

# Depressie als een vroege manifestatie van alveesklierkanker

Depression as an early manifestation of pancreatic cancer

T. Geukens, BMSc<sup>1</sup> en drs. J. Verheezen<sup>2</sup>

## SAMENVATTING

Al sinds het begin van de jaren 30 van de vorige eeuw is een associatie tussen alveesklierkanker en depressie opgemerkt. De prevalentie van een depressie is hoger bij patiënten met alveesklierkanker dan bij patiënten met andere neoplasma's in het abdomen en vaak gaan psychiatrische symptomen vooraf aan somatische symptomen. Ondanks verder onderzoek naar de associatie, is het mechanisme achter deze interactie nog steeds niet duidelijk. Het kennen van de biologische link tussen depressie en de alveeskliertumor kan van groot belang zijn voor de toekomstige diagnostiek en therapie bij deze patiënten.

Er zijn verschillende theorieën voorgesteld. Het is aannemelijk dat depressie wordt veroorzaakt door cytokines - meer specifiek IL-6 -, veranderingen in tryptofaankynurenine-, glutamaat- en serotonine-siginaaltransductiepaden, en antilichamen die de hersenfunctie rechtstreeks verstoren, of via serotonine. Het is ook mogelijk dat depressie kanker veroorzaakt, maar tot heden is dit van onbekend belang bij alveesklierkanker. Wanneer al deze informatie wordt samengevoegd, zijn depressieve symptomen van diagnostisch belang bij alveesklierkanker. Deze inzichten effenen het pad voor de ontwikkeling van doelgerichte therapieën, die hopelijk kunnen worden geïmplementeerd in de klinische praktijk in de toekomst.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2017;14:308-13)

## SUMMARY

Ever since the early 1930's, an association between pancreatic cancer and depression has been noticed. The prevalence of depression is higher in patients with pancreatic cancer than it is in patients with other abdominal neoplasms, and psychiatric symptoms often precede somatic symptoms. Despite further research on this co-occurrence, the true mechanism of interaction is still not clear. Knowing what it is that forms the biological link between depression and the pancreatic tumor, could be of great importance to the future diagnostic and therapeutic work-up of these patients.

Different theories are proposed. Plausible are the depression being induced through cytokines, more specifically IL-6, alterations in the tryptophan-kynurenine, glutamate and serotonin pathways, and antibodies disturbing brain functioning directly or through serotonin. Depression causing cancer is also possible, but to date of unknown importance in pancreatic cancer. All this information brought together makes depressive symptoms of diagnostic importance in pancreatic cancer. The insights pave the way for the development of targeted therapies, hopefully to be implemented in clinical practice in the future.

<sup>1</sup>KU Leuven, Leuven, België, <sup>2</sup>afdeling Oncologie, Sint-Trudo Ziekenhuis, Sint-Truiden, België. Correspondentie graag richten aan mw. T. Geukens, BMSc, Crauwelsbos 16, 3294 Molenstede, België, e-mailadres: tatjana.geukens@student.kuleuven.be

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** alveesklierneoplasma's, depressie, fysiopathologie, kynurenine, serotonine, tryptofaan

**Keywords:** depression, kynurenine, pancreatic neoplasms, physiopathology, serotonin, tryptophan

Bron: Vertaald uit Belg J Med Oncol 2017;11(5):212-7.

## INLEIDING

In het begin van de jaren 30 van de vorige eeuw werd gevonden dat alveeskliekkanker samen voorkwam met psychologische symptomen.<sup>1</sup> Alveeskliekkanker bleek specifiek geassocieerd te zijn met een aantal zenuwsymptomen: depressie, angst en gevoel van naderend onheil. Meer opmerkelijk is zelfs dat deze gevoelens vooraf konden gaan aan somatische symptomen die vaak worden gezien bij alveeskliekkanker, zoals pijn, geelzucht, anorexia en gewichtsverlies. Wanneer dit het geval is, gaan de zenuwveranderingen ook vooraf aan de diagnose alveeskliekkanker en is het minder aannemelijk dat deze worden veroorzaakt door het feit dat de patiënt op de hoogte is van zijn ziekte en de slechte prognose.

