

原发性乳腺癌伴肝转移性神经内分泌癌：诊疗挑战与治疗思考(附1例报告)

韩寅烁¹, 王海波^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心, 山东 青岛

收稿日期: 2025年6月15日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月16日

摘要

目的: 乳腺癌肝转移常见, 但神经内分泌分化极罕见。本文通过对1例原发性乳腺癌伴肝转移性神经内分泌癌病例进行报道, 以探讨该病的临床特征及诊疗策略, 以期提高对该罕见疾病的认识。方法: 对青岛大学附属医院2024年8月30日收治的1例56岁女性患者的临床病例资料进行回顾性分析, 并结合相关文献进行分析。结果: 患者因左侧无痛性乳房肿块行改良根治术, 病理证实为神经内分泌癌, 经多线治疗无效, 随访截止于2024年10月29日。后续患者失访。结论: 乳腺癌异质性较强, 而神经内分泌分化在乳腺癌中较罕见, 临床表现缺乏特异性, 对于诊断有一定的挑战性, 病理及分子检测可以作为评估肿瘤的重要辅助成分。全身治疗是乳腺癌伴转移性神经内分泌癌的关键治疗方法, 然治疗方案尚未形成统一标准, 未来需要进一步探讨思考标准治疗方案。

关键词

乳腺癌肝转移, 神经内分泌癌, 表型转化, 诊断陷阱, 治疗策略

Primary Breast Cancer with Liver Metastatic Neuroendocrine Carcinoma: Diagnostic and Therapeutic Challenges and Treatment Considerations (with a Case Report)

Yinshuo Han¹, Haibo Wang^{2*}

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Breast Disease Diagnosis and Treatment Center, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 韩寅烁, 王海波. 原发性乳腺癌伴肝转移性神经内分泌癌: 诊疗挑战与治疗思考(附 1 例报告) [J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1031-1039. DOI: 10.12677/acm.2025.1572088

Abstract

Objective: Hepatic metastasis of breast cancer is common, but neuroendocrine differentiation is extremely rare. This article reports a case of primary breast cancer with liver metastatic neuroendocrine carcinoma to explore the clinical features and treatment strategies of this disease, with the aim of enhancing the understanding of this rare condition. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of a 56-year-old female patient admitted to the Affiliated Hospital of Qingdao University on August 30, 2024, and the relevant literature was reviewed. **Results:** The patient underwent modified radical mastectomy due to a painless mass in the left breast. Pathology confirmed neuroendocrine carcinoma. Despite multiple lines of treatment, the patient did not respond. Follow-up was discontinued on October 29, 2024, and the patient was lost to follow-up. **Conclusion:** Breast cancer is highly heterogeneous, and neuroendocrine differentiation is rare in breast cancer. The clinical manifestations lack specificity, posing a challenge for diagnosis. Pathological and molecular testing can serve as important auxiliary components for tumor assessment. Systemic treatment is the key approach for breast cancer with metastatic neuroendocrine carcinoma, but a unified treatment standard has not yet been established. Further exploration and consideration of standard treatment regimens are needed in the future.

Keywords

Breast Cancer Liver Metastasis, Neuroendocrine Carcinoma, Phenotypic Transformation, Diagnostic Pitfall, Treatment Strategy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms of the breast, NENB)是一组具有高度异质性的肿瘤。2019 年世界卫生组织(WHO)第五版已经转向对 NENB 进行二分类, 将 NENB 分为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)两大类, 同时提出了浸润性癌和 NEC 混合性癌的诊断理念, 以便于其他器官系统的分类标准化[1]。在监测流行病学和最终结果(Surveillance Epidemiology and End Results, SEER)数据库中, 2003~2009 年期间仅发现了 142 例 NEC, 患病率 < 0.1% [2]。乳腺癌常见转移部位为骨、肺、肝, 神经内分泌分化在乳腺癌中发生率极低, 对常规化疗反应差, 治疗存在困境。来自 SEER 数据库的基于人群的研究表明, 与同一阶段的非 NEC 乳腺癌患者相比, NEC 的总生存期(OS)和疾病特异性生存期(DFS)显著缩短[2]。乳腺癌转移后获得神经内分泌表型的机制不明, 现有文献报道可能与乳腺癌转移过程中由于克隆进化或治疗压力导致肿瘤细胞获得神经内分泌特征有关[3][4]。本病例患者肝脏与乳腺的病理存在表型矛盾, 经多次多学科协作及分子检测最终得出肝脏神经内分泌癌的原发灶来源于乳腺。本文首次报道乳腺非神经内分泌癌转移后获得神经内分泌表型, 以期提高对乳腺神经内分泌癌的认知, 规范临床诊治, 使更多患者治疗受益。

