

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-015>

Хориокарцинома яичников: роль молекулярно-генетического исследования в дифференциальной диагностике гестационных и негестационных форм

А. Н. Летучих^{1,2}, А. С. Абляметова^{1,2}, А. В. Зоринова^{1,2}, Э. Р. Израелян¹, А. С. Царева¹, А. А. Румянцев¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Ангелина Николаевна Летучих letuchih1998@mail.ru

Тактика лечения гестационной и негестационной хориокарциномы яичников имеет ряд различий, в связи с чем их дифференциальная диагностика требует особого внимания. Внедрение молекулярно-генетического тестирования, определяющего наличие отцовского генетического материала в опухоли, позволяет достоверно определить происхождение хориокарциномы яичников. Представленный клинический случай демонстрирует значение данного метода исследования в дифференциальной диагностике гестационных и негестационных форм хориокарциномы яичников.

Ключевые слова: герминогенная опухоль, негестационная хориокарцинома яичников, гестационная хориокарцинома яичников, молекулярно-генетическое тестирование, определение аллелей партнера в опухолевом материале.

Для цитирования: Летучих А. Н., Абляметова А. С., Зоринова А. В. и соавт. Хориокарцинома яичников: роль молекулярно-генетического исследования в дифференциальной диагностике гестационных и негестационных форм. Злокачественные опухоли 2024;14(4):84–90. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-015>

Choriocarcinoma of the ovaries: the role of molecular-genetic testing in the differential diagnosis of gestational and non-gestational forms

A. N. Letuchikh^{1,2}, A. S. Ablyametova^{1,2}, A. V. Zorinova^{1,2}, E. R. Israelyan¹, A. S. Tsareva¹, A. A. Rumyantsev¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Angelina Nikolaevna Letuchikh letuchih1998@mail.ru

The treatment approach for gestational and non-gestational ovarian choriocarcinoma has several differences, and their differential diagnosis requires special attention. The implementation of molecular-genetic testing which determines the presence of paternal genetic material in the tumor allows for a reliable determination of the origin of ovarian choriocarcinoma. The presented clinical case demonstrates the importance of this method in the differential diagnosis of gestational and non-gestational forms of ovarian choriocarcinoma.

Keywords: Germ cell tumor, non-gestational choriocarcinoma of the ovaries, gestational choriocarcinoma of the ovaries, molecular-genetic testing, determination of alleles of the partner in tumor material.

For citation: Letuchikh A. N., Ablyametova A. S., Zorinova A. V., et al. Choriocarcinoma of the ovaries: the role of molecular-genetic testing in the differential diagnosis of gestational and non-gestational forms. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(4):84–90 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-015>

ВВЕДЕНИЕ

Хориокарцинома яичников (ХЯ) относится к редким злокачественным опухолям и характеризуется быстрым инвазивным ростом, гематогенным метастазированием и повышенным уровнем бета-хорионического гонадотро-

пина (бета-ХГЧ) в плазме крови. Выделяют две основные формы ХЯ: наиболее частая — гестационная (связанная с настоящей или предшествовавшей беременностью) и негестационная [1].

Негестационная хориокарцинома яичников (НХЯ) — гистологический подтип недисгерминозных герминогенных

опухолей (ГО). Патоморфологически НХЯ классифицируется как «чистая» хориокарцинома (не содержащая других недисгерминомных компонентов) и смешанная [2,3]. Частота встречаемости «чистой» НХЯ составляет 0,6% всех случаев злокачественных новообразований яичников [4].

Гистологически гестационная и негестационная формы хориокарциномы имеют идентичную картину: аномальную гиперплазию и анаплазию трофобласта, отсутствие ворсин хориона, высокий пролиферативный индекс, а также наличие кровоизлияний и некрозов в опухолевой ткани [5]. Стандартные методы обследования не позволяют отличить подтипы ХЯ между собой из-за их морфологических и клинических сходств [6].

