

老年肝细胞癌的治疗现状与前沿进展

苏晓静

上海理工大学健康科学与工程学院, 上海

收稿日期: 2025年8月27日; 录用日期: 2025年9月9日; 发布日期: 2025年10月15日

摘要

在全球老龄化进程加速的背景下, 老年癌症患者的数量预计将持续增长。肝细胞癌(HCC)多继发于慢性乙型或丙型肝炎病毒感染, 或酒精性肝病等基础肝病, 其发病风险具有明显的年龄相关性, 因此在老年群体中并不少见。然而, 许多老年患者往往未能接受针对恶性肿瘤的标准治疗。这一现象常源于一种普遍观念, 即认为老年患者从积极治疗中获益有限, 同时对其潜在治疗毒性的担忧也限制了治疗决策。目前, 针对老年HCC患者治疗策略的综合研究数据仍较为缺乏, 且现有肝癌管理指南中也缺乏专门基于年龄的分层治疗建议。因此, 系统性地评估老年HCC患者接受各类治疗的安全性和临床结局显得尤为迫切。本综述旨在总结当前关于老年肝癌患者在接受不同治疗方式(包括手术切除、肝移植局部消融、经动脉化疗栓塞术和分子靶向治疗)时的临床特征及疗效结果, 以期为临床实践提供参考。

关键词

肝细胞癌, 老年患者, 肿瘤治疗

Treatment Status and Advances of Hepatocellular Carcinoma in the Elderly

Xiaojing Su

School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai

Received: August 29, 2025; accepted: September 9, 2025; published: October 15, 2025

Abstract

Against the backdrop of a rapidly aging global population, the number of elderly cancer patients is expected to continue rising. Hepatocellular carcinoma (HCC) often develops secondary to underlying liver conditions such as chronic hepatitis B or C virus infection or alcohol-related liver disease. Its incidence is clearly age-dependent, making it relatively common among the elderly. However, many older patients often do not receive standard treatments for malignant tumors. This phenomenon frequently stems from a widespread perception that elderly patients have limited benefits

from aggressive therapy, coupled with concerns over potential treatment toxicities that influence clinical decision-making. Currently, comprehensive data on treatment strategies specifically for elderly HCC patients remains scarce, and existing liver cancer management guidelines lack age-specific recommendations. Therefore, there is an urgent need to systematically evaluate the safety and clinical outcomes of various treatments in elderly HCC patients. This review aims to summarize current knowledge regarding the clinical characteristics and efficacy outcomes of older HCC patients undergoing different treatment modalities, including surgical resection, liver transplantation, local therapy, Transarterial Chemoembolization and molecularly targeted therapy, in order to provide a reference for clinical practice.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Elderly Patients, Cancer Therapy

Copyright © 2025 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. 引言

随着全球人口老龄化，老年癌症患者的治疗已成为一个日益突出的公共卫生挑战[1]。肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)占据了原发性肝癌病例的75%至85%，对人类生命健康构成了重大威胁，是导致癌症死亡的第三大主要原因[2]。它尤其出现在既往肝病患者(病毒感染导致的肝硬化、酗酒等)中，并且随着年龄的增长，发生HCC的风险增加，在生命的第七个十年达到最高发病率。尽管治疗取得了进展，但HCC的预后是严重的，特别是在晚期疾病患者中[3]。大多数HCC患者为老年人，年龄是其重要的危险因素。近年来，在慢性肝病管理领域的一系列重要进展显著改善了患者的长期预后，并有效延长了其生存期。然而，这也导致老年HCC患者的人口数量逐渐增多，构成了一个具有独特临床特征和治疗需求的患者亚群。在此背景下，本文系统梳理并总结了目前关于在这一特定人群中应用各类治疗方式(包括手术切除、肝移植、局部消融、经动脉化疗栓塞、靶向及免疫治疗)的研究结果与临床证据，以期为个体化治疗策略的制定提供理论依据和思路。

