

แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
เรื่อง การดูแลรักษาโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่
RTCOG Clinical Practice Guideline
Management of Endometriosis



เอกสารหมายเลข **GY 63-015**
จัดทำโดย **คณะกรรมการเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ พ.ศ. 2562-2564**
คณะกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ พ.ศ. 2562-2564
วันที่อนุมัติต้นฉบับ **19 มีนาคม พ.ศ. 2564**

คำนำ

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นข้อพิจารณาสำหรับแพทย์และผู้รับบริการทางการแพทย์ในการตัดสินใจเลือกวิธีการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อสถานการณ์ การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้อาศัยหลักฐานทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบันเป็นส่วนประกอบ แนวทางเวชปฏิบัตินี้ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อบังคับให้แพทย์ปฏิบัติหรือยกเลิกการปฏิบัติ วิธีการดูแลรักษาผู้รับบริการทางการแพทย์ใด ๆ การปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้รับบริการทางการแพทย์อาจมีการปรับเปลี่ยนตามบริบท ทรัพยากร ข้อจำกัดของสถานที่ให้บริการ สภาพของผู้รับบริการทางการแพทย์ รวมทั้งความต้องการของผู้รับบริการทางการแพทย์และผู้เกี่ยวข้องในการดูแลรักษา หรือผู้เกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วย ดังนั้นการไม่ปฏิบัติตามแนวทางนี้ไม่ได้ถือเป็นการทำเวชปฏิบัติที่ไม่ถูกต้องแต่อย่างใด แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ มิได้มีวัตถุประสงค์ในการใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมาย

ความเป็นมาของปัญหา

โรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) เป็นหนึ่งในภาวะทางนรีเวชที่พบได้บ่อยในสตรีวัยเจริญพันธุ์ โดยมีอาการนำเกี่ยวข้องกับการปวด ได้แก่ ปวดประจำเดือนและปวดท้องน้อย และเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะมีบุตรยาก อย่างไรก็ตาม สตรีที่มีโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่มักจะถูกมองข้ามไป โดยคิดว่าเป็นเรื่องปกติของการมีประจำเดือน จึงทำให้สตรีที่มีโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่จำนวนมากไม่ได้รับการวินิจฉัยหรือได้รับการวินิจฉัยล่าช้า ส่งผลให้สตรีหลายคนไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมและทันเวลาที่

ความชุกของโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ พบประมาณร้อยละ 5-10 ของสตรีวัยเจริญพันธุ์⁽¹⁻³⁾ โดยพบในสตรีชาวเอเชียได้บ่อยกว่าสตรีตะวันตกผิวขาว (odds ratio (OR) 1.63, 95% CI 1.03–2.58)⁽⁴⁾

สำหรับประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับความชุกของโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ในประชากรสตรีวัยเจริญพันธุ์ทั่วไป มีเพียงรายงานความชุกของโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ในสตรีเฉพาะกลุ่ม เช่น พบได้ร้อยละ 8.6 ของผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่แผนกนรีเวชกรรม⁽⁵⁾ ร้อยละ 25.6 ในสตรีที่เข้ารักษาภาวะมีบุตรยาก⁽⁶⁾ ร้อยละ 30.5 ในสตรีที่มีความผิดปกติหรือโรคทางนรีเวชที่ไม่ใช่มะเร็งที่มารักษาด้วยการผ่าตัด⁽⁷⁾ ร้อยละ 60.9 ของสตรีที่มีอาการปวดท้องน้อยเรื้อรังที่ได้รับการผ่าตัดส่องกล้องและร้อยละ 78.4 ของสตรีที่มีอาการปวดประจำเดือนรุนแรง⁽⁸⁾

นิยามของโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ คือ การมีเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrium-like tissue) ที่ประกอบด้วย endometrial glands และ/หรือ stroma อยู่นอกโพรงมดลูก⁽⁹⁻¹¹⁾ ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ แต่มีทฤษฎีเชื่อว่าเกิดจากการที่เลือดประจำเดือนไหลย้อนกลับเข้าไปในอุ้งเชิงกรานผ่านทางท่อหน้าไข (retrograde menstruation)⁽¹²⁾ โดยเลือดประจำเดือนจะมีเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกซึ่งร่างกายจะมีกลไกในการกำจัดเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกเหล่านี้ซึ่งถือเป็นเซลล์แปลกปลอม แต่สตรีบางคนมีความผิดปกติของกลไกในการกำจัดเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูก จึงทำให้เซลล์ที่หลุดออกมา สามารถไปฝังตัวและเจริญเติบโตนอกโพรงมดลูก

การแบ่งระยะของโรค แนะนำให้การจัดแบ่งของสมาคมเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ของประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นการแบ่งระยะของโรคที่มีการใช้แพร่หลายที่สุด เรียกว่า revised American Society of Reproductive Medicine score (rASRM) โดยให้คะแนนตามรอยโรคที่ตรวจพบ ตามรูปที่ 1 และ ตารางที่ 1⁽¹³⁾ ข้อดีของการจัดแบ่งตาม rASRM คือ รูปแบบการบันทึกสิ่งที่พบจากการผ่าตัดเหมือนกัน ซึ่งอาจจะใช้เปรียบเทียบเทคนิคการผ่าตัดที่แตกต่างกันได้ อย่างไรก็ตามการจัดแบ่งตาม rASRM มีข้อเสียอยู่บ้าง เนื่องจากระยะของโรคไม่สัมพันธ์กับอาการทางคลินิก เช่น อาการปวดและภาวะมีบุตรยากไม่สัมพันธ์กับรอยโรคแบบลงลึก (deeply infiltrating endometriosis) หรืออยู่หลังเยื่อบุช่องท้อง (retroperitoneum) และไม่สัมพันธ์กับโอกาสการตั้งครรภ์⁽¹⁰⁾

ตารางที่ 1 การจัดแบ่งระยะโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ตาม rASRM classification⁽¹³⁾

ระยะ (Stage)	คะแนน
ระยะ 1 (Stage I), minimal	1-5
ระยะ 2 (Stage II), mild	6-15
ระยะ 3 (Stage III), moderate	16-40
ระยะ 4 (Stage IV), severe	>40

วัตถุประสงค์

เพื่อเป็นแนวทางในการสืบค้นและดูแลรักษาสตรีที่เป็นโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่

การครอบคลุม

แพทย์ที่ทำงานด้านนรีเวชกรรม

ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานและการจัดกลุ่มของข้อแนะนำ

Level of evidence	Classification of recommendation
I: Evidence obtained from at least one properly designed randomized controlled trial.	A. There is good evidence to support the recommendation for use of a diagnostic test, treatment, or intervention.
II-1: Evidence from well-designed controlled trials without randomization.	B. There is fair evidence to support the recommendation for use of a diagnostic test, treatment, or intervention.
II-2: Evidence from well-designed cohort (prospective or retrospective) or case-control studies, preferably from more than one centre or research group.	C. There is insufficient evidence to support the recommendation for use of a diagnostic test, treatment, or intervention.
II-3: Evidence from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results from uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in this category.	D. There is fair evidence not to support the recommendation for a diagnostic test, treatment, or intervention.
III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.	E. There is good evidence not to support the recommendation for use of a diagnostic test, treatment, or intervention.

