

Resultados del tratamiento de la acromegalia en un hospital terciario. ¿Es siempre la cirugía el tratamiento de elección?

RESULTS OF TREATMENT OF ACROMEGALY AT A TERTIARY CARE CENTER. IS SURGERY ALWAYS THE BEST CHOICE?

M. LUISA ISIDRO^a, JOSÉ A. CASTRO^a, MANUEL A. PENÍN^a, JACINTO ARMENTA^a Y FERNANDO CORDIDO^{a,b}

Objective: To determine the characteristics of our acromegalic patients and to evaluate the results of applying the usual treatment schedules.

Patients and methods: All acromegalic patients were included (n = 42). Demographic and hormonal data, visual function and imaging tests at diagnosis and during follow-up, as well as treatment, were recorded.

Results: Acromegaly was due to a pituitary macroadenoma in 71.4% of the patients. Surgery was performed in 63.2% of all the patients and radiotherapy was used in 36.8%. Medical treatment is being provided in 35 patients and is the primary therapeutic approach in 11 of these. With the currently used criteria, none of the patients has been cured by surgery. Considering age and sex-matched normal concentrations of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) as a criteria of disease control, surgery has resulted in disease control in 8.3% of operated patients, while medical treatment has controlled the disease in 71.4% of patients ($P < 0.05$). Of the patients receiving medical treatment as the primary therapeutic approach, tumoral size has decreased in 45.5%, while no significant change in tumoral size has been observed in the remaining patients.

Conclusions: In contrast with medical treatment, when surgery is used, not all centres obtain the results reported in the literature. At least in some hospitals, opting for primary medical treatment might be reasonable in patients without visual disturbances.

^a*Servicio de Endocrinología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. España.*

^b*Departamento de Medicina. Universidad de A Coruña. A Coruña. España.*

Objetivos: El objetivo de este estudio es conocer las características de nuestros pacientes acromegálicos y evaluar los resultados de la aplicación de los protocolos de tratamiento habituales.

Pacientes y métodos: Se incluyó a todos los pacientes registrados con el diagnóstico de acromegalia (n = 42). Se recogieron datos demográficos, estudio hormonal, función visual y pruebas de imagen al diagnóstico y durante el seguimiento, y tratamientos recibidos.

Resultados: En el 71,4% de los casos la acromegalia se debía a un macroadenoma hipofisario. El 63,2% del total de los pacientes fue sometido a tratamiento quirúrgico y el 36,8% recibió tratamiento radioterápico; 35 pacientes están recibiendo tratamiento médico, 11 de ellos como terapia primaria. Aplicando los criterios actuales, la cirugía no ha curado la acromegalia a ninguno de nuestros pacientes. Considerando concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) normales para la edad y el sexo como criterio de control de la enfermedad, el tratamiento quirúrgico ha controlado la enfermedad en el 8,3% de los pacientes operados, mientras que la terapia médica ha controlado la enfermedad en el 71,4% de los pacientes ($p < 0,05$). De los pacientes en tratamiento médico como terapia primaria, en el 45,5% el tumor ha disminuido de tamaño y en el resto no se han producido cambios significativos durante el seguimiento.

Conclusiones: A diferencia de lo que ocurre con el tratamiento médico, con el tratamiento quirúrgico no en todos los centros se consiguen los resultados publicados en la literatura médica. Al menos en algunos hospitales quizá debería optarse por el tratamiento médico primario de la acromegalia, si el paciente no presenta afectación visual.

Palabras clave: Acromegalia. Tratamiento. Análogos de la somatostatina.

