

贫血与铁代谢在结直肠癌中的意义

莫玉凯^{1*}, 唐 华^{2#}

¹重庆医科大学第一临床学院, 重庆

²重庆医科大学附属第一医院胃肠外科, 重庆

收稿日期: 2026年3月15日; 录用日期: 2026年4月9日; 发布日期: 2026年4月16日

摘要

贫血是结直肠癌(CRC)最常见的伴随问题之一, 可由肿瘤慢性失血导致的缺铁性贫血(IDA)、炎症驱动的癌相关贫血(CRA/ACD)及二者叠加所致。目前国际上的队列研究提示, CRC患者术前贫血比例可达约40%左右, 且不同红细胞指数(如小细胞/正细胞)对应的病因谱、炎症负荷与肿瘤部位存在差异; 其中正细胞性贫血更常与系统炎症与不良预后相关。铁代谢异常并非是一种“被动结果”, 而是肿瘤与宿主免疫与炎症互作的核心环节: 以铁调素(Hepcidin)-铁输出蛋白(FPN)轴为枢纽的铁隔离反应限制循环可用铁, 导致功能性缺铁与贫血; 同时, 肿瘤上皮细胞通过上调铁摄取、抑制铁外排, 甚至在局部表达铁调素等方式完成“铁重编程”, 以维持核苷酸池和增殖需求, 促进肿瘤发生发展。此外, 铁稳态与缺氧、氧化应激、肠道微生态及免疫治疗反应密切交织: 口服铁可能增加肠腔铁供给但是会改变黏膜、肿瘤相关菌群谱, 提示静脉铁在围手术期纠正贫血时或具有“更少微生态扰动”的潜在优势。本文将系统梳理CRC贫血的分型诊断框架、铁代谢与肿瘤免疫微环境的机制联系, 并结合患者血液管理(PBM)理念总结围手术期与新辅助治疗或系统治疗背景下的实践要点与未来方向。

关键词

结直肠癌, 缺铁性贫血, 癌相关贫血, 铁调素, 铁输出蛋白, 肿瘤免疫微环境, 肠道微生物群, 患者血液管理, 免疫治疗

The Role of Anemia and Iron Metabolism in Colorectal Cancer

Yukai Mo^{1*}, Hua Tang^{2#}

¹The First Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 15, 2026; accepted: April 9, 2026; published: April 16, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 莫玉凯, 唐华. 贫血与铁代谢在结直肠癌中的意义[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3379-3385.

DOI: 10.12677/acm.2026.1641600

Abstract

Anemia is one of the most common comorbid conditions in colorectal cancer (CRC). It may result from iron deficiency anemia (IDA) caused by chronic tumor-related blood loss, cancer-related anemia/anemia of chronic disease (CRA/ACD) driven by inflammation, or an overlap of both conditions. Current international cohort studies suggest that the prevalence of preoperative anemia in patients with CRC is approximately 40%. Different erythrocyte indices, such as microcytic and normocytic patterns, are associated with distinct etiologic profiles, inflammatory burdens, and tumor locations; among these, normocytic anemia is more often associated with systemic inflammation and poor prognosis. Disordered iron metabolism is not merely a “passive consequence”, but rather a central component of the interaction among tumors, host immunity, and inflammation. The hepcidin-ferroportin (FPN) axis serves as the key regulator of iron sequestration, restricting circulating bioavailable iron and thereby leading to functional iron deficiency and anemia. Meanwhile, tumor epithelial cells undergo “iron reprogramming” by upregulating iron uptake, suppressing iron efflux, and even locally expressing hepcidin, thus sustaining nucleotide pools and proliferative demands and promoting tumor initiation and progression. In addition, iron homeostasis is closely intertwined with hypoxia, oxidative stress, the gut microbiota, and responses to immunotherapy. Oral iron supplementation may increase luminal iron availability, but it can also alter mucosal and tumor-associated microbial communities, suggesting that intravenous iron may have the potential advantage of causing less microbiota disturbance when used to correct perioperative anemia. This review systematically summarizes the diagnostic framework for anemia subtypes in CRC, the mechanistic links between iron metabolism and the tumor immune microenvironment, and, within the concept of patient blood management (PBM), the practical considerations and future directions in perioperative care as well as in neoadjuvant or systemic treatment settings.