В настоящее время наиболее достоверным способом дифференциальной диагностики НХЯ от гестационной хориокарциномы яичников (ГХЯ) является проведение молекулярно-генетического тестирования, в основе которого лежит определение аллелей партнера в опухолевом материале [3]. ГХЯ всегда ассоциированы с наличием отцовского генетического материала в опухоли, в отличие от НХЯ, происхождение которых связано с пороками развития первичной половой клетки в эмбриогенезе [7,8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Е., 38 лет, с февраля 2022 года планировала беременность. В начале июня этого же года в связи с задержкой менструации (последний день менструации — 27.04.2022, цикл — 28 дней) было выполнено УЗИ органов малого таза, по результатам которого визуализировалось образование левого яичника. При комплексном обследовании выявлены множественное метастатическое поражение легких, единичный очаг в S4a–S3 печени. Уровень СА125 от 25.06.2022 — 87 ЕД/мл. По месту жительства установлен предварительный диагноз — рак яичников (РЯ), 15.07.2022 пациентка была прооперирована в объеме экстирпации матки с придатками. По данным гистологического исследования (ГИ) — в левом яичнике морфологическая картина опухоли соответствовала хориокарциноме.

После оперативного лечения в августе 2022 года была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием, по результатам которой все ранее определяемые очаги увеличились в размерах. Наиболее крупные из них: в S6 правого легкого до 2,4 × 2,2 см; в S4a–S3 печени до 2,7 см; по висцеральной поверхности правой доли печени выявлялось отграниченное жидкостное образование с геморрагическим содержимым размерами 9,0 × 7,0 см; также отмечена уретеропиелозктазия слева.

По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза от 07.09.2022 в полости таза определялись множественные опухолевые узлы неоднородной кистозно-солидной структуры, сливающиеся между собой, общими размерами до 10,7 × 9,7 × 8,9 см; вдоль общих подвздошных сосудов — опухолевые лимфатические узлы размерами до 1,5 × 1,2 × 1,9 см справа и до 3,9 × 3,8 см слева.

Пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для определения дальнейшей тактики лечения.

Уровень онкомаркеров от 02.09.2022: бета-ХГЧ — 659238 мМЕ/мл, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 1403 Ед/л, альфа-фетопротеин (АФП) в пределах референсных значений. Несмотря на распространенность заболевания, соматический статус по шкале ECOG — 0.

Учитывая результат ГИ, первичную локализацию опухоли в левом яичнике, уровень бета-ХГЧ, заболевание было расценено как распространенная ХЯ. Собрав детальный гинекологический анамнез — предшествовавшие роды в январе 2021 года, планируемая вторая беременность с февраля 2022 года, задержка менструального цикла (последний день менструации — 27.04.2022, цикл — 28 дней), был установлен предварительный диагноз: диссеминированная злокачественная трофобластическая опухоль, исходящая из левых придатков, сверхвысокий риск лекарственной резистентности (18 баллов по шкале FIGO). Для дифференциальной диагностики ХЯ и окончательного подтверждения диагноза гистологический материал был отдан на молекулярно-генетическое исследование (МГИ). Однако, учитывая распространенность заболевания, высокую курательность опухоли, коллегиально было принято решение, не дожидаясь результатов МГИ, начать лекарственное лечение.

Уровень бета-ХГЧ от 13.09.2022 (до начала лечения) — 350726 мМЕ/мл. В связи с выраженной пиелозктазией слева была установлена нефростома.

Принимая во внимание высокие риски распада опухоли и жизнеугрожающего кровотечения, первый курс химиотерапии (ХТ) был проведен в стабилизирующем режиме по схеме EP (этопозид, цисплатин) (табл. 1).

Таблица 1. Стабилизирующий режим EP

Table 1. Low-dose EP induction chemotherapy

Дата введения	Препараты
13.09.2022	Этопозид 100 мг/м ²
14.09.2022	Цисплатин 20 мг/м ² (24-часовая инфузия)
16.09.2022	Этопозид 100 мг/м ² , цисплатин 20 мг/м ²
20.09.2022	Этопозид 100 мг/м ² , цисплатин 20 мг/м ²
21.09.2022	Этопозид 100 мг/м ² , цисплатин 20 мг/м ²

