

มีอะไรใหม่ในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก

[New model in cervical cancer screening]

- คาริกา คาโรจน์ พ.บ.
หน่วยงานมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี
โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี

บริบท

บทนำ

การตรวจคัดกรองมะเร็งคืออะไร

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกมีข้อเด่นอย่างไร

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกยังมีจุดอ่อน

HPV DNA test คืออะไร

HPV DNA test ลดจุดอ่อนของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยมีกี่แบบ

แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกจากอดีตถึงปัจจุบัน

ตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกควรทำเมื่อไร

จะหยุดตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกเมื่อไร

Reference

บทนำ

ข้อมูลจากรายงานทางระบาดวิทยาของมะเร็งในประเทศไทย ฉบับปี พ.ศ. 2553 พบว่า

อุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูกปรับตามโครงสร้างมาตรฐานอายุ คือ 18.1 คน ต่อ

ประชากรแสนคน นับเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสองของหญิงไทยรองจากมะเร็งเต้านม (20.9 คน ต่อ ประชากรแสนคน) เป็นผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ 9,999 คน เสียชีวิต 5,216 คน ถ้าคิดเป็นรายวันแล้วจะมีหญิงไทยที่เสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกวันละ 14 คน แม้ว่าจะมีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก แต่พบว่าใน 15 ปีที่ผ่านมาอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูกนั้นลดลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น เมื่อเทียบกับประเทศในแถบทวีปยุโรปตะวันออกหรืออเมริกาที่สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูกลงไปได้ไม่ต่ำกว่า 50%

การตรวจคัดกรองมะเร็งคืออะไร

คือการตรวจหาโรคมะเร็งก่อนที่จะมีอาการหรืออาการแสดง โดยมีเป้าหมายคือสามารถวินิจฉัยโรคได้เร็ว เพื่อความง่ายในการรักษาและเพื่อลดโอกาสการเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง โดยมะเร็งที่สามารถวินิจฉัยโรคได้ก่อนที่จะมีอาการหรืออาการแสดงได้แก่ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกมีข้อเด่นอย่างไร

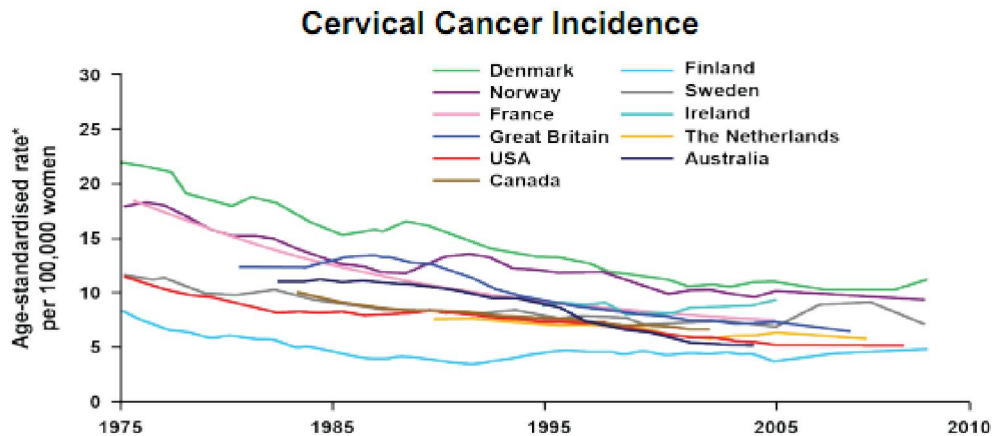
แม้จะมีโรคมะเร็งอยู่หลายชนิดที่สามารถตรวจคัดกรองมะเร็งได้ แต่มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งเพียงชนิดเดียวที่ได้รับการพิสูจน์ว่าสามารถลดสาเหตุการเสียชีวิตจากมะเร็งได้ ด้วยมะเร็งปากมดลูกมีข้อเด่นดังต่อไปนี้