2. 老年肝细胞癌的临床特征与表现

在根据年龄界定目标人群的常规做法中，国际老年肿瘤学会(SIOG)推荐将70岁作为划分老年患者的临界值[4]。这一标准已在包括肝病及肝癌领域在内的多项科学文献中得到广泛采纳，成为区分老年与非老年患者的常用年龄界限[5]。老年患者肝病的临床进程在某些方面可能与年轻患者存在差异，尽管并不存在专属于高龄人群的特异性肝病类型[6]。

既往研究[7]表明，HCC在老年患者中呈现出性别分布差异，女性所占比例较高。这一现象可能与女性预期寿命较长、在老龄人口中基数较大有关。与男性相比，女性发病高峰年龄显著晚于男性，其峰值的出现大约延迟5年[8]。在HCC的病因方面，老年患者中丙型肝炎病毒(HCV)与乙型肝炎病毒(HBV)感染不同，HCV感染大多发生在生命后期，且其致癌过程需要经历较长的潜伏期[9]。据报道[10]，HBV相关HCC的平均发病年龄比HCV相关HCC年轻10岁。Oishi等[11]报道，老年HCC患者乙型肝炎表面抗原和HCV抗体均阴性的比例大于年轻的HCC患者。且除肝炎病毒和酒精外，遗传因素等其他原因也可能导致部分老年患者患上肝癌。HCC在老年患者中的发展与衰老的生物学过程密切相关。研究[12]揭示，肝细胞端粒长度会随着肝纤维化和衰老而缩短，从而提升HCC风险；此外，衰老过程中的异常DNA

甲基化也是潜在驱动因素[13]。Miki 等[10]人的报告尤为有力地证明了衰老本身的风险作用：在接受输血的 HCV 患者中，尽管年长患者肝纤维化程度更轻，但其发展至 HCC 的时间却更早。其结果进一步表明，衰老自身即是肝癌的一种危险因素。此外，老年肝癌患者更具包膜完整性，这一有利的预后特征往往意味着肿瘤分化程度更高且血管侵犯发生率更低[9]。

3. 治疗方式

3.1. 肝移植

肝移植(LT)是治疗 HCC 的一种有效方法，能同时根治肿瘤和潜在肝病，并提供更佳的长期生存获益。然而，由于供体器官严重短缺，其应用受到极大限制，而年龄是影响移植可及性的关键因素之一。在器官分配优先级系统中，老年患者通常排名靠后，因此实际接受肝移植的比例较低[14]。Keswani 等[15]的综述表明，以 60 岁为界，接受 LT 的老年与年轻患者的短期生存率并无显著差异，因此认为不应仅因年龄排除患者接受 LT 的可能。然而，老年患者因术后并发症(如恶性肿瘤和心脏病)发生率较高，长期生存率通常低于年轻患者。Kim 等[16]近期一项针对 10,238 例因肝癌行 LT 患者的研究进一步支持该结论：尽管年轻患者总生存期(OS)更长，但以 65 岁为界，两组的疾病特异性生存期并无差异。这些结果提示，对于经过严格筛选的老年患者，LT 仍是一种可行的治疗选择。然而，在供肝严重短缺的背景下，提高年龄限制可能会挤占年轻患者的移植机会，这也是目前老年患者实施移植受限的一个重要原因。尽管年龄不应作为 LT 资格的绝对排除标准，但在患者选择过程中必须全面评估肝功能、身体功能储备及肝脏硬度等关键指标[17]-[19]。这些评估结果应在多学科团队中进行综合研判与讨论，以期为患者制定真正个体化的最佳治疗方案。

