

REVIEW ARTICLE

췌장암 환자에서 암성 통증 완화 치료

최정완, 현종진

고려대학교 안산병원 내과

Relief of Cancer Pain in Patients with Pancreatic Cancer

Jung Wan Choe and Jong Jin Hyun

Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

Pancreatic cancer is a dismal disease with a poor prognosis and is one of the most painful malignancies. Therefore, adequate pain control is essential to improving the patient's quality of life. Pain in pancreatic cancer has complex pathophysiologic mechanisms and different characteristics. The choice of pain management modalities should be individualized depending on the pain characteristics using a multidisciplinary approach. The treatment options available include medical treatment, chemotherapy, celiac plexus/ganglion neurolysis, radiotherapy, and endoscopic technique. This review discusses the medical and interventional options, leading to optimal pain management in patients with pancreatic cancer. (*Korean J Gastroenterol* 2019;74:81-86)

Key Words: Pancreatic cancer; Pain management

서론

췌장암은 가장 예후가 좋지 않은 암 중 하나로, 조기 진단을 위한 노력과 새로운 약물 및 치료법의 개발에도 불구하고 아직도 5년 생존율이 10.8% 이내로 매우 불량하다.¹ 또한 대부분의 환자는 수술이 불가능한 상태에서 진단이 되며, 항암 치료를 하기에는 고령이고 전신 상태가 불량하기 때문에 보존적 치료만 이루어지는 경우가 많다. 그리고 암의 진행에 따라 황달, 복부 및 등 통증, 체중 감소, 식욕부진, 소화 장애, 당뇨 등의 다양한 징후 및 증상이 나타나 삶의 질을 매우 불량하게 만든다. 따라서 췌장암을 치료하는 데 있어 암의 진행에 따라 발생하는 증상을 빨리 인지하여 적절한 치료법을 선택하는 것이 중요하다. 여러 증상 중 췌장암 환자의 절반 이상에서 고통을 겪고 있는 복부 통증은 보존적 치료에서 매우 중요하고도 적극적인 해결이 필요한 중요한 증상 중 하나이다.^{2,3} 췌장암

의 통증으로 고생하는 환자는 적극적인 진통 조절을 통하여 통증이 완화된 환자보다 삶의 질이 매우 불량하며 낮은 생존율을 보인다. 따라서 본 종설은 췌장암 환자에서 통증 조절에 대한 최신 동향을 살펴보고, 임상 의에게 췌장암 환자의 통증 조절에 대한 진료에 도움을 주고자 한다.

본론

1. 췌장암에서 통증의 병리생태

췌장암에서 통증은 내장 통증(visceral pain), 체성 통증(somatic pain) 그리고 신경병증성 통증(neuropathic pain)으로 분류될 수 있다. 내장 통증의 자극은 췌관 막힘에 따른 췌관 내 압력 상승, 췌장의 허혈 그리고 상복부 내의 주변 장기 손상 및 염증에 의하여 발생된다. 체성 통증은 복강 내로의 암의 확장파와 뼈로의 암 전이에 의한 것이다. 신경병

Received July 12, 2019. Revised July 23, 2019. Accepted July 23, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 현종진, 15355, 안산시 단원구 적금로 123, 고려대학교 안산병원 내과

Correspondence to: Jong Jin Hyun, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea.

Tel: +82-31-412-4856, Fax: +82-31-412-5582, E-mail: sean4h@korea.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-7091>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

중성 통증은 췌장 악성 종양에서 생성되는 지속적인 유해 자극과 분자 물질에 의한 말초신경 활성화 및 손상에 의하여 발생된다.⁴ 말초 신경의 과흥분(hyperexcitability), 말초 신경세포 내로의 염증세포 침윤 그리고 정상 췌장에서는 비활성 상태인 말초 구심성 신경(afferent neuron)의 비정상적인 과활동(hyperactivity) 등에 의하여 신경가소성(neuroplasticity)을 지닌 중추신경계가 변화되어 신경병증성 통증을 지속적으로 느끼게 되는 것이다.⁴

