



**EFEKTIVITAS DOSIS MODIFIKASI SORAFENIB TERHADAP
KESINTASAN PASIEN KARSINOMA SEL HATI STADIUM LANJUT:
SUATU LAPORAN KASUS BERBASIS BUKTI**

*Effectiveness of sorafenib dose modifications on Survival in Patients with
Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-Based Case Report*

Roland Helmizar

Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

Email: roland.helmizar@gmail.com

Abstract

Background: Sorafenib is a multi-tyrosine kinase inhibitor that has been shown to improve survival in patients with advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC). Based on the search to date, there are quite number of studies evaluating the effectiveness and safety of sorafenib dose modification on the survival of patients with advanced HCC; however, the previous studies have showed varying results. Method: A comprehensive literature search was conducted using three electronic databases: PubMed, Cochrane and EBSCohost. Meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs), and cohort studies were selected based on inclusion and exclusion criteria. The quality of selected studies was evaluated using critical appraisal tools developed by the Center for Evidence-Based Medicine. Results: Three cohort studies were included in this report. In general, of the three studies that have been reviewed, show that reducing the dose of sorafenib from 800 mg/day to 400 mg/day does not affect the mean or median survival of patients with advanced HCC. Conclusion: Administration of sorafenib with initial dose of 400 mg/day or decreasing the dose from 800 mg/day to 400 mg/day has good tolerance, with not significantly difference on overall survival. But more evidence is required before they can be widely recommended in clinical practice for this indication.

Keywords: *hepatocellular carcinoma, sorafenib, dose modification, survival*

Abstrak

Latar Belakang: sorafenib adalah suatu *multi-tyrosine kinase inhibitor* yang terbukti dapat memperbaiki kesintasan pasien karsinoma sel hati (KSH) stadium lanjut. Berdasarkan pencarian hingga saat ini penelitian-penelitian yang mengevaluasi efektivitas dan keamanan dosis modifikasi sorafenib 400 mg terhadap kesintasan pasien KSH stadium lanjut sudah cukup banyak, namun hasil penelitian terdahulu menunjukkan hasil yang bervariasi. Metode: Pencarian literatur dilakukan secara dengan menggunakan tiga *database* elektronik: PubMed, Cochrane dan EBSCohost. Meta-analisis, uji coba terkontrol secara acak (RCT), dan studi kohort dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kualitas studi yang dipilih dievaluasi menggunakan alat penilaian kritis yang dikembangkan oleh CEBM. Hasil: Tiga studi kohort dimasukkan dalam laporan ini. Secara umum, dari tiga penelitian yang telah ditinjau, menunjukkan bahwa pengurangan dosis sorafenib dari 800 mg/hari menjadi 400 mg/hari tidak memengaruhi rata-rata atau median kelangsungan hidup pasien HCC stadium lanjut.

Kesimpulan: Pemberian sorafenib dengan dosis awal 400 mg/hari atau penurunan dosis dari 800 mg/hari menjadi 400 mg/hari memiliki toleransi yang baik, dengan perbedaan yang tidak signifikan terhadap kelangsungan hidup secara keseluruhan. Namun, untuk indikasi ini diperlukan bukti yang lebih banyak sebelum dapat direkomendasikan secara luas dalam praktik klinis.

Kata kunci: karsinoma hepatoseluler, sorafenib, dosis modifikasi, kesintasan

PENDAHULUAN

Karsinoma Sel Hati/Hepato Cellular Carcinoma (HCC) merupakan keganasan hepar yang paling sering dengan insidensi mencapai 6.2/100.000 per tahun pada tahun 2011. Menurut WHO, HCC merupakan keganasan nomor lima terbanyak di dunia dan nomor dua tertinggi sebagai penyebab kematian akibat kanker. HCC memiliki etiologi dan faktor risiko yang banyak, infeksi virus hepatitis B dan C berkorelasi terhadap kejadian HCC. Selain itu, gaya hidup seperti konsumsi alkohol, merokok, obesitas, dan diabetes dapat meningkatkan risiko kejadian HCC.¹

