

# ẢNH HƯỞNG CỦA LIỀU THUỐC KHỞI ĐIỂM CỦA SORAFENIB TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT

Nguyễn Thị Thu Hương, Lê Văn Quảng

Bộ môn Ung thư- Trường Đại học Y Hà Nội

Sorafenib được chỉ định điều trị hàng đầu trong ung thư gan nguyên phát (UTGNP) không có chỉ định can thiệp tại chỗ. Trong thực tế điều trị liều thuốc khởi điểm của sorafenib dao động từ 400 đến 800 mg/ngày tùy thuộc tình trạng bệnh và kinh nghiệm bác sĩ điều trị. Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá sự ảnh hưởng liều thuốc khởi điểm tới kết quả điều trị. Nghiên cứu mô tả hồi cứu, tiến cứu trên 110 bệnh nhân UTGNP điều trị tại bệnh viện K và bệnh viện Đại học Y Hà nội từ 1 - 2010 đến 31 - 11 - 2018. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa liều chuẩn 800 mg so với dưới 800mg/ngày: tỷ lệ kiểm soát bệnh (63,3% vs 57,5%,  $p > 0,05$ ), PFS trung vị 6,2 tháng vs 5,6 tháng, HR = 1,414 (95%CI 0,739 - 2,704), OS trung vị 10,4 tháng so với 6,2 tháng, HR = 0,959 (95%CI 0,501 - 1,835). Độc tính phản ứng da tay chân, tăng huyết áp và tỷ lệ giảm phải giảm liều thuốc do độc tính cao hơn có ý nghĩa ở nhóm điều trị liều khởi điểm 800 mg/ngày.

**Từ khoá:** ung thư gan nguyên phát, sorafenib, liều thuốc khởi điểm

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan nguyên phát (UTGNP) là ung thư thường gặp đứng vị trí thứ 6 trên toàn thế giới. Theo Globocan 2018, Việt Nam là nước đứng thứ 4 về tỷ lệ mắc trên thế giới sau Mông Cổ, Ảng gô la, Ai Cập. Tại Việt Nam, UTGNP đứng đầu về tỷ lệ mắc, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam, nữ tương ứng là 39,0 và 9,5/100.000 dân [1]. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, kết quả điều trị bệnh còn thấp, tỷ lệ tử vong gần như tương đương tỷ lệ mắc, thời gian sống trung bình cho các giai đoạn từ 6-12 tháng. Đặc biệt đối với giai đoạn bệnh tiến triển nếu không điều trị thời gian sống trung bình chỉ đạt 3 tháng [2]. Không như các khối u đặc khác, hoá trị hầu như không có vai trò đối với giai đoạn này. Sorafenib là thuốc ức chế tyrosin kinase đầu tiên được chứng minh có hiệu quả trong điều trị UTGNP giai đoạn bệnh

tiến triển, thuốc làm giảm 31% nguy cơ tử vong, kéo dài thời gian sống trung bình lên 9,7 tháng [3,4]. Việt Nam bắt đầu sử dụng thuốc sorafenib trong điều trị UTGNP từ năm 2009, kết quả điều trị bước đầu của thuốc đã được chứng minh trong 1 vài nghiên cứu [5; 6], tuy nhiên trong thực tế nhiều câu hỏi đặt ra về hiệu quả điều trị của thuốc trên từng nhóm bệnh nhân khác nhau [7].

Liều thuốc sorafenib khuyến cáo sử dụng theo nhà sản xuất là 800 mg/ngày, dựa trên bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng với đối tượng nghiên cứu được sàng lọc kỹ càng, đa số trong đó có thể trạng và chức năng gan tốt. Tuy nhiên trong thực tế liều thuốc sử dụng khởi điểm thay đổi rất khác nhau từ 400 mg/ngày đến 800 mg/ngày tùy thuộc thể trạng người bệnh, chức năng gan [5; 6]. Ngay cả trong nghiên cứu GIDEON- 1 -nghiên cứu lớn trên 1571 đánh giá độc tính sorafenib, liều thuốc khởi điểm sử dụng cũng rất khác nhau: 74% sử dụng liều chuẩn 800 mg, 22% liều 400 mg, 4% liều từ 400 - 800 mg/ngày [8]