แนวทางเวชปฏิบัติ

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ทำได้หลายวิธี คือ

1. อาการทางคลินิก (clinical diagnosis) อาการที่สงสัยว่าจะมีโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ได้แก่⁽⁹⁾
 - ปวดท้องน้อยเรื้อรัง
 - ปวดประจำเดือน (dysmenorrhea) จนรบกวนชีวิตประจำวันหรือลดคุณภาพชีวิต
 - อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดบีบลำไส้ ซึ่งสัมพันธ์กับประจำเดือนหรือปวดเป็นรอบ
 - อาการทางระบบทางเดินปัสสาวะ เช่น ปวดหรือมีเลือดออกในปัสสาวะ ซึ่งสัมพันธ์กับประจำเดือนหรือมีลักษณะเป็นรอบ
 - ภาวะมีบุตรยากร่วมกับมีอาการข้างต้นอย่างน้อย 1 อย่าง

ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางคลินิก อาจจะมีโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ได้⁽¹⁴⁾
2. การตรวจทางหน้าท้องและการตรวจภายใน แนะนำให้ทำ ยกเว้นกรณีที่ไม่สามารถทำได้ เช่น ผู้ป่วยยังไม่เคยมีเพศสัมพันธ์ ซึ่งอาจตรวจทางทวารหนักแทนได้⁽¹⁵⁾ การตรวจภายในอาจพบลักษณะที่เคลื่อนไหวได้น้อยของอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหรือมดลูกมีขนาดใหญ่ขึ้น มีตุ่มที่กดเจ็บบริเวณช่องคลอดส่วนบนด้านหลัง (posterior vaginal fornix) และอาจเห็นลักษณะรอยโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่⁽⁹⁾
3. การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง เป็นการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมที่แนะนำให้ทำเป็นลำดับแรก แบ่งเป็น 3 แบบ คือ
 - 3.1 การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal ultrasound) (Level I) จะมองเห็นรายละเอียดได้ชัดเจนกว่าการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง
 - 3.2 การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง (transabdominal ultrasound) แนะนำให้ทำ ถ้าไม่สามารถตรวจทางช่องคลอดได้ เช่น ไม่เคยมีเพศสัมพันธ์
 - 3.3 การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางทวารหนัก (transrectal ultrasound) แนะนำให้ทำ ถ้าไม่สามารถตรวจทางช่องคลอดได้ เช่น ไม่เคยมีเพศสัมพันธ์ร่วมกับเมื่อผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการตรวจ
4. การตรวจภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าอุ้งเชิงกราน (pelvic magnetic resonance imaging, MRI) ไม่แนะนำให้ใช้เพื่อการวินิจฉัยเป็นลำดับแรก แต่แนะนำให้ทำเมื่อต้องการวินิจฉัยหรือประเมินโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ลงลึก (deep endometriosis) ที่ลำไส้ กระเพาะปัสสาวะหรือท่อไต

5. การผ่าตัดส่องกล้องเพื่อการวินิจฉัย (diagnostic laparoscopy) ร่วมกับการตรวจพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ เป็นการวินิจฉัยที่แน่นอน (definitive diagnosis) และถือว่าการวินิจฉัยมาตรฐาน (gold standard) ถ้าไม่พบรอยโรคในขณะที่ทำผ่าตัดส่องกล้อง สามารถที่จะตัดแยกโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ออกไปได้⁽¹⁶⁾

ไม่แนะนำให้ตรวจเลือดเพื่อวินิจฉัยโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ เช่น CA-125, CA 19-9, interleukin-6, human epididymal protein (HE-4) ถึงแม้ว่าความไวในการตรวจวินิจฉัยจะสูง (high sensitivity) แต่มีความจำเพาะต่ำ (low specificity)⁽¹⁷⁾ (Level I)

การรักษา

การรักษาโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ให้พิจารณาตามปัญหาหลักของผู้ป่วย ดังนี้

1. การรักษาอาการปวดจากโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (กรณีที่ไม่มี *endometriotic cyst*) มีหลายวิธี ได้แก่

1.1 การรักษาแบบครอบคลุมน (empirical treatment) คือ การรักษาสตรีที่มีอาการปวดที่น่าจะเกิดจากโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ โดยไม่ได้ทำการวินิจฉัยแบบ definitive diagnosis ด้วยการผ่าตัดส่องกล้อง แนะนำให้ปฏิบัติได้ (Level II-3) โดยการใช้ยาต้านการอักเสบ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) แต่มีข้อพึงระวัง คือ หากรักษาแล้ว อาการปวดดีขึ้น อาจจะไม่มียโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่⁽¹⁸⁾ และหากอาการไม่ดีขึ้น อาจพิจารณาใช้ยาฮอร์โมน หรือจำเป็นต้องทำการวินิจฉัยโดยการผ่าตัดส่องกล้องเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง

1.2 การใช้ยาฮอร์โมน (hormonal therapies) ได้แก่ ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิด

ฮอร์โมนรวม (oral contraceptive pills, OCPs) โพรเจสโตเจน ยาต้านโพรเจสโตเจน gonadotropin releasing hormone agonists (GnRHa) และ aromatase inhibitors

- OCPs เป็นยาฮอร์โมนลำดับแรกๆ ที่แนะนำให้ใช้รักษาอาการปวดจากโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ เนื่องจาก OCPs มีประสิทธิภาพ^(3,15,19-22) และความปลอดภัยสูงเมื่อใช้ในระยะยาว ช่วยป้องกันการตั้งครรภ์ และสามารถควบคุมรอบประจำเดือนได้ นอกจากนี้ กรณีที่มีอาการปวดประจำเดือน แนะนำให้ใช้ OCPs รับประทานต่อเนื่องได้⁽¹⁵⁾ (Level I) หรืออาจจะให้ต่อเนื่องและหยุดเมื่อมีเลือดออกกะปริดกะปรอยจากการได้โพรเจสโตโรนนาน โดยอาจหยุด OCPs เป็นเวลา 4-7 วัน ก่อนเริ่มรับประทานใหม่ ซึ่งสามารถลดอาการปวดได้เช่นกัน⁽²³⁾ นอกจากนี้สามารถใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมรูปแบบอื่น เช่น ห่วงใส่ช่องคลอดหรือแผ่นแปะ เพื่อลดอาการปวดประจำเดือน ปวดท้องน้อยเรื้อรัง และอาการปวดท้องน้อยเล็ก ๆ ขณะมีเพศสัมพันธ์ได้⁽²⁴⁾