Key words: Acromegaly. Treatment. Somatostatin analogs.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia mal controlada o activa conlleva un aumento de la morbimortalidad. Existen varias armas terapéuticas para tratar a los pacientes con acromegalia, pero ninguna es eficaz en el 100% de los pacientes y cada una tiene unos efectos secundarios y/o des-

Correspondencia: Dra. M.L. Isidro.
Servicio de Endocrinología. Hospital Juan Canalejo.
As Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: lisidro@canalejo.org

Manuscrito recibido el 8-5-2006 y aceptado para su publicación el 29-8-2006.

ventajas específicas. Independientemente del método empleado, el objetivo del tratamiento es disminuir la morbimortalidad asociada a la enfermedad. Recientemente se han publicado consensos sobre los criterios de curación de la enfermedad¹ y guías para el manejo de la acromegalia^{1,2}.

El objetivo de este estudio es conocer las características de los pacientes acromegálicos seguidos en el Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo (CHUJC) y evaluar los resultados de la aplicación de los protocolos de tratamiento habituales en nuestro medio.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal en el que se incluyó a todos los pacientes acromegálicos seguidos en la consulta de endocrinología del CHUJC. En el momento del estudio había registrados 42 pacientes acromegálicos (21 varones), de edad $62,4 \pm 12,3$ años. La enfermedad fue diagnosticada entre junio de 1980 y agosto de 2003. El diagnóstico de acromegalia se basó en la presencia de clínica sugestiva, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) elevado para la edad y sexo y ausencia de supresión de somatotropina (GH) tras la sobrecarga oral de glucosa (SOG). Las variables estudiadas fueron: sexo, edad al diagnóstico, tiempo de seguimiento, estudio hormonal, de función visual y pruebas de imagen antes y tras tratamiento, y tratamientos recibidos.

Estudios hormonales, de función visual y pruebas de imagen

Los métodos de determinación de GH e IGF-1 han cambiado a lo largo del tiempo, así como los factores de conversión del sistema internacional al sistema convencional. Actualmente la GH se mide mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente (Immulate, EURO/DPC) con una sensibilidad de $0,01 \mu\text{g/l}$ y coeficientes de variación intraensayo de 5,3, 6,0 y 6,5% para concentraciones plasmáticas de GH bajas, medias y altas, respectivamente. El IGF-1 se mide mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente (Immulate, EURO/DPC) con una sensibilidad de 20 ng/ml y coeficientes de variación intraensayo de 3,9, 2,9 y 2,4% para concentraciones plasmáticas de IGF-1 bajas, medias y altas, respectivamente. La SOG para GH se realizó tras la administración de 75 g de glucosa, con determinación de glucosa y GH en los tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 min. El diagnóstico de hipopituitarismo se efectuó a partir del resultado del estudio hormonal basal, o tras los correspondientes estímulos cuando se estimaron necesarios en función de las concentraciones hormonales basales.

En los pacientes con macroadenomas con extensión supraselar se recogieron los resultados de los estudios de agudeza visual (escala de Snell) y campos visuales (campímetro de Humphrey) realizados al diagnóstico y durante el seguimiento.

Se recogieron los resultados de la resonancia magnética (RM) hipotálamo-hipofisaria (o tomografía computarizada [TC] en los casos diagnosticados antes de 1994) al diagnóstico y en los controles habituales durante el seguimiento. Específicamente se recogió información sobre el tamaño y

la extensión tumoral (puramente intraselar o extensión supraselar y/o a senos cavernosos y/o a seno esfenoidal).

Los criterios de curación de la enfermedad son los más recientemente aceptados¹: IGF-1 normal para edad y sexo y $\text{GH} < 0,4 \mu\text{g/l}$ tras la SOG con 75 g. Se consideró como "criterio de control de la enfermedad" la presencia de concentraciones de IGF-1 normales para la edad y sexo.

Se consideró que se había producido reducción del tamaño tumoral en respuesta al tratamiento médico cuando se objetivó una disminución superior al 20% del diámetro tumoral máximo entre la RM antes de iniciar el tratamiento médico y la última RM realizada al paciente.