Sinds deze bevindingen gepubliceerd zijn, hebben onderzoekers geprobeerd de link tussen alveeskliekkanker en depressie op te helderen. Fras et al. hebben in 1967 een studie uitgevoerd, waarbij de prevalentie van depressie voorafgaand aan chirurgie bij patiënten met alveeskliekkanker werd vergeleken met de prevalentie bij patiënten met andere intra-abdominale neoplasma's.<sup>2</sup> In deze retrospectieve studie had 76% van de patiënten met een alveeskliektumor depressieve symptomen tegenover slechts 20% van de patiënten met een colontumor. Een aantal jaren later zijn deze resultaten bevestigd door Jacobsson en Ottosson in een retrospectieve studie bij patiënten met maag- of alveeskliekkanker.<sup>3</sup> De eerste grote prospectieve studie gaf dezelfde resultaten als deze retrospectieve studies.<sup>4</sup> Patiënten met gevorderde alveeskliekkanker (n=7.107) hadden een grotere kans op een psychologische verstoring in zijn geheel gekarakteriseerd door depressie, angst, vermoeidheid en verwarring/verbijstering, in vergelijking met patiënten met eenzelfde gevorderd stadium van maagkanker (n=111).

## PATHOFYSIOLOGIE: VEROORZAAKT KANKER DEPRESSIE, EN HOE?

Aangezien de hoge prevalentie van depressieve symptomen bij deze patiënten bewezen is, komt de vraag op wat de etiologie is van deze comorbiditeit. Allereerst wordt alveeskliekkanker gekenmerkt door een zeer slechte prognose. De reputatie als dodelijke en pijnlijke ziekte kan existentiële problemen naar boven brengen wanneer geconfronteerd met deze diagnose.<sup>5</sup> Wanneer de studieresultaten echter worden gecontroleerd voor een slechte prognose en oncontroleerbare pijn, persisteert het effect van een hoog depressiepercentage bij alveeskliekkanker.<sup>6</sup> Sommige gevallen van therapieresistente angst en depressie worden gerapporteerd, waarbij de psychiatrische symptomen verbeteren na het verwijderen van de alveeskliektumor.<sup>7,8</sup>

In 1996 suggereerden Passik en Breitbart dat een mogelijke biologische link de excretie van hormonen, neurotransmit-

