

Tinjauan Pustaka

Kemoterapi Adjuvan pada Kanker Kolorektal

Melissa Indah Sari¹, Irza Wahid², Avit Suchitra³

Abstrak

Kanker kolorektal (*colorectal cancer*/CRC) memiliki insiden, morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Pembedahan sebagai terapi kuratif terbaik dalam penanganan CRC belum memberikan hasil klinis yang memuaskan karena tingginya kejadian rekurensi pasca pembedahan akibat adanya residu mikroskopis sel kanker. Kemoterapi adjuvan dikembangkan untuk menangani hal tersebut namun pemberiannya dihadapkan pada masalah efek samping dan resiko toksisitas. Penentuan stadium, kondisi pasien, indikasi kemoterapi dan pemilihan regimen yang tepat perlu dilakukan.

Kata kunci: kanker kolorektal, kemoterapi adjuvan

Abstract

Colorectal cancer (CRC) has a high level of incidence, morbidity, and mortality. Surgery as a curative therapy in CRC treatment cannot provide a satisfactory clinical result. There are occult residual microscopic cancer cells that cause post operative recurrence is still high. Adjuvant chemotherapy has been developed to overcome this point but faced with side effect and toxicity. Determination of stadium, performance status, indication and right chemotherapy regiment needs to be undertaken.

Keywords: colorectal cancer, adjuvant chemotherapy

Affiliasi penulis: 1. Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam FK Unand, 2.Subbagian Onkologi Medik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/RSUP M Djamil Padang, 3.Subbagian Digestive, Bagian Ilmu Bedah FK Unand/RSUP M Djamil Padang

Korespondensi: bunda_azzah@yahoo.com, Telp: +6281267545379

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal (*colorectal cancer* / CRC) merupakan suatu penyakit keganasan yang sangat heterogen, yang disebabkan oleh interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Penyakit ini merupakan salah satu penyakit keganasan dengan prevalensi dan insidensi tertinggi di seluruh dunia dan diperkirakan sebanyak 1,2 juta orang didiagnosis CRC setiap tahunnya. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan akan terjadi peningkatan sebesar 77% kasus baru CRC dan 80% kematian akibat CRC pada tahun 2030.¹

CRC merupakan penyakit keganasan tersering kedua pada wanita (614 ribu kasus/tahun) dan penyakit kanker tersering ketiga pada pria (746 ribu

kasus/tahun). Insiden dan mortalitas CRC meningkat dengan penambahan usia. Lebih kurang 90% kasus baru dan 93% kasus kematian akibat CRC terjadi pada usia ≥ 50 tahun.²

Di Indonesia, CRC merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan peringkat penyakit keganasan ketiga tertinggi. Insiden per 100.000 orang adalah 19,1 pada pria dan 15,6 pada wanita, dengan rentang usia rata-rata 45-50 tahun.³ Di RS M Djamil Padang, dari bulan Januari 2011 s/d Desember 2013, ditemukan 102 kasus CRC, dengan rentang usia 41-65 tahun dan terbanyak pada pria (66%).⁴

Lebih kurang 15% pasien CRC datang dengan stadium TNM 0-I, 20-30% dengan stadium II, 30-40% dengan stadium III, dan 20-25% dengan stadium IV. Sebagian besar kasus kanker kolorektal ditemukan sudah stadium / *staging* lanjut dan sedikit yang ditemukan pada stadium / *staging* awal (stadium I atau *staging localized*).⁵

Terapi kuratif terbaik dalam penatalaksanaan kanker kolorektal adalah reseksi bedah, namun

dengan rekurensi yang tinggi. Dari 158 orang pasien CRC yang menjalani reseksi, sebanyak 71,2% mengalami rekurensi dalam 2 tahun pertama, 17,6% dalam 2-3 tahun setelah pembedahan, 11,3% setelah lebih dari 3 tahun, dan hanya 0,01% yang tidak rekuren dalam 5 tahun tersebut.⁶

Tingginya angka rekurensi tindakan reseksi pada pasien CRC menjadi alasan pentingnya modalitas terapi lain, seperti kemoterapi dan radioterapi. Kemoterapi pada CRC dapat dilakukan sebelum atau setelah pembedahan / radioterapi, atau sebagai tindakan paliatif.⁷

