

炎性乳腺癌中肿瘤微环境的研究进展

王欣怡, 牛星鉴, 张清媛

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:炎性乳腺癌(IBC)是一种罕见且进展迅速的高侵袭性乳腺癌亚型。因其在起病初期常被误诊, 对标准治疗反应较差以及缺少大样本的前瞻性研究, IBC 患者的生存率明显低于非炎性乳腺癌患者。国内外一直致力于阐释 IBC 的各方面生物学机制, 而作为肿瘤免疫最直接的表现形式, 肿瘤微环境(TME)参与了 IBC 的各种恶性生物学行为。IBC 的 TME 中包括淋巴管、血管、肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤细胞外基质及浸润性免疫细胞等组成成分, 但无明确特征, 各种调控 TME 中免疫细胞的分子机制和信号通路在很大程度上仍不清楚。全文就 IBC 的 TME 与 IBC 发病机制及其预后的相关性进行综述。

关键词:炎性乳腺癌; 肿瘤微环境; 发病机制; 预后

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)03-0181-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.03.B002

Advances on Tumor Microenvironment in Inflammatory Breast Cancer

WANG Xin-yi, NIU Xing-jian, ZHANG Qing-yuan

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Inflammatory breast cancer(IBC) is a rare and highly aggressive subtype of breast cancer. The survival rate of patients with IBC is significantly lower than that of patients with non-inflammatory breast cancer. IBC is likely to be misdiagnosis in the early stages and poorly responses to standard therapies, and there is lack of large prospective studies for this type of breast cancer. In recent years, many studies intended to elucidate the biological mechanisms of IBC, including the roles of tumor microenvironment(TME). As important aspect of tumor immunity, TME is deeply involved in various malignant biological behaviors of IBC. The TME of IBC includes lymphatic vessels, blood vessels, tumor-associated fibroblasts, tumor extracellular matrix and infiltrating immune cell. However, the molecular mechanisms and signaling pathways regulating immune cells in TME remain largely unclear. This paper reviews the relationship between the tumor microenvironment and the pathogenesis and prognosis of inflammatory breast cancer.

Subject words: inflammatory breast cancer; tumor microenvironment; pathogenesis; prognosis

炎性乳腺癌(inflammatory breast cancer, IBC)是一种起病快、转移风险高、临床预后差的高度侵袭性乳腺癌, 虽然确诊 IBC 的患者仅占乳腺癌总数的 2.5%, 但却占乳腺癌相关总死亡数的 10%^[1]。IBC 病理学表现主要为在乳腺和皮肤淋巴管内形成肿瘤细胞栓子, 这是引起 IBC 特征性水肿和皮肤变化(如红斑、橙色样改变、乳头内翻、肿胀和乳房温热等)的重要原因^[2]。尽管临床已经广泛使用新辅助治疗、改良根治性手术和术后放疗(三联疗法)以及更有针对性的靶向治疗等治疗手段使 IBC 患者的生

存率大大提高, 但非转移期 IBC 患者的 5 年生存率仍只有 50%~60%^[3], 因此临床上迫切需要开发更有效的治疗方法。近几年研究表明, IBC 的侵袭性并非 IBC 细胞所特有, 而是由来自周围肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的自主信号和环境依赖性细胞因子网络之间的相互作用驱动的^[4]。TME 直接或间接地维持 IBC 肿瘤细胞干性, 促进肿瘤增殖, 逃避免疫监视, 增加转移和侵袭能力, 从而引起对各类治疗的抵抗。IBC 的 TME 中包括淋巴管、血管、肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤细胞外基质及浸润性免疫细胞等成分, 但无明确特征。各种调控 TME 免疫细胞的分子机制和信号通路在很大程度上仍

