

พยาธิแพทย์วินิจฉัยตัวอย่างชิ้นเนื้อว่าเป็นเนื้องอกร้ายหรือไม่ร้าย จากหลักฐานอะไร

สัญญา สุขพนินันท์^{๑,๒}

^๑ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

^๒ภาคีสมาชิก สาขาวิชาเวชศาสตร์ชั้นสูง ประสาทวิทยาแพทยศาสตร์และทันตแพทยศาสตร์ สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา, sanya.suk@mahidol.ac.th

บทนำ

คำถามข้างต้นเป็นคำถามของ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ ดร. นพ.สมชัย บวรกิตติ ราชบัณฑิตอาวุโส กรุณาส่งมาถามผู้พิมพ์ทางอีเมลเมื่อวันที่ ๒๔ เมษายน ๒๕๖๕ เพราะท่านอาจารย์กำลังรวบรวมข้อมูลเพื่อโต้แย้งทางวิชาการในกรณีที่จะมีบทความตีพิมพ์ในวารสารฉบับหนึ่ง ซึ่งมีการถกเถียงกันมากกว่าสามารถดูว่าเป็นเนื้องอกไม่ร้าย (benign tumor) หรือมะเร็ง (cancer) ได้จากการดูเซลล์เลยหรือไม่

คำตอบคือ ใช่และไม่ใช่

ใช่ เพราะการดูเซลล์สามารถดูว่าเป็นเนื้องอกไม่ร้ายหรือมะเร็ง โดยไม่ดูในบริบทอื่น มีผู้เชี่ยวชาญที่เชื่อว่า แม้ได้เซลล์มะเร็ง (cancer cell) มาเพียงเซลล์เดียวก็สามารถดูและบอกได้ว่าเป็นเซลล์มะเร็ง (DeMay, 2007)

ไม่ใช่ เพราะโดยทั่วไปแล้ว มักเข้าใจกันว่า เซลล์มะเร็งแตกต่างไปจากเซลล์ปกติ (normal cell) โดยไม่มีข้อสงสัยดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น อย่างไรก็ตาม เซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วยเหตุต่าง ๆ โดยไม่กลายเป็นเซลล์มะเร็งนั้นเกิดขึ้นได้ และอาจดูแยกจากเซลล์มะเร็งได้ยาก เช่น เซลล์ลิมโฟอิดที่ถูกปลุกฤทธิ์ (activated lymphoid cell) อาจมีลักษณะคล้ายเซลล์มะเร็งลิมโฟอิด (malignant lymphoid cell) หรือที่นิยมเรียกกันว่าเซลล์ลิมโฟมาหรือเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma cell) ได้ (สัญญา สุขพนินันท์, ๒๕๔๘)

