

## Familiäre Vorbelastung und Darmkrebs

### Hintergrund

Darmkrebs (kolorektales Karzinom) ist mit rund 61 000 Neuerkrankungen nach Brustkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland. Männer haben ein höheres Erkrankungsrisiko als Frauen. Im Jahr 2014 starben in Deutschland 11 932 Frauen und 13 580 Männer an Darmkrebs, was Krebs des Dick- oder Enddarmes insgesamt zur zweithäufigsten krebsbedingten Todesursache macht.<sup>17</sup>

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die mit dem Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, in Zusammenhang stehen<sup>10</sup>. Dazu gehören beispielsweise Rauchen<sup>3,41</sup>, Alkoholkonsum<sup>2,21</sup>, Konsum von rotem Fleisch<sup>5</sup>, Übergewicht<sup>6</sup> oder eine Lebensweise mit zu wenig Bewegung<sup>18,19</sup> und zu viel sitzender Tätigkeit<sup>14</sup>. Daneben gibt es noch unveränderliche Risikofaktoren für Darmkrebs, zu denen eine genetische Prädisposition<sup>9</sup> sowie eine familiäre Vorbelastung durch Darmkrebs gehören<sup>12</sup>.

Man geht davon aus, dass circa jede vierte Darmkrebserkrankung einen familiären Hintergrund hat<sup>9</sup>. Hier gilt es allerdings zwischen erblichem und familiärem Darmkrebs zu unterscheiden. Die erbliche Komponente macht etwa fünf Prozent aller Darmkrebserkrankungen aus (Abb. 1). Gewöhnlich zählt man hierzu Syndrome, die durch vererbte Gendefekte ausgelöst werden.

Das häufigste Syndrom ist das hereditäre kolorektale Karzinom ohne Polyposis (englisch: hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC), das auch als Lynch-Syndrom bekannt ist. Es ist eine autosomal-dominant vererbte Krankheit (d.h. es besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent, das Syndrom zu erben), bei der circa 80 Prozent der Träger im Laufe ihres Lebens an Darmkrebs erkranken. Beim Lynch-Syndrom sind Gene, die für die Herstellung der DNA-Mismatch-Reparaturproteine zuständig sind, mutiert. Da die Genmutationen in der Keimbahn vorliegen können (d.h. alle Zellen des Körpers davon betroffen sind), besteht auch ein erhöhtes Risiko für Karzinome außerhalb des Dickdarms (z.B. im Dünndarm, Endometrium, Nierenbecken, Harnleiter, Magen).

Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), bei dem das APC-Gen betroffen ist, ist ein weiteres Syndrom, das autosomal-dominant vererbt wird und deshalb in betroffenen Familien gehäuft auftritt. Bei der FAP entstehen bereits im Jugend- und frühen Erwachsenenalter (zwischen 10. und 25. Lebensjahr) meist mehr als 100 Adenome im Dickdarm, die unbehandelt immer zum Darmkrebs führen.

Neben diesen Syndromen gibt es noch weitere vererbliche Erkrankungen, die mit einem stark erhöhten Darmkrebsrisiko einhergehen (z.B. attenuierte FAP, MUTYH-assoziierte Polyposis, Peutz-Jeghers-Syndrom, juveniles Polyposis-Syndrom). Häufiger als erblicher Darmkrebs ist ein familiäres kolorektales Karzinom. Hiervon spricht man, wenn Karzinome sporadisch, also nicht-erblich, auftreten, aber dennoch in

Familien gehäuft sind. Familiärer Darmkrebs ist verantwortlich für etwa 20 bis 25 Prozent aller Darmkrebsfälle (Abb. 1).

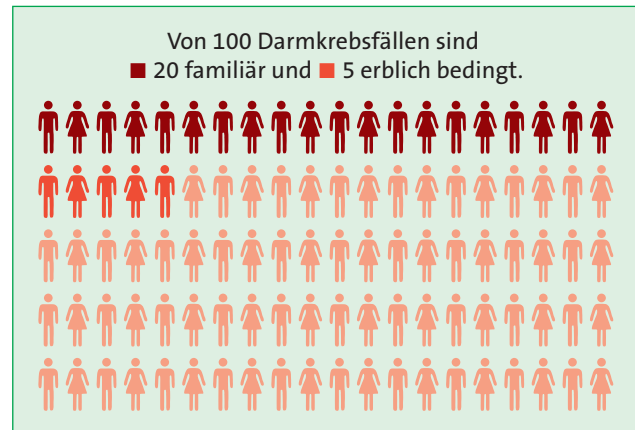


Abbildung 1: Anteile der Personen mit familiärem oder erblichem Darmkrebs an allen Darmkrebsfällen. Darstellung: Deutsches Krebsforschungszentrum, Stabsstelle Krebsprävention, 2019

