

# Síntomas afectivos prodrómicos y cáncer de páncreas: una revisión exploratoria

Eduardo A. Tuta-Quintero\*, Juan F. Coronado-Sarmiento y Juan Pimentel

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

## Resumen

**Introducción:** La depresión y ansiedad se pueden presentar como síntomas prodrómicos del desarrollo neoplásico, sin embargo hasta el momento es escasa la evidencia que lo respalde. **Objetivo:** Describir la evidencia científica disponible sobre la depresión y la ansiedad como síntomas previos al diagnóstico del cáncer de páncreas. **Material y métodos:** Búsqueda sistemática exploratoria utilizando la extensión PRISMA para el reporte de revisiones sistemáticas exploratorias y estrategias de búsqueda adaptadas para PubMed y Scopus. **Resultados:** Se incluyeron un total de 16 publicaciones correspondientes a estudios de cohorte retrospectiva ( $n = 7$ ), reportes de casos ( $n = 4$ ), estudios de cohorte prospectiva ( $n = 2$ ), series de casos ( $n = 2$ ) y estudios de casos y controles ( $n = 1$ ). **Conclusión:** La depresión y la ansiedad en pacientes sin antecedentes de patología psiquiátrica y con factores de riesgo para cáncer de páncreas podrían representar un marcador temprano para el diagnóstico de esta neoplasia. Resulta necesario conducir estudios observacionales más robustos que permitan determinar el impacto de estos síntomas en el enfoque clínico inicial de pacientes con cáncer de páncreas.

**Palabras clave:** Depresión. Ansiedad. Cáncer de páncreas. Revisión sistemática.

## Prodromal affective symptoms and pancreatic cancer: A scoping review

### Abstract

**Background:** Depression and anxiety can present as prodromal symptoms of pancreatic cancer. There is little evidence, however, supporting this hypothesis. **Objective:** To describe the available scientific evidence regarding depression and anxiety as prodromal symptoms of pancreatic cancer. **Material and methods:** Scoping review using the PRISMA extension for reporting scoping reviews, and search strategies adapted to PubMed and Scopus. **Results:** We included a total of 16 publications in English and Spanish: retrospective cohort studies ( $n = 7$ ), case reports ( $n = 4$ ), prospective cohort studies ( $n = 2$ ), cases series ( $n = 2$ ), and a case control study ( $n = 1$ ). **Conclusion:** Depression and anxiety in patients without medical history of psychiatric pathology and risk factors for developing pancreatic cancer could represent early markers for diagnosis of this neoplasia. It is necessary to conduct more robust observational studies to determine the impact of this clinical approach.

**Keywords:** Depression. Anxiety. Pancreatic cancer. Systematic review.

### Correspondencia:

\*Eduardo A. Tuta-Quintero

E-mail: Eduardotuqu@unisabana.edu.co

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 19-03-2021

Fecha de aceptación: 06-01-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000042

Disponible en internet: 14-02-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(1):37-44

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

## Introducción

La incidencia mundial de cáncer en 2020 fue de 19.3 millones de nuevos casos. Debido en gran parte a un diagnóstico tardío, el cáncer de páncreas (CP) es uno de los más letales; su incidencia es del 2.6%, con una mortalidad en hombres estimada del 5.3% y en mujeres del 3.8%, posicionándose como la séptima causa principal de muerte por cáncer en ambos sexos<sup>1</sup>. Los factores de riesgo asociados incluyen tabaquismo, pancreatitis crónica, obesidad y sexo masculino. Este último en relación con el consumo excesivo de alcohol<sup>2</sup>.

Debido a la ubicación anatómica del páncreas, el CP es generalmente asintomático e indetectable al examen físico en estadios iniciales, limitando los beneficios de la resección quirúrgica combinada con quimioterapia adyuvante<sup>3</sup>. En estadios avanzados los signos y síntomas son inespecíficos, incluyendo ictericia, pérdida de peso involuntaria, dolor abdominal o dolor de espalda<sup>2</sup>. Las técnicas diagnósticas se basan en imágenes como tomografía computarizada, resonancia magnética, ecografía endoscópica y tomografía por emisión de positrones, las cuales son altamente costosas<sup>4</sup>. Por lo anterior, los biomarcadores en la sangre, saliva, orina y células circulantes son un área de investigación importante y prometedora para el diagnóstico temprano de la enfermedad<sup>4,5</sup>, especialmente en regiones con recursos limitados.