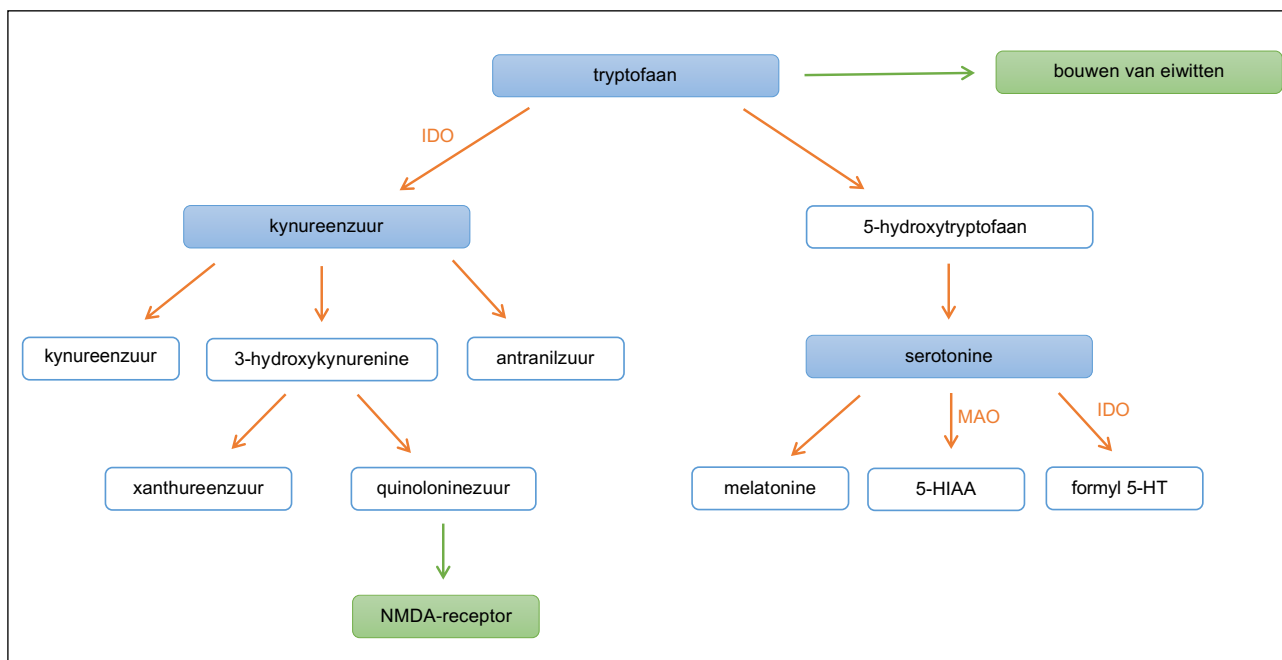
ters, digestie-enzymen of bicarbonaat door de alveeskliektumor kan zijn, waardoor veranderingen in de hersenen kunnen ontstaan die depressieve symptomen kunnen veroorzaken. Een andere theorie suggereert dat alcoholmisbruik de link kan zijn, aangezien dat meer wordt gezien bij zowel depressie als pancreatitis. Dit kon echter niet worden bevestigd, omdat er niet genoeg epidemiologisch bewijs voor een causale relatie is.<sup>9</sup> Andere factoren die zowel voorkomen bij depressie als kanker in het algemeen, zoals roken, overgewicht en een familiegeschiedenis, zijn tot op heden niet bestudeerd voor een causale relatie bij alveeskliekkanker.<sup>10</sup>

## CYTOKINES ALS MOGELIJKE VERKLARING

Zoekende naar moleculen die mogelijk een rol spelen bij de associatie tussen alveeskliekkanker en depressie, levert het immuunsysteem de eerste kandidaat, namelijk cytokines.<sup>11</sup> In het geval van een infectie veroorzaken pathogenen de uitscheiding van cytokines en een adaptief ziektegedrag. Patiënten kunnen slaperigheid, lethargie en een gebrek aan eetlust ontwikkelen. Aan de andere kant kan bij chronische ziekte een chronische uitscheiding van cytokines resulteren in een overreactie van de hersenen en kan het ziektegedrag overgaan in een depressie, een niet-adaptieve respons.<sup>12</sup> Met betrekking tot specifieke cytokines, is interleukine 6 (IL-6) interessant. Onderzoekers hebben de serumniveaus van dit cytokine bij patiënten met alveeskliekkanker (n=41) en chronische pancreatitis (n=56) gemeten en vergeleken met de serumniveaus van IL-6 bij 50 gezonde personen.<sup>13</sup> IL-6 was hoger bij patiënten met alveeskliekkanker en pancreatitis in vergelijking met gezonde personen; alveeskliektumoren met een diameter  $\geq 3,5$  in vergelijking met kleine tumoren en patiënten met levermetastasen in vergelijking met patiënten zonder levermetastasen.

Een ander interessant feit is dat cytokinetherapie gegeven bij kanker of virale infecties soms geassocieerd is met de ontwikkeling van een depressie.<sup>14</sup> In een studie bij patiënten met niercelcarcinoom of melanoom, behandeld met IFN-gamma, IL-2, of beide, werden de serumniveaus van tryptofaan en tyrosine gemeten.<sup>15</sup> Er werd gevonden dat de grootte van de afname in serumtryptofaan positief gecorreleerd was met de ontwikkeling en ernst van de depressieve symptomen. De auteurs suggereerden dat, aangezien het aminozuur tryptofaan een precursor is van het hormoon serotonine, cytokines mogelijk depressie kunnen faciliteren door een verlaagde productie van serotonine. De betrokkenheid van serotonine zal verderop in dit overzichtsartikel worden besproken.

