

# Angiogeneza i odpowiedź zapalna w endometriozie

## *Angiogenesis and inflammatory response in endometriosis*

Katarzyna Kowalczyk-Amico, Maria Szubert, Jacek Suzin

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Madurowicza w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Suzin

Przeгляд Menopauzalny 2009; 5: 261-264

### Streszczenie

U kobiet z niepłodnością w wywiadzie wciąż trwają poszukiwania markerów biochemicznych, których odpowiednia czułość i swoistość pozwoliłaby na postawienie pewnej diagnozy: endometrioza, bez konieczności przeprowadzania diagnostyki laparoskopowej. Dotychczas przebadano wiele enzymów, cytokin, czynników martwicy i angiogennych, chemokin, autoprzeciwciał, cytokeratyn oraz hormonów i ich receptorów, aby zidentyfikować substancję, która mogłaby poprawić czułość i swoistość nieinwazyjnej diagnostyki endometriozy. W badaniach wskazuje się na znaczenie angiogenezy i odpowiedzi zapalnej w patogenezie i rozwoju tego schorzenia. W niniejszym artykule przedstawiono najnowsze dane z badań nad czynnikami angiogennymi i prozapalnymi w endometriozie wraz z odniesieniami do ostatnich wytycznych ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology, 2005 r.).

**Słowa kluczowe:** endometrioza, angiogeneza, odpowiedź zapalna, niepłodność, VEGF

### Summary

Visual inspection of the pelvis at laparoscopy is required to establish the diagnosis of endometriosis in women presenting with infertility. There is still insufficient evidence available to determine if there is a biochemical marker which sensitivity and specificity could be used in non-invasive diagnosis of endometriosis. The search for a marker of disease has included numerous of enzymes, cytokines, tumor necrosis and endothelial growth factors, chemokines, autoantibodies, cytokeratins and hormones with their receptors. Angiogenesis and inflammatory response are the main pathways indicated in pathogenesis and development of this disease. In this article we focused on the latest data from studies on angiogenic and inflammatory factors in endometriosis. We referred to the latest guidelines of ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology, 2005).

**Key words:** endometriosis, angiogenesis, inflammatory response, infertility, VEGF

Wśród nowych metod leczenia wykorzystuje się hamowanie angiogenezy w endometriozie, co potwierdzają badania nad katechiną (składnik zielonej herbaty), antyoksydantami, pentoksyfiliną i statynami. Na odpowiedź zapalną w endometriozie próbuje się oddziaływać poprzez inhibicję TNF- $\alpha$ , inhibicję NF- $\kappa$ B (*nuclear factor- $\kappa$ B*), proteasomów oraz zastosowanie szczepionek. Badania nad wymienionymi substancjami nie wyszły jednak jeszcze poza sferę doświadczalną.

Badania prowadzone *in vitro* potwierdzają wpływ zarówno danazolu, jak i analogów GnRH na stężenia czyn-

ników angiogennych i prozapalnych w tkance endometrialnej. Spodziewane jest zatem dokładniejsze poznanie mechanizmów działania tych leków *in vivo*. Intensywne poszukiwania przyczyn i optymalnych metod leczenia endometriozy pozwolą na indywidualizację stosowanego leczenia u każdej pacjentki z tym problemem.

### Epidemiologia endometriozy

Ujemny przyrost naturalny jest jednym ze zjawisk dotykających społeczeństwa wysoko rozwinięte. Za pro-

Adres do korespondencji:

lek. **Maria Szubert**, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, WSSz im. M. Madurowicza w Łodzi, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel. +48 42 680 47 22, faks +48 42 636 64 37, e-mail: majaszubert@interia.pl

blem ten odpowiada wiele przyczyn, w tym niepłodność, określana przez WHO (*World Health Organization*) mianem choroby. U ok. 10% kobiet w wieku rozrodczym rozpoznawana jest endometrioza, definiowana jako „obecność ektopowych tkanek, które mają histologiczną strukturę i funkcję błony śluzowej macicy”. W badaniach nad epidemiologią endometriozy udowodniono, że problem ten występuje z częstością 0,5–5% u kobiet płodnych oraz z częstością 25–40% u kobiet niepłodnych [1].