Las alteraciones del estado de ánimo pueden ser síntomas tempranos e incluso presentarse en un estado subclínico de enfermedades como hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, infarto agudo de miocardio y cáncer de pulmón<sup>6</sup>. Múltiples publicaciones reportan la depresión, ansiedad e incluso ataques de pánico como pródromos afectivos más comunes en pacientes con diagnóstico de CP<sup>7,8</sup>. Se ha propuesto que un estado de inflamación crónica, una respuesta inmunitaria no controlada y niveles elevados de la interleucina 6 (IL-6) pueden tener un rol en la patogénesis de la depresión y ansiedad como síntomas prodrómicos del CP<sup>9,10</sup>. Hasta el momento no existe claridad en si los síntomas psiquiátricos se deben al proceso neoplásico o son consecuencia de un desequilibrio del sistema inmunitario y posterior desarrollo del CP<sup>11</sup>.

La asociación entre alteraciones del estado de ánimo y el CP podría ayudar a profesionales de la salud, especialmente en el ámbito de la atención primaria, a mejorar el enfoque diagnóstico y manejo temprano de la enfermedad. Esta revisión sistemática exploratoria

mapea y describe la evidencia científica disponible sobre la depresión y la ansiedad como síntomas previos al diagnóstico del CP, permitiendo a los profesionales de la salud consultar esta información como apoyo para informar sus decisiones clínicas.

## Metodología

Se realizó una revisión sistemática exploratoria siguiendo los métodos propuestos por Arksey y O'Malley<sup>12</sup> y modificados por Levac<sup>13</sup>: a) definir la pregunta de investigación; b) buscar e identificar los estudios relevantes; c) recolectar los datos, y d) resumir y reportar los resultados. Este estudio respondió a las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuál es la evidencia científica disponible sobre la depresión y la ansiedad como síntomas prodrómicos en el diagnóstico de CP?
- ¿Cuál es la fisiopatología que explica los síntomas depresivos y la ansiedad como síntomas prodrómicos de CP?

## Criterios de elegibilidad

Se incluyeron: a) publicaciones empíricas (estudios experimentales, observacionales, *in vivo* e *in vitro*); b) publicaciones en inglés y español; c) sin límite de tiempo; d) publicaciones que estudian o discuten la depresión y ansiedad como síntomas prodrómicos en el diagnóstico del CP, y d) la patología estudiada es el CP. Se excluyeron publicaciones teóricas como guías de manejo clínico, protocolos de revisión y publicaciones sin disponibilidad de resúmenes.

## Selección de estudios y extracción de datos

Utilizando operadores booleanos idóneos para cada base de datos, se realizaron estrategias de búsqueda para PubMed y Scopus. La búsqueda inicial fue el 8 de marzo del año 2021, realizada por un autor (ET). Por medio de la aplicación web de acceso gratuito para la gestión de revisiones sistemáticas Rayyan, dos autores (ME y AV) revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes, aplicando los criterios de selección. Se realizaron reuniones periódicas con todos los autores generando un consenso sobre los documentos de texto completo y registro incluidos. Se extrajeron los siguientes datos de los estudios elegibles: autores, tipo de estudio, objetivo, país de los autores y hallazgos principales.