Breitbart et al. hebben deze informatie gebruikt om een studie op te zetten bij 75 personen.<sup>16</sup> Er werden 43 patiënten met alveeskliekkanker geïncludeerd die consistent zijn



FIGUUR 1. Tryptofaanpad.

behandeld met chemotherapie; 17 van de patiënten voldeden aan de criteria voor 'Major Depressive Episode' (MDE) en de andere 26 patiënten niet. Daarnaast werden 32 gezonde personen geïncludeerd van wie er 7 MDE hadden en de andere 25 niet. Er werd een significante associatie gevonden tussen alvleesklierkanker en hogere IL-6- en IL-10-niveaus en lagere niveaus van TGF $\beta$ ; depressie en hogere IL-6-niveaus en een lagere ratio IL-2/IL-4; ernst van de depressie en hogere IL-6-niveaus.

Daarnaast werd geen interactie gevonden tussen depressie en kanker, waardoor de effecten op IL-6 (of het effect van IL-6 op elk van hen) onafhankelijke effecten zijn. IL-6 was niet geassocieerd met andere uitingen van psychologische stress, zoals angst en hopeloosheid. De auteurs suggereerden dat de relatie tussen IL-6 en depressie mogelijk uniek is voor depressiesymptomen en dat andere cytokines mogelijk een andere specifieke impact hebben op psychisch en psychologisch functioneren. In dat licht zou het ziektegedrag mogelijk kunnen worden verklaard door het gelijktijdige effect van meerdere cytokines.

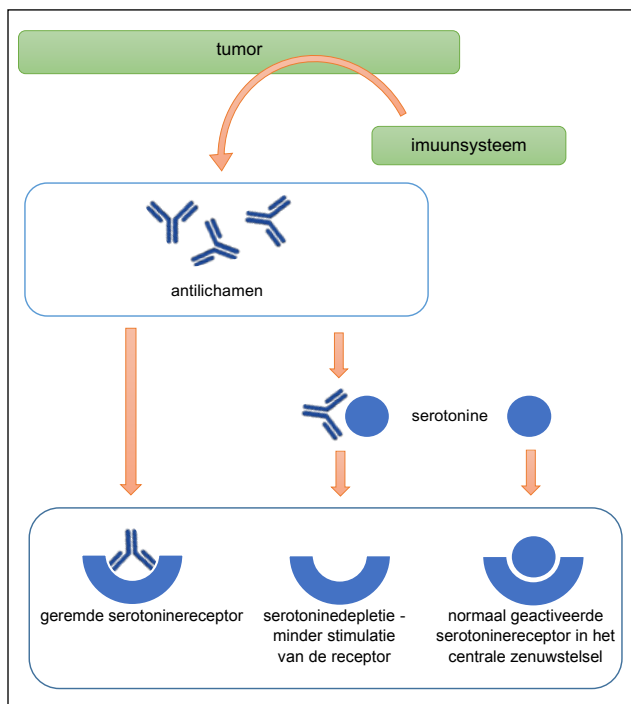
## DE ROL VAN SEROTONINE

Om beter te begrijpen hoe de hierboven genoemde cytokines specifiek een depressie kunnen veroorzaken, wordt serotonine geïntroduceerd. Het is bekend dat een majeure depressie samengaat met lagere serotonineniveaus in vergelijking met gezonde personen. Een door een tumor geïnduceerde verlaging van deze niveaus kan bewijs leveren voor

een causaal verband tussen kanker en depressie.

