

# Faktor-faktor Risiko Terjadinya Proktitis Radiasi Kronik pada Pasien Kanker Leher Rahim yang Mendapatkan Terapi Radiasi

Mulia<sup>1</sup>, Dadang Makmun<sup>2</sup>, Murdani Abdulah<sup>2</sup>, Nana Supriana<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

<sup>2</sup> Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

<sup>3</sup> Departemen Radioterapi FKUI/RSCM

## ABSTRAK

**Pendahuluan.** Proktitis radiasi merupakan komplikasi yang sering dijumpai akibat terapi radiasi pada pasien keganasan pelvis. Berbeda dengan proktitis radiasi akut yang umumnya *self-limiting*, proktitis radiasi kronik (PRK) dapat berdampak pada menurunnya kualitas hidup dan meningkatnya biaya kesehatan, morbiditas, dan bahkan mortalitas pasien. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi insidens dan faktor-faktor risiko terjadinya PRK pada pasien kanker leher rahim (KLR) yang mendapatkan terapi radiasi.

**Metode.** Dilakukan analisis retrospektif pada pasien-pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi di Departemen Radioterapi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta selama kurun waktu 1 Januari 2010 sampai dengan 31 Desember 2010. Data mengenai pasien, faktor yang berhubungan dengan terapi radiasi, dan PRK akibat komplikasi lanjut dari terapi radiasi dikumpulkan dari catatan medik pasien.

**Hasil.** Selama periode tersebut, terdapat 234 pasien yang memenuhi kriteria penelitian. Dengan median *follow-up* selama 30 bulan, didapatkan 12 pasien [5,1% (IK 95% 2,28-7,92%)] mengalami PRK (6 proktitis, 6 proktosigmoiditis). PRK terjadi pada 7-29 bulan setelah terapi radiasi selesai (median 14,5 bulan) dan 87% dari seluruh PRK terjadi dalam 24 bulan pertama setelah terapi radiasi. Dengan analisis multivariat Cox regresi, didapatkan hubungan bermakna antara dosis total radiasi yang diterima rektum >65 Gy (HR 7,96; IK 95% 2,30-27,50;  $p=0,001$ ) dan usia  $\geq 60$  tahun (HR 5,42; IK 95% 1,65-17,86;  $p=0,005$ ) dengan terjadinya PRK. Tidak didapatkan hubungan bermakna antara teknik radiasi 2 dimensional external radiation therapy (2D-XRT) (HR 1,36; IK 95% 0,41-4,51;  $p=0,616$ ), riwayat histerektomi (HR 1,14; IK 95% 0,34-3,79;  $p=0,83$ ), dan indeks massa tubuh (IMT) <18,5 kg/m<sup>2</sup> (HR 2,34; IK 95% 0,51-10,70;  $p=0,265$ ) dengan terjadinya PRK.

**Simpulan.** Insidens kumulatif PRK selama 3 tahun pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi adalah 5,1% (IK 95% 2,28-7,92%). Dosis total radiasi yang diterima rektum >65 Gy dan usia  $\geq 60$  tahun merupakan faktor risiko potensial terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi. Teknik radiasi 2D-XRT, riwayat histerektomi, dan IMT <18,5 kg/m<sup>2</sup> belum dapat dibuktikan sebagai faktor risiko terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi.

**Kata kunci:** faktor risiko, insidens, kanker leher rahim, proktitis radiasi kronik, terapi radiasi

## PENDAHULUAN

Terapi radiasi merupakan komponen utama dalam pengobatan keganasan pelvis. Namun, toksisitas sekunder pada saluran cerna bagian bawah akibat modalitas ini dapat terjadi. Proktitis radiasi adalah komplikasi yang sering dijumpai. Berbeda dengan proktitis radiasi akut (PRA) yang umumnya *self-limiting*, proktitis radiasi kronik (PRK) dapat berdampak pada menurunnya kualitas hidup dan meningkatnya biaya kesehatan, morbiditas, dan bahkan mortalitas pasien.<sup>1-6</sup>

Pada populasi wanita, keganasan ginekologik merupakan keganasan yang paling sering dijumpai. Di Amerika Serikat, 12.000 kasus kanker leher rahim (KLR)

terdiagnosis setiap tahunnya dan sekitar sepertiganya mendapatkan terapi radiasi baik sebagai terapi definitif maupun adjuvan.<sup>7</sup> Di Indonesia, jumlah kasus KLR menduduki urutan pertama diantara semua penyakit keganasan. Data Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (FKUI/RSCM), Jakarta menunjukkan bahwa KLR berada di urutan teratas dari semua keganasan ginekologik dengan 230 kasus baru pertahun. Sebagian besar pasien terdiagnosis KLR stadium lanjut yang *unoperable* dan >50% pasien mendapatkan terapi radiasi dalam pengobatannya.<sup>8</sup>

Data mengenai faktor risiko terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi masih sedikit dan penelitian-penelitian yang ada juga menunjukkan hasil kontroversial. Penelitian-penelitian terdahulu sebagian besar mencakup pasien KLR stadium dini yang mendapatkan radiasi eksternal konvensional 2 *dimensional external radiation therapy* (2D-XRT) dan intrakavitari brakhiterapi (IBT) setelah histerektomi.<sup>9-13</sup> Sebagian besar dari penelitian terdahulu juga tidak mengevaluasi hubungan antara dosis total radiasi yang diterima rektum dengan terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi.<sup>9,10,12,13</sup>

Pada kenyataannya, dosis total radiasi yang diterima rektum ini memiliki peranan langsung terhadap terjadinya toksisitas sekunder pada mukosa kolon dibandingkan dosis total radiasi yang diberikan pada tumor. Seperti disebutkan diatas, pasien KLR di RSCM memiliki karakteristik klinis yang berbeda. Seiring dengan kemajuan teknologi, teknik radiasi eksternal yang digunakan di Departemen Radioterapi FKUI/RSCM untuk pengobatan KLR juga mencakup teknik 3 *dimensional conformal radiation therapy* (3D-CRT). Perbedaan dalam hal karakteristik pasien, teknik radiasi yang digunakan, dan diikutsertakannya variabel dosis total radiasi yang diterima rektum mungkin mempengaruhi besarnya insidens dan faktor risiko terjadinya PRK pada populasi tersebut.