- ยาโปรเจสโตเจนและยาด้านโปรเจสโตเจน มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดจากโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ได้⁽²⁵⁾ (Level I) ยาโปรเจสโตเจน ได้แก่ medroxyprogesterone acetate ทั้งรูปแบบรับประทานและแบบฉีด (depot medroxyprogesterone acetate, DMPA), dienogest⁽²⁶⁾, norethisterone acetate (NETA) การฉีด DMPA ทุก 3 เดือนหรือทุก 1 เดือน ไม่มีความแตกต่างกันในการลดอาการปวด⁽²⁷⁾ และลดอาการปวดได้ดีเท่ากับ GnRHa แต่มีผลต่อกระดูกน้อยกว่า⁽²⁸⁾
- GnRHa เป็นยาฮอร์โมนที่เลือกใช้ลำดับที่ 2 เพื่อรักษาอาการปวดจากโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่⁽²⁹⁾ (Level I) อาการข้างเคียงทำให้เกิดภาวะฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ำ เกิดอาการขาดเอสโตรเจน เช่น ร้อนวูบวาบ นอนไม่หลับ อารมณ์แปรปรวนและกระดูกบางได้⁽³⁰⁾ ดังนั้นถ้าต้องให้ GnRHa เป็นเวลานาน จำเป็นต้องให้ฮอร์โมนเสริม (add-back therapy) ได้แก่ tibolone เอสโตรเจน หรือโปรเจสโตเจน^(31,32)

ประสิทธิภาพการลดอาการปวดของ OCPs โปรเจสโตเจนชนิดรับประทานหรือฉีด และ GnRHa พบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน แต่ข้อมูลยังมีจำกัดสำหรับโปรเจสโตเจนชนิดฝังหรือห่วง^(33,34)

ยาอื่น ๆ เช่น danazol ถึงแม้ว่าจะช่วยลดอาการปวดได้ แต่ปัจจุบันมีการใช้น้อยลง เนื่องจากผลข้างเคียงของยา ได้แก่ ภาวะฮอร์โมนเพศชายสูงและเสียงแหบ⁽³⁵⁾ aromatase inhibitors ถึงแม้ว่าจะช่วยลดอาการปวดได้⁽³⁶⁾ แต่ข้อมูลการใช้ในระยะยาวยังน้อยและพบอาการข้างเคียงจากภาวะเอสโตรเจนต่ำได้

สรุป ยาที่ใช้รักษาอาการปวดจากโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การใช้ยารักษาอาการปวดจากโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่

ชนิดของยา	วิธีใช้	ประสิทธิภาพ	ผลข้างเคียง	Level of evidence
ยาต้านการอักเสบ (NSAIDs)	รับประทานทุก 4-6 ชั่วโมง	ขาดข้อมูลสนับสนุนที่มีคุณภาพสูงที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ NSAIDs ในการรักษา	อาการข้างเคียงของยา NSAIDs	Recommendation C, Level of evidence II-3
ยาเม็ดคุมกำเนิด ชนิดฮอร์โมนรวม	<ul style="list-style-type: none"> รับประทาน เป็นรอบมี ช่วงเวลาเว้นไม่ รับประทานยา 5-7 วัน รับประทาน ต่อเนื่อง ไม่มี ช่วงเวลาที่หยุด ยา 	<ul style="list-style-type: none"> มีประสิทธิภาพดีกว่า ยาหลอกในการรักษา อาการปวดที่เกิดจาก โรคเยื่อบุโพรงมดลูก เจริญผิดที่ การใช้ OCPs อย่าง ต่อเนื่องจะมี ประสิทธิภาพดีกว่าการใช้เป็นรอบ ๆ 	<ul style="list-style-type: none"> คลื่นไส้ อาเจียน การใช้ OCPs อย่าง ต่อเนื่อง มีโอกาสเกิด ภาวะเลือดออกกะปริด กะปรอยจากโพรงมดลูก ได้มากกว่า เลือดออก กะปริดกะปรอยจาก โพรงมดลูกได้ถ้าใช้ แบบต่อเนื่อง 	Level I
ฮอร์โมนรวม รูปแบบอื่น เช่น แผ่นแปะ (Ortho-Evra®) หรือห่วง วงกลมใส่ช่องคลอด (Nuva® ring)	<ul style="list-style-type: none"> 1 แผ่นต่อ สัปดาห์ หรือใส่ ห่วงวงกลม 1 อันต่อสัปดาห์ ใช้ 3 สัปดาห์หยุด 1 สัปดาห์ หรือใช้ ต่อเนื่อง 	<ul style="list-style-type: none"> ลดอาการปวด 		Level II-3

ชนิดของยา	วิธีใช้	ประสิทธิภาพ	ผลข้างเคียง	Level of evidence
<p>โปรเจสโตเจน</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPA แบบรับประทาน (Provera®) หรือ ฉีด (DMPA) • NETA (Primolut N®) • Dienogest (Visanne®) • LNG-IUD (Mirena®) 	<ul style="list-style-type: none"> • รับประทาน 10-30 มก.ต่อวัน • ฉีด 150 มก. ทุก 1 เดือน หรือ 3 เดือน • รับประทาน 5-15 มก.ต่อวัน • รับประทาน 2 มก.ต่อวัน • ใส่ในโพรงมดลูก อายุการใช้งาน 5 ปี ประกอบด้วย LNG 52 มก.ในห่วงอนามัย 	<ul style="list-style-type: none"> • MPA แบบรับประทาน ลดอาการปวดได้ ใกล้เคียงกับ DMPA • DMPA ลดอาการปวดได้ดีเท่ากับ GnRHa • ลดอาการปวดได้ ใกล้เคียงเท่ากับ โปรเจสตินตัวอื่น ๆ • ลดอาการปวดได้ ใกล้เคียงเท่ากับ โปรเจสตินตัวอื่น ๆ • ข้อมูลยังจำกัด 	<p>เลือดออก กะปริดกะปรอย หรือ ขาดประจำเดือน</p> <p>เลือดออก กะปริดกะปรอย หรือ ขาดประจำเดือน</p> <p>เลือดออก กะปริดกะปรอย หรือ ขาดประจำเดือน</p> <p>เลือดออก กะปริดกะปรอย หรือ ขาดประจำเดือน</p>	<p>Level I</p>
<ul style="list-style-type: none"> • GnRHa 	<p>3.75 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกเดือน หรือ 11.25 มก. ฉีดทุก 3 เดือน</p>	<p>ลดอาการปวดได้ดี แต่ ถ้าต้องให้เป็นเวลานาน จำเป็นต้องให้ฮอร์โมน เสริม</p>	<p>ขาดประจำเดือน ร้อน วูบวาบ</p>	<p>Level I</p>

