



Рак шейки матки в РФ и риски формирования вагинальных свищей

М.Н. Сарыев¹, Р.К. Валиев², М.И. Нечушкин¹, М.Б. Нурбердыев², И.В. Паниченко¹, Е.А. Тизилова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Мухамметсахет Нурбердиевич Сарыев mishamoff@gmail.com

Целью работы является предоставление актуальной информации о факторах, ассоциированных с развитием вагинальных свищей на фоне рака шейки матки, а также о методах их профилактики и лечения. Обзор содержит данные о различных видах вагинальных свищей у больных раком шейки матки и факторах риска формирования свищей, полученные из зарубежных и российских научных статей по теме, опубликованных за последние 20 лет. Рак шейки матки для нашей страны является одной из значимых онкологических патологий, так как заболевание выявляется на III–IV стадии более чем у 30 % женщин. Такое распространение само по себе, как и необходимость проведения лучевой терапии, определяет высокий риск развития свищей, что значительно ухудшает качество жизни пациенток. Следовательно, поиск факторов, ассоциированных с развитием вагинальных свищей, а также методов профилактики и лечения – по-прежнему актуальная задача для нашей страны.

Ключевые слова: рак шейки матки, вагинальные свищи, урогенитальные свищи, ректовагинальные свищи

Для цитирования: Сарыев М.Н., Валиев Р.К., Нечушкин М.И. и др. Рак шейки матки в РФ и риски формирования вагинальных свищей. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(2):49–54. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-49-54.

Cervical cancer in the Russian Federation and the risks of vaginal fistula

M.N. Saryev¹, R.K. Valiev², M.I. Nechushkin¹, M.B. Nurberdiyev², I.V. Panichenko¹, E.A. Tizilova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia

Contacts: Mukhammetsakhmet Nurberdiyevich Saryev mishamoff@gmail.com

This review aims to provide up-to-date information on the factors associated with an increased risk of vaginal fistula in women with cervical cancer, as well as on methods of their prevention and treatment. It includes data on various types of vaginal fistulas in cervical cancer patients and risk factors for their development, according to foreign and Russian research articles published over the last 20 years.

Cervical cancer is one of the most challenging oncological diseases in the Russian Federation, because it is detected at stage III–IV in more than 30 % of women. Such a high incidence of cervical cancer and the need for radiotherapy determine high risk of fistulas, which significantly impairs the quality of life. Thus, identification of factors associated with vaginal fistulas, as well as methods of their prevention and treatment remains a highly relevant task for the Russian healthcare system.

Key words: cervical cancer, vaginal fistula, urogenital fistula, rectovaginal fistula

For citation: Saryev M.N., Valiev R.K., Nechushkin M.I. et al. Cervical cancer in the Russian Federation and the risks of vaginal fistula. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(2):49–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-49-54.

Введение

Основной причиной развития рака шейки матки (РШМ) является инфицирование вирусом папилломы человека. Вакцинирование населения как метод профилактики инфекции одобрено в 90 странах мира и увеличилось с 3 до 12 % в 2018 г. [1]. И в развитых странах, где вакцинация стала обязательной на протяжении уже последних 10 лет, отмечено значимое снижение заболеваемости данной онкологической патологией. В то же время в развивающихся странах ситуация имеет тенденцию к ухудшению. Примером могут являться данные статистики в РФ.

Рак шейки матки занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин в РФ, доля его составляет 5 %. При этом выше заболеваемость среди женщин в возрасте от 30 до 59 лет – 6,2 %. Если же брать возраст до 30 лет, то на долю РШМ среди женщин приходится уже 9,3 % всех злокачественных опухолей. При этом средний возраст заболевших составляет 52 года. В 2019 г. абсолютное число заболевших РШМ составило 17 503, или 15,38 случая на 100 000 населения (стандартизованный показатель); из них 4964 случая – это рак *in situ*. При этом I–II стадия диагностирована у 66,6 %, III стадия – у 22,9 %, IV стадия – у 9,2 %. В динамике за 10 лет заболеваемость РШМ увеличилась незначительно – с 6187 до 6389 случаев. При этом доля женщин, стоявших на учете 5 лет и более, относительно стоявших на учете на конец отчетного года за последнее десятилетие сократилась с 68 до 66,5 %. В течение 1 года с момента диагностирования заболевания погибло 13,5 % [2]. В структуре смертности данная патология занимает 10-е место среди злокачественных новообразований у женщин в РФ – 4,7 %, однако среди женщин в возрасте до 30 лет на РШМ уже приходится 10 %, среди женщин 30–39 лет – 24 %, среди женщин 40–49 лет – 16,3 %. Характеристика лечебных опций включала хирургию в самостоятельном варианте у 36,3 %, лучевую терапию в самостоятельном варианте – у 18,6 %, химиолучевое лечение – у 15,2 % и комбинированное лечение (за исключением химиолучевого) – у 29,9 % пациенток [3].