Mengacu pada hal di atas, penelitian mengenai faktor-faktor risiko terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi pada populasi Indonesia, khususnya di RSCM sangat diperlukan. Diharapkan dengan diketahuinya faktor-faktor risiko terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi, dapat menjadi pertimbangan bagi para klinisi untuk dasar pencegahan dan pendekatan diagnosis PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi yang lebih optimal.

## METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian kohort retrospektif. Penelitian dilakukan di Divisi Gastroenterologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM antara bulan Januari 2013 sampai dengan Maret 2013 dengan cara mengumpulkan dan mempelajari catatan medik pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi di Departemen Radioterapi FKUI/RSCM selama kurun waktu 1 Januari 2010 sampai dengan 31 Desember 2010.

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah seluruh pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi di Departemen

Radioterapi FKUI/RSCM selama kurun waktu 1 Januari 2010 sampai dengan 31 Desember 2010. Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi adalah pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi di Departemen Radioterapi FKUI/RSCM selama kurun waktu 1 Januari 2010 sampai dengan 31 Desember 2010 dan pasien berusia  $\geq 18$  tahun. Kriteria eksklusi adalah memiliki data rekam medik yang tidak lengkap dan pasien tidak dapat dihubungi saat evaluasi per telepon.

Perkiraan besar sampel untuk mengetahui faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi dihitung berdasarkan masing-masing variabel independen, yaitu dengan menggunakan rumus uji hipotesis 2 proporsi. Didapatkan besar sampel minimal adalah 80. Seluruh data yang didapat pada penelitian ini akan dicatat pada lembaran formulir penelitian (lihat lampiran) untuk kemudian dipindahkan ke media penyimpanan elektronik untuk pembersihan dan kodifikasi data.

Data deskriptif maupun analitik akan disajikan dalam bentuk teks, tabel, maupun gambar sesuai dengan keperluan. Variabel faktor risiko diuji dengan analisis bivariat menggunakan uji *log-rank*. Variabel dengan nilai  $p < 0,25$  pada analisis bivariat akan dilanjutkan dengan analisis multivariat dengan teknik *Cox* regresi. Hasil analisis multivariat yang dianggap bermakna adalah variabel dengan nilai  $p < 0,05$  dengan menyertakan nilai *hazard ratio* (HR) dan interval kepercayaan (IK) 95%. Data akan dianalisis dengan menggunakan program SPSS versi 17.

Penelitian ini telah mendapatkan Keterangan Lolos Kaji Etik (*ethical clearance*) dari Panitia Tetap Etik Penelitian Kedokteran FKUI Jakarta dengan nomor surat 190/H2.F1/ETIK/2013. Semua data rekam medis yang digunakan akan dijaga kerahasiaannya.

## HASIL

Dari 265 pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi di Departemen Radioterapi FKUI/RSCM, Jakarta antara 1 Januari 2010 sampai dengan 31 Desember 2010, terdapat 234 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi penelitian. Karakteristik demografis dan klinis dari subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1. Median usia pasien saat mendapatkan terapi radiasi adalah 50 tahun (24-83 tahun) dan lebih banyak pasien dengan kelompok usia  $< 60$  tahun (80,8%). Median IMT pasien adalah 23,3 kg/m<sup>2</sup> (12,5-43,7 kg/m<sup>2</sup>), 22 pasien (9,4%) memiliki IMT  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>, 38% pasien dengan IMT

18,5-22,9 kg/m<sup>2</sup>, dan 52,6% pasien dengan IMT  $\geq$ 23 kg/m<sup>2</sup>. Sejumlah 213 pasien (91%) adalah multipara, median status *Karnofsky* pasien adalah 90% (60-100%). Tiga puluh delapan pasien (16,2%) memiliki satu atau lebih penyakit komorbid yang meliputi diabetes melitus, hipertensi, dan penyakit jantung koroner. Berdasarkan histopatologi, jumlah pasien dengan karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, dan jenis lain berturut-turut adalah 169 pasien (72,2%), 47 pasien (20,1%), dan 11 pasien (4,7%). Lebih dari 70% pasien datang dengan stadium FIGO  $\geq$ IIB dan histerektomi tidak lagi menjadi pilihan terapi, sejumlah 165 pasien (70,5%) mendapatkan kemoterapi adjuvan.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Total (n = 234)
Usia saat terapi (tahun), median (min-maks)	50 (24-83)
<60, n (%)	189 (80,8)
$\geq$ 60, n (%)	45 (19,2)
IMT (kg/m <sup>2</sup> ), median (min-maks)	23,3 (12,5-43,7)
<18,5, n (%)	22 (9,4)
18,5-22,9, n (%)	89 (38)
$\geq$ 23, n (%)	123 (52,6)
Paritas, median (min-maks)	3 (0-9)
<2, n (%)	21 (9)
$\geq$ 2, n (%)	213 (91)
Status <i>Karnofsky</i> (%), median (min-maks)	90 (60-100)
Penyakit komorbid (HT, DM, CAD)	
Ya, n (%)	38 (16,2)
Tidak, n (%)	196 (83,8)
Stadium FIGO	
0 (karsinoma in situ) / IB / IIA, n (%)	1 (0,4) / 32 (13,7) / 26 (11,1)
IIB / IIIA / IIIB / IVA, n (%)	69 (29,5) / 5 (2,1) / 84 (35,9) / 7 (3)
IVB, n (%)	10 (4,3)
Metastasis (pada saat diagnosis), n (%)	10 (4,3)
Paru/tulang/liver/pleura/peritoneum/>1 organ, n	3/3/1/1/1
Histologi	
Karsinoma sel skuamosa, n (%)	169 (72,2)
Adenokarsinoma, n (%)	47 (20,1)
Adenoskuamosa, n (%)	11 (4,7)
Lain-lain, n (%)	7 (3)
Patologi	
Diferensiasi baik/sedang/buruk, n (%)	59 (25) / 120 (51,3) / 55 (23,5)
Invasi limfovaskuler/tidak, n (%)	44 (18,8) / 190 (81,2)
Riwayat histerektomi	
Ya, n (%)	65 (27,8)
Tidak, n (%)	169 (72,2)
Kemoterapi	
Ya, n (%)	165 (70,5)
Tidak, n (%)	69 (29,5)
Periode <i>follow-up</i> (bulan), median (min-maks)	30 (2-39)