2. 病历资料

患者女, 56 岁, 2021 年 1 月因“左乳肿物 2 月”就诊。查体发现左乳 10 点钟方向 2 cm × 2 cm 肿

物。术前影像学检查未见远处转移(见图 1)。行改良根治术, 病理示浸润性导管癌(II 级), ER 阳性, PR 阳性, HER2 阴性, 淋巴结未见转移。术后接受 TC 方案化疗(白蛋白紫杉醇 + 环磷酰胺)6 周期, 随后内分泌治疗至 2023 年 6 月。2023 年 5 月复查发现肝多发转移灶(见图 2)。肝穿刺活检最初诊断为转移性乳腺癌, 但后续多次病理会诊结果不一致(见表 1)。2024.1.30 复查 PET CT 见肝多发转移灶(见图 3)。2024 年 3 月再次肝穿刺显示符合小细胞神经内分泌癌或转移性乳腺癌伴神经内分泌分化, 与原发灶免疫组化特征显著不同(见表 2)。患者期间接受了多线治疗(共六线), 包括: 1) TC 化疗 + 内分泌治疗; 2) TX 方案(白蛋白紫杉醇 + 卡培他滨); 3) 贝伐珠单抗 + 卡培他滨; 4) EC 方案(依托泊苷 + 卡铂); 5) 吉西他滨; 6) 伊立替康 + 阿替利珠单抗。但治疗效果欠佳, 肝转移灶持续进展。多线治疗具体方案及病情变化见表 3。治疗期间肝脏转移灶最大截面面积随时间变化情况见图 4。2024 年 9 月上级医院基因检测最终判定为神经内分泌肿瘤(组织相似性 79.9%)。

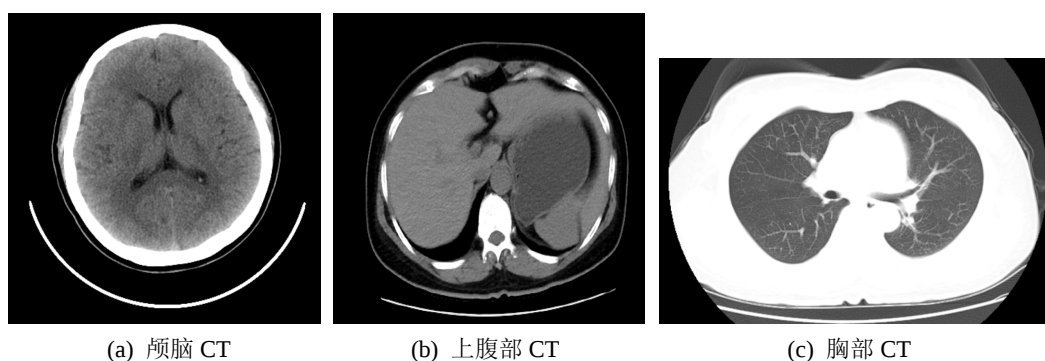


Figure 1. (2021.02.01) Initial examination results for diagnosis and treatment: No abnormalities were found
图 1. (2021.02.01)诊治初始相关检查结果: 均未见异常

