

UTILIDAD DE LA HIPOFISECTOMIA EN EL ALIVIO DEL DOLOR MALIGNO

Dr. WILSON ASTUDILLO A., Dra. M. DEL CARMEN MENDINUETA A.
y Dr. EDGAR ASTUDILLO A.

Hospital Matía Calvo, San Sebastián, España

RESUMEN

En el cáncer avanzado con múltiples metástasis se produce un dolor sordo, difuso y constante que puede llegar a convertirse en el síntoma más prominente de un 60 a 80% de pacientes, agravando el deterioro fisiológico y psicológico producido por la misma enfermedad. Este dolor difícil de tratar puede ser aliviado por la hipofisectomía, que ofrece además la posibilidad de provocar una regresión tumoral en algunos casos. La hipofisectomía transcranial para el tratamiento del cáncer empezó con Huggins y Bergensal (10), como una lógica extensión de la manipulación hormonal del cáncer de mama y próstata, que se realizaba por gonadectomía y/o adrenalectomía (14), considerándose que así se suprimiría la fuente de hormonas tróficas que mantenían la actividad metabólica del tumor (34). Pronto se reconoció que se obtenía un alivio del dolor más consistente que la pretendida regresión tumoral, por lo que quedó la acción antiálgica como la indicación más importante de este tratamiento. En años recientes se han desarrollado métodos más seguros y menos cruentos de hipofisectomía lo que ha determinado que sea mayor el número de pacientes que reciban sus beneficios, en especial aquellos con riesgos quirúrgicos elevados o muy debilitados. Por el interés que ofrece la hipofisectomía en el alivio del dolor y en la regresión tumoral consideramos conveniente revisar el tema, así como los posibles mecanismos que puedan explicar estas acciones. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 12: 107, 1987).

INDICACIONES

Diversos autores (2, 6, 12, 18, 19, 20, 22, 23, 25, 28) han señalado que la hipofisectomía es muy eficaz en el alivio del dolor difuso, bilateral de los tumores hormonodependientes (mama, próstata, útero) que hayan progresado a una fase de metástasis viscerales y óseas, y en menor extensión, en los dolores unilaterales, en los tumores no hormonodependientes, y en aquellos de metástasis en tejidos blandos (17).

Moricca (25), Miles (23), Levin y Ramírez (28) consideran su utilización cuando se hayan agotado los métodos antiblásticos y el dolor persista a pesar de haber recurrido a otros méto-

dos de alivio o no sean candidatos a una cordotomía (20). Parecen ser mejores los resultados en los dolores difusos que en los agudos lancinantes, asociados generalmente a una lesión localizada (33). Existen pocos trabajos sobre el uso ocasional de este método en el melanoma maligno, hipernefroma, sarcoma de células reticulares y en el cáncer de páncreas (14).

El efecto antitumoral de la hipofisectomía se puede manifestar por una regresión tumoral o por una detención del crecimiento neoplásico. La hipofisectomía debe reservarse para pacientes con una expectativa de vida de más de 4 meses. No debe aplicarse en la fase terminal y en los pacientes inconscientes.

TIPOS DE HIPOFISECTOMIA

En la tabla 1 se señalan los diversos métodos de hipofisectomía que revisaremos a continuación. Nos detendremos en la hipofisectomía química según Moricca (25), por ser una forma simple de destrucción hipofisaria, fácilmente disponible que ha servido de base al desarrollo de otros métodos alternativos.

Tabla 1.— *Tipos de Hipofisectomía*

Quirúrgica:	Transfrontal Microcirugía transhipofisaria transnasal
Física:	Criohipofisectomía Termocoagulación Estimulación eléctrica
Radioterápica:	90_Y , 198_A , 32_P
Médica:	L dopa Bromocriptina Lergotril Aminoglutetemida Tamoxigen
Química:	Método de Moricca Esterotaxia

HIPOFISECTOMIA QUIRURGICA

Huggins y Bergenstal (10) y Luft y Olivecrona (21), fueron los primeros en publicar los resultados de la hipofisectomía por craneotomía transfrontal para el tratamiento del cáncer avanzado de mama y próstata. Con el paso del tiempo, la microcirugía transesfenoidal con abordaje transnasal se ha convertido en el método de elección para la resección de la hipófisis normal en el control de enfermedades neoplásicas (13,30). Tindall y cols (33) en 45 hombres con cáncer de próstata diseminado, severamente doloroso, consiguieron en 91o/o de ellos un significativo alivio del dolor en forma similar a Hardy (8).

Los procedimientos quirúrgicos suelen estar limitados por su complejidad, precio, no

repetibilidad y sofisticación, así como por la dificultad para convencer al paciente que acepte la cirugía una vez que el dolor continuo y debilitante le ha producido una pérdida de confianza.