Terdapat 4 mesin yang digunakan untuk terapi radiasi eksternal, terdiri dari 3 mesin *linear accelerator* yang dapat digunakan untuk teknik 3D-CRT dan 2D-XRT [yakni mesin *Elekta Synergy™ Platform* (ELEKTA AB, Stockholm - Sweden), *Elekta Synergy™ S* (ELEKTA AB, Stockholm - Sweden), dan *Varian®* (Varian Medical Systems Inc, California – United State of America)] dan 1 mesin yang hanya digunakan untuk teknik 2D-XRT yaitu *Cobalt-60®* (Shandong Xinhua Medical Instrument Co. Ltd, Xinhua - China). IBT yang mengandung *Iridium-192* diberikan dengan cara HDR menggunakan mesin *microSelectron®* (The Netherlands) dengan alat *the Cervix Rotterdam Applicator* (Holland) dan *Fletcher Brachithrapy Applicator* (France).

Karakteristik radioterapi yang diberikan pada subjek penelitian ditunjukkan pada tabel 2. Sejumlah 170 pasien (72,7%) mendapatkan terapi radiasi eksternal dan IBT [131 pasien (56%) mendapatkan 2D-XRT + IBT dan 39 pasien (16,7%) mendapatkan 3D-CRT + IBT], selebihnya, pasien yang hanya mendapatkan radiasi eksternal dan yang hanya mendapatkan IBT saja berturut-turut adalah 61 pasien (26%) [38 pasien (16,2%) mendapatkan 2D-XRT, 17 pasien (7,3%) mendapatkan 3D-CRT, dan 6 pasien (2,6%) mendapatkan 2D-XRT + 3D-CRT] dan 3 pasien (1,3%).

Untuk teknik radiasi eksternal 2D-XRT, median dosis radiasi yang diberikan pada tumor adalah 50 Gy (26-60 Gy) dan median dosis radiasi yang diterima rektum adalah sebesar dosis radiasi yang diberikan pada tumor. Sedangkan untuk teknik radiasi eksternal 3D-CRT, median dosis radiasi yang diberikan pada tumor adalah 50 Gy (20-76 Gy) dan median dosis radiasi yang diterima rektum adalah sebesar 50 Gy (7-63 Gy). Dosis radiasi eksternal tersebut diberikan dalam median fraksi sejumlah 25 fraksi (10-42 fraksi) dengan median dosis perfraksi sebesar 2 Gy (1,8-2 Gy). Untuk teknik IBT, median dosis IBT yang diberikan pada tumor adalah 21 Gy (7-30 Gy). Dosis IBT ini diberikan dalam median 3 insersi (1-3 insersi) dengan median dosis perfraksi sebesar 7 Gy (7-10 Gy), median dosis radiasi yang diterima rektum adalah 12,6 Gy (4-23,8 Gy). Sehingga median dosis total radiasi yang diberikan pada tumor adalah 71 Gy (20-84 Gy) dan median dosis total radiasi yang diterima oleh rektum adalah sebesar 62,2 Gy (7-78,9 Gy). Untuk melengkapi terapi radiasi pada pasien, median durasi terapi yang diperlukan adalah 58 hari (7-152 hari).

**Tabel 2. Karakteristik radioterapi yang diberikan pada subjek penelitian**

Variabel	Total (n=234)
Teknik radioterapi yang digunakan:	
2D-XRT, n (%)	38 (16,2)
3D-CRT, n (%)	17 (7,3)
2D-XRT + 3D-CRT, n (%)	6 (2,6)
2D-XRT + IBT, n (%)	131 (56)
3D-CRT + IBT, n (%)	39 (16,7)
IBT, n (%)	3 (1,3)
Dosis radioterapi yang diberikan:	
Radiasi eksternal	
2D-XRT (Gy), median (min-maks)	50 (26-60)
Dosis radiasi yang diterima rektum (Gy), median (min-maks)	50 (26-60)
3D-CRT (Gy), median (min-maks)	50(20-76)
D-mean rektum pada histogram (%), median (min-maks)	100 (14-100)
Dosis radiasi yang diterima rektum (Gy), median (min-maks)	50 (7-63)
Jumlah fraksi, median (min-maks)	25 (10-42)
Dosis perfraksi (Gy), median (min-maks)	2 (1,8-2)
Dosis radiasi (Gy), median (min-maks)	50 (26-84)
Dosis radiasi yang diterima rektum (Gy), median (min-maks)	50 (13-60)
Intrakavitari Brakhiterapi (IBT)	
Jumlah insersi, median (min-maks)	3 (1-3)
Dosis per fraksi (Gy), median (min-maks)	7 (7-10)
Dosis radiasi (Gy), median (min-maks)	21(7-30)
Dosis radiasi yang diterima rektum (Gy), median (min-maks)	12,6 (4-23,8)
Dosis total radiasi yang diberikan pada tumor (Gy), median (min-maks)	71(20-84)
Dosis total radiasi yang diterima rektum (Gy), median (min-maks)	62,2 (7-78,9)
Durasi terapi radiasi (hari), median (min-maks)	58 (7-152)

Karakteristik komplikasi dari terapi radiasi pada subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 3. Sejumlah 142 pasien (60,7%) mengalami komplikasi PRA selama menjalani terapi radiasi. Keluhan PRA yang paling sering dialami pasien berturut-turut adalah diare pada 120 pasien (84,5%), tenesmus pada 12 pasien (8,5%), nyeri abdomen bawah pada 5 pasien (3,5%), dan hematokezia pada 5 pasien (3,5%). Keluhan-keluhan ini timbul pada median radiasi ke 10,5 kali (5-25 kali). Semua pasien yang mengalami PRA mendapatkan terapi simptomatik dan dalam evaluasinya keseluruhan PRA tersebut *self-limiting*.