Peningkatan *disease free survival* (DFS) dan *overall survival* (OS) yang cukup signifikan pada pasien CRC stadium II dan III dengan *microsatellite stabil* (MSS) / *microsatellite instability low* (MSI-L) (DFS 70% vs 59%; OS 76% vs 68%) atau dengan *proficient mismatch repair* (pMMR) (DFS 64% vs 53%; OS 71% vs 62%), tetapi tidak pada CRC stadium II dan III dengan *microsatellite instability high* (MSI-H) (DFS 69% vs 83%; OS 71% vs 88%) atau dengan *deficient mismatch repair* (dMMR) (DFS 72% vs 76%; OS 75% vs 81%).⁸

STAGING DAN GRADING

Sistem yang paling banyak digunakan adalah sistem TNM, dibuat oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) dan *International Union Against Cancer* (IUAC). TNM mengklasifikasikan ekstensi tumor primer (T), kelenjar getah bening regional (N) dan metastasis jauh (M). (Tabel 1 – 3).⁹

Tabel 1. Tumor primer (T)⁹

T	Penilaian Tumor
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada ditemukan tumor primer
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> : intraepitelial atau invasi lamina propria
T1	Tumor invasi sub mukosa
T2	Tumor invasi muscularis propria
T3	Tumor invasi sepanjang muscularis propria hingga jaringan perikolorektal
T4a	Tumor penetrasi ke permukaan peritoneum visceral
T4b	Tumor secara langsung menginvasi atau melengket ke organ lain

Tabel 2. Kelenjar getah bening (N)⁹

N	Penilaian Kelenjar Getah Bening (KGB)
NX	KGB regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis KGB
N1	Metastasis pada 1 – 3 KGB regional
N1a	Metastasis pada 1 KGB regional
N1b	Metastasis pada 2 – 3 KGB regional
N1c	Deposit tumor pada subserosa, mesentrium, atau pericolic non peritoneal atau jaringan perirektal
N2	tanpa metastasis KGB
N2a	Metastasis pada ≥ 4 KGB regional
N2b	Metastasis pada 4 – 6 KGB regional Metastasis pada ≥ 7 KGB regional

Tabel 3. Metastasis jauh (M)⁹

M	Penilaian Metastasis
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Metastasis jauh
M1a	Metastasis terjadi pada satu organ / sisi (hati, paru, ovarium, KGB non regional)
M1b	Metastasis terjadi pada > 1 organ / sisi atau di peritoneum

Tabel 3. Stadium kanker kolorektal⁹

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
IIA	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
	IVA	Semua T	Any N
IVB	Semua T	Any N	M1b

REKOMENDASI TATALAKSANA

Pilihan dan rekomendasi terapi tergantung pada beberapa faktor seperti stadium kanker, histopatologi, kemungkinan efek samping dan kondisi pasien. Terapi bedah merupakan modalitas utama

untuk kanker stadium dini dengan tujuan kuratif. Kemoterapi pada CRC dilakukan dengan berbagai pertimbangan, antara lain stadium penyakit, risiko kekambuhan dan *performance status*.⁷ Komite Penanggulangan Kanker Nasional (2014) membedakan tatalaksana kanker kolon dan rektum berdasarkan stadium, seperti pada tabel berikut ini:¹⁰

Tabel 4. Penatalaksanaan kanker kolon¹⁰

STADIUM	TERAPI
0	- Eksisi lokal atau polipektomi sederhana - Reseksi <i>en-bloc</i> segmental untuk lesi yang tidak memenuhi syarat eksisi lokal
I	- <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis tanpa kemoterapi adjuvan
II	- <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis - Terapi adjuvan setelah pembedahan pada pasien dengan risiko tinggi
III	- <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis - Terapi adjuvan setelah pembedahan
IV	- Reseksi tumor primer pada CRC dengan metastasis <i>resectable</i> - Kemoterapi sistemik pada CRC dengan metastasis <i>unresectable</i> dan tanpa gejala