CRIOHIPOFISECTOMIA

Fue descrita por Rand y cols (29). Se basa en la producción de una lesión por frío en la hipófisis por vía transnasal a través de un catéter que contiene en su extremo un estimulador de frío. Una vez que se comprueba su colocación, se hace una lesión con frío a -180° por 20 minutos.

Termocoagulación hipofisaria

Con una técnica similar de abordaje transnasal, se introduce un catéter en la hipófisis y se realiza una termocoagulación. En la experiencia de Landolt y Siegfried (15), el alivio del dolor neoplásico persistió en el 80o/o de pacientes hasta 8 meses.

Estimulación eléctrica pituitaria

La estimulación hipofisaria puede hacerse mediante electrodos en forma análoga a la estimulación nerviosa transcutánea. Produce un alivio del dolor similar a la hipofisectomía química, sin lesionar a la glándula ni producir desequilibrios hormonales o trastornos visuales. Tiene el inconveniente del corto tiempo de alivio —entre un día y una semana—, pero es posible que con el tiempo pruebe ser más útil cuando se puedan implantar electrodos más definitivos. Yanagida (35) la utilizó en 25 pacientes con dolor intolerable asociado a cáncer y obtuvo un alivio completo en 13, parcial en 7, e incambiable en 5.

Hipofisectomía por radioterapia

Pueden llevarse a cabo implantes de partículas radiactivas en la fosa pituitaria con 90_Y , 198_A , 32_P , en asociación con radioterapia y

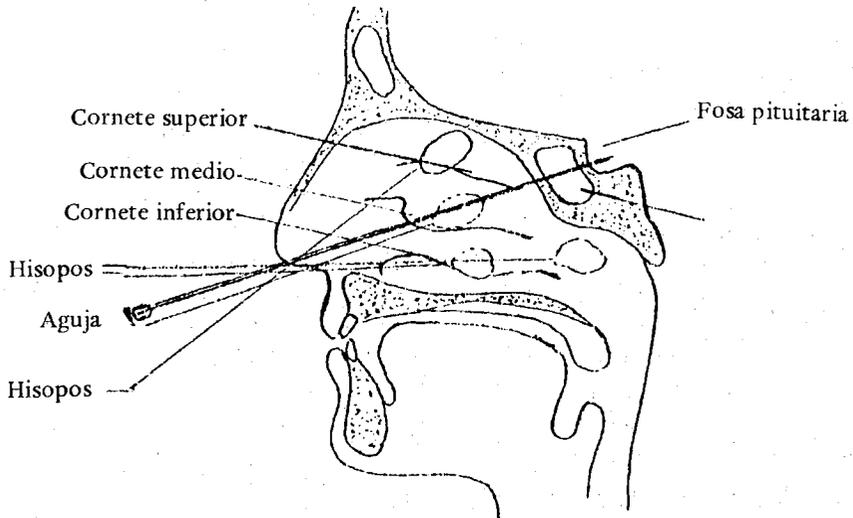


Fig. 1.— Posición de la anestesia tópica y aguja

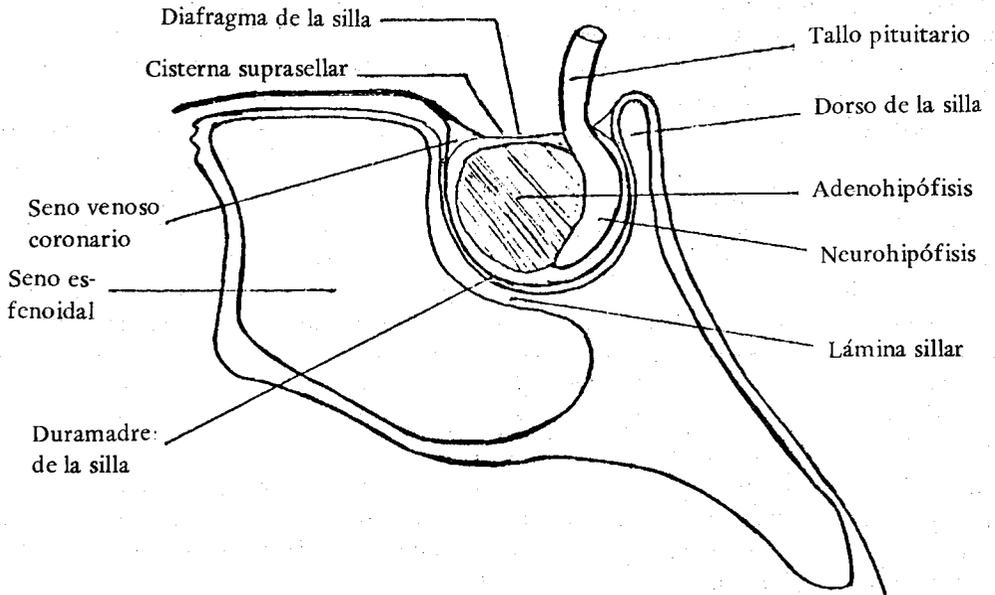


Fig. 2.— Esquema de una silla turca normal

quimioterapia convencionales. Aunque son procedimientos dificultosos tienden a ser usados en lugar de los métodos quirúrgicos (6, 20). Gros y cols. (7) observaron efectos positivos con 90% en 65% de pacientes tratados.