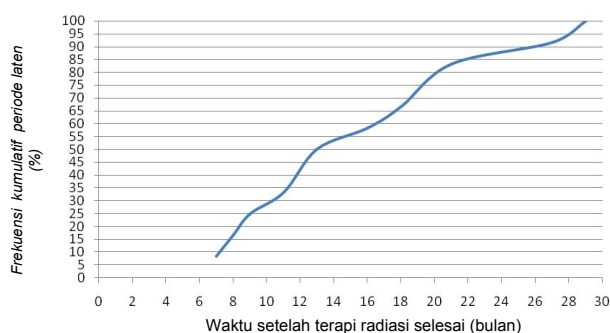
Selama periode *follow-up* sampai 39 bulan (median 30 bulan), didapatkan 12 pasien mengalami PRK [insidens 5,1% (IK 95% 2,28-7,92%)] yang terdiri dari 6 proktitis dan 6 proktosigmoiditis. Keluhan PRK yang paling sering dijumpai adalah hematokezia (91,7%). PRK terjadi pada 7-29 bulan (median 14,5 bulan) setelah terapi radiasi selesai dan sejumlah 87% dari semua PRK tersebut terjadi dalam 24 bulan pertama setelah terapi radiasi selesai (gambar 1).

**Tabel 3. Karakteristik komplikasi radioterapi pada subjek penelitian**

Variabel	Total (n=234)
<b>I. Proktitis radiasi akut (PRA), n (%)</b>	
Keluhan: Diare, n (%)	120 (84,5)
Tenesmus, n (%)	12 (8,5)
Nyeri abdomen bawah, n (%)	5 (3,5)
Hematokezia, n (%)	5 (3,5)
Timbul pada radiasi ke, median (min-maks)	10,5 (5-25)
<b>II. Proktitis radiasi kronik, n (%)</b>	
Keluhan: Hematokezia intermiten, n (%)	11 (91,7)
Mukus per rektal berulang, n (%)	1 (8,3)
Gambaran kolonoskopi:	
Teleangiektasia, n (%)	10 (83,3)
Hiperemi, n (%)	4 (33,3)
Erosi, n (%)	4 (33,3)
Perdarahan aktif, n (%)	4 (33,3)
Ulkus, n (%)	2 (33,3)
Lokasi	
Rektum / rektosigmoid, n (%)	12 (100) / 6 (50)
Biopsi terbukti proktitis radiasi kronik, n (%)	2† (16,7)
Periode laten (bulan), median (min-maks)	14,5 (7-29)
Terapi :	
<i>Argon plasma coagulation:</i>	
Jumlah pasien, n (%)	9 (75)
Jumlah sesi, mean ± SD	3,1±1,96
Komplikasi terapi, n (%)	0 (0)
Farmakoterapi:	
Sukralfat per rektal, n (%)	8 (66,7)
Mesalazine per oral, n (%)	1 (8,3)
Steroid per rektal, n (%)	1 (8,3)

‡ = seluruh PRA *self-limiting* dengan terapi simptomatik

† = hanya 2 pasien yang dilakukan biopsi


**Gambar 1. Frekuensi kumulatif periode laten dari proktitis radiasi kronik.**

Diagnosis PRK pada ke 12 pasien tersebut ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kolonoskopi dan proktoskopi, 8 pasien mendapatkan pemeriksaan diagnostik kolonoskopi di Pusat Endoskopi Saluran Cerna Divisi Gastroenterologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM dan pada 4 pasien lainnya pemeriksaan diagnostik kolonoskopi (pada 3 pasien) dan proktoskopi (pada 1 pasien) dilakukan di luar RSCM. Lokasi PRK yang paling sering ditemukan adalah rektum (100% pasien) dan pada 50% pasien PRK juga ditemukan pada kolon sigmoid. Gambaran kolonoskopi yang paling banyak dijumpai berturut-turut adalah

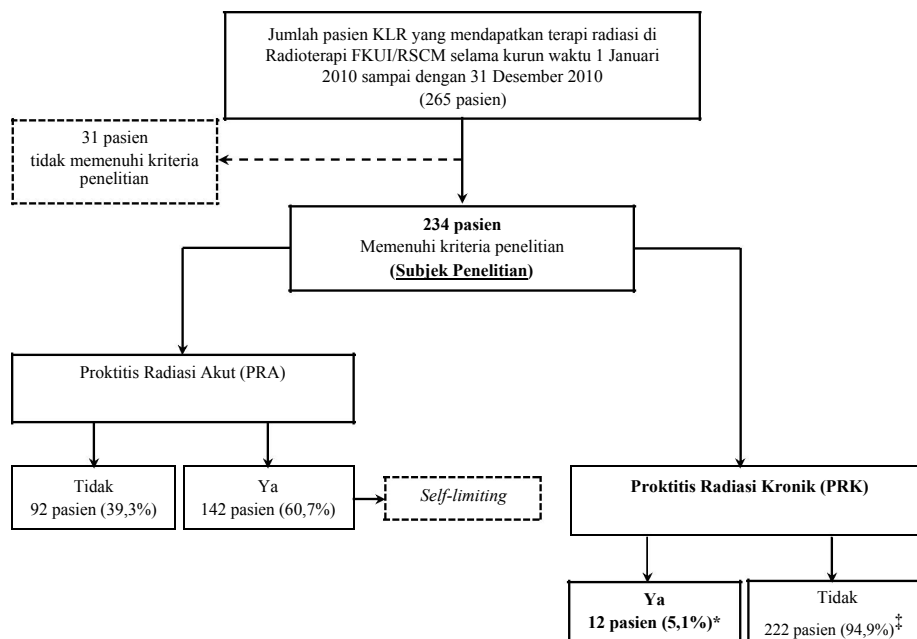
teleangiektasia pada 10 pasien (83,3%), mukosa hiperemi pada 4 pasien (33,3%), mukosa erosi pada 4 pasien (33,3%), perdarahan aktif pada 4 pasien (33,3%), dan ulkus pada 2 pasien (16,6%). Biopsi histopatologi hanya dilakukan pada 2 pasien dengan hasil menunjukkan gambaran yang sesuai dengan PRK.