Badacze są zgodni co do tego, że endometriozę promują stany związane z hiperestrogenizmem. Do czynników ryzyka wystąpienia endometriozy należą: rasa kaukaska, wiek 25–29 lat, codzienne spożywanie alkoholu w ilości co najmniej 10 g na dobę; a przy współistnieniu niepłodności endometriozę istotnie częściej stwierdzano u aktywnych palaczek oraz kobiet z prawidłowym i niskim wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI). Do prawdopodobnych czynników ryzyka należą ponadto: endometrioza u matki, wczesna *menarche* oraz krótkie cykle miesięczkowe z długimi i obfitymi krwawieniami [2]. Triada objawów typowych dla endometriozy to niepłodność, bolesne miesiączki i bolesne stosunki płciowe.

Koszty opieki zdrowotnej i niezdolności do pracy z powodu endometriozy oszacowane w Stanach Zjednoczonych sięgają 22 mld dolarów rocznie [3]. Zgodnie z wytycznymi ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) złotym standardem w diagnostyce schorzenia jest uwidocznienie ognisk endometriozy w laparoskopii [4]. Najwyższą wartość diagnostyczną ma potwierdzenie histologiczne cech endometriozy w pobranym podczas zabiegu bioptacie, niemniej niestwierdzenie schorzenia nie wyklucza jego istnienia. Ocena stopnia zaawansowania endometriozy przeprowadzana jest najczęściej wg rASRM (*The Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis*) 1996.

Poszukiwania wiarygodnych metod nieinwazyjnych potwierdzających istnienie endometriozy oraz weryfikujących skuteczność leczenia jest istotne z punktu widzenia pacjentki, która nie jest obciążona zabiegiem inwazyjnym. Jest to również ważne, jeśli chodzi o aspekt ekonomiczny leczenia. Do najczęściej wykorzystywanych badań dodatkowych w diagnostyce endometriozy należy oznaczanie we krwi białka Ca-125 – metoda ta nie jest jednak wystarczająco czuła i swoista, aby białko to mogło być uznane jako marker endometriozy [4].

Dotychczas przebadano wiele enzymów, cytokin, czynników martwicy i angiogennych, chemokin, auto-przeciwciał, cytokeratyn oraz hormonów i ich receptorów, aby zidentyfikować substancję, która mogłaby polepszyć nieinwazyjną diagnostykę endometriozy. Wskazuje się na istotną rolę angiogenezy i odpowiedzi zapalnej w patogenezie i rozwoju schorzenia. Metaanaliza przeprowadzonych badań nie wykazała jednak wyższości któregośkolwiek z oznaczeń w diagnostyce endometriozy [5].

## Angiogeneza w endometriozie

Najpowszechniej uznawaną teorią powstawania endometriozy jest teoria wstecznego odpływu krwi miesięczkowej przez jajowody do jamy otrzewnej i wszczepiania w ten sposób tkanki endometrialnej w obręb otrzewnej i narządów miednicy mniejszej [6]. Wszczepienie endometrium i jego rozrost zależą od wielu, nie do końca poznanych czynników, m.in. obecności kadheryn, zaburzeń w lokalnej odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. Żeby jednak tkanka endometrialna mogła utrzymać się w środowisku jamy otrzewnej, musi być zaopatrywana m.in. w czynniki wzrostu i substancje odżywcze dostarczane przez tworzone w procesie neowaskularyzacji naczynia krwionośne [7]. Ta cecha endometriozy – tworzenie nowych naczyń krwionośnych – jest łatwa do uwidocznienia w laparoskopii [8]. Operator po wyglądzie ognisk endometriozy może wnioskować, czy ma do czynienia z postacią aktywną, tzw. endometriozą czerwoną, czy z postacią o niskiej aktywności (endometrioza brunatna i czarna odpowiadająca złogom hemosyderyny lub biała odpowiadająca zwłóknieniu).