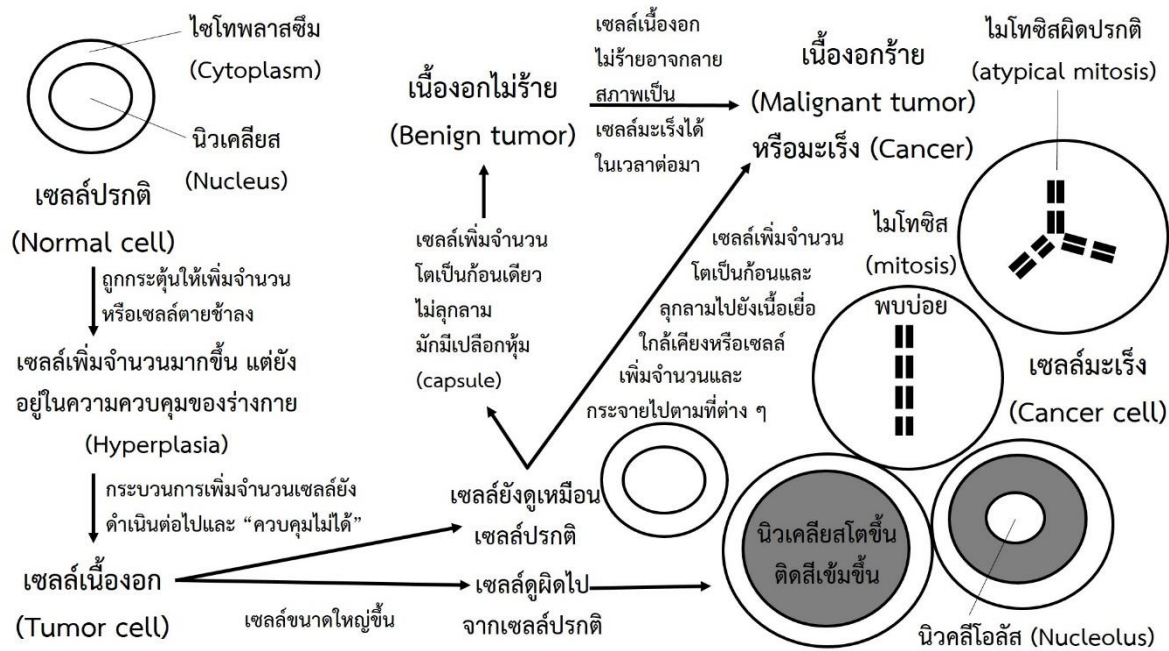
เซลล์ปกติ-เซลล์เนื้องอกไม่ร้าย-เซลล์มะเร็ง

ความยากในการจำแนกเซลล์ออกเป็นเซลล์ปกติกับเซลล์มะเร็งนั้นมีให้พบเห็นอยู่เสมอในการทำงานของพยาธิแพทย์ ซึ่งต้องวินิจฉัยตัวอย่างชิ้นเนื้อ (tissue sample) ที่ส่งตรวจว่าเป็นเนื้องอกหรือไม่ และถ้าเป็นเนื้องอกแล้ว สามารถบอกได้หรือไม่ว่าเป็นเนื้องอกไม่ร้ายหรือเนื้องอกร้าย (malignant tumor) ซึ่งนิยมเรียกว่า มะเร็ง การพิจารณาว่าเป็นเซลล์ปกติ เซลล์เนื้องอกไม่ร้าย (benign tumor cell) เซลล์เนื้องอกร้าย (malignant tumor cell) หรือเซลล์มะเร็งนั้น โดยหลักการแล้ว จะพิจารณานิวเคลียสเป็นสำคัญ โดยที่เซลล์มะเร็งมักจะมีปริมาณโครโมโซมหรือสารพันธุกรรมมากกว่าเซลล์ปกติหรือเซลล์เนื้องอกไม่ร้าย จึงมักสังเกตได้ว่านิวเคลียสจะมีขนาดใหญ่ขึ้น ติดสีย้อมนิวเคลียสเข้มขึ้น มีนิวคลีโอลัส (nucleolus) ที่ใหญ่ชัดเจน หรือมีจำนวนมากขึ้น และมักพบการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งมากขึ้นโดยตรวจพบได้ในเรื่องของไมโทซิส (mitosis) ที่พบได้บ่อยขึ้น (mitotic figure) และอาจพบลักษณะการแบ่งตัวของนิวเคลียสที่ผิดปกติ (atypical mitosis) (ภาพที่ ๑)

ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ช่วยแยกระหว่างเนื้องอกไม่ร้ายกับมะเร็ง

อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงของนิวเคลียสในเซลล์มะเร็งนั้นมีหลายระดับ ตั้งแต่น้อยไปหามาก ในกรณีที่เป็นปัญหาในการวินิจฉัย คือ นิวเคลียสเปลี่ยนแปลงน้อย ทำให้แยกได้ยากจากเซลล์ปกติหรือเซลล์