Terapi yang diberikan pada pasien PRK antara lain mencakup tindakan *argon plasma coagulation* (APC) per kolonoskopi pada 9 pasien dan farmakoterapi dengan *mesalazine* per oral pada 1 pasien, steroid per rektal pada 1 pasien, dan sulkralfat per rektal pada 8 pasien yang juga mendapatkan terapi APC. Rerata jumlah sesi tindakan APC yang diberikan adalah  $3,1 \pm 1,96$  sesi dan tidak didapatkan komplikasi setelah tindakan APC pada pasien. Sebelas pasien dari 12 pasien PRK tersebut masih dalam evaluasi jangka panjang, sedangkan 1 pasien lainnya telah meninggal dunia karena progresifitas KLR yang diderita.

Sampai akhir masa *follow-up* penelitian ini, tidak didapatkan keluhan maupun tanda PRK pada 215 pasien. Namun, 7 pasien lainnya dicurigai menderita PRK karena mengalami keluhan hematokezia intermiten. Dari ke 7 pasien yang dicurigai PRK tersebut, 3 pasien belum bersedia untuk dilakukan pemeriksaan diagnostik kolonoskopi

karena masalah domisili, 2 pasien belum bersedia untuk dilakukan pemeriksaan diagnostik kolonoskopi karena pasien dalam pengobatan herbal dan merasakan perbaikan, dan pada 2 pasien lainnya pemeriksaan diagnostik kolonoskopi belum dapat dilakukan karena kondisi pasien yang memburuk akibat progresifitas KLR yang diderita. Sejumlah 78 pasien (33,3%) didapatkan telah meninggal dunia, 27 pasien (34,6%) diantaranya meninggal dunia sebelum kasus PRK pertama terjadi pada subjek penelitian ini yakni dibawah 7 bulan setelah terapi radiasi selesai. Penyebab kematian pada pasien-pasien ini tidak berhubungan dengan komplikasi PRK, tetapi antara lain dikarenakan progresifitas KLR, penyakit ginjal kronik akibat komplikasi uropati obstruksi, dan sepsis. Alur subjek penelitian selama pengamatan sampai dengan akhir masa *follow-up* terangkum dalam gambar 2.

Untuk mendapatkan hubungan antara berbagai faktor risiko dengan terjadinya PRK, dilakukan analisis dengan uji *log-rank* yang mendapatkan bahwa faktor yang berhubungan secara bermakna adalah faktor dosis total radiasi yang diterima rektum  $>65$  Gy ( $p=0,002$ ) dan usia  $\geq 60$  tahun ( $p=0,007$ ), seperti yang terlihat pada tabel 4.



\*6 proktitis dan 6 proktosigmoiditis,  
10 pasien dengan riwayat PRA,  
1 pasien telah meninggal dunia  
akibat progresifitas KLR.

‡7 pasien dicurigai PRK (keluhan  
hematokezia intermiten),  
78 pasien telah meninggal dunia akibat  
progresifitas KLR, gagal ginjal kronik  
akibat obstruksi nefronati. dan sepsis.

Gambar 2. Alur subjek penelitian selama pengamatan sampai akhir masa *follow-up*.



**Tabel 4. Hubungan antara berbagai faktor risiko dengan terjadinya proktitis radiasi kronik (PRK)**

Variabel	Status		Crude HR (IK 95%)	p
	Dengan PRK (n=12)	Tanpa PRK (n=222)		
Dosis total radiasi yang diterima rektum >65 Gy				
Ya	5 (16,1%)	26 (83,9%)	7,15 (2,09-24,49)	<b>0,002</b>
Tidak	7 (3,4%)	196 (96,6%)		
Teknik radiasi 2D-XRT				
Ya	8 (4,6%)	167 (95,4%)	1,36 (0,41-4,51)	0,616
Tidak	4 (7,1%)	52 (92,9%)		
Usia ≥60 tahun				
Ya	6 (13,3%)	39 (86,7%)	4,24 (1,36-13,17)	<b>0,007</b>
Tidak	6 (3,2%)	183 (96,8%)		
Riwayat histerektomi				
Ya	4 (6,2%)	61 (93,8%)	1,14 (0,34-3,79)	0,83
Tidak	8 (4,7%)	161 (95,3%)		
IMT <18.5 kg/m <sup>2</sup>				
Ya	2 (9,1%)	20 (90,9%)	2,34 (0,51-10,70)	0,265
Tidak	10 (4,7%)	202 (95,3%)		

Untuk menentukan faktor risiko mana yang paling berhubungan dengan terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi, faktor-faktor risiko yang pada analisis bivariat memberikan nilai  $p < 0,25$  dimasukkan dalam model analisis multivariat. Dengan teknik Cox regresi didapatkan bahwa ternyata dosis total radiasi yang diterima rektum >65 Gy dan usia ≥60 tahun menunjukkan kemaknaan statistik (tabel 5).

**Tabel 5. Hasil analisis multivariat faktor risiko terjadinya proktitis radiasi kronik**

Variabel	Adjusted HR (IK 95%)	p
Dosis total radiasi yang diterima rektum >65 Gy	7,96 (2,30-27,50)	0,001
Usia ≥60 tahun	5,42 (1,65-17,86)	0,005

Penelitian ini adalah suatu penelitian kohort retrospektif dengan jumlah subjek penelitian 234 pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi. Median usia subjek penelitian adalah 50 tahun (24-83 tahun) dan sebagian besar subjek dengan penyakit stadium lanjut (FIGO stadium ≥IIB) yang *unoperable*. Karakteristik subjek yang berbeda didapatkan pada penelitian terdahulu. Pada penelitian Chen dkk meskipun subjek penelitian memiliki

median usia yang hampir sama yakni 49 tahun (28-69 tahun), namun subjek pada penelitian tersebut hanya mencakup KLR stadium dini yang mendapatkan terapi radiasi setelah histerektomi.<sup>9</sup> Sedangkan pada penelitian Kang dkk, subjek penelitian memiliki rerata usia yang lebih lanjut yaitu 55,9±12,0 tahun dan sebagian besar subjek juga adalah KLR stadium dini yang menjalani histerektomi sebelum mendapatkan terapi radiasi.<sup>10</sup> Karsinoma sel skuamosa merupakan jenis histologi yang paling banyak ditemukan pada subjek penelitian ini, hal yang sama didapatkan pada penelitian-penelitian lain terdahulu.<sup>9-13</sup>