3.2. 手术切除

有研究建议，鉴于肝源短缺且该治疗方案生存预后良好，可将手术切除(SR)作为 HCC 的首选治疗方式，而非 LT[20]。然而，老年人群在因肝癌接受肝切除的患者队列中也代表性不足，他们通常更有可能接受保守治疗[21]。这一现象可能归因于对老年患者手术风险较高且预期生存期较短的顾虑[22]。老年肝癌患者肝切除术后并发症发生率为 9%~51%，死亡率为 0%~42.9% [21]。由于缺乏针对老年肝癌患者手术及局部区域治疗的充分有效性与安全性数据，现有指南不建议为该人群制定独立的治疗方案[23]。在一项回顾性研究中[24]，Wang 等人比较了高龄(≥ 70 岁，48 例)与年轻(< 70 岁，97 例)HCC 患者行小型腹腔镜肝切除术的结局。研究显示，两组在手术时间、术中失血量、住院时间、并发症发生率、复发率、总生存期(OS)及无病生存期(DFS)方面均无显著差异。多变量分析进一步确认，年龄并非 OS 或 DFS 的独立预测因素。另一项研究[25]通过倾向评分匹配(每组 41 例患者)比较了 ≥ 70 岁与 < 70 岁患者的腹腔镜肝切除结果。研究发现，老年组住院时间显著短于年轻组(7 天 vs 11 天， $p = 0.002$)，而在显微镜下切缘受累(R1 切除)、并发症发生率以及 5 年 OS (86.7% vs 62.2%， $p = 0.221$)和 DFS (43.4% vs 30.8%， $p = 0.500$)方面，两组无统计学差异。此外，Nomi 等[26]人的研究也表明，80 岁以上高龄患者在接受腹腔镜肝切除术后，其主要并发症发生率更低，住院时间也更短。综上所述，腹腔镜肝切除术对经选择的老年肝癌患者而言，是一种可行且安全的治疗方式，其疗效不逊于开腹手术。当前亟需建立科学的高龄患者遴选标准，以最大化该微创手术的受益人群。

3.3. 消融治疗

3.3.1. 射频消融

射频消融(RFA)能有效实现肿瘤的凝固性坏死。其作用是在加热灭活肿瘤组织($60^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$)的同时，

形成一个足够的周边安全边界,以降低局部复发风险[27]。在一项荟萃分析中,Hung 等[28]人发现,接受 RFA 治疗的老年患者与年轻患者在 1 年(OR = 1.500, 95% CI: 0.788~2.885, $p = 0.217$)及 3 年总生存率(OR = 1.352, 95% CI: 0.940~1.944, $p = 0.104$)方面均无显著差异。然而,至 5 年时,年轻患者的临床结局显著更优(OR = 1.379, 95% CI: 1.079~1.763, $p = 0.01$)。Fujiwara 等[29]人的研究同样指出老年患者第 5 年死亡率较高,但进一步的风险分析揭示,两组在肝脏非相关死亡方面存在显著差异,表明老年患者更可能死于非肝脏相关的并发症。因此,高龄将与接受 RAF 治疗的患者的死亡率密切相关。就像接受手术治疗的老年患者一样,接受 RAF 治疗的患者在住院期间应仔细监测,因为有诱发老年综合征的风险和住院期间的死亡率。此外,RAF 具有消融边缘有限的显著缺点,它可能无法在包膜下 HCC 中有效根除肿瘤,或靠近主要胆管、大血管或肠。这可能与并发症和复发的更高风险相关,导致更差的生存[30]。

3.3.2. 微波消融

近年来,微波消融(MWA)作为一种肿瘤局部消融技术受到越来越多的关注,这主要源于其独特的物理优势,而现代高功率设备的应用进一步强化了这些优势[31]。具体而言,MWA 通过发射高频微波能量,使肿瘤组织迅速升温至 60℃~100℃,从而诱导细胞发生凝固性坏死[32]。研究[33]表明,微波消融(MWA)对于>65 岁的老年 HCC 患者是一种安全且有效的治疗选择。此外,一项研究[34]纳入符合米兰标准的早期 HCC 患者,其中老年组(≥ 65 岁)510 例和年轻组(<65 岁)1053 例,结果显示尽管老年患者合并症更多,但两组在接受 MWA 治疗后总体生存率相近。目前,对于激光消融和冷冻消融等其他消融技术的临床应用数据仍较为有限,未来尚需更多研究以明确其在治疗中的地位与价值。