Botwinick et al. stelden recentelijk het kynureninepad voor als bewijs voor dit concept (zie *Figuur 1*).<sup>17</sup> Hun hypothese is gebaseerd op het feit dat kynurenine betrokken is bij zowel depressie als tumorgeïnduceerde immuunsuppressie. Zeventien patiënten met alvleesklieradenocarcinomen werden geïncludeerd voorafgaand aan chirurgie. Er werd gevonden dat de ratio tussen plasma-kynureenzuur en tryptofaan negatief gecorreleerd was met zowel de score op de 'Beck Depression Inventory' (BDI) en de score op de 'Beck Anxiety Inventory' (BAI). Dit bleef zelfs significant na correctie voor de tumorload. Het bleek dat de ratio kynureenzuur ten opzicht van andere metabolieten belangrijker was voor de stemming dan de absolute niveaus van kynureenzuur. Met betrekking tot de tumorload, was het plasmakynurenine positief gecorreleerd met het percentage aangetaste lymfeklieren (metastasen) en een negatieve correlatie werd gevonden met de diameter van de tumor.

Natuurlijk laten deze bevindingen nog niet zien hoe maligne cellen het kynureninepad kunnen beïnvloeden. In de literatuur suggereren Botwinick et al. dat het indoleamine 2,3-dioxygenase enzym (IDO) mogelijke de missende schakel is. IDO katalyseert de eerste snelheidsbeperkende stap in de degradatie van tryptofaan. Bij patiënten met inflammatoire somatische ziekte en depressie zijn de niveaus van pro-inflammatoire cytokines (IL-2, IFN-gamma en TNF- $\alpha$ ), maar ook IDO verhoogd.<sup>18</sup> Door de hoge niveaus van IDO vindt meer degradatie van tryptofaan plaats en is deze pre-



**FIGUUR 2.** Mogelijke signaaltransductieroutes die leiden tot veranderingen in serotonine door tumorgeïnduceerde antilichamen.

cursor minder beschikbaar voor de productie van serotonine.<sup>19</sup> Een verhoging van IDO kan resulteren in neurologische veranderingen door een serotonergische deficiëntie en glutamatergische overproductie.

Een studie naar het IDO-enzym bij alvleesklieradenocarcinomen liet zien dat de expressie van dit enzym hoger was in gemetastaseerde cellen in de aangedane lymfeklieren dan in de cellen van de primaire alvleeskliertumor.<sup>20</sup> Gezond alvleesklierweefsel toont geen IDO-aankleuring. Ook de primaire tumor bij patiënten die geen metastasen hebben (n=3) kleurden niet voor IDO, maar wel wanneer de cellijnen 48 uur werden behandeld met IFN-gamma. Normale alvleeskliercellen die werden behandeld met het serum van een patiënt met een alvleesklier carcinoom met positieve lymfeklieren, toonden ook IDO-aankleuring, terwijl dit vóór de behandeling niet het geval was. Wanneer deze bevindingen worden gecombineerd, kan worden gesuggereerd dat een verklaring kan zijn dat maligne cellen die migreren naar de lymfeklieren door een cytokinerijke omgeving komen en daardoor worden gestimuleerd om IDO tot expressie te brengen. Dit is in het voordeel van maligne cellen, aangezien ze op deze wijze een goede immunologische omgeving voor zichzelf creëren. IDO zorgt ervoor dat T-cellen minder tryptofaan ter beschikking hebben en verandert ze in regulatoire T-cellen, die immuunsuppressief zijn.<sup>20</sup> Een mogelijke ver-

klaring voor de negatieve correlatie tussen tumorgrootte en plasmakynurenine, gevonden door Botwinick et al., kan zijn dat tumoren met een hoge IDO-expressie eerder metastaseren, wanneer de primaire laesie nog klein is, waardoor er een bias is in de gevonden correlatie tussen tumorgrootte en niveau van kynurenine.

De impact van IDO op psychologische veranderingen is nog steeds hypothetisch. Deze studie biedt echter interessante mogelijke applicaties in de klinische praktijk. IDO-mRNA in het serum van patiënten kan bijvoorbeeld mogelijk in de toekomst worden gebruikt om te bepalen welke patiënten aangetaste lymfeklieren hebben. Ook kan behandeling met remmers van het IDO-pad hypothetisch onderdeel worden van de behandeling van alvleesklierkanker.