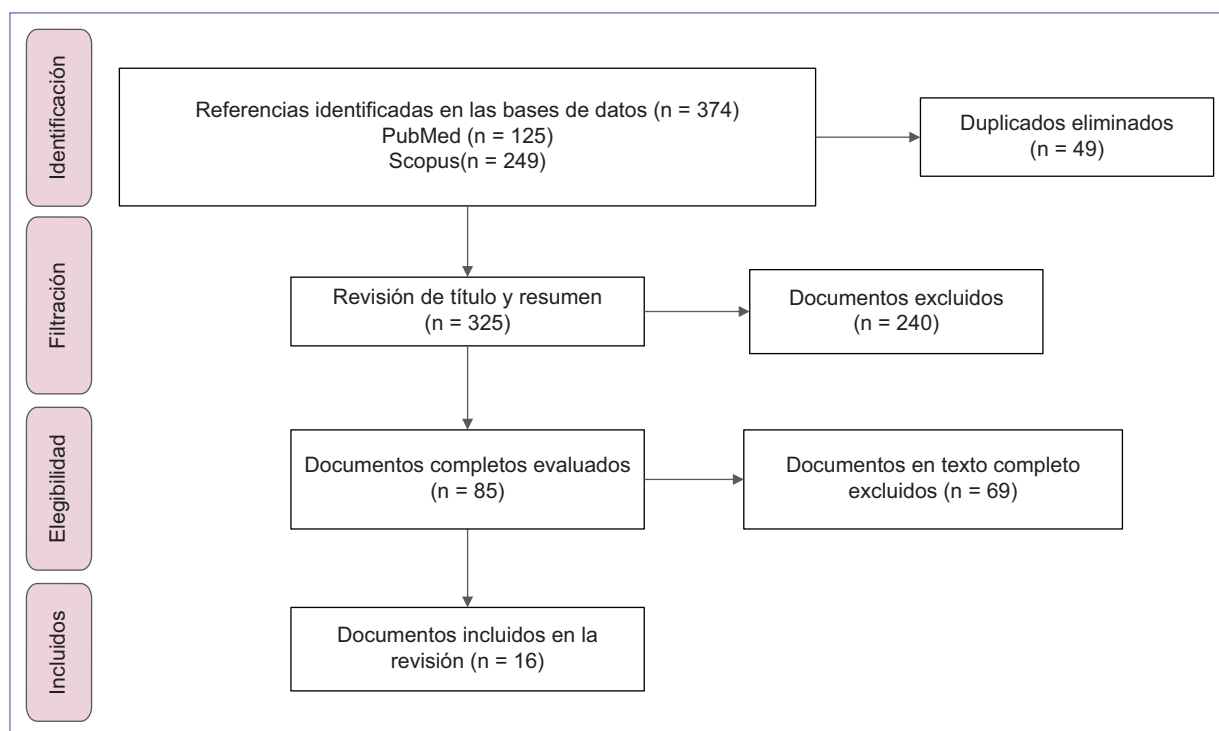


Figura 1. Flujograma PRISMA.

## Síntesis y presentación de los resultados

Los resultados de la revisión se presentan siguiendo las categorías propuestas por Grudniewicz et al.<sup>14</sup>; se crearon dos tablas para mostrar una descripción general de los estudios, seguido de una síntesis narrativa de los hallazgos más importantes. En este artículo se empleó la extensión de la declaración PRISMA para reportar revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR)<sup>15</sup>

## Resultados

Se incluyeron un total de 16 publicaciones (Fig. 1), correspondientes a estudios de cohorte retrospectiva (n = 7), reportes de casos (n = 4), estudios de cohorte prospectiva (n = 2), series de casos (n = 2) y estudios de casos y controles (n = 1). El país de los autores con mayor procedencia fue EE.UU. (n = 11), seguido de Suecia (n = 1), Inglaterra (n = 1), Portugal (n = 1), Francia (n = 1) y Japón (n = 1). Los hallazgos principales de cada publicación se describen en la tabla 1.

Yaskin<sup>29</sup> fue el primero en presentar en 1931 una serie de cuatro pacientes con síntomas ansiosos y depresivos que aproximadamente 2-4 meses posterior a estos cuadros tuvieron diagnóstico de CP, lo que sugirió

una relación entre la neoplasia y la presentación clínica temprana de un trastorno depresivo mayor o ansioso. Tiempo después, Joffe et al.<sup>17</sup> evaluaron a 21 sujetos con sospecha diagnóstica de neoplasia intraabdominal, encontrando que la depresión es frecuentemente asociada como un síntoma temprano de presentación en pacientes con CP. Sin embargo, los autores resaltaron su pequeño tamaño de muestra y la necesidad de realizar más estudios que exploren la asociación.