1.3 การผ่าตัด

ข้อบ่งชี้

1. ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยาฮอร์โมน เช่น ให้ยารักษาประมาณ 2-3 เดือน แล้วอาการปวดไม่ดีขึ้น ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของยาและดุลยพินิจของแพทย์ร่วมกับการตัดสินใจของผู้ป่วย
2. ปฏิเสธหรือมีข้อบ่งห้ามต่อการใช้ยาฮอร์โมน
3. โรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ชนิดลุกล้ำและรุนแรง (severe invasive) ไปยังกระเพาะปัสสาวะ ท่อไต ลำไส้ หรือเส้นประสาทอุ้งเชิงกราน (pelvic nerves)

กรณีที่ทำได้ ควรเลือกผ่าตัดส่องกล้อง (laparoscopy) มากกว่าเปิดหน้าท้อง (laparotomy) เนื่องจากมีการทำลายเนื้อเยื่อน้อยกว่า ขยายบริเวณพยาธิสภาพให้เห็นชัดเจน พื้นตัวเร็วและนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลสั้นกว่า⁽³⁷⁾ การจัดการรอยโรค อาจใช้การจี้ทำลายหรือเลาะตัดรอยโรคออก แต่แพทย์ผู้ชำนาญการผ่าตัดแนะนำให้เลาะรอยโรคออก (Level I)

2. การรักษา *endometriotic cyst or endometrioma*

2.1 การผ่าตัด

การผ่าตัดมีข้อดี คือได้รับการรักษาที่ตรงกับโรค เนื่องจากได้ชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยา เพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ ลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น เช่น ก้อนแตกหรือติดเชื้อ แต่ข้อเสียคือ อาจเกิดการทำลายเนื้อรังไข่ปกติเนื่องจากการห้ามเลือด^(38,39) แนะนำให้ทำการผ่าตัด ในกรณี

- ถุงน้ำมีขนาดใหญ่ประมาณ 4 เซนติเมตรขึ้นไป⁽⁴⁰⁾ (Level I-1)
- ไม่แน่ใจในการวินิจฉัยโรค
- ลักษณะภาพการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงไม่สามารถแยกถุงน้ำของรังไข่ชนิดอื่นหรือมะเร็งรังไข่ออกไปได้
- ไม่เหมาะสมในการใช้ยารักษา เช่น ต้องการมีบุตร มีข้อห้ามต่อการใช้ยาฮอร์โมน (โรคมะเร็งเต้านม แพ้ยาฮอร์โมน)

ถ้าผู้ป่วยมีภาวะมีบุตรยากร่วมด้วย แนะนำให้ส่งต่อผู้เชี่ยวชาญ เพื่อดูแลรักษาต่อ (Level III) การผ่าตัดรักษา endometriotic cyst แนะนำให้ทำผ่าตัดส่องกล้องและผ่าตัดแบบและถุงน้ำ

ออก (laparoscopic cystectomy) มากกว่าการเจาะระบายน้ำ (drainage) หรือจี้ทำลายถุงน้ำ (ablation)^(2,41) เนื่องจากเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ได้มากกว่า (OR 5.21, 95% CI 2.04-13.29) และลดโอกาสกลับเป็นซ้ำได้มากกว่า (OR 0.41, 95% CI 0.18-0.93)⁽⁴²⁾ (Level I)

ข้อเสียของการผ่าตัด คือ ovarian reserve ลดลง⁽⁴³⁻⁴⁶⁾ อย่างไรก็ตามการมี endometriotic cyst เองก็ทำให้ ovarian reserve ลดลงได้⁽⁴⁷⁾

2.2 การใช้ยาฮอร์โมน

ข้อมูลการใช้ยาฮอร์โมนเพื่อรักษา endometriotic cyst ยังมีน้อย การใช้ยารักษาจึงแนะนำให้ใช้กรณีที่ถุงน้ำมีขนาดไม่ใหญ่ เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น แตก หรือติดเชื้อ ร่วมกับการมีข้อมูลว่าถุงน้ำไม่มีลักษณะที่สงสัยมะเร็ง โดยการตรวจร่างกาย การตรวจทางรังสีและทางห้องปฏิบัติการ หรืออาจใช้ในกรณีผู้ป่วยที่มีบุตรยากและกำลังจะรับการรักษาด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์

- ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวม (Oral contraceptive pills, OCPs)

มีการศึกษาย้อนหลังในสตรีที่มี endometriotic cyst ขนาดเล็กพบว่า สตรีที่ได้ OCPs มีการเล็กลงของ endometriotic cyst เช่นเดียวกับการให้โปรเจสโตเจน เมื่อเทียบกับการไม่ได้ยารักษาและ endometriotic cyst สามารถหายได้ภายหลังรักษาไป 12 เดือน⁽⁴⁸⁾ แต่กลุ่มที่ได้ยา OCPs พบว่าขนาด endometriotic cyst เล็กลงน้อยกว่ากลุ่มได้โปรเจสโตเจน

การใช้ OCPs ในสตรีที่มีถุงน้ำที่กลับเป็นซ้ำ พบว่าขนาด endometriotic cyst มีขนาดเล็กลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา โดยกลุ่มที่ได้ OCPs รับประทานแบบเว้นให้มีประจำเดือนแบบปกติมีขนาด endometriotic cyst เล็กลงน้อยกว่ากลุ่มรับประทานยาต่อเนื่องทุกวัน (continuous)⁽⁴⁹⁾

- โปรเจสโตเจน

ยาที่มีการนำมาใช้ได้แก่ NETA, dienogest มีการศึกษาค่อนข้างจำกัด เช่น การศึกษา ย้อนหลังพบว่า การให้โปรเจสทิน NETA และ dienogest ลดขนาดของ endometriotic cyst ลงได้⁽⁵⁰⁻⁵³⁾

- DMPA และ GnRHa

ถึงแม้ว่าจะไม่มีการศึกษาถึงผลของการให้ยาทั้งสองตัวนี้ต่อ endometriotic cyst แต่ในทางปฏิบัติ มีการใช้ยาทั้งสองตัวในการรักษา endometriotic cyst และได้ผลดี มีข้อพึงระวัง คือ การรักษา endometriotic cyst ต้องให้ยาเป็นเวลานานไม่ต่ำกว่า 6 เดือนหรือ 1 ปี จึงไม่เหมาะสมกับสตรีที่วางแผนจะมีบุตรและทั้ง DMPA และ GnRHa ทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูกได้

สรุป ยาฮอร์โมนที่ใช้รักษา endometriotic cyst ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การใช้ยาฮอร์โมนรักษา endometriotic cyst

