

ผลกระทบของระยะเวลารอคอยก่อนการผ่าตัดต่ออัตราการรอดชีวิต ระยะยาวในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะไม่แพร่กระจาย Impact of Time to Surgery on Long-Term Survival Outcomes in Patients with Non-Metastatic Breast Cancer

จุฑาภรณ์ สามสีทอง พ.บ.,
วว. ศัลยศาสตร์มะเร็งวิทยา
กลุ่มงานศัลยกรรม
โรงพยาบาลนครปฐม
จังหวัดนครปฐม

Chutaporn Samseetong M.D.,
Dip., Thai Board of Surgical Oncology
Division of Surgery
Nakhonpathom Hospital
Nakhon Pathom

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลารอคอยการผ่าตัด (time to surgery) กับอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year overall survival) และอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี (5-year disease-free survival) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 1–3 ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลนครปฐม

วิธีการศึกษา: การศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้ารับการรักษามุ่ง โรงพยาบาลนครปฐม ระหว่าง พ.ศ. 2560–2564 คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์รวม 477 ราย และแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 4 กลุ่ม (ระยะเวลารอคอยผ่าตัดน้อยกว่า 4, 4–6, 6–8, และมากกว่า 8 สัปดาห์) และวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี ด้วยวิธีทางสถิติ Kaplan-Meier และปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี ด้วย multivariate Cox regression

ผลการศึกษา: อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year overall survival) ของกลุ่มที่มีระยะเวลารอคอยรอผ่าตัดน้อยกว่า 4, 4–6, และ 6–8 สัปดาห์ อยู่ในระดับใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 83.8, 81.9, และ 80.9 ตามลำดับ) แต่อัตราการรอดชีวิตจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มีระยะเวลารอคอยผ่าตัดนานกว่า 8 สัปดาห์ เหลือเพียงร้อยละ 62.7 ($p = .003$) เช่นเดียวกับอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี (5-year disease-free survival) ที่ลดลงเหลือร้อยละ 54.9 ($p < .001$) จากการวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่า ระยะเวลารอคอยผ่าตัดนานกว่า 8 สัปดาห์ เพิ่มความเสี่ยงการเสียชีวิตเป็น 1.792 เท่า (95% CI: 1.014–3.166; $p = .045$) และมีปัจจัยเสี่ยงอิสระอื่น ๆ ได้แก่ มะเร็งระยะที่ 3, มะเร็งชนิด triple negative, และ HER2 overexpression ที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดโรคที่ลดลง

สรุป: ระยะเวลาการรอคอยการผ่าตัดที่นานเกิน 8 สัปดาห์ ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิต และอัตราการปลอดโรคอย่างชัดเจน การบริหารจัดการระบบบริการ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดภายในกรอบเวลานี้ (optimum window) ถือเป็นปัจจัยเชิงระบบที่สำคัญในการปรับปรุงผลลัพธ์การรักษา

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม ระยะเวลาการรอคอยการผ่าตัด อัตราการรอดชีวิตโดยรวม อัตราการปลอดโรค
วารสารแพทย์เขต 4-5 2569 ; 45(3) : 487-499.

Abstract

Objective: To investigate the association between time to surgery and 5-year overall survival and 5-year disease-free survival in patients with AJCC stage 1–3 breast cancer

Methods: A retrospective study was conducted on 477 patients treated at Nakhonpathom Hospital (2017–2021). Patients was categorized into four groups depended on waiting time to surgery: less than 4, 4–6, 6–8, and more than 8 weeks. Survival analysis for overall survival and disease-free survival was performed using Kaplan-Meier and multivariate Cox regression models to evaluate prognostic factors.

Results: The 5-year overall survival rates were comparable among patients with a surgical waiting time of less than 4, 4–6, and 6–8 weeks (83.8%, 81.9%, and 80.9%, respectively). However, survival significantly decreased to 62.7% in patients waiting more than 8 weeks ($p = .003$). Similarly, the 5-year disease-free survival rate declined to 54.9% in this group ($p < .001$). Multivariate analysis demonstrated that a surgical waiting time exceeding 8 weeks was an independent risk factor associated with increased mortality ($HR = 1.792$; 95% CI: 1.014–3.166; $p = .045$). Other independent risk factors associated with poor overall survival and disease-free survival included stage III disease, triple-negative breast cancer, and HER2 overexpression.

Conclusion: A surgical delay beyond 8 weeks significantly compromises both overall survival and disease-free survival. Healthcare service optimization to ensure surgical intervention within this optimum window serves as a critical systemic factor to improve clinical outcomes.