С 13.09.2022 по 21.09.2022 проведено два двухдневных блока стабилизирующего курса ХТ в режиме EP. В связи с развитием затяжной гематологической токсичности (тромбоцитопении 3 степени, нейтропении 4 степени, фебрильной нейтропении 3 степени) третий блок курса не проводился. После восстановления лабораторных показателей крови лечение было продолжено по схеме ЕМА-EP. С 05.10.2022 по 12.10.2022 проведен первый курс ХТ в данном режиме. В связи с затяжной тромбоцитопенией 4 степени и нейтропенией 4 степени начало очередного курса

было задержано на 9 дней. С 28.10.2022 по 04.11.2022 проведен второй курс ХТ с редукцией дозы этопозида на 20%, в интервале после которого наблюдались анемия 2 степени, нейтропения 4 степени, тромбоцитопения 3 степени. Проведение третьего курса было задержано на 6 дней.

Учитывая гематологическую токсичность, несоблюдение дозоинтенсивности ХТ, коллегиально было принято решение о продолжении лечения в режиме ВЕР. С 17.11.2022 по 22.11.2022 проведен третий курс ХТ в модифицированном режиме ВЕР с редукцией дозы этопозида до 300 мг/м² суммарно, в интервале отмечена гематологическая токсичность 3–4 степени. С 13.12.2022 по 27.12.2022 проведен четвертый курс ХТ (суммарная доза этопозида — 280 мг/м²) в прежнем режиме. При поступлении на пятый курс отмечено снижение уровня бета-ХГЧ менее чем на 10% в трех последовательных анализах крови (плато, график 1). Пациентка обсуждена на онкологическом консилиуме, было рекомендовано проведение второй линии терапии в режиме: пембролизумаб 400 мг в/в капельно в день 1, каждые 6 недель. Первый курс второй линии лекарственного лечения проведен 10.01.2023.

По данным молекулярно-генетического тестирования от 26.01.2023: в опухолевом материале не выявлено дополнительных аллелей, соответствующих генотипу партнера пациентки, также наблюдался субтотальный некроз опухоли, процент опухолевых клеток не превышал 15% на площадь среза. Длительное ожидание результата МГИ (4 месяца) было связано с отсутствием необходимых реагентов в лаборатории.

Пациентка повторно обсуждена на консилиуме, в связи с отсутствием аллелей партнера в опухолевом материале

диагноз трактован как недисгерминальная ГО левого яичника. Было принято решение завершить иммунотерапию (ИТ) с дальнейшим рассмотрением вопроса о проведении циторедуктивной операции при наличии резидуальных очагов более 1 см.

По данным ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ от 05.04.2023-в малом тазу сохранялся опухолевый конгломерат размерами 6 × 5 см, вовлекающий левый мочеточник, определялось опухолевое поражение печени (очаги до 3 см), легких (до 1 см).

Выполнена циторедуктивная операция 12.05.2023 в объеме: удаление остаточной опухоли малого таза, уретеротомия, установка мочеточникового стента, ушивание мочеточника, атипичная резекция правой доли печени. По результатам ГИ был достигнут полный патоморфологический ответ, в пределах исследуемого материала признаков неопластического процесса не обнаружено. При наблюдении за пациенткой в течение 11 месяцев, данных за прогрессирование заболевания не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае пациентке с предварительным неверифицированным диагнозом РЯ на первом этапе была выполнена экстирпация матки с придатками. Важно отметить, что диагноз РЯ устанавливается на основании ГИ материала, полученного во время операции (выполняется срочное интраоперационное ГИ) или при биопсии на дооперационном этапе [9]. В случае, если результат противоречит диагнозу РЯ, тактика лечения меняется в зависимости от полученного гистологического заключения.