เนื้องอกไม่ร้าย แต่พยาธิแพทย์ก็ยังสามารถบอกได้ว่าเป็นมะเร็งหรือไม่ โดยอาศัยลักษณะรวมทั้งหมดของมะเร็ง ประเด็นที่สำคัญในการตรวจตัวอย่างชิ้นเนื้อคือ การตรวจพบเซลล์มะเร็งลุกลามในเนื้อเยื่อปกติ (invasion) ดังนั้น แพทย์ผู้ตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจจากก้อนที่พบในผู้ป่วยมักจะตัดบริเวณรอยต่อระหว่างก้อนกับเนื้อเยื่อปกติโดยรอบ (transition zone) ให้ได้เนื้อทั้งภายในก้อนและภายนอกก้อน เพื่อให้พยาธิแพทย์ได้ตรวจดูว่ามีเซลล์มะเร็งลุกลามเข้าไปในเนื้อเยื่อปกติหรือไม่ หรือถ้าแพทย์ตัดก้อนออกทั้งหมด ก็มักจะตัดเนื้อเยื่อปกติโดยรอบก้อนให้ติดออกมาด้วย ทั้งนี้ เพื่อให้แน่ใจว่าตัดก้อนออกได้หมดและเผื่อไว้ในกรณีที่เนื้องอกมีเซลล์ลุกลามออกมานอกก้อนซึ่งไม่สามารถเห็นได้ด้วยตาเปล่า



ภาพที่ ๑ เซลล์ปกติ เซลล์เนื้องอกไม่ร้าย และเซลล์มะเร็ง

สำหรับลักษณะที่ตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์ (microscopic finding) อื่น ๆ นั้น มักจะไม่ได้บ่งชี้ว่าเป็นมะเร็งอย่างแน่นอน เช่น การตายของเซลล์ภายในก้อน ซึ่งมักพบในมะเร็งได้บ่อยกว่าเนื้องอกไม่ร้าย ตลอดจนการมีแคลเซียมเกาะตามหลังการตายของเซลล์ (dystrophic calcification) นอกจากนี้ ยังมีพฤติกรรมของมะเร็งที่นำมาใช้พิจารณา เช่น ก้อนมีขนาดใหญ่ (แต่ก็ยังแยกได้ยากจากเนื้องอกไม่ร้ายที่อาจมีขนาดใหญ่มาก ๆ ได้) ก้อนโตเร็ว ซึ่งต้องอาศัยการติดตามเป็นระยะ หรือเรื่องที่สำคัญที่สุด คือ การแพร่กระจายของมะเร็ง (metastasis) ซึ่งไม่มีใครอยากให้เกิดขึ้น (อย่างไรก็ตาม เนื้องอกไม่ร้ายบางชนิดอาจแพร่กระจายได้ เช่น เนื้องอกของกล้ามเนื้อเรียบที่พบได้ในมดลูก) จะเห็นได้ว่า การตรวจทางรังสีวิทยาให้ได้ภาพแสดงรายละเอียดของก้อนเนื้องอกนั้นก็อาศัยสิ่งที่กล่าวมาแล้วข้างต้น เพื่อแยกแยะระหว่างเนื้องอกไม่ร้ายกับมะเร็ง ไม่ว่าจะเป็นการลุกลามขนาดของก้อน การเปลี่ยนแปลงภายในก้อน และการแพร่กระจายของมะเร็ง แต่การตรวจทางรังสีวิทยาไม่สามารถประเมินเรื่องเซลล์ได้ จึงเป็นหน้าที่ของพยาธิแพทย์ในการตรวจดูเซลล์ในตัวอย่างชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจทางพยาธิวิทยาว่าเป็นเซลล์มะเร็งหรือไม่ (Kumar et al., 2021; Goldblum et al., 2017)

ประเด็นที่ยากที่สุดคือ การที่เซลล์มะเร็งอาจมีลักษณะแตกต่างไปจากเซลล์ปกติหรือเซลล์เนื้องอกไม่ร้ายน้อยมาก ในปัจจุบัน ต้องอาศัยการตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล (molecular genetics) เพื่อค้นหา

