



KLİNİK ÇALIŞMA / ORIGINAL ARTICLE

Etkin ağrı tedavisi pankreas kanserli hastalarda sağkalımı artırabilir*Effective pain therapy can improve the survival of patients with pancreatic cancer*Sibel ÖZCAN,¹ Sevim AKIN,¹ Aysun YILDIZ ALTUN,¹ Esef BOLAT,¹ Selami ATEŞ ÖNAL²**Özet**

Amaç: Bu çalışmada algoloji kliniğine başvuran pankreas kanserli hastaların özellikleri ve analjezik tedavisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Algoloji kliniğine başvuran 60 pankreas kanserli hastanın demografik özellikleri, patolojik tanısı ve metastazi, kanser tedavisi ve analjezik müdahaleleri incelendi.

Bulgular: Algoloji kliniğine başvuru süresi tanı aldıktan sonra ortalama 3.9±0.92 ay, başvurudaki visual analog skala (VAS) skoru ortalama 6.96±0.11 idi. Analjezik basamak tedavisine göre hastaların %58.33'de nonopioid+zayıf opioid+kuvvetli opioid (transdermal form), %5'de nonopioid+zayıf opioid+kuvvetli opioid (oral form), %36.66'da nonopioid+zayıf opioid tedavi uygulandı. Hastaların %31.66'a adjuvan eklenmezken %68.33'e adjuvan eklendi (%80.48 benzodiazepin, %19.51 antidepresan). Metastatik pankreas kanserli hastalarda ortalama sağ kalım süresi 3-6 ay arasında değişirken ağrı kliniğine başvuran hastalarda 8.48±7.46 ay olarak tespit edildi.

Sonuç: Pankreas kanserinde karın ağrısı hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en yaygın semptomdur. Ağrı sağ kalımı azaltırken iyi bir analjezi ise sağ kalımı iyileştirir. Bu çalışmanın sonuçları, algoloji kliniğinde etkili ağrı tedavisi alan metastatik pankreas kanserli hastaların sağ kalımının daha uzun olabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Ağrı; pankreas kanseri, sağ kalım; vizüel analog skala.

Summary

Objectives: In this study, characteristics and analgesic treatment of patients with pancreatic cancer who applied to the algology clinic were evaluated.

Methods: Demographic characteristics, pathologic diagnosis, metastasis, cancer treatment, and analgesic interventions in 60 patients with pancreatic cancer, referred to the algology clinic, were examined.

Results: The application time of the patients to the clinic was 3.9±0.92 months after the diagnosis, and the visual analog scale (VAS) was 6.96±0.11 at the initial assessment. According to the analgesic step ladder protocol, a nonopioid + weak opioid + strong opioid (transdermal) were applied in 58.33%, a nonopioid + weak opioid + strong opioid (oral) in 5%, and nonopioid + weak opioid in 36.66% of the patients. Adjuvant pain medications were used in 68.33% of the patients (benzodiazepine, 80.48%; antidepressant, 19.51%), while no adjuvant was used in 31.66% of the patients. While the mean survival time for patients with pancreatic cancer changed from 3 to 6 months, it was 8.48±7.46 months for patients who applied to the pain clinic.

Conclusion: Abdominal pain in pancreatic cancer is the most common symptom that negatively affects the quality of life. A good analgesia improves the survival, while pain decreases the survival. The results of the present study demonstrated that the survival of the patients with metastatic pancreatic cancer who received effective pain therapy in the algology clinic may be longer.

Keywords: Survival; pancreatic cancer; pain; visual analog scale.