Hipofisectomía médica

En los adenomas productores de prolactina, la bromocriptina, una potente droga agonista dopaminérgica, ha producido un cambio significativo en la estrategia terapéutica al originar mejorías drásticas y duraderas de los pacientes con dolor metastásico en el cáncer de próstata (11) y de mama (5). Nuevos fármacos como el tamoxigen y la aminoglutetemida (9) han dado resultados comparables a la hipofisectomía quirúrgica en cánceres de mama de mujeres postmenopáusicas, con una profunda supresión endocrina.

HIPOFISECTOMIA QUIMICA Método de Moricca

Este procedimiento indispensable en el manejo del dolor del cáncer fue introducido por Moricca en 1963, y consiste en producir una lesión en la hipófisis por inyección de alcohol por vía transefenoidal. Moricca (25) la denomina también neuroadenolisis pituitaria, mientras otros, como Miles (23) y Lipton (20), prefieren llamarla inyección de alcohol en la hipófisis a causa de que ello no implica que los efectos sobre el dolor resulten necesariamente de la destrucción hipofisiaria.

El paciente deberá ser informado de la técnica, así como de sus posibles complicaciones para que otorgue el oportuno consentimiento. Antes de la intervención se debe comprobar el estado previo de los pares craneales y si existe normalidad otorrinolaringológica, debido a que está contraindicada en presencia de una infección nasal, del seno esfenoidal, una silla turca vacía y un seno esfenoidal sólido (6, 20, 26).

Puede ser hecha con el paciente consciente o inconsciente. Si se hace con anestesia ligera (neuroleptoanalgesia) se deberán evitar drogas

que alteren los reflejos pupilares.

Técnica

Una vez realizada la desinfección de la cavidad nasal y la colocación de hisopos con anestesia tópica, según la figura 1, se procede a introducir las agujas (en realidad trócares) de 12,5 cm de largo y de calibre 16-18, por la nariz en dirección al proceso clinoides posterior hasta el centro de la silla, en el límite posterior de la silla entre 1/3 y 2/3 de la lámina cuadrilátera, con el objeto de obtener una influencia significativa por difusión a las áreas hipotalámicas (20, 25, 27), figs. 2 y 3. La adherencia al plano sagital y un apropiado control fluoroscópico y radiológico reducen los riesgos.

Antes de inyectar el alcohol se hará la maniobra de Queckensted, no debiéndose proseguir si sale sangre (por posible inyección en carótida interna, seno venoso hipofisario) o L.C.R. (por estar la aguja fuera de la hipófisis o en la fosa media (20). Si estos fenómenos no se producen, se procederá a inyectar con una jeringa de insulina, el alcohol al 100% en fracciones de 0,25 ml. a intervalos de 15 a 20 segundos, controlando el diámetro pupilar, la respuesta pupilar a la luz y la tensión arterial cada 2-3 minutos. Lipton (20) considera que 1-1,5 ml. de alcohol es una cantidad adecuada para un volumen normal de fosa pituitaria, mientras Moricca (27), es partidario de usar hasta 6 ml., especialmente si se desea una regresión tumoral, y utiliza más de 2 agujas en diferentes profundidades de la silla para evitar una segunda intervención que podría realizarse 3 a 15 días más tarde.

Control Postoperatorio

En el postoperatorio todos los pacientes reciben Manitol durante las primeras 6 a 24 horas para reducir el edema cerebral, siendo esencial controlar líquidos, signos vitales, glucosa, electrolitos, creatinina y la ingesta. Se hará un balance endocrino y se instaurará una terapia sustitutiva en caso necesario. Miles (23) reco-

