



Acromegalia: remisión posterior a intervención quirúrgica

Nélida Amelia Cabello Udave,* Sergio Arnoldo Cárdenas Estrada,* Amalia Oliveros Rodríguez,* Héctor Eloy Tamez Pérez,* Pedro Mario González Martínez**

RESUMEN

Antecedentes: la acromegalia es un trastorno del crecimiento somático, cuya prevalencia estimada es de 40 a 60 casos por millón. El adenoma hipofisiario secretor de la hormona de crecimiento (GH) origina 99% de los casos.

Objetivo: describir los resultados de la cirugía transesfenoidal como tratamiento inicial de los adenomas hipofisiarios secretores de la hormona de crecimiento, en 46 pacientes acromegálicos.

Material y métodos: de manera retrospectiva, se analizaron los resultados de la cirugía transesfenoidal (realizada por 11 neurocirujanos), como tratamiento inicial de los adenomas hipofisiarios secretores de la hormona de crecimiento (GH) en 46 pacientes acromegálicos. Como criterio de remisión, se seleccionó al azar una concentración postoperatoria de GH < 5 ng/mL, sin síntomas clínicos de acromegalia ni necesidad de tratamientos posteriores.

Resultados: posterior a la intervención quirúrgica, 14 pacientes (30.4%) alcanzaron la remisión; 58.3% de los pacientes con microadenomas y 20.5% de los pacientes con macroadenomas; la remisión también se relacionó con la concentración sérica media preoperatoria de la hormona de crecimiento. La incidencia de complicaciones postoperatorias mayores fue del 15.2%, sin mortalidad perioperatoria.

Conclusiones: los resultados fueron bajos al compararlos con otras series publicadas y confirman que la efectividad de la operación, como manejo inicial de los tumores hipofisiarios productores de la hormona de crecimiento, depende de la experiencia en cirugía de hipofisis, tamaño y extensión del tumor, así como de la concentración preoperatoria de dicha hormona. Se necesitan mejores resultados, establecer guías para el estudio y manejo de colaboración de estos pacientes del servicio de endocrinología y neurocirugía, y limitar el número de cirujanos para lograr más experiencia.

Palabras clave: acromegalia, hormona de crecimiento, somatostatina, adenoma hipofisiario, sandostatina.

ABSTRACT

Background: Acromegaly is a disorder of somatic growth, its prevalence ranges from 40 to 60 cases per million. Growth hormone secreting pituitary adenoma causes 99% of the cases.

Objective: To describe the results of the transsphenoidal surgery as initial treatment of growth hormone secreting pituitary adenoma, in 46 acromegalic patients.

Material and methods: We retrospectively analyzed the results of transsphenoidal surgery (performed by 11 surgeons) as initial therapy for GH-secreting pituitary adenomas in 46 acromegalic patients. As remission criteria, we used a postoperative random GH level of < 5 ng/mL, there were no clinical symptoms and no subsequent therapy.

Results: After surgery, 14 patients (30.4%) achieved remission, 58.3% of the patients with microadenomas and 20.5% of the patients with macroadenomas. Remission rate was also related to preoperative GH levels. The incidence of major postoperative complications was of 15.2%, without perioperative deaths.

Conclusions: Our results are lower than those from published series, but confirm that surgery provides an adequate initial treatment for GH-secreting pituitary adenomas, which depend on experience gained from total hypophysectomy, size and extrasellar growth of the tumor, and preoperative GH level. We need to improve our results and follow collaborative guidelines of study and treatment for these patients, at the endocrinology and neurosurgery services, and to limit the number of surgeons to gain great experience.

Key words: acromegaly, growth hormone, somatostatin, pituitary adenomas, sandostatin.

* Servicio de endocrinología.

** Servicio de medicina interna.

Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, IMSS. Monterrey, NL, México.