Keywords

Colorectal Cancer, Iron Deficiency Anemia, Cancer-Related Anemia, Hepcidin, Ferroportin, Tumor Immune Microenvironment, Gut Microbiota, Patient Blood Management, Immunotherapy

Copyright © 2026 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

CRC 是常见消化道恶性肿瘤, 手术仍是局部、可切除肿瘤的核心治疗方式[1]。围手术期结局不仅取决于肿瘤分期与根治质量, 也与营养、炎症、凝血、贫血等可干预因素高度相关[2][3]。贫血一方面可能提示长期隐匿失血与肿瘤负荷, 另一方面也会影响组织氧供、化疗放疗耐受程度[4]、术后恢复及免疫功能, 因此贫血控制在肿瘤全程管理中具有举足轻重的位置[5]。贫血在 CRC 中普遍存在, 在 CRC 人群中, 其发生率在诊断时可达 30%~70%, 但多项综述与共识均强调其常见性及与结局的潜在关联[6]。当前世界上存在的队列研究进一步提示: 并非所有贫血都等同于缺铁。例如在一项 CRC 队列中, 术前贫血约占 43%; 小细胞性贫血更常见于近端肿瘤, 提示慢性失血、缺铁在贫血的发生中的贡献更大, 而正细胞性贫血则与更高的炎症指标(如 CRP、IL-8)相关, 并且这一类与更短的总体生存期相关(多因素 HR 约 1.61)[7]。这意味着: 贫血分型可反向提示病因谱与风险层级, 进而影响在临床上针对病因的正确纠正策略与对患者预后的警示。同时, 在新时代免疫治疗的背景下, 贫血与铁代谢也留下了浓墨重彩的一笔。免疫检查

点抑制剂(ICIs)已在 dMMR/MSI-H CRC 中体现出显著疗效, 典型研究显示一线帕博利珠单抗较化疗延长无进展生存并减少治疗相关不良反应。免疫治疗的疗效不仅由肿瘤基因组特征决定, 也受缺氧、代谢底物、炎症与微生态等生态位因素调控, 而铁稳态恰位于这些因素的交汇点上, 例如缺氧与 HIF 信号可重塑免疫抑制性微环境并影响肿瘤对免疫治疗的敏感性[8], 在代谢方面, 铁竞争与铁处理方式会影响 T 细胞增殖、线粒体功能、Treg 细胞群的稳定性与免疫耐受, 从而潜在改变抗肿瘤免疫效应以及免疫逃逸[9], 另外在瘤类菌方面, 肠道菌群既影响炎症与屏障功能, 也与免疫治疗反应密切相关, 但是口服或者膳食铁可显著影响肠道菌群结构与黏液屏障的状态[10]。因此, 贫血与铁代谢可能是免疫治疗时代新的分层变量与可干预靶点之一。

2. 方法

Pubmed 是由美国国家生物技术信息中心(NCBI)维护的一个权威、全面且免费的文献检索工具, 涵盖了医学、生命科学、生理学等领域的研究文献。为了完成这篇综述, 在 Pubmed 中使用了以下检索关键词: “anemia”; “ICIs”; “colorectal cancer”; “IDA”; “iron Deficiency”。时间范围为 2003 年 1 月~2026 年 1 月。纳入标准: 1) 研究对象为成人 CRC 患者, 或与 CRC 强相关的机制研究; 2) 包含贫血、铁缺乏或铁稳态相关指标; 3) 研究类型包括指南/共识、RCT、队列/病例对照研究及高相关机制研究; 4) 英文/中文全文可获得。排除标准: 1) 非 CRC 人群或未区分 CRC; 2) 无关键暴露/结局信息、无法提取核心数据; 3) 重复发表数据或无完整结局资料。共计检索出 132 篇文献。