Việc sử dụng các liều thuốc khác nhau của

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thu Hương, Bộ môn

Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthuthu\_huong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 01/04/2019

Ngày được chấp nhận: 13/05/2019

sorafenib trong điều trị UTGNP có ảnh hưởng đến kết quả điều trị bệnh hay không? Đây là câu hỏi đặt ra trong thực tế lâm sàng. Các nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của sự thay đổi liều thuốc sorafenib khởi điểm tới kết quả điều trị hầu như rất hiếm, chủ yếu lồng ghép trong các phân tích đánh giá hiệu quả của sorafenib; đặc biệt ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đề cập đến vấn đề này. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu đánh giá ảnh hưởng của liều sorafenib khởi điểm đến kết quả điều trị của UTGNP

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư gan nguyên phát theo tiêu chuẩn của Bộ Y Tế Việt Nam [9], giai đoạn bệnh tiến triển (Giai đoạn C theo Barcelona), thất bại sau can thiệp tại chỗ, Child-Pugh A và B, thể trạng tốt (PS 0 - 2). Được điều trị sorafenib với liều khởi điểm tối thiểu 400 mg/ngày. Các trường hợp u gan do di căn từ nơi khác đến, Child-Pugh C, thể trạng yếu PS > 2, mắc các bệnh ác tính khác, di căn não bị loại trừ trong nghiên cứu này

### 2. Phương pháp

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu và tiến cứu trên 110 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát điều trị tại Bệnh viện K và Khoa ung bướu bệnh viện Đại học Y Hà nội trong thời gian từ tháng 1-2010 đến 31-12-2018 được chia thành

2 nhóm: điều trị sorafenib theo liều chuẩn 800 mg/ngày và dưới liều chuẩn 800 mg/ngày.

- Phân tích số liệu: Nghiên cứu đánh giá sự khác nhau về đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu giữa 2 nhóm. So sánh sự khác biệt về tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR), thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS), thời gian sống toàn bộ (OS) giữa 2 nhóm điều trị. Tỷ lệ kiểm soát bệnh được tính bằng tỷ lệ đáp ứng cộng với tỷ lệ bệnh giữ nguyên theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. PFS được tính bằng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị sorafenib đến khi bệnh tiến triển. OS được tính bằng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị sorafenib đến khi bệnh nhân tử vong vì bất kể nguyên nhân nào hoặc thời điểm nhóm nghiên cứu có thông tin cuối cùng. Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0, sự khác biệt giữa 2 nhóm định tính sử dụng test so sánh  $\chi^2$ , các so sánh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test có hiệu chỉnh Fisher. Thời gian sống được tính theo phương pháp Kaplan-Meier. Phân tích ảnh hưởng liều lượng thuốc tới kết quả điều trị sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95%, tỷ suất nguy cơ (HR).

### 3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu thuộc 1 nhánh nhỏ của đề tài “Đánh giá kết quả điều trị UTGNP” được thông qua Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Y sinh học Trường ĐHYHN theo QĐ số 129/HĐĐĐHYHN ngày 4/10/2017.

## III. KẾT QUẢ

Trong thời gian từ 1/2010 đến 11/2018, 110 BN đáp ứng tiêu chí lựa chọn, 35 bệnh nhân hồi cứu, 75 bệnh nhân tiến cứu, thời gian theo dõi trung bình 11 tháng, ngắn nhất 1 tháng, dài nhất 73,8 tháng.