Correspondencia: Dra. Nélida A Cabello Udave. Unidad Médica de

Alta Especialidad núm. 25. Ave. Fidel Velázquez y Abraham Lincoln, Col. Nueva Morelos, Monterrey, NL, CP 64320, México. Tel./fax: (01-81) 8340-50-66. E-mail: nelly_cabello@terra.com.mx

Recibido: agosto, 2004. Aceptado: octubre, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La acromegalia es un trastorno del crecimiento somático, cuya prevalencia estimada es de 40 a 60 casos por millón y su incidencia anual varía entre tres y cuatro casos por millón.^{1,2} El adenoma hipofisiario secretor de la hormona de crecimiento (GH) origina 99% de los casos.^{1,3}

Sin tratamiento, la acromegalia produce graves deformidades cosméticas y ortopédicas, así como complicaciones cardiológicas, respiratorias, neuromusculares, endocrinas y metabólicas. Además de relacionarse con mayor morbilidad, la mortalidad en el paciente no tratado es de 1.9 a 3.3 veces mayor según la edad,^{3,4} por causas vasculares, infecciones respiratorias o neoplasias. Lo anterior obliga a un control temprano y agresivo. El tratamiento óptimo debe incluir: alivio de los síntomas sistémicos y locales, erradicación o disminución del tumor, restauración de la secreción normal de la hormona de crecimiento, normalización de la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y conservación de la producción de otras hormonas hipofisiarias. La operación de la hipófisis es la piedra angular en el tratamiento de la mayoría de los pacientes, ya que además de cumplir con los criterios antes mencionados, logra la normalización inmediata de la GH y IGF-1, que se consideran criterios bioquímicos de remisión.^{1,5,6}

Se reportaron los resultados de una serie de pacientes acromegálicos, a los que se les efectuó resección del adenoma hipofisiario productor de la hormona de crecimiento, y se compararon con otras series quirúrgicas publicadas en la bibliografía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

De manera retrospectiva, se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes acromegálicos del servicio de endocrinología que fueron sometidos a intervención quirúrgica por adenomas secretores de hormona de crecimiento, localizados en el archivo clínico del hospital. Además, se revisaron los archivos de laboratorio.

Criterios de inclusión y exclusión

El diagnóstico del adenoma secretor de hormona de crecimiento se confirmó por cuadro clínico, laboratorio hormonal preoperatorio, estudios de imagen,

hallazgos quirúrgicos y evolución posterior. Todos los pacientes tuvieron seguimiento, cuando menos un año después de la operación.

Se excluyeron del análisis los pacientes con intervención quirúrgica o radioterapia previa, si el diagnóstico no podía confirmarse con una concentración plasmática preoperatoria de hormona de crecimiento (GH) $> 10 \text{ ng/mL}$ o no había confirmación anatomo-patológica postoperatoria de adenoma secretor de GH. Asimismo, se excluyeron los pacientes que no contaran con una determinación de GH posterior a la operación.⁷

Evaluación clínica

En una base de datos se registraron todos los aspectos demográficos, clínicos, resultados de exámenes bioquímicos, hormonales, de imagen previos y posteriores a la operación, así como complicaciones propias de la misma.

Estudios de imagen y clasificación del tumor

Todos los pacientes contaban con estudios de imagen preoperatoria, ya sea tomografía computada o resonancia magnética. Según el tamaño, el tumor se clasificó en: microadenoma si su diámetro era $\leq 10 \text{ mm}$ y macroadenoma si era $> 10 \text{ mm}$. Se consideró que existía invasión tumoral cuando en el expediente se consignaba extensión infra, lateral o supraselar, o si comprendía estructuras vecinas.^{8,9}

Procedimiento quirúrgico y complicaciones

Los médicos del servicio de neurocirugía realizaron la operación vía transesfenoidal, se registró el nombre del cirujano y las complicaciones propias del procedimiento.

Seguimiento

Los pacientes debían tener al menos un año de control posterior a la operación, información acerca de los síntomas de acromegalia, tratamiento médico administrado y otros tratamientos para acromegalia como radioterapia, manejo médico y nuevas cirugías en caso de ameritarlas.