Keywords: breast cancer, time to surgery, overall survival, invasive disease-free survival

Received: Sep 16, 2026; Revised: Sep 16, 2026; Accepted: Sep 23, 2026

Reg 4-5 Med J 2026 ; 45(3) : 487-499.

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นอุบัติการณ์อันดับหนึ่งและสาเหตุการเสียชีวิตหลักของผู้หญิงไทย แม้ความก้าวหน้าทางชีวโมเลกุลจะช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น แต่ “ปัจจัยด้านเวลา” ยังคงเป็นประเด็นถกเถียงสำคัญในเชิงคลินิกและระบบสาธารณสุข^{1,2} ในอดีตมีความเชื่อว่า “ยิ่งผ่าตัดเร็ว ยิ่งดี” เพื่อลดโอกาสการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง³ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากฐานข้อมูลมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (NCDB) ชี้ว่าผลกระทบของความล่าช้าขึ้นอยู่กับลักษณะทางชีววิทยาของเนื้อร้าย (tumor subtype) โดยกลุ่ม triple negative และ HER2-positive มีความอ่อนไหวต่อความล่าช้ามากกว่ากลุ่ม luminal type^{4,5}

ในบริบทของระบบสาธารณสุขไทยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้สิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า มักเผชิญกับข้อจำกัดทางโครงสร้างซึ่งส่งผลให้ค่ามัธยฐานของระยะเวลารอคอยการผ่าตัด (time to surgery) อยู่ที่ 60–75 วัน⁶ ซึ่งเกินเกณฑ์ 60 วัน ที่การศึกษาระดับโลกเตือนว่าอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ปัจจุบันยังขาดข้อมูลเชิงประจักษ์ในไทยที่ระบุจุดตัดเวลา (threshold) ที่ชัดเจน งานวิจัยนี้จึงมุ่งหวังที่จะศึกษาผลกระทบของระยะเวลารอคอยการผ่าตัด ต่อผลลัพธ์ทางคลินิกในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ เพื่อหาเกณฑ์เวลาที่ปลอดภัยและสร้างแนวทางการจัดลำดับความเร่งด่วน (triage policy) ที่เหมาะสม

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลารอคอยผ่าตัดหลังได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม (time to surgery) กับอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5 year overall survival; OS) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 1–3

วัตถุประสงค์รอง: เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลารอคอยผ่าตัด และอัตราการปลอดโรคมะเร็งที่ 5 ปี (5 year invasive disease-free survival; DFS)

และเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิต เช่น ชนิดของมะเร็งเต้านม (tumor subtype) การได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดก่อน และระดับความรุนแรงของเซลล์

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนและทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลนครปฐม ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเริ่มจากผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนมะเร็งเต้านมทั้งหมด 810 ราย ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า คือ ผู้ป่วยหญิงอายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมชนิดลุกลาม (invasive breast cancer) ระยะที่ 1–3 (AJCC 7th edition) และได้รับการผ่าตัดในโรงพยาบาล ผู้วิจัยได้คัดออกผู้ป่วยระยะที่ 0 และ 4 ผู้ป่วยที่ข้อมูลไม่ครบถ้วนหรือไม่สามารถติดตามผลได้ และผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วันหลังผ่าตัด รวมจำนวน 333 ราย ทำให้เหลือกลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์รวม 477 ราย

นิยามของระยะเวลารอคอยการผ่าตัด (time to surgery: TTS) คือ จำนวนวันนับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (biopsy) หรือวันสิ้นสุดการให้เคมีบำบัดครั้งสุดท้าย (ในกลุ่มที่ได้รับ neoadjuvant therapy) จนถึงวันผ่าตัด โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ น้อยกว่า 4, 4–6, 6–8, และมากกว่า 8 สัปดาห์ การวิเคราะห์สถิติใช้ Kaplan-Meier เพื่อคำนวณอัตราการรอดชีวิต และใช้ multivariate Cox regression เพื่อหา hazard ratio (HR) โดยปรับค่าปัจจัยรบกวน (covariates) ได้แก่ อายุ, ระยะของโรค (stage), ชนิดของมะเร็ง (subtype), และระดับความรุนแรงของเซลล์ (histological differentiation)

จริยธรรมการวิจัย การศึกษานี้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลนครปฐม เลขที่ 016/2025 วันที่ 26 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2569