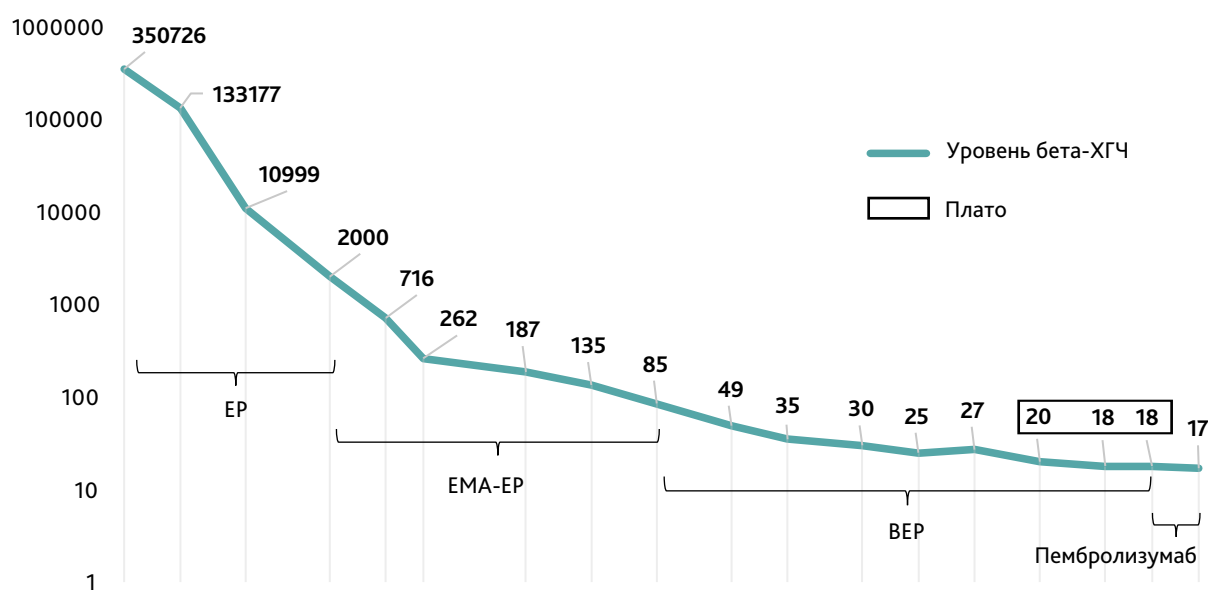


График 1. Динамика уровня бета-ХГЧ

Graph 1. Dynamics of beta-hCG

По данным ГИ у пациентки была верифицирована хориокарцинома, исходящая из левых придатков. Учитывая выраженную эффективность ХТ при данной опухоли и желание пациентки сохранить репродуктивную функцию, объем выполненного хирургического вмешательства носил калечащий характер.

Высокая чувствительность ХЯ к ХТ вне зависимости от подтипа обуславливает главенствующие позиции данного метода лечения над другими, позволяя сохранить репродуктивную функцию у большинства пациенток. Принципы хирургического подхода в лечении ХЯ различны: пациенткам с НХЯ необходимо удаление всех резидуальных проявлений болезни более 1 см после завершения ХТ [10], в то время как при ГХЯ оперативное вмешательство не является стандартом лечения [11].

Основные отличия в подходах лечения распространенных форм НХЯ и ГХЯ представлены в таблице 2 [10–12].

До недавнего времени основным способом дифференциальной диагностики НХЯ и ГХЯ был детальный сбор гинекологического анамнеза [13]. Предшествующая беременность является основополагающим условием постановки диагноза гестационной хориокарциномы, однако клинические диагностические критерии ненадежны, за исключением случаев, когда на момент постановки диагноза у пациентки ранее не было половых контактов [7,13–15]. Наиболее достоверный способ идентификации происхождения ХЯ — молекулярно-генетическое тестирование, определяющее наличие аллелей партнера в опухолевом материале, однако ожидание результата этого исследования может занимать более одного месяца, что в ряде случаев приводит к отсрочке начала адекватного лечения.

В работе Fisher R.A. et al. в 1992 году представлена серия клинических наблюдений, в которой впервые гестационная хориокарцинома была верифицирована методом анализа ДНК с использованием определенных клонированных последовательностей генома (ДНК зондов) для анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов путем сравнения образцов крови, полученных от пациентки и ее партнера. На основании результатов этой работы у пациентки с изначально установленным диагнозом ГХЯ по данным МГИ отсутствовал отцовский генетический материал в опухоли, что подтвердило диагноз НХЯ. Дороговизна метода и низкая доступность не позволили ему войти в широкую клиническую практику [7].