2. 췌장암에서 통증 측정

췌장암 암성 통증 조절에 있어서 우선 암성 통증 정도의 적절한 평가가 이루어져야 한다. 다양한 육체적, 정신적 증상을 동반한 주관적인 통증을 평가하는 데 있어 여러 가지 척도가 임상에서 사용되고 있으나, 일관성 있게 항상 같은 척도로 통증의 정도를 평가하는 것이 중요하다(Fig. 1). 통증의 평가에 있어서 통증의 강도뿐만 아니라 통증으로 인한 삶의 질 저하도 꼭 확인하여야 한다. 특히 췌장암 환자는 유사한 예후를 보이는 다른 종류의 암보다 우울감을 더 많이 호소하며, 수면 장애 및 전신 피곤함을 흔하게 보이므로 전반적인 삶의 질 평가를 하여 해당 증상에 맞는 치료를 병행하도록 해야 한다.^{5,6}

3. 통증 조절(Fig. 2)

1) 췌장 효소 보충 치료

췌장 외분비 기능부전은 특히 췌장 절제술을 받은 췌장암 환자에서 흔히 발생하나 수술을 받지 않은 췌장암 환자에서도 종양에 의한 췌관의 완전 혹은 부분 협착으로 발생할 수 있다.⁷ 췌장 효소제는 췌장암 환자에서 외분비 췌장 기능부전의 치료에 이용되며, 췌장암의 통증 완화 효과 또한 가지고 있다. 췌장 효소제가 췌장암으로 인한 통증을 경감시키는 기전으로 제시되는 것은 다음과 같다. 경구용 췌장 효소제는 십이지장 내의 단백 분해 활성(protease activity)을 증가시키는데, 이는 cholecystokinin에 의한 췌장액 분비를 감소시키며, 이로 인하여 췌관 내의 압력이 낮아져 통증이 경감된다는 것이다.⁸ 췌장 효소제 보충은 이러한 cholecystokinin 기전을 통한 통증 완화 효과 외에도 소화 능력의 정상화를 도와주어 복부 증상 호전에도 도움을 준다.⁹ 하지만 복부 증상의 호전이 직접적으로 암성 통증 완화와 연결되는지에 대해서는 구체적인 연구가 되어 있지는 않은 상황이다.

2) 항암 치료

췌장암에서 항암 치료는 생존을 향상시킬 뿐 아니라 통증을 경감시키는 효과도 있다. 여러 임상 연구 결과에 따르면 수술이 불가능한 췌장암 환자에서 항암 치료가 삶의 질 평가