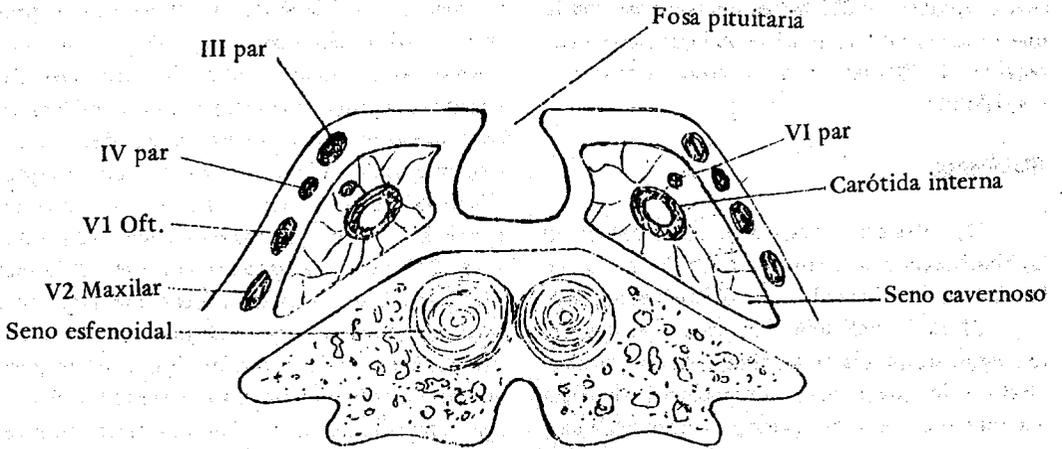


Fig. 3.— *Silla turca Sección coronal*

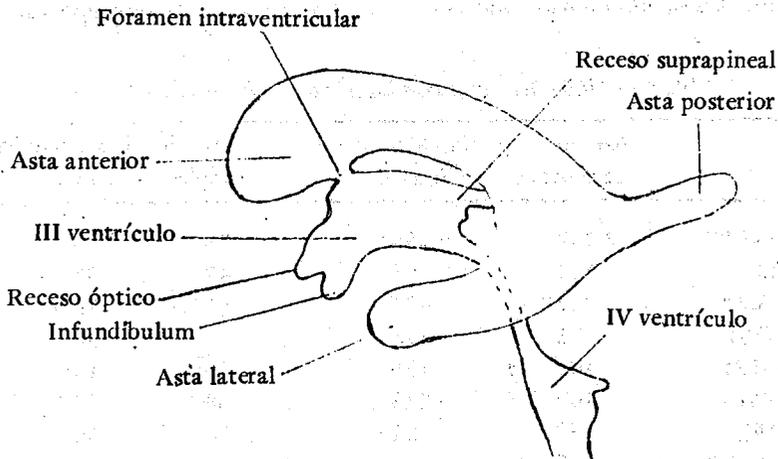


Fig. 4.— *Sistema ventricular*

mienda administrar 2 mg. de prednisona 3 veces al día y tratar la diabetes insípida que aparece en un 20-30o/o de pacientes si el gasto urinario sube sobre los 2,5 litros, inicialmente con líquidos abundantes, y si no mejoran, con vasopresina 10-20 mg. en la mucosa nasal o 2-4 mg. I.M (6).

Resultados

En relación al tratamiento del dolor con la hipofisectomía química, la tabla 2 resume los resultados obtenidos por diferentes autores.

El alivio del dolor por este procedimiento, según se aprecia en la tabla, alcanza hasta un 78,8o/o de pacientes con un promedio de hasta 3,1 infiltraciones por paciente. Moricca (27) sugiere que el porcentaje de alivio inicial mejora con las sucesivas intervenciones; así, en 2202 enfermos con cáncer hormonodependiente, la primera vez fue de un 59,2o/o, la segunda de un 9,5o/o y en la tercera de un 27,7o/o para dar un total de 96,4o/o de alivio.

La cantidad de alcohol utilizado varía entre 1 y 5 ml., relacionándose la mayor cantidad con un daño hipofisario mayor, aunque no existen datos anatómicos y endocrinos que sirvan de guía sobre qué cantidad se deba inyectar para obtener un alivio del dolor.

En las series descritas, el alivio total es

siempre porcentualmente más alto que el parcial, señalándose que este último puede completarse con el uso de analgésicos no narcóticos y sedantes. La hipofisectomía química ha producido alivio del dolor causado por tumores hormonodependientes como de otro tipo. En cuanto a la supervivencia, por lo general ésta va hasta los 6 meses, y es dependiente de la evolución tumoral (19). Si no se obtiene una regresión tumoral o un alivio del dolor la supervivencia se reduce a menos de 4 meses (28). Madrid (22) tuvo una paciente con cáncer de mama y múltiples metástasis óseas que sobrevivió 4 años. Requirió al año una nueva hipofisectomía, manteniéndose confortable con analgésicos no narcóticos hasta su muerte. El hecho de que un paciente después de hipofisectomía requiera narcóticos no significa que el procedimiento haya fracasado en producir analgesia. Para Bonica (1) el paciente puede haber desarrollado dependencia fisiológica y psíquica, y aunque los impulsos nociceptivos hayan sido eliminados bien parcial o totalmente, su cuerpo requiere narcóticos para sentirse bien. Se recomienda no suspenderlos si el paciente ha estado empleándolos debido a que puede producirse un síndrome de abstinencia. En el dolor maligno no es importante el problema de adicción a narcóticos como su alivio.