Olson et al.<sup>19</sup> evaluaron variables de peso, presencia de fatiga, síntomas depresivos y dificultad para concentrarse en el año previo al diagnóstico en 510 pacientes con CP. Los autores reportaron una prevalencia de síntomas depresivos de un 16% (*odds ratio* [OR]: 2.0; intervalo de confianza del 95%: 1.09-3.57), destacándose como un potencial marcador temprano de la enfermedad. Hallazgos similares fueron reportados por Walter et al.<sup>18</sup>, quienes evaluaron de forma prospectiva a 119 pacientes con CP, evidenciando que hasta un 51% presentó fatiga. En relación con la pregunta «sentirse diferente», la cual incluía síntomas de depresión y ansiedad, un 34% (p = 0.001) de los pacientes respondió afirmativamente.

Se han propuesto varias vías fisiopatológicas que vinculan la relación sintomática entre ansiedad y depresión con el CP. Breitbart et al.<sup>23</sup> desarrollaron un

**Tabla 1.** Características de los artículos encontrados en las bases de datos

Autores	Tipo de documento	Objetivo	Fecha de publicación	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/ contribución
Ferreira et al., 2021 <sup>16</sup>	Reporte de caso	Evaluar la capacidad diagnóstica de la depresión mayor como síntoma prodromático del CP	2021	<i>BMJ Case Reports</i>	Portugal	La presencia de ansiedad y/o depresión pueden ser manifestaciones prodromáticas que tener en cuenta en esta patología
Seoud et al., 2020 <sup>17</sup>	Estudio de cohorte retrospectiva	Establecer la presencia de depresión antes y después del diagnóstico de CP	2020	<i>Pancreas</i>	EE.UU.	Se encontró que un 21% de los pacientes analizados (48,667) presentó diagnóstico de depresión antes del diagnóstico de CP
Walter et al., 2016 <sup>18</sup>	Estudio de cohorte prospectiva	Identificar síntomas y factores asociados con el diagnóstico de CP	2016	<i>Lancet Gastroenterology &amp; Hepatology</i>	Inglaterra	Se evidenció poca correlación entre el diagnóstico de depresión y ansiedad con el diagnóstico de CP
Olson et al., 2016 <sup>19</sup>	Estudio de casos y controles	Evaluar la presencia de pérdida de peso, diabetes, fatiga y depresión como síndromes paraneoplásicos que preceden el CP	2015	<i>Pancreas</i>	EE.UU.	Se encontró una baja presentación de depresión y fatiga en pacientes con CP, sin embargo, dicha asociación empezó un año atrás del diagnóstico
Tobias et al., 2015 <sup>20</sup>	Estudio de cohorte retrospectiva	Evaluar la relación entre el CP, la depresión y los niveles de citocinas proinflamatorias	2015	<i>Medical Hypotheses</i>	EE.UU.	Se encontró una relación entre el CP y la depresión que puede corresponder a una manifestación inflamatoria del trastorno depresivo
Botwinick et al., 2014 <sup>21</sup>	Estudio de cohorte retrospectiva	Evaluar la relación entre el CP y la depresión a través de la vía del ácido quinurénico	2014	<i>International Hepato-Pancreato-Biliary Association</i>	EE.UU.	Se evidenció una relación entre el ácido quinurénico depresión y el CP
Okamura et al., 2014 <sup>22</sup>	Reporte de caso	Presentar un caso con manifestación inicial de trastorno depresivo que posteriormente se diagnosticó de CP	2014	<i>Activitas Nervosa Superior</i>	Japón	Es importante un adecuado enfoque del curso clínico de un paciente con depresión y ansiedad como síntomas prodromáticos del CP
Breibart et al., 2014 <sup>23</sup>	Estudio de cohorte retrospectiva	Evaluar en cuatro subgrupos poblacionales la relación entre los niveles de citocinas y su correlación con depresión y CP	2014	<i>Psychooncology</i>	EE.UU.	Existe una relación directa entre los niveles de IL-6 en pacientes con CP y depresión; en menor medida se evidenció un aumento de los niveles de IL-2 e IL-4
Sebti et al., 2015 <sup>24</sup>	Serie de casos	Evaluar la incidencia de sintomatología depresiva en pacientes con diagnóstico de CP	2014	<i>Palliative and Supportive Care</i>	Francia	Se encontró asociación entre síntomas depresivos y CP