Definiciones

A fin de comparar los resultados con un mayor número de series reportadas en la bibliografía,⁷ se consideraron los siguientes aspectos:

Remisión: cuando a las 8 y 12 semanas del postoperatorio se lograba una concentración al azar de hormona de crecimiento (GH) ≤ 5 ng/mL, sin síntomas clínicos de acromegalía ni necesidad de tratamientos posteriores; incluso se permitía que una sola determinación de GH fuese > 5 ng/mL, siempre que las siguientes fueran menores.

Persistencia: si no se llenaban los criterios anteriores.

Recurrencia: si había remisión inicial, seguida de un aumento persistente en las concentraciones de GH, reaparición de los síntomas y necesidad de tratamiento.

Complicaciones quirúrgicas mayores: como muerte, hemorragia importante, daño visual serio, hipopituitarismo permanente, meningitis y fistula de líquido cefalorraquídeo que requiriese reparación quirúrgica.

Estudios hormonales

La GH se determinó con el método inmunorradio-métrico (IRMA), con sensibilidad de 0.9 ng/mL. Se registraron los resultados basales en ayunas, como los de pruebas de supresión con carga de 75 g de glucosa a 0, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos, en el caso de haberse efectuado. Como parte del estudio, se incluyó la determinación de IGF-1 con el mismo método y con sensibilidad de 2.06 ng/mL. El fabricante proporcionó los valores normales de acuerdo con la edad.

Análisis estadístico

Se efectuaron las pruebas de la t de Student, ji al cuadrado y ANOVA, con el paquete de software SPSS 12 para Windows (SPSS Inc. Chicago IL).

RESULTADOS

Se localizaron 66 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de acromegalía. En 56 se realizó operación de hipófisis como tratamiento inicial y 46 contaron con los criterios suficientes para incluirse en el estudio.

Dadas sus dimensiones (cuadro 1), 34 (74%) de los tumores hipofisiarios se consideraron macroadenomas, pocos se confinaron sólo a la silla turca. La concentración sérica media basal de GH fue de 21.37 ng/mL, en 21 de ellos se efectuó precirugía con prueba de supresión oral con glucosa; sin embargo, sólo en 10 pacientes se realizó la prueba de IGF-1 y en 16 (34.8%) se utilizó sandostatina antes de la operación.

En ocho casos se encontraron reportes de concentraciones séricas elevadas de prolactina (17%), en cuatro de ellos se describió amenorrea, galactorrea o impotencia.

Veintitrés pacientes se operaron en la década de 1990, 22 en el año 2000 y uno en 1985. Once cirujanos diferentes efectuaron los procedimientos, en tres casos no se consignó el nombre; los que más procedimientos realizaron fueron 11, 9 y 7 respectivamente.

En 42 pacientes se registraron complicaciones postoperatorias (cuadro 2) y destacaron como complicaciones mayores: el sangrado grave, la meningitis, la compresión del nervio óptico y la diabetes insípida permanente. En los casos de fistulas de líquido cefalorraquídeo, no existieron hallazgos que confirmaran un procedimiento quirúrgico para su corrección, y en los de hipopituitarismo no se comprobó que éste

Cuadro 1. Características de la población estudiada

Característica	Núm. (%)	Media \pm DE	Rango
Edad (años)	46 pacientes	39.37 \pm 10.69	22-63
Femenino	26 (56.55)		
Masculino	20 (43.5)		
Evolución (años)	46 pacientes	5.07 \pm 4.06	1-20
Tamaño (mm)	46 pacientes	20.63 \pm 12.76	5-60
Macroadenoma (mm)	34 (73.9)	25.21 \pm 2.01	11-60
Microadenoma (mm)	12 (26.1)	7.67 \pm 1.87	5-10
Invasivo	11 (23.9)		
Paraselar	20 (43.5)		
Hormona de crecimiento basal (ng/mL)	46 pacientes	21.37 \pm 7.79	11.2-50
Sandostatina antes de la operación	16 (34.8)		

fuese permanente, por lo que se consideraron complicaciones menores.