通信作者: 张清媛, E-mail: 0566@hrbmu.edu.cn
收稿日期: 2022-12-17; 修回日期: 2023-02-10

不清楚。因此,通过了解 IBC 的 TME 寻找新的靶点来改善患者的预后显得尤为重要。

IBC 的 TME 中的免疫细胞大致可分为:发挥抗肿瘤作用的浸润性淋巴细胞、抗原提呈细胞(如树突状细胞和巨噬细胞等)、效应 B 细胞;以及促肿瘤作用的免疫抑制细胞,如调节性 T 细胞、肿瘤相关巨噬细胞及肥大细胞等^[5]。

1 肿瘤浸润性淋巴细胞

肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)主要来源于肿瘤组织内的淋巴细胞,以 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞为代表,在肿瘤的免疫应答中具有核心作用^[6],可以预测包括结肠癌、卵巢癌、肺癌和非炎性乳腺癌(non-IBC)等肿瘤的预后。一项关于 143 例初治 IBC 患者的研究报道显示,导管型和三阴性乳腺癌患者中 IBC 与 non-IBC 之间的 TILs 数目无显著性差异,但与 HER2 阳性 non-IBC 相比,HER2 阳性 IBC 肿瘤的 TILs 数目有所增加^[7]。在另一项研究中,Arias-Pulido 等^[8]通过对 IBC 患者及局部晚期乳腺癌患者(locally advanced breast cancer, LABC)的 TILs 数目分析发现,TILs 是 IBC 患者预后改善的独立的生物标志物^[8]。

Hamm 等^[9]观察到,IBC 中 TILs 较差的免疫效能与 TILs 和肿瘤细胞上 PD-L1 的表达密切相关。Dobiasova 等^[10]研究发现,与 non-IBC 相比,PD-L1 过表达在 IBC 中更常见,通过与 PD-1 结合诱导效应 T 细胞凋亡,导致抑制性 T 细胞活化,从而促进肿瘤免疫逃逸。研究表明 IBC 中 PD-L1 的表达不仅与 CD8⁺T 细胞抗肿瘤应答相关,也与包括免疫检查点 CTLA4、LAG3 和 TIM3 等其他 T 细胞耗竭相关的基因具有相关性,提示 TME 中的 TILs 可能正在从活跃表型向耗竭表型转变,而免疫检查点抑制剂可能提供了一种潜在的激活 T 细胞的手段^[11]。一项大型 III 期随机研究(KEYNOTE-522 研究)表明,在转移性三阴性乳腺癌患者中,与接受安慰剂联合化疗的患者相比,接受 PD-L1 单抗联合化疗患者无进展生存率明显提高^[12]。研究提示 IBC 患者可能受益于免疫疗法,但尚未显示出实质性的治疗效果^[13]。因此仍需我们进一步探索 IBC 的 TME 中的免疫结构,以期为我们进一步探索 IBC 的 TME 中的免疫结构,以期为我们进一步探索 IBC 的 TME 中的免疫结构,以期为我们进一步探索 IBC 患者提供一种新的治疗方案。

除了 T 细胞的参与,B 细胞在 IBC 抗肿瘤免疫中也扮演着重要的角色。Arias-Pulido 等^[14]证明,大约 60% IBC 中存在 CD20⁺B 细胞,可通过产生针对乳腺肿瘤抗原的抗体、刺激细胞因子和趋化因子的分泌、促进维持长期免疫的三级淋巴结构的形成来增强化疗诱导的 T 细胞免疫应答,从而提高 IBC 患者新辅助化疗的病理完全缓解率、无病生存率和总生存率。随着乳腺癌免疫治疗的进展,可通过评估 TME 中 B 细胞数目、抗原特异性和活性等手段,来确定 B 细胞调节免疫应答与治疗效果的相关性。