En relación a la regresión tumoral Mori-

Tabla 2.— Alivio del dolor con hipofisectomía química

Autor	No. de pacientes	No. de procedimientos	o/o de alivio del dolor		
			Completo	Parcial	Nulo
Moricca, 1979 (27)	2.202	8.155	96	4	0
Miles, 1979 (23)	122	161	47	37	16
Madrid, 1978 (22)	329	437	67,2	26,8	6
Lipton, 1979 (20)	92	155	40	30	30
Takeda, 1983 (32)	102	136	80	10	10
Gianasi, 1984 (6)	109	248	88	12	0
Levin, 1984 (19)	82	82	34	56	10
Yanagida, 1984 (35)	25	25	16	5	4
Total Promedio	2.963	9.409	58,7	20,1	9,5

cca (26) y Tindal y cols. (33) consideran que alrededor de un 35o/o de pacientes con tumores hormonodependientes presenta una mejoría objetiva o subjetiva de su enfermedad. En el cáncer de mama existen evidencias de que una buena respuesta a la manipulación hormonal favorece la regresión tumoral tras la hipofisectomía (28).

La incidencia de alivio del dolor después de la hipofisectomía química tiende a ser comparable a la quirúrgica, sin embargo la duración del alivio del dolor y la supervivencia parecen ser más cortos después de la hipofisectomía química por 2 motivos: 1) la quirúrgica ha estado mayormente restringida al cáncer de mama y próstata, y 2) la hipofisectomía química es hecha probablemente cuando la enfermedad está muy avanzada (28).

Efectos adversos

La hipofisectomía química es simple y segura pero tiene sus complicaciones debidas a errores técnicos o anomalías anatómicas que se originan de una mala posición de la aguja. Se mencionarán por su importancia las siguientes:

Cefalea: Se presenta en un 40.7o/o de pacientes (6) y puede deberse a un aumento de la presión intrahipofisaria (20). Tiende a ser generalizada y es muy molesta, pero desaparece a las 12-48 horas.

Trastornos de conciencia: Pueden observarse desorientación y letargia por 2-3 días hasta una semana, en relación posiblemente a una lesión hipotalámica (23) en un 5,2o/o de pacientes.

Trastornos endócrinos: Después de la hipofisectomía puede existir una reducción en la producción de cortisol o una depresión tiroidea que requiera sustitución. Con el tiempo la necesidad de terapia sustitutiva decrece hasta desaparecer. La potasemia se reduce en todos los casos en un mayor o menor nivel. La diabetes insípida mejora gradualmente y reaparece si se repiten otras inyecciones. Por lo general al mes de una aparente destrucción hipofisaria, todas sus funciones están trabajando satisfactoria-

mente (20).

Rinorrea: Aparece en un 10-20o/o (23) y se detiene en uno o más días. Se utilizarán sulfamidas para prevenir una contaminación por patógenos nasales.

Alteraciones del nervio óptico y oculomotores: Son complicaciones intraoperatorias muy importantes por la proximidad del quiasma óptico. Se presentan hasta en un 27,4o/o de pacientes (6), por lo cual es muy importante realizar el procedimiento con el paciente despierto para que nos refiera cambios en la visión o diplopía, o con anestesia ligera para que no se pierda el reflejo pupilar en cuyo caso se suspenderá el procedimiento. Si persiste la irritación de los nervios óculo-motores o si sube la T.A., se inyectarán de 100 a 300 mg. de hidrocortisona IV., hasta un máximo de 500 mg. con lo que se suele provocar una rápida reducción y desaparición de los cambios pupilares (6, 20). Si a pesar de estas medidas no se obtiene una inmediata resolución, se reducirá la presión intracraneal con la administración de hidrocortisona 1 gm. o metilprednisolona en dosis equivalentes. Puede usarse manitol al 20o/o así como el retiro de 20 a 40 ml. de L.C.R. por vía lumbar o suboccipital, dejando 20 a 40 mg. de hidrocortisona en el espacio subaracnoideo (6, 22).

Otros cambios: Tras la hipofisectomía pueden existir hiperpirexia, hiperfagia, glucosurias, alteraciones en el ritmo de sueño, apetito y respiración, afortunadamente de forma temporal (6, 20, 23). La muerte se registró en un 4o/o de la serie de Lipton (20). Uno de ellos fue por insuficiencia pituitaria, siendo los otros por empiema de seno, deshidratación y mal estado general secundario a la misma enfermedad.