ผลการศึกษา

จากข้อมูลทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลนครปฐม พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการลงทะเบียนผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ในปี 2560–2564 จำนวน 810 ราย โดยเมื่อพิจารณาเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์คัดออก โดยแยกผู้ป่วย stage 0 และ stage 4 และผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามประวัติและติดตามการรักษาได้ รวมถึงผู้ป่วยเสียชีวิต ภายใน 30 วันหลังผ่าตัด จำนวน 333 ราย จะมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้ากักงานวิจัย จำนวน 477 ราย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุเฉลี่ย 54 ปี ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งระยะที่ 2 อยู่ที่ร้อยละ 49.5 และระยะที่ 3 อยู่ที่ร้อยละ 36.2 โดยชนิดที่พบบ่อยที่สุด คือ luminal type อยู่ที่ร้อยละ 53.9 ทั้งนี้ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant CMT) อยู่ที่ร้อยละ 11.9 และอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อยู่ที่ร้อยละ 19.3 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Baseline demographic and clinical characteristics of breast cancer patients

Characteristics	(n)	Percentage
Histological differentiation		
- Well differentiated	37	7.8
- Moderately differentiated	289	60.6
- Poorly differentiated	109	22.9
- Not stated or not applicable	42	8.8
Cancer stage (AJCC staging system)		
- Stage 1	68	14.3
- Stage 2	236	49.5
- Stage 3	173	36.2
Molecular subtype		
- Luminal type	257	53.9
- Luminal type HER2 over expression	58	12.2
- HER2 overexpression	64	13.4
- Triple negative	98	20.5
Time to surgery		
- น้อยกว่า 4 สัปดาห์	241	50.5
- 4–6 สัปดาห์	138	28.9
- 6–8 สัปดาห์	47	9.9
- มากกว่า 8 สัปดาห์	51	10.7
Neoadjuvant CMT		
- Yes	57	11.9
- No	420	88.1

ตารางที่ 1 Baseline demographic and clinical characteristics of breast cancer patients (ต่อ)

Characteristics	(n)	Percentage
Death		
- Yes	92	19.3
- No	385	80.7

เมื่อแบ่งผู้ป่วยตามระยะเวลารอคอยผ่าตัด เป็น 4 กลุ่ม ตามระยะเวลา น้อยกว่า 4 สัปดาห์, 4-6 สัปดาห์, 6-8 สัปดาห์, และมากกว่า 8 สัปดาห์ จะพบว่า ปัจจัยด้านตัวโรค เช่น ขนาดก้อนมะเร็ง (tumor size), ระดับความรุนแรง (histological differentiation), และ ชนิดของมะเร็ง (subtype)

ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มทางสถิติ แต่ปัจจัยเรื่องจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่พบมะเร็ง (number of positive node), ชนิดการผ่าตัด (type of surgery), ระยะของโรค (stage), สถานการณ์เสียชีวิต, และ สถานะการเกิดโรคซ้ำ มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 Baseline demographic and clinical characteristics of breast cancer patients divided to 4 groups depended on time to surgery

Characteristic	<4 สัปดาห์ (n = 241)	4-6 สัปดาห์ (n = 138)	6-8 สัปดาห์ (n = 47)	>8 สัปดาห์ (n = 51)	p-value
อายุ (ปี), mean $\pm$ SD	52.60 $\pm$ 11.61	56.49 $\pm$ 12.52	56.30 $\pm$ 12.63	52.78 $\pm$ 12.51	.008* ^a
Tumor size (cm), mean $\pm$ SD	3.12 $\pm$ 1.63	2.91 $\pm$ 1.67	3.10 $\pm$ 1.91	3.42 $\pm$ 2.54	.615 ^a
Number of positive node (mean $\pm$ SD)	3.93 $\pm$ 6.71	3.38 $\pm$ 6.17	2.15 $\pm$ 4.89	4.29 $\pm$ 5.33	.010* ^a
Type of surgery, n(%)					.040* ^b
- BCS with ALND	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
- BCS with SLNB	9 (45.0)	6 (30.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	
- MRM	163 (52.2)	79 (25.3)	27 (8.7)	43 (13.8)	
- TM with SLNB	67 (47.9)	50 (35.7)	17 (12.1)	6 (4.3)	
Histological differentiation, n(%)					.228 ^b
- Well differentiated	19 (51.4)	12 (32.4)	4 (10.8)	2 (5.4)	
- Moderately differentiated	144 (49.8)	85 (29.4)	28 (9.7)	32 (11.1)	
- Poorly differentiated	55 (50.5)	30 (27.5)	15 (13.8)	9 (8.3)	
- Not stated / or not applicable	23 (54.8)	11 (26.2)	0 (0.0)	8 (19.0)	

a คำนวณโดยใช้สถิติ Kruskal-Wallis test b คำนวณโดยใช้สถิติ Fisher's exact test

c คำนวณโดยใช้สถิติ chi-square test * มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ p < .05