Tabel 5. Penatalaksanaan kanker rektum¹⁰

STADIUM	TERAPI
I	- Eksisi transanal (TEM) atau - Reseksi transabdominal + pembedahan teknik TME bila risiko tinggi, observasi
IIA-IIIC	- Kemoterapi neoadjuvan (5-FU/RT jangka pendek atau capecitabine/RT jangka pendek) - Reseksi transabdominal (AR atau APR) dengan teknik TME dan terapi adjuvan (5-FU ± <i>leucovorin</i> atau FOLFOX atau CapeOX)
III C dan / <i>locally unresectable</i>	- Neoadjuvan: 5FU/RT atau Cape/RT atau 5FU/Leuco/RT (RT jangka panjang 25x), reseksi transabdominal + teknik TME bila memungkinkan dan adjuvan pada T apapun (5-FU ± <i>leucovorin</i> atau FOLFOX atau CapeOX)

IV A/B	Metastasis <i>borderline resectable</i> : - Kombinasi kemoterapi atau 5-FU/RT pelvis, kaji ulang stadium dan kemungkinan reseksi Metastasis <i>synchronous</i> tidak dapat direseksi atau secara medis tidak dapat dioperasi : - Simptomatik: terapi simptomatis, reseksi / stoma / kolon <i>stenting</i> , lanjut kemoterapi paliatif - Asimtomatik: terapi non bedah, kaji ulang untuk kemungkinan reseksi
--------	--

KEMOTERAPI ADJUVAN

Kemoterapi adjuvan merupakan kemoterapi yang diberikan sebagai terapi tambahan atau mengikuti terapi primer, yang bertujuan untuk mengeliminasi residu mikroskopis sel kanker, serta untuk menyembuhkan dan menurunkan risiko rekurensi pada pasien.⁸ Kemoterapi adjuvan pada CRC direkomendasikan untuk stadium III dan stadium II risiko tinggi, yaitu KGB <12 buah, tumor berdiferensiasi buruk, invasi vaskular / limfatik / perineural, tumor dengan obstruksi / perforasi, dan tumor dengan T4.¹¹

Pasien yang diperbolehkan untuk diberikan kemoterapi adjuvan adalah pasien dengan *performance status* (PS) 0 atau 1. Setelah itu, untuk memantau efek samping, dilakukan pemeriksaan darah tepi lengkap, uji fungsi hati, uji fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), serta elektrolit darah. Pada pasien yang post-radioterapi, pemberian kemoterapi harus lebih hati-hati karena efek samping yang semakin meningkat.¹¹

Menurut *Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guideline*, pemberian kemoterapi adjuvan, selain mempertimbangkan stadium penyakit juga harus memperhatikan fungsi organ lainnya, seperti sumsum tulang (pemeriksaan darah tepi leukosit >3500/mm³, trombosit >100.000/mm³), fungsi hati (bilirubin total <2 mg/dL, SGOT/SGPT <100 IU/L, fungsi ginjal (kreatinin serum tidak boleh melewati batas normal)).¹²

Sebelum memberikan kemoterapi adjuvan pada pasien CRC, perlu dikenali jenis kemoterapi yang dapat diberikan, mekanisme kerja dan efek samping masing-masingnya. (Tabel 6)¹⁰

Tabel 6. Jenis kemoterapi pada kanker kolorektal¹⁰

JENIS KEMO-TERAPI	MEKANISME KERJA	EFEK SAMPING
<i>5-Fluorourasil</i> (5-FU)	Menghambat enzim <i>timidilat sintase</i> → menghambat sintesis DNA & RNA → menghambat pertumbuhan sel kanker	Mual, muntah, diare, stomatitis, <i>palmar-plantar erythrodysesthesia</i> , leukopenia
<i>Leucovorin</i> (LV)	Menstabilkan ikatan asam fluorodeoksiuridilat terhadap <i>timidilat sintase</i> → menambah efek terapi 5-FU	Memperkuat efek samping 5-FU
<i>Capecitabine</i>	Merupakan <i>prodrug</i> fluorourasil, mekanisme kerja sama dengan 5-FU	Peningkatan bilirubin, <i>palmar-plantar erythrodysesthesia</i>
<i>Oxaliplatin</i>	Mengalami hidrolisis intraseluler → menghambat replikasi DNA → kematian sel	Sistem hepatopoetik, sistem saraf tepi, sistem gastrointestinal
<i>Irinotecan</i>	Menghambat enzim topoisomerase I → replikasi DNA	Diare, gangguan hepar, insomnia, alergi, ggn hematopoetik, bradikardi, udem, hipotensi, demam, fatigue