(Continúa)

**Tabla 1.** Características de los artículos encontrados en las bases de datos (*continuación*)

Autores	Tipo de documento	Objetivo	Fecha de publicación	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/ contribución
Griffeth et al.,	Reporte de caso	Documentar una crisis de pánico como precursor del CP	2008	<i>Psychosomatics</i>	EE.UU.	Se documentó una posible relación entre ansiedad, depresión y CP; sin embargo, los ataques de pánico no se relacionan como un marcador temprano de esta neoplasia
Carney et al., 2003 <sup>25</sup>	Estudio de cohorte retrospectiva	Determinar una relación entre depresión y CP en población general	2003	<i>Psychosomatic Medicine</i> 2008 <sup>7</sup>	EE.UU.	En pacientes con diagnóstico previo de depresión, hubo mayor desarrollo de páncreas que de cualquier otra neoplasia (OR: 4.56; IC 95%: 1.07-19.38; p = 0.03)
Passik et al., 1998 <sup>98</sup>	Reporte de caso	Exponer cuadros prodrómicos psiquiátricos en pacientes con CP	1998	<i>Psycho-Oncology</i>	EE.UU.	Cuadro clínico de ataques de pánico pueden preceder el diagnóstico de CP
Joffe et al., 1986 <sup>26</sup>	Estudio de cohorte retrospectiva	Establecer la relación de síntomas psiquiátricos previo al diagnóstico de cáncer intraabdominal (estómago o páncreas)	1986	<i>General Hospital Psychiatry</i>	EE.UU.	Se encontró una relación entre la depresión y la presentación de CP (p < 0.001); los síntomas más comunes fueron disforia, anhedonia e ideación suicida
Jacobsson et al. <sup>27</sup>	Estudio de cohorte retrospectiva	Establecer la presencia de síntomas somáticos y psiquiátricos en pacientes con cáncer de estómago y páncreas	1971	<i>The Acta Psychiatrica Scandinavica</i>	Suecia	Pacientes con síntomas psiquiátricos (depresión y ansiedad) presentaron mayores tasas de CP, relacionándose como una manifestación clínica temprana de este cáncer
Fras et al., 1968 <sup>28</sup>	Estudio de cohorte prospectiva	Evaluar el desarrollo de síntomas psiquiátricos antes o después del diagnóstico de CP o cáncer de colon	1968	<i>Gastroenterology</i>	EE.UU.	Se evidenció una mayor incidencia de síntomas depresivos en pacientes antes del diagnóstico de CP
Yaskin, 1931 <sup>29</sup>	Serie de casos	Evaluar las manifestaciones psiquiátricas previas al diagnóstico de CP	1931	<i>JAMA</i>	EE.UU.	Síntomas como ansiedad y depresión podrían asociarse como marcadores prodrómicos en el diagnóstico del CP

CP: cáncer de páncreas; IL: interleucina; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

estudio de cohorte retrospectivo para evaluar la relación entre citocinas proinflamatorias, depresión y el CP en 75 pacientes. Los autores dividieron a los participantes en cuatro grupos: presencia de depresión (grupo con y sin depresión) y con diagnóstico de CP (grupo

con y sin CP). Utilizando la escala de síntomas depresivos de Hamilton (HAMD), los investigadores encontraron una relación entre elevados niveles de IL-6, presencia de los síntomas de depresión (r: 0.27; p = 0.003) y severidad de los síntomas (r: 0.29;

$p = 0.002$ ), en el grupo de pacientes con CP. Además, los niveles de IL-2 e IL-4 se asociaron en menor proporción a la IL-6, con la presentación y severidad de síntomas depresivos ( $r: 1.67$ ;  $p = 0.002$ ).