## 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Liều thuốc khởi điểm	800 mg		< 800 mg		p
	n	%	n	%		
Giới						
Nam	44	43,1	58	56,9	0,463	
Nữ	5	62,5	3	37,5		
Tuổi						
Dưới 40	5	55,6	4	44,4	0,508	
≥ 40	44	43,6	57	56,4		
Tiền sử điều trị tại chỗ						
Không	23	39,0	36	61,0	0,250	
Có	26	51,0	25	49,0		
Chỉ số toàn trạng						
0	41	44,1	52	55,9	0,821	
1	8	47,1	9	52,9		
Child - Pugh						
A	45	45,5	54	54,5	0,752	
B	4	36,4	7	63,6		
Huyết khối tĩnh mạch cửa						
Có	15	35,7	27	64,3	0,143	
Không	34	50,0	34	50,0		
Di căn xa ngoài gan						
Có	19	38,8	30	61,2	0,275	
Không	30	49,2	31	50,8		
Số lượng u (n = 104)						
1	21	39,6	32	60,4	0,335	
>1	25	49,0	26	51,0		
Kích thước u (mm) (n = 104)						

Đặc điểm	Liều thuốc khởi điểm		800 mg		< 800 mg		p
	n	%	n	%	n	%	
< 60	27	50,9	26	49,1	26	49,1	0,160
<sup>3</sup> 60	19	37,3	32	62,7	32	62,7	
AFP trước điều trị (ng/mL)							
< 20	34	39,5	52	60,5	52	60,5	<b>0,045</b>
<sup>3</sup> 20	15	62,5	9	37,5	9	37,5	
Viêm gan virus B (n = 105)							
Có	12	54,5	10	45,5	10	45,5	0,299
Không	35	42,2	48	57,8	48	57,8	
Men gan trước điều trị (UI/L)							
≤ 80	39	52,7	35	47,3	35	47,3	<b>0,014</b>
> 80	10	27,8	26	72,2	26	72,2	

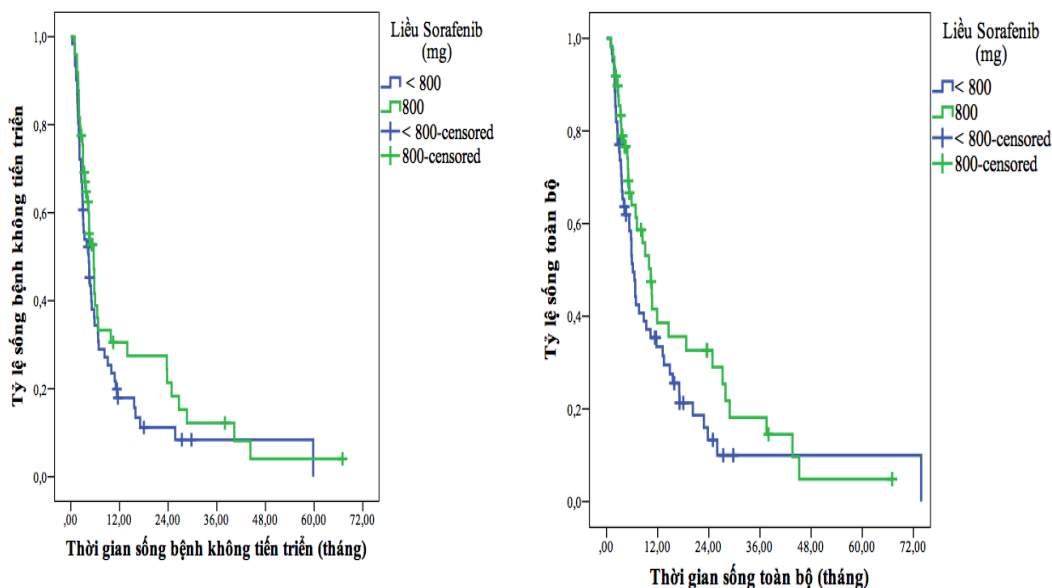
Nhận xét: Không có sự khác biệt về các đặc điểm giữa 2 nhóm liều thuốc khởi điểm ngoại trừ tỷ lệ AFP ≥ 20ng/mL và men gan trước điều trị ≤ 80 U/L cao hơn ở nhóm liều chuẩn 800 mg so với < 800 mg.