3. 结直肠癌相关贫血: 流行病学、表型差异与预后意义

贫血定义通常采用世界卫生组织阈值(男性 Hb < 130 g/L、女性 Hb < 120 g/L)或按研究人群/情境略作调整。围术期研究中, 亦有采用“低于 WHO 阈值 1 g/dL”为纳入标准的试验设计(女性 Hb ≤ 110 g/L、男性 Hb ≤ 120 g/L)。CRC 患者贫血发生率受定义(Hb 阈值)、疾病阶段、是否纳入急性出血与合并症影响, 报道差异较大, 但普遍认为其常见且需要在诊断与围手术期管理中前置评估[11]。临床上最有价值的第一步并不是立刻“补铁”, 而是识别贫血表型背后的病因。首先, 细胞低色素更支持慢性失血或缺铁而正细胞正色素更常见于炎症驱动的铁隔离与骨髓抑制(CRA), 若二者叠加, 常形成混合型缺铁。贫血分型与肿瘤部位以及炎症负荷相关。多项回顾性研究提示, 小细胞性贫血与近端(右半结肠)肿瘤更相关, 而正细胞性贫血与更高炎症指标(如 CRP、IL-8)相关[12]。这与临床经验一致: 右半结肠肿瘤更易长期隐匿失血而不出现明显血便; 而炎症因子驱动的铁调素升高、铁外排受阻会导致铁在体内的储备量足够, 但是无法利用的功能性缺铁, 此时红细胞指数反而可能更接近正细胞。贫血也无时无刻不影响着 CRC 患者的预后。在同一 CRC 队列中, 正细胞性贫血与总体生存不良相关, 并在多变量校正后仍保留风险信号(HR 约 1.61), 提示其可能不仅是“肿瘤晚期”或“营养差”的替代指标, 而与炎症 - 免疫 - 铁代谢轴的持续激活有关[13]。

4. 贫血的病因谱与诊断框架

贫血在 CRC 患者中常分为缺铁性贫血(IDA)和癌症相关贫血这两种。缺铁性贫血, 是当机体对铁的需求与供给失衡, 导致体内贮存铁耗尽, 继之红细胞内铁缺乏, 最终引起缺铁性贫血。IDA 是铁缺乏症的最终阶段, 表现为缺铁引起的小细胞低色素性贫血及其他异常, 在 CRC 中常常由肿瘤相关慢性失血与吸收障碍导致, 而 CRC 引起的慢性黏膜出血是 IDA 的重要原因, 尤其以右半结肠恶性肿瘤更为显著, 因其起病更隐匿, 常以低血色素和低平均红细胞体积作为首表现。相关研究讨论了右侧结肠癌更易出现贫血并与隐匿失血相关的临床现象[14]。除失血外, 炎症状态下肠道铁吸收也会受抑制, 使得 CRA 和

混合型贫血中即使口服足够疗程铁剂也无济于事。癌相关贫血(CRA/ACD)则是炎症-铁调素-铁隔离的核心链条。CRA的关键并不是体内“总铁不足”，而是可利用铁不足：炎症因子促进铁调素升高，铁调素与FPN结合并促其内吞降解，抑制肠道吸收与网状内皮系统(巨噬细胞/肝细胞)向血液释放铁，导致转铁蛋白饱和度下降、红系造血受限，即功能性缺铁。在CRC围手术期贫血中，这一机制被作为CRA的重要病理生理基础[15]。回到临床中，针对CRC患者的围术期管理更应该着重关注患者贫血的分型、病因诊断。在PBM共识中，术前应系统评估贫血病因，并结合铁代谢指标进行分型[16]。根据指南，实操上可采用如下框架：从最基本的血常规与红细胞指数：Hb、MCV、MCH、RDW，到铁代谢三件套，铁蛋白(Ferritin)、转铁蛋白饱和度(TSAT)、血清铁/总铁结合力，同时加上炎症背景：C反应蛋白、NPAR等，必要时加做可溶性转铁蛋白受体(sTfR)、网织红细胞Hb含量等以区分IDA与CRA。国际共识提出：术前贫血应以Hb < 130 g/L(男女同阈值)作为识别标准，并建议尽早筛查与治疗，避免在临近手术时“被动输血”。