### DE ROL VAN GLUTAMAAT

Het is bewezen dat de glutamineniveaus hoog zijn in de cerebrospinale vloeistof van depressieve patiënten, zoals dat ook het geval is voor de glutamaatniveaus in hun serum.<sup>21,22</sup> De activiteit van glutamaat blijkt laag in de prefrontale cortex en anterieure cingulate cortex bij patiënten met 'major depressive disorder' (MDD) wanneer een magnetische resonantie spectroscopie wordt uitgevoerd. Verder blijkt dat ketamine (een antagonist van een van de glutamaatreceptoren) klinisch antidepressieve effecten geeft.<sup>23</sup> Kanker en de glutamaatveranderingen bij depressie kunnen op een aantal verschillende paden bij elkaar worden gebracht. Ten eerste scheiden kankercellen veel glutamaat uit via een cysteine/glutamaat-antiporter. Dit is voornamelijk bewezen bij glioma's, maar ook beschreven bij melanomen, borst- en prostaatkanker.<sup>24</sup> Ten tweede kunnen perifere tumoren mogelijk de bloed-hersenbarrière verzwakken die normaliter niet permeabel is voor glutamaat. Dit is beschreven bij borstkanker en werd gemedieerd door substantie P of IL-7, uitgescheiden door de tumor.<sup>25,26</sup> Er is tot op heden geen direct bewijs dat deze mechanismen bestaan bij alvleeskliertumoren. De gesuggereerde signaaltransductieroute is desondanks interessant en kan waardevol zijn voor verder onderzoek.

### ROL VAN DE HUMORALE COMPONENT

Wanneer de relatie tussen depressie en kanker wordt nagegaan, is het aannemelijk dat het humorale immuunsysteem ook een bijdrage levert. Dit kan reageren op eiwitten uitgescheiden door kankercellen. Antilichamen kunnen de activiteit van serotonine verlagen door de receptor te blokkeren of door serotonine te binden en zo de beschikbaarheid van serotonine te verlagen (zie *Figuur 2*). Celgemedieerde immunologie kan ook belangrijk zijn aangezien T-lymfocyten niet-metastatische weefselschade in de hersenen kunnen veroorzaken.

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Er is een sterke associatie tussen depressie en alvleesklierkanker.
- 2** Depressie kan het eerste symptoom zijn en daarom worden veroorzaakt door het alvleesklierneoplasme.
- 3** De biologische links tussen beide worden duidelijker en worden gevonden in serotonine-, tryptofaan-kynurenine- en cytokine-siginaaltransductiepaden.
- 4** De behandeling van depressie verbetert de kwaliteit van leven, maar nog niet de overleving.

Wanneer dat in gedachte wordt gehouden, is het interessant te kijken naar een fenomeen, genaamd 'paraneoplastische limbic encephalitis' (PLE). Dit is als eerste beschreven in 1968 door Corsellis et al. en gedefinieerd als een ziekte gekarakteriseerd door personaliteitsveranderingen, depressie, prikkelbaarheid, stuip trekkingen, geheugenverlies en soms dementie veroorzaakt door kanker. Van de 1.047 patiënten met tumoren en neurologische symptomen, voldeden er 50 aan de criteria voor PLE.<sup>27</sup> Bij 30 van deze patiënten werden antineurale antilichamen gevonden (anti-Hu, anti-Ta, anti-Ma). Deze studie geeft de plausibele verklaring dat tumoren depressie kunnen veroorzaken door tumorgeïnduceerde auto-immuniteit, gericht tegen het limbisch systeem.