- มีรอยโรคก่อนเป็นมะเร็ง ที่สามารถตรวจพบได้จากการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ทำให้รู้ก่อนเป็นมะเร็งและสามารถทำให้ไม่เป็นมะเร็งปากมดลูกได้ การแบ่งรอยโรคก่อนเป็นมะเร็งแบ่งได้สามระดับจากความรุนแรงน้อยไปมากเป็น CIN1-3 โดยมีโอกาสกลายเป็นมะเร็งในอนาคต 1%, 5%, 12%ตามลำดับ
- ตำแหน่งกำเนิดมะเร็งนั้นค่อนข้างจำเพาะ โดยปกติปากมดลูกมีรูปร่างเป็นรูปทรงกระบอก ยาว 2-3 เซนติเมตร แต่ตำแหน่งกำเนิดมะเร็งปากมดลูกจะเริ่มที่ transformation zone ก่อน ซึ่งเป็นพื้นที่รอยต่อเล็กๆระหว่างปากมดลูกด้าน

นอกและด้านใน (ectocervix and endocervix) ทำให้สะดวกในการเก็บตัวอย่างไปตรวจ บุคคลากรทางการแพทย์ที่ผ่านการอบรมก็สามารถทำการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกได้

- ปากมดลูกเป็นอวัยวะที่เข้าถึงได้โดยไม่เจ็บตัวหรือเสียเลือด (non invasive) จึงเป็นวิธีการตรวจคัดกรองที่ไม่มีความเสี่ยง
- ระยะเวลาจากรอยโรคก่อนเป็นมะเร็งจนกระทั่งกลายเป็นมะเร็ง ใช้เวลาประมาณ 10 ปี ดังนั้นจึงมีโอกาที่จะตรวจพบก่อนเป็นมะเร็งได้มาก
- มีการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมหลังจากพบความผิดปกติจากการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกที่มีประสิทธิภาพ ทั้งการทำ colposcopy และการทำ diagnostic excisional procedure
- ทำให้ไม่เป็นมะเร็งได้ด้วย excisional procedure ซึ่งวิธีการนี้นอกจากใช้วินิจฉัยรอยโรคก่อนเป็นมะเร็งแล้ว ยังสามารถช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งได้อีกด้วย เนื่องจากรอยโรคก่อนจะกลายเป็นมะเร็งนั้นได้ถูกตัดออกไป
- มะเร็งปากมดลูกมีสาเหตุที่ชัดเจนมาจากเชื้อก่อมะเร็งเอชพีวี เราได้นำความรู้นี้มาใช้ในเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกและผลิตวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก
- ลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูกได้จากการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก
- ลดจำนวนผู้เสียชีวิตจากมะเร็งได้ด้วยการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ซึ่งข้อมูลจากงานวิจัยทางคลินิกได้พิสูจน์ว่าสามารถลดจำนวนผู้เสียชีวิตจากมะเร็งได้จริงและยังไม่มีมีการตรวจคัดกรองมะเร็งชนิดใดทำได้มาก่อน

กราฟแสดงการลดลงของอุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูกในประเทศต่างๆเมื่อทำPap smear



Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>. Accessed March 15, 2012. IARC CancerBase. Lyon; 2010

* Standardised using the world reference population.

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกยังมีจุดอ่อน

จากหลักฐานที่ว่า

- กราฟแสดงการลดลงของอุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูกในประเทศต่างๆ หลังจากติดตามไปได้ 15 ปี พบว่าอุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูกเริ่มคงที่ไม่สามารถลดลงไปได้มากกว่านี้อีก และเปอร์เซ็นต์การลดลงของมะเร็งปากมดลูกคือ 50-60 % แต่จำนวนประชากรที่มารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกนั้นอยู่ที่ประมาณ 80% แสดงให้เห็นว่าในประชากรที่มารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกนั้นยังมีประชากรบางส่วนยังคงเป็นมะเร็งปากมดลูก
- วาสารของสมาคมสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทยยังมีการตีพิมพ์ข้อร้องเรียนอันเกิดจากการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกปรากฏอยู่ในทุกปี บางกรณีพบว่าแพทย์ที่ทำการตรวจได้ปฏิบัติตามแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก

ทุกประการแต่ก็ยังไม่สามารถวินิจฉัยมะเร็งปากมดลูกได้จนเกิดการร้องเรียนขึ้น

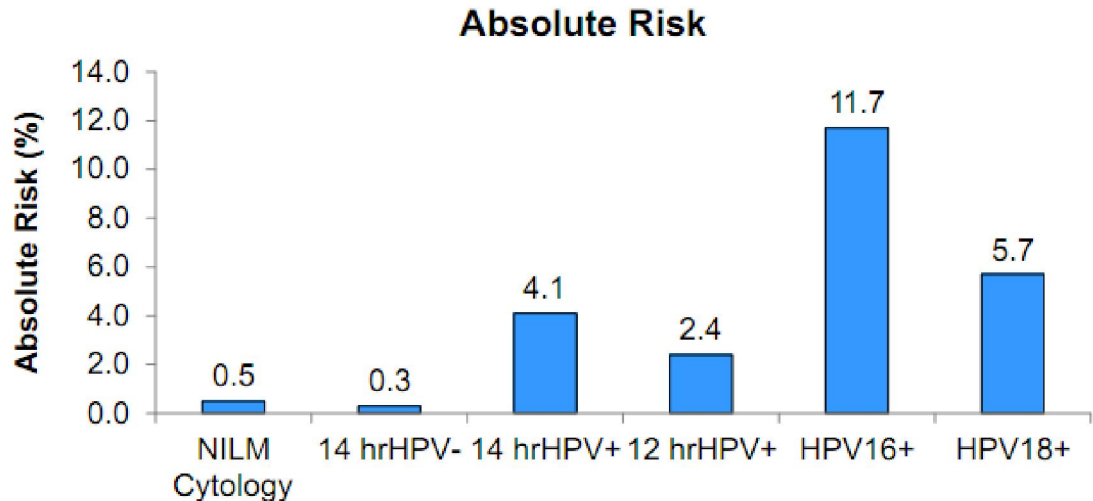
- เป็นที่ทราบกันดีว่าความไว (sensitivity) ในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกนั้นประมาณ 40-60% ซึ่งเป็นค่าที่ไม่ได้สูงมาก แต่เนื่องจากระยะเวลาการดำเนินโรคนั้นยาวนานทำให้มีโอกาสดูตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกซ้ำๆทำให้ความไวมีค่าเพิ่มขึ้น

HPV DNA test คืออะไร

เป็นที่ทราบแล้วว่ามะเร็งปากมดลูก(ยกเว้นกลุ่มซาร์โคมา)มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสก่อมะเร็งที่ชื่อว่าเอชพีวี ซึ่งมีทั้งหมด 14 สายพันธุ์ โดยมีสายพันธุ์ที่ 16 และ 18 เป็นสัดส่วนถึง 70% ของมะเร็งปากมดลูกทั้งหมด การตรวจHPV DNA test นี้เป็นการตรวจเพื่อหาเชื้อก่อมะเร็งที่ปากมดลูกว่ามีการติดเชื้อก่อมะเร็งหรือไม่ โดยการแปลผลตรวจในปัจจุบันสามารถรายงานผลการติดเชื้อก่อมะเร็งแยกเป็นสายพันธุ์ได้เป็นสามแบบคือ สายพันธุ์16 สายพันธุ์18 และ12สายพันธุ์ที่เหลือ