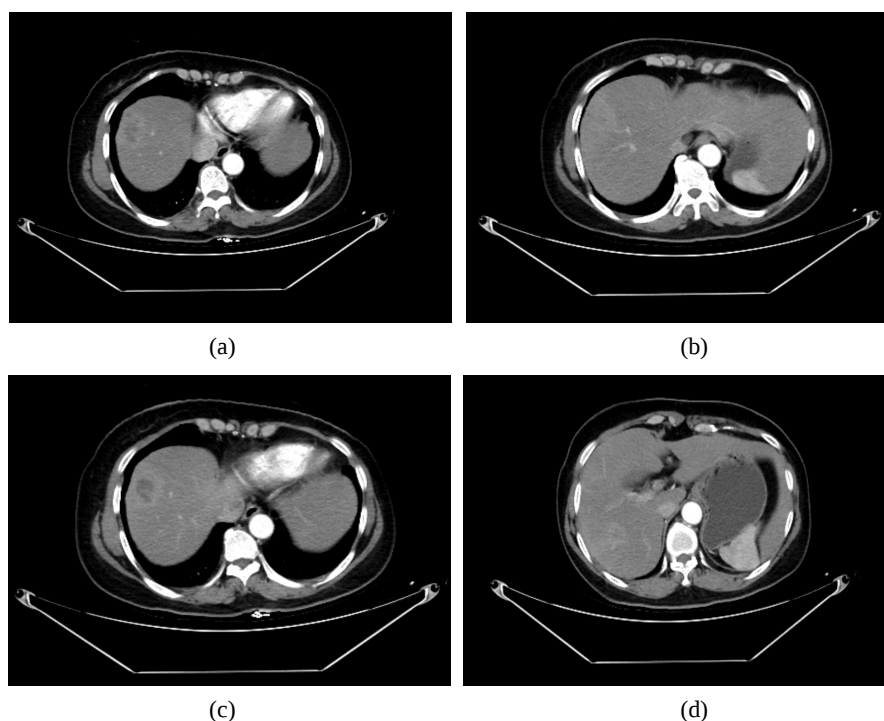


Figure 2. (2023.05.25) Enhanced CT of the upper abdomen: Multiple low-density shadows were observed within the liver
图 2. (2023.05.25)上腹部增强 CT: 见肝内多发低密度影

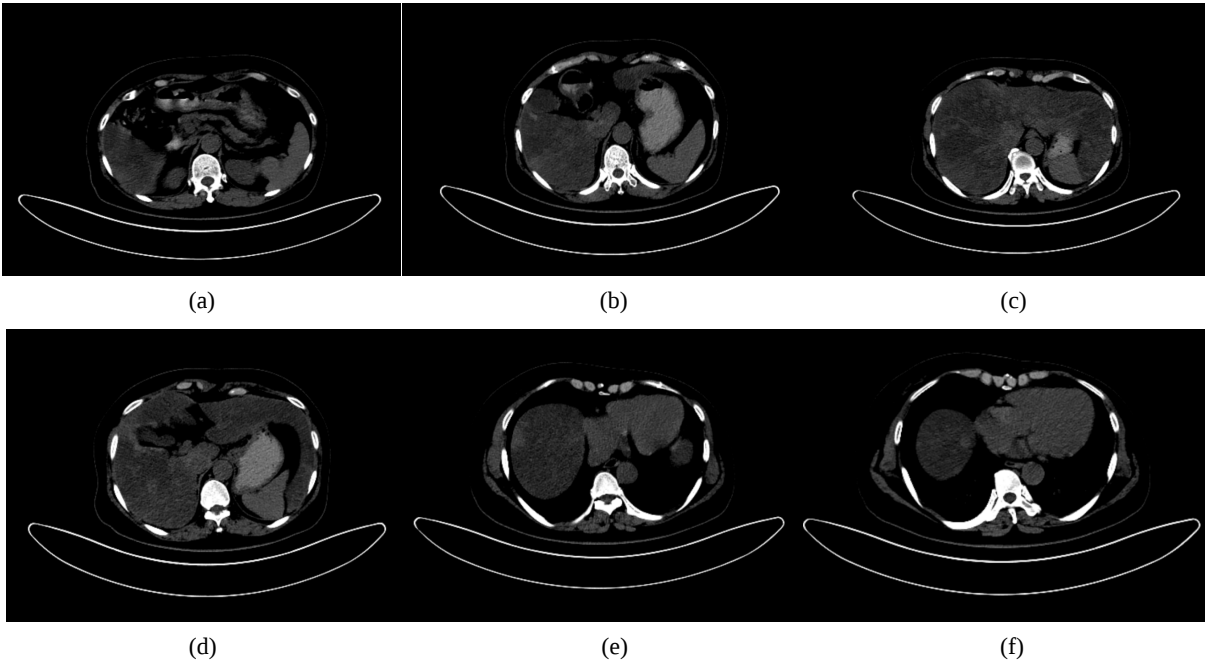


Figure 3. (2024.01.30) PET-CT: Multiple liver metastases
图 3. (2024.01.30) PET-CT: 肝多发转移瘤

Table 1. Pathological results at each stage and genetic test results from the superior hospital
表 1. 各阶段病理及上级医院基因检测结果