Berdasarkan National Comprehensive Cancer Network (2018), prinsip kemoterapi adjuvan pada *resectable colon cancer* antara lain pasien dengan CRC stadium I dan pasien dengan MSI-*high* (MSI-H) atau pasien stadium II risiko rendah tidak direkomendasikan untuk dilakukan terapi adjuvan. Pasien CRC stadium II risiko tinggi, yaitu dengan gambaran prognosis yang buruk, ukuran tumor T4 (stadium IIB/IIC), gambaran histologi *poorly differentiated* (eksklusi CRC dengan MSI-H), invasif

limfovaskular, obstruksi saluran cerna, lesi dengan perforasi terlokalisir, indeterminate, atau margin positif, KGB tidak terlalu besar (jumlah <12 buah), dapat dipertimbangkan kemoterapi adjuvan dengan 5-

FU/LV, capecitabine, FOLFOX, capecitabine/oxaliplatin (CapeOX), atau bolus 5-FU/LV/oxaliplatin (FLOX).⁷

Pada pasien stadium III risiko rendah, pilihan terapi adjuvannya adalah CapeOX 3 bulan atau FOLFOX 3-6 bulan. Sedangkan pada stadium II risiko tinggi, pilihannya adalah FOLFOX 6 bulan atau CapeOX 6 bulan. Pada keadaan kontra indikasi oxaliplatin, pilihan terapi pada stadium III adalah regimen tunggal capecitabine atau 5FU/LV.⁷ Terjadi peningkatan DFS yang signifikan pada pasien CRC stadium III yang mendapat terapi kemoterapi adjuvan dibandingkan dengan terapi bedah saja. Sedangkan pada pasien CRC stadium II, peningkatan DFS tidak signifikan.¹³

Pasien CRC stadium II risiko rendah tidak lebih baik jika diberikan kemoterapi adjuvan, ditinjau dari DFS ataupun OS. Sedangkan pada stadium II risiko tinggi, didapatkan OS yang cukup signifikan yaitu sebesar 75,4% dengan FOLFOX4 dan 71,7% dengan LV5FU2. Pada pasien CRC stadium III yang menggunakan regimen FOLFOX4, terdapat peningkatan persentasi OS sebesar 8,1% dibandingkan dengan populasi keseluruhan.¹⁴

Kemoterapi yang tidak dianjurkan untuk dikombinasikan dengan 5-FU adalah irinotecan. Berdasarkan *trial* CALBG 89803 yang membandingkan regimen IFL (Irinotecan/5-FU/LV) dan 5-FU/LV saja, pada CRC stadium III tidak ada perbaikan OS ataupun DFS. Bahkan penggunaan IFL dilarang karena berkaitan dengan angka neutropenia, demam neutropenia dan angka kematian yang tinggi. Begitu pula dengan penggunaan bevacizumab (*monoclonal antibodies*) dengan mFOLFOX6, berdasarkan *trial* NSABP C-08, tidak meningkatkan DFS jika dibandingkan dengan penggunaan mFOLFOX6 saja, sehingga juga tidak dianjurkan untuk dikombinasikan dengan kemoterapi adjuvan. (Tabel 7)

Tabel 7. Regimen kemoterapi adjuvan pada kanker kolorektal⁷

REGIMEN	DOSIS (mg/m ²)	ATURAN PEMBERIAN	KET
FOLFOX6			

-Oxaliplatin	85	IV, hari I	Ulangi
-Leucovorin	400	IV, hari I	setiap 2
-5-FU	400	Bolus, hari I	minggu
	1200/hari	Infus, selama 2 hari	
FLOX			
-5-FU + Leucovorin	500 + 500	IV bolus, 1x/ minggu, selama 6 minggu	3 siklus, jarak siklus 8 minggu
-Oxaliplatin	85	IV, minggu ke 1, 3, 5	
Capecitabine	1000- 1250	2x/hari, hari ke 1-14	Per 3 minggu x 24 minggu
CapeOX			
-Oxaliplatin	130	IV, hari I	Per 3
-Capecitabine	1000	2x/hari, hari ke 1-14	minggu x 24 minggu
5-FU/LV			
-Leucovorin	500	Infus, selama 2 jam, 1x/minggu, sebanyak 6x	4 siklus, jarak siklus 8 minggu
-5-FU	500	Bolus 1 jam setelah LV, 1x/minggu sebanyak 6x	
Symplified biweekly infusional 5- FU/LV			
-Leucovorine	400	IV, hari I	Ulangi
-5-FU	400	Bolus, hari I	setiap 2
	1200/hari	Infus selama 2 hari	minggu