HPV DNA test ลดจุดอ่อนของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก

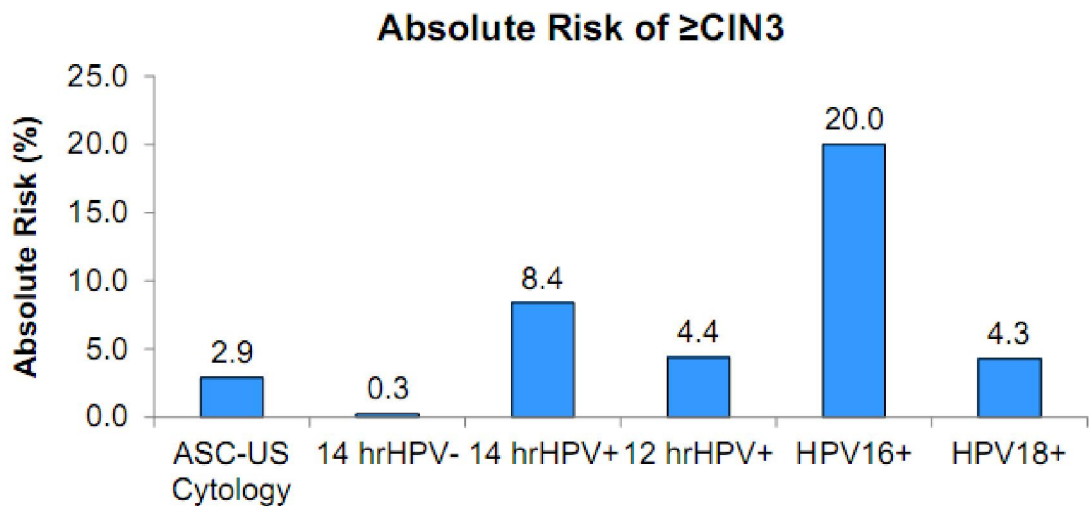
- สามารถตรวจพบรอยโรคก่อนเป็นมะเร็งได้แม้ว่าผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกแบบมาตรฐานจะได้ผลปกติ โดยพบรอยโรคก่อนเป็นมะเร็งแบบรุนแรง (CIN3) เป็นต้นไป สูงถึง 11.7%ในสายพันธุ์16, 5.7%ในสายพันธุ์18, 2.4%ใน12สายพันธุ์ที่เหลือ



Nearly 1 in 8 women with normal cytology who were HPV16+ had high-grade cervical disease that was missed by cytology

Wright T, et al. *Am J Clin Pathol.* 2011;136: 578-586.

หรือแม้การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกจะพบความผิดปกติเพียงเล็กน้อยมาก (asc-us) แต่หากตรวจด้วยการหาเชื้อก่อมะเร็งเอชพีวีจะพบ CIN3 อยู่สูงสุดถึง 20%



cobas[®] HPV test (genotyping) identifies HPV16 in a sub-population with ASC-US cytology that is at the highest risk of \geq CIN3

Stoler MH, et al. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:468-475.

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยมีกี่แบบ

- 1) ตรวจโดยเซลล์วิทยา คือการนำเซลล์ปากมดลูกมาตรวจเพื่อหารอยโรคก่อนเป็นมะเร็ง โดยยังแบ่งเป็นวิธีย่อยดังนี้