5. 铁代谢生理与肿瘤“铁重编程”

铁的吸收、转运与储存受多层调控，其中Hepcidin-FPN轴是系统铁稳态的总闸门，其决定了铁是否能从肠上皮和巨噬细胞输出进入循环。炎症上调铁调素后，机体出现“铁隔离”，从进化角度这是一种限制病原体用铁的防御策略，但在癌症慢性炎症环境中却可转化为持续性贫血与组织缺氧[17]。铁调素不仅是一种系统激素，也是肿瘤内自分泌信号之一。铁调素不仅来自肝脏，结肠上皮和肿瘤局部也可表达，并且进一步参与肿瘤铁稳态的调控。在小鼠模型中，结肠上皮来源铁调素的减少，可显著降低肿瘤发生率，并且同时表现出与肿瘤内核苷酸池受损相关，这一机制提示了肿瘤对铁的需求以及铁调素和DNA合成代谢紧密耦合[18]。这一发现把最初的贫血引起铁调素升高进而导致铁隔离的传统框架进一步推进到了肿瘤自身利用铁调素囤铁促生长的层面。CRC组织中多种铁相关基因表达发生改变，总体表现为铁摄取增加、铁外排减少。综述与机制研究显示：肿瘤细胞可上调DMT1等摄铁通路；抑制DMT1或相关信号可降低结肠肿瘤发生[19]。同时，转铁蛋白受体TFRC是重要的细胞表面摄铁分子，在CRC中具有潜在治疗与成像价值。相关研究显示TFRC在结直肠癌肿瘤中上调，且在动物实验中针对TFRC的干预能够抑制肿瘤生长、延长生存[20]。因此，CRC呈现出一种系统性可用铁不足(贫血)与肿瘤内铁富集(促增殖)并存的悖论，这一悖论的本质是铁流向被重新分配，从循环、造血系统流向肿瘤。而铁-氧化应激-炎症轴也发出了不同声音，可谓是从促癌到铁死亡(Ferroptosis)的双刃剑。铁可通过Fenton反应放大脂质过氧化与DNA损伤。高红肉饮食摄入道德膳食铁相关研究提示，其中的膳食铁可增强结直肠黏膜DNA损伤标志物 γ H2AX的表达，同时伴随上皮凋亡减弱，呈现出了损伤增加但清除减少这种促癌条件[21]。另一方面，铁过载也可能提高肿瘤对铁死亡相关机制的敏感性，使限制铁供给和诱导铁死亡成为潜在治疗方向。该领域正在快速发展，但临床转化仍需明确不同分子亚型与免疫背景下的获益人群。

6. 贫血以及铁代谢对免疫治疗的影响

贫血可机体降低氧运输能力，可加重肿瘤局部缺氧。缺氧则会通过HIF信号重塑肿瘤免疫微环境，促进免疫抑制细胞募集、抑制效应T细胞功能、影响抗原呈递与检查点分子表达，从而降低免疫治疗敏感性。多项综述强调缺氧是肿瘤免疫耐受的重要来源，并与免疫治疗反应存在机制关联[22]。铁不仅是肿瘤细胞的燃料，也是免疫细胞功能所需的关键微量元素。铁竞争决定着免疫细胞“代谢权利”，对于T细胞、Treg与巨噬细胞来说，其发挥生理功能都对铁有不同需要。研究汇总指出：铁整合可抑制活化T细胞增殖；铁不足会损害CD8+ T细胞线粒体功能并影响核苷酸合成底物(如天冬氨酸)供给；同时Treg可通过上调铁处理/储存相关机制支持Foxp3转录与免疫耐受，从而促进肿瘤进展[23]。这提示一个重要