Angiogeneza jest ważnym procesem w rozwoju tkanki endometrialnej, regulowanym przez czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular epithelial growth factor* – VEGF – grupa białek sygnalizacyjnych biorących udział w angiogenezie) oraz inne czynniki angiogenne [9, 10]. Aktywność VEGF nie ogranicza się tylko do komórek śródbłonna naczyniowego, w których stymuluje mitozę i ich migrację. Udowodniono, że białko to wpływa także na migrację monocytów i makrofagów oraz zwiększa przepuszczalność naczyń włosowatych (stąd nazwa: czynnik przepuszczalności naczyniowej). W płynie otrzewnowym u pacjentek z endometriozą w porównaniu z pacjentkami bez endometriozy znajdują się zwiększone stężenia VEGF. Czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego jest wydzielany do płynu otrzewnowego przez aktywowane makrofagi w mechanizmie autokrynnym i podlega regulacji hormonalnej przez steroidy jajnikowe [11]. Według Donneza duże stężenia VEGF stwierdzane są u pacjentek z aktywną (tzw. czerwoną) postacią endometriozy [7]. Badacz ten wskazał także na zależność stężenia VEGF w płynie otrzewnowym i w endometrium od fazy cyklu miesięczkowego u kobiet z endometriozą (większe stężenia w fazie lutealnej cyklu świadczyłyby o zachodzeniu procesu implantacji ektopowego endometrium właśnie w tej fazie), jednak teoria ta nie została potwierdzona w innych badaniach. W świetle najnowszych doniesień nie można także wskazać jednego konkretnego podtypu VEGF, który byłby ściśle związany z endometriozą [12].

Do innych czynników angiogennych, których rola w patofizjologii endometriozy została zauważona, należą: czynnik wzrostu fibroblastów  $\alpha$  i  $\beta$  (*fibroblast growth factors*  $\alpha$ ,  $\beta$  – FGF- $\alpha$ , FGF- $\beta$ ), płytkopochodny czynnik wzrostu śródbłonna (*platelet-derived endothelial cell*

*growth factor* – PD-ECGF), transformujący czynnik wzrostu  $\alpha$  i  $\beta$  (*transforming growth factors  $\alpha$  and  $\beta$*  – TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (*tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) [13]. Duże stężenie wymienionych czynników w płynie otrzewnowym jest skorelowane z upośledzeniem płodności u kobiet.

## Odpowiedź zapalna w endometriozie

Wszczępy endometrium wytwarzają różne biologicznie aktywne związki, takie jak cytokiny, czynniki wzrostu czy czynniki chemotaktyczne. Lokalne zaburzenia immunologiczne, odpowiedzi zapalnej i środowiska hormonalnego znajdują potwierdzenie w wielorakich badaniach naukowych [14–19]. Odpowiedź zapalna jest jednym z częściej dyskutowanych zagadnień u kobiet z tą chorobą [20]. W badaniach na niewielkich grupach pacjentek udowodniono związek pomiędzy zwiększonym stężeniem CRP (*C-reactive protein*) i VEGF a występowaniem ciężkiej endometriozy (III<sup>o</sup> i IV<sup>o</sup>) [16]. Dane kliniczne dotyczące zmian stężeń tych parametrów pod wpływem leczenia u pacjentek z endometriozą są jednak skąpe. W niedawno opublikowanej pracy Bukulmez opisuje zależność pomiędzy zwiększoną ekspresją cyklooksygenazy COX-2 a stopniem aktywności procesu chorobowego [21]. Odpowiedzią na nasiloną reakcję zapalną jest według niego *up*-regulacja receptorów estrogenowych ER $\beta$  w ektopowych tkankach endometrialnych i samoistne ograniczanie się reakcji zapalnej.

W innych badaniach podejmuje się próby identyfikacji cytokiny lub grupy cytokin, które mogłyby służyć jako marker w nieinwazyjnej diagnostyce endometriozy [22]. Rola taką wcześniej przypisywano antygenowi nowotworowemu, białku Ca-125. Jest ono powszechnie stosowane jako marker w diagnostyce torbieli endometrialnych, jednak jego czułość w przypadku endometriozy o małym i średnim stopniu zaawansowania nie jest satysfakcjonująca. Zwiększone stężenie Ca-125 może wskazywać na zaawansowany proces: III lub IV stopień endometriozy wg amerykańskiej klasyfikacji endometriozy [23]. Według Maiorana zwiększone stężenie Ca-125 (powyżej 35 j.m./ml) częściej występuje u kobiet z endometriozą, które zgłaszają bolesne współżycie i bolesne miesiączkowanie, jednak badacz ten nie uzyskał istotności statystycznej dla swoich wyników [24].