Botwinick et al.<sup>21</sup> estudiaron la relación entre los niveles en suero del ácido quinurénico (quinurenina) con la presencia de síntomas ansiosos y depresivos en pacientes con CP. Los autores usaron el inventario de Beck para cada síntoma psiquiátrico y reportaron una relación inversamente proporcional entre la concentración de los metabolitos de ácido quinurénico y la severidad de los síntomas depresivos y ansiosos ( $p = 0.008$ ,  $p = 0.029$ ). Otros mecanismos fisiopatológicos propuestos involucran a una enzima llamada indolamina 2,3 dioxidasas (IDO), encargada de metabolizar el triptófano e inhibir la síntesis de la serotonina. Este último neurotransmisor está implicado directamente en la fisiopatología de la depresión. De la misma manera, los autores observaron que el potencial de diseminación linfática del CP se asoció con niveles elevados de ácido quinurénico ( $p = 0.021$ ).

## Discusión

Nuestra revisión exploró la relación entre la depresión y ansiedad como síntomas prodrómicos en el diagnóstico de CP. Encontramos que síntomas afectivos como la depresión y ansiedad pueden tener un rol en el diagnóstico temprano del CP<sup>16-25</sup>, impactando favorablemente en el manejo temprano de la enfermedad y mejorando potencialmente las tasas de supervivencia de la enfermedad. Si bien la depresión y la ansiedad pueden ser precursores potenciales de un diagnóstico de CP, los estudios aun no son claros en si es una consecuencia o precursor del proceso carcinogénico<sup>10,26-29</sup>. Lo anterior dado el evidente impacto psicológico y social al que se enfrentan los pacientes con un diagnóstico de un cáncer con mal pronóstico<sup>30</sup>. En cualquier caso, los profesionales de la salud deberían tener en cuenta la presencia de síntomas afectivos en pacientes con factores de riesgo para CP y sin antecedentes de enfermedades mentales, como signos que sugieren potencialmente esta enfermedad.

Diferentes estudios reportaron una relación directa entre elevados niveles de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-4 e IL-2 en pacientes con CP y depresión<sup>23</sup>. Las IL proinflamatorias, particularmente la IL-6, tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y localizarse el núcleo preóptico, hipocampo e hipotálamo medial, modulando la acción de la dopamina y limitando la síntesis de norepinefrina, impactando

así directamente en la fisiopatología de síntomas depresivos<sup>31</sup>. Por otro lado, algunos estudios reportaron niveles elevados de IL-6 en plasma en pacientes con CP y síntomas depresivos en comparación con los pacientes con cáncer sin depresión<sup>11</sup>. Los síntomas afectivos como manifestación temprana del CP podrían ser consecuencia de una respuesta inmunitaria inflamatoria descontrolada asociada con la enfermedad, y a su vez, ser utilizada como herramienta de detección o marcador temprano de la enfermedad en conjunto con los niveles de la IL-6. Sin embargo, se ha explorado la medición de estas citocinas para predecir el estadio tumoral y supervivencia, y la sensibilidad y especificidad reportada no permiten resultados confiables<sup>32</sup>.

Aparte de las IL, otras moléculas podrían tener un papel en la fisiopatogénesis de síntomas afectivos en pacientes con CP. Por ejemplo, la vía de la quinurenina y sobreproducción de IDO se potencia por las citocinas proinflamatorias a nivel central<sup>33</sup>, precipitando la sintomatología depresiva y ansiosa evidenciada en algunos pacientes con CP. De la misma manera, dentro del microambiente tumoral, las células tumorales desencadenan una respuesta inmunitaria no controlada y un aumento de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, producidas por macrófagos y monocitos<sup>10</sup>.