BCS, breast conserving surgery; ALND, axillary lymph node dissection; SLNB, sentinel lymph node biopsy; MRM, modified radical mastectomy; TM total mastectomy

ตารางที่ 2 Baseline demographic and clinical characteristics of breast cancer patients divided to 4 groups depended on time to surgery (ต่อ)

Characteristic	<4 สัปดาห์ (n = 241)	4–6 สัปดาห์ (n = 138)	6–8 สัปดาห์ (n = 47)	>8 สัปดาห์ (n = 51)	p-value
Subtype, n(%)					.542 ^c
- HER overexpression	34 (53.1)	15 (23.4)	4 (6.3)	11 (17.2)	
- Luminal type	130 (50.6)	81 (31.5)	24 (9.3)	22 (8.6)	
- Luminal type HER 2 overexpression	26 (44.8)	17 (29.3)	8 (13.8)	7 (12.1)	
- Triple negative	51 (52.0)	25 (25.5)	11 (11.2)	11 (11.2)	
Stage, n(%)					<.001 ^{*c}
- Stage I	27 (39.7)	26 (38.2)	11 (16.2)	4 (5.9)	
- Stage II	133 (56.4)	66 (28.0)	24 (10.2)	13 (5.5)	
- Stage III	81 (46.8)	46 (26.6)	12 (6.9)	34 (19.7)	
สถานะเสียชีวิต , n(%)					.007 ^{*c}
- มีชีวิต	202 (52.5)	113 (29.4)	38 (9.9)	32 (8.3)	
- เสียชีวิต	39 (42.4)	25 (27.2)	9 (9.8)	19 (20.7)	
สถานะปลอดโรค, n(%)					0.002 ^{*c}
- Censored	193 (52.9)	107 (29.3)	37 (10.1)	28 (7.7)	
- เกิดเหตุการณ์ (recurrence)	48 (42.9)	31 (27.7)	10 (8.9)	23 (20.5)	

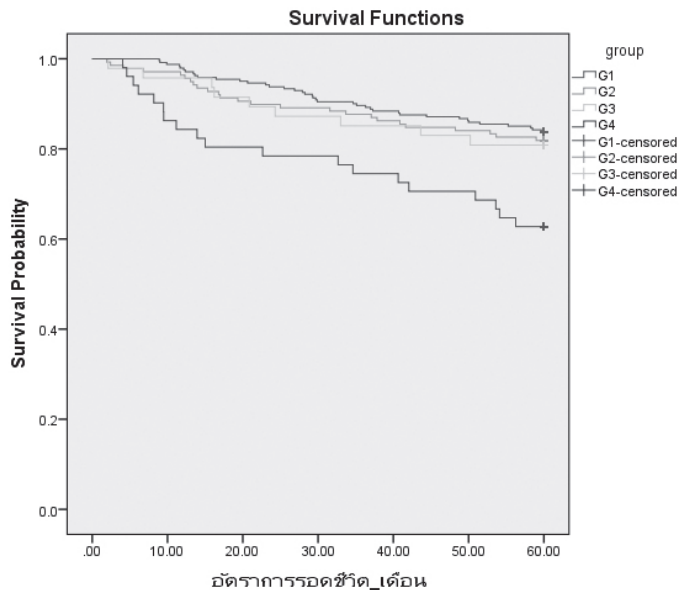
a คำนวณโดยใช้สถิติ Kruskal-Wallis test b คำนวณโดยใช้สถิติ Fisher's exact test

c คำนวณโดยใช้สถิติ chi-square test * มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p < .05$

BCS, breast conserving surgery; ALND, axillary lymph node dissection; SLNB, sentinel lymph node biopsy; MRM, modified radical mastectomy; TM total mastectomy

จากการวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิต 5 ปี (5-year overall survival) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระยะเวลารอคอยผ่าตัดน้อยกว่า 4 สัปดาห์, 4–6 สัปดาห์, และ 6–8 สัปดาห์ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ในระดับที่ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 83.8, 81.9, และ 80.9 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่มีระยะเวลารอคอยการผ่าตัดนานกว่า 8 สัปดาห์ มีอัตราการรอดชีวิตลดลง

อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีอัตราการรอดชีวิตเหลือเพียงร้อยละ 62.7 ผลการทดสอบทางสถิติพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (chi-square = 14.261, p-value = .003) ซึ่งให้เห็นว่าความล่าช้าในการผ่าตัดที่เกินกว่า 8 สัปดาห์ ส่งผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตอย่างชัดเจน (ภาพที่ 1 และตารางที่ 3)



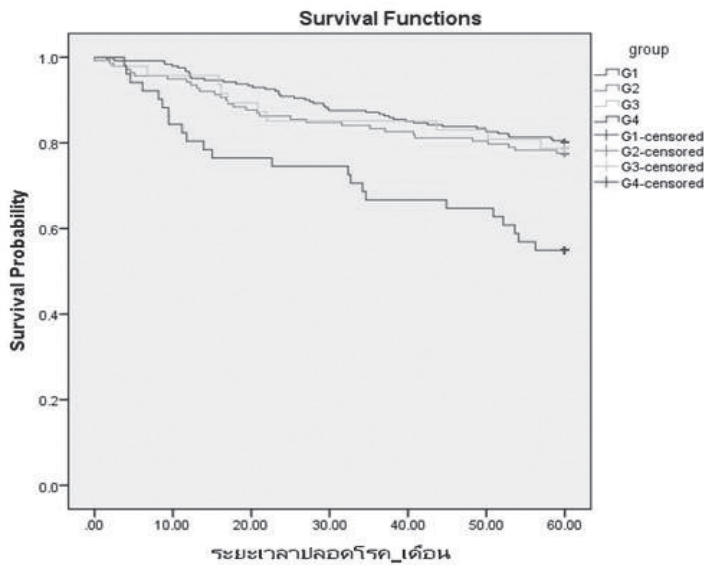
ภาพที่ 1 อัตรารอดชีวิต 5 ปี (5-year overall survival) แบ่งตามระยะเวลารอคอยผ่าตัดเป็น 4 กลุ่ม โดยกำหนด G1 = น้อยกว่า 4 สัปดาห์; G2 = 4–6 สัปดาห์; G3 = 6–8 สัปดาห์; G4 = มากกว่า 8 สัปดาห์ขึ้นไป

ตารางที่ 3 อัตรารอดชีวิต 5 ปี (5-year overall survival)

Group	n (events)	เดือน (จำนวน)			Censored		อัตราการรอด ชีวิตที่ 5 ปี	χ^2	p-value
		20 (events)	40 (events)	60 (events)	n (ร้อยละ)	อัตราการรอด			
G1	241 (39)	229 (12)	213 (28)	202 (39)	202 (83.8)	83.8%	14.261	.003	
G2	138 (25)	125 (13)	119 (19)	113 (25)	113 (81.9)	81.9%			
G3	47 (9)	43 (4)	40 (7)	38 (9)	38 (80.9)	80.9%			
G4	51 (19)	41 (10)	38 (13)	32 (19)	32 (62.7)	62.7%			
รวม	477 (92)	438 (39)	410 (67)	385 (92)	385 (80.7)				

จากการวิเคราะห์อัตราการปลอดโรค 5 ปี (5-year disease-free survival) พบว่าผู้ป่วยที่มีระยะเวลารอคอยผ่าตัดน้อยกว่า 4 สัปดาห์, 4–6 สัปดาห์, และ 6–8 สัปดาห์ มีอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 80.1, 77.5, และ 78.7 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่มีระยะเวลารอคอยการผ่าตัดนานกว่า

8 สัปดาห์ มีอัตราการปลอดโรคได้ต่ำลงอย่างมากเหลือเพียง ร้อยละ 54.9 ผลการทดสอบทางสถิติพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < .001$) ซึ่งให้เห็นว่าระยะเวลารอคอยผ่าตัดที่นานเกิน 8 สัปดาห์ เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการกลับมาเป็นซ้ำของโรค (ภาพที่ 2 และ ตารางที่ 4)



ภาพที่ 2 อัตราการปลอดโรค 5 ปี (5-year disease free survival) แบ่งตามระยะเวลารอคอยผ่าตัดเป็น 4 กลุ่ม โดยกำหนด G1 = น้อยกว่า 4 สัปดาห์; G2 = 4–6 สัปดาห์; G3 = 6–8 สัปดาห์; G4 = มากกว่า 8 สัปดาห์ขึ้นไป

ตารางที่ 4 อัตราการปลอดโรค 5 ปี (5-year disease-free survival)