ชนิดของยา	วิธีใช้	ประสิทธิภาพ	ผลข้างเคียง	Level of evidence
ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม	<ul style="list-style-type: none"> รับประทานเป็นรอบ (cyclic) หรือ ต่อเนื่อง (continuous) 	<ul style="list-style-type: none"> ขนาดของ endometriotic cyst เล็กลง เมื่อเทียบกับการไม่ได้รับการรักษา และ endometriotic cyst สามารถหายได้ภายหลังรักษาไป 12 เดือน ขนาด endometriotic cyst เล็กลงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาโปรเจสโตเจน 	<ul style="list-style-type: none"> คลื่นไส้ อาเจียน การใช้ OCPs อย่างต่อเนื่องมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกกะปริดกะปรอยจากโพรงมดลูกได้ 	Level II-2
โปรเจสโตเจน <ul style="list-style-type: none"> MPA ทั้งแบบรับประทาน (Provera®) และฉีด (DMPA) 	<ul style="list-style-type: none"> รับประทาน 30-100 มก.ต่อวัน ฉีด 150 มก. ทุก 3 เดือน 	<ul style="list-style-type: none"> ไม่มีการศึกษาถึงผลของการให้ยาต่อ endometriotic cyst แต่ในทางปฏิบัติ มีการนำ DMPA มาใช้ในคลินิก 	เลือดออกกะปริดกะปรอย หรือ ขาดประจำเดือน	Level III

<ul style="list-style-type: none"> • NETA (Primolut N[®]) • Dienogest 	<p>รับประทาน 5-20 มก. ต่อวัน</p> <p>รับประทาน 2 มก. ต่อวัน</p>	<p>อย่างกว้างขวางในประเทศไทย</p> <ul style="list-style-type: none"> • มีการศึกษาจำกัด ที่แสดงให้เห็นว่าการให้ NETA ลดขนาดถุงน้ำได้ • มีการศึกษาจำกัดที่แสดงให้เห็นว่าการให้ dienogest ลดขนาดถุงน้ำได้ 	<p>เลือดออก</p> <p>กะปริดกะปรอย หรือขาดประจำเดือน</p> <p>เลือดออก</p> <p>กะปริดกะปรอย หรือขาดประจำเดือน</p>	<p>Level II-2</p> <p>Level II-2</p>
<ul style="list-style-type: none"> • GnRHa 	<p>3.75 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกเดือน หรือ 11.25 มก. ฉีดทุก 3 เดือน</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ลดอาการปวดได้ดี • ไม่มีการศึกษาถึงผลของการใช้ยาต่อ endometriotic cyst แต่ในทางปฏิบัติมีการใช้ในคลินิกในประเทศไทย อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน 	<p>ขาดประจำเดือน ร้อนวูบวาบ ถ้าใช้เป็นระยะเวลานานอาจทำให้กระดูกบางหรือพรุนได้</p>	<p>Level III</p>

การให้ยาฮอร์โมนก่อนการผ่าตัด

จากการศึกษา meta-analysis ของ Cochrane⁽⁵⁴⁾ ซึ่งรวบรวม 2 การศึกษาที่ทำการส่องกล้องผ่าตัดวินิจฉัย และดูของเหลวใน endometriotic cyst โดยให้ GnRHa ก่อนทำการผ่าตัดส่องกล้องเพื่อเอาถุงน้ำออก สรุปว่าการให้ฮอร์โมนก่อนผ่าตัดไม่ให้ผลดีไปกว่าการผ่าตัดเอารอยโรคออกอย่างเดียว จึงไม่แนะนำให้ยาฮอร์โมนก่อนการผ่าตัด ยกเว้นผู้ป่วยมีอาการปวดระหว่างรอการผ่าตัด⁽¹⁵⁾

การป้องกันการกลับเป็นซ้ำภายหลังการผ่าตัด

ภายหลังการผ่าตัดเอารอยโรคออกแล้ว มีอัตราการกลับเป็นซ้ำใหม่สะสมที่ระยะเวลา 1, 2 และ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 2.2, 4.9 และ 15 ถึง 23 ตามลำดับ และอาจสูงได้ถึงร้อยละ 17 ถึง 50 ที่ระยะเวลา 5 ปี^(55,56) แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ขึ้นกับขนาดของถุงน้ำ อายุของผู้ป่วย ระยะของรอยโรค เป็นต้น⁽⁵⁶⁾

การให้ยาฮอร์โมนหลังผ่าตัดเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

ไม่แนะนำให้ยาฮอร์โมนเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำหลังทำผ่าตัดแบบ radical เช่น การตัดมดลูกและรังไข่ออกทั้งสองข้าง

แนะนำให้ใช้ยาฮอร์โมนป้องกันการกลับเป็นซ้ำของอาการ เช่น อาการปวดประจำเดือน ปวดขณะมีเพศสัมพันธ์ และปวดท้องน้อย และการกลับเป็นซ้ำของโรค ทั้ง endometriotic cyst และรอยโรคทั้งหมดจากการส่องกล้อง โดยให้ยาระยะยาว เป็นเวลามากกว่า 6 เดือน เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำระยะยาว^(15,54) (recommendation A) การเลือกชนิดของยาฮอร์โมนขึ้นกับความพึงพอใจของผู้ป่วย ค่าใช้จ่าย อาการข้างเคียง และการเข้าถึงยานั้น⁽¹⁵⁾

- ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (Oral contraceptive pills, OCPs)

จากการศึกษา meta-analysis ซึ่งประกอบด้วยการศึกษาแบบ randomized controlled trial จำนวน 15 การศึกษา จำนวนผู้ป่วย 1,850 คน พบว่า **OCPs** ลดการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัดได้ (OR 0.31, 95% CI 0.22-0.45) เมื่อเปรียบเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว⁽⁵⁷⁾ ดังนั้นแนะนำให้ใช้ **OCPs** เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัด (Level I, recommendation A)

การให้ **OCPs** ทั้งในรูปแบบรับประทานต่อเนื่อง (continuous) หรือหยุดให้มีประจำเดือนทุกเดือน (cyclic) ไม่มีความแตกต่างในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ^(49,58) และการลดอาการปวดหลังผ่าตัด อย่างไรก็ตามการให้แบบต่อเนื่องพบผลข้างเคียงและอาจหยุดการใช้ยามากกว่าแบบให้มีประจำเดือนทุกเดือน

- โพรเจสตोजิน

NETA รับประทานขนาด 1.2 หรือ 5 มิลลิกรัมต่อวัน ลดการกลับเป็นซ้ำได้⁽⁵⁹⁾

MPA รับประทานขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน ลดการกลับเป็นซ้ำได้เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่การใช้โปรเจสตोजินขนาดสูงเป็นเวลานาน อาจเกิดผลข้างเคียงคือ มีเลือดออกได้⁽⁶⁰⁾

Dienogest ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของอาการและ endometriotic cyst ได้^(61,62) ลดโอกาสกลับเป็นซ้ำเหลือร้อยละ 1.8⁽⁶²⁾