	时间	病理诊断	免疫组化
乳腺癌 改良根治术后病理	2021-02-22	肿瘤间质淋巴细胞浸润(TILS): 10%, 周围见导管原位癌(约占 20%), 实性型为主, 核级 III 级。切缘及乳头均为阴性, 腋窝未见癌累及。	ER (++, 70%), PR (++~+++, 70%), AR (+, 30%), HER2 (2+), p53 (-), P120 Catenin (膜+), EGFR (-), CK5/6 (-), D2-40 示脉管 (+), Ki-67 (+, 70%), VENTANA PD-L1 (SP142) (IC: -)。HER-2 扩增情况: 阴性。CD56 (-), Syn (-)
第一次当地医院肝 脏穿刺病理	2023-05-29	低分化腺癌浸润, 不排除转移性	CK7 (+), CK19 (+), Her-2 (1+), ER (+), PR (+, 约 60%), Ki-67 (+)约 80%, Hepatocyte (-), Glypican 3 (-)
第一次肝穿我院病 理会诊	2023-05-29	低分化癌, 符合转移性乳腺癌。	GATA3 (-), Arginase-1 (-), Mammaglobin (部分+), ER (-), PR (-), HER2 (1+), AR (-), MLH1 (+), MSH2 (+), MSH6 (+), PMS2 (+)。PD-L1-22C3 (IC: <1%)
第二次我院肝脏穿 刺病理	2024-03-18	符合小细胞神经内分泌癌或转移性 乳腺癌伴神经内分泌分化。	CKpan (+), CK20 (灶+), CK7 (个别+), CD56 (+), Syn (+), CgA (-), TTF-1 (-), Hepatocyte (-), GCDFP-15 (-), GATA3 (-), Mammaglobin (-), Ki-67 (+, 80%)。补做免疫组化: ER (-), PR (+, 30%), HER2 (0), AR (-)
上级医院 基因检测	2024-09-25	肿瘤组织起源基因检测(T00 90 基 因): 肝脏肿块浸润性癌, 该肿瘤样 本最有可能来源于神经内分泌组 织, 即神经内分泌肿瘤可能性大。	NA

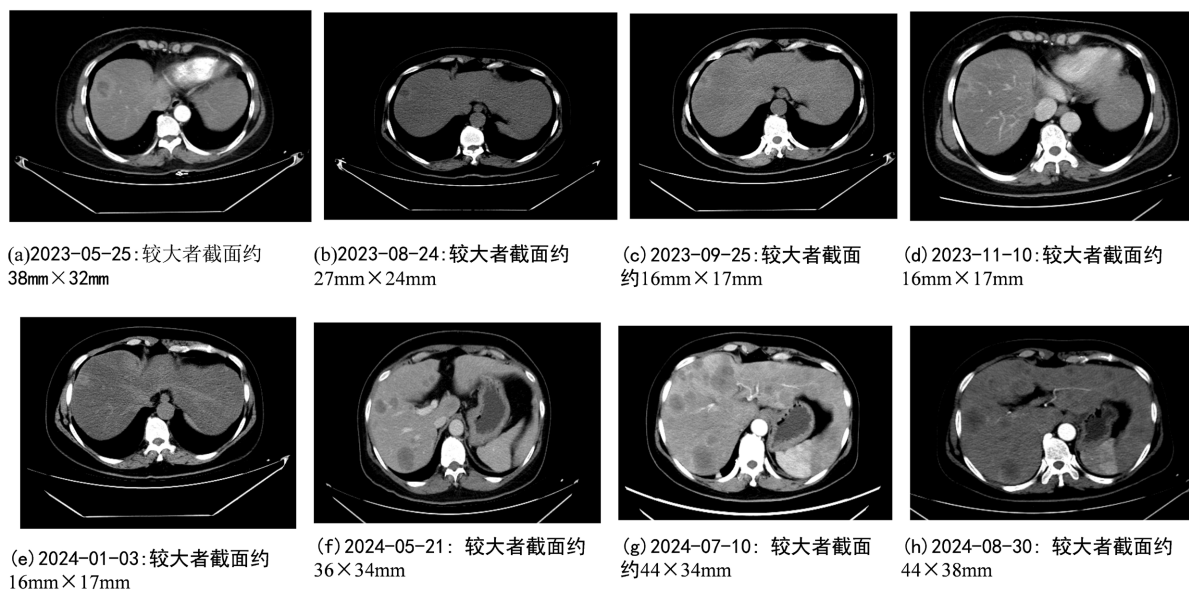


Figure 4. The changes in the maximum cross-sectional area of liver metastases over time

图 4. 肝脏转移灶最大截面面积随时间变化情况

Table 2. Comparison of special immunohistochemical results between the primary lesion and the metastatic lesion as shown by two puncture tests

表 2. 原发灶与转移灶两次穿刺相关特殊免疫组化对比展示

	ER	PR	HER2	Ki-67	syn	CgA	CD56
乳腺原发灶	(++, 70%)	(++~+++, 70%)	(-)	70%	(-)	未做	(-)
第一次当地医院肝脏穿刺	(+)	(+, 约 60%)	(-)	80%	未做	未做	未做
我院复核切片	(-)	(-)	(-)	未做	未做	未做	未做
第二次我院肝脏穿刺	(-)	(+, 30%)	(-)	80%	(+)	(-)	(+)