### KAN EEN DEPRESSIE KANKER VEROORZAKEN?

Depressie is niet noodzakelijkerwijs een zich voordoend symptoom van de ziekte. Het kan ook andersom zijn: depressie kan een hoger risico geven op de ontwikkeling van kanker. De incidentie van kanker is een beetje hoger bij patiënten met een depressie dan in een controlegroep.<sup>28</sup> Psychologische stress lijkt verandering in het immuunsysteem te veroorzaken en, wanneer chronisch aanwezig, ook in het autonome en endocrinologisch functioneren. Wanneer we denken aan mogelijke theorieën hoe een depressie een verslechtering kan geven van de immunocompetentie, komt een aantal hypothesen op: depressie kan leiden tot een verslechtering van de immuniteit, depressie kan leiden tot veranderingen in de hypothalamus-hypofyse-as, een carcinogeen effect van antidepressiva, gemeenschappelijk of bij elkaar liggende genen betrokken bij zowel depressie en kanker, en een indirect effect, bijvoorbeeld depressieve vrouwen worden minder vaak zwanger en hebben daarom een verhoogd risico op borstkanker. Verder onderzoek zal nodig zijn om te kijken naar de specifieke impact van een depressie op de ontwikkeling van alvleesklierkanker en hoe dit van therapeutisch belang zal zijn in de toekomst.

### HOE OM TE GAAN MET EEN DEPRESSIE

De incidentie van depressie bij patiënten met kanker is geassocieerd met een hogere mortaliteit, zelfs na controle voor vertekende factoren, waaronder de ernst van de ziekte.<sup>29</sup> Heden ten dage is er echter geen bewijs of de behandeling van depressie de overleving kan verbeteren. Er is ook geen bewijs dat strategieën om er mee om te gaan de overleving of de terugvalpercentages kunnen beïnvloeden; niemand moet dus onder druk worden gezet om op een specifieke wijze met depressie om te gaan om de prognose te verbeteren. Wat wel wordt gezien is dat een goede behandeling van de depressie de kwaliteit van leven van de patiënt kan verbeteren. Gezien de slechte prognose van alvleesklierkanker is dit de moeite waard om aandacht aan te besteden.<sup>30</sup>

Behandeling van depressie bij deze patiënten bestaat uit pijncontrole, psychologische ondersteuning en antidepressiva.<sup>11</sup> Wat betreft antidepressiva is de effectiviteit van alle klassen vergelijkbaar bij kankerpatiënten.<sup>5,11</sup> De keuze voor een antidepressivum zal daarom moeten afhangen van de mogelijke bijwerkingen van elk van deze middelen en de belangrijkste depressieve symptomen van de patiënt. Wanneer de mogelijke causale relatie tussen depressie en alvleesklierkanker, zoals hierboven beschreven, in gedachte wordt gehouden, zouden SSRI's als mogelijke doelgerichte therapie kunnen worden gezien.

### CONCLUSIE

Gegevens over de prevalentie van depressie bij alvleesklierkanker zijn ondubbelzinnig: in alle studies werd een hoge associatie tussen beide gevonden. Depressie wordt vaak gezien vóór de somatische symptomen (en daarom is het minder aannemelijk dat de kennis van de patiënt over de diagnose en slechte prognose een bijdrage levert), maar wordt tot op heden nog niet beschouwd als een presenterend symptoom. Er zijn verschillende biochemische theorieën voorgesteld over de link tussen het maligne proces en de neurologische veranderingen. Een depressie kan kanker veroorzaken,

maar is van onbekend belang bij alvleesklierkanker. Aan- nemelijk zijn de rol van cytokines, meer specifiek IL-6, ver- anderingen in tryptofaankynurenine-, glutamaat- en sero- tonine-sigtaaltransductiepaden, en antilichamen die de hersenfunctie rechtstreeks of via serotonine verstoren. Wat tot nu toe ontbreekt, is informatie over het diagnostische belang van depressieve symptomen, wat het mogelijk een waardevol presenterend symptoom kan maken, leidend tot een vroegere diagnose van alvleesklier maligniteiten.