DMPA สามารถป้องกันการเป็นซ้ำและอาการปวดได้ดี ไม่แตกต่างจากการใช้ OCPs⁽⁶³⁾ แต่มีผลลดความหนาแน่นของกระดูกได้ เมื่อใช้เป็นระยะเวลานาน โดยพบว่าผู้ที่ใช้ DMPA มีความหนาแน่นของมวลกระดูกที่สะโพกและกระดูกสันหลังลดลง 0.030 และ 0.017 กรัมต่อตารางเซนติเมตรเมื่อใช้ต่อเนื่องประมาณ 3 ปี^(65,66) แต่เมื่อหยุดยา ความหนาแน่นของมวลกระดูกสามารถกลับคืนสู่ค่าปกติได้⁽⁶⁶⁾ นอกจากนี้ DMPA มีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการปวดหลังผ่าตัดดีกว่า OCPs แบบต่อเนื่อง⁽⁶³⁾

Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) สามารถลดอาการปวดภายหลังการผ่าตัดได้ จากการศึกษาระบบ meta-analysis พบว่า LNG-IUS สามารถลดอาการปวดได้เท่ากับ GnRHa และลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ (RR = 0.40, 95% CI 0.26-0.64) เท่ากับ OCPs และ danazol แต่ผู้ป่วยที่ใช้ LNG-IUS มีความพึงพอใจสูงกว่า OCPs แต่ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดพบได้บ่อยกว่า GnRHa (RR = 27.0, 95% CI 1.71-425.36)^(67,68) ซึ่งอาจจะป้องกันการเกิดเลือดออกผิดปกติได้โดยการให้ GnRHa ร่วมด้วยใน 3 เดือนแรก แต่การใช้เป็นระยะเวลานาน เช่น นานกว่า 30 เดือน อาจไม่ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ endometriotic cyst ^(39,69)

- GnRHa

ข้อมูลจาก meta-analysis ซึ่งมีการศึกษาแบบ randomized controlled trial 7 การศึกษา พบว่า GnRHa สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา และให้ยาถึง 6 เดือน (pooled OR =0.59, 95 % CI 0.38-0.90)⁽⁷⁰⁾ แนะนำให้ใช้ GnRHa เป็นยาอันดับรองในการใช้เพื่อป้องกัน เนื่องจากการให้ระยะเวลานานอาจทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนได้ และอาจจำเป็นต้องใช้ในรายที่มีข้อห้ามในการใช้เอสโตรเจนและ/หรือโปรเจสโตเจน เช่น มีมะเร็งเต้านมร่วมด้วย

- ยาอื่น ๆ เช่น

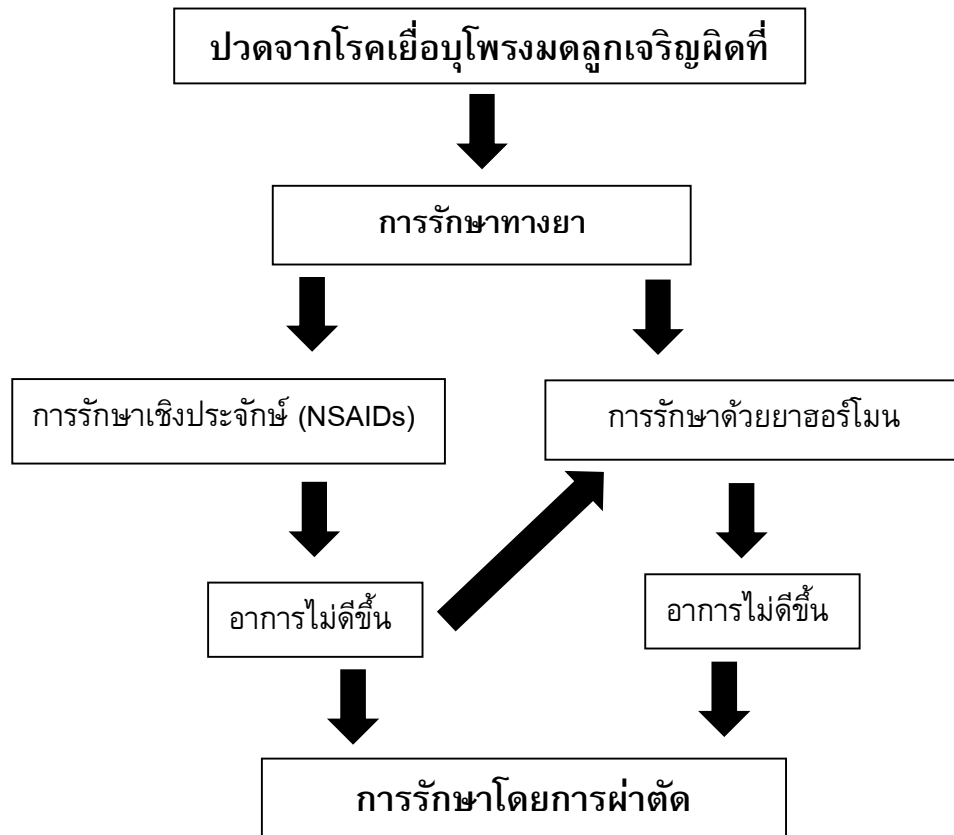
Danazol ขนาด 600 ถึง 900 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้เช่นกัน แต่ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยารักษาในลำดับต้น เนื่องจากผลข้างเคียงของยา เช่น เลือดออกผิดปกติ น้ำหนักขึ้น สิวและเสียงแหบ ซึ่งผลข้างเคียงอย่างหลังมักไม่สามารถกลับคืนปกติได้⁽⁶⁰⁾

สรุป การใช้ยาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัด ดังตารางที่ 3