Pada penelitian ini, didapatkan median dosis radiasi eksternal yang diberikan adalah 50 Gy (26-84 Gy) dan median dosis IBT yang diberikan adalah 21 Gy (7-30 Gy), sedangkan median dosis total radiasi yang diberikan pada tumor adalah sebesar 71 Gy (20-84 Gy) dan median dosis total radiasi yang diterima rektum adalah sebesar 62,2 Gy (7-78,9 Gy). Pada penelitian Kang dkk, rerata dosis radiasi eksternal yang diberikan pada subjek adalah sebesar 50,39 ± 4,3 Gy dan rerata dosis radiasi IBT yang diberikan adalah 63,70 ± 13,60 Gy.<sup>10</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Chen dkk, median dosis radiasi eksternal yang diberikan pada pasien sebesar 54 Gy (50-58 Gy) dan median dosis IBT yang diterima pasien sebesar 14,77 Gy (7,5-15 Gy).<sup>9</sup> Pada penelitian Chen dkk lainnya, median dosis total radiasi yang diberikan pada tumor sebesar 65,6 Gy (58-75,6 Gy) dan dosis total radiasi yang diterima rektum sebesar 60,6 Gy (50,3-76,7 Gy).<sup>11</sup> Ini menunjukkan bahwa besarnya dosis radiasi yang diberikan pada subjek berbeda-beda pada setiap penelitian. Lebih dari itu, sebagian besar penelitian terdahulu tidak mengkalkulasi besarnya dosis total radiasi yang diterima rektum dan tidak mengevaluasi hubungan antara dosis total radiasi yang diterima rektum dengan terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi.<sup>9,10,12,13</sup>

Penelitian ini menunjukkan insidens PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi yang relatif lebih rendah dibandingkan penelitian-penelitian sebelumnya pada populasi yang sama (yakni 5,1% dibandingkan 13,4-29,7%<sup>9-11</sup>). Bervariasinya insidens ini dikarenakan protokol dosis terapi radiasi, pendefinisian PRK, metode diagnosis PRK, sistem klasifikasi derajat beratnya PRK, dan metodologi yang digunakan pada setiap penelitian berbeda-beda. Median periode *follow-up* pada penelitian ini yakni 30 bulan (2-39 bulan) juga lebih singkat bila dibandingkan penelitian-penelitian terdahulu yaitu 60 bulan (37-119 bulan),<sup>9</sup> 36,5 ± 17,5 bulan,<sup>10</sup> dan 43 bulan (30-75 bulan).<sup>11</sup> Selain itu, subjek pada penelitian ini sebagian besar (74,8%) adalah KLR stadium lanjut yang

dalam periode *follow-up* tersebut didapatkan sejumlah 78 pasien (33,3%) telah meninggal dunia akibat progresifitas KLR ataupun komplikasi sekunder seperti gagal ginjal kronik dan sepsis, dan 27 pasien (34,6%) diantaranya meninggal dunia sebelum kasus PRK pertama terjadi pada subjek penelitian ini yakni dibawah 7 bulan setelah terapi radiasi selesai. Kedua keadaan ini memungkinkan komplikasi lanjut pada kolon akibat terapi radiasi belum terjadi sampai akhir masa *follow-up* penelitian ini atau sampai saat subjek penelitian ini meninggal dunia.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa median periode laten terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi adalah 14,5 bulan (7-29 bulan) dan sekitar 87% dari PRK yang terdiagnosis terjadi dalam 24 bulan pertama setelah terapi radiasi selesai. Data ini sesuai dengan hasil penelitian retrospektif terdahulu yang dilakukan oleh Gilinsky dkk terhadap 88 pasien PRK, peneliti mendapatkan bahwa sekitar 85% PRK terjadi dalam 2 tahun pertama setelah terapi radiasi selesai.<sup>14</sup>

Namun, beberapa literatur melaporkan median periode laten terjadinya PRK yang lebih singkat yakni 8-13 bulan,<sup>2-4</sup> Periode laten yang lebih panjang pada penelitian ini mungkin dikarenakan sistem rujukan pasien yang bertingkat pada instansi pelayanan kesehatan di Indonesia. Di samping itu, tidak semua rumah sakit memiliki pusat endoskopi saluran cerna dan RSCM merupakan rumah sakit pusat rujukan nasional, sehingga waktu yang lebih lama untuk menegakkan diagnosis PRK pada subjek penelitian ini dapat terjadi.

Hematokezia intermiten merupakan keluhan PRK yang paling sering dijumpai pada subjek penelitian ini yakni 91,7%. Hematokezia dapat cukup berat sampai menyebabkan anemia yang bermakna sehingga pasien memerlukan transfusi darah. Data ini sesuai dengan hasil penelitian Wong dkk yang menganalisa 77 pasien PRK yang terdiagnosis selama 1 dekade di sebuah rumah sakit umum di Singapura, peneliti mendapatkan keluhan hematokezia intermiten pada hampir 90% pasien.<sup>15</sup>

Hematokezia merupakan akibat langsung dari perubahan patofisiologis yang terjadi pada kolon akibat paparan terapi radiasi. Hematokezia terjadi karena rupturnya teleangiectasia, rapuhnya mukosa yang iskemik, atau ulserasi mukosa yang tidak menyembuh akibat enteropati radiasi kronik.<sup>1-6,16</sup>

Kolonoskopi masih merupakan pemeriksaan diagnostik pilihan karena tidak hanya dapat mengeksklusi penyebab lain dari keluhan-keluhan penyakit yang menyerupai suatu PRK, tetapi juga untuk mendapatkan gambaran, lokasi, dan luasnya lesi kerusakan mukosa

kolon yang terjadi akibat terapi radiasi secara spesifik sehingga pengobatan pada pasien menjadi lebih tepat.<sup>1-6</sup> Semua kelainan PRK pada subjek penelitian ini berlokasi di rektum dan pada 50% pasien tersebut lokasi yang terkena sampai ke sigmoid. Rektum merupakan lokasi yang paling sering terkena karena secara anatomi rektum berdekatan dengan rahim dan posisinya terfiksir sehingga selalu tercakup dalam area radiasi.<sup>1-6,16-18</sup> Gambaran kolonoskopi PRK yang didapat pada penelitian ini juga sesuai dengan yang dilaporkan dalam literatur.<sup>1-6</sup>

Terapi APC per kolonoskopi dilakukan untuk mengontrol perdarahan pada 75% pasien PRK pada penelitian ini dan dapat mengatasi keluhan hematokezia, sehingga mengurangi kebutuhan transfusi darah pada pasien. Meskipun sebagian besar pasien memerlukan  $\geq 1$  sesi tindakan APC, modalitas ini sangat aman bila dilakukan oleh ahli yang berpengalaman karena energi frekuensi tinggi (*monopolar diathermy*) yang diaplikasi hanya terbatas pada jaringan superfisial.