В настоящее время флуоресцентное микросателлитное генотипирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) лежит в основе определения аллелей в опухоли, совпадающих с генотипом партнера. В 1996 году впервые было использовано профилирование на основе коротких tandemных повторов (short tandem repeat — STR), обладающих высокой специфичностью, генетической и соматической стабильностью [16]. При таком подходе ряд полиморфных STR-локусов амплифицируются методом ПЦР с дальнейшей оценкой наличия аллелей партнера в опухолевом материале с помощью анализа STR [17].

В крупном ретроспективном анализе Alifrangis C. с соавторами проведена оценка показателей общей выживаемости (ОВ) в когортах пациенток, получивших первичное лекарственное лечение в режиме ЕМА-СО в периоды с 1979 по 1995 год и с 1995 по 2010 год, и ОВ составила 86,2% (n = 151) и 97,9% (n = 140) соответственно. Увеличение ОВ почти на 9% связано, во-первых, с проведением

Таблица 2. Отличия в подходах лечения распространенных форм НХЯ и ГХЯ

Table 2. Differences in the treatment approaches for advanced gestational and non-gestational ovarian choriocarcinoma

	НХЯ	ГХЯ
Оценка риска развития резистентности к лекарственной терапии	–	Прогностические критерии FIGO 2020 года
I линия лекарственного лечения	ВЕР, при противопоказаниях к назначению блеомицина — PEI, EP	В зависимости от риска развития лекарственной резистентности: монохимиотерапия (метотрексат, дактиномицин), ЕМА-СО, ЕМА-ЕР
Количество курсов ХТ	При отсутствии резидуальной опухоли — 3 курса При наличии резидуальной опухоли — 4 курса	До нормализации бета-ХГЧ + 2–3 консолидирующих курса
Хирургическое лечение	После завершения ХТ — удаление всех резидуальных проявлений болезни ≥ 1 см	Не является стандартом лечения
II линия лекарственного лечения	TIP, VeIP	1. Эскалирование режима в зависимости от ранее проводимой ХТ: • метотрексат → дактиномицин/ЕМА-СО • ЕМА-СО → ЕМА-ЕР 2. Альтернативные режимы при резистентности опухоли к режиму ЕМА-ЕР: TP/TE, ВЕР, VIP, ICE, TIP. 3. Дополнительные режимы: пембролизумаб/авелумаб/ниволумаб
III линия лекарственного лечения	TGO, GemOx, при dMMR/MSI-H — пембролизумаб	

в когорте 2 (лечение с 1995 по 2010 год) низкодозовой ХТ в режиме EP пациенткам с факторами риска жизнеугрожающих осложнений. Такой подход привел к снижению частоты развития ранних смертей до 0,7%, в отличие от когорты 1 (с 1979 по 1995 год — 7,3%), получившей ХТ в полных дозах. Во-вторых, причина наблюдаемого улучшения ОВ также связана с применением МГИ, позволившего исключить опухоли негестационного происхождения, продуцирующие бета-ХГЧ ($n = 6$), летальность в данной подгруппе составила 100% [18].

Несмотря на отсутствующий результат МГИ на момент начала терапии, клинико-анамнестические данные указывали на ГХЯ сверхвысокого риска (18 баллов по FIGO), в связи с чем пациентке после проведения стабилизирующего курса продолжено лечение многокомпонентной платиносодержащей ХТ в режиме ЕМА-EP. Однако, учитывая выраженную гематологическую токсичность после проведения второго курса, этот режим был заменен на схему ВЕР.

Тактика ведения пациенток с ЗТО заключается в достижении нормализации концентрации бета-ХГЧ с последующим проведением 2–3 консолидирующих курсов ХТ [11]. В представленном клиническом наблюдении отмечено плато бета-ХГЧ после проведения второго курса ХТ в режиме ВЕР, что расценено как резистентность опухоли к проводимому лекарственному лечению.