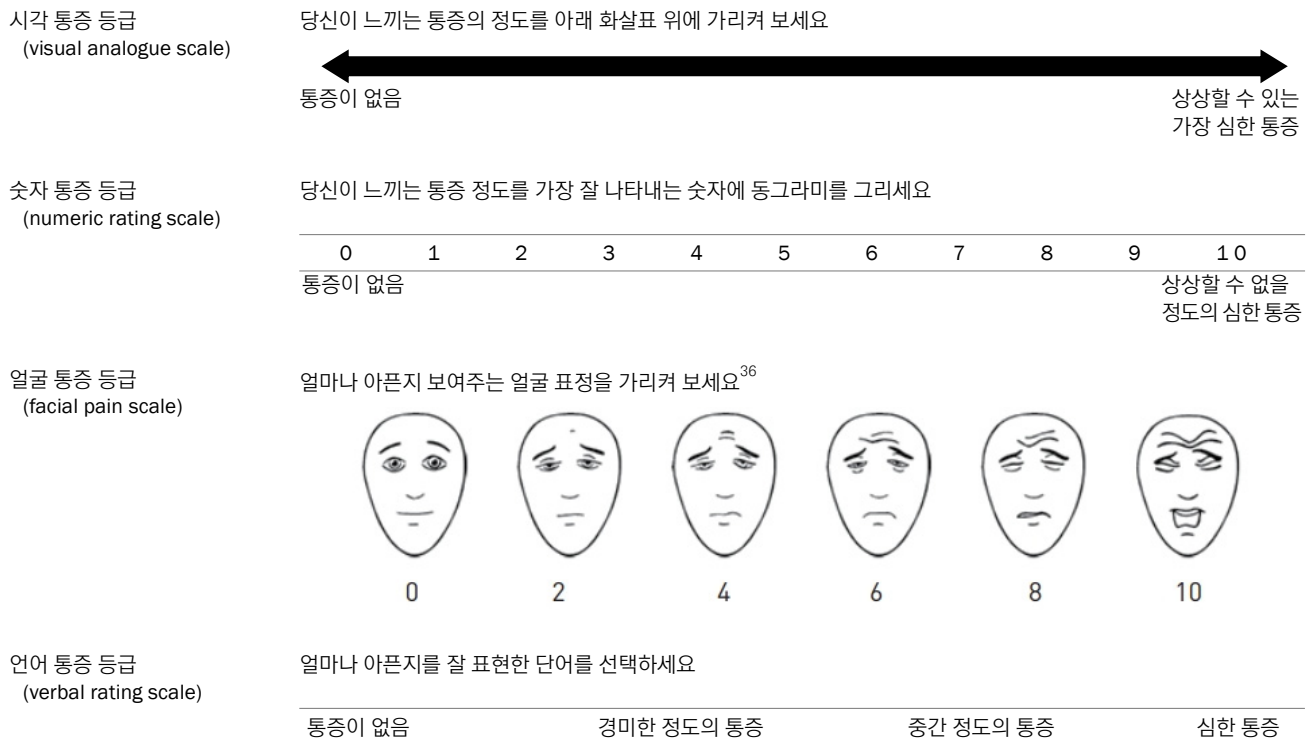


Fig. 1. Pain scores and documentation of pain.

기준 중의 하나인 암성 통증 점수를 호전시키는 것으로 보고되었다.¹⁰ 지지 요법(supportive care)과 더불어 시행되는 항암 치료는 항암제 종류와 상관없이 암성 통증을 호전시키는 것으로 보고되었는데, 특히 젬시타빈(gemcitabine) 단독 치료가 다른 단일 항암제 치료보다 통증을 더 경감시켜주는 것으로 나왔고, 젬시타빈이 포함된 복합 항암 치료가 젬시타빈 단독 치료보다 더욱 통증 완화에 유리한 것으로 확인되었다.¹⁰ 전이성 췌장암의 치료에 사용되는 FOLFIRINOX 요법의 경우 젬시타빈 요법보다 더 나은 삶의 질과 효과적인 통증 경감을 보이고 있어,¹¹ 더 효과가 있는 항암제 치료의 개발은 췌장암 환자의 생존을 향상뿐만 아니라 통증 조절에도 많은 도움

을 줄 것으로 기대된다.

3) 진통제

통증을 치료하기 위해서는 환자와 의사 간의 지속적인 대화를 통하여 정확한 통증의 평가가 중요하며, 치료의 주된 목표는 통증을 조절하는 것보다는 통증을 예방하는 데 있다. 진통제를 사용하여 통증을 완화시키는 데 있어 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 제정한 단계적 진통제 사용법이 이용되는데, 우선 acetaminophen 또는 non-steroidal anti-inflammatory drugs 같은 약한 진통제부터 시작하여 통증이 조절되지 않으면 codeine, dihydrocodeine 또