观点: 铁代谢干预若想要服务于免疫治疗, 则必须要避免限制铁水平是出现既饿死肿瘤也饿死 T 细胞的两败俱伤情况, 需要更精确的空间与细胞类型特异性策略。

7. 铁与肿瘤类菌群

肠道菌群与 CRC 发生发展、炎症及免疫治疗反应密切相关, 而铁可显著改变菌群生态。PNAS 研究显示: 高红肉饮食诱导的上皮高增殖依赖肠道微生物群; 使用广谱抗生素可消除高红肉饮食诱导的高增殖并强化黏液屏障, 提示菌群同黏液层以及上皮损伤之间存在关键因果链条[24]。同期研究也指出, heme 摄入可改变菌群组成并与屏障破坏、炎症相关。在临床中来自口服铁同静脉铁补铁的干预研究在贫血 CRC 患者中, 不同补铁途径与肿瘤旁菌群 α/β 多样性及特定菌群丰度差异相关, 作者推断口服铁可能塑造更“促癌”样的微生态, 而静脉铁可能减少这种扰动[25]。这为纠正围手术期贫血增加了一个新的决策维度, 不仅要看血红蛋白的补充速度, 也要考虑对黏膜生态位的影响。而铁影响瘤类菌进而影响免疫治疗在机制层面, 特定菌群可通过上调 PD-L1 等路径影响免疫逃逸。相关研究显示, 具核梭杆菌可通过特定信号轴上调结肠癌细胞 PD-L1 并促进免疫逃逸[26]。由于铁供给方式可能改变菌群结构, 理论上存在“补铁-菌群-PD-L1/免疫抑制”链条的可能性, 这在新辅助免疫治疗时代尤其值得关注(但仍需前瞻性临床研究验证)。

8. 围手术期与全程管理

国际共识建议将术前贫血定义为 $Hb < 130$ g/L (男女同阈值), 并强调应在手术前尽早筛查与启动治疗, 避免临近手术被动输血。这是因为: 纠正贫血需要时间; 即便是口服铁, Hb 上升也通常需要数周, 铁储备恢复更需更长时间。CPOC 指南指出口服铁治疗通常需要约 4 周才能观察到 Hb 上升, 而补足铁储备可能需要 3~6 个月; 当手术在 4 周内或存在口服不耐受/吸收不良时, 可考虑静脉铁[27]。从 CRC 特异证据看, 口服与静脉补铁会带来不同的肠道微生态结局: 研究比较口服硫酸亚铁与静脉羧基麦芽糖铁后, 发现肿瘤旁黏膜菌群多样性与特定菌群丰度存在差异, 并提示口服铁可能与更“促癌”微生态相关, 而静脉铁或更利于限制菌群扰动[28]。因此, 在 CRC 患者中选择补铁路径时, 建议综合考虑手术时间窗 (<4 周更倾向静脉铁), 贫血分型, 因为 IDA 更可能从补铁中直接获益, 而 CRA 需同时控制炎症和肿瘤负荷, 胃肠道耐受与吸收以及潜在微生态影响, 尤其是在合并炎症、菌群失衡或计划接受免疫治疗的患者。大型围手术期研究(如 PREVENTT)对术前静脉铁能否改善终点事件提出挑战。研究显示术前静脉铁提高了术前或术后 Hb 并且降低术后 30 天再次输血, 但对主要终点, 例如输血或死亡的复合终点, 这一事件未见显著差异。这提示我们, 运用静脉铁剂来补铁对血红蛋白提升较稳定, 但其对并发症出现率、住院周期、死亡等终点因素影响有限, 因为其受到其他例如手术类型、基线炎症、失血量、术后感染等因素影响[29]。在 CRC 患者中, 还应额外关注微生态与免疫背景带来的潜在差异化效应。