### Familiärer Darmkrebs und Darmkrebsrisiko

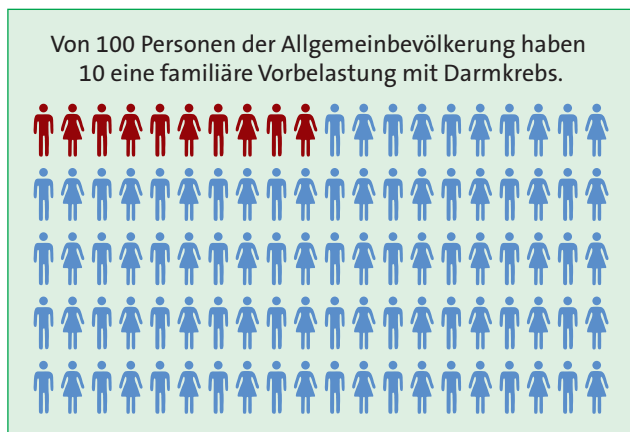
Das eigene Darmkrebsrisiko ist stark erhöht, wenn in der Familie bereits Darmkrebs aufgetreten ist. Das Ausmaß der Risikoerhöhung hängt dabei von diversen Faktoren ab<sup>4,12,20</sup>:

- Grad der betroffenen Verwandten: bei betroffenen Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) ist das eigene Darmkrebsrisiko etwa doppelt so hoch verglichen mit Personen ohne familiäre Vorbelastung. Bei betroffenen Verwandten zweiten Grades (Großeltern, Onkel, Tanten, Enkel) ist das Darmkrebsrisiko ebenfalls erhöht, jedoch in geringerem Ausmaß wie bei erstgradig Verwandten.
- Anzahl der betroffenen Verwandten: je mehr Verwandte bereits an Darmkrebs erkrankt sind, desto höher ist das Risiko, selbst an Darmkrebs zu erkranken. So ist beispielsweise das eigene Risiko vierfach erhöht, wenn zwei oder mehr erstgradig Verwandte bereits mit Darmkrebs diagnostiziert wurden.
- Alter der betroffenen Verwandten bei Diagnose: Je jünger die Verwandten mit Darmkrebs diagnostiziert wurden, desto höher ist das eigene Darmkrebsrisiko. Die Risikoerhöhung steigt dabei von circa 1,8-fach bei Verwandten mit Darmkrebs über 60 Jahren bis hin zu einer 3,6-fachen Darmkrebsrisikoerhöhung wenn bei betroffenen Verwandten bereits vor dem 50. Lebensjahr Darmkrebs diagnostiziert worden ist.

Das eigene Darmkrebsrisiko wird auch erhöht, sofern Verwandte bereits Darmkrebsvorstufen (sogenannte Adenome) hatten. Hier gibt es weniger Studien als zu familiärem

Darmkrebs, trotzdem geht man davon aus, dass das eigene Risiko bei Vorliegen von Adenomen bei erstgradig Verwandten ebenfalls zirka 2-fach erhöht ist<sup>12</sup>.

In der Allgemeinbevölkerung liegt der Anteil der Personen mit einer familiären Vorbelastung mit Darmkrebs in erstgradig Verwandten bei rund 10 Prozent<sup>8,13,15</sup> (Abb. 2).



**Abbildung 2: Anteil der Personen mit familiärer Vorbelastung für Darmkrebs in erstgradig Verwandten in der Allgemeinbevölkerung.** Darstellung: Deutsches Krebsforschungszentrum, Stabsstelle Krebsprävention, 2019