ว่ามีความผิดปกติที่จำเพาะสำหรับเซลล์มะเร็ง เช่น มะเร็งเซลล์ไขมัน (liposarcoma) สามารถแยกได้จากเนื้องอกไขมัน (lipoma) โดยการตรวจพบการแสดงออกของยีน *MDM2* (*MDM2* gene expression) ใน well-differentiated liposarcoma ซึ่งบางครั้งแยกได้ยากจาก lipoma ที่มีขนาดใหญ่ เนื่องจาก lipoblast อาจตรวจพบได้ไม่ชัดเจน และตรวจการลุกลามของเซลล์มะเร็งออกนอกก้อนได้ยากเนื่องจากก้อนมีขนาดใหญ่มาก และเซลล์มะเร็งเองอาจไม่ค่อยลุกลามออกนอกก้อน ดังนั้น การตรวจหาการแสดงออกของยีน *MDM2*, *CDK4* และ *p16* จึงช่วยการวินิจฉัยแยกโรครหว่างมะเร็งเซลล์ไขมันกับเนื้องอกไขมันได้ (Kammerer-Jacquet et al., 2017)

พยาธิแพทย์มีความเห็นต่างกันในการวินิจฉัยได้ จะป้องกันไม่ให้วินิจฉัยผิดได้อย่างไร

ประเด็นที่ยากที่สุดอีกประเด็นหนึ่งที่ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ ดร. นพ.สมชัย บวรภิตติ ราชบัณฑิตอาวุโส ได้ให้ข้อสังเกตไว้ก็คือ การที่พยาธิแพทย์คนหนึ่งวินิจฉัยก้อนในปอดว่าเป็นมะเร็งแพร่กระจายชนิดมะเร็งเซลล์บุต่อมไทรอยด์ที่เจริญเป็นปุ่ม (papillary thyroid carcinoma) ซึ่งคงมีต้นกำเนิดในต่อมไทรอยด์ (thyroid gland) แต่ผู้ป่วยไม่มีรอยโรคในต่อมไทรอยด์ เมื่อให้พยาธิแพทย์อาวุโสหรือพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญระบบทางเดินหายใจและปอดทบทวนตรวจซ้ำ (pathological review หรือ review) ก็วินิจฉัยว่าเป็นเนื้องอกเซลล์บุทางเดินหายใจที่มีเนื้อแข็ง (sclerosing pneumocytoma) ที่สมัยก่อนเรียกชื่อว่า เนื้องอกไม่ร้ายของหลอดเลือดที่มีเนื้อแข็ง (sclerosing hemangioma) โดยมีลักษณะตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์ที่เห็นเซลล์เนื้องอกเจริญเป็นปุ่ม (papillary pattern) ได้ เหตุการณ์เช่นนี้เกิดขึ้นได้อย่างไร สิ่งที่เป็นไปได้คือ การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ของชิ้นเนื้อจากปอดคงต้องพบเซลล์เรียงตัวกันรอบแกนที่มีหลอดเลือดฝอย เห็นเป็นปุ่ม (papillary structure) ทำให้พยาธิแพทย์คนแรกนึกเกี่ยวกับ papillary thyroid carcinoma แต่อาจลืมนึกไปว่ามีรอยโรคของปอดเองที่อาจมีลักษณะเช่นนี้ได้ คือ papillary pattern ของ sclerosing pneumocytoma (sclerosing hemangioma) ซึ่งเมื่อก่อนเชื่อกันว่าเป็นเนื้องอกไม่ร้ายของหลอดเลือด แต่มีเซลล์ที่บุทางเดินหายใจส่วนล่างนั้นเจริญคลุมไว้ตลอด ทำให้เห็นเป็นปุ่มได้เหมือนกัน อย่างไรก็ตามความก้าวหน้าทางวิทยาการสามารถพิสูจน์ได้ว่า รอยโรคนี้นี้เป็นเนื้องอกไม่ร้ายของเซลล์บุทางเดินหายใจส่วนล่างซึ่งในปัจจุบันจึงเรียกชื่อว่า sclerosing pneumocytoma (papillary pattern) (Beasley et al., 2015) แน่نونว่า รอยโรคนี้นี้สร้างปัญหาให้แก่พยาธิแพทย์ที่ไม่เคยมีประสบการณ์เกี่ยวกับรอยโรคนี้นามาก่อน และไปนึกถึงรอยโรคที่พบได้บ่อยกว่า เช่น papillary thyroid carcinoma ซึ่งมีลักษณะทางจุลทรรศน์ที่คล้ายกัน (แต่ไม่เหมือนกัน เพราะพยาธิแพทย์ที่มีประสบการณ์จะสามารถแยกแยะระหว่างรอยโรคทั้งสองนี้ออกจากกันได้) คำถามที่น่าสนใจก็คือ รอยโรคที่ดูคล้ายกันในลักษณะนี้พบเห็นได้ในชีวิตการทำงานของพยาธิแพทย์ จึงน่าสนใจว่าพยาธิแพทย์แต่ละคนมีข้อมูลหรือสังเกตอะไรบ้างก่อนที่จะวินิจฉัยรอยโรคหนึ่ง ๆ ออกไป เพราะถ้าวินิจฉัยถูกต้องภายในเวลาอันสั้น ก็จะเป็นประโยชน์แก่การดูแลรักษาผู้ป่วย แต่ถ้าวินิจฉัยผิด ไม่ว่าจะเป็นการวินิจฉัยรอยโรคที่ไม่ใช่มะเร็งผิดไปเป็นมะเร็ง หรือการวินิจฉัยรอยโรคที่เป็นมะเร็งพลาดไปว่าไม่ใช่มะเร็ง ล้วนก่อให้เกิดความเสียหายแก่ผู้ป่วยทั้งสิ้น