В многоцентровое проспективное исследование II фазы TROPHIMMUN включались пациентки с ЗТО низкого (когорты А) и высокого (когорты В) рисков с резистентностью к одно- и многокомпонентной ХТ соответственно, которым проводили ИТ авелумабом. В когорте А была достигнута первичная конечная точка — частота нормализации бета-ХГЧ отмечена у 53% пациенток ($n = 8$) [19]. В когорте В лишь у 1 пациентки (14,3%) достигнута нормализация уровня бета-ХГЧ на фоне ИТ [20].

Ввиду отсутствия единых стандартов лечения ЗТО сверхвысокого риска при резистентности к первой линии ХТ нами назначена терапия отчаяния — ИТ пембролизумабом.

К моменту получения заключения МГИ был проведен один курс ИТ. Согласно полученному протоколу тести-

рования в опухолевом материале не обнаружены аллели партнера, что исключает гестационную природу хориокарциномы и окончательно подтверждает диагноз НХЯ. К моменту получения заключения МГИ был проведен один курс ИТ.

Исходя из данных клинических рекомендаций, первая линия лекарственного лечения НХЯ включает проведение многокомпонентной платиносодержащей ХТ (режим ВЕР) [10]. Однако в литературе имеются данные об успешном применении метотрексат-содержащих режимов ХТ (ЕМА-СО, ЕМА) у пациенток с НХЯ [21–23]. Принципы хирургического подхода в лечении НХЯ основаны на результатах исследований, полученных среди мужчин с ГО [10,12].

Учитывая результат МГИ, а также наличие у пациентки остаточной опухоли размерами более 1 см по данным контрольного обследования, ИТ была отменена, после чего выполнена циторедуктивная операция. По результатам ГИ достигнут полный лечебный патоморфоз.

Принимая во внимание различные подходы ведения гестационных и негестационных форм ХЯ, для подтверждения диагноза всем пациенткам с ХЯ рекомендовано выполнение МГИ, определяющего наличие аллелей партнера в опухолевом материале. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность данного метода, рутинное его применение в практике в настоящий момент затруднительно ввиду дороговизны, низкой доступности, а также длительного ожидания результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложности лечения НХЯ часто ассоциированы с некорректно проведенной дифференциальной диагностикой, недостаточной осведомленностью специалистов о данном заболевании, а также редкой ее встречаемостью. Описанный клинический случай демонстрирует возможности и ценность молекулярно-генетического тестирования ХЯ для окончательной верификации опухоли и назначения адекватного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bishop B.N., Edemekong P.F. Choriocarcinoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 4, 2023. PMID: 30571055
2. Liu X., Zhang X., Pang Y., et al. Clinicopathological factors and prognosis analysis of 39 cases of non-gestational ovarian choriocarcinoma. Arch Gynecol Obstet 2020;301(4):901–912. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05502-9>
3. Hayashi S., Abe Y., Tomita S., et al. Primary non-gestational pure choriocarcinoma arising in the ovary: A case report and literature review. Oncol Lett 2015;9(5):2109–2111. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2985>
4. Vance R.P., Geisinger K.R. Pure nongestational choriocarcinoma of the ovary. Report of a case. Cancer 1985;56(9):2321–2325. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19851101\)56:9<2321::aid-cnrc2820560931>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19851101)56:9<2321::aid-cnrc2820560931>3.0.co;2-q)
5. Exman P., Takahashi T.K., Gattas G.F., et al. Primary ovary choriocarcinoma: individual DNA polymorphic analysis as a strategy to confirm diagnosis and treatment. Rare Tumors 2013;5(2):89–92. <https://doi.org/10.4081/rt.2013.e24>
6. Lv L., Yang K., Wu H., et al. Pure choriocarcinoma of the ovary: a case report. J Gynecol Oncol 2011;22(2):135–9. <https://doi.org/10.3802/jgo.2011.22.2.135>
7. Fisher R.A., Newlands E.S., Jeffreys A.J., et al. Gestational and nongestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis. Cancer 1992;69(3):839–845. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920201\)69:3<839::aid-cnrc2820690336>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920201)69:3<839::aid-cnrc2820690336>3.0.co;2-e)