Pengobatan dari HCC bergantung pada keparahan kanker dan keberadaan metastasisnya. Pada pasien dengan kanker lokal, dapat diberikan terapi bedah, baik berupa reseksi maupun transplantasi hepar. Selain itu, dapat diberikan terapi non-bedah berupa *transarterial chemoembolization* (TACE) dan *radiofrequency ablation* (RFA). Kelemahan dari terapi sebelumnya adalah targetnya yang lokal saja, sehingga efeknya kurang baik pada pasien HCC yang telah memiliki thrombus vena porta dan penyebaran ekstrahepatik. Salah satu terapi sistemik yang dapat diberikan pada pasien HCC yang tidak dapat dilakukan terapi bedah dan tidak respon dengan terapi loloregional adalah Sorafenib.²

Sorafenib merupakan *multi-tyrosine kinase inhibitor* yang bekerja dengan cara menghambat *vascular endothelial growth factor* dan *Raf kinase* yang membuat sorafenib memiliki efek inhibisi angiogenesis dan inhibisi proliferasi sel tumor, serta induksi apoptosis dari sel kanker. Sorafenib diberikan pada pasien yang tidak respon dengan terapi lain hingga pasien menunjukkan progress penyakit lebih lanjut lagi. Sorafenib dapat memperpanjang rerata kesintasan pasien dengan HCC stadium lanjut. Namun, pemberian sorafenib perlu diperhatikan karena efek samping yang diberikan.³ Sorafenib memiliki efek samping yang bervariasi, antara lain kejadian kardiovaskular, hipertensi, pendarahan yang mengancam nyawa, kejadian tromboemboli arteri, diare, anoreksia, dan muntah. Efek samping yang paling umum terjadi dan dapat menyebabkan seorang pasien HCC menerima dosis modifikasi adalah *hand-foot skin reaction* (HFSR). Apabila tidak diterima atau ditoleransi oleh pasien, maka pasien dapat menghentikan pengobatan dan kesintasanya menjadi lebih buruk.³

Efek samping dari sorafenib bergantung pada dosis. Dengan efek samping yang terkontrol, maka kepatuhan pasien dalam meminum obat dapat ditingkatkan dan pasien dapat dimonitor hingga karsinomanya berlanjut.³ Oleh karena itu, laporan kasus berbasis bukti ini ingin mencari tahu kesintasan jangka panjang (*overall survival /OS*) dan *progression-free survival* (PFS) dari pasien yang mendapatkan dosis sorafenib lebih rendah dibandingkan dosis standar.

KASUS

Pasien laki-laki usia 60 tahun masuk IGD dengan keluhan nyeri pada ulu hati dan perut kanan atas sejak 3 minggu sebelum masuk rumah sakit. Nyeri dirasakan terus menerus, terasa seperti tumpul di bagian ulu hati, namun pasien masih dapat beraktivitas. Nyeri pada perut disertai dengan adanya benjolan yang keras dan nyeri ketika ditekan. Pasien juga mengatakan ada mual tanpa disertai muntah. Terdapat penurunan nafsu makan, perasaan cepat kenyang, begah dan penurunan berat badan sekitar 10 kg. Pasien tidak ada keluhan demam, kuning, muntah darah, BAB hitam/seperti dempul, ataupun BAK seperti teh. Pasien awalnya berobat ke RS A, kemudian dilakukan pemeriksaan USG perut dan didapatkan adanya benjolan di hati yang dicurigai suatu tumor hati, sehingga pasien dirujuk ke RS B untuk evaluasi dan tatalaksana lebih lanjut. Riwayat sakit darah tinggi ada sejak 1 bulan ini. Riwayat sakit gula/ jantung/ paru/ liver/ ginjal disangkal. Tidak ada penyakit TB paru, penyakit kuning, penyakit jantung, penyakit ginjal, dan keganasa pada pasien maupun dalam keluarga pasien. Riwayat alkohol ada namun saat ini udah berhenti. Riwayat merokok, narkoba suntik, promiskuitas, tato, jamu/ herbal disangkal.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak sakit sedang dengan kesadaran compos mentis TD: 160/70 mmHg, Nadi: 72x/menit, Suhu: 36 C, Nafas: 20x/menit, SpO₂: 98% *room air*, VAS 0, ECOG 1. Konjungtiva tidak pucat, sklera tidak ikterik, jantung dan paru dalam batas normal. Abdomen supel, teraba massa padat regio epigastrium ukuran sekitar 5 jari bpx, batas tegas, keras, nyeri tekan ada, hepar lien tidak teraba. Akral hangat, edema tidak ada.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb 13.3, leukosit 4490, trombosit 290000, SGOT 170, SGPT 46.7, Bilirubin Total / Direk / Indirek 0.8/ 0.46/ 0.34, albumin 3.42, globulin 3.38, INR 1.06, HbsAg reaktif, Anti HCV non reaktif, dan AFP 19.57.