3.4. 经导管动脉化疗栓塞术

经动脉化疗栓塞术(TACE)是一种介入治疗,通过肿瘤供血动脉输送化疗栓塞材料,通过选择性缺血和抗癌药物作用诱导肿瘤坏死[35]。现有研究表明,经导管动脉化疗栓塞术(TACE)在老年肝细胞癌患者中显示出与年轻患者,即年龄小于 70 岁人群,相当的疗效和安全性。Mondazzi 等[36]早在 1994 年就指出,真正影响老年患者生存的主要独立预后因素是疾病分期,包括肿瘤负荷、甲胎蛋白水平和肝功能储备,而非实际年龄。随后,Yau 等[37]在一项韩国大型研究中报道,尽管基线特征存在差异,年龄 70 岁及以上患者的中位总生存期仍显著优于较年轻组,达到 14 个月,而年轻对照组为 8 个月。多项回顾性研究和荟萃分析进一步表明,TACE 在老年与非老年患者中均具有良好的耐受性[28]。尽管目前仍缺乏随机对照试验证据,但现有数据提示,TACE 术后肝相关死亡和无进展生存期(PFS)的累积风险在老年与年轻患者之间差异无统计学意义。因此,即使患者符合手术切除标准,考虑到 TACE 治疗的安全性更高、且老年患者群体中手术相关并发症风险显著增加,TACE 仍应被视为该类患者的优先治疗选择之一[38]。综上所述,不同年龄患者的最佳治疗方案选择并无显著差异。然而,仍需开展更大规模、设计严谨的前瞻性研究以在当前异质性较高的人群中进一步验证上述结论。

3.5. 分子靶向治疗

3.5.1. 索拉非尼

索拉非尼(sorafenib)是第一个被批准用于晚期肝癌患者的药物。它是丝氨酸/苏氨酸激酶 CRAF 和 BRAF 的口服多激酶抑制剂,同时也是跨膜受体的抑制剂[39]。一项国际队列研究[40]纳入 5598 例接受索拉非尼治疗的肝细胞癌患者(其中 792 例年龄 ≥ 75 岁),旨在评估该药在老年人群中的疗效与安全性。研究证实,老年患者与较年轻患者的治疗效果相当,2~4 级不良事件(AEs)发生率也无显著差异(63.5% vs 56.7%, $p = 0.11$)。然而,老年组因 AEs 导致的停药率略高(27.0% vs 21.6%, $p < 0.01$)。此外,还有分析指出,临床上常采用较低起始剂量(200 或 400 mg/天)虽未获正式推荐,但并未对 ≥ 75 岁患者的生存率产生

负面影响[41]。因此,对于存在不良反应风险的老年患者,选择较低起始剂量可作为维持治疗连续性的一种合理策略。

3.5.2. 仑伐替尼

仑伐替尼(lenvatinib)是 VEGFR 1-3、成纤维细胞生长因子受体 1-4 (FGFR1-4)、PDGFR α 、RET 和 c-KIT 的口服多激酶抑制剂,因此显示出与索拉非尼相似的药效学特征[42]。在 Sadahisa 等[43]人的试验中,约 30%的患者年龄介于 65 至 75 岁之间,另有约 13%的患者年龄 ≥ 75 岁。他们的探索性亚组分析显示,<65 岁与 ≥ 65 岁两组患者在无进展生存期(PFS) (风险比[HR]: 0.67 vs 0.61)和总生存期(OS) (HR: 0.94 vs 0.84)方面未见显著差异。此外,一项[44]基于接受仑伐替尼作为一线治疗患者的倾向评分匹配分析表明, ≥ 75 岁老年患者与<70 岁较年轻患者疗效相当,但不良事件(AEs)分布存在差异:老年组手足皮肤反应(HFSR)发生率较低(22% vs 42%, $p = 0.053$)。值得注意的是, HFSR 的发生与总生存期延长相关。

4. 总结和展望

本文系统回顾了老年肝细胞癌患者的临床特征及当前主要治疗策略。随着全球人口老龄化加剧,老年 HCC 患者因其独特的病因谱(如 HCV 感染更为常见)、较高的合并症负担以及生理功能储备下降,在治疗选择与临床管理中面临特殊挑战。现有证据表明,对于经过严格筛选的老年患者,肝移植、肝切除、局部消融、TACE 以及索拉非尼、仑伐替尼等多种治疗方式均显示出与年轻患者相当的疗效和可接受的安全性,年龄本身不应成为剥夺患者接受标准治疗的理由。治疗决策应建立在全面评估患者全身状态、肝功能、肿瘤负荷及生物学行为的基础上,并通过多学科协作模式个体化地制定。