Лечение РШМ с включением как лучевой терапии, так и хирургического метода может приводить к выраженным осложнениям со стороны органов мочеполовой системы, что значимо ухудшает качество жизни пациенток. Нежелательные, в том числе и отсроченные, явления после лучевой терапии в среднем могут развиваться с частотой 0,2 % в год в течение следующих 25 лет наблюдения. Это зачастую, особенно при развитии свищей, требует проведения хирургических вмешательств [4].

К сожалению, в литературе недостаточно результатов хорошо спланированных исследований по оценке отсроченной токсичности в отношении органов мочеполовой системы. Доступны результаты лишь

нескольких рандомизированных и наблюдательных исследований [5, 6]. Кроме того, прослеживается явный недостаток исследований, посвященных различным вариантам наблюдения за пациентками (методы и сроки) [7], применяются различные критерии оценки и термины в описании осложнений.

Свищи могут формироваться между органами половой системы женщин и мочевыводящей системы (урогенитальные свищи) или кишкой (кишечно-генитальные свищи), что приводит к выделению мочи и/или кала, газа через половые пути, повышает риски инфекции и значимо снижает качество жизни [8]. Чаше свищи развиваются как осложнение родов – 124 случая на 100 000 родов в развивающихся странах [9] и 16 случаев на 100 000 родов в странах с хорошим качеством оказания акушерской помощи [10]. В индустриально развитых странах свищи развиваются чаще как следствие осложнений хирургии малого таза или лучевой терапии при лечении онкологических заболеваний [11] – 6 случаев на 100 000 женщин [12]. Так, анализ работы отделения гинекологии клиники в Норвегии с 1995 по 2019 г. показал, что у 182 из 411 женщин причиной свищей явились именно операции (76 %) и лучевая терапия (24 %). После хирургии чаще развивались уrogenитальные свищи (73 %), после лучевой терапии – кишечно-генитальные свищи (87 %) (чаще при раке прямой кишки и РШМ). При этом среднее время появления симптомов свищей составило 1 нед после операций и 39 нед после лучевой терапии. Основным лечебным пособием при свищах являлась фистулопластика – для 81 % свищей после хирургии и 18 % свищей после лучевой терапии. Формирование кишечных стом и нефростом приводило к самостоятельному закрытию свищей лишь у 9 % пациенток. Лечение было эффективным у 94 % женщин при хирургических свищах и только у 26 % пациенток при свищах, связанных с лучевой терапией (у 79 % пациенток оставались постоянные нефростомы и кишечные стомы) [13].

Аналогичные данные были получены и при анализе работы урологического отделения клиники Великобритании – у 67 % из 238 женщин уrogenитальные свищи являлись следствием хирургии; лечебный эффект в отношении постлучевых свищей отмечен у 53 % пациенток [14]. Специалисты американской клиники сообщили, что после лучевой терапии и формирования кишечно-генитальных свищей постоянные стомы отмечались у 63 % женщин [15].

Метаанализ исследований (2000–2017 гг.), посвященный изучению спектра и частоты осложнений после хирургического лечения РШМ IA2–IV стадий в странах с низким и средним уровнем доходов, включил 14 работ с данными 4429 пациенток. Частота развития свищей составила 2 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,01–0,03, $I^2 = 77,32$, $p = 0$) и значимо не различалась между лапаротомным и лапароскопическим доступом (2 % против 1 % соответственно, $p = 0,26$) [16].