Dari hasil USG abdomen didapatkan kesan multipel nodul hepar curiga hepatoma dd metastase. Sementara itu dari hasil CT Scan abdomen 3 fase didapatkan kesan Massa padat karakteristik maligna tersebar difus di kedua lobus hepar dengan perluasan dan keterlibatan organ dan vaskular sekitar seperti tersebut di atas, dapat sesuai dengan HCC multifokal. Pasien kemudian didiagnosis sebagai HCC BCLC C (keterlibatan vena porta) dengan *Child Pugh A* (skor 6). Pasien direncanakan untuk diberikan terapi sistemik yaitu sorafenib dengan dosis 2x400mg (800mg/hari). Dokter kemudian mempertanyakan bagaimana efektivitas dari sorafenib terhadap kesintasan pasien ketika diberikan dengan dosis yang lebih rendah (400mg/hari atau 200mg/hari) dibandingkan dengan dosis standar (800mg/hari)?

PERTANYAAN KLINIS

Apakah pada pasien dengan HCC stadium lanjut, pemberian sorafenib dosis yang lebih rendah dapat meningkatkan kesintasan jangka panjang / OS (*overall survival*) dan/atau PFS (*progression free survival*) ?

- Populasi : Pasien dengan HCC stadium lanjut
- Intervensi : Sorafenib dosis modifikasi (400mg/hari dan atau 200mg/hari)



- Pemandangan : Sorafenib dosis standar (800mg/hari)
- Luaran : Kesintasan (OS dan PFS)

METODE

Strategi Pencarian dan Seleksi

Pencarian literatur dilakukan melalui database jurnal PubMed, Embase, dan Cochrane dengan menggunakan kata kunci berikut: *hepatocellular carcinoma AND sorafenib AND (dose modification OR comparative dosing) AND (overall survival OR progression free survival)* (Tabel 1). Kriteria inklusi adalah penelitian yang dilakukan pada manusia, studi yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir, studi yang hanya menggunakan Bahasa Inggris, studi observasional, studi kohort, studi komparatif, uji klinis, telaah sistematik, dan meta-analisis. Kriteria eksklusi adalah *review article*, protokol studi, dan artikel tanpa full-text. Setelah didapatkan hasil pencarian, dilakukan skrining judul dan abstrak yang sesuai

Telaah Kritis

Studi-studi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi selanjutnya dianalisis keabsahan (*validity*), kepentingan (*importance*), dan penerapannya (*applicability*), serta ditelaah *level of evidence*, dengan pedoman praktik standar dalam laporan kasus berbasis bukti menggunakan lembar kerja (*worksheet*) dari *Critical Skill Appraisal Programme (CASP)*⁴