จากประสบการณ์ ผู้นิพนธ์พบว่า ข้อมูลทางคลินิกมีความสำคัญเป็นอันดับแรก ตัวอย่างเช่น กรณีของรอยโรคที่เป็นปัญหาข้างต้น ถ้าพยาธิแพทย์ทราบว่ารอยโรคนี้นี้ตัดออกหมดแล้ว ผู้ป่วยสบายดี ไม่ได้มีต่อมไทรอยด์โตแต่อย่างใด พยาธิแพทย์ที่ทราบข้อมูลทางคลินิกที่สำคัญนี้ก็คงจะต้องระมัดระวังเป็นพิเศษว่า ต้องแน่ใจเป็นที่สุดว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ดูจากกล้องจุลทรรศน์นั้นต้องชัดเจน ไม่มีข้อกังขาใด ๆ ให้คนอื่นมีความเห็นเป็นอย่างอื่นไปได้เวลาที่วินิจฉัยโรคทางพยาธิวิทยา ซึ่งคงต้องพิจารณาอย่างรอบคอบที่สุดว่า มีรอยโรคใดที่เกิดขึ้นเฉพาะในเนื้อปอดในลักษณะนี้ได้บ้าง แต่ในกรณีที่เกิดขึ้นแล้ว พยาธิแพทย์คนแรกทราบแต่

เพียงว่า รอยโรคนี้ถูกตัดออกมาจากปอด ในขณะที่นั้นไม่มีการตรวจร่างกายหรือการสืบค้นอย่างละเอียดว่ามีก้อนอยู่ที่อื่นใดหรือไม่ ดังนั้น ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ดูจากกล้องจุลทรรศน์นั้นเป็นข้อมูลเพียงอย่างเดียวที่พยาธิแพทย์คนแรกใช้ในการวินิจฉัยโรค ซึ่งแน่นอนว่า ถ้าไม่มีประสบการณ์มากพอหรือไม่เคยเห็นรอยโรคเช่นนี้มาก่อน ก็คงไปเทียบกับรอยโรคที่พบเห็นได้บ่อยกว่า คือ papillary thyroid carcinoma ซึ่งทำให้แพทย์ที่ดูแลรักษาต้องไปสืบค้นมากมาย โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับต่อมไทรอยด์ แต่เมื่อไม่พบรอยโรคใด ๆ จึงได้ร้องขอให้ทบทวนตรวจซ้ำโดยพยาธิแพทย์ที่มีประสบการณ์สูงกว่าหรือมีความเชี่ยวชาญเฉพาะด้านดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