2 肿瘤相关巨噬细胞

巨噬细胞是肿瘤间质中最丰富的免疫细胞,具有高度的可塑性。M1 型巨噬细胞可促进抗肿瘤反应和炎症,而由 IL-4、IL-13、IL-10 或 LPS 刺激诱导的 M2 型巨噬细胞抗原提呈能力差,通过诱导免疫抑制、介导肿瘤基质重塑和支持血管生成来促进肿瘤的进展和侵袭^[15]。IBC 通过强烈表达 IL-8、IL-6 和 Gro 趋化因子,激活 STAT3 信号通路,促进高水平的肿瘤干细胞和间质表型的发展;同时 IBC 表达高水平的促单核细胞募集和巨噬细胞极化的细胞因子,这些因子可以吸引单核细胞并将其分化为促进肿瘤生长、抑制免疫应答的 M2 巨噬细胞。M2 巨噬细胞进而分泌高水平的 IL-8 和 Gro 趋化因子,从而产生一个前馈趋化因子环,进一步推动 IBC 上皮间充质转化^[16]。IBC 细胞和单核细胞之间这种复杂的自分泌-旁分泌信号网络,促进了高度侵袭性 IBC 的发展。

与其他类型乳腺癌相比,IBC 表现出高肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAMs)浸润及促进乳腺癌干细胞样特性,与预后不良和转移进展密切相关。Rogic 等^[17]研究发现,IBC 细胞可表达高水平的免疫细胞抑制因子——CCL2 趋化因子,主要通过趋化因子受体 CCR2 发挥作用,将单核细胞和巨噬细胞募集到炎症部位并诱导形成巨噬细胞富集的肿瘤;将 CCL2 基因敲除显著性降低 TAMs 密度,抑制肿瘤增殖能力,减少皮肤红斑和转移的发生,提示 IBC 高分泌的 CCL2 通过募集单核细胞和巨噬细胞来驱动全身炎症,从而在促进肿瘤生长和转移的方面起着关键作用。因此,耗尽或以其他方式靶向巨噬细胞的免疫治疗策略可能成为 IBC 有前

景的治疗方法。另外, Hayward 等^[18]观察到 CD151 的高表达与巨噬细胞浸润能力增加有关, CD151-中期因子通路可能成为促进 IBC 免疫格局改变的新靶点, 也为重塑 IBC 的免疫环境提供了一种潜在的策略。

3 上皮间充质转化

上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)与原发性肿瘤细胞的扩散和迁移密切相关^[19]。EMT 是一种细胞生物学过程, 在此过程中上皮细胞失去了极性和细胞间黏附等特性, 获得了迁移、侵袭、黏附和非依赖性生长等间充质特性^[20]。EMT 可表现为部分 EMT、混合上皮/间充质、类 EMT 等多种稳定的杂交状态^[21]。Rypens 等^[22]研究结果显示, 在 90% IBC 患者中可发现 IBC 细胞表达高水平的 E-cadherin 蛋白引起细胞间黏附聚集, 导致淋巴管内肿瘤细胞栓塞。经过对 IBC 细胞运动和基因表达模式的研究推测, IBC 转移可能是通过在部分 EMT 后实现集体侵袭, 这种处于混合 E/M 表型的 IBC 细胞与处于上皮或间充质状态的细胞相比具有更强的迁移能力^[23]。Kai 等^[24]观察在基质凝胶中培养的 SUM190 和 SUM149 IBC 细胞, IBC 细胞通过诱导 CSF-1 表达从 E 表型转变为 E/M 表型, 这种变化可在加入 CSF-1R 抑制剂后发生逆转。因此, CSF-1/CSF-1R 轴是抑制 IBC 转变为 E/M 表型的可操作靶点, 这为抑制 IBC 转移提供了一个可行的方向。

此外, 癌细胞要成功地从原发性肿瘤转移到继发部位, 既需要原发性癌细胞的迁移, 也需要在继发部位启动肿瘤生长的能力, 后者取决于癌细胞的肿瘤起始潜能, 也称为“干性”^[25]。肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是一类表达乙醛脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)的具有干细胞样特性的细胞亚群, IBC 的高侵袭性及对治疗不敏感与 TME 中 CSC 的富集密切相关^[26]。Syndecan-1(CD138)是多种生长因子和趋化因子的共同受体, 可调节炎症、肿瘤进展和癌症干性, 其作为 IBC 的一个有前途的候选靶点一直备受关注^[27]。Ibrahim 等^[28]研究结果显示, Syndecan-1(CD138)可通过 IL-6/STAT-3、Notch、EGFR 等信号通路调节 IBC 的 CSC 表型, 进而在调节细胞增殖和侵袭性中发挥潜在作用。Syndecan-1(CD138)