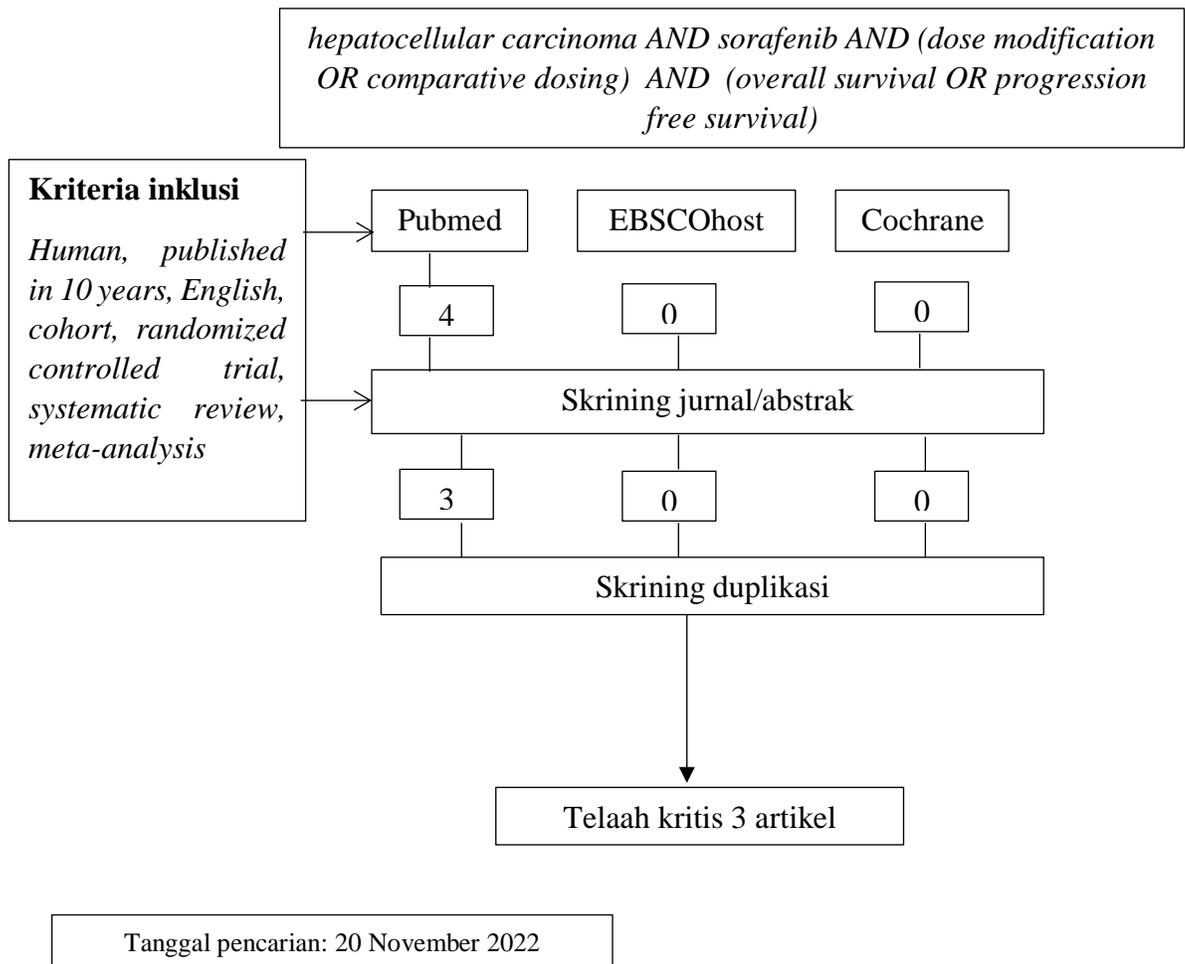
HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses seleksi studi yang relevan digambarkan pada diagram alur Gambar 1. Dari total 4 artikel yang diidentifikasi, 3 di antaranya memenuhi kriteria inklusi. Setelah skrining judul dan abstrak, didapatkan 3 artikel yang sesuai dengan pertanyaan PICO laporan ini. Pada akhir pencarian, didapatkan 3 artikel yang ikut dalam analisis laporan kasus berbasis bukti ini, yaitu terdiri dari 3 studi kohort retrospektif (Al-Rajabi et al⁵, Tak et al⁶, Shingina et al⁷).

Tabel 1. Strategi pencarian dengan menggunakan PubMed, *Cochrane* dan EBSCohost database (November 2022)

Database	Kata Kunci	Hasil	Artikel
PubMed	<i>hepatocellular carcinoma AND sorafenib AND (dose modification OR comparative dosing) AND (overall survival OR progression free survival)</i>	4	3

Cochrane	<i>hepatocellular carcinoma AND sorafenib AND (dose modification OR comparative dosing) AND (overall survival OR progression free survival)</i>	0	0
EBSCOhost	<i>hepatocellular carcinoma AND sorafenib AND (dose modification OR comparative dosing) AND (overall survival OR progression free survival)</i>	0	0