Cuadro 2. Complicaciones postcirugía

Complicación	Número (%)
Diabetes insípida transitoria	18 (39.1)
Panhipopituitarismo	10 (21.7)
Fístula de LCR	7 (15.2)
Hemorragia*	3 (6.5)
Meningitis*	2 (4.3)
Diabetes insípida permanente*	1 (2.1)
Compresión del nervio óptico*	1 (2.1)
*Muerte	0
Total	42 (91)

* complicaciones mayores. LCR: líquido cefalorraquídeo.

La mayor parte de las determinaciones de hormona de crecimiento (GH) se efectuaron dentro de los seis meses posteriores a la operación; sólo 14 (30.4%) pacientes alcanzaron los criterios de remisión bioquímica (cuadro 3), en los cuales el tamaño del tumor y las concentraciones basales de GH fueron significativamente menores que en los que persistieron.

A ocho de los casos que remitieron se les había efectuado prueba de supresión con carga de glucosa, la concentración media de GH fue de 1.55 ng/mL a 3.6 ng/mL, en ninguno se había realizado IGF-1. Uno de ellos tuvo recurrencia a los tres años y se le efectuó una nueva cirugía en enero del 2001. En la actualidad, se le trata con sandostatina. Otro, después del año de la primera operación, recibió sandostatina y se encontraron concentraciones de GH de 4.5 ng/mL. Aún está pendiente la segunda intervención del paciente, por lo que puede considerarse recurrencia.

DISCUSIÓN

Aunque se conoce mejor la patofisiología de la acromegalia y se cuenta con pruebas de laboratorio más sensibles y formas de manejo novedosas, las metas del tratamiento continúan siendo las mismas: control o curación del crecimiento tumoral, corrección de la hipersecreción hormonal y, en lo posible, conservación de la función.

La operación de los adenomas hipofisiarios productores de GH se considera el manejo de primera elección en casi todos los casos de acromegalia de reciente diagnóstico, ya que permite que las concentraciones séricas de la GH puedan retornar a la normalidad en las siguientes horas del procedimiento,¹⁰ con la rápida resolución de la disfunción metabólica e inflamación de los tejidos. Sin embargo, el éxito de la intervención depende de la habilidad y experiencia del cirujano para resecar el tumor completo, sin dañar el tejido hipofisiario anterior normal. Esto puede lograrse con técnicas sofisticadas micro y endoscópicas transoperatorias.^{1,9} Las estadísticas quirúrgicas mejoran conforme progresan la tecnología y se establece la subespecialidad de neurocirugía hipofisiaria en sitios donde existe un alto volumen de estos procedimientos, lo que da lugar a excelentes resultados.¹¹

En 14 años, 11 neurocirujanos atendieron 45 casos (aproximadamente tres por año), lo que influyó en el resultado obtenido del 30.4% de remisión que contrasta con los reportes de las siguientes series: pequeñas de 57 casos (aproximadamente 9 por año) efectuadas por un solo cirujano;⁸ 67 por dos neurocirujanos⁹ e incluso 125,¹² 162,¹³ y 254 (aproximadamente 14 por año)

Cuadro 3. Características según la respuesta

	R £ 5 ng/mL	R ≥ 5 ng/mL	Diferencia significativa
Núm. de pacientes	14 (30.4%)	32 (69.6%)	
Edad en años, (media ± DE)	42.5 ± 7.2	37.9 ± 11.7	ns
Evolución en años	4.29 (4.79)	5.28 (3.74)	ns
Tamaño (mm)	16.14 (10.15)	22.59 (13.41)	ns
Macroadenoma	7 (20.5%)	27 (79.5%)	
Microadenoma	7 (58.3%)	5 (41.7%)	p = 0.021
Invasivo	0	11 (34.5%)	p = 0.01
Paraselar	4 (28.5%)	16 (50%)	ns
Hormona de crecimiento basal (ng/mL)	17.02 (4.7)	23.28 (8.16)	p = 0.011
Sandostatina antes de la operación	6 (42.8%)	10 (31.2%)	ns