可能成为 IBC 治疗的新靶点, 这对改善 IBC 患者的预后具有重要意义。

越来越多的研究表明, 在许多肿瘤类型中, 缺氧诱导的 EMT 是转移所必需的, 主要是通过 HIF-1 α 介导的 EMT 调节因子(如转化生长因子 TGF- β)和 ZEB1 上调驱动的细胞适应来加速肿瘤生长^[29]。Chaturvedi 等^[30]经定量蛋白质组学研究表明, 缺氧肿瘤细胞产生的外泌体中富含较高的免疫调节蛋白和趋化因子, 它们能调节肿瘤相关巨噬细胞的转化, 有助于逃避宿主免疫, 从而促进肿瘤进展。因此, 进一步加深对 E/M 混合表型、缺氧和集体细胞迁移的相互作用及具体的分子机制研究将有助于理解 IBC 转移的分子机制和探究新型治疗策略。

4 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)作为 TME 中主要的抗原提呈细胞, 是 TME 中的重要成分, 其数量或功能变化会影响 T 细胞发挥有效的细胞免疫应答。DC 具有高水平的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I 类和 II 类以及共激活剂(CD40/CD80), 它们可以促进针对肿瘤的细胞毒性 T 细胞反应^[4]。与 TAMs 一样, 肿瘤相关的 DC 也具有异质性, 主要由髓系树突状细胞和浆细胞样树突状细胞组成, 前者可通过激活 CD8⁺T 细胞和分泌 IL-12、IL-6 与 TNF- α 等细胞因子来介导适应性抗肿瘤免疫应答, 而后者通过抗原提呈和分泌 INF- α 介导先天性和适应性免疫反应^[11]。Sisirak 等^[31]发现, IBC 中浆细胞样树突状细胞的表达增加与肿瘤的高侵袭转移和生存率降低相关, 可能由于肿瘤来源的细胞因子(如 TGF- β 和 TNF- α)阻碍了浆细胞样树突状细胞的激活和 IFN- α 的生物合成, 从而促进调节性 T 细胞(Treg)的扩增, 导致抗肿瘤免疫反应受抑。Mego 等^[32]研究表明循环肿瘤细胞和外周髓系树突状细胞功能障碍之间存在相关性, 在 Toll 样受体刺激前后, 循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)升高的 IBC 患者髓系树突状细胞中 TNF- α 和 IL-12 分泌受损, 这可能削弱 T 细胞介导的抗肿瘤免疫。Curigliano 等^[33]在 IBC 累及胸壁的患者中观察到, 在炎性细胞因子的刺激下, 未成熟的 DC 可以转化成成熟的 DC, 在 DC 成熟的同时还伴随

着共刺激分子和炎性细胞因子的分泌,促使淋巴细胞、巨噬细胞和成纤维细胞的浸润和极化。也许正是这种炎性环境为肿瘤细胞的快速转移和肿瘤栓塞的形成提供了条件,而针对炎症的靶向治疗可能会对IBC患者起到一定的效果。

5 肥大细胞

肥大细胞在炎症反应和组织稳态中都扮演着关键角色,通过调节肿瘤生物学行为在TME中发挥着多重作用。Koch等^[11]的研究指出,肥大细胞的活性在乳腺癌患者中可能存在显著性差异,其与预后的关系要根据肿瘤的种类和分期而定。Ribatti等^[34]发现,在non-IBC中肥大细胞聚集在基质中,可通过直接分泌血管生成细胞因子和刺激TME中的其他炎性细胞释放血管生成介质来促进肿瘤血管生成。但是,肥大细胞在IBC病理生物学和治疗中的作用仍不清楚。Reddy等^[35]研究表明,肥大细胞的浸润与IBC对新辅助化疗的反应不佳显著性相关,但仍需研究进一步证实肥大细胞在IBC患者预后中的作用。肥大细胞的功能异质性与TME中趋化因子、生长因子和其他可溶性介质密切相关。Frossi等^[36]研究显示,在IBC微环境中,肥大细胞可能通过抑制CD8⁺T细胞,激活CD163⁺巨噬细胞来发挥免疫抑制作用,从而促进肿瘤细胞的生长,提示肥大细胞可能成为IBC患者TME中新型的免疫抑制细胞类型,为未来IBC的免疫治疗提供了新方向。