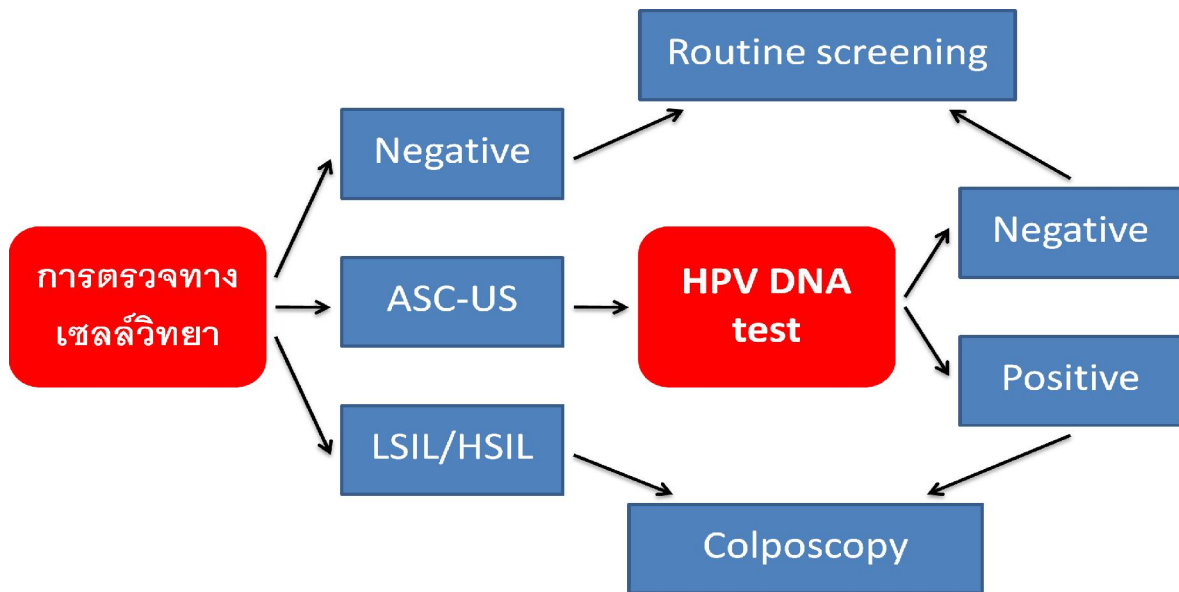
๑. การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกแบบมาตรฐาน(conventional Pap smear) เป็นการนำเซลล์ปากมดลูกมาป้ายบนสไลด์ ย้อมสี แล้วส่องกล้องขยายดูเซลล์
๒. การตรวจวิธีเซลล์วิทยาอิงของเหลว (Liquid Based Cytology - LBC) เป็นการนำเซลล์บริเวณปากมดลูกด้วยไม้กวาดใส่ลงในน้ำยา รักษาสภาพเซลล์แล้วนำเข้าสู่ขบวนการเตรียมเซลล์บนกระจกแก้ว ซึ่งมีข้อดี คือทำให้เซลล์เรียงตัวเป็นชั้นบาง การแปลผลใช้เวลาไม่นานและมีความแม่นยำมากขึ้น ซึ่งในปัจจุบันมีน้ำยาตรวจที่นิยมใช้อยู่ 2 ชนิด ดังนี้ Thin Prep และ SurePathTM
- 2) วิธีตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวี (HPV DNA Test) คือ วิธีการตรวจหาเชื้อ HPV โดยเทคนิคทางชีวโมเลกุล (การเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัส) ซึ่งเป็นสาเหตุโดยตรงของการเกิดมะเร็งปากมดลูก
- 3) VIA (visual inspection with acetic acid) เป็นการตรวจโดยใช้น้ำยา acetic acid เจือจาง 3-5% ชโลมลงบนปากมดลูก แล้วสังเกตดูการเปลี่ยนแปลงของสีเยื่อปากมดลูกหลังจาก 1 นาที ซึ่งจะเกิดเป็นฝ้าขาวขึ้นชั่วคราวในจุดที่สงสัยว่าจะมีรอยโรคของปากมดลูก(แต่ไม่สามารถแยกรอยโรคก่อนเป็นมะเร็งออกจากรอยโรคที่เป็นมะเร็งได้ในบางกรณี) การตรวจคัดกรองโดยวิธี VIA สามารถรู้ผลได้ทันที และถ้ามีข้อบ่งชี้ในการบำบัดก็สามารถทำได้ทันที อย่างไรก็ตามวิธีนี้ไม่สามารถประเมินความผิดปกติ หรือรอยโรคที่อยู่ลึกภายในช่องคอมดลูกได้ รวมทั้งไม่สามารถทำการตรวจได้แม่นยำในหญิงที่ transformation zone เห็นได้ไม่ครบ โดยเฉพาะในหญิงสูงอายุ นอกจากนี้การตรวจคัดกรองโดยวิธี VIA ในปัจจุบันยังไม่มีผลขึ้นเนื้อเพื่อยืนยันการวินิจฉัย จึงเหมาะที่จะเลือกใช้ในบางพื้นที่ของประเทศไทยที่ไม่สะดวกที่จะตรวจติดตาม

แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกจากอดีตถึงปัจจุบัน

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกเริ่มต้นด้วยการตรวจทางเซลล์วิทยา จากการทำ Pap smear เปลี่ยนมาเป็นLiquid-base cytology