Giriş

Pankreas kaynaklı malignitelerin %95'i ekzokrin pankreas kaynaklı olup %85'i de adenokanserlerden oluşur. Pankreas adenokarsinomları erken evrelerden itibaren kötü prognozludur, yoğun tedaviye rağmen sonuç genellikle küratif olmaz.^[1] Hastaların

yaklaşık %20'si hastalığın ilk yılında hayatını kaybederken sadece %1-3'ü 5 yıldan daha fazla yaşamaktadır.^[2] Tanı anında hastaların %52'sinde yaygın hastalık, %26'da bölgesel yayılım mevcuttur ve hastaların ancak %15-20'si cerrahi olarak çıkarılabilir aşamadır.^[3] Rezektabl pankreas kanserli olgular-

¹Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ

²VM Medical Park Pendik Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, İstanbul

¹Department of Anaesthesiology and Reanimation, Firat University Faculty of Medicine, Elazig, Turkey

²Department of Anaesthesiology and Reanimation, Pain Clinic, VM Medical Park Pendik Hospital, Istanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 23.05.2018 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 09.01.2019 Online yayımlanma tarihi (Available online date) 09.07.2019

İletişim (Correspondence): Dr. Sibel Özcan. Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ, Turkey.

Tel (Phone): +90 - 424 - 233 35 55 / 29 81 **e-posta (e-mail):** dr.sibelcozcan@gmail.com

© 2019 Türk Algoloji Derneği



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

da genellikle multimodal tedavi yaklaşımları tercih edilir. Operasyon, kemoterapi, radyoterapi tedavi kombinasyonları uygulanır. Ancak pankreas kanserli hastaların %80'inden fazlası tanı anında hematogen veya peritoneal yolla metastaz yapmış veya çevre dokulara invazyon yapmış olması nedeniyle teknik olarak unrezektabl'dır. Ameliyat edilemeyen bu grup hastalara genellikle palyatif cerrahiler ve uygun durumlarda sistemik veya bölgesel tedaviler uygulanır. Metastatik pankreas kanserli hastalarda sağ kalım 3-6 ay civarındadır.^[4]

Abdominal ağrı inoperabl malign hastalıklarda önemli bir sorun oluşturmaktadır. Kanser hastalarının tanı aldıkları dönemde %14-100, aktif tedavi sırasında %50-70, ileri evrede ise %60-90 oranında şiddetli ağrı duyduğu bildirilmiştir.^[5] Hastaların kanserin kendisinden veya kanser tedavisinden kaynaklanan ağrıdan şikayetçi oldukları tespit edilmiştir. Kanser kendisi kitle etkisi, komşu dokulara direkt invazyon, diğer organlara yayılım, sinir kompresyonu, enfeksiyon veya kronik inflamatuvar değişikliklere sebep olarak ağrıya neden olur. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içeren standart kanser tedavisi de ağrıya neden olabilir. Güncel klinik çalışmalarda ağrının iyi değerlendirilmesi ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerilerine uygun şekilde tedavi edilmesiyle kanser hastaların %85-90'da yeterli analjezi sağlanabildiği gösterilmiştir.^[6]

Bu çalışmada, algoloji kliniğine başvuran pankreas kanserli hastaların klinik özellikleri ve analjezik tedavisi retrospektif olarak değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Fırat Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Ocak 2015 - Kasım 2017 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı'na ağrı nedeniyle başvuran kanserli hastalardan pankreas kanseri tanısı olan hastaların takip ve tedavi dosyası incelendi. Ağrı formlarından hastalara ait bilgiler (yaş, cinsiyet, primer tanısı, tanı aldıktan sonra algoloji kliniğine başvuru süresi, başvuru anındaki visual analog skala (VAS), varsa ek hastalığı, geçirdiği kanser cerrahisi, sigara kullanım öyküsü) değerlendirildi. Hasta dosyasından ise tanı anındaki CA19-9, CEA, laktat dehidrogenaz (LDH) ve hemoglobin (Hb) düzeyi, kemoterapi ve radyoterapi alıp almadığı tespit edildi. Hasta takip

formlarından tedavi sırasında kullanılan non-opioid, zayıf opioid, kuvvetli opioid, minimal invaziv analjezik girişimsel teknikler ve adjuvan ilaçlar kaydedildi. Ağrı formunda kayıtlı telefonlardan aranarak hastaların sağ kalım durumu öğrenilerek ortalama yaşam süresi hesaplandı.