Regimen Kemoterapi Tunggal

Pilihan regimen kemoterapi adjuvan tunggal pada kanker kolorektal antara lain *Capecitabine* dan 5-Fluorourasil/Leucovorin. Berdasarkan uji coba X-ACT, *capecitabine* oral sama efektifnya dengan bolus 5-FU/LV sebagai kemoterapi adjuvan pada pasien kanker kolorektal stadium III, ditinjau dari DFS (HR

0,88; 95% CI 0,77-1,01) dan OS (HR 0,86; 95% CI 0,7401,01). *Capecitabine* juga memiliki DFS yang lebih lama yaitu 6,9 tahun dan mampu mempertahankan efektifitas pada pasien yang lebih tua (70 tahun).¹⁵

Penggunaan kemoterapi adjuvan 5-FU memiliki efek samping yang lebih dominan dibandingkan dengan *capecitabine*. Toksisitas 5-FU sangat tergantung terhadap cara penggunaan obat, dimana penggunaan secara drip memiliki tolerabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan bolus. Selain itu, 5-FU drip memiliki *response rate* yang lebih tinggi (30%) dibandingkan dengan bolus (7%). *Leucovorin*, disebut juga asam folinat, bukan merupakan obat antineoplastik, namun penggunaannya bersamaan dengan 5-FU dapat menambah efek terapi dan efek samping.⁸

Regimen Kemoterapi Kombinasi

Penambahan *oxaliplatin* pada regimen kemoterapi adjuvan stadium II yang berusia 70 tahun atau lebih terbukti tidak memberikan penambahan manfaat dalam pencapaian OS, tetapi masih bermanfaat terhadap DFS.¹⁶ Penambahan *oxaliplatin* pada pasien CRC metastasis usia 75 tahun atau lebih memiliki respon yang sama terhadap pasien lebih muda.¹⁷

Penggunaan *capecitabine* bersamaan dengan *oxaliplatin* (CapeOX atau XELOX) pada pasien CRC stadium III dibandingkan dengan 5FU/LV dapat meningkatkan OS (73% vs 67%; HR 0,83; 95%CI 0,70-0,99).¹⁸ Pada uji coba yang membandingkan kemoterapi adjuvan CapeOX dengan mFOLFOX6 terhadap pasien CRC stadium III dan stadium II risiko tinggi, tidak didapatkan perbedaan yang cukup signifikan dalam DFS ataupun OS selama 3 tahun.¹⁹

Penggunaan regimen FOLFOX4 dengan infus 5FU/LV, ditinjau dari DFS dan OS selama 5 tahun, didapatkan bahwa pada CRC stadium II terjadi peningkatan DFS (84% vs 80%), sedangkan pada CRC stadium III terjadi peningkatan DFS (66% vs 59%) dan OS (73% vs 69%).²³ Sedangkan pada penggunaan regimen mFOLFOX6, terjadi peningkatan komplikasi hematologi dan non hematologi dibandingkan dengan FOLFOX4.²⁰

Efek Samping dan Penatalaksanaan

Efek samping yang dapat terjadi pada pemberian kemoterapi adjuvan (seperti pada Tabel 6) perlu segera ditangani agar tidak menimbulkan efek toxic yang berkepanjangan. Penanganan efek

samping mual muntah pada regimen yang mempunyai efek emetik kuat seperti FOLFOX atau CapeOX dapat diatasi dengan dexamethason 8 mg atau 5HT₃ reseptor antagonis.¹⁰