HIPOFISECTOMIA QUIMICA ESTEROTAXICA

Este método fue introducido por Katz y Levin (12) en 1977, y se basa en la hipofisectomía química de Moricca. El uso de esta técnica esterotáxica ofrece un abordaje más preciso y fácil de la silla turca con un mínimo de destruc-

ción del tejido subyacente. Mejora la técnica en 2 áreas específicas: 1) permite usar una aguja de más pequeño calibre para reducir el riesgo de pérdida de L.C.R. y 2) facilita el depósito de una mayor cantidad de alcohol con una sola inyección de forma más precisa, reduciendo los efectos adversos sobre el sistema óptico (19, 28). La dosis oscila entre 4 y 6 ml. Levin y Ramírez (19) en 82 pacientes, 63o/o con cánceres de mama y próstata, consiguieron un 90o/o de alivio del dolor con una supervivencia media de 5 meses.

MECANISMOS DE ALIVIO DEL DOLOR

No se conocen los mecanismos por los cuales la hipofisectomía produce alivio del dolor siendo interesante señalar que no altera el sufrimiento psicológico, la sensibilidad normal a la punción o a la apreciación del dolor tras una lesión aguda. Ha sido usada exitosamente en 3 pacientes con dolor talámico (18) lo que va en contra de la teoría de que el alivio puede estar relacionado con cambios en la sensibilidad del receptor periférico del dolor (23).

El alivio puede provenir de una modulación neural o humoral de las neuronas inhibitoras centrales del dolor. La rapidez analgésica observada en muchos pacientes (23, 32) sugiere una acción mediada por el SNC, mientras en otros, aparece en 3-4 días, como sucede tras la ooforectomía y adrenalectomía lo que estaría en relación con un mecanismo hormonal. Esta incertidumbre sobre el papel de uno de los dos sistemas es comprensible dado que la región hipofisaria-hipotalámica es una zona donde se establece el puente de unión entre el SNC y el sistema endocrino.

Revisaremos a continuación las diversas hipótesis existentes con la esperanza de que una mejor comprensión del proceso de alivio del dolor por este procedimiento contribuya a conocer y tratar más adecuadamente el dolor del cáncer.

Lipton (20) y Miles (23), con la adición de sustancias de contraste al alcohol inyectado, observaron que éste recorre el tallo pituitario

hasta el hipotálamo y el sistema ventricular en un 20o/o de pacientes (fig. 4). Takeda y cols (32) apreciaron en 8 pacientes con la inyección de metrizamida que el alcohol permanecía en la cavidad de la silla en 4 de los 8 casos, mientras en los restantes, el contraste ascendía al tallo pituitario delineando el III ventrículo, acueducto y IV ventrículo. Levin y cols. (17) como Daniel y Prichard (3) encontraron una gliosis subependimaria a lo largo del piso del III ventrículo con una pérdida considerable a completa de las células de los núcleos supraóptico y paraventricular con destrucción de la eminencia media, lo que les indujo a pensar que esta pérdida celular de estos núcleos podría ser debida a una degeneración retrógrada.

Basados en estos diversos hallazgos anatomopatológicos se piensa que la hipofisectomía puede actuar en distintas estructuras, así:

Nivel hipofisario

Algunos autores (18, 19, 20, 25, 28) sugieren que la hipofesectomía altera el balance hormonal por efectos en ciertas partes del sistema nervioso central, y que con ella se eliminaría una hormona hipotéticamente responsable de la transmisión nociceptiva que causaría un aumento del dolor. No es necesaria una ablación hipofisaria completa y existen evidencias significativas de que el alivio del dolor no se produce por la esperada caída en los niveles de hormonas pituitarias conocidas o una remisión del tumor, si bien esto no excluye la posibilidad de un papel hormonal indirecto en la analgesia (2, 14) porque tras la sección del tallo hipofisario se registra una elevación de prolactina (16) y la administración de L dopa estimula la secreción de la hormona de crecimiento (24).

Nivel hipotalámico

Varios autores (2, 20, 23, 27, 28) consideran que la hipofisectomía química actúa en las estructuras hipotalámicas, III ventrículo y otros elementos supraselares antes que en la pituitaria, lo que explicaría el efecto benéfico de la inyección en los carcinomas que no son hormonodependientes (30).

La alteración de los núcleos supraóptico (S.P.O.) y paraventricular (P.V.T.) ocurre en forma similar tanto en la hipofisectomía química como en la producida por otros procedimientos (28). Esto abre el interrogante de si actúan a través de iguales mecanismos. El núcleo P.V.T., tiene muchas proyecciones extrahipotalámicas al contrario que el S.P.O., siendo de particular interés en relación al dolor las proyecciones del P.V.T., a la lámina 1 del asta dorsal espinal, sustancia gris mesencefálica y el núcleo del rafe magnus (28, 31).

Levin y cols. (19) consideran que tras la hipofisectomía, la degeneración retrógrada de las células que se proyectan en la pituitaria puede alterar la función de las células vecinas que se relacionen con centros moduladores del dolor en el tronco y médula.