realizadas por un neurocirujano.⁷ Todas ellas obtuvieron mejores resultados, lo que destaca la necesidad de experiencia y habilidad que sólo se logra con la práctica. Lo mismo se refleja en las complicaciones postquirúrgicas, pues si sólo se toman las siete consideradas mayores, la frecuencia de 15.2% es mayor al 6.7% reportado en más de 1,360 pacientes acromegálicos operados antes de la década de 1990.¹⁴ Sin embargo, esto puede deberse a que 73.9% de estos casos eran macroadenomas. Cabe señalar que no hubo muerte alguna, a pesar del 1.04% que se reporta en la bibliografía.

Como criterios clínicos de una intervención quirúrgica exitosa, destacan la regresión de la hiperhidrosis, que es el dato clínico más sensible, y la disminución de la inflamación de tejidos blandos. Estos cambios pueden notarse incluso al siguiente día del procedimiento. Sin embargo, la forma más adecuada para valorar el éxito de la resección es con la determinación de las concentraciones postoperatorias de la hormona de crecimiento (GH). Al inicio, no se conocía qué concentración representaba normalización y curación. En la década de 1960, aparecieron los métodos de radioinmunoanálisis (RIA) para determinar la hormona; se consideraba que las concentraciones < 10 ng/mL eran normales.¹⁴ En los decenios de 1970 y 1980 se consideró, de manera arbitraria, que una concentración posterapeútica de GH < 5 ng/mL se relacionaba con la curación de la enfermedad.¹⁵ En la década de 1990 se emplearon criterios más estrictos, ya que los análisis de los resultados a largo plazo mostraron que la mortalidad de los pacientes acromegálicos tratados igualaría a la de la población sana cuando las concentraciones de GH fuesen < 2.5 ng/mL.^{13,16} Los indicadores más graves de mortalidad son la coexistencia de GH elevada y enfermedad cardiológica. Para inicios de esta década, un consenso realizado a finales

de 1999 hizo aún más estrictos los criterios bioquímicos, puesto que las metas del tratamiento eran reducir el IGF-1 circulante a concentraciones normales para la edad y el sexo, y la concentración de GH a menos de 1 ng/mL después de una carga oral de glucosa, y se le proporcionó incluso mayor importancia a la primera.^{6,17}

Se tomó como criterio de remisión una concentración de GH basal menor de 5 ng/mL, debido a que se efectuaron pocas pruebas de supresión oral con glucosa para la determinación de GH y IGF-1, además de que en la bibliografía existen más series con las que se pueden comparar.^{7,8,18-21} El 30.4% de remisión que se obtuvo es más bajo que el reportado en otras series, las cuales tienen porcentajes de éxito que varían entre 54 y 81% (cuadro 4); sin embargo, como el éxito se relaciona con el tamaño y localización del tumor, en los microadenomas se logró 58.3% de remisión (7/12) y en los macroadenomas 20.5% (7/34), semejante al 61 y 23% reportado por Sheaves y colaboradores.²² En el caso de los macroadenomas, otros autores^{8,13} obtuvieron 17%.

Para alcanzar los criterios actuales más estrictos de remisión,^{17,23} se consideró necesario protocolizar el estudio y manejo de estos pacientes con una mejor interacción de los servicios de endo y neurocirugía, a fin de que a todos los pacientes con acromegalia se les efectúen determinaciones (al inicio y postcirugía) de pruebas de supresión oral con glucosa para determinación de GH y IGF-1. Asimismo, se requiere establecer la subespecialidad de neurocirugía hipofisiaria para alcanzar los niveles de éxito reportados recientemente por centros donde uno o dos cirujanos efectúan los procedimientos.²⁴ Por último, según el tamaño y extensión del tumor, así como la concentración basal de la GH, se requiere efectuar estudios comparativos de la utilidad del uso del octreótido prequirúrgico,²⁵ que no