当前有关老年 HCC 治疗的证据多源于回顾性研究或亚组分析,存在明显局限性,包括缺乏专门针对高龄人群的前瞻性随机试验、对“老年”的定义不统一且未深入区分不同年龄段患者的生理与治疗反应差异,以及普遍忽视多重用药、功能状态、认知障碍和衰弱综合征等老年特有因素对治疗安全性与效果的影响。展望未来,应重点开展前瞻性研究,优化老年患者靶向药物的起始剂量与个体化调整策略,比较不同消融技术在特殊部位肿瘤治疗中的优劣,探索 TACE 联合靶向或免疫治疗在不可切除 HCC 中的临床应用,并将老年综合评估整合入治疗决策流程,同时利用人工智能开发预测模型和生物标志物,以推动真正意义上的个体化治疗,从而为老年 HCC 患者提供更安全、有效且精准的治疗策略,改善其生存预后及生活质量。

参考文献

- [1] Quaglia, A., Tavilla, A., Shack, L., Brenner, H., Janssen-Heijnen, M., Allemani, C., et al. (2009) The Cancer Survival Gap between Elderly and Middle-Aged Patients in Europe Is Widening. *European Journal of Cancer*, **45**, 1006-1016. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.028>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Federico, P., Petrillo, A., Giordano, P., Bosso, D., Fabbrocini, A., Ottaviano, M., et al. (2020) Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Novel Perspectives. *Cancers*, **12**, Article No. 3025. <https://doi.org/10.3390/cancers12103025>
- [4] Decoster, L., Van Puyvelde, K., Mohile, S., et al. (2015) Screening Tools for Multidimensional Health Problems Warranting a Geriatric Assessment in Older Cancer Patients: An Update on SIOG Recommendations. *Annals of Oncology*, **26**, 288-300.
- [5] Lee, S.H., Choi, H.C., Jeong, S., Lee, K.H., Chung, J.I., Park, Y.S., et al. (2011) Hepatocellular Carcinoma in Older Adults: Clinical Features, Treatments, and Survival. *Journal of the American Geriatrics Society*, **59**, 241-250. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03273.x>
- [6] Honda, T., Miyaaki, H., Taura, N., et al. (2011) Clinical Characteristics of Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients.