La diabetes insípida, una consecuencia frecuente de la hipofisectomía, ha dado origen a hipotetizar que el alivio del dolor puede ser debido a un cambio en la memoria dolorosa secundario a las alteraciones de la hormona anti-diurética (17). Esta hormona ha demostrado actuar en mamíferos inferiores y primates como un transmisor de la memoria (4). Si bien Levin y Benson (17) se basan en una serie muy pequeña, es necesario tomarlo en cuenta para estudios posteriores debiéndose precisar que no siempre es correlativa la producción de analgesia con la aparición de diabetes insípida, lo que haría pensar que puede haber una lesión en los circuitos de la memoria con participación del hipocampo.

Takeda y cols. (32) consideran que el alcohol que llega al III ventrículo puede diluirse con el L.C.R. y estimular las estructuras cercanas al ventrículo con producción de una capacidad hipotalámica supresora del dolor.

PARTICIPACION OPIACEA ENDOGENA

La naloxona, un antagonista específico de la morfina, ha sido administrado a pacientes aliviados del dolor por hipofisectomía en un intento de restablecer el dolor y conocer si el alivio se produce por un aumento de la liberación de opiáceos endógenos, registrándose resul-

tados dispares. La dificultad en interpretar estos estudios está en que existen diferentes clases de receptores opiáceos, cada uno con una afinidad variable para la naloxona, de ahí que el no demostrar la restauración del dolor con este fármaco no se puede excluir un efecto mediado por opiáceos. Miles (23) no encontró ninguna elevación de endorfinas en el L.C.R. antes, durante, inmediatamente después, y 5 horas más tarde de la hipofisectomía.

ANALGESIA INDUCIDA POR EL STRESS

Levin y cols. (19) consideran que el alivio del dolor producido por la hipofisectomía podría estar relacionado con la analgesia inducida por el stress, y que formaría parte de los mecanismos de defensa orquestados por procesos supresores hipotalámicos ante un estímulo agresivo que constituye la hipofisectomía.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonica, J.M.: Importance of the Problem. In *Advances in Pain Research and Therapy*. Edited by J.J. Bonica and V. Ventafridda. pp. 1-12. Raven Press. N. York. 1979.
2. Deshpande, N.: Hormones and Pain: Clinical Management of Pain in Disorders of the Breast. In *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. 7. Edited by C. Benedetti, C. Chapman and G. Moricca. pp. 593-601. Raven Press. N. York. 1984.
3. Daniel, P.M., and Prichard, M.M.L.: The Human hypothalamus and pituitary stalk after hypophisectomy or pituitary stalk section. *Brain*, 95:813, 1972.
4. De Wied, D.: Hormonal influences on motivation, learning and memory processes. *Hosp. Pract.* 11(1): 123, 1976.
5. Frantz, A.G.: Prolactin Pysiol. *Med.* 298: 201 1978.
6. Gianasi, G.: Neuroadenolysis of the pituitary of Moricca: an overview of development, mechanisms, technique, and results. In *Advances in Pain Research and Therapy* Vol. 7. Edited by C. Benedetti, C. Chapman and G. Moricca. pp. 647-678. Raven Press. N. Y. 1984.