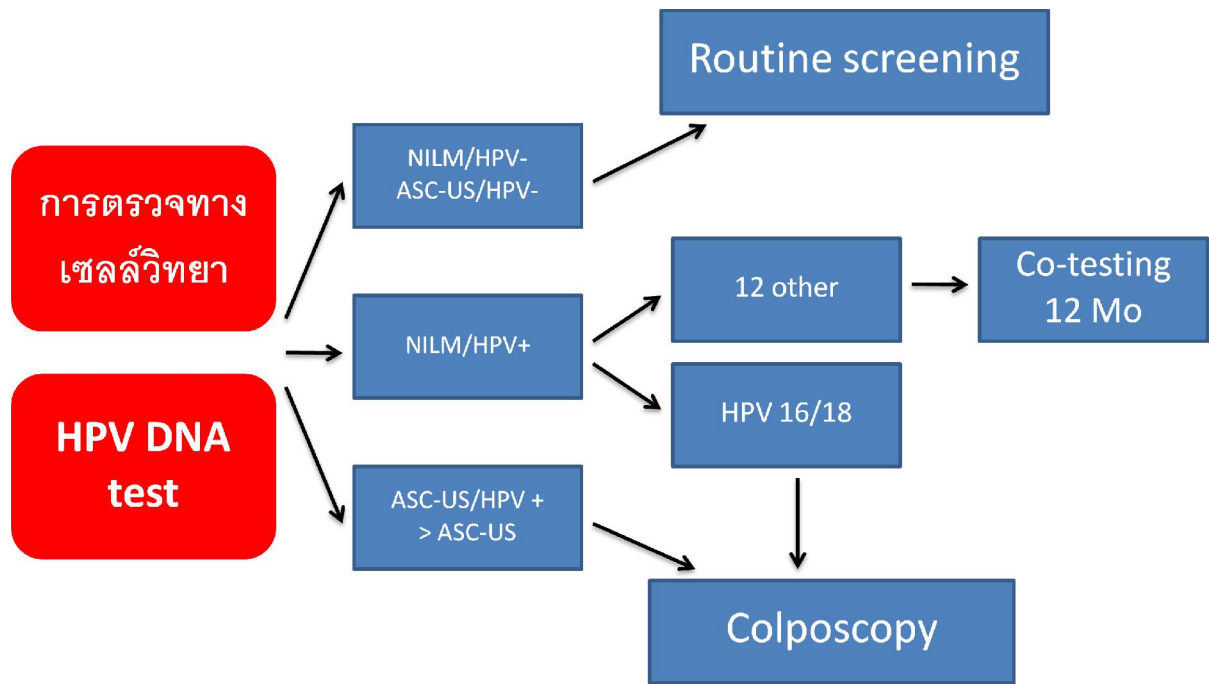
เมื่อเริ่มมี HPV DNA test นั้น การตรวจเซลล์วิทยายังเป็นการตรวจหลัก ส่วนการตรวจหาเชื้อก่อมะเร็งเป็นเพียงการตรวจเสริมในบางกรณีเท่านั้น โดยเริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุ 21 ปี และหยุดตรวจเมื่ออายุ 65 ปี (โดยอาจหยุดตรวจคัดกรองก่อนเวลาได้หรืออาจยังต้องตรวจต่อไปแม้ว่าอายุจะมากกว่า 65 ปีแล้ว ทั้งนี้ตามข้อบ่งชี้ที่กำหนด)

การตรวจเซลล์วิทยาเป็นการตรวจหลัก การตรวจหาเชื้อไวรัสก่อมะเร็งเป็นการตรวจเสริม



ต่อมาค้นพบว่า การตรวจหาเชื้อไวรัสก่อมะเร็งทำให้ความไวในการตรวจคัดกรองเพิ่มขึ้นมาก จึงทำให้การตรวจทั้งสองอย่างนี้ใช้พิจารณาร่วมกันหรือใช้เป็นการตรวจหลักทั้งคู่ เรียกการตรวจแบบนี้ว่า co-testing การตรวจแบบ co-testing นี้เริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุ 30 ปี และหยุดตรวจเมื่ออายุ 65 ปี