- Oncology Letters*, 2, 851-854.
- [7] Su, C. (2012) The Effect of Age on the Long-Term Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma after Resection Surgery. *Archives of Surgery*, 147, 137-144. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.288>
 - [8] El-Serag, H.B. and Rudolph, K.L. (2007) Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*, 132, 2557-2576. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.061>
 - [9] Nishikawa, H., Kimura, T., Kita, R. and Osaki, Y. (2013) Treatment for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients: A Literature Review. *Journal of Cancer*, 4, 635-643. <https://doi.org/10.7150/jca.7279>
 - [10] Miki, D., Aikata, H., Uka, K., Saneto, H., Kawaoka, T., Azakami, T., *et al.* (2008) Clinicopathological Features of Elderly Patients with Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology*, 43, 550-557. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2194-5>
 - [11] Oishi, K., Itamoto, T., Kobayashi, T., Oshita, A., Amano, H., Ohdan, H., *et al.* (2009) Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients Aged 75 Years or More. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 13, 695-701. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0758-6>
 - [12] Isokawa, O., Suda, T., Aoyagi, Y., Kawai, H., Yokota, T., Takahashi, T., *et al.* (1999) Reduction of Telomeric Repeats as a Possible Predictor for Development of Hepatocellular Carcinoma: Convenient Evaluation by Slot-Blot Analysis. *Hepatology*, 30, 408-412. <https://doi.org/10.1002/hep.510300211>
 - [13] Ahuja, N., Li, Q., Mohan, A.L., *et al.* (1998) Aging and DNA Methylation in Colorectal Mucosa and Cancer. *Cancer Research*, 58, 5489-5494.
 - [14] Kutlu, O.C., Chan, J.A., Aloia, T.A., Chun, Y.S., Kaseb, A.O., Passot, G., *et al.* (2017) Comparative Effectiveness of First-Line Radiofrequency Ablation versus Surgical Resection and Transplantation for Patients with Early Hepatocellular Carcinoma. *Cancer*, 123, 1817-1827. <https://doi.org/10.1002/cncr.30531>
 - [15] Keswani, R.N., Ahmed, A. and Keefe, E.B. (2004) Older Age and Liver Transplantation: A Review. *Liver Transplantation*, 10, 957-967. <https://doi.org/10.1002/lt.20155>
 - [16] Kim, J., Ko, M.E., Nelson, R.A., *et al.* (2014) Increasing Age and Survival after Orthotopic Liver Transplantation for Patients with Hepatocellular Cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 218, 431-438.
 - [17] Chu, K.K.W. and Chok, K.S.H. (2019) Is the Treatment Outcome of Hepatocellular Carcinoma Inferior in Elderly Patients? *World Journal of Gastroenterology*, 25, 3563-3571. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i27.3563>
 - [18] Berzigotti, A., Reig, M., Abraldes, J.G., Bruix, J., Bosch, J. and García-Pagán, J. (2015) Value of Transient Elastography Measured with Fibroscan in Predicting the Outcome of Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*, 261, e105. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000394>
 - [19] De Gasperi, A., Mazza, E. and Prosperi, M. (2016) Indocyanine Green Kinetics to Assess Liver Function: Ready for a Clinical Dynamic Assessment in Major Liver Surgery? *World Journal of Hepatology*, 8, 355-367. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i7.355>
 - [20] Ikai, I., Arai, S., Okazaki, M., Okita, K., Omata, M., Kojiro, M., *et al.* (2007) Report of the 17th Nationwide Follow-Up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatology Research*, 37, 676-691. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034x.2007.00119.x>
 - [21] Oishi, K. (2014) Safety of Hepatectomy for Elderly Patients with Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 20, Article 15028. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15028>
 - [22] Phan, K., An, V.V.G., Ha, H., Phan, S., Lam, V. and Pleass, H. (2015) Hepatic Resection for Malignant Liver Tumours in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ANZ Journal of Surgery*, 85, 815-822. <https://doi.org/10.1111/ans.13211>
 - [23] Galle, P.R., Forner, A., Llovet, J.M., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J., *et al.* (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, 69, 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
 - [24] Jiang, S., Yu, D., He, H., Sun, H., Sun, Y., Zhou, L., *et al.* (2023) Short- and Long-Term Outcomes in Laparoscopic versus Open Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 33, 321-334. <https://doi.org/10.1089/lap.2022.0524>
 - [25] Dumronggittigule, W., Han, H., Ahn, S., Yoon, Y., Cho, J.Y. and Choi, Y. (2020) Laparoscopic versus Open Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients: A Single-Institutional Propensity Score Matching Comparison. *Digestive Surgery*, 37, 495-504. <https://doi.org/10.1159/000510960>
 - [26] Nomi, T., Hirokawa, F., Kaibori, M., Ueno, M., Tanaka, S., Hokuto, D., *et al.* (2019) Laparoscopic versus Open Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients: A Multi-Centre Propensity Score-Based Analysis. *Surgical Endoscopy*, 34, 658-666. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06812-z>