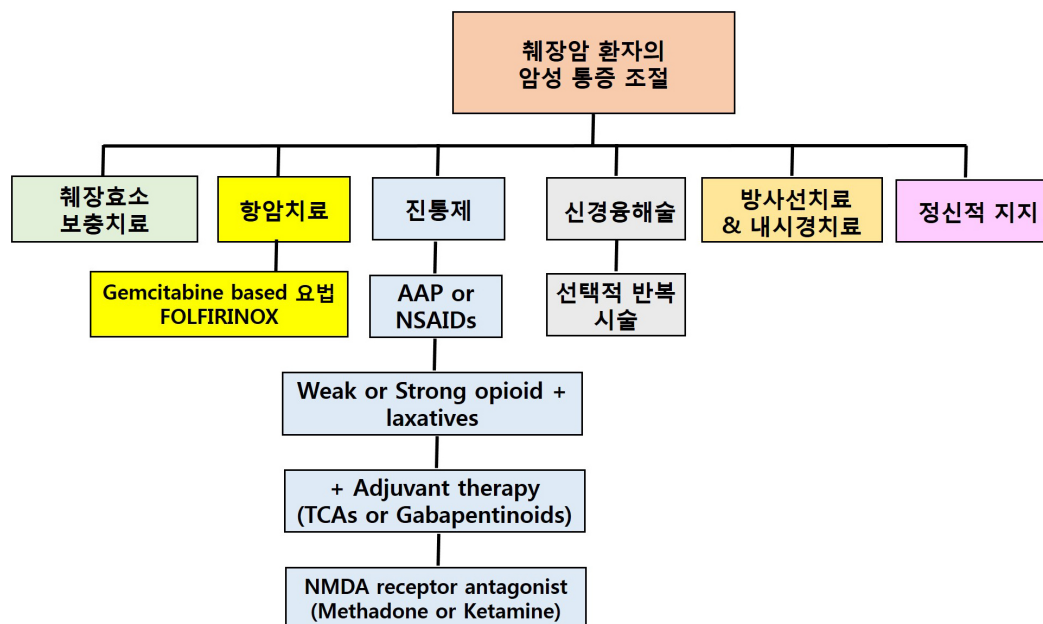


Fig. 2. Treatment algorithm for pain management in pancreatic cancer. AAP, acetaminophen; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; TCAs, tricyclic antidepressants; NMDA, N-methyl-d-aspartate.

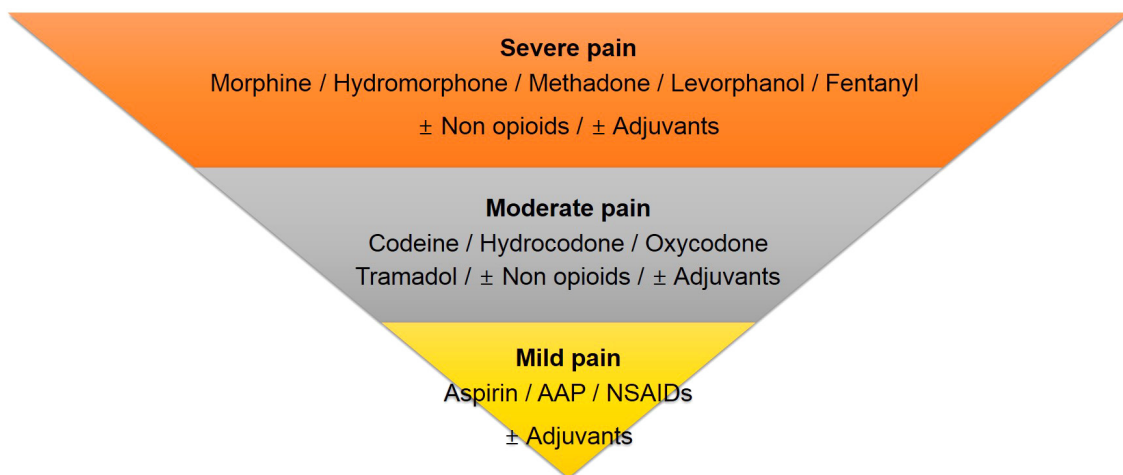


Fig. 3. Analgesic ladder was designed by the World Health Organization.³⁷ AAP, acetaminophen; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

는 tramadol 같은 약한 마약성 진통제로 단계를 높일 수 있고, 이러한 약제로도 효과가 부족할 경우 더 강한 morphine을 기초로 하는 마약성 진통제를 사용하게 된다(Fig. 3).¹² 마약성 진통제를 사용하는 경우 염두에 두어야 할 것은 변비를 예방하기 위하여 대변 유화제를 같이 사용해야 한다는 것이다.¹³ 마약성 진통제의 다른 부작용으로는 메스꺼움, 과도한 진정, 기침 억제, 입마름, 간지럼증이 있을 수 있으며, 이 또한 삶의 질을 저하시키게 되므로 주의를 요한다. 이러한 마약성 진통제의 부작용을 최소화하기 위하여 oxycodone과 opioid 길항제인 naloxone을 결합한 제형이 개발되기도 하였다. 강한 마약성 진통제에도 효과가 부족할 경우, methadone과 ketamine 같은 N-methyl-d-aspartate (NMDA) 수용체 길항제를 사용해 볼 수 있다.¹⁴ NMDA는 후근신경절(dorsal route ganglia)에서 작용하여, 중추신경계로 통증 신호를 전달하는 역할을 하기에 NMDA 수용체에 경쟁적으로 길항 역할을 하는 약물을 이용하여 통증 경감 효과를 기대할 수 있다.

삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCAs)와 가바펜틴 계열 약물(gabapentinoids)은 신경병증성 통증 조절에 역할을 한다. 말초 신경의 통증이 지속되면 신경세포의 과흥분이 유발되고, 통증 역치가 낮아지게 되어 통상적인 자극도 통증으로 인지하게 된다. 이러한 말초 신경의 변화에 의하여 신경가소성(neuroplasticity)을 가진 중추신경계는 신경 경로의 구조 기능적으로 변화되고 재조직화되어 만성 신경병증 통증을 느끼게 된다.^{14,15} 앞서 언급한 TCAs와 gabapentinoids는 말초와 중추신경계에 모두 작용을 하여서 암에 의한 신경통증에 대한 통증 완화 효과를 보여, WHO 단계적 진통제 사용법에서 보조적 역할을 한다. 그러나 TCAs는 입마름, 변비, 소변 저류, 시야 장애 및 기립성 저혈압 등의 항콜린성 부작용이 있을 수 있으므로 주의를 요한다. Gabapentinoids는 통상적 자극에도 격심한 통증을 느끼는 무해자극통증(allodynia)에 효과적이기는 하나 작용 시간까지는 몇 주 간의 기간이 필요하며, 어지럼증, 말단 부종, 입마름, 졸림 등의 부작용을 보일 수 있다. 앞에서 살펴본 바와 같이 췌장암 통증 치료에는 종종 여러 종류의 진통제와 신경통증에 효과적인 진통 보조제의 조합이 필요하게 되며, 진통제의 효과, 순응도 및 부작용에 대한 주기적인 평가가 필요하다.

4) 내시경 유도하 복강 신경총 용해술(EUS-guided celiac plexus neurolysis, EUS-CPN)

췌장 질환에 의한 통증이 약물적 치료만으로 적절한 완화가 이루어지지 않거나 약물에 의한 부작용이 심한 경우 컴퓨터단층촬영, 복부 초음파 혹은 X-선 투시와 같은 영상학적 보조 하에 경피적 접근의 복강 신경총 차단술(celiac plexus block)이 통증의 완화 및 마약성 진통제 사용을 줄여주는 대