### 3. Tỷ lệ kiểm soát bệnh, PFS, OS, độc tính theo liều thuốc khởi điểm

Kết quả	Liều Sorafenib		Giá trị p 95% CI	HR
	800 mg (n = 49)	< 800 mg (n = 61)		
<b>DCR (%)</b>	63,3	55,7	0,425	
<b>Thời gian PFS</b>				
Trung vị - tháng	5,6	4,4	0,190	1,414
(95% CI)	(4,2 - 7,0)	(2,8 - 6,1)		(0,739 - 2,704)
Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	31	18	1,73	
<b>Thời gian OS</b>				
Trung vị - tháng	10,4	6,2	0,125	0,959
(95% CI)	(7,4 - 13,4)	(5,2 - 7,2)		(0,501 - 1,835)
Tỷ lệ OS 1 năm (%)	39	33	0,97	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn ở nhóm liều 800 mg so với < 800 mg, tuy nhiên sự khác

biệt không có ý nghĩa thống kê.



**Biểu đồ 1. Thời gian PFS và OS theo liều sorafenib khởi điểm**

**Bảng 3. Độc tính theo liều thuốc khởi điểm**

Độc tính*	Số BN	Liều thuốc sorafenib khởi điểm		p
		< 800 mg	800 mg	
Phản ứng da tay chân	40	14 (23,0)	26 (53,1)	0,001
Tăng men gan	36	22 (36,1)	14 (28,6)	0,405
Mệt mỏi	28	12 (19,7)	16 (32,7)	0,12
Viêm miệng	7	3 (4,9)	4 (8,2)	0,490
Tăng huyết áp	7	1 (1,6)	6 (12,2)	0,024
Ỉa chảy	11	5 (8,2)	6 (12,2)	0,482
Giảm tiểu cầu	13	8 (13,1)	5 (10,2)	0,638

\*Các độc tính ít gặp: 1 BN giảm bạch cầu, 1 BN sốt, 1 BN nhiễm trùng; do chỉ gặp 1 BN nên không đưa vào phân tích sự khác biệt các độc tính này theo liều thuốc khởi điểm

Không có sự khác biệt về độc tính tăng men gan, mệt mỏi, viêm miệng, ỉa chảy, giảm tiểu cầu giữa các mức độ liều khởi điểm 800 mg và dưới 800 mg/ngày. Tuy nhiên tỷ lệ phản ứng da tay chân, tăng huyết áp cao hơn ở nhóm sử dụng liều 800mg, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Bảng 4. Đặc điểm giảm liều, tăng liều theo liều thuốc khởi điểm

Đặc điểm	Liều thuốc sorafenib khởi điểm		Tổng n(%)	p
	< 800 mg n (%)	800 mg n (%)		
<b>Giảm liều</b>				
Có	10 (16,1)	19 (39,6)	29 (26,4)	0,006
Không	52 (83,9)	29 (60,4)	81 (73,6)	
<b>Tăng liều</b>				
Có	12 (19,4)	1** (2,1)	13 (11,8)	0,005
Không	50 (80,6)	47 (97,9)	97 (88,2)	

*\*\* Có 1 bệnh nhân dùng liều khởi điểm 800 mg/ngày, giảm liều do độc tính xuống 1 mức độ liều, sau 3 đợt điều trị bệnh nhân dung nạp tốt bác sĩ điều trị dùng lại liều 800 mg.*