Data retrospektif penelitian ini tidak mengklasifikasikan berat ringannya derajat PRK seperti yang dilakukan pada penelitian sebelumnya. Pada penelitian-penelitian terdahulu, peneliti mengklasifikasikan keluhan-keluhan klinis PRK berdasarkan sistem RTOG/EORTG.<sup>9-11</sup> Sistem klasifikasi RTOG/EORTG ini banyak digunakan dalam penelitian karena mudah diterapkan, namun penilaian pasien pada sistem klasifikasi ini berdasarkan keluhan klinis pasien dan tidak mempertimbangkan pemeriksaan kolonoskopi maupun biopsi untuk kepastian diagnosis PRK.<sup>3</sup> Lebih dari itu, sampai saat ini belum terdapat kesepakatan yang universal mengenai klasifikasi derajat beratnya PRK.<sup>1-6</sup> Bila sistem klasifikasi RTOG/EORTG diterapkan, keseluruhan PRK pada penelitian ini termasuk dalam RTOG/EORTG derajat 2, yaitu pasien dengan keluhan hematokezia intermiten atau keluarnya mukus per rektal yang banyak.

Pada penelitian ini tidak didapatkan keluhan atau tanda klinis dari PRK seperti striktur, obstruksi, fistula, maupun perforasi. Sampai akhir masa *follow-up* penelitian ini, tidak satupun kasus PRK yang terdiagnosis memerlukan penanganan bedah. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wong dkk terhadap 77 pasien PRK dengan periode *follow-up* yang lebih panjang yaitu sampai 61 bulan, didapatkan hampir 1/3 pasien (32,5%) dalam perjalanan penyakitnya memerlukan tindakan bedah akibat komplikasi perdarahan yang persisten, striktur/obstruksi, fistula, ganggren, dan perforasi.<sup>15</sup> Ini menunjukkan bahwa diperlukan periode *follow-up* yang lebih panjang pada penelitian ini karena PRK dapat terjadi setelah periode laten yang lebih panjang.<sup>1-6</sup>

Sampai akhir masa *follow-up* penelitian ini, dari 222 pasien pada kelompok tanpa PRK terdapat 7 pasien yang dicurigai menderita PRK karena mengalami keluhan hematokezia intermiten, namun belum menjalani pemeriksaan diagnostik kolonoskopi. Oleh karena jumlah tersebut cukup bermakna dan dianggap penting, yang mungkin mempengaruhi hasil yang didapat pada penelitian ini, maka dilakukan analisis sensitifitas dengan melihat hasil analisis bivariat dan multivariat dari variabel faktor risiko yang diteliti, jika tujuh pasien yang dicurigai PRK tersebut dianggap sebagai tidak mengalami *event* (tanpa PRK), tujuh pasien yang dicurigai PRK tersebut dianggap sebagai mengalami *event* (dengan PRK), dan tujuh pasien yang dicurigai PRK tersebut dibuang (tidak dianalisis). Pada analisis pertama, didapatkan bahwa faktor risiko potensial terjadinya PRK adalah dosis total radiasi yang diterima

rektum >65 Gy dengan HR 7,96 (IK 95% 2,30-27,50;  $p=0,001$ ) dan usia  $\geq 60$  tahun dengan HR 5,42 (IK 95% 1,65-17,86;  $p=0,005$ ), seperti yang terlihat pada tabel 5. Pada analisis kedua, didapatkan bahwa faktor risiko potensial terjadinya PRK adalah dosis total radiasi yang diterima rektum >65 Gy dengan HR 3,75 (IK 95% 1,38-10,19;  $p=0,009$ ), usia  $\geq 60$  tahun dengan HR 2,94 (IK 95% 1,14-7,55;  $p=0,025$ ), dan IMT <18,5 kg/m<sup>2</sup> dengan HR 4,75 (IK 95% 1,64-13,81;  $p=0,004$ ). Pada analisis ketiga, didapatkan bahwa faktor risiko potensial terjadinya PRK adalah dosis total radiasi yang diterima rektum >65 Gy dengan HR 7,23 (IK 95% 2,23-23,41;  $p=0,001$ ) dan usia  $\geq 60$  tahun dengan HR 5,43 (IK 95% 1,71-17,25;  $p=0,004$ ).

Hasil analisis diatas menunjukkan bahwa terlepas dari apakah tujuh pasien yang dicurigai tersebut dianggap sebagai tidak mengalami *event* (tanpa PRK), atau dianggap sebagai mengalami *event* (dengan PRK), ataupun dibuang (tidak dianalisis), faktor dosis total radiasi yang diterima rektum >65 Gy dan usia  $\geq 60$  tahun tetap merupakan faktor risiko potensial terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi.

Meskipun probabilitas diagnosis PRK pada tujuh pasien tersebut cukup besar karena keluhan hematokezia intermiten dialami pasien setelah  $\geq 6$  bulan terapi radiasi selesai. Namun harus dicatat bahwa keluhan hematokezia intermiten juga dapat disebabkan oleh berbagai penyakit saluran cerna bagian bawah (seperti polip/tumor, *inflammatory bowel disease*, kolitis infeksi, hemoroid interna, infiltrasi KLR ke kolon). Oleh karena itu, tujuh pasien tersebut dianggap sebagai pasien tanpa PRK, sesuai dengan definisi operasional yang ditetapkan pada penelitian ini bahwa diagnosis PRK ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kolonoskopi dengan atau tanpa biopsi.

Kelebihan penelitian ini adalah merupakan penelitian kohort retrospektif yang mengevaluasi insidens dan faktor-faktor risiko terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi dan penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia.