**REFERENTIES**

1. Yaskin J. Nervous symptoms at earliest manifestations of cancer of the pan- creas. *JAMA* 1931;96:1664-8.
2. Frasi I, Litin EM, Pearson JS. Comparison of psychiatric symptoms in carcino- ma of the pancreas with those in some other intra-abdominal neoplasms. *Am J Psychiatry* 1967;123(12):1553-62.
3. Jacobsson L, Ottosson JO. Initial mental disorders in carcinoma of pancreas and stomach. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1971;221:120-7.
4. Holland JC, Korzun AH, Tross S, et al. Comparative psychological distur- bance in patients with pancreatic and gastric cancer. *Am J Psychiatry* 1986;143(8):982-6.
5. Passik SD, Breitbart WS. Depression in patients with pancreatic carcinoma. Diagnostic and treatment issues. *Cancer* 1996;78(3 Suppl):615-26.
6. Shakin E, Holland J. Depression and pancreatic cancer. *J Pain Symptom Manage* 1989;4(2):100.
7. Passik SD, Roth AJ. Anxiety symptoms and panic attacks preceding pancre- atic cancer diagnosis. *Psychooncology* 1999;8(3):268-72.
8. Pomara N, Gershon S. Treatment-resistant depression in an elderly patient with pancreatic carcinoma: case report. *J Clin Psychiatry* 1984;45(10):439-40.
9. Velema JP, Walker AM, Gold EB. Alcohol and pancreatic cancer. Insufficient epidemiologic evidence for a causal relationship. *Epidemiol Rev* 1986;8:28-41.
10. Carney CP, Jones L, Woolson RF, et al. Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosom Med* 2003;65(5):884-8.
11. Makrilia N, Indeck B, Syrigos K, et al. Depression and pancreatic cancer: a poorly understood link. *JOP* 2009;10(1):69-76.
12. Yirmiya R. Depression in medical illness: the role of the immune system. *West J Med* 2000;173(5):333-6.
13. Talar-Wojnarowska R, Gasiorowska A, Smolarz B, et al. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) gene polymorphism and IL-6 serum level in pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2009;54(3):683-9.
14. Meyers CA. Mood and cognitive disorders in cancer patients receiving cyto- kine therapy. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:75-81.

15. Capuron L, Ravaud A, Neveu PJ, et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 2002;7(5):468-73.
16. Breitbart W, Rosenfeld B, Tobias K, et al. Depression, cytokines, and pan- creatic cancer. *Psychooncology* 2014;23(3):339-45.
17. Botwinick IC, Pursell L, Yu G, et al. A biological basis for depression in pan- creatic cancer. *HPB (Oxford)* 2014;16(8):740-3.
18. Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* 2007;12(11):988-1000.
19. Russo S, Kema IP, Fokkema MR, et al. Tryptophan as a link between psy- chopathology and somatic states. *Psychosom Med* 2003;65(4):665-71.
20. Witkiewicz A1, Williams TK, Cozzitorto J, et al. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma recruits regu- latory T cells to avoid immune detection. *J Am Coll Surg* 2008;206(5):849-54.
21. Levine J, Panchalingam, K, Rapoport A, et al. Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47(7):586-93.
22. Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, et al. Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Prog Neuro-Psy- chopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1155-8.
23. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):351-4.
24. Sharma MK, Seidlitz EP, Singh G. Cancer cells release glutamate via the cystine/glutamate antiporter. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;391(1):91-5.
25. Rodriguez PL, Jiang S, Fu Y, et al. The proinflammatory peptide substance p promotes blood-brain barrier breaching by breast cancer cells through chan- ges in microvascular endothelial cell tight junctions. *Int J Cancer* 2014; 134(5):1034-44.
26. Cochaud S, Giustiniani J, Thomas C, et al. IL-17A is produced by breast cancer TILs and promotes chemoresistance and proliferation through ERK1/2. *Sci Rep* 2013;3:3456.
27. Gultekin S, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123(Pt 7):1481-94.
28. Oerlemans M, Van den Akker M, Schuurman AG, et al. A meta-analysis on depression and subsequent cancer risk. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2007;3:29.
29. Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analy- sis. *Psychol Med* 2010;40(11):1797-810.
30. Mayr M, Schmid RM. Pancreatic cancer and depression: myth and truth. *BMC Cancer* 2010;10:569.

ONTVANGEN 14 DECEMBER, GEACCEPTTEERD 9 MAART 2017.