มีผู้วิเคราะห์การวินิจฉัยของพยาธิแพทย์ว่า มีองค์ประกอบสำคัญ ๔ อย่าง (Pena & Andrade-Filho, 2009) คือ

๑) กระบวนการคิด (cognitive domain) เกี่ยวข้องกับการรับรู้ (perception) ของข้อมูลทางพยาธิวิทยาที่เห็นด้วยตาเปล่า ด้วยกล้องจุลทรรศน์ (ประเด็นนี้ พยาธิแพทย์อาจเห็นต่างกันได้มาก) ความสนใจ (attention) ในรายละเอียด ซึ่งข้อมูลทางคลินิกที่นำมาในใบส่งตรวจมีความสำคัญและทำให้เกิดความสนใจใส่ใจต่างกันได้ ความจำ (memory) ของพยาธิแพทย์ในรายละเอียดเฉพาะของรอยโรค รวมทั้งการรู้จำแบบรูปต่าง ๆ ได้ (pattern recognition) การสืบค้นข้อมูล (search) ตลอดจนการคิดหาวิธีการตรวจสอบเพิ่มเติม มาประกอบการตั้งสมมติฐาน (hypothesis) เพื่อจะได้วินิจฉัยโรคโดยมีความน่าจะเป็นมากที่สุด (creation) และการพิสูจน์ยืนยันการวินิจฉัยโรคทางพยาธิวิทยานั้นว่าถูกต้องเชื่อถือได้หรือไม่ (verification) คงจะเห็นได้ว่ากระบวนการคิดของพยาธิแพทย์นั้นแตกต่างกันได้มากตามแต่ละคน แม้ได้รับการฝึกอบรมมาในสถาบันเดียวกัน แต่ความเป็นปัจเจกและพื้นฐานทางความคิดที่แตกต่างกันย่อมส่งผลให้เกิดกระบวนการคิดที่ต่างกันได้

๒) ทักษะทางการติดต่อสื่อสาร (communicative domain) หมายรวมถึงการซักถามให้ได้ข้อมูลทางคลินิกเพื่อสนับสนุนข้อมูลทางพยาธิวิทยาและสรุปให้ได้ผลการวินิจฉัย

๓) ความถูกต้องทางเทคนิคและหลักเกณฑ์ในการทำงานทางพยาธิวิทยา (normative domain) การวินิจฉัยโรคทางพยาธิวิทยาต้องสามารถตรวจสอบความถูกต้องทางเทคนิค มีหลักการในการเลือกส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อช่วยการวินิจฉัย และการยอมรับในการวินิจฉัยจากเพื่อนร่วมงานที่ช่วยพิจารณาผลการตรวจ (ถ้ามี) (หมายเหตุ: ในกรณีที่ไม่ยอมรับ ก็ควรหาพยาธิแพทย์คนที่ ๓ หรือ ๔ ช่วยให้ความเห็นเพิ่มเติม หรือส่งไปให้ผู้เชี่ยวชาญในเรื่องนั้น ๆ ช่วยวินิจฉัย)

๔) จรรยาบรรณทางแพทย์ (medical conduct domain) การวินิจฉัยโรคทางพยาธิวิทยาต้องอธิบายสิ่งที่เกิดขึ้นและผลที่ตามมาในมุมมองของตัวพยาธิแพทย์เองและแพทย์ผู้ส่งตรวจ ซึ่งควรสอดคล้องกัน และมีความรับผิดชอบต่อการวินิจฉัยโรคทางพยาธิวิทยาที่ให้ไปนั้น ดังนั้น ถ้าไม่แน่ใจ พยาธิแพทย์ที่รับผิดชอบตัวอย่างขึ้นเนื้อที่ส่งตรวจทางพยาธิวิทยานั้น ต้องส่งปรึกษาพยาธิแพทย์ที่ตนคิดว่ามีประสบการณ์มากกว่า โดยเฉพาะเป็นผู้เชี่ยวชาญในเรื่องนั้น