Table 3. Multidisciplinary treatment plan

表 3. 多线治疗方案

	具体时间	治疗方案	具体计量	肝脏转移灶较大者截面	评估疗效	肝脏转移灶变化
一线	2021-03-26 至 2021-07-22	TC*6 + 内分泌治疗	白蛋白紫杉醇 400 mg d1 + 环磷酰胺 1.0 d1 + 枸橼酸托瑞米芬 60 mg qd	38 mm × 32 mm	PD	2023 年 5 月 25 日初见肝转移
二线	2023-06-14 至 2023-10-24	TX*6	前 4 周期白蛋白紫杉醇 400 mg d1 + 卡培他滨 1.5 g bid d1-14 po, 第 5、6 周期白蛋白紫杉醇 350 mg d1 + 卡培他滨 1.5 g bid d1-14 po	16 mm × 17 mm	PR	较前变小
三线	2023-11-18 至 2024-2-19	贝伐珠单抗*4 + 卡培他滨*3/依托泊苷*1	贝伐珠单抗 600 mg d1 + 卡培他滨 1.5 g bid d1-14 po (前 3 周期)/依托泊苷胶囊 25 mg bid d1-14 po (第 4 周期)	16 mm × 17 mm	SD	较前相仿
四线	2024-3-30, 2024-4-27	EC*2	依托泊苷 0.13 g d1-3 + 卡铂 350 mg d1	36 mm	PD	较前增多、部分增大
五线	2024-5-25, 2024-6-19	吉西他滨*2	吉西他滨 1.3 g d1、d8	44 mm	PD	较前增多、增大
六线	2024-7-16、2024-8-9	伊立替康 + 阿替利珠单抗	伊立替康 80 mg d1, d8 + 阿替利珠单抗 1200 mg d1	44 mm	SD	较前增多、部分增大

3. 讨论

根据国际癌症研究机构发布 2022 年癌症统计数据, 乳腺癌发病率和死亡率均位居女性恶性肿瘤首位, 在全球范围内, 新发病例有 230 多万, 占有女性恶性肿瘤新发病例的 23.8%, 预计超过 66 万的女性因乳腺癌死亡, 占有女性恶性肿瘤死亡病例的 15.4%, 严重威胁着全球女性的健康[5]。在 70% 的病例中, 原发性神经内分泌肿瘤发生在胃肠道或腹腔。乳腺神经内分泌癌被世界卫生组织认为是乳腺癌的一种独特形式; 分为三种组织学亚型, 包括实体型神经内分泌癌、小细胞癌和大细胞神经内分泌癌[6]。原发乳腺神经内分泌癌发生较为罕见, 不足 5%, 且定义不清[2] [6]。神经内分泌癌没有与其他类型的乳腺癌显著不同的临床特征: 它可能表现为硬质乳腺肿块, 伴有或不伴有腋窝淋巴结病。非常罕见的情况下, 患者可能出现由于异位激素产生的激素分泌症状(主要是 ACTH、降钙素和去甲肾上腺素)。确诊需要通过核心针活检或手术标本进行。根据神经元特异性烯醇化酶、嗜铬粒素-a、突触素或 CD56 等神经内分泌标志物表达情况与其他肿瘤类型进行鉴别[7]。

NEBC 多发生于中老年、绝经后女性病人[8], 有病例报道罕见于男性病人[9] [10]。乳腺神经内分泌癌患者的影像学表现不具有特异性, 与其他类型的乳腺恶性肿瘤无明显差别。田静等通过回顾性分析 2016 年 3 月~2019 年 11 月陆军军医大学大坪医院发现在 MRI 上乳腺神经内分泌癌主要表现为单发椭圆形肿块, 边界清晰并伴有浅分叶, 少见囊变、坏死出血, T2WI 以不均匀高信号为主, 动态增强扫描后早期快速强化伴恶性胸腺瘤细胞形态; 对相关 MRI 表现进行总结[11]。张荣辉等回顾性分析了武汉市武昌医院和武汉大学人民医院 2016~2022 年诊断为乳腺原发性神经内分泌肿瘤的病例, 发现 1 例小细胞癌患者发生区域淋巴结转移, 提示小细胞癌恶性程度高预后差[12]。

雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)在乳腺神经内分泌癌常高度表达, 内分泌治疗在治疗激素受体阳性乳腺癌中也具有明确的效果; 但由于 HER-2 在乳腺神经内分泌癌的低表达, 抗 HER-2 治疗很难应用于绝大多数患者[13]。周婕等人报道 7 例乳腺神经内分泌癌中无一例 HER-2 强阳性[14], 黄莉等人报道 7 例乳腺神经内分泌癌中仅一例病理为 HER-2 强阳性[15]。虽然多数乳腺神经内分泌癌患者较少表达 HER-2, 且目前靶向治疗的意义仍不明确, 但如有强阳性 HER-2 的患者, 靶向治疗仍需考虑[16]。除神经元特异性烯醇化酶、嗜铬粒素-a、突触素或 CD56 等神经内分泌标志物[17], 目前有研究认为转录因子胰岛素瘤相关蛋白 1 (INSM1)也可作为神经内分泌分化的潜在标志、(生长抑素受体) SSTRs 可作为潜在治疗靶点, 为鉴别及靶向治疗乳腺神经内分泌肿瘤提供理论依据[18]-[20]。

值得一提的是, 本例患者在乳腺术后治疗过程中发现转移, 先后两次行肝穿刺活检术, 然而三次病理检查结果差异明显。有文献表明, 在乳腺癌治疗过程中发现, 乳腺癌患者的转移病灶与原发肿瘤相比, ER、PR 和人类表皮生长因子受体(HER)状态常常不一致, 包括由阳性转阴性、由阴性转阳性。2020 年 7 月 1 日, 施普林格自然旗下《乳腺癌研究与治疗》在线发表德国蒂宾根大学医院、海德堡大学医院、国家肿瘤疾病中心、德国癌症研究中心的一项研究报告, 结果显示: 相当一部分转移性乳腺癌患者的原发肿瘤和转移性肿瘤之间的受体状态不一致[21]。既往综述显示, 原发和转移病灶中 ER、PR 和 HER2 表达不一致率分别为 6%~40%、21%~41%和 1%~43%。此外, 在一项包括 48 项研究的荟萃分析中, ER、PR 和 HER2 表达不一致率的范围为 8%~23%。这种不一致性似乎发生在所有转移病灶中, 对患者的预后具有重大影响。研究表明激素受体的缺失独立地增加乳腺癌患者的复发率[22], 激素受体转阴与始终阳性的患者相比, 总生存时间显著较短。现行的乳腺癌管理指南也建议对远处转移患者进行再活检和 ER、PR、HER2 状态再评估。本文所报道的乳腺癌患者原发病理示浸润性导管癌, 呈 ER、PR 表达阳性, HER-2 低表达, 神经内分泌标志物均为阴性。疾病进展后行肝脏穿刺活检, 采用实时荧光定量 PCR 法(RT-PCR)检测 90 个组织特异基因 mRNA 表达结果判别可能的肿瘤组织起源, 提示该肿瘤样本最有可能来源于神经

内分泌组织, 即神经内分泌肿瘤可能性大, 也可能为伴有显著神经内分泌分化的低分化癌。因患者有乳腺癌病史, 且无其他原发病灶, 故考虑该肿瘤原发灶来源于乳腺。然而患者原发灶与转移灶神经内分泌标志物与激素受体表达出现明显差异, 考虑可能出现克隆进化或者由于治疗压力诱导了表型转换, 即长期全身治疗过程后导致部分激素受体阳性乳腺癌获得神经内分泌特征, 并伴随激素受体表达丢失。有研究表明, 肿瘤克隆进化的主要模式包括线性进化、支型进化、大爆炸、肿瘤干细胞、平行进化、中性进化和间断进化等[23]。这可能通过复杂的遗传、表观遗传和蛋白质修饰产生。此外, 有文献报道原发性乳腺肿瘤中可能存在当前技术手段无法检测到的亚克隆, 并且由于各种因素, 受体状态在扩散到肝脏的过程中会发生变化[24]。一项原发灶与匹配转移瘤的全外显子测序对比显示, 经过药物治疗的转移瘤中往往存在转移瘤所特有的驱动突变, 这主要是由于药物治疗的压力选择使得转移灶来源于原发肿瘤中的稀有克隆。提示转移瘤所特有的驱动突变是与耐药相关[25]。驱动原发性乳腺癌和肝转移之间受体状态变化的确切机制尚未完全清楚, 乳腺癌肝转移过程中涉及的确切分子机制仍需要进一步探索[26]。出现表型转换的患者预后不佳, 可选择的治疗措施也减少。由于神经内分泌标记物(如 synaptophysin、Chromogranin A)在乳腺癌诊断中尚未常规使用, 可能使得乳腺神经内分泌癌发病率被低估, 是否未来可以考虑将神经内分泌标记物纳入乳腺癌患者常规检查项目中, 以免漏诊误诊并便于及时改变治疗方案。