9. 贫血与铁代谢如何影响治疗选择与疗效评估

贫血是“耐受性”和“剂量强度”的瓶颈, 因其可降低体力与器官储备, 增加化疗相关疲乏与心肺负担, 间接影响剂量强度与治疗连续性。对放疗而言, 组织氧合度与放疗敏感性存在经典联系, 贫血-缺氧可能削弱局部控制[30]。尽管 CRC 放疗场景与头颈部恶性肿瘤与宫颈肿瘤不同, 但贫血作为整体耐受性指标的价值仍然成立。特别是在 dMMR/MSI-H CRC 中, PD-1 抑制剂已被证实可带来更优的一线疗效与更低的不良反应负担[31]。当免疫治疗前移到新辅助阶段时, 疗效评估更依赖病理缓解与微环境重塑, 而这恰是铁代谢可能发挥影响的层面。首先缺氧-HIF-免疫抑制轴可能降低 ICIs 敏感性[32]。其次铁竞争与 T 细胞代谢可能影响效应 T 细胞扩增与持久性[33]。另外口服铁对菌群生态位的影响会导致免疫逃逸可能改变免疫生态位[34]。

10. 结论

CRC 相关贫血与铁代谢紊乱是一个贯穿“肿瘤生物学 - 免疫微环境 - 微生态 - 治疗敏感性 - 围术期恢复”的系统性问题。现有证据支持：在炎症背景下以 TSAT 等指标识别缺铁更具可解释性；静脉铁在纠正术前贫血与补足铁储备方面优于口服铁，但对输血这一短期终点的影响并不稳定(IVICA)；与此同时，补铁途径可能通过肠道微生态产生差异性影响；更重要的是，缺铁与侵袭性表型、新辅助疗效不足及术后恢复受损之间出现越来越多可转化证据，且与铁稳态/铁死亡相关通路异常相呼应，为未来的风险分层与靶向干预提供了方向。

参考文献

- [1] Väyrynen, J.P., Tuomisto, A., Väyrynen, S.A., Klintrup, K., Karhu, T., Mäkelä, J., *et al.* (2018) Preoperative Anemia in Colorectal Cancer: Relationships with Tumor Characteristics, Systemic Inflammation, and Survival. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 1126. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19572-y>
- [2] Chiu, D.K., Zhang, X., Cheng, B.Y., Liu, Q., Hayashi, K., Yu, B., *et al.* (2025) Tumor-Derived Erythropoietin Acts as an Immunosuppressive Switch in Cancer Immunity. *Science*, **388**, eadr3026. <https://doi.org/10.1126/science.adr3026>
- [3] Kim, H., Villareal, L.B., Liu, Z., Haneef, M., Falcon, D.M., Martin, D.R., *et al.* (2023) Transferrin Receptor-Mediated Iron Uptake Promotes Colon Tumorigenesis. *Advanced Science*, **10**, e2207693. <https://doi.org/10.1002/advs.202207693>
- [4] Phipps, O., Al-Hassi, H.O., Quraishi, M.N., Dickson, E.A., Segal, J., Steed, H., *et al.* (2021) Oral and Intravenous Iron Therapy Differentially Alter the On- And Off-Tumor Microbiota in Anemic Colorectal Cancer Patients. *Cancers*, **13**, Article 1341. <https://doi.org/10.3390/cancers13061341>
- [5] Chardalias, L., Papaconstantinou, I., Gklavas, A., Politou, M. and Theodosopoulos, T. (2023) Iron Deficiency Anemia in Colorectal Cancer Patients: Is Preoperative Intravenous Iron Infusion Indicated? A Narrative Review of the Literature. *Cancer Diagnosis & Prognosis*, **3**, 163-168. <https://doi.org/10.21873/cdp.10196>
- [6] Natalucci, V., Virgili, E., Calcagnoli, F., Valli, G., Agostini, D., Zeppa, S.D., *et al.* (2021) Cancer Related Anemia: An Integrated Multitarget Approach and Lifestyle Interventions. *Nutrients*, **13**, Article 482. <https://doi.org/10.3390/nu13020482>