Cuadro 4. Series quirúrgicas publicadas

Autor	Número de pacientes	% de remisión	Criterio de GH (ng/mL)
Grisoli, 1985 ¹⁸	100	78	<5
Ross, 1988 ¹⁹	214	54	<5
Tindall, 1993 ²⁰	103	81	<5
Abosch, 1998 ⁷	193	76	<5
Van't Verlaat, 1998 ²¹	25	56	<5
Kreutzer, 2001 ⁸	43	65.1	<5
Biermasz, 2001 ²⁵	46	30.4	<5

mostró efectividad en estos casos. Esto pudo deberse al poco apego en su administración, por el uso de presentaciones con aplicaciones frecuentes.

CONCLUSIONES

Los resultados confirman que la efectividad de la intervención quirúrgica como manejo inicial de los tumores hipofisiarios productores de hormona de crecimiento (GH) depende de la experiencia en cirugía de hipófisis, tamaño y extensión del tumor, así como de la concentración preoperatoria de GH.

Es conveniente protocolizar el estudio y manejo de estos pacientes para una mejor interacción entre los servicios de endo y neurocirugía, y establecer la especialidad de cirugía de hipófisis.

REFERENCIAS

1. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:565-83.
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102-52.
3. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-77.
4. Merza Z. Modern treatment of acromegaly. *Postgrad Med J* 2003;79:189-94.
5. Peacey SR, Toogood AA, Veldhuis JD, Thorner MO, Shalet SM. The relationship between 24-hour growth hormone secretion and insulin-like growth factor 1 in patients with successfully treated acromegaly: Impact of surgery and radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:259-66.
6. Cook DM, Ezzat S, Katzenelson L, Kleinberg DL, Laws ER, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologist Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocr Pract* 2004;10:214-25.
7. Abosch A, Blake JT, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone secreting pituitary adenomas: Initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3411-8.
8. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MBS, Laws ER. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: An outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4072-7.
9. Kaltsas GA, Isidori AM, Florakis D, Trainer PJ, Camacho-Hubner C, Afshar F, et al. Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1645-52.
10. Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. *J Neurosurg* 2003;98:719-24.
11. Atkinson JLD, Nippoldt TB. Pituitary neurologic surgery: A unique subspecialty in evolution. *Endocr Pract* 2002;8:356-61.
12. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 1998;89:353-8.
13. Swearingen B, Barker FG, Katzenelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-26.
14. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:669-92.
15. Lindholm J, Giwereman B, Giwereman A, Astrup J, Bjerre P, Skakkebaek NE. Investigation of the criteria for assessing the outcome of treatment in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27:553-62.
16. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. Does treatment of acromegaly affect life expectancy? *Metabolism* 1995b;44(Suppl 1):1-5.
17. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-9.
18. Grisoli F, Leclercq T, Jaquet P, Guibout M, Winteler JP, Hassoun J, et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly. Long term results in 100 patients. *Surg Neurol* 1985;23:513-9.
19. Ross DA, Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for GH-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 1988;68:854-67.
20. Tindall GT, Oyesiku NM, Watts NB, Clark RV, Christy JH, Adams DA. Transsphenoidal adenectomy for growth-hormone secreting pituitary adenomas in acromegaly: outcome analysis and determinants of failure. *J Neurosurg* 1993;78:205-15.
21. Van't Verlaat JW, Nortier JW, Hendricks MJ, Bosma NJ, Graamans K, Lusben H, et al. Transsphenoidal microsurgery as primary treatment in 25 acromegaly patients: results and follow-up. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1998;117:154-8.
22. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medbak S, et al. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:407-13.
23. Shalet SM. Biochemical monitoring of disease activity after surgery for acromegaly (Ed). *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:492-4.
24. De P, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: Results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3567-72.
25. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3551-5.