Урогенитальные свищи

Расчетный риск развития урогенитальных свищей после экстирпации матки с придатками составил, по данным госпитального регистра Великобритании, 1 случай на 788 женщин (0,13 %) и был выше при операциях по поводу онкологических заболеваний [17]. Повышение частоты развития поврежденных мочевыводящих путей при операциях на малом тазу, вероятно, связано с внедрением лапароскопических и роботических техник, в том числе и в онкологии [18, 19].

По результатам анализа результатов лечения 2096 пациенток с 1985 по 1995 г. частота развития кишечных и мочепузырных свищей составила 1,8 %, и только у 1 из 4 больных потребовалось проведение хирургических манипуляций [20]. При этом одним из предрасполагающих факторов развития свищей выступает появление осложнений со стороны органов мочевыводящей системы при проведении различных лечебных подходов при РШМ.

Исследователи из Канады оценили развитие урологических осложнений после первичного лечения больных РШМ в провинции Онтарио с 1994 по 2014 г. Всего в данное когортное исследование вошло 7311 женщин, из которых 3354 (44,9 %) была проведена лучевая терапия и 3957 (45,1 %) — хирургическое лечение. Медиана срока наблюдения составила 7 (2,9–13,3) лет. Урологические хирургические пособия чаще выполнялись после лучевой терапии (10,3 %), чем после хирургического лечения (3,4 %) (отношение рисков (ОР) 0,25; 95 % ДИ 0,19–0,54). Операции по поводу свищей проводились чаще, если в анамнезе было сочетание лучевой терапии и хирургического лечения, в сравнении с только лучевой терапией (ОР 4,02; 95 % ДИ 1,8–9,0). Хирургическое пособие по поводу недержания мочи проведено только у 2,2 % пациенток, незначительно чаще после хирургии по поводу РШМ, нежели после лучевой терапии (ОР 3,73; 95 % ДИ 2,13–6,53). Небольшие инвазивные урологические вмешательства реже выполнялись после хирургического лечения (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,44–0,54). Открытые операции на толстой кишке и/или мочевом пузыре чаще выполнялись у пациенток после лучевой терапии в анамнезе (ОР 0,6; 95 % ДИ 0,39–0,92; $p = 0,02$). Авторы посчитали, что манипуляции по лечению стриктур мочеточников должны составлять не более 0,8 % в год в течение 20 лет наблюдения после лечения РШМ [20]. Также авторы исследования оценили факторы, ассоциированные с риском развития осложнений со стороны мочевыводящей системы. Так, проксимальная локализация опухоли в шейке матки определяет более высокий риск развития радиационно-индуцированного повреждения мочевого пузыря, которое может привести к клиническому проявлению только через несколько лет [21].

Ректовагинальные свищи

Осложнения со стороны толстой кишки также являются значимой проблемой и наблюдаются как при вовлечении опухолью стенки кишки, так и вследствие первичного лечения РШМ, с формированием ректовагинальных свищей. При анализе деятельности отделения проктологии в клинике Тайваня за 12-летний период — с 1984 по 1996 г. — было проведено 137 хирургических пособий со стороны толстой кишки при заболеваниях органов женской половой системы — и чаще именно при РШМ ($n = 85$). Наиболее распространенной причиной была инвазия опухолью стенки кишки ($n = 46$), на 2-м месте — ректовагинальные свищи ($n = 39$); ятрогенные перфорации были нечастыми ($n = 9$). Передняя резекция прямой кишки выполнена 12 пациенткам без формирования стомы и еще 2 с формированием стомы; 6 пациенткам выполнена экзентерация малого таза — при первичной опухоли или рецидивах. Однако формирование стомы являлось наиболее распространенной первой операцией ($n = 101$). Послеоперационные осложнения развились у 25 пациенток: нагноение послеоперационной раны и мочевого пузыря — у 5, дыхательная недостаточность — у 4, тонкокишечная непроходимость и тонкокишечные кожные свищи — у 3. Послеоперационная летальность составила 3,6 %, из них у 5 пациенток к смерти привели послеоперационные осложнения, у 2 — прогрессирование онкологического заболевания. Сравнительное изучение аналогичного опыта в период с 1996 по 2008 г. ($n = 145$) показало, что основными причинами операций на кишке по-прежнему являлись распространение опухоли ($n = 56$) и формирование ректовагинальных свищей ($n = 40$), ятрогенные перфорации также были редки ($n = 8$). Чаще всего выполняли операции в объеме передней резекции прямой кишки без формирования стомы ($n = 23$), но больше наблюдений отмечено с формированием стомы ($n = 10$). Еще 12 пациенткам выполнялась экзентерация малого таза, 87 — формирование стомы. Спектр и частота послеоперационных осложнений значимо не отличались от таковых в предыдущем временном периоде. Послеоперационная летальность составила уже 4,4 %: 4 женщины погибли от осложнений и 2 — от прогрессирования заболевания [22]. Таким образом, после проведения лучевой терапии свищи могут развиваться у 1–4 % женщин.