此外, 乳腺神经内分泌癌诊断标准复杂, 仍需进行大样本资料的积累与学习, 临床应当结合患者病史、影像学表现、组织形态、免疫组化结果等信息进行综合判断。目前为止, 尚未对乳腺神经内分泌癌的预后达成共识, 且乳腺神经内分泌癌的治疗无针对性治疗指南, 多参考一般类型乳腺癌治疗指南[27]。对于早期乳腺神经内分泌癌首选治疗方法为手术切除。和其他类型浸润性乳腺癌相同, 对于高复发风险的患者术前可采用含蒽环类的新辅助化疗。在临床实践中以铂类为主的化疗方案是神经内分泌癌患者的首选全身治疗方案。有研究表明, NECB 的发生发展与 PI3K/Akt (m TOR) 通路有关[28]。作为 m TOR 抑制剂的依维莫司联合依西美坦使用可明显延长 ER 阳性、HER-2 阴性绝经后乳腺癌患者的 PFS [29]。故对于 ER 阳性、HER-2 阴性的神经内分泌癌可以考虑使用依维莫司联合依西美坦治疗。针对 HER2 阳性患者可选择联合抗 HER-2 靶向治疗。此外, 新兴的生长抑素类似物治疗在胃肠胰腺神经内分泌肿瘤治疗中得以应用[30], 然而在乳腺中尚未开展, 或许可以开展临床试验以探究乳腺神经内分泌癌其他可行的治疗方法。由于该病罕见, 缺乏前瞻性研究且该病尚无统一治疗标准, 治疗方案大都从小细胞肺癌借鉴而来。本文患者目前已实行六线治疗, 仍出现疾病进展, 然现有美国国立综合癌症网络(NCCN)指南尚未涵盖六线后的治疗方案, 对现有治疗指南提出了挑战。本文通过回顾性研究以上病例, 结合文献总结与分析, 旨在提高临床医师对该肿瘤的认识。针对类似病例治疗需结合原发乳腺癌的分子分型及转移灶的神经内分泌特征进行综合考虑, 未来仍需继续探索神经内分泌转化的机制及神经内分泌癌的预测标志, 并开展更多研究以开发新型靶向策略以便于制定个体化治疗方案。

声 明

该病例报道已获得患者知情同意。

参考文献

- [1] Pareja, F. and D'Alfonso, T.M. (2020) Neuroendocrine Neoplasms of the Breast: A Review Focused on the Updated World Health Organization (WHO) 5th Edition Morphologic Classification. *The Breast Journal*, **26**, 1160-1167. <https://doi.org/10.1111/tbj.13863>
- [2] Wang, J., Wei, B., Albarracin, C.T., Hu, J., Abraham, S.C. and Wu, Y. (2014) Invasive Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: A Population-Based Study from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Database. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-147>
- [3] Lv, D., Lan, B., Guo, Q., Yi, Z., Qian, H., Guan, Y., et al. (2025) Exploration of the Clonal Evolution and Construction