Análisis estadístico

Los datos fueron introducidos y procesados por el paquete estadístico SPSS 13.0 para Windows. Para la comparación de medias se utilizó la prueba de Mann-Whitney y para la comparación de variables cualitativas, la prueba exacta de Fisher. Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Se consideró significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Población

En este momento hay registrados en nuestras consultas 42 pacientes acromegálicos (21 varones y 21 mujeres). De ellos, 4 se han perdido para el seguimiento sin que se haya podido evaluar la respuesta al tratamiento y el resto sigue controles periódicos. En nuestros pacientes la edad al diagnóstico fue de $52,7 \pm 13,8$ años y el tiempo de seguimiento de $123,3 \pm 82,1$ meses. El tiempo mínimo de seguimiento de los pacientes incluidos en el análisis de la respuesta al tratamiento ha sido de 24 meses.

Etiología

En el 11,9% de los casos ($n = 5$) la acromegalia se debía a un microadenoma hipofisario, en el 71,4%, a un macroadenoma ($n = 30$), una paciente presentaba un gangliocitoma en la región supraselar y en el 4,8% de los casos ($n = 2$) la RM hipofisaria fue informada como normal; en el resto de los pacientes ($n = 4$) no se dispuso de información sobre el tipo de lesión que presentaban en el momento del diagnóstico. De los pacientes con macroadenomas el 33,3% ($n = 9$) presentaba afectación visual y el 46,7% ($n = 14$) presentaba algún grado de hipopituitarismo. En la tabla 1 se resumen las características de los pacientes.

Tratamiento recibido

Tratamiento quirúrgico

El 63,2% de los pacientes ($n = 24$) fue sometido a tratamiento quirúrgico (9 pacientes en otros centros y 15 en el nuestro). El 91,7% de los pacientes fue intervenido vía transesfenoidal. El 25% de los pacientes operados recibió tratamiento con análogos de la soma-

TABLA 1. Perfil de los 42 pacientes al diagnóstico

	N/porcentaje
Sexo (mujeres/varones)	21/21
Edad al diagnóstico, años (media ± DE)	52,65 ± 13,8
GH, µg/l (media ± DE)	23,4 ± 29,8
IGF-1, ng/ml (media ± DE)	1.041 ± 478
Hiperprolactinemia ^a	2/4,7
Resonancia magnética	
Microadenomas	5/11,9
Macroadenomas	30/71,4
Intraselares	5/11,9
Extraselares	25/59,5
Normal	2/4,8
Desconocido	4/9,5
Otros	1/2,4
Hipopituitarismo	
Hipogonadismo	14/46,7 ^b
Hipotiroidismo	2
Hipocortisolismo	2
Afectación visual	10/33,3 ^b

DE: desviación estándar; GH: somatotropina; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

^aProlactina superior a 100 ng/ml. ^bPorcentaje del total de pacientes con macroadenoma, en el momento del diagnóstico de la acromegalia.

tostatina antes de la cirugía. Después de la cirugía 11 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia. Cuando los pacientes no fueron sometidos a tratamiento quirúrgico (n = 14), en la mitad de los casos fue el propio paciente quien rechazó la intervención; los otros 7 pacientes no fueron intervenidos bien porque no fueron considerados buenos candidatos a la cirugía (en función de la edad y/o las comorbilidades asociadas) o bien porque, mientras esperaban a ser in-

tervenidos, se observó una buena respuesta al tratamiento médico primario.

Tratamiento radioterápico

El 36,8% de los pacientes (n =14) recibió tratamiento radioterápico, la mayoría de ellos (n=12) radioterapia convencional. De los 14 pacientes irradiados, 3 no habían sido operados.

Tratamiento médico

En el momento del estudio 35 pacientes están recibiendo tratamiento médico: 28 están recibiendo análogos de la somatostatina (ASS); 1 paciente, ASS más antagonistas de la GH y 6 pacientes, antagonistas de la GH (aGH).

El tratamiento médico se está empleando como terapia primaria en 11 pacientes. Todos los pacientes que reciben terapia médica como terapia primaria están a tratamiento con ASS en monoterapia.

