Tumor. *Liver Transplantation*, **20**, 952-959. <https://doi.org/10.1002/lt.23897>
- [4] Tan, E.Y., Danpanichkul, P., Yong, J.N., Yu, Z., Tan, D.J.H., Lim, W.H., et al. (2025) Liver Cancer in 2021: Global Burden of Disease Study. *Journal of Hepatology*, **82**, 851-860. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.10.031>
- [5] Beaufrère, A., Calderaro, J. and Paradis, V. (2021) Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: An Update. *Journal of Hepatology*, **74**, 1212-1224. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.035>
- [6] Brunt, E., Aishima, S., Clavien, P., Fowler, K., Goodman, Z., Gores, G., et al. (2018) cHCC-CCA: Consensus Terminology for Primary Liver Carcinomas with Both Hepatocytic and Cholangiocytic Differentiation. *Hepatology*, **68**, 113-126. <https://doi.org/10.1002/hep.29789>
- [7] Schizas, D., Mastoraki, A., Routsis, E., Papapanou, M., Tsapralis, D., Vassiliu, P., et al. (2020) Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: An Update on Epidemiology, Classification, Diagnosis and Management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **19**, 515-523. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.07.004>
- [8] Choi, J.H. and Ro, J.Y. (2022) Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: An Update on Pathology and Diagnostic Approach. *Biomedicines*, **10**, 1826. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081826>
- [9] Ye, L., Schneider, J.S., Ben Khaled, N., Schirmacher, P., Seifert, C., Frey, L., et al. (2023) Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: Biology, Diagnosis, and Management. *Liver Cancer*, **13**, 6-28. <https://doi.org/10.1159/000530700>
- [10] Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., et al. (2020) The 2019 WHO Classification of Tumours of the Digestive System. *Histopathology*, **76**, 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [11] Kim, T., Kim, H., Joo, I. and Lee, J.M. (2020) Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: Changes in the 2019 World Health Organization Histological Classification System and Potential Impact on Imaging-Based Diagnosis. *Korean Journal of Radiology*, **21**, 1115-1125. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0091>
- [12] Fowler, K., Saad, N.E., Brunt, E., Doyle, M.B.M., Amin, M., Vachharajani, N., et al. (2015) Biphenotypic Primary Liver Carcinomas: Assessing Outcomes of Hepatic Directed Therapy. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 4130-4137. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4774-y>
- [13] Yoon, Y., Hwang, S., Lee, Y., Kim, K., Ahn, C., Moon, D., et al. (2016) Postresection Outcomes of Combined Hepatocellular Carcinoma-Cholangiocarcinoma, Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of*

- Gastrointestinal Surgery*, **20**, 411-420. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-3045-3>
- [14] Zhao, J., Stephan-Falkenau, S., Schuler, M. and Arndt, B. (2023) Management of Locally Advanced or Metastatic Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma. *Cancers*, **15**, Article 988. <https://doi.org/10.3390/cancers15030988>
- [15] Pomej, K., Balcar, L., Shmanko, K., Welland, S., Himmelsbach, V., Scheiner, B., *et al.* (2023) Clinical Characteristics and Outcome of Patients with Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma—A European Multicenter Cohort. *ESMO Open*, **8**, 100783. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100783>
- [16] Kim, E.J., Yoo, C., Kang, H.J., Kim, K., Ryu, M., Park, S.R., *et al.* (2021) Clinical Outcomes of Systemic Therapy in Patients with Unresectable or Metastatic Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma. *Liver International*, **41**, 1398-1408. <https://doi.org/10.1111/liv.14813>
- [17] Salimon, M., Prieux-Klotz, C., Tougeron, D., Hautefeuille, V., Caulet, M., Gournay, J., *et al.* (2018) Gemcitabine Plus Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment of Hepatocholangiocarcinoma: An AGEO French Multicentre Retrospective Study. *British Journal of Cancer*, **118**, 325-330. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.413>
- [18] Kobayashi, S., Terashima, T., Shiba, S., Yoshida, Y., Yamada, I., Iwadou, S., *et al.* (2018) Multicenter Retrospective Analysis of Systemic Chemotherapy for Unresectable Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma. *Cancer Science*, **109**, 2549-2557. <https://doi.org/10.1111/cas.13656>