- [7] Singh, P., Lee, A., Sheth, N.M. and Chey, W.D. (2026) Chronic, Noninfectious Diarrhea. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2026.0872>
- [8] Chen, Z., Han, F., Du, Y., Shi, H. and Zhou, W. (2023) Hypoxic Microenvironment in Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01332-8>
- [9] Ciscar, M., Rodríguez-Santana, C. and Santana-Codina, N. (2026) Iron and Metabolic Rewiring in Cancer. *Oncogenesis*, **15**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1038/s41389-025-00595-w>
- [10] Ijssennagger, N., Belzer, C., Hooiveld, G.J., Dekker, J., van Mil, S.W.C., Müller, M., *et al.* (2015) Gut Microbiota Facilitates Dietary Heme-Induced Epithelial Hyperproliferation by Opening the Mucus Barrier in Colon. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, 10038-10043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1507645112>
- [11] Lee, C., Mace, T. and Repasky, E.A. (2010) Hypoxia-Driven Immunosuppression: A New Reason to Use Thermal Therapy in the Treatment of Cancer? *International Journal of Hyperthermia*, **26**, 232-246. <https://doi.org/10.3109/02656731003601745>
- [12] Alemdar, M.S. and Bozcuk, H.S. (2026) Causal Impact of Hemoglobin Levels on Global Quality of Life in Patients with Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **15**, Article 1579. <https://doi.org/10.3390/jcm15041579>
- [13] Tapiainen, V.V., Sirniö, P., Elomaa, H., Karjalainen, H., Äijälä, V.K., Kastinen, M., *et al.* (2025) Stroma Areactive Invasion Front Areas (SARIFA), Tumour Immune Microenvironment, and Survival in Colorectal Cancer. *British Journal of Cancer*, **132**, 805-813. <https://doi.org/10.1038/s41416-025-02972-z>
- [14] Luan, L., Dai, Y., Shen, T., Yang, C., Chen, Z., Liu, S., *et al.* (2022) Development of a Novel Hypoxia-Immune-Related LncRNA Risk Signature for Predicting the Prognosis and Immunotherapy Response of Colorectal Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 951455. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.951455>
- [15] Keum, N. and Giovannucci, E. (2019) Global Burden of Colorectal Cancer: Emerging Trends, Risk Factors and Prevention Strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 713-732. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8>
- [16] WHO (2025) Guidance on Implementing Patient Blood Management to Improve Global Blood Health Status.