El tratamiento médico se está empleando como coadyuvante de otros tratamientos (TC) en 24 pacientes: tras tratamiento quirúrgico en 11 pacientes, como coadyuvante de la radioterapia en 3 pacientes y como coadyuvante de la cirugía más radioterapia en 10 pacientes.

En la figura 1 se resumen las pautas de tratamiento empleados y sus resultados.

Resultados del tratamiento

Tratamiento quirúrgico

La mortalidad de la cirugía fue del 0%. El 4,2% de los pacientes desarrolló fístulas del líquido cefalorra-

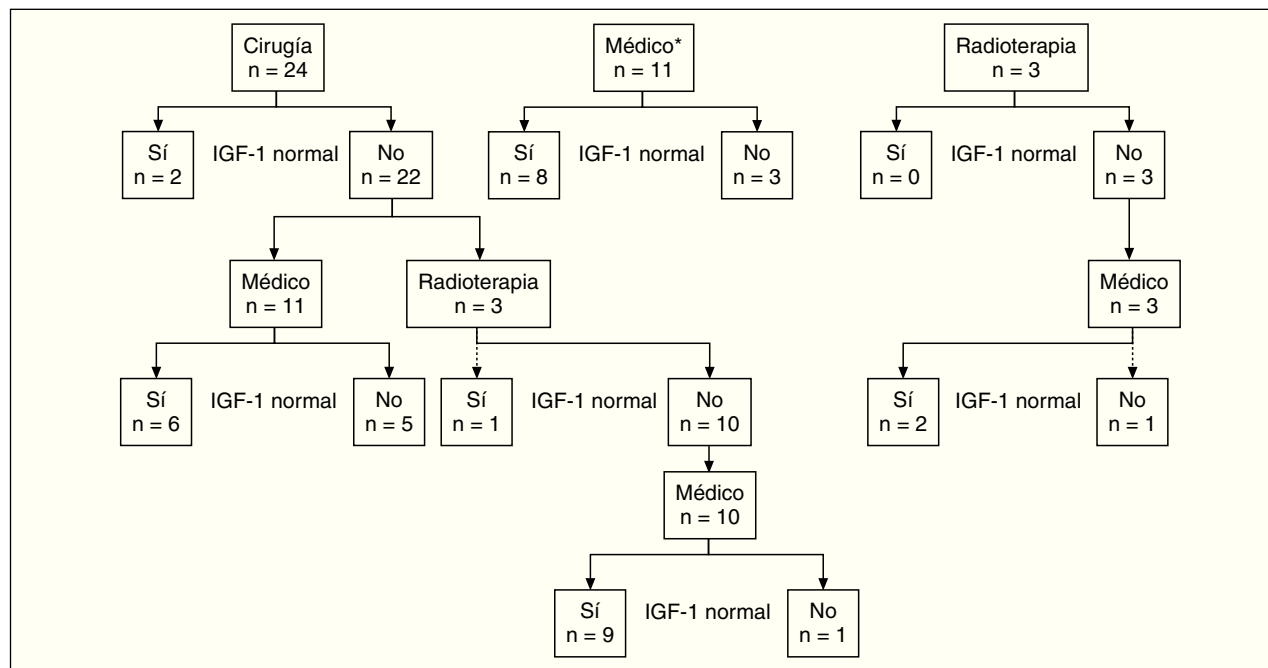


Fig. 1. Algoritmo y resultados del tratamiento en los 38 pacientes en seguimiento. IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1. *Tratamiento médico: antagonistas de la somatostatina, antagonistas de la somatotropina o una combinación de ellos.

quideo (todos evolucionaron favorablemente con tratamiento conservador) y un 12,5% presentó sangrado intratumoral durante el acto quirúrgico, lo que dificultó la intervención y/o el postoperatorio inmediato.