Свищи после хирургического лечения рака шейки матки

При IV–IIA стадии частота развития свищей составляет 3,5 % и несколько снижается с течением времени. При этом чаще развиваются ректовагинальные свищи, тогда как урогенитальные свищи развиваются у 1–2,4 % пациенток [23–26], хотя в 1960–1980-х годах частота таких осложнений доходила до 30 % [27, 28].

Применение лапароскопических технологий при IA1, IA2–IIB стадиях РШМ при осуществлении вагинальных лапароскопических радикальных гистерэктомий осложнялось развитием уретеровагинальных свищей у 2,7 % женщин в сравнении с 1 % при применении лапароскопически-ассистированных вагинальных радикальных гистерэктомий [29]. Частота развития свищей в зависимости от хирургического доступа не изучалась в рандомизированных исследованиях.

Свищи после лучевой терапии

При более распространенном процессе частота развития свищей может достигать 22–48 % [30–34]. Так, у 3 % больных РШМ опухоль распространяется в стенку мочевого пузыря и/или прямой кишки [35, 36]. Несмотря на степень распространения, данную стадию болезни нельзя рассматривать как некурабельную: по разным данным, 5-летняя общая выживаемость в этой подгруппе пациенток доходит до 20 % [37]. Основным вариантом лечения данной стадии является химиолучевая терапия, которая включает и дистанционную терапию, и брахитерапию на фоне цисплатин-содержащей химиотерапии [38]. Именно в этой группе пациенток после проведенного лечения часто развиваются свищи (ректо- или везиковагинальные): их частота, по некоторым данным, составляет до 22–48 % [32, 39]. Свищи после лучевой терапии также плохо поддаются хирургической коррекции вследствие плохого кровоснабжения тканей и плохой репарации. В связи с этим ряд исследователей выступают за необходимость выполнения экзентерации таза для предупреждения развития свищей [40–42].

Свищи при системной терапии

Следует отметить, что добавление химиотерапии к лучевой терапии значимо не увеличивало риск развития свищей при РШМ. Авторам также не удалось выявить факторы, ассоциированные с повышенным риском развития свищей [33]. В то же время ряд препаратов системной противоопухолевой терапии все же могут увеличивать риск формирования свищей при РШМ. Так, несмотря на то что добавление бевацизумаба к химиотерапии при РШМ увеличивает медиану общей выживаемости с 13,3 до 16,8 мес [43], его применение ассоциировано с увеличением частоты формирования свищей до 15 % против 1 % в контрольной группе. Медиана времени до появления свища приходилась на 5-й курс лечения, у некоторых пациенток свищи развивались на 10–12-м курсе лечения [44].

В ретроспективной работе А. Sturdza и соавт. среди 35 женщин, которым проводилась системная терапия по поводу распространенного РШМ, после химиотерапии свищи развились лишь у 8 % женщин, а в группе химиотерапии с бевацизумабом – у 40 % пациенток. Чаще образование свищей наблюдалось в группе пациенток, которые ранее получали лучевую терапию,

имели местный рецидив и подвергались инвазивным процедурам [44]. Возможными причинами такого действия препарата являются развивающаяся дисфункция эндотелиоцитов, связанная со снижением образования оксида азота, что приводит к вазоконстрикции и возможным явлениям ишемии.

В качестве дополнительных факторов риска рассматриваются курение, избыточная масса тела, хирургия малого таза, повторные стентирования мочеточников. Описаны наблюдения формирования свища между мочевым пузырем и просветом прямой кишки, что проявилось миграцией стента в просвет прямой кишки. Исследователи выполнили двустороннюю нефростомию, удалили стент и сформировали колостому [45].