Gambar 1. Proses seleksi studi

Al-Rajabi dkk⁵ melakukan penelitian berbentuk kohort retrospektif yang menilai dosis dan efektivitas dari Sorafenib pada pasien HCC dengan disfungsi liver berbeda. Data pasien diambil dari rekam medis setiap pasien dengan diagnosis HCC stadium lanjut yang mendapatkan sorafenib. Didapatkan 107 pasien yang masuk ke dalam kriteria penelitian ini. Pasien kemudian dibedakan berdasarkan kelas *child pugh*, dosis Sorafenib awal, skoring CLIP, etnik, dan umur. Data dosis didapatkan pada 102 pasien, dengan median OS pada pasien dengan dosis awal 400 mg/hari dibandingkan dengan pasien dengan dosis awal 800 mg/hari (6.6 vs. 12.8; HR 0.59; CI:0.36-0.97, P=0.04), dan pada median PFS didapatkan perbedaan namun tidak bermakna secara statistik (3.5 vs. 5.9; HR, 0.66; 95% CI: 0.42-1.03; P=0.07). Apabila dibedakan berdasarkan kelas *child pugh*, pasien dengan sirosis CP-A yang menggunakan Sorafenib dengan dosis 400 mg/hari dibandingkan dengan dosis awal 800 mg/hari tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada median OS (15.8 vs. 12.8, HR, 1.48; 95% CI: 0.65-3.39; P=0.35) dan median PFS (9.0 vs. 5.9; HR, 1.23; 95% CI: 0.61-2.51; P=0.56) sedangkan pada sirosis CP-B terdapat perbedaan signifikan antara 400 mg/hari dengan 800 mg/hari pada median OS (5.0 bulan vs 11.2 bulan; HR, 0.33; 95% CI: 0.16-0.70; P=0.002) dan median PFS (2.1 vs 5.6; HR, 0.41; 95% CI: 0.22-0.79; p=0.006)

Penelitian yang dilakukan Tak dkk⁶ merupakan kohort retrospektif yang meneliti efektivitas perubahan dosis Sorafenib terhadap luaran karsinoma hepatoselular. Data pasien didapatkan dari rekam medis selama 10 tahun dengan 782 pasien yang menjalani terapi Sorafenib. Pasien dibedakan berdasarkan dosis awal serta penurunan dosis lanjutan. Kemudian diperiksa kejadian efek samping, median OS, dan median PFS. Pada penelitian ini didapatkan bahwa 79.9% pasien termasuk dalam kelas CP-A, sedangkan sisanya masuk ke dalam CP-B dan <1% CP-C. Pada kelompok dengan dosis 800 mg/hari yang diturunkan ke 400 mg/hari, terjadi perbedaan signifikan dibandingkan dengan kelompok dosis tetap 800 mg/hari pada median OS (11.9 vs. 6.7; HR. 0.70; 95% CI: 0.54-0.89; P=0.004) dan median PFS (3.8 vs. 2.7; HR, 0.72; 95% CI: 0.58-0.90; P=0.003). Namun, pada kelompok dengan penurunan dosis hingga 200 mg/hari, median OS dan median PFS mengalami penurunan signifikan dibandingkan kelompok dengan dosis 400 mg/hari atau 600 mg/hari (mOS: 7.0 vs. 11.6; HR, 1.99; 95% CI: 1.13-3.14; P=0.014) (mPFS: 2.3 vs. 3.7; HR, 1.74; 95% CI: 1.06-2.83; P=0.025)

Penelitian Shingina dkk⁷ bertujuan untuk mengetahui efektivitas sorafenib pada dosis 400 mg/hari dibandingkan dosis 800 mg/hari. Penelitian dilakukan secara kohort retrospektif pada 99 pasien, di mana pasien dibagi menjadi kelompok dengan dosis awal 800 mg/hari dan 400 mg/hari berdasarkan keputusan klinis dokter yang merawat saat itu. Kemudian dari kelompok tersebut dibagi menjadi kelompok dengan dosis tetap atau dosis diturunkan. Hasil dari penelitian diberikan dalam rerata OS menggunakan metode Kaplan-meier, tidak ada data mengenai progress-free survival (PFS), namun diberikan data penilaian kontrol penyakit berdasarkan respons radiologi dan nilai *alfa-fetoprotein* pada follow-up 3 bulan. Dari hasil penelitian didapatkan median OS pada



kelompok 800 mg/hari dengan kelompok 400 mg/hari tidak mengalami perbedaan bermakna (7.8 vs. 7.1; $P=0.14$). Hal yang serupa ditemukan pada penilaian kontrol penyakit (21% vs 26%; $P=0.8$).