Aplicando los criterios actuales de curación (IGF-1 normal para edad y sexo y GH inferior 0,4 µg/l tras SOG), el tratamiento quirúrgico no curó la acromegalia en ninguno de los pacientes seguidos en nuestra consulta. De los 24 pacientes intervenidos, el 87,5% (n = 21) seguían teniendo concentraciones de IGF-1 elevadas poscirugía y en el 8,3% (n = 2) la IGF-1 se ha mantenido normal durante el seguimiento, aunque la GH no se suprime por debajo de 0,4 tras la SOG.

En cuanto a la evolución de los pacientes con macroadenomas y afectación visual (n = 9), en 5 de ellos la función visual mejoró después de la intervención. En lo que respecta a la función hipofisaria, de los pacientes que tenían algún grado de hipopituitarismo y que se operaron (n = 10), en 5 se normalizó la función hipofisaria tras la intervención. De los pacientes que no presentaban hipopituitarismo y que se operaron (n = 11), 5 desarrollaron déficit hormonales, en ocasiones múltiples, tras la intervención.

Tratamiento radioterápico

De los 14 pacientes irradiados, sólo 1 presenta IGF-1 normal sin tratamiento médico coadyuvante; en 11 pacientes la IGF-1 está controlada con tratamiento médico coadyuvante y en otros 2 la IGF-1 persiste elevada, a pesar del tratamiento médico, tras una media de $108,2 \pm 42,7$ meses posradioterapia. Seis pacientes han desarrollado algún grado de hipopituitarismo como consecuencia del tratamiento radioterápico.

Tratamiento médico

Del total de pacientes que está recibiendo tratamiento médico (n = 35), el 71,4% (n = 25) tiene una IGF-1 normal para la edad y el sexo. Este porcentaje es del 70,8% en el grupo de pacientes que está recibiendo tratamiento médico como terapia adyuvante de la cirugía y/o la radioterapia, y es del 72,7% en el caso de los pacientes que reciben tratamiento médico como terapia primaria (p = NS). El porcentaje de pacientes controlados es claramente superior en el grupo de pacientes sometido a tratamiento médico que en el grupo de pacientes sometido a tratamiento quirúrgico (el 71,4 frente al 8,3%, p < 0,05).

No hemos encontrado relación entre las concentraciones basales de GH o IGF-1 previas al tratamiento de cualquier tipo y la probabilidad de control con terapia médica (GH: $22,9 \pm 21,7$ µg/l en el grupo controlado frente a $30,9 \pm 48,4$ µg/l en el grupo no controlado, p = NS; IGF-1: $939,2 \pm 314,3$ ng/ml en el grupo controlado frente a $939,0 \pm 553,6$ ng/ml en el grupo no controlado, p = NS).

De los 11 pacientes que han recibido ASS como terapia primaria (1 microadenoma y 10 macroadenomas), en el 45,5% el tumor ha disminuido de tamaño y en el

resto no se han producido cambios significativos en el tamaño tumoral durante el período de seguimiento.

DISCUSIÓN

En los pacientes con acromegalia el objetivo terapéutico es eliminar el exceso de morbimortalidad asociada a la enfermedad, controlando las concentraciones de GH e IGF-1, reduciendo o estabilizando la masa tumoral, preservando el resto de la función hipofisaria y aliviando las comorbilidades asociadas. Los criterios de curación y la monitorización de la respuesta al tratamiento son algo más controvertidos³⁻⁷. Se dispone de varias armas terapéuticas para conseguir estos objetivos y se han sugerido varios algoritmos de tratamiento^{2,8}.