8. Adow M.T., Gebresilasie S.F., Abebe N.A. Primary ovarian choriocarcinoma: rare entity. *Case Rep Obstet Gynecol* 2021;2021:4545375. <https://doi.org/10.1155/2021/4545375>
9. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):201–215.
Tyulandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., et al. Practical recommendations for drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1. Malignant tumors 2023;13(3s2):201–215 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-201-215>
10. Гуторов С.Л., Новикова Е.Г., Румянцев А.А., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных неэпителиальных опухолей яичников. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):216–234.
Gutorov S.L., Novikova E.G., Rummyantsev A.A., et al. Practical recommendations for drug treatment of malignant nonepithelial ovarian tumors. RUSSCO practical recommendations, part 1. Malignant tumors 2023;13(3s2):216–234 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-216-234>
11. NCCN Guidelines, Version 1.2024. Gestational Trophoblastic Neoplasia. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gtn.pdf
12. NCCN Guidelines, Version 1.2024. Testicular Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf
13. Shao Y., Xiang Y., Jiang F., et al. Clinical features of a Chinese female nongestational choriocarcinoma cohort: a retrospective study of 37 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):325. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01610-6>
14. Yu X., Du Q., Zhang X., et al. Pure primary non-gestational choriocarcinoma originating in the ovary: A case report and literature review. *Rare Tumors* 2021;13:20363613211052506. <https://doi.org/10.1177/20363613211052506>
15. Kong B., Tian Y.J., Zhu W.W., Qin Y.J. A pure nongestational ovarian choriocarcinoma in a 10-year-old girl: case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(3):574–578. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00973.x>
16. Lorigan P.C., Grierson A.J., Goepel J.R., et al. Gestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed by analysis of tumour DNA. *Cancer Lett* 1996;104(1):27–30. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(96\)04219-x](https://doi.org/10.1016/0304-3835(96)04219-x)
17. Zhang X., Yan K., Chen J., Xie X. Using short tandem repeat analysis for choriocarcinoma diagnosis: a case series. *Diagn Pathol* 2019;14:93. <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0866-5>
18. Alifrangis C., Agarwal R., Short D., et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(2):280–286. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1817>
19. You B., Bolze P.A., Lotz J.P., et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors with resistance to single-agent chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN phase II trial. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3129–3137. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00803>
20. You B., Bolze P.A., Lotz J.P., et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors with resistance to polychemotherapy: Cohort B of the TROPHIMMUN phase 2 trial. *Gynecol Oncol* 2023;168:62–67. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.11.005>
21. Yang Y., Zhang X., Chen D., et al. Adolescent non-gestational ovarian choriocarcinoma: report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(5):1788–1794. PMID: 31933999
22. Yamamoto E., Ino K., Yamamoto T., et al. A pure nongestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed with short tandem repeat analysis: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007 Jan-Feb;17(1):254–258. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00764.x>
23. Tsujioka H., Hamada H., Miyakawa T., et al. A pure nongestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed with DNA polymorphism analysis. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):540–542. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00139-2](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00139-2)

ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

ORCID АВТОРОВ

Летучих Ангелина Николаевна
<https://orcid.org/0000-0003-4481-4164>
Абляметова Авашерфе Сапуетовна
<https://orcid.org/0000-0002-6750-5201>

AUTHORS' CONTRIBUTION

All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

ORCID OF AUTHORS

Letuchikh Angelina Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0003-4481-4164>
Ablyametova Avasherfe Sapuetovna
<https://orcid.org/0000-0002-6750-5201>

Зоринова Алина Владимировна

<https://orcid.org/0009-0004-4632-3195>

Израелян Эдгар Рудикович

<https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

Царева Анастасия Сергеевна

<https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>

Румянцев Алексей Александрович

<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статья поступила в редакцию 28.05.2024,
прошла рецензирование 11.07.2024,
принята в печать 11.07.2024

Zorinova Alina Vladimirovna

<https://orcid.org/0009-0004-4632-3195>

Israelyan Edgar Rudikovich

<https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

Tsareva Anastasiya Sergeevna

<https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>

Rumyantsev Aleksei Aleksandrovich

<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

All patients signed informed consent to participate in the study.