- [17] Chalabi, M., Fanchi, L.F., Dijkstra, K.K., Van den Berg, J.G., Aalbers, A.G., Sikorska, K., *et al.* (2020) Neoadjuvant Immunotherapy Leads to Pathological Responses in MMR-Proficient and MMR-Deficient Early-Stage Colon Cancers. *Nature Medicine*, **26**, 566-576. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0805-8>
- [18] Lee, K., Lee, J. and Oh, S.T. (2026) Long-term Outcomes in Elderly Colorectal Cancer Patients with Presarcopenia: A Single Center Retrospective Cohort Study. *BMC Geriatrics*, **26**, Article No. 380. <https://doi.org/10.1186/s12877-026-06995-w>
- [19] Chalabi, M., Verschoor, Y.L., Tan, P.B., Balduzzi, S., Van Lent, A.U., Grootsholten, C., *et al.* (2024) Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*, **390**, 1949-1958. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2400634>
- [20] Seiwert, N., Adam, J., Steinberg, P., Wirtz, S., Schwardt, T., Adams-Quack, P., *et al.* (2021) Chronic Intestinal Inflammation Drives Colorectal Tumor Formation Triggered by Dietary Heme Iron *In Vivo*. *Archives of Toxicology*, **95**, 2507-2522. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03064-6>
- [21] Kim, A.E., Chung, P.H., Stewart, J.D. and Rosenwaks, Z. (2026) Urgent Fertility Preservation Following Second Trimester Termination in a Patient with Pregnancy-Associated Colorectal Cancer: A Case Report and Literature Review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **43**, 895-899. <https://doi.org/10.1007/s10815-025-03775-0>
- [22] Kam, P.M., Chu, C.W., Chan, E.M., Liu, O. and Kwok, K. (2020) Use of Intravenous Iron Therapy in Colorectal Cancer Patient with Iron Deficiency Anemia: A Propensity-Score Matched Study. *International Journal of Colorectal Disease*, **35**, 521-527. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03508-y>
- [23] Torti, S.V. and Torti, F.M. (2013) Iron and Cancer: More Ore to Be Mined. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 342-355. <https://doi.org/10.1038/nrc3495>
- [24] Wang, Y., Yu, L., Ding, J. and Chen, Y. (2018) Iron Metabolism in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 95. <https://doi.org/10.3390/ijms20010095>
- [25] Javidi, D.J., Butterly, L.F., Amos, C.I., Mackenzie, T.A., Robinson, C.M. and Anderson, J.C. (2026) Risk Factors of Proximal and Distal Advanced Colorectal Conventional and Serrated Neoplasia in Adults Younger than 50 Years of Age. *American Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003950>
- [26] Diaz, L.A., Shiu, K., Kim, T., Jensen, B.V., Jensen, L.H., Punt, C., *et al.* (2022) Pembrolizumab versus Chemotherapy for Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer (KEYNOTE-177): Final Analysis of a Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **23**, 659-670. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00197-8)
- [27] Duizer, C., Salomons, M., van Gogh, M., Gräve, S., Schaafsma, F.A., Stok, M.J., *et al.* (2025) *Fusobacterium nucleatum* Upregulates the Immune Inhibitory Receptor PD-L1 in Colorectal Cancer Cells via the Activation of ALPK1. *Gut Microbes*, **17**, Article ID: 2458203. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2458203>
- [28] Talboom, K., Borstlap, W.A.A., Roodbeen, S.X., Bruns, E.R.J., Buskens, C.J., Hompes, R., *et al.* (2023) Ferric Carboxymaltose Infusion versus Oral Iron Supplementation for Preoperative Iron Deficiency Anaemia in Patients with Colorectal Cancer (FIT): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Controlled Trial. *The Lancet Haematology*, **10**, e250-e260.
- [29] Formica, V., Di Grazia, A., Bonomo, M.V., Frascatani, R., Mancone, R. and Monteleone, G. (2024) Circulating Hepcidin Levels Are an Independent Predictor of Survival in Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer Patient Candidates for Standard First-Line Treatment. *Cancers*, **16**, Article 3977. <https://doi.org/10.3390/cancers16233977>
- [30] Williams, C.J.M., Peddle, A.M., Kasi, P.M., Seligmann, J.F., Roxburgh, C.S., Middleton, G.W., *et al.* (2024) Author Correction: Neoadjuvant Immunotherapy for DMMR and PMMR Colorectal Cancers: Therapeutic Strategies and Putative Biomarkers of Response. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **21**, 903-903. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00955-2>
- [31] Yang, C., Zhao, L., Lin, Y., Wang, S., Ye, Y. and Shen, Z. (2024) Improving the Efficiency of Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic PMMR/MSS Colorectal Cancer: Options and Strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **200**, Article ID: 104204. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104204>
- [32] Lorenzi, M., Lorenzi, B. and Vernillo, R. (2006) Serum Ferritin in Colorectal Cancer Patients and Its Prognostic Evaluation. *The International Journal of Biological Markers*, **21**, 235-241. <https://doi.org/10.1177/172460080602100407>
- [33] Sydhom, P., Shaaban Abdelgalil, M., Al-Quraishi, B., Shehata, N., El-Shawaf, M., Naji, N., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Preoperative Intravenous Iron versus Standard Care in Colorectal Cancer Patients with Iron Deficiency Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Medicine & Surgery*, **86**, 7105-7119. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000002727>
- [34] Di Grazia, A., Di Fusco, D., Franzè, E., Colella, M., Strimpakos, G., Salvatori, S., *et al.* (2022) Hepcidin Upregulation in Colorectal Cancer Associates with Accumulation of Regulatory Macrophages and Epithelial-Mesenchymal Transition and Correlates with Progression of the Disease. *Cancers*, **14**, Article 5294. <https://doi.org/10.3390/cancers14215294>