Handfoot syndrome akibat efek samping capecitabine diatasi dengan perawatan dasar kulit menggunakan pelembab kulit, tabir surya atau bila perlu menggunakan antibiotika topikal / sistemik. Sedangkan penanganan neurotoksisitas akibat induksi oxaliplatin diantaranya berupa pemberian asetil sistein, amifastin, infus Ca Mg, glutation, oksikarbasetin, dietildithiocarbamat, ataupun vitamin E belum ada yang memberikan hasil yang baik.¹⁰

Diare akibat pemberian 5FU dapat diatasi dengan loperamid, *ocrotide*, atau *tinctura opii*. Sedangkan pada netropenia dapat diberikan *granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)*.¹⁰

SIMPULAN

Kemoterapi adjuvan merupakan kemoterapi yang diberikan sebagai terapi tambahan atau mengikuti terapi primer yang bertujuan untuk mengeliminasi residu mikroskopis sel kanker untuk menyembuhkan dan menurunkan risiko rekurensi. Terapi ini direkomendasikan pada pasien CRC stadium II risiko tinggi dan stadium III. Pada CRC stadium II risiko tinggi dapat diberikan kemoterapi adjuvan tunggal *fluoropyrimidine* atau kemoterapi kombinasi FOLFOX sedangkan CRC stadium III dapat diberikan kemoterapi adjuvan *fluoropyrimidine* dan *oxaliplatin-based*. Kombinasi dengan *irinotecan* ataupun dengan *monoclonal antibodies* tidak direkomendasikan karena efek samping yang ditimbulkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization(WHO). World cancer report 2008. International Agency for Research on Cancer. 2008:hlm.374-9.
2. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis : A review of mechanisms. Cancer Biol Med. 2016;13(1):120-35.
3. Abdullah M, Sudoyo AW, Utomo AR, Fauzi A, Rani AA. Molecular profile of colorectal cancer in

Indonesia: is there another pathway? Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench. 2012;5(2):71-8.

4. Kemal FH. Profil dan stadium klinis pada kejadian karsinoma kolon dan rektum di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2011-Desember 2013 (skripsi). Padang: Universitas Andalas; 2016
5. Carrato A. Adjuvant treatment of colorectal cancer. Gastrointestinal Cancer Research. 2008;2(4):S42-6.
6. Ryuk JP, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Park SY, Yoon GS, *et al*. Predictive factors and the prognosis of recurrence of colorectal cancer within 2 years after curative resection. Annals of Surgical Treatment and Research. 2014;86(3):143-51.
7. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. NCCN Guideline. 2018:1-33.
8. Konda B, Bakirhan K, Rajdev L. Systemic treatment of colon cancer. Austin Journal Of Medical Oncology. 2014;1(2):1-11.
9. Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Annals of Surgical Oncology. 2010;17(6):1471-74.
10. Basir I, Rudiman R, Lusikoy R, Lukman K, Jeo WS, Rochanan AH, *et al*. Pedoman nasional pelayanan kedokteran kanker kolorektal. Jakarta; Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2014.hlm.1-138.
11. Schmoll HJ, Cutsem EV, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Hausterman K. ESMO consensus guidelines for management of patient with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Annals of Oncology Advance. 2012;23(10):2479-516.
12. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, *et al*. Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR) guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2015; 20:207-39.
13. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud D, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, *et al*. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: a large multicenter AGEO study. J Natl Cancer Inst. 2016;108(7):1-9.

14. Andre T, de Gramont A, Venerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Raballand AT, *et al.* Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage ii to iii colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *Journal of Clinical Oncology.* 2015; 33:1-14.
15. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van-Hazel G, Wong A, *et al.* Capecitabine versus 5-Fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1190-7.
16. Greg Y, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli N *et al.* Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analysis. *J Clin Oncol.* 2011; 29:3768-74.
17. Fukuchi M, Ishibashi K, Tajima Y, Okada N, Yokoyama M, Chika Nea. Oxaliplatin-based chemotherapy in patients aged 75 years or older with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2013;33:4627-30.
18. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (32):3733-40.
19. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxionis G. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-FU/LV and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III CRC. *BMC Cancer.* 2015;15:1-11.
20. Kashi YA, Razzaghdoust A, Rakhsha A. A comparative study of treatment toxicities between FOLFOX 4 and modified FOLFOX 6 in Iranian colorectal cancer patients. *International Journal of Cancer Management.* 2017;10(1):1-6.