Group	n (events)	เดือน (จำนวน)			Censored n (ร้อยละ)	อัตราการปลอด โรคที่ 5 ปี	χ^2	p-value
		20 (events)	40 (events)	60 (events)				
G1	241 (48)	225 (16)	205 (36)	193 (48)	193 (80.1)	80.1%	17.998	<.001
G2	138 (31)	121 (17)	114 (24)	107 (31)	107 (77.5)	77.5%		
G3	47 (10)	42 (5)	40 (7)	37 (10)	37 (78.7)	78.7%		
G4	51 (23)	39 (12)	34 (17)	28 (23)	28 (54.9)	54.9%		
รวม	477 (112)	427 (50)	393 (84)	365 (112)	365 (76.5)			

ผู้วิจัยได้นำสถิติวิเคราะห์ด้วยวิธี multivariate Cox proportional hazards regression มาใช้ในการประเมินปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง เช่น ระยะเวลารอคอยผ่าตัด ระยะของโรค (stage) ระดับความรุนแรง (histological differentiation) และชนิดของมะเร็ง (subtype) โดยพบว่า (ตามตารางที่ 5)

1. ระยะเวลารอคอยผ่าตัด (Time to surgery)

ผู้ป่วยในกลุ่มที่รอคอยการผ่าตัดมากกว่า 8 สัปดาห์ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่รอน้อยกว่า 4 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 1.792; 95% CI: 1.014–3.166; p = .045) ขณะที่กลุ่มรอ 4–6 สัปดาห์ และ 6–8 สัปดาห์ มีความเสี่ยงไม่แตกต่างจากกลุ่มที่รอน้อยกว่า 4 สัปดาห์ (p > .05)

2. ชนิดของมะเร็ง (Subtype)

เมื่อผู้ป่วยกลุ่มอื่นเปรียบเทียบกับกลุ่ม luminal type พบว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ กลุ่มโรค triple negative (HR = 2.800; 95% CI: 1.587–4.94; $p < .001$) กลุ่มโรค HER2 overexpression (HR = 2.804; 95% CI: 1.560–5.039; $p = .001$) และกลุ่มโรค luminal type HER2 overexpression (HR = 2.097; 95% CI: 1.091–4.03; $p = .026$)

3. ระยะของโรค (Stage)

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ระยะ Stage 3 มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ระยะ Stage 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 5.730; 95% CI: 2.225–14.756; $p < .001$) ขณะที่กลุ่มที่ระยะ

Stage 2 มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ระยะ Stage 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .05$)

4. ระดับความรุนแรง (Histological differentiation)

ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปานกลาง (moderately differentiated) มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์น้อย (well differentiated) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 0.424; 95% CI: 0.183–0.989; $p = .047$) ขณะที่กลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์รุนแรง (poorly differentiated) และกลุ่มที่ไม่มีการประเมิน (not stated or not applicable) มีความเสี่ยงที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์น้อย (well differentiated) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .05$)

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year overall survival)

	n	Death (n)	Multivariate model		
			HR	(95% CI)	p-value
ระยะเวลาการผ่าตัด (Time to surgery)					
- น้อยกว่า 4 สัปดาห์	241	39 (reference)			
- 4–6 สัปดาห์	138	25	1.118	(0.669–1.867)	.671
- 6–8 สัปดาห์	47	9	1.268	(0.604–2.664)	.530
- มากกว่า 8 สัปดาห์	51	19	1.792	(1.014–3.166)	.045*
ชนิดของมะเร็ง (Subtype)					
- Luminal type	257	33 (reference)			
- Triple negative	98	25	2.800	(1.587–4.94)	<.001*
- HER 2 overexpression	64	20	2.804	(1.56–5.039)	.001*
- Luminal type HER 2 overexpression	58	14	2.097	(1.091–4.03)	.026*

* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p < .05$

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year overall survival) (ต่อ)

	n	Death (n)	Multivariate model		
			HR	(95% CI)	p-value
ระยะของโรค (Stage)					
- Stage 1	68	5 (reference)			
- Stage 2	236	28	1.699	(0.647–4.462)	.282
- Stage 3	173	59	5.730	(2.225–14.756)	<.001*
ระดับความรุนแรง (Histological differentiation)					
- Well differentiated	37	7 (reference)			
- Moderately differentiated	289	52	0.425	(0.183–0.989)	.047*
- Poorly differentiated	109	26	0.424	(0.167–1.075)	.071
- Not stated or not applicable	42	7	0.379	(0.125–1.149)	.086

* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p < .05$

นอกจากการวิเคราะห์หัตถการรอดชีวิตแล้ว เมื่อพิจารณาในส่วนของการรอดชีวิตโรครยะ 5 ปี (disease-free survival) จากการวิเคราะห์ปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลกระทบ ได้แก่ ระยะเวลารอคอยการผ่าตัด ระยะของโรค ระดับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เนื้อเยื่อ และชนิดของมะเร็ง พบว่า (ตามตารางที่ 6)