Keterbatasan penelitian ini adalah penelitian yang bersifat retrospektif dengan mengambil data sekunder dari rekam medis sehingga informasi tentang penyakit dan data klinis pasien terbatas dan terdapat pencatatan data yang tidak lengkap. Penelitian ini juga menggunakan data yang didapat dari hasil wawancara (per telepon) pasien/keluarga terdekat pasien yang mengetahui kondisi penyakit pasien/dokter yang menangani pasien di luar RSCM yang juga memungkinkan terdapatnya *recall bias*.

Pada bagian akhir dari pembahasan ini, akan sedikit diulas mengenai seberapa jauh hasil penelitian ini bisa diaplikasikan pada populasi yang lebih luas. Sesuai dengan prinsip representasi sampel terhadap populasi dan teknik pengambilan sampel (*sampling*), maka penilaian generalisasi dilakukan terhadap validitas interna serta validitas eksterna I dan II.

Penilaian terhadap validitas interna dilakukan dengan memperhatikan apakah subjek yang menyelesaikan penelitian (*actual study subjects*) dapat merepresentasikan sampel yang memenuhi kriteria pemilihan subjek (*intended sample*). Pada penelitian ini, subjek yang berhasil direkrut hingga tulisan ini dibuat sebanyak 234 pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi yang mengikutsertakan semua pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi di Departemen Radioterapi FKUI/RSCM selama kurun waktu 1 tahun. Atas dasar itu, validitas interna dari penelitian ini diperkirakan baik.

Untuk validitas eksterna I, penilaian dilakukan terhadap representasi subjek yang direkrut sesuai dengan kriteria pemilihan (*intended sample*) terhadap populasi terjangkau (*accessible population*). Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi di Departemen Radioterapi FKUI/RSCM selama Januari 2010 sampai Desember 2010 yang diikuti sampai akhir periode *follow-up* Maret 2013. Teknik perekrutan subjek (*sampling*) dari populasi terjangkau diambil secara konsekutif yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria penelitian. Teknik *sampling* ini merupakan jenis *nonprobability sampling* yang paling baik untuk merepresentasikan populasi terjangkau. Berdasarkan hal tersebut, maka validitas eksterna I dari penelitian ini dianggap cukup baik.

Untuk validitas eksterna II, penilaian dilakukan secara *common sense* dan berdasarkan pengetahuan umum yang



ada. Dalam hal ini, perlu dinilai apakah populasi terjangkau dari penelitian ini merupakan representasi dari populasi target (pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi). Dengan mempertimbangkan bahwa populasi terjangkau adalah pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi di Departemen Radioterapi FKUI/RSCM dengan karakteristik yang mungkin sama dengan pusat pelayanan kesehatan lain, maka peneliti menilai bahwa validitas eksternal II dari penelitian ini cukup baik.

Berdasarkan uraian tersebut diatas, maka generalisasi hasil penelitian ini dapat dilakukan pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi di rumah sakit yang setara di Indonesia.

## SIMPULAN

Insidens kumulatif PRK selama 3 tahun pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi adalah 5,1% (IK 95% 2,28-7,92%). Dosis total radiasi yang diterima rektum >65 Gy dan usia ≥60 tahun merupakan faktor risiko potensial terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi. Teknik radiasi 2D-XRT, riwayat histerektomi, dan IMT <18,5 kg/m<sup>2</sup> belum dapat dibuktikan sebagai faktor risiko terjadinya PRK pada pasien KLR yang mendapatkan terapi radiasi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Makmun D. Proktitis Radiasi. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. Edisi IV. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2009. hal. 581-2.
- Tagkalidis PP, Tjandra JJ. Chronic radiation proctitis. ANZ Journal of Surgery. 2001;71:230-7.
- Kennedy GD, Heise CP. Radiation colitis and proctitis. Clin Colon Rectal Surg. 2007;20:64-72.
- Buchi K. Radiation proctitis: therapy and prognosis. JAMA. 1991;265:1180.
- Cho LC, Antoine JE. Radiation injury to the gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 813-26.
- Cohn SM, Bickston SJ. Radiation injury in the gastrointestinal tract. In: Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW, editors. Yamada Textbook of Gastroenterology. 5<sup>th</sup> ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2009. p. 2831-43.
- Hong JJ, Park W, Ehrenpreis ED. Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:1253-62.
- Aziz MF. Masalah pada kanker serviks. Cermin Dunia Kedokteran. 2001;103:5-7.
- Chen SW, Liang JA, Yang SN, Hung YC, Yeh LS, Shiau AC, et al. Radiation injury to intestine following hysterectomy and adjuvant radiotherapy for cervical cancer. Gynecol Oncol. 2004;95:208-14.
- Kang NY, Kim JS, Wu HG, Kim BG, Nam SM, Jang EJ, et al. Risk Factors of Radiation colitis following radiotherapy of uterine cervix carcinoma. Korean J Gastroenterol. 2002;40:247-54.
- Chen SW, Liang JA, Yang SN, Liu RT, Lin FJ. The prediction of late rectal complication following the treatment of uterine cervical cancer by high-dose rate brachytherapy. Int J Radiat Biol Phys. 2000;47:955-61.
- Gehrig J, Häcki WH, Schulthess HK, Reinisch E, Kunz J, Stamm B. Radiation proctocolitis following gynecologic radiotherapy: an endoscopic study. Schweiz Med Wochenschr. 1987;5:1326-32.
- Lanciano RM, Martz K, Montana GS, Hanks GE. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complication after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. Cancer. 1992;69:2124-30.
- Gilinsky NH, Burns DG, Barbeatz GO, Levin W, Myers HS, Marks IN. The natural history of radiation-induced proctosigmoiditis: an analysis of 88 patients. Q J Med. 1983; 52:40-53.
- Wong MTC, Lim JF, Ho KS, Ooi BS, Tang CL, Eu KW. Radiation proctitis: a decade's experience. Singapore Med J. 2010;51:315-9.
- Swaroop VS, Gostout CJ. Endoscopic treatment of chronic radiation proctopathy. J Clin Gastroenterol. 1998;27:36-40.
- Anseline PF, Lavery IC, Fazio VW, Jagelman DG, Weakley FL. Radiation injury of the rectum. Evaluation of surgical treatment. Ann Surg. 1981;194:716-24.
- Denton AS, Andreyev HJ, Forbes A, Maher EJ. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. Br J Cancer. 2002;87:134-43.