Studi yang diikutkan pada laporan kasus ini memiliki hasil yang beragam. Dari ketiga studi yang telah ditelaah, secara umum menunjukkan bahwa penurunan dosis sorafenib dari 800 mg/hari menjadi 400 mg/hari tidak mempengaruhi rerata atau median kesintasan pasien dengan HCC stadium lanjut. Studi yang dilakukan oleh Al-Rajabi dkk menunjukkan bahwa terdapat perbedaan respon dosis pada pasien dengan CP-A dan CP-B, di mana kelompok pasien CP-A dengan dosis 400 mg/hari memiliki kesintasan yang serupa dengan pasien dosis 800 mg/hari. Namun, untuk pasien kelas CP-B, penurunan dosis berkorelasi dengan *overall survival* dan *progression-free survival*.

Tak dkk mengelompokkan penelitiannya berdasarkan dosis awal dan dosis akhir setelah penurunan. Dari penelitian yang dilakukan, ditemukan bahwa *overall survival* dan *progression-free survival* pasien dengan dosis diturunkan menjadi 400 mg/hari lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan dosis tetap 800 mg/hari. Namun, hal ini mungkin dipengaruhi oleh keputusan klinis untuk tetap menggunakan dosis tinggi pada pasien dengan prognosis awal yang sudah buruk. Apabila pasien yang pengobatan sorafenib nya dihentikan karena HCC berkembang lanjut dieksklusi, didapatkan bahwa kesintasan keduanya serupa.

Pada penelitian oleh Shingina dkk tidak ditemukan adanya perbedaan antara pasien dengan dosis awal 800 mg/hari dan 400 mg/hari, namun perlu diperhatikan bahwa perbandingan kesintasan tidak melihat perubahan dosis di perjalanan penyakit pasien. Selain itu, penelitian ini tidak memberikan nilai HR pada kesintasan. Kelemahan penelitian ini juga adalah tidak adanya perbandingan *progression-free survival* pada kedua kelompok.

Studi	Desain Studi	Total Subjek	Metode	Hasil
Al-Rajabi dkk ⁵	Kohort retrospektif	107	Menilai efek dosis sorafenib 800 mg/hari dibandingkan 400 mg/hari pada pasien kanker hepatoseluler dengan kelompok child-pugh berbeda yang dirawat di pusat rujukan Texas selatan pada tahun 2008 hingga 2013	Total terdapat 107 pasien yang masuk ke dalam penelitian. Perbedaan median OS dan median PFS pada 60 pasien kelas CP-A tidak berbeda bermakna (mOS: HR, 1.48; 95% CI: 0.65-3.39; P=0.35; mPFS: HR, 1.23; 95% CI: 0.61-2.51; P=56), sedangkan pada 46 pasien kelas CP-B berbeda bermakna (mOS: HR, 0.33; 95% CI: 0.16-0.70; P=0.002; mPFS: HR, 0.41; 95% CI: 0.22-0.79; p=0.006)
Tak dkk ⁶	Kohort retrospektif	782	Membandingkan efek samping, median OS, dan median PFS pada pasien HCC dengan dosis tetap 800 mg/hari, penurunan dosis ke 600 mg/hari, 400 mg/hari, dan 200 mg/hari pada rekam medis di catholic university of korea pada September 2008 dan juli 2018.	Dari 782 pasien yang diikuti selama rata-rata 155 hari, terdapat perbedaan signifikan pada kelompok 800 ke 400 mg/hari dibandingkan kelompok dosis tetap 800 mg/hari (mOS: HR. 0.70; 95% CI: 0.54-0.89; P=0.004; mPFS: HR, 0.72; 95% CI: 0.58-0.90; P=0.003). Kelompok dengan penurunan dosis hingga 200 mg/hari memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan kelompok lain. (mOS: HR, 1.99; 95% CI: 1.13-3.14; P=0.014; mPFS: HR, 1.74; 95% CI: 1.06-2.83; P=0.025)
Shingina dkk ⁷	Kohort retrospektif	99	Menilai korelasi dosis awal sorafenib 400 mg/hari dengan dosis awal 800 mg/hari terhadap rerata OS dan pengontrolan penyakit pada pasien yang dirawat di pusat kanker British Columbia	Pada 99 subjek yang diikuti hingga meninggal atau tanggal follow-up terbaru, tidak terdapat korelasi signifikan antara dosis awal dengan rerata OS (P=0.14) dan pengontrolan penyakit (P=0.8)