체 수단으로 사용되어 왔다. 그러나 이 기술은 후방 경피적 접근이기에 척수 자극에 의한 하지 감각 이상 및 하지 마비 등의 심각한 합병증의 위험성을 가지고 있다.^{16,17} 복강 신경총이 분포된 복강 동맥(celiac axis)은 위벽과 가깝게 위치하여 내시경 초음파를 이용한 접근이 용이하다. 또한 내시경 초음파는 실시간 해부학적 구조를 확인하면서 혈관 및 다른 장기를 피하여 신경총 주변에 신경용해제의 주입이 가능하다. 내시경 유도하 복강 신경총 용해술(EUS-CPN)은 1996년 처음으로 소개되어 만성 췌장암 환자에서 통증 경감 및 진통제 사용량 감량 효과를 보였다. CPN은 복강 신경총(celiac plexus) 주변에 알코올이나 페놀 같은 화학 물질 주입을 통한 비가역적 화학적 내장 신경 절제술이 시행되어, 결과적으로 췌장에서 기원한 통증이 전달되는 원심 신경섬유를 차단하는 것이다.¹⁸ 이후 많은 연구에서 췌장암 환자에서도 EUS-CPN 기술을 도입하여 암성 통증 조절에 이용하게 되었으며, 결과적으로 EUS-CPN의 효능을 한 개의 임상 연구 및 3개의 중례 메타분석 결과를 토대로 살펴 본다면, EUS-CPN을 시행한 환자군에서 대조군보다 마약성 진통제 요구량이 적었으며 1개월, 3개월의 통증 점수 또한 유의하게 낮았다.¹⁹ 하지만 전체적인 삶의 질이나 생존율에 있어서는 통계학적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다.²⁰⁻²² EUS-CPN의 효과에 대한 예측인자로 종양의 복강 신경총 침범이 없고, 충분한 용량의 신경용해제가 주입되어 신경총 주변으로 넓게 분포되며, 복강 혈관 가운데 위쪽으로 한 곳의 주입보다는 복강 혈관 양측으로 주입하는 것이 통증 조절에 더욱 유효한 것으로 확인되었다.²³ 이 기술의 중요한 합병증은 드물게 보고되나 대부분이 경증이다. 하지만 매우 드물게는 척수 경색에 따른 사지 마비의 심각한 합병증이 초래될 수 있어 주의를 요한다.^{24,25} 그 외 합병증으로는 기술 후 일시적인 통증의 악화, 알코올 독성, 무저항 상태의 부교감신경 활성화에 따른 기립성 저혈압과 설사가 있을 수 있다. 주사 후 회복실에서 일시적인 기립성 저혈압이 발생할 수 있는데 수액 보충으로 치료 가능하다.²⁶ EUS-CPN을 처음 시행할 적절한 시기 및 시행 주기에 관한 자료는 부족한 실정이다. 한 연구에서는 췌장암 진단 시 조기에 CPN을 시행하였을 때 대조군에 비하여 3개월 후 통증 정도 호전 및 마약성 진통제 사용 감량에 도움이 된다고 보고하였다.²⁷ 임상에서는 약물 치료에 통증이 조절되지 않거나 부작용으로 인한 약물 용량을 감량하기 위하여 EUS-CPN을 시행하는 경우가 많다. 그러나 병의 경과에 따라 지속적으로 마약성 진통제가 요구가 예상되는 수술 불가능한 췌장암 환자에서는 조기 CPN을 시행하는 것을 적극 고려해볼 필요가 있다. CPN 시행 후 통증이 재발한 환자의 재시술의 효과에 대한 연구에서 대부분의 환자에서 평균 29% 정도의 통증 호전이 있었으나, 지속 기간이 처음에 비하여 절반 정도의 기간이라는 한계점을 보였

다.²⁸ 이에 대해서는 앞으로 더 많은 임상 연구 및 자료가 필요할 것이다.

5) 내시경 유도하 복강 신경절 용해술(EUS-guided celiac ganglia neurolysis, EUS-CGN)

2008년 내시경 초음파의 더욱 정밀한 관찰을 통하여 복강 신경절(celiac ganglia)을 확인하여, 단독 신경절에 직접 신경 용해제를 주입하는 내시경 유도하 복강 신경절 용해술(EUS-CGN)의 결과를 발표하였다.²⁹ 이 연구에서는 CGN을 진행한 췌장암 환자 대부분(94%)에서 통증 경감의 효과를 보였으며, CPN보다 더 적은 양의 신경용해제를 사용하였고 합병증 없이 안전하게 시술을 진행하였다. 이에 CGN이 CPN보다 췌장암 통증 완화에 더욱 유리하다고 보고하였다. 이후 2013년에 다기관 췌장암 환자에서 CGN과 CPN에 대한 무작위적 비교 연구가 시행되었으며, CGN이 CPN보다 통증 경감에 더욱 효과적이었으며(73.5% vs. 45.5%, $p=0.026$), 통증의 완전 관해를 또한 CGN에서 더 높게 보고하였다(50.0% vs. 18.2%, $p=0.01$).³⁰ CGN군에서 더 적은 양의 ethanol을 사용하였으나(12.1 mL vs. 18.4 mL, $p<0.001$), 부작용 및 통증 완화 유지 기간에 있어서는 양 시술 간에 차이를 보이지 않아 CGN의 우위성을 확인하였다.³⁰ 하지만 이 연구는 적은 수의 환자를 대상으로 한 연구이며, 내시경 초음파상 복강 신경절이 잘 관찰되며 림프절과의 정확한 감별이 된 환자에서 선택적으로 CGN이 진행되었기에 선택적 바이어스(bias)가 있다. 또한 복강 신경절이 매우 여러 개 존재하나 평균 2.9개의 제한된 개수의 복강 신경절에서만 진행되었으며, 복강 신경절 크기가 매우 적은 경우 주사 공간이 협소하여 충분한 양의 신경용해제가 주입이 불가능한 경우가 있었다. 마지막으로, 신경총 양쪽(bilateral)에서 진행된 CPN이 아닌 중앙(central) 지점의 CPN과 양측의 공간에서 시술이 허용된 CGN을 비교하였다는 한계점이 있어, 종합적으로 살펴보았을 때는 아직 췌장암 통증 조절에 있어 CGN의 우월성에 대한 결론에는 무리가 있다.³⁰ 따라서 CPN과 CGN의 정확한 효능 및 부작용 비교 평가를 위해서는 대부분의 복강 신경절이 복강 동맥(celiac axis)의 양쪽에 위치하기 때문에 양측(bilateral)의 CPN과 CGN을 비교하는 대규모의 무작위 연구가 필요하다.