Факторы риска формирования свищей

Стадия заболевания, интраоперационное повреждение мочевого пузыря, кровотечение, ожирение, диабет и послеоперационные инфекционные осложнения являются наиболее значимыми факторами риска развития свищей после радикальной экстирпации матки с придатками [46]. К примеру, у 70 % женщин, у которых развились пузырно-влагалищные свищи после хирургического лечения по поводу РШМ IВ–IВВ стадии, отмечался сахарный диабет [46].

P. Biewenga и соавт. оценили риски развития свищей у 30 пациенток с IVA стадией РШМ, у 27 из которых опухоль распространялась на мочевой пузырь и у 3 – на прямую кишку; 77 % пациенток проводилась лучевая терапия, 23 % – лишь паллиативная терапия. Пятилетняя общая выживаемость составила 42 %, у 22 % больных развились свищи: 3 везиковагинальных, 1 ректовагинальный и 1 везико- и ректовагинальный. Пятилетняя выживаемость без развития свищей составила 64 %. Авторам не удалось выявить факторы, ассоциированные с риском развития свищей [33]. Эти данные соответствуют и другим сообщениям. Так, в исследовании С. Kramer и соавт. свищи развились у 22 % из 48 пациенток с IVA стадией, которым проводилась лучевая терапия [39]. В работе К. N. Moog и соавт. частота развития свищей при данной стадии отмечена на уровне 48 % из 28 пациенток [32]. Исследователи объяснили такую высокую частоту развития свищей высокоинтенсивной лучевой терапией в своем исследовании.

В работе R. Sun и соавт. была отображена 71 пациентка с распространением РШМ на мочевой пузырь. У 30 % отмечалось сопутствующее поражение метастазами парааортальных лимфатических узлов, у 8 пациенток на момент диагностирования заболевания уже имелся везиковагинальный свищ. При медиане наблюдения 34,2 мес после проведенного лучевого лечения везиковагинальные свищи были выявлены уже у 15 (24 %) женщин, при этом у 9 пациенток имелся свищ при отсутствии опухоли. Двухлетняя общая выживаемость составила 56,4 %, выживаемость без

признаков болезни – 39,1 %. По результатам многофакторного анализа независимым предиктором развития везиковагинального свища явились такие признаками, как некроз передней стенки по данным магнитно-резонансной томографии (63 % против 0 % при наблюдении в течение 1 года; ОР 34,13; $p = 0,001$) и степень вовлечения стенки мочевого пузыря более 26 мм по высоте (ОР 5,08; $p = 0,014$) [47].

М. Kasibhatla и соавт. оценили риск развития осложнений и рецидива у 36 пациенток с первичными опухолями, которым проводились дистанционная лучевая терапия и брахитерапия в качестве самостоятельного метода лечения. Медиана доз лучевого воздействия на опухоль, мочевой пузырь и прямую кишку составила 75, 61 и 61 Гр соответственно. При медиане наблюдения 19 мес 3-летний риск развития кишечной непроходимости составил 6 %, риск развития ректовагинальных свищей – 18 %, причем значимо чаще среди пациенток, у которых лучевая доза на прямую кишку составила более 76 Гр (100 % против 7 %, $p = 0,009$) [48]. В исследовании же Ф. Амриего и соавт. единственным фактором, ассоциированным с развитием позд-

них осложнений после брахитерапии, явилось получение пациенткой 150 % от рекомендуемой дозы лучевой терапии. Риск осложнения был менее 10 %, а при V150 составил 50 % [49].

В исследовании К.Н. Моог и соавт. в качестве предикторов развития свищей выступало только курение [32]. В исследовании Р. Виевнга и соавт., о котором говорилось выше, а также в работе М. Ната и соавт. таких факторов выявить не удалось [33, 50].