İstatistik

Bütün değerler; ortalama, standard hata (AO±SH) olarak belirlendi. İstatistiksel analizler ve grafikler sırasıyla; SPSS 12.0 ve Sigma Plot 8.0 programları kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirme, Mann-Whitney U testi ve tek yönlü varyans analizi kullanılarak hesaplandı. Tek yönlü varyans analizinin post-hoc hesaplaması için ise Tukey testi kullanıldı. Bağımsız guruplarda, iki gurubun karşılaştırması için Mann-Whitney U testi, üçlü gurupların karşılaştırması için ise varyans analizi (Tukey testi) kullanıldı. Tüm analizlerde p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Kliniği'ne Ocak 2015-Kasım 2017 tarihleri arasında başvuran 420 kanserli hastadan pankreas kanseri tanısı olan 28 kadın, 32 erkek olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tümörün primer lokalizasyonu en sık pankreas başı (%56.6) ve en sık görülen patoloji tipi adenokarsinomdu (%58.3). Hastaların %68.3'ü tanı anında metastatik evredeydi ve en sık metastaz yeri %87.8 oranıyla karaciğerdi (Tablo 2). Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri ve uygulanan kanser tedavileri Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir. Algoloji polikliniğine başvuru süresi tanı aldıktan sonra ortalama 3.9±0.9 ay olup, %58.3 hasta tanı aldıktan 1 ay sonra başvurmuştur. Başvurudaki VAS skoru ortalama 6.9±0.1 (min:5, max:9) olup

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

	Sayı	Yüzde
Erkek	32	63.3
Kadın	28	46.6
Yaş (medyan (min-maks))	68.15 (37-91)	
Sigara içen	31	51.6
Diabetes Mellitus	25	41.6
Hipertansiyon	23	38.3

% 71.6'de VAS skoru 7 ve üzerindedir. Poliklinikten takip edilen hasta oranı % 58.3, yatarak tedavi gören hasta oranı ise % 41.6 ve ortalama yatış süresi 4.8 ± 1.1 gündür. Analjezik basamak tedavisi dikkate alınarak tedavi edilen hastaların VAS değerleri 3 ve altında olduğu andaki tedavi basamağı ve minimal invaziv girişimlerin dağılımı Tablo 5'de verilmiştir. Hastaların başvurudaki VAS skoru ortalama 6.9 olup, 22 hastaya non-opioid+ zayıf opioid, 38 hastaya ise nonopioid+ zayıf opioid + kuvvetli opioid tedavi kombinasyonu uygulanırken, 41 hastada tedaviye adjuvan ilave edilmiştir. Hastaların hepsinde zayıf opioid olarak tramadol kullanılmakla beraber, %21.60'da amitriptilin, %13.3'de ise pregabalin ad-

Tablo 2. Tümörün lokalizasyonu, patolojik tipi ve metastaz yeri

	Sayı	Yüzde
Tümör lokalizasyonu		
Pankreas Başı	34	56.6
Gövde	19	31.6
Kuyruk	7	11.6
Patolojik Tanı		
Adenokarsinom	35	58.3
Adenoskuamöz Karsinom	9	15
Malign Epitelyal Tümör	2	3.3
Asiner Hücreli CA	1	1.6
Malign	13	21.6
Lokal ileri	19	31.6
Metastatik	41	68.3
Metastaz Yeri		
Karaciğer	28	68.2
Akciğer	6	14.6
Kemik	4	9.7
Diğer	3	7.3

Tablo 3. Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları

Hb (gr/dl), (Medyan (min-max))	12.4 (7.3-19)
CEA (ng/ml), (Medyan (min-max))	48.4 (0.01-1322)
CA-19-9 (U/ml), (Medyan (min-max))	5953.6 (0.1-140000)
LDH (U/L), (Medyan (min-max))	309.9 (21-1313)

juvan olarak eklenmiştir. Analjeziklere zayıf yanıt veren 9 hastaya çölyak plexus blokajı uygulanarak, 3 hastada ise kalıcı epidural kateter yerleştirilerek yeterli analjezi sağlanmıştır (Tablo 6).