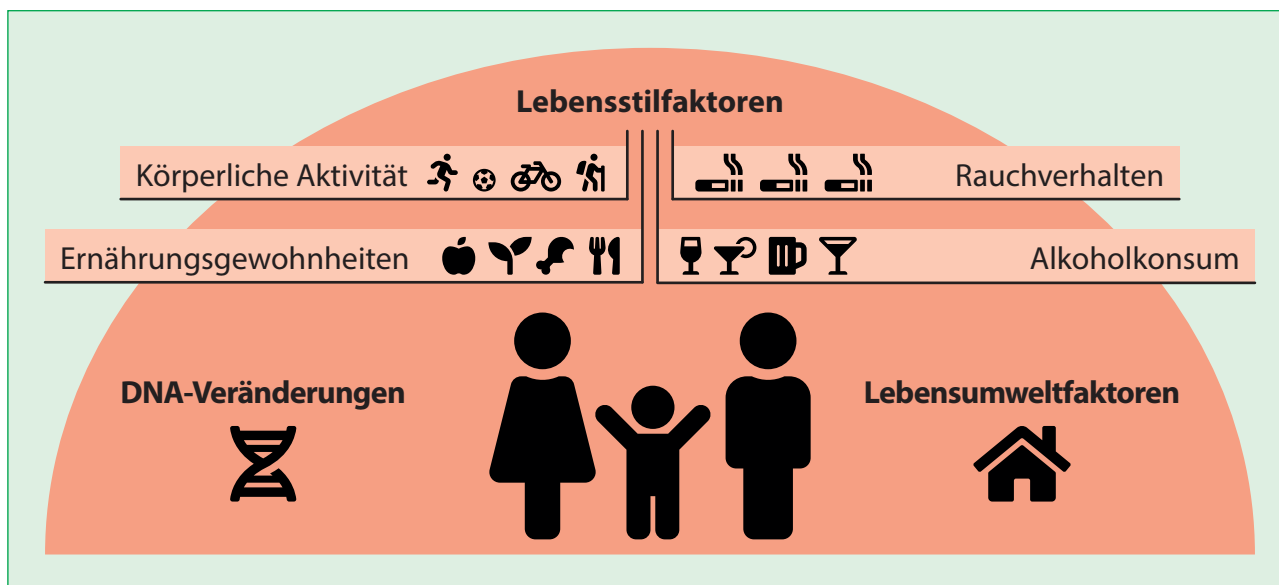
**Zusammenhang zwischen familiärem Darmkrebs und Darmkrebsrisiko**

Es ist noch nicht geklärt, was genau die Risikoerhöhung bei familiärem Darmkrebs steuert – anders als bei erblichem Darmkrebs, wo eindeutig bekannt ist, von welchen

Genmutationen das erhöhte Risiko ausgeht. Auch beim familiären Darmkrebs geht man allerdings davon aus, dass ein gewisser Anteil auf Veränderungen in der DNA zurückzuführen ist, der allerdings momentan nur auf etwa 10 Prozent beziffert wird<sup>1</sup>. Dabei handelt es sich nicht um Genmutationen wie beim erblichen Darmkrebs, sondern um sogenannte Einzelnukleotidpolymorphismen, d.h. einzelne Veränderungen der DNA, bei denen zum Großteil noch nicht geklärt ist, welche Funktion sie haben. Daneben werden vor allem Lebensstilfaktoren für das erhöhte Darmkrebsrisiko bei familiärem Darmkrebs vermutet. Lebensstilfaktoren wie Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Rauchverhalten, aber auch Lebensumweltfaktoren sind Einflussfaktoren, die zumeist innerhalb von Familien weitergegeben werden und somit als familiäre Komponente in das eigene Darmkrebsrisiko eingehen (Abb. 3).

**Früherkennung und Vorsorge bei familiärem Darmkrebsrisiko**

Ein frühzeitig entdeckter Darmkrebs geht mit einer deutlich verbesserten Überlebenschance einher, weshalb für Darmkrebs Früherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen empfohlen werden. Dazu gehört neben dem immunologischen Test auf Blut im Stuhl auch die Darmspiegelung, die in Deutschland seit 2002 von den Krankenkassen bezahlt wird<sup>17</sup>. Aufgrund des erhöhten Risikos für Personen mit familiärem Darmkrebs sollte die Darmspiegelung bereits zehn Jahre vor Manifestationsalter des betroffenen Verwandten ersten Grades stattfinden, spätestens jedoch im Alter von 40 bis 45 Jahren<sup>7,16</sup>.