Tabel 2. Rangkuman tiap studi yang diikutkan dalam analisis

Tabel 3. Telaah kritis kohort berdasarkan kriteria CEBM University of Oxford

Artikel	Populasi representatif	Metode menilai pajanan secara objektif dan konsisten	Validity				Follow up komplrit	Importance RR dan CI	Applicability		LoE
			Metode penentuan luaran objektif dan konsisten	Subjek atau luaran blinded	Semua faktor perancu diidentifikasi	Keuntungan melebihi biaya dan risiko			Hasilnya dapat diaplikasikan pada populasi lokal		
Al-Rajabi dkk ⁵	V	V	V	X	V	V	MOS: HR 0.59; CI:0.36-0.97, P=0.04; mPFS: HR, 0.66; 95% CI: 0.42-1.03; P=0.07	V	V	2b	
Tak dkk ⁶	V	V	V	X	V	V	mOS: HR. 0.70; 95% CI: 0.54-0.89; P=0.004; mPFS: HR, 0.72; 95% CI: 0.58-0.90; P=0.003	V	V	2b	
Shingina dkk ⁷	V	V	V	X	X	V	mOS: 7.8 vs. 7.1; P=0.14 Disease control rate: 21% vs 26%; P=0.8	V	V	2b	

Ketiga studi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dalam laporan kasus berbasis bukti ini selanjutnya dianalisa keabsahan, kepentingan, dan penerapannya, serta diberikan *level of evidence* berdasarkan praktik standar dalam laporan kasus berbasis bukti menggunakan worksheet dari CEBM, University of oxford (Tabel 3). Secara umum, ketiga kohort memiliki validitas dan importance yang baik. Untuk aplikabilitas, diketahui bahwa tidak ada perbedaan etnis terhadap respon sorafenib pada pasien HCC, sehingga semua penelitian dapat digunakan.⁸

KESIMPULAN

Sorafenib merupakan *multi-tyrosine kinase inhibitor*, suatu terapi sistemik yang dapat diberikan pada pasien HCC stadium lanjut. Dalam praktek klinik, sorafenib dapat diberikan dengan berbagai dosis, tergantung pada penilaian dari klinisi, usia, *performance status* pasien, *tumor burden*, dan derajat kerusakan fungsi hati. Pada laporan ini disimpulkan bahwa pemberian sorafenib dengan dosis awal 400mg/hari atau penurunan dosis dari 800mg/hari ke 400mg/hari mempunyai toleransi yang baik. Namun efektivitas modifikasi dosis terhadap kesintasan pasien menunjukkan hasil yang beragam. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan metode yang lebih baik (prospective trials) untuk menentukan efektivitas dosis modifikasi sorafenib terhadap kesintasan pasien HCC stadium lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog* [Internet]. 2017;16:1.
2. Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2016 Oct;Volume 3:41–53.
3. Li Y, Gao ZH, Qu XJ. The adverse effects of sorafenib in patients with advanced cancers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(3):216–21.
4. Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP checklist: cohort study. *CASP UK* [Internet]. 2018;(2018):7.
5. Al-Rajabi R, Patel S, Ketchum NS, Jaime NA, Lu TW, Pollock BH, et al. Comparative dosing and efficacy of sorafenib in hepatocellular cancer patients with varying liver dysfunction. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(3):259–67.
6. Tak KY, Nam HC, Choi JY, Yoon SK, Kim CW, Kim HY, et al. Effectiveness of sorafenib dose modifications on treatment outcome of hepatocellular carcinoma: analysis in real-life settings. *Int J Cancer*. 2020;
7. Shingina A, Hashim AM, Haque M, Suen M, Yoshida EM, Gill S, et al. In a “real-world”, clinic-based community setting, sorafenib dose of 400 mg/day is as effective as standard dose of 800 mg/day in patients with advanced hepatocellular carcinoma, with better tolerance and similar survival. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(7):393–6.
8. Peixoto RDA, Renouf DJ, Gill S, Cheung WY, Lim HJ. Relationship of ethnicity and overall survival in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(4):259–64.