Tablo 4. Hastalara uygulanan cerrahi ve kemoterapötik tedaviler

	Sayı	Yüzde
Cerrahi Tedavi		
Whipple Operasyonu	13	40.6
Palyatif Cerrahi	19	59.3
Kemoterapi		
Gemsitabin	5	20.8
Gemsitabin+sisplatin	13	54.1
Gemsitabin+karboplatin	2	8.3
Gemsitabin+kapesitabin	1	4.1
Kapesitabin+erlotinin	1	4.1
Fluorourasil+oxaliplatin	2	4.1

Tablo 5. DSÖ basamak ilkesine göre hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı

DSÖ Basamak Tedavisi	Sayı	Yüzde
2. Basamak	21	35
3. Basamak	27	45
2. Basamak+MİVAG	1	1.6
3. Basamak+MİVAG	11	18.3

Tablo 6. Hastaların tedavisinde kullanılan analjeziklerin dağılımı

	Sayı	Yüzde
Analjezik ilaçlar		
Nonopioid+zayıf opioid	22	36.6
Nonopioid+zayıf opioid+kuvvetli opioid (transdermal form)	35	58.3
Nonopioid+zayıf opioid+kuvvetli opioid (oral form)	3	5
Adjuvan		
Yok	19	31.6
Benzodiazepin	20	33.3
Amitriptilin	13	21.6
Pregabalin	8	13.3
Minimal İnvaziv Analjezik Girişim		
Çölyak Pleksus Blokajı	9	15
Kalıcı Epidural Kateter Uygulaması	3	5

Hastaların ortalama sağ kalım süresi 8.4 ± 7.4 ay olup, 41 hasta ilk yılda hayatını kaybederken 3 hasta 3 yıldan uzun yaşamıştır. Pankreas kanserli hastalarda yaş, cinsiyet, Hb, CEA, CA19-9 ve LDH düzeyi ile sağ kalım süresi arasında bir ilişki tespit edilemedi.

Tartışma

Bu çalışmada ağrı nedeniyle algoloji kliniğine başvuran 60 pankreas kanserli hastanın özellikleri ve hastalara uygulanan ağrı tedavisi retrospektif olarak değerlendirildi.

Pankreas kanserinde ortalama yaşam süresi 3-6 ay arasında değişmektedir.^[4] Kilo kaybı, sarılık, ağrı, sigara kullanımının değerlendirildiği klinik bir çalışmada düşük skorlu hastalarda yaşam süresi daha uzun bulunmuştur.^[7] Sıklıkla kansere eşlik eden anksiyete, ağrı ve ölüm beklentisi hastanın ağrısında artışa sebep olarak iyileşmeyi etkileyebilir.^[8] Ağrı, stres ve yaşam beklentisi arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamakla beraber stres yanıtın natural killer hücre aktivitesini azaltarak hastalığın ilerlemesine neden olduğu bildirilmiştir.^[9] Ağrıdaki etkin rahatlama ve hastanın aktivitesinin iyileşmesi kanser ve ağrı ile ilişkili negative ruh halini düzeltir. Düşük ağrı skoru ve iyileşmiş ruh haline sahip hastanın erken taburculuğunun sağlanması, derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi komplikasyonları azaltıp, kanser tedavisine uyumu artırarak yaşam süresini uzatmaktadır.^[10] Nitekim karın ağrısı semptomu olan pankreas kanserli hastalarda sağ kalım, olmayanlardan anlamlı olarak daha kısa olduğu bildirilmiştir.^[11] Bununla birlikte unrezektabl pankreas kanserinde çölyak plexus blokajı sonrası yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir.^[12,13] Bu çalışmada ise analjezik tedavi uygulanan hastaların yaşam süresi daha önce bildirilen yaşam sürelerinden uzun olup, tanı aldıktan sonra ortalama 8.4 ay tespit edilmiştir. 41 hasta birinci yılda yaşamını kaybederken sadece 3 hasta 3 yıldan uzun yaşamıştır.