7. Gros, C., Frerebeau, P., Privat, J.M., Benezech, J.: Place of Hypophysectomy in the neurosurgical treatment of pain. *Adv. Neurosurg.* 3: 164, 1975.
8. Hardy, J.: Le traitement du cancer du sein metastasique par l'hypophysectomy. In The neurosurgical treatment of pain. *Adv. Neurosurg.* 3: 264, 1975.
9. Harvey, H.A., Santean, R.J., Osteiman, J., Samojlik, E., White, S., Lipton, A.: Comparative trial of transphenoidal Hypophysectomy and astrogen with aminogluthetamide in Cancer. *Cancer* 43: 2207, 1979.
10. Huggins, C., and Bergenstal, D.M.: inhibition of human mammary and prostatic cancers by Adrenalectomy. *Cancer Res.* 12. 134, 1952.
11. Jacobi, G.H., Altwein, J.E., Hohenfellner, R.: Adjunct bromocriptine treatment as palliation for prostate cancer. *Scand. J. Urol. Nephrol. (suppl.)* 55: 107, 1980.
12. Katz, J. and Levin, A.B.: Treatment of diffuse metastatic cancer pain by instillation of alcohol into the sella turcica. *Anesthesiology*, 46: 115, 1977.
13. Kenan, P.D.: Accesos quirúrgicos para tumores hipofisarios. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de N.A.* pp. 413-423 Interamericana. México, 1980.
14. Kennedy, B.J.: Hormonal therapy of mammary carcinoma. In: *The treatment of Cancer and allied Diseases.* Vol. 4. The Breast, Chest and Esophagus. Edited by G.T. Pack, and I.M. Ariel, Harper N.Y. 1960.
15. Landolt, A.M., Siegfried, J.: Zur Behandlung maligner metastasierender tumoren mit ter transphenoidalen Electrocoagulation der Hypophyse. *Schweiz Med. Wochenschr.* 30:1297, 1970.
16. La Rossa, J.T., Strong, M.S., and Melby, J.C.: Endocrinologically incomplete, transecthmoideal, transphenoidal hypophysectomy with relief of bone pain in breast cancer. *N. Eng. J. Med.* 298:1332, 1978.
17. Levin, A.B., Katz, J., Benson, R.C., and Jones, A.G.: Treatment of Pain of diffuse metastatic cancer by stereotactic chemical hypophysectomy. Long term results and observations of mechanism of action. *Neurosurgery* 6: 258, 1980.
18. Levin, A.B., Ramírez, L.P., and Katz, J.: The use of sterotoxic chemical hypophysectomy in the treatment of thalamic pain syndrome. *J. Neurosurg.* 59: 1003, 1983.
19. Levin, A.B., Ramirez, L.: Treatment of Cancer Pain with Hypophysectomy. In *Advances in Pain Research and Therapy.* Vol. 7. Edited by C. Bendetti, C. Chapman, and G. Morricca, Raven Press. pp. 631-645. N.Y. 1984.
20. Lipton, S.: Relief of Pain in Clinical Practice. Blackwell Scientific Publications. Oxford. pp. 178-220. 1979.
21. Luft, R., and Olivecrona, H.: Experiences with hypophysectomy in man. *J. Neurosurg.* 10:301, 1953.
22. Madrid, J.L.: Chemical hypophysectomy. In *Advances in Pain Research and Therapy* Vol. 2. Edited by J.J. Bonica and V. Ventafridda. Raven Press. N.Y. pp. 381-391, 1979.
23. Miles, J.: Checmical Hypophysectomy. In *Adv. in Pain Research and Therapy.* Vol. 2. Edited by J.J. Bonica and V. Ventafridda. Raven Press. N.York, pp. 373-380, 1979.
24. Milton, J.P.: Precise selection of breast cancer patients with bone metastasis for endocrine ablation. *Surgery.* 80:523, 1976.
25. Moricca, G.: Neuroadenolysis for diffuse unbeable cancer Pain. In *Advances in Pain Reseach and Therapy.* Vol. 1. Edited by J.J. Bonica and D. Albe Fessard. Raven Press. N.T. pp. 863-866. 1976.
26. Moricca, G.: Neuroadenolysis in the treatment of intractable pain from cancer. In *Persistent Pain*, edited by S. Lipton. Grune and Stratton. N. Y. pp. 149-173. 1977.
27. Moricca, G., Arcuri, E. and Moricca, P.: Neuroadenolysis. In: *The Continuing Care of Terminal Cancer Patients*, edited by R.G. Twycross and Ventafridda. Pergamon. Oxford. pp. 155-163, 1979.
28. Ramírez, L., Levin, A.: Pain Relief after hypophysectomy. *Neurosurgery.* 14:94, 1984.

29. Rand, R.W., Dashe, A.M., Paglia, D.E., Conway, L. W. and Salomon, D.E.: Stereotatic Cryohypophysectomy. *JAMA*. 189:255, 1964.
30. Siegfried, J., Kühner, A., Sturm, V.: Neurosurgical treatment cancer pain. In *Pain in the Cancer Patient*. Springer Verlag. Berlin, pp. 148-156, 1984.
31. Sofroniew, M.V.: Projections from vasopressin, oxytocin, and neurophysin neurons to neural targets in the rat and human. *J. Histochem. Cytochem.* 28:475, 1980.
32. Takeda, F. Uki, J., Fujii, T., Sitani, Y., and Fujita, T.: Pituitary neuroadenolysis to Relief Cancer Pain: Observations of spread of Ethanol instilled into the sella turcica and subsequent changes of the Hypothalamopituitary Axis at Autopsy. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 23: 50, 1983.
33. Tindall, G.T., Ambrose, S. J., Christy, J.H. and Patton, J.M.: Hypophysectomy in the treatment of disseminated carcinoma of the Breast and postata gland. *South Med. J.* 69:579, 1976.
34. West, C.R., Avelanosa, A.M., Bremer, A. and Yamada. K.: Hypophysectomy for relief of Pain of Disseminated Carcinoma of the prostate. In *Advances in Pain Research and Therapy* Vol. 2. Edited by J.J. Bonica and V. Ventafridda. Raven Press. N.Y. pp. 393-400, 1979.
35. Yanagida, H., Corssen, G., Troubrst, A., Erdmann, N.: Relief of cancer Pain in Man: alcohol induced Neuroadenolysis, vs. electrical stimulation of the Pituitary gland. *Pain*. 19:133, 1984.