การตรวจเซลล์วิทยาและการตรวจหาเชื้อไวรัสก่อมะเร็งเป็นการตรวจหลักด้วยกัน

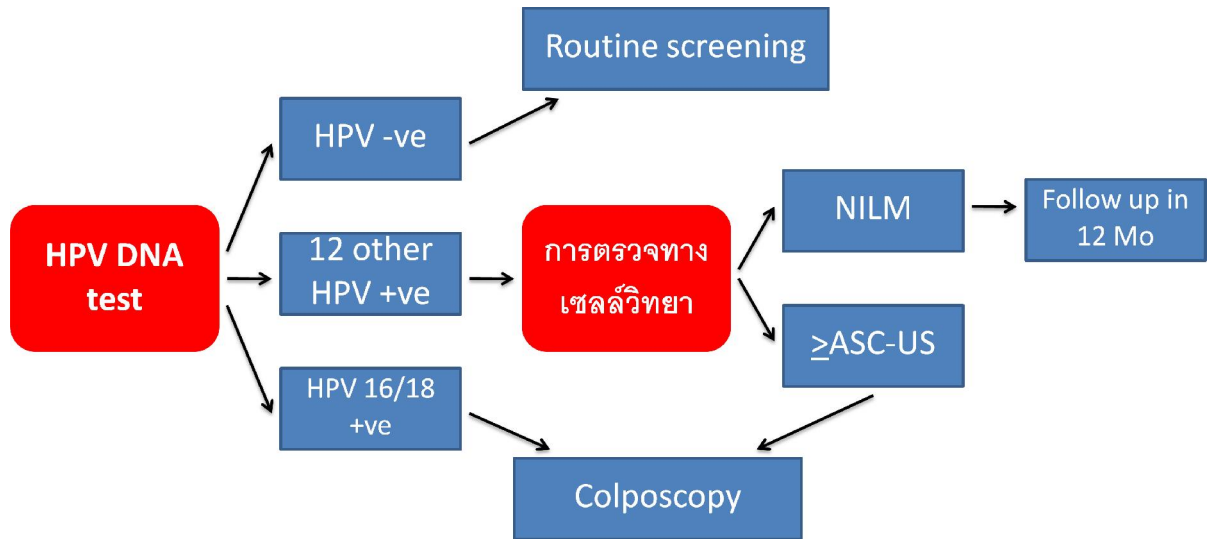


เนื่องจากความแม่นยำของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธีตรวจหาการติดเชื้อก่อมะเร็งนั้นมีความแม่นยำสูงมาก ได้มีการพยายามให้การตรวจหาเชื้อไวรัสก่อมะเร็งเป็นการตรวจหลักเพียงอย่างเดียว โดยเริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุ 25 ปี และหยุดตรวจเมื่ออายุ 65 ปี ได้มีแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยการตรวจการติดเชื้อเอชพีวีเป็นหลักออกมาเมื่อวันที่ 12 ตุลาคม 2559 สามารถอ่านเพิ่มเติมที่ http://www.medscape.com/viewarticle/870149?nlid=110036_2043&src=WNL_mdplsnews_161014_mscpedit_obgy&uac=159124HN&spon=16&impID=1215343&faf=1

ในความเห็นส่วนตัวของผู้เขียนการยกเลิกตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกทางเซลล์วิทยาไม่ได้ทำให้ความไวในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกลดลงแต่ประโยชน์อย่างอื่นของการตรวจเซลล์วิทยาอาจหายไป เช่น ไม่สามารถการตรวจพบการอักเสบติดเชื้อในช่องคลอด ไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกหรือเซลล์ในช่องท้องที่หลุดมาในปากมดลูกได้ ไม่สามารถการตรวจพบ

เซลล์มะเร็งชนิดอื่นที่กระจายมาที่ปากมดลูก เนื่องจากความผิดปกติเหล่านี้ไม่ได้เกิดจากเชื้อเอชพีวี

การตรวจหาเชื้อไวรัสก่อมะเร็งเป็นการตรวจหลัก การตรวจเซลล์วิทยาเป็นการตรวจเสริม



ตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกควรทำเมื่อไร

ตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกควรทำเมื่อไร ขึ้นอยู่กับว่าจะให้การตรวจคัดกรองใดเป็นการตรวจหลัก ในที่นี้ จึงแนะนำกว้างๆดังตารางด้านล่างนี้