Pankreas kanserli hastalarda analjezi gereksinimi tanı anında ve sonraki takiplerinde değerlendirilmelidir. Ağrı tedavisinde farmakolojik ve endoskopik seçenekler olmakla birlikte ilaçlar başlangıçta her zaman için ilk seçenektir. Amaç ağrıyı kontrol etmekten ziyade ağrıyı önlemektir. DSÖ'nün analjezik basamak ilkesi uygun ilaç seçiminde yönlendiricidir. Buna göre birinci basamakta nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve parasetamol gibi hafif analjeziklerle

başlanır. İkinci basamakta ise kodein, dihidrokodein veya tramadol gibi zayıf opioidler tercih edilebilir. Eğer bu ilaçlarda yetersiz olursa güçlü opioidlere geçilebilir. Eğer hasta oral alımı tolere edemezse güçlü opioidler transdermal yolla uygulanabilir.^[14] Aynı zamanda trisiklik antidepresanlar ve gabapentinoidler nöropatik ağrıyı kontrol etmede adjuvan olarak tedaviye eklenebilir.^[15,16] Bu çalışmada hastaların hepsinde zayıf opioid olarak tramadol kullanılmakla birlikte amitriptilin ve pregabalin adjuvan olarak ağrıyı dindirme amacıyla eklenmiştir.

Pankreas kanserli hastalarda, tanı anında az sayıda hasta ağrı çektiğini belirtirken, kanserin ilerleyen safhalarında ise çoğu ağrı çektiğini belirtmiştir.^[6] Bu çalışmada ise benzer şekilde tanı alındıktan hemen sonra başvuru yapılmamış olup ortalama 4 ay sonra ağrı kliniğine başvuruda bulunulmuştur. Başvuran bu hastalardaki VAS skoru oldukça yüksek seviyede olup yaklaşık 7'di.

Analjezikler ağrıya yeterli bir rahatlama sağlamazsa çölyak ganglion blokajı uygulanabilir. Çölyak ganglion blokajında nörolitik ajan olarak fenol, steroidler, uzun etkili topikal anestezipler ve etanol kullanılabilir. Nörolitik ajanların dağılımının kontrol edilmesindeki yetersizlik gibi dezavantajı nedeniyle son zamanlarda radyofrekans tedavisi uygulanmaktadır. Visseral afferent sinir liflerini içeren çölyak plexus pankreas, mide, karaciğer, safra kesesi, renal pelvis, üreter, çıkan ve transvers kolon ve sürrenal bezlerinin ağrı duyusunu taşımaktadır. Birinci lomber vertebra korpusu düzeyinde, aortanın anterolateralinde lokalizedir.^[17,18] Bu çalışmada da analjeziklerin yetersiz geldiği 9 hastaya floroskopi eşliğinde çölyak ganglionuna konvansiyonel radyoferkans tedavisi uygulandı.

Kanser hastalarında kanserin tedavisi için uygulanan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedaviler ağrıyı azaltmada da etkilidir. 1997 yılından beri yayınlanan 16 klinik çalışmada inoperable pankreas kanserli hastalarda kemoterapinin etkinliği araştırılmış ve ağrı skorunda değişikliklerle beraber hem bireysel iyileşmede hem de yaşam kalitesinin komponentlerinde iyileşme rapor edilmiştir. Kullanılan kemoterapiler; gemsitabin, 5-fluorourasil, FOLFIRINOX, BAY12-9566 metalloproteinaz, glukofosamid ve gemsitabinin sisplatin, marimastat, pemetrexed, exatecan, kapesi-

tabin, axitinib, bevacizumab, cetuximab, paklitaksel ile kombinasyonları ve ayrıca mitomisin 5-fluorourasil kombinasyonudur. Tüm tedavi rejimlerinde de ağrıda iyileşme tespit edilmiştir. Pankreas kanserinde en yaygın kullanılan kemoterapötik olan gemsitabinin diğer kemoterapötiklerle kombine tedavisini alan hastalarda hem gemsitabin monoterapisi hem de diğer monoteraplere göre ağrıda azalma daha fazla olarak rapor edilmiştir.^[19]

Bu çalışmada ise kemoterapi alan 24 hastanın %20.8'i gemsitabin monoterapisi %66.5'i ise gemsitabin kombine tedavisi almıştır. Kemoterapi alan ile alınan hastalar ve monoterapi ile kombine kemoterapi alan hastalar VAS skoru açısından karşılaştırıldığında arada anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Hastaların radyoterapi kayıtlarına ulaşılamadığı için değerlendirilemedi.