6) 방사선 치료

방사선 치료는 큰 췌장 종양에 의하여 다른 장기, 척추 또는 신경이 눌렸을 때 종양의 크기를 감소시켜 통증 완화에 사용되기도 한다. 하지만 방사선 치료의 효과는 치료 시작 후 수주 후에 늦게 나타나는 경우가 많다. 방사선 치료 효과에 대한 연구는 췌장암과 만성 췌장염에서 진행이 되었는데, 결과에 따르면 췌장암 환자에서 방사선 치료는 기존 진통제 평

균 사용량을 줄이는 효과가 있었다.^{31,32} 하지만 이 연구 결과들은 대조 연구가 아닌 관찰 연구에서 확인된 것으로, 근거 부족으로 췌장암 환자에서 방사선 치료는 약한 수준으로 권고된다. 또한 전이성 췌장암 환자에서 정위방사선 치료(stereotactic radiotherapy)를 이용한 암성 통증을 경감시킨 보고도 있었으나 이 또한 근거수준은 아직 미흡하다.³³

7) 내시경적 치료

몇몇의 증례보고에 의하면 췌관에 도관을 삽입하는 것이 통증 완화에 도움을 줄 수 있다고 보고하였다. 특히 췌장 머리에 절제 불가능한 췌장암으로 인한 주췌관의 확장이 있어 심한 췌장 폐쇄 형태의 통증을 가진 환자에서 해당되는 통증 조절을 위한 보조적 치료법으로 사용될 수 있으며, 80%의 환자에서 효과를 보였다.^{34,35}

결론

췌장암에서 통증은 환자의 삶의 질 및 예후에 부정적 영향을 미치고, 과도한 의료비 지출을 증가시키는 흔한 증상이다. 통증 경감을 위한 약물 치료는 WHO 단계적 진통제 사용법에 따른 표준적 치료를 기초로 하여야 한다. 비마약성 진통제, 마약성 진통제 및 신경병증 통증 조절을 위한 보조 진통제의 단계적인 사용을 통하여 통증 조절을 우선적으로 시도한다. 통증은 종종 강한 마약성 진통제에도 불응하는 경우가 보이며, 마약성 진통제에 따른 부작용으로 인하여 임상적 경과가 더욱 악화되는 경우가 있다. 진통제에 불응한 경우 항암 치료, 내시경적 신경 용해술, 방사선 치료, 내시경 치료 및 정신적 지지 등의 다방면의 접근이 중요하다. 통증 기전에 대한 충분한 통찰을 통하여 통증 경로 차단 및 신경병적 변화 방지 등의 개인별 맞춤형 통증 방향을 수립하여 췌장암 환자의 삶의 질 향상을 도모하며, 생존에 있어서 긍정적인 효과를 기대할 수 있다.

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES, Community of Population-Based Regional Cancer Registries. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2015. *Cancer Res Treat* 2018;50:303-316.
2. D'Haese JG, Hartel M, Demir IE, et al. Pain sensation in pancreatic diseases is not uniform: the different facets of pancreatic pain. *World J Gastroenterol* 2014;20:9154-9161.
3. Lakatos G, Balázs A, Kui B, et al. Pancreatic cancer: multicenter prospective data collection and analysis by the hungarian pancreatic study group. *J Gastrointest Liver Dis* 2016;25:219-225.
4. Barreto SG, Saccone GT. Pancreatic nociception-revisiting the physiology and pathophysiology. *Pancreatol* 2012;12:

- 104-112.
5. Clark KL, Loscalzo M, Trask PC, Zabora J, Philip EJ. Psychological distress in patients with pancreatic cancer—an understudied group. *Psychooncology* 2010;19:1313-1320.
6. Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, et al. Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2010;149:177-193.
7. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54 Suppl 6:vi1-vi28.
8. Louie DS, May D, Miller P, Owyang C. Cholecystokinin mediates feedback regulation of pancreatic enzyme secretion in rats. *Am J Physiol* 1986;250(2 Pt 1):G252-G259.
9. Lieb JG 2nd, Forsmark CE. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:706-719.
10. Kristensen A, Vagnildhaug OM, Grønberg BH, Kaasa S, Laird B, Solheim TS. Does chemotherapy improve health-related quality of life in advanced pancreatic cancer? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:286-298.
11. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825.
12. Erdek MA, King LM, Ellsworth SG. Pain management and palliative care in pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer* 2013;37:266-272.
13. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin* 2013;63:318-348.
14. Esin E, Yalcin S. Neuropathic cancer pain: what we are dealing with? How to manage it? *Onco Targets Ther* 2014;7:599-618.
15. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959-1964.
16. Haaga JR, Kori SH, Eastwood DW, Borkowski GP. Improved technique for CT-guided celiac ganglia block. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:1201-1204.
17. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1995;80:290-295.
18. Luz LP, Al-Haddad MA, DeWitt JA. EUS-guided celiac plexus interventions in pancreatic cancer pain: an update and controversies for the endosonographer. *Endosc Ultrasound* 2014;3:213-220.
19. Sahai AV, Lemelin V, Lam E, Paquin SC. Central vs. bilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block or neurolysis: a comparative study of short-term effectiveness. *Am J Gastroenterol* 2009;104:326-329.
20. Nagels W, Pease N, Bekkering G, Cools F, Dobbels P. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. *Pain Med* 2013;14:1140-1163.
21. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009;54:2330-2337.
22. Kaufman M, Singh G, Das S, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:127-134.
23. Koulouris AI, Banim P, Hart AR. Pain in patients with pancreatic cancer: prevalence, mechanisms, management and future developments. *Dig Dis Sci* 2017;62:861-870.
24. Mittal MK, Rabinstein AA, Wijedicks EF. Pearls & oysters: acute spinal cord infarction following endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis. *Neurology* 2012;78:e57-e59.
25. Fujii L, Clain JE, Morris JM, Levy MJ. Anterior spinal cord infarction with permanent paralysis following endoscopic ultrasound celiac plexus neurolysis. *Endoscopy* 2012;44 Suppl 2:E265-E266.
26. Côté GA, Sherman S. Endoscopic palliation of pancreatic cancer. *Cancer J* 2012;18:584-590.
27. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai AV. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3541-3546.
28. McGreevy K, Hurley RW, Erdek MA, Aher MM, Li S, Cohen SP. The effectiveness of repeat celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: a pilot study. *Pain Pract* 2013;13:89-95.
29. Levy MJ, Topazian MD, Wiersma MJ, et al. Initial evaluation of the efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided direct ganglia neurolysis and block. *Am J Gastroenterol* 2008;103:98-103.
30. Doi S, Yasuda I, Kawakami H, et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial. *Endoscopy* 2013;45:362-369.
31. Morganti AG, Trodella L, Valentini V, et al. Pain relief with short-term irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas. *J Palliat Care* 2003;19:258-262.
32. Wolny-Rokicka E, Sutkowski K, Grządziel A, et al. Tolerance and efficacy of palliative radiotherapy for advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis of single-institutional experiences. *Mol Clin Oncol* 2016;4:1088-1092.
33. Su TS, Liang P, Lu HZ, et al. Stereotactic body radiotherapy using CyberKnife for locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:8156-8162.
34. Costamagna G, Mutignani M. Pancreatic stenting for malignant ductal obstruction. *Dig Liver Dis* 2004;36:635-638.
35. Wehrmann T, Riphaus A, Frenz MB, Martchenko K, Stergiou N. Endoscopic pancreatic duct stenting for relief of pancreatic cancer pain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1395-1400.
36. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med* 2018;36:707-714.
37. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization, 2018.