- [19] Trikalinos, N.A., Zhou, A., Doyle, M.B.M., Fowler, K.J., Morton, A., Vachharajani, N., *et al.* (2018) Systemic Therapy for Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: A Single-Institution Experience. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 1193-1199. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7053>
- [20] Gigante, E., Hobeika, C., Le Bail, B., Paradis, V., Tougeron, D., Lequoy, M., *et al.* (2022) Systemic Treatments with Tyrosine Kinase Inhibitor and Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Unresectable or Metastatic Hepatocholangiocarcinoma. *Liver Cancer*, **11**, 460-473. <https://doi.org/10.1159/000525488>
- [21] Jang, Y.J., Kim, E.J., Kim, H., Kim, K., Ryu, M., Park, S.R., *et al.* (2023) Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitors in Unresectable or Metastatic Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 7547-7555. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04704-3>
- [22] Gigante, E., Bouattour, M., Bedoya, J.U., Regnault, H., Zioli, M., Assenat, E., *et al.* (2024) Atezolizumab and Bevacizumab for Non-Resectable or Metastatic Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: A Multicentric Retrospective Study. *United European Gastroenterology Journal*, **12**, 429-439. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12503>
- [23] Rogers, J.E., Bolonesi, R.M., Rashid, A., Elsayes, K.M., Elbanan, M.G., Law, L., *et al.* (2017) Systemic Therapy for Unresectable, Mixed Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: Treatment of a Rare Malignancy. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **8**, 347-351. <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.03.03>
- [24] Zhang, L., Lu, Y., Chen, Y., Lu, X. and Lao, X. (2024) Treatments and Prognostic Outcomes of Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma with Distant Metastasis: An Analysis Based on SEER Data. *Translational Cancer Research*, **13**, 3318-3327. <https://doi.org/10.21037/tcr-24-447>
- [25] Tanabe, N., Saeki, I., Yamaoka, K., Kawaoka, T., Tomonari, T., Tani, J., *et al.* (2025) Efficacy of Lenvatinib and Atezolizumab Bevacizumab Combination Therapy in Patients with Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma. *Anticancer Research*, **45**, 1117-1125. <https://doi.org/10.21873/anticancer.17499>
- [26] Osuga, T., Miyanishi, K., Ito, R., Tanaka, S., Hamaguchi, K., Ohnuma, H., *et al.* (2022) A Case of Unresectable Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma Successfully Treated with Lenvatinib. *Case Reports in Oncology*, **15**, 318-325. <https://doi.org/10.1159/000523895>
- [27] Futsukaichi, Y., Tajiri, K., Kobayashi, S., Nagata, K., Yasumura, S., Takahara, T., *et al.* (2019) Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma Successfully Treated with Sorafenib: Case Report and Review of the Literature. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **12**, 128-134. <https://doi.org/10.1007/s12328-018-0918-5>
- [28] Kim, S., Choi, J., Kim, J., Yoon, H., Bae, K., Yoon, K., *et al.* (2023) Case Report: Toceranib as Adjuvant Chemotherapy in a Dog with Incompletely Resected Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma. *Frontiers in Veterinary Science*, **9**, Article 963390. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.963390>
- [29] Chi, M., Mikhitarian, K., Shi, C., *et al.* (2012) Management of Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: A Case Report and Literature Review. *Gastrointestinal Cancer Research*, **5**, 199-202.
- [30] Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., *et al.* (2021) The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ*, **372**, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- [31] Moola, S., Munn, Z., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Lisy, K., *et al.* (2015) Conducting Systematic Reviews of Association (Etiology): The Joanna Briggs Institute's Approach. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, **13**, 163-169. <https://doi.org/10.1097/xeb.0000000000000064>
- [32] Stang, A. (2010) Critical Evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the Assessment of the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analyses. *European Journal of Epidemiology*, **25**, 603-605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
- [33] Munn, Z., Barker, T.H., Moola, S., Tufanaru, C., Stern, C., McArthur, A., *et al.* (2019) Methodological Quality of Case

Series Studies: An Introduction to the JBI Critical Appraisal Tool. *JBI Evidence Synthesis*, **18**, 2127-2133.