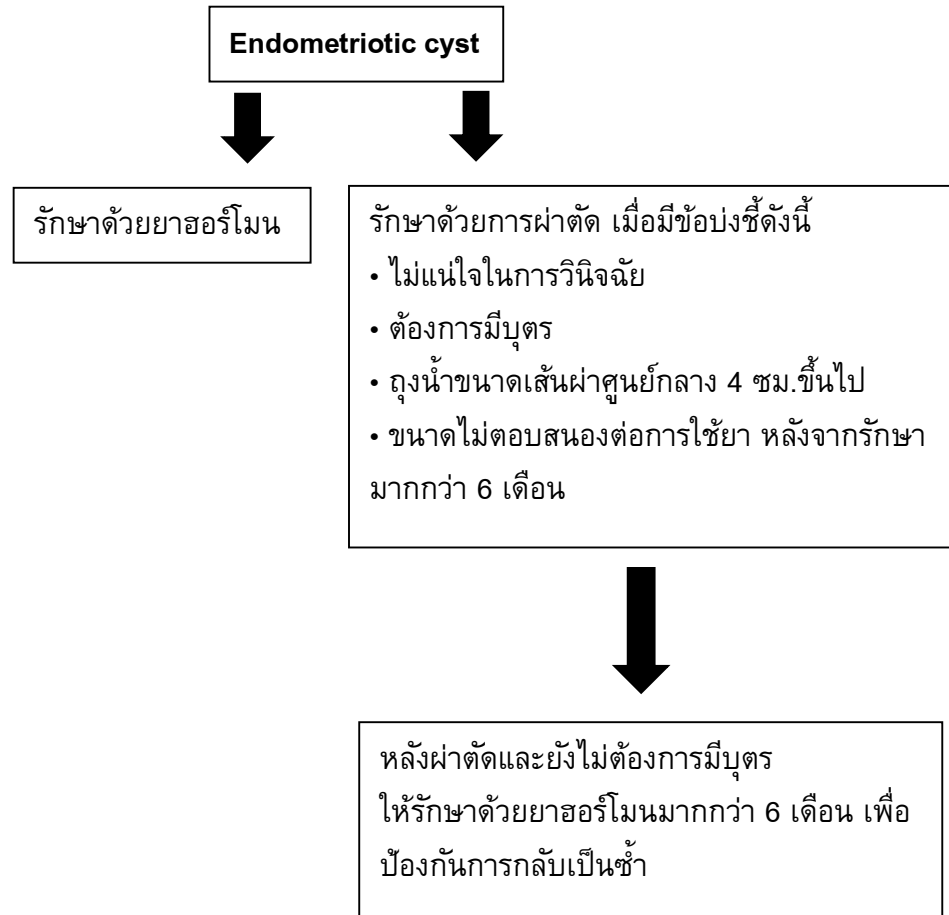
ตารางที่ 3 การใช้ยาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัด

ชนิดของยา	วิธีใช้	ประสิทธิภาพ	ผลข้างเคียง	Level of evidence
ยาเม็ดคุมกำเนิด ชนิดฮอร์โมนรวม	• รับประทานเป็น รอบ (cyclic) หรือ ต่อเนื่อง (continuous)	• ลดการกลับเป็นซ้ำ หลังผ่าตัดได้	• คลื่นไส้ อาเจียน • การใช้ OCPs อย่าง ต่อเนื่องมีโอกาสเกิด ภาวะเลือดออก กะปริดกะปรอยจาก โพรงมดลูกได้	Level I
โปรเจสโตเจน • MPA ทั้งแบบ รับประทาน (Provera®) และฉีด (DMPA)	• รับประทาน 10- 100 มก.ต่อวัน • ฉีด 150 มก. ทุก 3 เดือน	• ป้องกันการเป็นซ้ำและ อาการปวดได้ดี ไม่ต่าง จากการใช้ OCPs แต่ DMPA ลดความ หนาแน่นของกระดูกได้ เมื่อใช้เป็นระยะ เวลานาน	เลือดออก กะปริดกะปรอย หรือ ขาดประจำเดือน	Level I
• NETA (Primolut N®)	รับประทาน 1.2-20 มก.ต่อวัน	• ลดการกลับเป็นซ้ำได้	เลือดออก กะปริดกะปรอย หรือ ขาดประจำเดือน	Level I
• Dienogest	รับประทาน 2 มก.ต่อ วัน	• ลดโอกาสกลับเป็นซ้ำ เหลือร้อยละ 1.8	เลือดออก กะปริดกะปรอย หรือ ขาดประจำเดือน	Level I

<ul style="list-style-type: none"> • LNG-IUD 	ใส่ในโพรงมดลูก อายุการใช้งาน 5 ปี ประกอบด้วย LNG 52 มก.ในห่วง อนามัย	ลดอาการปวดได้เท่ากับ GnRHa และลดอัตรา การกลับเป็นซ้ำเท่ากับ OCPs และ danazol แต่ ผู้ป่วยที่ใช้ LNG-IUS มี ความพึงพอใจสูงกว่า	เลือดออก กะปริดกะปรอย หรือ ขาดประจำเดือน	Level I
<ul style="list-style-type: none"> • GnRHa 	3.75 มก. ฉีดเข้า กล้ามเนื้อทุกเดือน หรือ 11.25 มก.ฉีด ทุก 3 เดือน	<ul style="list-style-type: none"> • ป้องกันการกลับเป็น ซ้ำได้ • แนะนำให้ GnRHa เป็นยาอันดับรอง เนื่องจากการให้ในระยะ เวลานานอาจทำให้เกิด ภาวะกระดูกพรุนได้ • อาจจำเป็นต้องใช้ใน รายที่มีข้อห้ามใช้ เอสโตรเจนและ/หรือโปร เจสโตเจน เช่น มี มะเร็งเต้านมร่วมด้วย 	ขาดประจำเดือน ร้อน วูบวาบ ถ้าใช้เป็นระยะ เวลานานอาจทำให้ กระดูกบาง หรือพรุนได้	Level I



แผนภูมิที่ 1 การรักษาอาการปวดจากภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่



แผนภูมิที่ 2 การรักษา Endometriotic cyst



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

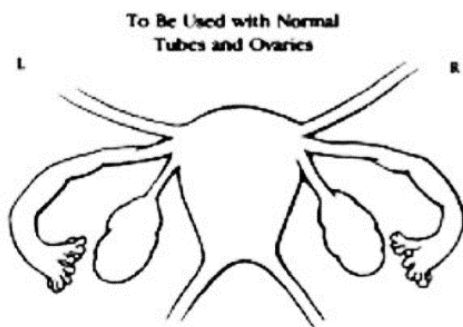
Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____ Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial	Complete	
		4	40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	TUBE	R Filmy	1	2
Dense	4	8	16	
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
 Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flame-like, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R___%, W___% and B___%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____



รูปที่ 1 การให้คะแนนรอยโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ตาม rASRM classification

เอกสารอ้างอิง

1. Naphatthalung W, Cheewadhanaraks S. Prevalence of endometriosis among patients with adenomyosis and/or myoma uteri scheduled for a hysterectomy. *J Med Assoc Thai* 2012;95(9):1136.
2. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(7 Suppl 2):S1-32.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol* 2010;116(1):223-36.
4. Bougie O, Yap MI, Sikora L, Flaxman T, Singh S. Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019;126(9):1104-15.
5. Thailert S, Lumbiganon P, Songthamwattana M. Endometriosis in Srinagarind Hospital. *SMJ* 1992;12(3):129-38.
6. Chiamchanya C, Su-angkawatin W. Study of the causes and the results of treatment in infertile couples at Thammasat Hospital between 1999-2004. *J Med Assoc Thai* 2008;91(6):805-12.
7. Tanmahasamut P, Noothong S, Sanga-Areekul N, Silprasit K, Dangrat C. Prevalence of endometriosis in women undergoing surgery for benign gynecologic diseases. *J Med Assoc Thai* 2014;97(2):147-52.
8. Bunyavejchevin S, Rungruxsirivorn T, Pinchantra P, Wisawasukmongchol W, Suwajanakorn S, Limpaphayom K. Laparoscopic finding in Thai women with chronic pelvic pain. *J Med Assoc Thai* 2003;86:S404-8.
9. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2017;358:j4227.
10. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, von Leffern I, Oppelt P, et al. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version - AWMF Registry No. 015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(12):1104-18.
11. Hwang H, Chung YJ, Lee SR, Park HT, Song JY, Kim H, et al. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet Gynecol Sci* 2018;61(5):553-64.

12. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1921;2:526–8.
13. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(1):3-7.
14. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:Cd009591.
15. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29(3):400-12.
16. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004;111(11):1204-12.
17. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5):Cd012179.
18. Jenkins TR, Liu CY, White J. Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15(1):82-6.
19. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):Cd001019.
20. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28(6):1552-68.
21. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019;24(1):61-70.
22. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2018;110(1):137-52.e1.
23. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoeda M. Ethinylestradiol 20 mug/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2017;108(5):798-805.

24. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2010;93(7):2150-61.
25. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(3):Cd002122.
26. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(3):523-9.
27. Cheewadhanaraks S, Peeyanajarassri K, Choksuchat C, Dhanaworavibul K, Choobun T, Bunyapipat S. Interval of injections of intramuscular depot medroxyprogesterone acetate in the long-term treatment of endometriosis-associated pain: a randomized comparative trial. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68(2):116-21.
28. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006;85(2):314-25.
29. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(12):Cd008475.
30. Hirsch M, Duffy JMN, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123(11):1761-8.
31. Gallagher JS, Missmer SA, Hornstein MD, Laufer MR, Gordon CM, DiVasta AD. Long-Term Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Add-Back in Adolescent Endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31(4):376-81.
32. Sadler Gallagher J, Feldman HA, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM, et al. The Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Combined with Add-Back Therapy on Quality of Life for Adolescents with Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30(2):215-22.
33. Felix Wong WS, Danforn Lim CE. Hormonal treatment for endometriosis associated pelvic pain. *Iran J Reprod Med* 2011;9(3):163-70.
34. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study. *Contraception* 2009;79(1):29-34.

35. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):Cd000068.
36. Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG* 2008;115(7):818-22.
37. Koch J, Rowan K, Rombauts L, Yazdani A, Chapman M, Johnson N. Endometriosis and infertility - a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52(6):513-22.
38. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol* 2018;131(3):557-71.
39. Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(3):375-91.
40. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can* 2010 Jul;32(7 Suppl 2):S1-32.
41. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70(6):1176-80.
42. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):Cd004992.
43. Kovacevic VM, Andelic LM, Mitrovic Jovanovic A. Changes in serum antimullerian hormone levels in patients 6 and 12 months after endometrioma stripping surgery. *Fertil Steril* 2018;110(6):1173-80.
44. Sweed MS, Makled AK, El-Sayed MA, Shawky ME, Abd-Elhady HA, Mansour AM, et al. Ovarian Reserve Following Laparoscopic Ovarian Cystectomy vs Cyst Deroofing for Endometriomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26(5):877-82.
45. Candiani M, Ottolina J, Posadzka E, Ferrari S, Castellano LM, Tandoi I, et al. Assessment of ovarian reserve after cystectomy versus 'one-step' laser vaporization in the treatment of ovarian endometrioma: a small randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2018;33(12):2205-11.

46. Coccia ME, Rizzello F, Capezzuoli T, Evangelisti P, Cozzi C, Petraglia F. Bilateral Endometrioma Excision: Surgery-Related Damage to Ovarian Reserve. *Reprod Sci* 2019;26(4):543-50.
47. Kasapoglu I, Ata B, Uyaniklar O, Seyhan A, Orhan A, Yildiz Oguz S, et al. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertil Steril* 2018;110(1):122-7.
48. Xholli A, Filip G, Previtiera F, Cagnacci A. Modification of endometrioma size during hormone therapy containing dienogest. *Gynecol Endocrinol* 2019:1-5.
49. Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;93(1):52-6.
50. Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, Mattioli G, Giaquinto I, Paradisi R, et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;238:120-4.
51. Koshiba A, Mori T, Okimura H, Akiyama K, Kataoka H, Takaoka O, et al. Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44(10):1970-6.
52. Muzii L, Galati G, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Perniola G, Di Donato V, et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. *Gynecol Endocrinol* 2020;36(1):81-3.
53. Angioni S, Pontis A, Malune ME, Cela V, Luisi S, Litta P, et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol* 2020;36(1):84-6.
54. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):Cd003678.
55. Seong SJ, Kim D, Lee KH, Kim TJ, Chung HH, Chang SJ, et al. Role of Hormone Therapy After Primary Surgery for Endometrioma: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Reprod Sci* 2016;23(8):1011-8.
56. Ouchi N, Akira S, Mine K, Ichikawa M, Takeshita T. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(1):230-6.

57. Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(10):883-90.
58. Muzii L, Maneschi F, Marana R, Porpora MG, Zupi E, Bellati F, et al. Oral estroprogestins after laparoscopic surgery to excise endometriomas: continuous or cyclic administration? Results of a multicenter randomized study. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(2):173-8.
59. Zhu S, Zhu Y, Liu Y, Zhang H. Comparison of Outcomes of Different Postoperative Hormone Therapy in the Treatment of Ovarian Endometriosis: A Brief Report. *Adv Ther* 2018;35(6):857-63.
60. Telimaa S, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol* 1987;1(4):363-71.
61. Adachi K, Takahashi K, Nakamura K, Otake A, Sasamoto N, Miyoshi Y, et al. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(8):646-9.
62. Lee SR, Yi KW, Song JY, Seo SK, Lee DY, Cho S, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci* 2018;25(3):341-6.
63. Cheewadhanaraks S, Choksuchat C, Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Postoperative depot medroxyprogesterone acetate versus continuous oral contraceptive pills in the treatment of endometriosis-associated pain: a randomized comparative trial. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74(2):151-6.
64. Carr B, Dmowski WP, O'Brien C, Jiang P, Burke J, Jimenez R, et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. *Reprod Sci* 2014;21(11):1341-51.
65. Wong AY, Tang LC, Chin RK. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) and Depot medroxyprogesterone acetate (Depoprovera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50(3):273-9.

66. Dragoman MV, Gaffield ME. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): A systematic review. *Contraception* 2016;94(3):202-15.
67. Song SY, Park M, Lee GW, Lee KH, Chang HK, Kwak SM, et al. Efficacy of levonorgestrel releasing intrauterine system as a postoperative maintenance therapy of endometriosis: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;231:85-92.
68. Cho S, Jung JA, Lee Y, Kim HY, Seo SK, Choi YS, et al. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometrioma recurrence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(1):38-44.
69. Chen YJ, Hsu TF, Huang BS, Tsai HW, Chang YH, Wang PH. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(6):582.e1-.e9.
70. Zheng Q, Mao H, Xu Y, Zhao J, Wei X, Liu P. Can postoperative GnRH agonist treatment prevent endometriosis recurrence? A meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(1):201-7.

.....