Identyfikacja markera lub grupy markerów charakterystycznych dla endometriozy jest utrudniona, co potwierdzają niespójne dane w piśmiennictwie medycznym. Riley, badając grupę 18 kobiet chorych na endometriozę, stwierdził, że stężenie żadnego z parametrów: Ca-125, CRP, laktoferyny, mieloperoksydazy, sC5b-9, neopteryny, TNF- $\alpha$ , nie było istotnie statystycznie zwiększone w badanej grupie [25].

Można znaleźć jednak odmienne wyniki: w surowicy pacjentek z endometriozą istotnie statystycznie zwiększają się stężenia CRP, SAA, TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, IL-8 i CCR1 [20] oraz VEGF [16, 17, 19] i Ca-125 [24, 26].

Warto zwrócić w tym miejscu uwagę na funkcję interleukiny 1 (IL-1). Jest ona cytokiną prozapalną, podtrzymującą i regulującą funkcjonowanie ektopowych wszczępów endometrium, prawdopodobnie poprzez nasilenie ekspresji VEGF. Indukuje ona także aktywację metaloproteinazy 1 (MMP-1) – enzymu proteolitycznego odpowiedzialnego za rozpoczęcie krwawienia miesięcznego [27].

## Nowoczesne metody wpływania na odpowiedź zapalną i angiogenezę w endometriozie

Przyczynowe leczenie endometriozy nie istnieje. Wybór sposobu leczenia zależy od dominującej dolegliwości oraz planów rozrodczych pacjentki. Szeroko omawia się w piśmiennictwie podstawowe metody leczenia farmakologicznego i inwazyjnego endometriozy. Do najpowszechniej stosowanych środków należą: analogi GnRH oraz pochodne androgenów (danazol), a także progestageny, doustne tabletki antykoncepcyjne oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAIDs).

W licznych badaniach klinicznych udowodniono, że danazol jest nie mniej skuteczny niż np. agoniści GnRH w zwalczaniu dolegliwości bólowych w przebiegu endometriozy [28, 29]. Pod wpływem danazolu dochodzi do zmniejszenia zaawansowania endometriozy w ocenie laparoskopowej [30]. Ten syntetyczny androgen hamuje owulację, zmniejsza stężenie estrogenów (które nasilają wytwarzanie i aktywność cytokin) i powoduje atrofię endometrium. Z androgennego działania leku wynikają działania niepożądane: trądzik, tłusta cera, zatrzymywanie wody, hirsutyzm, uderzenia gorąca, a także ubytek masy kostnej. Lepiej tolerowane przez pacjentki są analogi GnRH, a bardzo nasilone objawy niepożądane terapii wynikające z hipostrogenizmu można eliminować poprzez leczenie substytucyjne estrogenami. Niestety, terapia analogami GnRH jest wielokrotnie droższa od leczenia danazolem.

Badania prowadzone *in vitro* potwierdzają wpływ zarówno danazolu, jak i analogów GnRH na zmniejszenie stężenia czynników angiogennych i prozapalnych w tkance endometrialnej [31]. Dokładne mechanizmy działania *in vivo* nie zostały jednak jeszcze poznane dla żadnego z tych leków. W badaniu na myszach doświadczalnych wykorzystano nowatorską drogę podania danazolu – na wkładce wewnątrzmacicznej [32].

Do nowych metod leczenia wykorzystujących hamowanie angiogenezy w endometriozie należą badania nad katechiną (składnik zielonej herbaty) [33], antyoksydantami, pentoksyfiliną oraz statynami. Na odpowiedź zapalną w endometriozie próbuje się oddziaływać poprzez inhibicję TNF- $\alpha$  [34], inhibicję NF- $\kappa$ B, proteasomów oraz zastosowanie szczepionek. Badania nad wymienionymi substancjami nie wyszły jednak jeszcze poza sferę doświadczalną.

Warto wspomnieć w tym miejscu o zastosowaniu leku immunomodulującego – IL-2. Pedro Acien w swojej pracy

uzyskał korzystne wyniki leczenia torbieli endometrialnych. Badanie z randomizacją przeprowadził w grupie 24 kobiet z torbielami endometrialnymi. Po aspiracji treści torbieli pod kontrolą USG podawał on do jej światła roztwór rekombinowanej IL-2, pacjentki jednocześnie leczono analogami GnRH. W grupie kontrolnej natomiast chore były leczone tylko analogami GnRH. Pamiętać jednak należy, że wytyczne ESHRE zalecają w leczeniu torbieli czekoladowych chirurgię z następowym badaniem histopatologicznym pobranych tkanek jako metodę z wyboru.