Tỷ lệ bệnh nhân phải giảm liều do độc tính cao hơn có ý nghĩa ở nhóm sử dụng liều khởi điểm 800 mg/ngày (39,6% so với 16,1%)( $p = 0,006$ ). Bệnh nhân tăng liều gặp chủ yếu ở nhóm dùng liều khởi điểm dưới 800 mg/ngày (19,4% so với 2,1%) ( $p = 0,005$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Kết quả từ bảng 2, biểu đồ 1 cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh, PFS, OS cao hơn ở nhóm sử dụng liều chuẩn 800 mg/ ngày, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Như vậy việc sử dụng liều thuốc khởi điểm thấp hơn liều chuẩn không ảnh hưởng có ý nghĩa tới kết quả điều trị. Tuy nhiên khi đánh giá sự khác biệt về độc tính giữa các mức độ liều khởi điểm, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ xuất hiện phản ứng da tay chân cao hơn rõ rệt ở nhóm sử dụng liều chuẩn (65% so với 20% và 15% ở liều 600 mg và 400 mg), tỷ lệ tăng huyết áp 85,7% ở liều 800 mg so với 15,3% ở liều 600 mg. Mười ba trường hợp (11,8%) bệnh nhân tăng liều trong quá trình điều trị do thuốc dung nạp tốt gặp chủ yếu trên nhóm sử dụng liều khởi điểm <800 mg/ngày. Hai mươi chín trường hợp (26,4%) phải giảm liều do liên quan đến tác dụng phụ của Sorafenib, tỷ lệ phải giảm liều thuốc do độc tính cao hơn rõ rệt ở nhóm sử

dụng liều khởi điểm 800 mg/ngày.

Liều thuốc khởi điểm sorafenib theo khuyến cáo là 800 mg/ngày dựa trên 2 nghiên cứu pha III quan trọng là nghiên cứu SHARP và AP, bệnh nhân trong các nghiên cứu này được lựa chọn chặt chẽ, đa phần có chức năng gan Child-Pugh A, thể trạng chung ECOG = 0, đây là nhóm bệnh nhân có tiên lượng tốt [3,4]. Tuy nhiên trong thực tế điều trị, bác sĩ lâm sàng gặp nhiều đối tượng bệnh nhân khác nhau, việc lựa chọn liều thuốc khởi điểm phụ thuộc nhiều vào chỉ số toàn trạng, chức năng gan của người bệnh. Nghiên cứu của Kim A.Reiss trên 4903 bệnh nhân, 63% BN sử dụng liều chuẩn, 37% BN sử dụng liều thấp hơn 800 mg/ngày, 93% thuốc được chỉ định bởi các bác sĩ ung thư, 7% chỉ định bởi các bác sĩ tiêu hoá hoặc bác sĩ chuyên khoa gan mật. Liều sorafenib khởi đầu thấp giúp làm giảm số lượng thuốc sử dụng, làm giảm chi phí điều trị, có xu hướng

giảm tỷ lệ ngừng thuốc do các tác dụng phụ, nhưng không làm giảm thời gian sống so với liều chuẩn [10]. Tuy nhiên kết quả từ nghiên cứu GIDEON cho thấy tỷ lệ phản ứng da tay chân, tăng huyết áp gần như tương đương nhau giữa 2 mức độ liều khởi điểm 400 mg và 800 mg. Nghiên cứu này vẫn đang tiếp tục tiến hành, dự kiến kéo dài trong 12 tháng với số lượng bệnh nhân lên đến 3000, chúng ta sẽ chờ kết quả phân tích cuối cùng này [8]. Trong 1 nghiên cứu trước đây xác định liều thuốc thay thế của sorafenib, 1 nhóm bệnh nhân được điều trị với liều thấp hơn 50% so với liều chuẩn, kết quả cho thấy việc sử dụng liều thấp làm giảm độc tính và tỷ lệ ngừng điều trị so với liều thuốc chuẩn [11]. Một nghiên cứu thứ 2 đánh giá liều khởi điểm từ 25% so với liều chuẩn và tăng liều 200 mg mỗi 2 tuần, kết quả cho thấy không có sự khác biệt trong cách sử dụng liều khởi điểm [12].

Điều thú vị trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy, tại bệnh viện K, tỷ lệ bệnh nhân điều trị khởi điểm với liều 600 mg/ngày gặp chủ yếu ở khoa nội chuyên điều trị ung thư gan và đường mật, còn các liều khởi điểm 400 mg/ngày, hoặc 800 mg/ngày thường gặp ở các khoa nội tổng hợp. Cũng trong nghiên cứu GIDEON, trong khi các nước Châu Âu, Mỹ Latin, Châu Á Thái Bình Dương dùng sorafenib với liều cao thì tại Mỹ và Nhật Bản, trung bình liều sorafenib chỉ 564 và 521 mg/ngày, các bác sĩ nội khoa ung thư có xu hướng điều trị liều thấp hơn so với các bác sĩ tiêu hoá (liều trung bình 570 mg so với 774 mg) [8].