- [27] Reddy, S.K., Barbas, A.S., Turley, R.S., Gamblin, C.T., Geller, D.A., Marsh, W.J., *et al.* (2011) Major Liver Resection in Elderly Patients: A Multi-Institutional Analysis. *Journal of the American College of Surgeons*, **212**, 787-795. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.048>
- [28] Hung, A.K. (2015) Hepatocellular Carcinoma in the Elderly: Meta-Analysis and Systematic Literature Review. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, Article 12197. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.12197>
- [29] Fujiwara, N., Tateishi, R., Kondo, M., Minami, T., Mikami, S., Sato, M., *et al.* (2014) Cause-Specific Mortality Associated with Aging in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Percutaneous Radiofrequency Ablation. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **26**, 1039-1046. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000161>
- [30] Miura, J.T., Johnston, F.M., Tsai, S., Eastwood, D., Banerjee, A., Christians, K.K., *et al.* (2015) Surgical Resection versus Ablation for Hepatocellular Carcinoma ≤ 3 cm: A Population-Based Analysis. *HPB*, **17**, 896-901. <https://doi.org/10.1111/hpb.12446>
- [31] Kaibori, M., Yoshii, K., Hasegawa, K., Ogawa, A., Kubo, S., Tateishi, R., *et al.* (2019) Treatment Optimization for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients in a Japanese Nationwide Cohort. *Annals of Surgery*, **270**, 121-130. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002751>
- [32] Han, J., Fan, Y. and Wang, K. (2020) Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **99**, e22703. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022703>
- [33] Shen, X., Ma, S., Tang, X., Wang, T., Qi, X., Chi, J., *et al.* (2018) Clinical Outcome in Elderly Chinese Patients with Primary Hepatocellular Carcinoma Treated with Percutaneous Microwave Coagulation Therapy (PMCT): A Strobe-Compliant Observational Study. *Medicine*, **97**, e11618. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000011618>
- [34] Wang, Y., Cheng, Z., Yu, J., Li, X., Hao, G., Liu, F., *et al.* (2020) US-Guided Percutaneous Microwave Ablation for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients Is as Effective as in Younger Patients. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **16**, 292-300. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_1021_19
- [35] Varela, M., Real, M.I., Burrel, M., Forner, A., Sala, M., Brunet, M., *et al.* (2007) Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Drug Eluting Beads: Efficacy and Doxorubicin Pharmacokinetics. *Journal of Hepatology*, **46**, 474-481. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.10.020>
- [36] Mondazzi, L., Bottelli, R., Brambilla, G., Rampoldi, A., *et al.* (1994) Transarterial Oily Chemoembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Multivariate Analysis of Prognostic Factors. *Hepatology*, **19**, 1115-1123.
- [37] Yau, T., Yao, T.J., Chan, P., Epstein, R.J., Ng, K.K., Chok, S.H., *et al.* (2009) The Outcomes of Elderly Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization. *Cancer*, **115**, 5507-5515. <https://doi.org/10.1002/cncr.24636>
- [38] Cheng, H.M., Tanaka, T., Nishiofuku, H., *et al.* (2019) Safety and Prognosis of Transarterial Chemoembolization for Octogenarians with Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, **42**, 1413-1419.
- [39] Wilhelm, S.M., Carter, C., Tang, L., Wilkie, D., McNabola, A., Rong, H., *et al.* (2004) BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis. *Cancer Research*, **64**, 7099-7109. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-1443>
- [40] Hajiev, S., Allara, E., Motedayen Aval, L., Arizumi, T., Bettinger, D., Pirisi, M., *et al.* (2021) Impact of Age on Sorafenib Outcomes in Hepatocellular Carcinoma: An International Cohort Study. *British Journal of Cancer*, **124**, 407-413. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01116-9>
- [41] Reiss, K.A., Yu, S., Mamtani, R., Mehta, R., D'Addeo, K., Wileyto, E.P., *et al.* (2017) Starting Dose of Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 3575-3581. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.8245>
- [42] Cabanillas, M.E. and Habra, M.A. (2016) Lenvatinib: Role in Thyroid Cancer and Other Solid Tumors. *Cancer Treatment Reviews*, **42**, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.11.003>
- [43] Ogasawara, S., Chiba, T., Ooka, Y., Kanogawa, N., Motoyama, T., Suzuki, E., *et al.* (2014) Efficacy of Sorafenib in Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Patients Refractory to Transarterial Chemoembolization. *Oncology*, **87**, 330-341. <https://doi.org/10.1159/000365993>
- [44] Tada, T., Kumada, T., Hiraoka, A., Michitaka, K., Atsukawa, M., Hirooka, M., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of Lenvatinib in Elderly Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Analysis with Propensity Score Matching. *Hepatology Research*, **50**, 75-83. <https://doi.org/10.1111/hepr.13427>