1. ระยะเวลารอคอยการผ่าตัด (Time to surgery)

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีระยะเวลารอคอยการผ่าตัด นานกว่า 8 สัปดาห์ มีความเสี่ยงต่อการกลับมาเป็นซ้ำหรือเสียชีวิตของโรคสูงกว่ากลุ่มที่รอคายน้อยกว่า 4 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 1.692; 95% CI: 1.008–2.838; $p = .046$) ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่รอคอยการผ่าตัด 4–6 สัปดาห์ และ 6–8 สัปดาห์ มีความเสี่ยงไม่แตกต่างจากกลุ่มที่รอคายน้อยกว่า 4 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .05$)

2. ชนิดของมะเร็ง (Subtype)

โดยเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มโรค luminal type พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มโรคชนิดย่อยอื่น ๆ

มีความเสี่ยงต่อการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหรือเสียชีวิต สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งหมด โดยกลุ่ม HER 2 overexpression มีความเสี่ยงสูงสุด (HR = 3.169; 95% CI: 1.893–5.306; $p < .001$) รองลงมาคือ กลุ่ม triple negative (HR = 2.581; 95% CI: 1.520–4.382; $p < .001$) และกลุ่ม luminal type HER2 overexpression (HR = 2.136; 95% CI: 1.179–3.872; $p = .012$) ตามลำดับ

3. ระยะของโรค (Stage)

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ระยะ Stage 3 มีความเสี่ยงต่อการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหรือเสียชีวิตเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ระยะ Stage 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 4.086; 95% CI: 1.901–8.783; $p < .001$) ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ระยะ Stage 2 มีความเสี่ยงต่อการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหรือเสียชีวิต ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ระยะ Stage 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .05$)

4. ระดับความรุนแรง (Histological differentiation)

เมื่อวิเคราะห์ตามระดับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ (histological differentiation) โดยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์น้อย (well differentiated) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปานกลาง (moderately differentiated) มีความเสี่ยงต่อการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหรือเสียชีวิตลดลง ร้อยละ 55.4 อย่างมีนัย

สำคัญทางสถิติ (HR = 0.446; 95% CI: 0.204–0.977; $p = .044$) ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์รุนแรง (poorly differentiated) และกลุ่มที่ไม่มีข้อมูลประเมิน (not stated or not applicable) มีความเสี่ยงไม่แตกต่างจากกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์น้อย (well differentiated) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .05$)

ตารางที่ 6 การวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ และอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี (5-year disease free survival)

	n	เกิดเหตุการณ์ (n)	Multivariate model		
			HR	(95% CI)	p-value
ระยะเวลาการผ่าตัด (Time to surgery)					
- น้อยกว่า 4 สัปดาห์	241	48 (reference)			
- 4–6 สัปดาห์	138	31	1.168	(0.736–1.854)	.510
- 6–8 สัปดาห์	47	10	1.189	(0.591–2.392)	.627
- มากกว่า 8 สัปดาห์	51	23	1.692	(1.008–2.838)	.046*
ชนิดของมะเร็ง (Subtype)					
- Luminal type	257	40 (reference)			
- Triple negative	98	28	2.581	(1.52–4.382)	<.001*
- HER 2 overexpression	64	27	3.169	(1.893–5.306)	<.001*
- Luminal type HER 2 overexpression	58	17	2.136	(1.179–3.872)	.012*
ระยะของโรค (Stage)					
- Stage 1	68	8 (reference)			
- Stage 2	236	33	1.185	(0.539–2.602)	.673
- Stage 3	173	71	4.086	(1.901–8.783)	<.001*
ระดับความรุนแรง (Histological differentiation)					
- Well differentiated	37	8 (reference)			
- Moderately differentiated	289	61	0.446	(0.204–0.977)	.044*
- Poorly differentiated	109	31	0.481	(0.203–1.14)	.096
- Not stated or not applicable	42	12	0.627	(0.244–1.608)	.331

* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p < .05$

วิจารณ์

แนวคิดพื้นฐานสำหรับความล่าช้าในการผ่าตัดกับอัตราการรอดชีวิต ตั้งแต่ช่วงปลายศตวรรษที่ 20 มีสมมติฐานทางชีววิทยาว่า ความล่าช้าในการผ่าตัดมะเร็งเต้านม อาจเพิ่มความเสี่ยงของการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งผ่านกระแสเลือดหรือน้ำเหลือง ซึ่งอาจส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตลดลง³ อย่างไรก็ตาม หลักฐานเชิงประจักษ์ในช่วงแรกมีความขัดแย้งกัน โดยบางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์กัน ขณะที่บางการศึกษาชี้ว่า ความล่าช้าเกิน 3–6 เดือน อาจส่งผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิต^{7–8} การวิเคราะห์จาก National Cancer Database (NCDB) ของสหรัฐอเมริกา ที่ครอบคลุมผู้ป่วยมากกว่า 200,000 ราย พบว่า ความล่าช้าในการผ่าตัด เกิน 60 วันหลังวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา สัมพันธ์กับการลดลงของการรอดชีวิตโดยรวม (HR = 1.12)⁴ และจากข้อมูลงานวิจัย An และคณะ⁹ ซึ่งระบุว่าความล่าช้าในการผ่าตัดมะเร็งเต้านม 8 สัปดาห์ สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการรอดชีวิต ซึ่งการวิจัยนี้มีผลการวิจัยไปในแนวทางเดียวกัน โดยยืนยันว่าระยะเวลาตั้งแต่การวินิจฉัยหรือการรับการรักษาด้วยเคมีบำบัด (CMT) ครั้งสุดท้าย จนถึงการผ่าตัด ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคของมะเร็งเต้านมอย่างชัดเจน ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดล่าช้าเกิน 8 สัปดาห์ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี และอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดภายใน 8 สัปดาห์ และเมื่อพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี เช่น ระยะเวลาการรอคอยผ่าตัด ระยะของโรค (stage), ระดับความรุนแรงของมะเร็ง (histological differentiation), และชนิดของมะเร็ง (subtype) พบว่า ระยะเวลาการรอคอยผ่าตัดที่มากกว่า 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 3 และ subtype HER 2 overexpression เป็นปัจจัยที่ลดอัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี

ข้อมูลงานวิจัยนี้เป็นการเปรียบเทียบระยะเวลาการรอคอยผ่าตัดกับอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย

มะเร็งเต้านมทุกชนิดย่อย (subtype) แต่งานวิจัยนี้ยังไม่ได้แยก subgroup analysis อย่างชัดเจนว่า แต่ละชนิดย่อย (subtype) ของมะเร็งเต้านม มีระยะเวลาการรอคอยการผ่าตัดที่เหมาะสมแตกต่างกัน ที่อาจส่งผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

สรุป

ผลการวิจัยนี้สามารถนำมาออกแบบนโยบายการจัดลำดับความเร่งด่วน (triage policy) ในการผ่าตัด โดยเฉพาะในช่วงวิกฤต (เช่น สถานการณ์การระบาดของโรค) หรือในพื้นที่ขาดแคลนทรัพยากร โดยการผ่าตัดภายใน 8 สัปดาห์ ไม่ทำให้อัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี ลดลง และสามารถนำไปใช้ในการปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติแห่งชาติ (National Clinical Practice Guidelines) และสนับสนุนระบบสุขภาพให้สามารถให้บริการที่มีประสิทธิภาพ และสอดคล้องกับหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ล่าสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Burstein HJ, Curigliano G, Kyriakides S, Senkus E, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guideline. *Ann Oncol.* 2023;34(5):379–93.
3. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Delays in the treatment of breast cancer. *Br J Cancer.* 1997;76(4):468–74.

4. Mukherjee S, Chagpar AB, Horowitz NR, Wang CH, Li FY, Pusztai L, et al. Impact of surgical delay on survival in early breast cancer: A national cancer database analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(12):7456–65.
5. Soran A, Ozbas S, Aksu G, Aksoy S, Kuru B, Igci A, et al. Surgical timing during the COVID-19 pandemic and long-term outcomes in breast cancer. *JAMA Surg*. 2023;158(5):480–8.
6. National Cancer Institute, Thailand. National breast cancer registry report 2023. Bangkok: Department of Medical Services, Ministry of Public Health; 2023.
7. Viriyapant W, Akewanlop C, Sripan P, Chayawee P, Sriuranpong V, Sookprasert A, et al. Disparities in breast cancer care in Thailand: A multicenter retrospective study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022;23(8):2731–8.
8. Zhang Y, Wang H, Liu Z, et al. Time to surgery and survival in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Br J Surg*. 2022;109(5):188–97.
9. An D, Choi J, Lee J, Kim JY, Kwon S, Kim J, et al. Time to surgery and survival in breast cancer. *BMC Surg*. 2022;22(1):388. doi: 10.1186/s12893-022-01835-1