W celu umożliwienia indywidualnego postępowania diagnostyczno-leczniczego konieczne jest dalsze poszukiwanie mechanizmów patofizjologicznych rozwoju endometriozy.

## Piśmiennictwo

- Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 61: 1735-50.
- Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 784-96.
- Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 395-404.
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al.; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698-704.
- Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta* 2004; 340: 41-56.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422-69.
- Donnez J, Smoes P, Gillerot S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1686-90.
- May K, Becker CM. Endometriosis and angiogenesis. *Minerva Ginecol* 2008; 60: 245-54.
- Tesone M, Bilotas M, Barañao RI, Meresman G. The role of GnRH analogues in endometriosis-associated apoptosis and angiogenesis. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66 Suppl 1: 10-8.
- Ning WX, Huang H, Jin F. The role of VEGF and MMP-2 in the early stage of evolution of endometriosis. *Research Papers in Fertility and Reproductive Medicine. Proceedings of the 18th World Congress on Fertility and Sterility (IFFS 2004) 2004 Elsevier B.V.; International Congress Series, 2004; 1271: 240-3.*
- McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest* 1996; 98: 482-9.
- Zhao ZZ, Nyholt DR, Thomas S, et al. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and the risk of familial endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2008; 14: 531-8.
- Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 10931-4.
- Othman EE, Hornung D, Al-Hendy A. Biomarkers of endometriosis. *Expert Opin Med Diagn* 2008; 2: 741-52.
- Mataliotakis IM, Goumenou AG, Koumantakis GE, et al. Serum concentrations of growth factors in women with and without endometriosis: the action of anti-endometriosis medicines. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 81-9.
- Xavier P, Belo L, Beires J, et al. Serum levels of VEGF and TNF-alpha and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 273: 227-31.
- Mataliotakis IM, Goumenou AG, Koumantakis GE, et al. Increased soluble VEGF levels in endometriosis appears independent of clinical indices. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 159-60.
- Szytlo K, Tchórzewski H, Kamer-Bartoszińska A, Lewy J. Effect of combined surgical and pharmacologic treatment on peripheral blood cytokine concentrations in women with endometriosis. *Ginekol Pol* 2003; 74: 1379-85.
- Barcz E, Kamiński P, Marianowski L. VEGF concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Ginekol Pol* 2001; 72: 442-8.
- Agic A, Xu H, Finas D, et al. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecol Obstet Invest* 2006; 62: 139-47.
- Bukulmez O, Hardy DB, Carr BR, et al. Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis. *Endocrinology* 2008; 149: 1190-204.
- Othman Eel-D, Hornung D, Salem HT, et al. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 240-6.
- Abrão MS, Podgaec S, Filho BM, et al. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1997; 12: 2523-7.
- Maiorana A, Cicerone C, Niceta M, Alio L. Evaluation of serum CA 125 levels in patients with pelvic pain related to endometriosis. *Int J Biol Markers* 2007; 22: 200-2.
- Riley CF, Moen MH, Videm V. Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 877-81.
- Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 375-80.
- Hudelist G, Lass H, Keckstein J, et al. Interleukin 1-alpha and tissue-lytic matrix metalloproteinase-1 are elevated in ectopic endometrium of patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1695-701.
- Kitawaki J, Ishihara H, Kiyomizu M, Honjo H. Maintenance therapy involving a tapering dose of danazol or mid/low doses of oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2008; 89: 1831-5.
- Rotondi M, Labriola D, Rotondi M, et al. Depot leuprorelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 523-6.
- Donnez J, Squifflet J, Pirard C, et al. The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility and pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54 (suppl. 1): 2-10.
- Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E, et al. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1767-71.
- Zhang X, Yuan H, Deng L, et al. Evaluation of the efficacy of a danazol-loaded intrauterine contraceptive device on adenomyosis in an ICR mouse model. *Hum Reprod* 2008; 23: 2024-30.
- Xu H, Lui WT, Chu CY, et al. Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model. *Hum Reprod* 2009; 24: 608-18.
- D'Hooghe TM. Immunomodulators and aromatase inhibitors: are they the next generation of treatment for endometriosis? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 243-9.