6 小结与展望

IBC是一种罕见的高侵袭性乳腺癌亚型,尽管近年来新辅助化疗、手术和放疗以及靶向治疗的多学科综合模式治疗策略的广泛应用改善了部分IBC患者的临床结局,但总体预后仍然很差。因此,探索针对IBC的新型治疗方法是临床需要解决的重要问题。TME的多种成分是影响IBC临床表型和生物学行为的关键因素,而细胞克隆异质性和靶基因表达水平的变化使IBC对治疗的反应各异,因而需要进一步了解这些信号通路和TME之间的相互作用及潜在的机制,以提高对IBC的生物学认识,有助于探索IBC新的分子靶点和生物标志物,从而改善

IBC患者的预后。

参考文献:

- [1] Alonso-Miguel D, Fiering S, Arias-Pulido H. Proactive immunotherapeutic approaches against inflammatory breast cancer may improve patient outcomes[J]. *Cells*, 2022, 11(18):2850.
- [2] Hester RH, Hortobagyi GN, Lim B. Inflammatory breast cancer: early recognition and diagnosis is critical[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(4):392-396.
- [3] Dano D, Lardy-Cleaud A, Monneur A, et al. Metastatic inflammatory breast cancer: survival outcomes and prognostic factors in the national, multicentric, and real-life French cohort (ESME)[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(4):100220.
- [4] Provance OK, Lewis-Wambl J. Deciphering the role of interferon alpha signaling and microenvironment crosstalk in inflammatory breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1):59.
- [5] Wang X, Semba T, Phi LTH, et al. Targeting signaling pathways in inflammatory breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9):2479.
- [6] Nelson MA, Ngamcherdtrakul W, Luoh SW, et al. Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(2):519-536.
- [7] Van Berckelaer C, Rypens C, Van Dam P, et al. Infiltrating stromal immune cells in inflammatory breast cancer are associated with an improved outcome and increased PD-L1 expression[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1):28.
- [8] Arias-Pulido H, Cimino-Mathews AM, Chaher N, et al. Differential effects of CD20⁺ B cells and PD-L1⁺ immune cells on pathologic complete response and outcome: comparison between inflammatory breast cancer and locally advanced breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 190(3):477-489.
- [9] Hamm CA, Moran D, Rao K, et al. Genomic and immunological tumor profiling identifies targetable pathways and extensive CD8⁺/PDL1⁺ immune infiltration in inflammatory breast cancer tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(7):1746-1756.
- [10] Dobiasova B, Mego M. Biomarkers for inflammatory breast cancer: diagnostic and therapeutic utility[J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2020, 12:153-163.
- [11] Koch RM, Principe DR, Cataneo JL, et al. Progress for immunotherapy in inflammatory breast cancer and emerging barriers to therapeutic efficacy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11):2543.