<https://doi.org/10.11124/jbisrir-d-19-00099>

- [34] Chu, K., Kawaguchi, Y., Wang, H., Jiang, X. and Hasegawa, K. (2023) Update on the Diagnosis and Treatment of Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **12**, 210-217. <https://doi.org/10.14218/jcth.2023.00189>
- [35] Leoni, S., Sansone, V., De Lorenzo, S., Ielasi, L., Tovoli, F., Renzulli, M., *et al.* (2020) Treatment of Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma. *Cancers*, **12**, Article 794. <https://doi.org/10.3390/cancers12040794>
- [36] Hong, J.Y., Sinn, D.H. and Ha, S.Y. (2026) Systemic Therapy for Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: A Comprehensive Review of Chemotherapy, Immunotherapy, and Targeted Therapy. *Journal of Liver Cancer*, **26**, 36-44. <https://doi.org/10.17998/jlc.2026.03.02>
- [37] Valle, J., Wasan, H., Palmer, D.H., Cunningham, D., Anthoney, A., Maraveyas, A., *et al.* (2010) Cisplatin Plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New England Journal of Medicine*, **362**, 1273-1281. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0908721>
- [38] Connell, L.C., Harding, J.J., Lowery, M.A., Kemeny, N.E., Cercek, A., Abdelgawad, M.I., *et al.* (2015) Platinum-Based Combination Therapy (PCT) and Outcomes for Patients (pts) with Mixed Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma (mHCC/ICC). *Journal of Clinical Oncology*, **33**, e15146. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e15146
- [39] Okusaka, T., Nakachi, K., Fukutomi, A., Mizuno, N., Ohkawa, S., Funakoshi, A., *et al.* (2010) Gemcitabine Alone or in Combination with Cisplatin in Patients with Biliary Tract Cancer: A Comparative Multicentre Study in Japan. *British Journal of Cancer*, **103**, 469-474. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605779>
- [40] Chung, T. (2026) Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: A Contemporary Pathologic and Molecular Perspective. *Journal of Liver Cancer*, **26**, 1-8. <https://doi.org/10.17998/jlc.2026.03.06>
- [41] Xue, R., Chen, L., Zhang, C., Fujita, M., Li, R., Yan, S., *et al.* (2019) Genomic and Transcriptomic Profiling of Combined Hepatocellular and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Reveals Distinct Molecular Subtypes. *Cancer Cell*, **35**, 932-947.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.04.007>
- [42] Murugesan, K., Sharaf, R., Montesin, M., Moore, J.A., Pao, J., Pavlick, D.C., *et al.* (2021) Genomic Profiling of Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma Reveals Genomics Similar to Either Hepatocellular Carcinoma or Cholangiocarcinoma. *JCO Precision Oncology*, **5**, 1285-1296. <https://doi.org/10.1200/po.20.00397>
- [43] Nguyen, C.T., Caruso, S., Maille, P., Beaufrère, A., Augustin, J., Favre, L., *et al.* (2022) Immune Profiling of Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma Reveals Distinct Subtypes and Activation of Gene Signatures Predictive of Response to Immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, **28**, 540-551. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-1219>
- [44] Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T., *et al.* (2021) Imbrave150: Updated Overall Survival (OS) Data from a Global, Randomized, Open-Label Phase III Study of Atezolizumab (Atezo) + Bevacizumab (Bev) versus Sorafenib (sor) in Patients (pts) with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 267-267. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3_suppl.267
- [45] Kelley, R.K., Ueno, M., Yoo, C., Finn, R.S., Furuse, J., Ren, Z., *et al.* (2023) 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. *The Lancet*, **401**, 1853-1865. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00727-4)