**Abbildung 3: Einflussfaktoren bei einer familiären Darmkrebsvorbelastung.** Darstellung: Deutsches Krebsforschungszentrum, Stabsstelle Krebsprävention, 2019



**Impressum**

© 2019 Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg  
**Autoren:** Dr. Korbinian Weigl, PD Dr. Ute Mons  
**Layout, Illustration, Satz:** Dipl.-Biol. Sarah Kahnert  
**Zitierweise:** Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.)  
 Familiäre Vorbelastung und Darmkrebs. Wissen zur  
 Krebsprävention, Heidelberg, 2019

**Verantwortlich für den Inhalt:**

PD Dr. Ute Mons  
 Deutsches Krebsforschungszentrum  
 Stabsstelle Krebsprävention und  
 WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle  
 Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg  
 E-Mail: who-cc@dkfz.de

Literatur

- 1 Al-Tassan NA, Whiffin N, Hosking FJ, Palles C, Farrington SM, Dobbins SE, Harris R, Gorman M, Tenesa A, Meyer BF, Wakil SM, Kinnersley B, Campbell H, Martin L, Smith CG, Idziaszczyk S, Barclay E, Maughan TS, Kaplan R, Kerr R, Kerr D, Buchanan DD, Win AK, Hopper J, Jenkins M, Lindor NM, Newcomb PA, Gallinger S, Conti D, Schumacher F, Casey G, Dunlop MG, Tomlinson IP, Cheadle JP & Houlston RS (2015) A new GWAS and meta-analysis with 1000Genomes imputation identifies novel risk variants for colorectal cancer. *Sci Rep* 5: 10442
- 2 Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, Pelucchi C, Galeone C, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Boffetta P & La Vecchia C (2015) Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 112: 580–593
- 3 Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB & Maisonneuve P (2008) Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *J Am Med Ass* 300: 2765–2778
- 4 Butterworth AS, Higgins JPT & Pharoah P (2006) Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 42: 216–227
- 5 Carr PR, Walter V, Brenner H & Hoffmeister M (2016) Meat subtypes and their association with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 138: 293–302
- 6 De Pergola G & Silvestris F (2013) Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013: 291546
- 7 Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2019) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.1. – Januar 2019, AWMF Registernummer: 021/007OL, Leitlinienprogramm Onkologie, Berlin
- 8 Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE & Willett WC (1994) A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 331: 1669–1674
- 9 Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW & Burt RW (2010) Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 138: 2044–2058
- 10 Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B & Berry DA (2013) Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 24: 1207–1222
- 11 Liang PS, Chen TY & Giovannucci E (2009) Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 124: 2406–2415
- 12 Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC, 3rd, Hampel H, Baxter N, Boland CR, Burt RW, Butterly L, Doerr M, Doroshenk M, Feero WG, Henrikson N, Ladabaum U, Lieberman D, McFarland EG, Peterson SK, Raymond M, Samadder NJ, Syngal S, Weber TK, Zauber AG & Smith R (2016) Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: a state-of-the-science review. *Cancer* 122: 2633–2645
- 13 Mitchell RJ, Campbell H, Farrington SM, Brewster DH, Porteous ME & Dunlop MG (2005) Prevalence of family history of colorectal cancer in the general population. *Br J Surg* 92: 1161–1164
- 14 Morris JS, Bradbury KE, Cross AJ, Gunter MJ & Murphy N (2018) Physical activity, sedentary behaviour and colorectal cancer risk in the UK Biobank. *Br J Cancer* 118: 920
- 15 Plath J, Siebenhofer A, Kone I, Hechtner M, Schulz-Rothe S, Beyer M, Gerlach FM & Guethlin C (2017) Frequency of a positive family history of colorectal cancer in general practice: a cross-sectional study. *Fam Pract* 34: 30–35
- 16 Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D & Robertson DJ (2017) Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 152: 1016–1030
- 17 Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin
- 18 Schmid D, Steindorf K & Leitzmann M (2014) Epidemiologic studies of physical activity and primary prevention of cancer. *DZSM* 65: 6
- 19 Steindorf K (2013) The role of physical activity in primary cancer prevention. *EURAPA* 10: 33–36
- 20 Wong MCS, Chan CH, Lin J, Huang JLW, Huang J, Fang Y, Cheung WWL, Yu CP, Wong JCT, Tse G, Wu JCY & Chan FKL (2018) Lower relative contribution of positive family history to colorectal cancer risk with increasing age: a systematic review and meta-analysis of 9.28 million individuals. *Am J Gastroenterol* 113: 1819–1827
- 21 Zhu JZ, Wang YM, Zhou QY, Zhu KF, Yu CH & Li YM (2014) Systematic review with meta-analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 40: 325–337