เนื่องจากการวินิจฉัยโรคทางพยาธิวิทยาอาจแตกต่างกันในระหว่างพยาธิแพทย์ด้วยกันได้ ดังนั้น จึงมีการเสนอให้ขอความเห็นเพิ่มเติมจากพยาธิแพทย์คนอื่น (second opinion) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเรื่องการวินิจฉัยมะเร็ง เพื่อลดความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นได้ (Middleton et al., 2014; Goldblum et al., 2017) ซึ่งมักจะให้ทบทวนตรวจซ้ำก่อนเริ่มให้การรักษาจำเพาะสำหรับโรคมะเร็ง เพื่อให้แน่ใจว่าการวินิจฉัยโรคมะเร็งทางพยาธิวิทยานั้นถูกต้อง

บทสรุป

พยาธิแพทย์วินิจฉัยตัวอย่างชิ้นเนื้อว่าเป็นเนื้องอกร้ายหรือไม่ร้าย โดยอาศัยหลักฐานหลายอย่างร่วมกัน ไม่ว่าจะเป็นการตรวจดูเซลล์ว่าเป็นเซลล์เนื้องอกไม่ร้ายหรือเซลล์มะเร็ง ดูการเจริญเติบโตของเนื้องอกที่มีต่อเนื้อเยื่อข้างเคียงรวมทั้งการแพร่กระจาย อาจมีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อมูลมากขึ้น ซึ่งเป็นการย้อมพิเศษต่าง ๆ ไปจนถึงการตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล ข้อมูลทางคลินิกมีความสำคัญมากในการวินิจฉัยและในกรณีที่เป็นการวินิจฉัยมะเร็งครั้งแรก การขอความเห็นเพิ่มเติมจากพยาธิแพทย์คนอื่นจะลดความผิดพลาดในการวินิจฉัยได้

เอกสารอ้างอิง

- สัญญา สุขพนิชนันท์ (๒๕๔๘) Lymphoma: การวินิจฉัยและความรู้ทางโลหิตพยาธิวิทยา (Diagnosis and Knowledge in Hematopathology). โครงการตำรา-ศิริราช: กรุงเทพฯ.
- Beasley, M.B. and Travis, W.D. (2015) Sclerosing Pneumocytoma. *In*: Travis, W.D., Brambilla, E., Burke, A.P., Marx, A., Nicholson, A.G. (Eds.) WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, 4th Edition; IARC: Lyon, France, pp. 110-1.
- DeMay, R. (2007) Practical Principles of Cytopathology. American Society for Clinical Pathology Press: Chicago.
- Goldblum, J.R., Lamps, L.W., McKeeney, J.K. and Myers, J.L. (2017) Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th Edition; Elsevier: New York.
- Kammerer-Jacquet, S-F., Thierry, S., Cabillic, F., Lannes, M., Burtin, F., Henno, S., Dugay, F., Bouzillé, G., Rioux-Leclercq, N., Belaud-Rotureau, M-A., and Stock, N. (2017) Differential Diagnosis of Atypical Lipomatous Tumor/well-differentiated Liposarcoma and Dedifferentiated Liposarcoma: Utility of p16 in Combination with MDM2 and CDK4 Immunohistochemistry. *Hum. Pathol.* 59, 34-40.
- Kumar, V., Abbas, A.K. and Aster, J.C. (2021) Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th Edition. Elsevier: Philadelphia, PA.
- Middleton, L.P., Feeley, T.W., Albright, H.W., Walters, R. and Hamilton, S.H. (2014) Second-opinion Pathologic Review is a Patient Safety Mechanism that Helps Reduce Error and Decrease Waste. *J. Oncol. Pract.* 10(4), 275-280.
- Pena, G.P. and Andrade-Filho, J.S. (2009) How does a Pathologist Make a Diagnosis? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 133(1), 124-132.