## V. KẾT LUẬN

Việc dùng liều sorafenib khởi điểm thấp hơn liều chuẩn 800mg/ngày cho kết quả thấp hơn về tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian sống bệnh không tiến triển, thời gian sống toàn bộ UTGNP, tuy nhiên sự khác biệt không có

ý nghĩa thống kê. Độc tính phản ứng da tay chân, tăng huyết áp và tỷ lệ phải giảm liều do độc tính thấp hơn ở nhóm dùng liều khởi điểm < 800mg/ngày. Đối với BN dùng liều khởi điểm thấp nếu dung nạp tốt, việc tăng liều đến liều chuẩn là cần thiết để đạt hiệu quả tối ưu trong điều trị.

## Lời cảm ơn

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo, Phòng Kế hoạch tổng hợp, các khoa lâm sàng bệnh viện K, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al (2018).** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, **68(6)**, 394 – 424.
2. **The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators (2018).** A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology*, **28(3)**, 751 – 755.
3. **Cheng A L, Kang Y K, Chen Z , et al (2009).** Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, **10(1)**, 25 – 34.
4. **Llovet J.M, Ricci S, Mazzaferro V, et al(2008).** Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **359(4)**, 378 – 390.
5. **Nguyễn Tuyết Mai (2012)** Bước đầu đánh giá hiệu quả Sorafenib (Nexavar) trong điều trị ung thư gan nguyên phát giai đoạn muộn. *Tạp chí y học Việt Nam*, **1**, 34 - 37.
6. **Võ Văn Kha (2016).** Đánh giá kết quả điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát giai

đoạn tiến xa bằng Sorafenib. *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108, 11, 133 - 142.

7. **Cheng A.L, Guan Z, Chen Z, et al (2012)**. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *Eur J Cancer*, **48(10)**, 1452 – 1465.

8. **Lencioni R, Kudo M, Ye S.L et al (2014)**. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *Int J Clin Pract*, **68(5)**, 609 – 617.

9. **Bộ Y tế Việt Nam (2012)**. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan

nguyên phát. Quyết định số 5250/QĐ-BYT.

10. **Reiss K.A, Yu S, Mamtani R, et al (2017)**. Starting Dose of Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol*, **35(31)**, 3575 – 3581.

11. **Kim J.E, Ryoo B.Y, Ryu M.H et al (2012)**. Sorafenib dose escalation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*, **82(2)**, 119 – 125.

12. **Wang P, Tan G, Zhu M et al (2018)**. Hand-foot skin reaction is a beneficial indicator of sorafenib therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systemic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, **12(1)**, 1 – 8.

## Summary

### EFFECTS OF INITIAL DOSE OF SORAFENIB FOR TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Sorafenib is approved for first-line treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) not indications to local intervention treatment. The initial recommended dose is 800 mg per day. In fact, it can range from 400 to 800 mg per day depending on the condition of the patient and doctor's experience. This study was done to assess the effect of initial dose on the results of treatment. A descriptive study recruited 110 HCC patients treated with sorafenib in K Hospital and Hanoi Medical University Hospital from January 2010 to November 2018. The results were not different significantly different between standard dose (800mg) and lower dose. The disease control rate (DCR) was 63.3% vs 57.5%,  $p > 0,05$ . Median progression free survival (PFS) was 6.5 vs 5.6 months, HR = 1,414 (95%CI 0,739 - 2,704)). Median overall survival (OS) was 10.4 vs 6.2 months, HR = 0,959 (95%CI 0,501- 1,835). The rate of hand foot skin reaction, hypertension, and dose reduction due to toxic was higher significantly in standard dose increased with increasing level of initial dose of sorafenib..

**Keywords:** HCC, sorafenib, initial dose