Otros trastornos neoplásicos también se han asociado con síntomas afectivos. La encefalitis límbica paraneoplásica se ha relacionado con la angustia psicológica en pacientes con tumores testiculares, uterinos y mamarios sin invasión metastásica al sistema nervioso central<sup>34</sup>. Este síndrome paraneoplásico se caracteriza por un deterioro de la memoria reciente y síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad, depresión y confusión<sup>35</sup>. De igual manera, se han descrito casos de pacientes con neoplasias neuroendocrinas pancreáticas benignas y desarrollo de síntomas depresivos<sup>36</sup>, lo que establece que otro tipo de alteraciones metabólicas pueden conllevar el desarrollo de sintomatología de índole psiquiátrica, por lo que la evaluación de estos pacientes en presencia de sintomatología o desarrollo clínico atípico debe ser exhaustiva.

## Limitaciones y fortalezas

Una de las principales limitaciones en la evaluación de la angustia psicológica presentada en las publicaciones incluidas fue lo heterogéneo de las poblaciones a estudio, debido a la variedad clínica en la presentación del cáncer y el estado del paciente al momento



de dicha encuesta, que puede llevar a un sesgo de recuerdo. Así mismo, es necesario investigar la posibilidad de generalizar los presentes hallazgos en periodos más recientes o en otras poblaciones.

Nuestro estudio incluyó publicaciones en idioma inglés y español depositadas en dos bases de datos: PubMed y Scopus, que son las más consultadas por la comunidad médica científica mundial. De la misma manera, es necesario mencionar que las revisiones sistemáticas exploratorias, basadas en la extensión de la guía PRISMA<sup>15</sup>, no exigen una revisión de la calidad de la literatura incluida.

## Conclusión

El CP es una enfermedad prevalente dentro de los cánceres gastrointestinales; actualmente su diagnóstico es tardío y su tasa de mortalidad es alta. La depresión y la ansiedad en pacientes sin antecedentes de patología psiquiátrica y con factores de riesgo para CP podrían representar un marcador temprano para el diagnóstico de esta neoplasia. Pese a ello, resulta necesario conducir estudios observacionales con una mayor población muestral y tiempo de seguimiento que permitan determinar la factibilidad e impacto de este enfoque clínico; además, invitar a la comunidad médica oncológica a reportar este tipo de síntomas para obtener información a mayor escala y en consecuencia poder obtener mejores conclusiones de su significado. Sin embargo, no deja de ser una información válida para profesionales de la salud, especialmente aquellos trabajando en atención primaria en áreas con recursos limitados.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Moore A, Donahue T. Pancreatic cancer. *JAMA.* 2019;322(14):1426.
3. Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(1):11-26.
4. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2018;24(19):2047-60.
5. Fu Z, Jiao Y, Li Y, Ji B, Jia B, Liu B. TYMS presents a novel biomarker for diagnosis and prognosis in patients with pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(51):e18487.
6. Cosci F, Fava GA, Sonino N. Mood and anxiety disorders as early manifestations of medical illness: a systematic review. *Psychother Psychosom.* 2015;84(1):22-9.
7. Griffith BT, Mehra A. Panic as a harbinger of pancreatic cancer. *Psychosomatics.* 2008;49(6):538-9.
8. Passik SD, Roth AJ. Anxiety symptoms and panic attacks preceding pancreatic cancer diagnosis. *Psycho Oncology.* 1999;8(3):268-72.
9. Kenner BJ. Early detection of pancreatic cancer: The role of depression and anxiety as a precursor for disease. *Pancreas.* 2018;47(4):363-7.
10. Padoan A, Plebani M, Basso D. Inflammation and pancreatic cancer: Focus on metabolism, cytokines, and immunity. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):676.
11. Jarrin Jara MD, Gautam AS, Peesapati VSR, Sadik M, Khan S. The Role of Interleukin-6 and Inflammatory Cytokines in Pancreatic Cancer-Associated Depression. *Cureus.* 2020; 23;12(8):e9969.
12. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8:19-32.
13. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci.* 2010;5:69.
14. Grudniewicz A, Nelson M, Kuluski K, Lui V, Cunningham HV, X Nie J, et al. Treatment goal setting for complex patients: protocol for a scoping review. *BMJ Open.* 2016;6(5):e011869.
15. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467.
16. Ferreira M, Moreira H, Esperto H, Carvahlo A. Depression preceding the diagnosis of pancreatic cancer. *BMJ Case Rep.* 2021;14(23):1-3.
17. Seoud T, Syed A, Carleton N, Rossi C, Kenner B, Quershi H, et al. Depression before and after a diagnosis of pancreatic cancer: Results from a national, population-based study. *Pancreas.* 2020;49(8):1117-22.
18. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(4):298-306.
19. Olson SH, Xu Y, Herzog K, Saldia A, DeFilippis EM, Li P, et al. Weight loss, diabetes, fatigue, and depression preceding pancreatic cancer. *Pancreas.* 2016;45(7):986-91.
20. Tobias K, Rosenfeld B, Pessin H, Breitbart W. Measuring sickness behavior in the context of pancreatic cancer. *Med Hypotheses.* 2015 Mar;84(3):231-7.
21. Botwinick IC, Pursell L, Yu G, Cooper T, Mann JJ, Chabot JA. A biological basis for depression in pancreatic cancer. *HPB (Oxford).* 2014;16(8):740-3.
22. Okamura T, Arai H, Furukawa M, Takana O, Hosoda M, Nakajima S, et al. Case of "Premonitory Depression" in Patient with Major Depressive Disorder Followed by Pancreatic Cancer. *Act Nerv Super (Praha).* 2014;54(4).
23. Breitbart W, Rosenfeld B, Tobias K, Pessin H, Ku GY, Yuan J, et al. Depression, cytokines, and pancreatic cancer. *Psychooncology.* 2014 Mar;23(3):339-45.
24. Sebt J, Desseigne F, Saltel P. Prodromal depression in pancreatic cancer: Retrospective evaluation on ten patients. *Palliat Support Care.* 2015 Jun;13(3):801-7.
25. Carney CP, Jones L, Woolson RF, Noyes R Jr, Doebbeling BN. Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosom Med.* 2003 Sep-Oct;65(5):884-8.