POPULATION	PAGE NUMBER	RECOMMENDED SCREENING METHOD ^a	MANAGEMENT OF SCREEN RESULTS	COMMENTS
Aged < 21 y	7	No screening		HPV testing should not be used for screening or management of ASC-US in this age group
Aged 21-29 y	8-9	Cytology alone every 3 y	HPV-positive ASC-US ^b or cytology of LSIL or more severe: Refer to ASCCP guidelines ²	HPV testing should not be used for screening in this age group
			Cytology negative or HPV-negative ASC-US ^b : Rescreen with cytology in 3 y	
Aged 30-65 y	9-16	HPV and cytology "cotesting" every 5 y (preferred)	HPV-positive ASC-US or cytology of LSIL or more severe: Refer to ASCCP guidelines ²	Screening by HPV testing alone is not recommended for most clinical settings
			HPV positive, cytology negative: Option 1: 12-mo follow-up with cotesting Option 2: Test for HPV16 or HPV16/18 genotypes <ul style="list-style-type: none"> • If HPV16 or HPV16/18 positive: refer to colposcopy • If HPV16 or HPV16/18 negative: 12-mo follow-up with cotesting 	
			Cotest negative or HPV-negative ASC-US: Rescreen with cotesting in 5 y	
			Cytology alone every 3 y (acceptable)	
Aged > 65 y	16-17	No screening following adequate negative prior screening	HPV-positive ASC-US ^b or cytology of LSIL or more severe: Refer to ASCCP guidelines ²	Women with a history of CIN2 or a more severe diagnosis should continue routine screening for at least 20 y
			Cytology negative or HPV-negative ASC-US ^b : Rescreen with cytology in 3 y	
After hysterectomy	17-18	No screening		Applies to women without a cervix and without a history of CIN2 or a more severe diagnosis in the past 20 y or cervical cancer ever
HPV vaccinated	18-19		Follow age-specific recommendations (same as unvaccinated women)	

ASCCP indicates American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; CIN2, cervical intra-epithelial neoplasia grade 2; HPV, human papillomavirus; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion.

^aWomen should not be screened annually at any age by any method.

^bASC-US cytology with secondary HPV testing for management decisions.

จะหยุดตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกเมื่อไร

1. อายุน้อยกว่า 65 ปี ได้ตัดมดลูกและปากมดลูกออกไปด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับรอยโรคก่อนเป็นมะเร็งปากมดลูก และมีประวัติผลคัดกรองปกติคือตรวจคัดกรองเซลล์วิทยาปกติต่อเนื่อง 3 ครั้งหรือ 2 ครั้งภายใน 10 ปี และผลคัดกรองครั้งสุดท้ายไม่เกิน 5 ปี และต้องไม่มีประวัติ เช่นมีคู่นอนคนใหม่
2. หญิงอายุมากกว่า 65 ปี หากมีประวัติผลคัดกรองปกติคือตรวจคัดกรองเซลล์วิทยาปกติต่อเนื่อง 3 ครั้งหรือ 2 ครั้งภายใน 10 ปี และผลคัดกรองครั้งสุดท้ายไม่เกิน 5 ปี ไม่มีประวัติเซลล์ปากมดลูกผิดปกติ CIN2+ ภายใน 20 ปี ไม่ต้องตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกต่อ

อายุมากกว่า 65 ปี ไม่ควรหยุดตรวจได้แก่

1. เป็นมะเร็งปากมดลูก แม้จะรักษาครบแล้ว
2. มีรอยโรคก่อนเป็นมะเร็ง \geq CIN2 ควรตรวจติดตามต่อไปอีก 20 ปี
3. ได้รับความเสี่ยง Diethylstilbestrol(DES) ตั้งแต่อายุในครรภ์
4. ภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ติดเชื้อ HIV
5. มีคู่นอนคนใหม่

Reference

1. WHO/ICO 2010 Summary Report on HPV and Cervical cancer statistics in Thailand, 1-61.
2. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S . Cancer in Thailand, Vol V, 2011-2003. Bangkok : Bangkok Medical Publisher : 52-82.
3. Saslow D, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2012 ;62(3):147-72.
4. Ferlay J.GLOBACAN 2008. Available from :
URL;<http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>.
5. White J, et al.. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 Genotyping for the Triage of Women With High Risk HPV + Cytology Negative Results. Am J Clin Pathol 2011;136:578-586

6. Jose J, et al. ASCO Issues New Guideline for Global Cervical Cancer

Screening. J Glob Oncol 2012 . Available from : URL;

http://www.medscape.com/viewarticle/870149?nlid=110036_2043&src=WN

[L_mdplsnews_161014_mscpedit_obgy&uac=159124HN&spon=16&impID=](http://www.medscape.com/viewarticle/870149?nlid=110036_2043&src=WN)

[1215343&faf=1](http://www.medscape.com/viewarticle/870149?nlid=110036_2043&src=WN)