Para la mayoría de los autores la cirugía es, con pocas excepciones, el tratamiento de elección² por su alta tasa de curación, su baja morbimortalidad, su bajo porcentaje de recidivas y su control inmediato de la hipersecreción hormonal. Los porcentajes de curación con la cirugía varían mucho entre los distintos centros, pero con los criterios nuevos y más estrictos¹, estas tasas probablemente sean inferiores a las previamente descritas, que estimaban que el 80% de los pacientes con microadenoma y menos del 50% de los pacientes con macroadenoma se curaban tras la intervención. Otros autores han comunicado resultados mucho más desfavorables, incluso empleando criterios de curación que serían considerados inadecuados en este momento⁹⁻¹². Aplicando estos nuevos criterios¹, ninguno de los pacientes operados y seguidos en nuestras consultas está curado tras la cirugía. Considerando concentraciones de IGF-1 normales para la edad y sexo como criterio de control de la enfermedad, el tratamiento quirúrgico ha controlado la enfermedad en el 8,3% de los pacientes operados. Aunque no todos los pacientes operados en nuestro centro son seguidos en nuestras consultas, no parece razonable pensar que los resultados sean significativamente mejores en los pacientes operados aquí, pero seguidos en otros hospitales. También es posible que algún paciente operado y curado se haya perdido para el seguimiento. En cualquier caso, las tasas de curación poscirugía de los pacientes seguidos en nuestro centro son malas, quizá similares a las de algún otro centro¹³. Llama la atención que ninguno de los 9 pacientes operados en otros hospitales y seguidos por nosotros tampoco esté curado, incluso cuando alguno albergaba un microadenoma. Entre las razones que pueden explicar, al menos en parte, los malos resultados del tratamiento quirúrgico de los pacientes intervenidos en nuestro centro están: 1) que un alto porcentaje de los pacientes (al menos el 59,4%) presentaba tumores cuyo tamaño/extensión hacían difícil la curación¹⁴, 2) que la afección hipofisaria es poco prevalente^{9,12,15}, y 3) que no disponemos de un único cirujano dedicado específicamente al tratamiento de la afección hipofisaria.

Idealmente, con el tratamiento quirúrgico se debería preservar, e incluso restaurar, la función hipofisaria normal y la función visual. En pocos trabajos se ha considerado este aspecto a la hora de evaluar los resultados del tratamiento quirúrgico del paciente acromegálico. Desde el punto de vista hormonal, los resultados de los pacientes seguidos en nuestro centro no son especialmente positivos, pero la evolución de la función visual es más favorable: de los pacientes con macroadenomas y afectación visual que fueron operados (n = 9), en 5 mejoró la función visual.

Es posible que la resección parcial de la masa tumoral, aun cuando no sea curativa, aumente el porcentaje de pacientes que se controlan con ASS¹⁶⁻¹⁸. En nuestro grupo no hemos encontrado diferencias significativas en el porcentaje de pacientes controlados con tratamiento médico en función de que éste se aplique como tratamiento primario o como tratamiento adyuvante de otros tratamientos, aunque es posible que el pequeño tamaño de la serie haya influido en los resultados.

Los ASS son los fármacos de primera elección en el tratamiento médico de la acromegalia¹⁹. Si el paciente no tolera los ASS o no se consigue control hormonal con la combinación de ASS más AD, se tratará con el antagonista de la GH *pegvisomant*²⁰⁻²². En nuestra serie, el 71,4% de los pacientes que reciben tratamiento médico tiene una IGF-1 normal para la edad y el sexo. Este porcentaje es del 70,8% en el grupo de pacientes que está recibiendo tratamiento médico como tratamiento coadyuvante de la cirugía y/o la radioterapia (TC) y del 72,7% en el caso de los pacientes que reciben tratamiento médico como terapia primaria (TP). Por tanto, el porcentaje de pacientes controlados con terapia médica es claramente superior al porcentaje controlado tras la cirugía. Esta diferencia es no sólo estadísticamente significativa, sino también biológicamente relevante.

En cuanto al control del tamaño tumoral, varios estudios han demostrado que el tumor disminuye en un porcentaje de los pacientes sometidos a tratamiento con ASS, especialmente en aquéllos en que se usan como TP²³⁻²⁶. Además, en algunos pacientes prevenir que el tumor siga creciendo puede ser un objetivo suficiente. En ninguno de nuestros pacientes sometidos a terapia primaria con ASS se ha observado aumento del tamaño tumoral y, de hecho, en el 45,5% de estos pacientes el tumor ha disminuido de tamaño durante el seguimiento. Estos datos apoyan el tratamiento médico primario de un mayor porcentaje de pacientes acromegálicos en nuestro centro. De hecho, la terapia primaria con ASS va ganando adeptos²⁷⁻³⁰.