26. Joffe RT, Rubinow DR, Denicoff KD, Maher M, Sindelar WF. Depression and carcinoma of the pancreas. *Gen Hosp Psychiatry*. 1986;8:241-5.
27. Jacobsson L, Ottosson J -O. Initial Mental Disorders in Carcinoma of Pancreas and Stomach. *Acta Psychiatr Scand*. 1971;47(221 S):120-7.
28. Fris I, Litin EM, Bartholomew LG. Mental Symptoms as and Aid in Early Diagnosis of Carcinoma of the Pancreas. *Gastroenterology*. 1968;55(2):191-8.
29. Yaskin J. Nervous symptoms as early manifestations of carcinoma of the pancreas. *JAMA*. 1931;96(20):1664-8.
30. Mayr M, Schmid RM. Pancreatic cancer and depression: myth and truth. *BMC Cancer*. 2010;10:569.
31. Pop VV, Seicean A, Lupan I, Samasca G, Burz CC. IL-6 roles - Molecular pathway and clinical implication in pancreatic cancer - A systemic review. *Immunol Lett*. 2017;181:45-50.
32. Vainer N, Dehlendorff C, Johansen JS. Systematic literature review of IL-6 as a biomarker or treatment target in patients with gastric, bile duct, pancreatic and colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018;9(51):29820-41.
33. Barnes A, Yeo T, Leiby B, Kay A, Winter J. Pancreatic cancer-associated depression. A case report and review of the literature. *Pancreas*. 2018;47(9):1065-77.
34. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(Pt 7):1481-94.
35. Kao YC, Lin MI, Weng WC, Lee WT. Neuropsychiatric disorders due to limbic encephalitis: Immunologic aspect. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):389.
36. Chirinos-Revilla JL, Fernandez-Sivinha JG. Insulinoma found in patient with apparent mental disorder: A case report. *Rev Gastroenterol Peru*. 2017;38(1):82-4.