Prognozu en kötü kanser tiplerinden biri olan pankreas kanserinin tek küratif tedavisi cerrahi rezeksiyon olmasına rağmen tanı anında hastaların yaklaşık %10-20'i cerrahiye adaydır. Geriye kalanlar lokal ileri evre veya metastatik evrede olduğu için yaşam kalitesini bozan bir çok semptomlar ile birlikte.^[2] Bu çalışmada hastaların %21'ine cerrahi uygulanmış, %79'u lokal ileri evre veya metastatik evrede tespit edilmiştir.

Sonuç olarak pankreas kanserinde karın ağrısı hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en yaygın semptomdur. Ağrı sağ kalımı azaltırken iyi bir analjezi ise sağ kalımı iyileştirir. Bu çalışmanın sonuçları ile, daha önce yapılan çalışmalarla ortaya konulan metastatik pankreaslı hastalardan daha uzun bir yaşam süresi sağlanmıştır. Bu da analjezik tedavi sonrası ağrının dindirilmesinin pankreas kanserli hastalarda sağ kalımı artırılabilirliğini göstermektedir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Kaynaklar

1. Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. Am Fam Physician 2006;73(3):485-92.
2. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;1(8):1028-61.

3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009;59(4):225-49. [CrossRef]
4. Calvo FA, Viera JC, Gunderson LL, Willett CG. Cancer of the Pancreas in: Perez CA, Brady LW, Halperin EC (eds). Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th ed. Philadelphia US: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:1574-88.
5. Polomano RC, Farrar JT. Pain and neuropathy in cancer survivors. Surgery, radiation, and chemotherapy can cause pain; research could improve its detection and treatment. Am J Nur 2006;106(3 suppl):39-47. [CrossRef]
6. Koulouris AI, Banim P, Hart AR. Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments. Dig Dis Sci 2017;62(4):861-70.
7. Jamal MH, Doi SA, Simoneau E, Abou Khalil J, Hassana M, Chaudhury P, et al. Unresectable pancreatic adenocarcinoma: do we know who survives? HPB (Oxford) 2010;12(8):561-6. [CrossRef]
8. Staats PS, Staats A, Hekmat H. The additive impact of anxiety and a placebo on pain. Pain Med 2001;2(4):267-79.
9. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. Pain 2001;90(1-2):191-9. [CrossRef]
10. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? Nat Clin Pract Oncol 2008;5(8):466-75. [CrossRef]
11. Helvacı K, Üyetürk Ü, Sönmez Ö, Türker İ, Yalçıntaş Arslan Ü. Evaluation of Demographic And Clinicopathological Characteristics Of Pancreatic Adenocarcinoma Patients. Acta Oncologica Turcica 2016; 49(2):91-101. [CrossRef]
12. Staats PS, Hekmat H, Sauter P, Lillemoe K. The effects of alcohol celiac plexus block, pain, and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Pain Med 2001;2(1):28-34. [CrossRef]
13. van Geenen RC, Keyzer-Dekker CM, van Tienhoven G, Obertop H, Gouma DJ. Pain management of patients with unresectable peripancreatic carcinoma. World J Surg 2002;26(6):715-20. [CrossRef]
14. Hameed M, Hameed H, Erdek M. Pain management in pancreatic cancer. Cancers (Basel) 2011;3(1):43-60. [CrossRef]
15. Esin E, Yalcin S. Neuropathic cancer pain: What we are dealing with? How to manage it? Onco Targets Ther 2014;7:599-618. [CrossRef]
16. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14(2):162-73. [CrossRef]
17. Nagels W, Pease N, Bekkering G, Cools F, Dobbels P. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. Pain Med 2013;14(8):1140-63.
18. Kambadakone A, Thabet A, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. CT-guided celiac plexus neurolysis: a review of anatomy, indications, technique, and tips for successful treatment. Radiographics 2011;31(6):1599-621. [CrossRef]
19. 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;99:286-98. [CrossRef]