El tratamiento con radioterapia es más controvertido en el momento actual³¹⁻³³. Todos nuestros pacientes radiados, menos uno, siguen precisando tratamiento médico para controlar la enfermedad tras un tiempo largo de seguimiento posradioterapia.

En resumen, no en todos los centros se consiguen los resultados que aparecen en la literatura médica, en

términos de curación/morbimortalidad, con el tratamiento quirúrgico de la acromegalia. Es fundamental conocer los resultados del grupo con el que se trabaja a la hora de decidir la actitud terapéutica que se va a seguir, con el fin de evitar morbilidad y gastos innecesarios. En algunos centros quizá debería optarse por el tratamiento médico primario de la acromegalia, si el paciente no presenta afectación visual, mientras no exista evidencia de que extirpar parcialmente la masa tumoral afecta de manera significativa a los resultados del tratamiento médico y a sus costes.

BIBLIOGRAFÍA

- Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:737-40.
- Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4054-8.
- 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.
- Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3808-16.
- Serri O, Beauregard C, Hardy J. Long-term biochemical status and disease-related morbidity in 53 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:658-61.
- Gullu S, Keles H, Delibasi T, Tonyukuk V, Kamel N, Endorgan G. Remission criteria for the follow-up of patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:465-71.
- Shalet SM. Biochemical monitoring of disease activity after surgery for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:492-4.
- Shimon I, Melmed S. Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med.* 1998;129:472-83.
- Erturk E, Tuncel E, Kiyici S, Ersoy C, Duran C, Imamoglu S. Outcome of surgery for acromegaly performed by different surgeons: importance of surgical experience. *Pituitary.* 2005;8:93-7.
- Jenkins D, O'Brien I, Johnson A, Shakespear R, Sheppard MC, Stewart PM. The Birmingham pituitary database: auditing the outcome of the treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43:517-22.
- Yamada S, Aiba T, Takada K, Ozawa Y, Shimizu T, Sawano S, et al. Retrospective analysis of long-term surgical results in acromegaly: preoperative and postoperative factors predicting outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:291-8.
- Lissett CA, Pearcey SR, Laing I, Tetlow L, Davis JR, Shalet SM. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:653-7.
- Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gatzambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004;151:439-46.
- Bourdelot A, Coste J, Hazebroucq V, Gaillard S, Cazabat L, Bertagna X, et al. Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:763-71.

15. De P, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG, et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3567-72.
16. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, et al. Partial surgical removal of GH-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogues in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:85-92.
17. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:61-6.
18. Wass J. Debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogues. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:693-4.
19. Freda PU, Katznelson L, Van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long acting somatostatin analog therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4465-73.
20. Colao A, Pivonello R, Cappabianca P, Auriemma RS, De Martino MC, Ciccarelli A, et al. The use of a GH receptor antagonist in patients with acromegaly resistant to somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest.* 2003;26 (10 Suppl):53-6.
21. Trainer PJ. Lessons from 6 years of GH receptor antagonist therapy for acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2003;26 (10 Suppl):44-52.
22. Clemmons DR, Chihara K, Freda PU, Ho KK, Klibanski A, Melmed S, et al. Optimizing control of acromegaly: integrating a growth hormone receptor antagonist into the treatment algorithm. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4759-67.
23. Jallad RS, Musolino NR, Salgado NR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly with octreotide-LAR: extensive experience in a Brazilian institution. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:168-75.
24. Bevan JS. Clinical review: the antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1856-63.
25. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4405-10.
26. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4554-63.
27. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3090-8.
28. Newman C, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, et al. Octreotide as a primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3034-40.
29. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:387-99.
30. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1397-403.
31. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1239-45.
32. Attanasio A, Epamimonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3105-12.
33. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4483-8.