Заключение

Таким образом, РШМ для нашей страны является одной из значимых онкологических патологий, так как заболевание выявляется на III–IV стадии более чем у 30 % женщин [51]. Такое распространение само по себе, как и необходимость проведения лучевой терапии, определяет высокий риск развития свищей, что значимо ухудшает качество жизни пациенток. Следовательно, поиск факторов, ассоциированных с развитием вагинальных свищей, а также методов профилактики и лечения – по-прежнему актуальная задача для нашей страны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- WHO Handbook for health inequality monitoring. Available at: https://www.who.int/gho/health_equity/handbook/en/.
- Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019. (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ.)].
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [Situation with cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)].
- Lind H., Waldenstrom A.C., Dunberger G. et al. Late symptoms in long-term gynaecological cancer survivors after radiation therapy: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2011;105:737Y745. DOI: 10.1038/bjc.2011.315.
- Kirwan J.M., Symonds P., Green J.A. et al. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003;68:217Y226. DOI: 10.1016/s0167-8140(03)00197-x.
- Baalbergen A., Veenstra Y., Stalpers L. Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD006248YCD006248.
- Lanceley A., Fiander A., McCormack M. et al. Follow-up protocols for women with cervical cancer after primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD008767YCD008767.
- Wilson S.M., Sikkema K.J., Watt M.H. et al. Psychological symptoms among obstetric fistula patients compared to gynecology outpatients in Tanzania. *Int J Behav Med* 2015;22:605–13.
- Vangeenderhuysen C., Prual A., Ouldeld Joud D. Obstetric fistulae: incidence estimates for subSaharan Africa. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:65–6.
- Trovik J., Thornhill H.F., Kiserud T. Incidence of obstetric fistula in Norway: a population-based prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:405–10.
- Brown H.W., Wang L., Bunker C.H. et al. Lower reproductive tract fistula repairs in inpatient US women, 1979–2006. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2012;23:403–10. DOI: 10.1007/s00192-011-1653-3.
- Børseth K.F., Acharya G., Kiserud T. et al. Incidence of gynecological fistula and its surgical treatment: A national registry-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:1120–6.
- Virdee N.K., Ringdal E.K., Thornhill H. et al. Gynaecological fistulae after surgery or radiotherapy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2020;140(12). DOI: 10.4045/tidsskr.19.0822.
- Hilton P. Urogenital fistula in the UK: a personal case series managed over 25 years. *BJU Int* 2012;110:102–10.
- Turina M., Mulhall A.M., Mahid S.S. et al. Frequency and surgical management of chronic complications related to pelvic radiation. *Arch Surg* 2008;143:46–52, discussion 52. DOI: 10.1001/archsurg.2007.7.
- Allanson E.R., Powell A., Bulsara M. et al. Morbidity after surgical management of cervical cancer in low and middle income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(7):e0217775.
- Hilton P., Cromwell D.A. The risk of vesicovaginal and urethrovaginal fistula after hysterectomy performed in the English National Health Service – a retrospective cohort study examining patterns of care between 2000 and 2008. *BJOG* 2012;119:1447–54. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03474.x.
- Aarts J.W., Nieboer T.E., Johnson N. et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD003677.