- of the Tumor Clonal Evolution Rate as a Prognostic Indicator in Metastatic Breast Cancer. *BMC Medicine*, **23**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-03959-6>
- [4] Kuukasjärvi, T., Karhu, R., Tanner, M., *et al.* (1997) Genetic Heterogeneity and Clonal Evolution Underlying Development of Asynchronous Metastasis in Human Breast Cancer. *Cancer Research*, **57**, 1597-1604.
 - [5] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
 - [6] Tan, P.H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S.B., Lakhani, S., *et al.* (2020) The 2019 World Health Organization Classification of Tumours of the Breast. *Histopathology*, **77**, 181-185. <https://doi.org/10.1111/his.14091>
 - [7] 梁贲, 吴文铭, 聂勇战, 等. 《中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版)》解读[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(1): 94-100.
 - [8] 朱美琴, 周文斌, 申维玺, 等. 32 例原发性乳腺神经内分泌癌的临床及病理分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(32): 12-13.
 - [9] Jiang, J., Wang, G., Liu, C.G., Lv, L., Liang, X. and Zhao, H.D. (2014) Primary Small-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Male Breast: A Rare Case Report with Review of the Literature. *OncoTargets and Therapy*, **7**, 663-666. <https://doi.org/10.2147/ott.s60782>
 - [10] 胡学义, 魏洞. 男性乳腺神经内分泌癌多次复发 1 例报告[J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(2): 239-240.
 - [11] 田静, 郭虹, 冉启胜, 等. 乳腺神经内分泌癌的 MRI 表现[J]. 中国医学影像学杂志, 2023, 31(2): 135-138.
 - [12] 张荣辉, 魏潇, 李思, 等. 乳腺神经内分泌肿瘤 6 例临床病理分析[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2024, 33(3): 256-260.
 - [13] Sun, H., Dai, S., Xu, J., Liu, L., Yu, J. and Sun, T. (2022) Primary Neuroendocrine Tumor of the Breast: Current Understanding and Future Perspectives. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 848485. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.848485>
 - [14] 周婕, 金亮, 李顺荣, 等. 乳腺神经内分泌癌临床与病理分析(附 7 例分析) [J]. 岭南现代临床外科, 2008, 8(6): 420-423.
 - [15] 黄莉, 席志宾, 韩国晖, 等. 乳腺神经内分泌癌七例病理特征及预后分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2015, 27(7): 484-486.
 - [16] 邹梦佳, 李宏文, 杨青, 等. 原发性大细胞乳腺神经内分泌癌 2 例和文献回顾[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(6): 498-500.
 - [17] Rosen, L.E. and Gattuso, P. (2017) Neuroendocrine Tumors of the Breast. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **141**, 1577-1581. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0364-rs>
 - [18] Razvi, H., Tsang, J.Y., Poon, I.K., Chan, S., Cheung, S., Shea, K., *et al.* (2021) INSM1 Is a Novel Prognostic Neuroendocrine Marker for Luminal B Breast Cancer. *Pathology*, **53**, 170-178. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2020.07.004>
 - [19] Kudo, N., Takano, J., Kudoh, S., Arima, N. and Ito, T. (2020) INSM1 Immunostaining in Solid Papillary Carcinoma of the Breast. *Pathology International*, **71**, 51-59. <https://doi.org/10.1111/pin.13043>
 - [20] Gupta, D., Gupta, V., Marwah, N., *et al.* (2015) Correlation of Hormone Receptor Expression with Histologic Parameters in Benign and Malignant Breast Tumors. *Iranian Journal of Pathology*, **10**, 23-34.
 - [21] Walter, V., Fischer, C., Deutsch, T.M., Ersing, C., Nees, J., Schütz, F., *et al.* (2020) Estrogen, Progesterone, and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Discordance between Primary and Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **183**, 137-144. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05746-8>
 - [22] Peng, L., Ma, M., Zhao, D., Zhao, J., Sun, Q. and Mao, F. (2024) Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes in Primary Neuroendocrine Breast Carcinoma versus Invasive Ductal Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1281034. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1291034>
 - [23] 张百红, 岳红云. 肿瘤克隆进化的几种模式[J]. 兰州大学学报(医学版), 2019, 45(1): 34-37.
 - [24] Aurilio, G., Disalvatore, D., Pruneri, G., Bagnardi, V., Viale, G., Curigliano, G., *et al.* (2014) A Meta-Analysis of Oestrogen Receptor, Progesterone Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Discordance between Primary Breast Cancer and Metastases. *European Journal of Cancer*, **50**, 277-289. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.004>
 - [25] Hu, Z., Li, Z., Ma, Z. and Curtis, C. (2020) Multi-Cancer Analysis of Clonality and the Timing of Systemic Spread in Paired Primary Tumors and Metastases. *Nature Genetics*, **52**, 701-708. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0628-z>
 - [26] Liu, Q., Huang, R., Jin, X., Bai, X., Tang, W., Wang, L., *et al.* (2025) Advances in Research on Receptor Heterogeneity in Breast Cancer Liver Metastasis. *BioScience Trends*, **19**, 165-172. <https://doi.org/10.5582/bst.2025.01046>
 - [27] Uccella, S. (2021) The Classification of Neuroendocrine Neoplasms of the Breast and Its Clinical Relevance. *Virchows Archiv*, **481**, 3-12. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03223-1>

-
- [28] Johnston, S.R.D. (2006) Clinical Efforts to Combine Endocrine Agents with Targeted Therapies against Epidermal Growth Factor Receptor/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Mammalian Target of Rapamycin in Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 12, 1061s-1068s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-2125>
- [29] Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., Burris, H.A., Rugo, H.S., Sahmoud, T., *et al.* (2012) Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 366, 520-529. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1109653>
- [30] 陈雅慧, 魏晓萍. 生长抑素及类似物对胃癌诊治的研究进展[J]. 临床荟萃, 2006, 21(12): 905-906.