- [12] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10265):1817–1828.
- [13] Chaitinikun S, Saleem S, Lim B, et al. Update on systemic treatment for newly diagnosed inflammatory breast cancer [J]. *J Adv Res*, 2021, 29:1–12.
- [14] Arias-Pulido H, Cimino-Mathews A, Chaheer N, et al. The combined presence of CD20+B cells and PD-L1 + tumor-infiltrating lymphocytes in inflammatory breast cancer is prognostic of improved patient outcome [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 171(2):273–282.
- [15] Garner H, De Visser KE. Immune crosstalk in cancer progression and metastatic spread: a complex conversation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(8):483–497.
- [16] Lim B, Woodward WA, Wang X, et al. Inflammatory breast cancer biology: the tumour microenvironment is key [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(8):485–499.
- [17] Rogic A, Pant I, Grumolato L, et al. High endogenous CCL2 expression promotes the aggressive phenotype of human inflammatory breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):6889.
- [18] Hayward S, Gachehiladze M, Badr N, et al. The CD151-midkine pathway regulates the immune microenvironment in inflammatory breast cancer [J]. *J Pathol*, 2020, 251(1):63–73.
- [19] Brabletz S, Schuhwerk H, Brabletz T, et al. Dynamic EMT: a multi-tool for tumor progression [J]. *Embo J*, 2021, 40(18):e108647.
- [20] Georgakopoulos-Soares I, Chartoumpakis DV, Kyriazopoulou V, et al. EMT factors and metabolic pathways in cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:499.
- [21] Bakir B, Chiarella AM, Pitarresi JR, et al. EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(10):764–776.
- [22] Rypens C, Marsan M, Van Berckelaer C, et al. Inflammatory breast cancer cells are characterized by abrogated TGF β 1-dependent cell motility and SMAD3 activity [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 180(2):385–395.
- [23] Saxena K, Jolly MK, Balamurugan K. Hypoxia, partial EMT and collective migration: emerging culprits in metastasis [J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(11):100845.
- [24] Kai K, Iwamoto T, Zhang D, et al. CSF-1/CSF-1R axis is associated with epithelial/mesenchymal hybrid phenotype in epithelial-like inflammatory breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9427.
- [25] Liu Q, Hodge J, Wang J, et al. Emodin reduces breast cancer lung metastasis by suppressing macrophage-induced breast cancer cell epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell formation [J]. *Theranostics*, 2020, 10(18):8365–8381.
- [26] Chen W, Allen SG, Qian W, et al. Biophysical phenotyping and modulation of ALDH + inflammatory breast cancer stem-like cells [J]. *Small*, 2019, 15(5):e1802891.
- [27] Saleh ME, Gadalla R, Hassan H, et al. The immunomodulatory role of tumor Syndecan-1 (CD138) on ex vivo tumor microenvironmental CD4+ T cell polarization in inflammatory and non-inflammatory breast cancer patients [J]. *PLoS One*, 2019, 14(5):e0217550.
- [28] Ibrahim SA, Gadalla R, El-Ghonaimy EA, et al. Syndecan-1 is a novel molecular marker for triple negative inflammatory breast cancer and modulates the cancer stem cell phenotype via the IL-6/STAT3, Notch and EGFR signaling pathways [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):57.
- [29] Bery F, Figiel S, Kouba S, et al. Hypoxia promotes prostate cancer aggressiveness by upregulating EMT-activator Zeb1 and SK3 channel expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13):4786.
- [30] Chaturvedi P, Gilkes DM, Takano N, et al. Hypoxia-inducible factor-dependent signaling between triple-negative breast cancer cells and mesenchymal stem cells promotes macrophage recruitment [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(20):E2120–9.
- [31] Sisirak V, Faget J, Gobert M, et al. Impaired IFN- α production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T-cell expansion that may contribute to breast cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(20):5188–5197.
- [32] Mego M, Gao H, Cohen EN, et al. Circulating tumor cells (CTCs) are associated with abnormalities in peripheral blood dendritic cells in patients with inflammatory breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22):35656–35668.
- [33] Curigliano G. Inflammatory breast cancer and chest wall disease: the oncologist perspective [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(8):1142–1147.
- [34] Ribatti D, Annese T, Tamma R. Controversial role of mast cells in breast cancer tumor progression and angiogenesis [J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(6):486–491.
- [35] Reddy SM, Reuben A, Barua S, et al. Poor response to neoadjuvant chemotherapy correlates with mast cell infiltration in inflammatory breast cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(6):1025–1035.
- [36] Frossi B, Mion F, Sibilano R, et al. Is it time for a new classification of mast cells? what do we know about mast cell heterogeneity? [J]. *Immunol Rev*, 2018, 282(1):35–46.