19. Emmert C., Kohler U. Management of genital fistulas in patients with cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 1996;259:19Y24.
20. Welk B., Wallis C., D'Souza D. et al. A population-based assessment of urologic procedures and operations after surgery or pelvic radiation for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(5):989–95.
21. Fujikawa K., Miyamoto T., Ihara Y. et al. High incidence of severe urologic complications following radiotherapy for cervical cancer in Japanese women. *Gynecol Oncol* 2001;80:21Y23. DOI: 10.1006/gyno.2000.6030.
22. Tzu-Chi H., Ting-Ming H., Yuh-Cheng Y. et al. A surgeon's help with the management of bowel problems related to gynecology is truly needed – comparison of two periods spanning 24 years. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51(4):612–5.
23. Riss P., Neunteufel W., Janish H. Wertheim radical hysterectomy 1921–1986: changes in urologic complications. *Arch Gynecol Obstet* 1988;243:249–53.
24. Timmer P.R., Aalders J.G., Bouma J. Radical surgery after preoperative intracavitary radiotherapy for stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1984;18:206–12.
25. Lee Y.-N., Wang K.L., Lin M.-H. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: a clinical review of 954 cases. *Gynecol Oncol* 1989;32:135–42.
26. Abrão F.S., Breitbarg R.C., Oliveira A.T., Vasconcelos F.A. Complications of surgical treatment of cervical carcinoma. *Brazil J Med Biol Res* 1997;30:29–33.
27. Falk V., Lundgren N., Quarfordt L., Arstrom K. Primary surgical treatment of carcinoma stage I of the uterine cervix. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Scandinavica* 1982;61:481–6. DOI: 10.3109/00016348209156596.
28. Novak F. Procedure for the reduction of the number of ureter-vaginal fistulas after Wertheim's operation. *Am J Obstet Gynecol* 1956;72:506–10.
29. Lanowska M., Brink-Spalink V., Mangler M. et al. Vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomy (VALRH) versus laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH) in the treatment of cervical cancer: surgical results and oncologic outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(6):1293–300.
30. Naik R., Jackson K.S., Lopes A. et al. Laparoscopic-assisted radical vagina hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy – a randomized phase II trial: perioperative outcomes and surgicopathological measurements. *BJOG* 2010;117(6):746–51.
31. Angioli R., Penalver M., Muzii L. et al. Guidelines of how to manage vesicovaginal fistula. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(3):295–304.
32. Moore K.N., Gold M.A., McMeekin D.S., Zorn K.K. Vesicovaginal fistula formation in patients with Stage IVA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;106(3):498–501. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.04.030.
33. Biewenga P., Mutsaerts M.A., Stalpers L.J. et al. Can we predict vesicovaginal or rectovaginal fistula formation in patients with stage IVA cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(3):471–5.
34. Syed A.M., Puthawala A.A., Abdelaziz N.N. et al. Longterm results of low-dose-rate interstitial-intracavitary brachytherapy in the treatment of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):67–78.
35. Pisani P., Bray F., Parkin D.M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002;97:72Y81.
36. Quinn M.A., Benedet J.L., Odicino F. et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:S43YS103.
37. Quinn M.A., Benedet J.L., Odicino F. et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th annual report on the results of treatment in gynecological cancer 2. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:S43YS103. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60030-1.
38. Monk B.J., Tewari K.S., Koh W.J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol* 2007;25:2952Y2965.
39. Kramer C., Peschel R.E., Goldberg N. et al. Radiation treatment of FIGO stage IVA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;32:323Y326.
40. De Wilt J.H., van Leeuwen D.H., Logmans A. et al. Pelvic exenteration for primary and recurrent gynaecological malignancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:243Y248.
41. Marnitz S., Kohler C., Muller M. et al. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1023Y1030.
42. Ungar L., Palfalvi L., Novak Z. Primary pelvic exenteration in cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2008;111:S9YS12.8Y10.
43. Tewari K.S., Sill M.W., Penson R.T. et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynaecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390:1654–63.
44. Sturdza A., Hofmann S., Polterauer S. et al. Increased genitourinary fistula rate after Bevacizumab in recurrent cervical cancer patients initially treated with definitive radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 2017;193:1056–65. DOI: 10.1007/s00066-017-1178-x.
45. Tognarelli A., Faggioni L., Manassero F. et al. A case report of endorectal displacement of a right ureteral stent following radiochemotherapy and Bevacizumab. *BMC Urol* 2019;19(1):128.
46. Likić-Ladević I., Kadija S., Ladević N. et al. Urological complications after radical hysterectomy: incidence rates and predisposing factors. *Vojnosanit Pregl* 2007;64(6):381–4.
47. Sun R., Koubaa I., Limkin E.J. et al. Locally advanced cervical cancer with bladder invasion: clinical outcomes and predictive factors for vesicovaginal fistulae. *Oncotarget* 2018;9(10):9299–310.
48. Kasibhatla M., Clough R.W., Montana G.S. et al. Predictors of severe gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy and interstitial brachytherapy for advanced or recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(2):398–403.
49. Ampuero F., Doss L.L., Khan M. et al. The Syed-Neblett interstitial template in locally advanced gynecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1897–903.
50. Hata M., Koike I., Miyagi E. et al. Radiation therapy for stage IVA uterine cervical cancer: treatment outcomes including prognostic factors and risk of vesicovaginal and rectovaginal fistulas. *Oncotarget* 2017;8(68):112855–66. DOI: 10.18632/oncotarget.22836.
51. Шевчук А.С., Паяниди Ю.Г., Афанасьева К.В. Стадирование онкогинекологических заболеваний в Российской Федерации. *Онкогинекология* 2020;69–77. [Shevchuk A.S., Payanidi Yu.G., Afanasyeva K.V. Staging of gynecological cancers in the Russian Federation. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2020:69–77. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 27.07.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.
Article submitted: 27.07.2021. **Accepted for publication:** 27.09.2021.