

mổ, trong và sau mổ sẽ giúp giảm thiểu nguy cơ nhiễm trùng. Có 5 trường hợp (chiếm 15,6 %) đau khớp chèn – đùi bên khớp nhân tạo khi lên xuống cầu thang. Mặc dù chúng tôi đã cố gắng làm sạch tối đa các chồi xương và dùng dao điện đốt các sợi thần kinh cảm giác quanh chu vi xương bánh chè trong mổ và tập PHCN nhưng sau khi khám lại chúng tôi thấy số BN này có cơ lực cơ tứ đầu đùi còn kém, việc đứng lên từ ghế cần có tay vịn nên theo chúng tôi đây có lẽ đó là nguyên nhân gây nên triệu chứng đau này.

## V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật thay khớp gối toàn phần cắt bỏ dây chằng chéo sau tại bệnh viện Xanh Pôn đã giải quyết được triệu chứng đau tốt cho bệnh nhân, phục hồi chức năng khớp tốt, tỉ lệ biến chứng và độ hư hại ăn mòn khớp thấp, tuy nhiên cần đánh giá ở cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Feng B, Weng X, Lin J, Jin J, Wang W, Qiu G.** Long-Term Follow-Up of Cemented Fixed-Bearing Total Knee Arthroplasty in a Chinese Population: A Survival Analysis of More Than 10 Years. *J Arthroplasty.* 2013;28(10):1701-1706. doi:10.1016/j.arth.2013.03.009
2. **Heidari B.** Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Casp J Intern Med.* 2011;2(2):205-212.

3. **Frederick M. Azar, James H. Beaty, S. Terry Canale.** Arthroplasty of the knee. In: *Orthopaedics, Campbell's Operative*, Ed. Vol Vol. 11. The C.V Mosby Company; 2008.
4. **Tsai CL, Liu TK, Chen TJ.** Estrogen and osteoarthritis: A study of synovial estradiol and estradiol receptor binding in human osteoarthritic knees. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992; 183(3):1287-1291. doi:10.1016/S0006-291X(05)80330-4
5. **Z AH, O M, G R.** Total Knee Replacement: 12 Years Retrospective Review and Experience. *Malays Orthop J.* 2011;5(1):34-39.
6. **Ranawat CS, Luessenhop CP, Rodriguez JA.** The Press-Fit Condylar Modular Total Knee System. Four-to-Six-Year Results with a Posterior-Cruciate-Substituting Design\*. *JBJS.* 1997;79(3):342-348.
7. **Ferguson KB, Bailey O, Anthony I, James PJ, Stother IG, M.j.g. B.** A prospective randomised study comparing rotating platform and fixed bearing total knee arthroplasty in a cruciate substituting design — Outcomes at two year follow-up. *The Knee.* 2014;21(1):151-155. doi:10.1016/j.knee.2013.09.007
8. **Trương Trí Hữu, Nguyễn Quốc Trị.** Kết quả ban đầu thay khớp gối toàn phần tại Bệnh viện Chấn thương chỉnh hình Tp.Hồ Chí Minh. Published online 2010.
9. **Đoàn Việt Quân.** Nghiên cứu điều trị thoái khớp gối bằng phẫu thuật thay khớp gối toàn phần tại Bệnh viện Việt Đức. 2013; Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.
10. **Ma HM, Lu YC, Ho FY, Huang CH.** Long-Term Results of Total Condylar Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2005;20(5):580-584. doi:10.1016/j.arth.2005.04.006

## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN NÃO BẰNG XẠ PHẪU VÀ PHÁC ĐỒ PACLITAXEL – CARBOPLATIN

Nguyễn Hoàng Vũ<sup>1</sup>, Vũ Hồng Thăng<sup>1,2</sup>, Nguyễn Công Hoàng<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não được điều trị bằng xạ phẫu kết hợp hóa trị phác đồ Paclitaxel-Carboplatin và đánh giá kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân trên. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 66 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não, được điều trị bằng xạ phẫu kết hợp hóa trị phác đồ Paclitaxel-Carboplatin tại Bệnh viện K từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2023. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 59,1 ± 8,4

tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ 80,3%, đặc điểm lâm sàng: tăng áp lực nội sọ (71,2%), ho khan (63,6%), 18,1% không có triệu chứng thần kinh. Đặc điểm hình ảnh MRI sọ não: u ở bán cầu đại não (81,8%), 3 u (43,9%), kích thước trên 1cm (80,3%). Tỷ lệ đáp ứng khách quan toàn bộ là 31,8%, đáp ứng khách quan tại não là 72,9%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh tại não là 92,4%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 7,6 tháng. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển tại não là 10,1 tháng. **Kết luận:** Xạ phẫu Gamma Knife kết hợp hóa trị phác đồ Paclitaxel-Carboplatin là phương pháp điều trị có hiệu quả tốt trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não. **Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, u não di căn, hóa trị, xạ phẫu gamma knife

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hồng Thăng

Email: vuhongthang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 17.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 6.3.2024

Ngày duyệt bài: 25.3.2024

### SUMMARY

#### TREATMENT OUTCOME OF GAMMA KNIFE RADIOSURGERY COMBINED WITH PACLITAXEL-CARBOPLATIN IN BRAIN

**METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

**Purpose:** This study aims to describe some clinical and subclinical characteristic of brain metastatic non-small cell lung cancer in National cancer hospital between 2020 and 2023, and to evaluate the treatment outcomes of the Paclitaxel-Carboplatin regimen combined with Gamma Knife radiosurgery in this population. **Methods:** A retrospective study on 66 patients diagnosed with brain metastatic non-small cell lung cancer, who treated with Paclitaxel-Carboplatin and gamma knife radiosurgery in National cancer hospital from 2020 to 2023. **Results:** The mean age was 59,1 ± 8,4 years old, males accounted for 80,3%. Clinical characteristic: intracranial hypertension (71,2%), dry cough (63,6%), no neurological symptom (18,1%). MRI features: tumor located in hemispheres (81,8%), three tumors (43,9%), above 10mm in diameter of brain metastases (80,3%). The overall response rate (ORR) was 31,8%, the objective cerebral response rate was 72,9%. The disease control rate (DCR) of cerebral lesions was 92,4%. The median progression free survival (PFS) was 7,6 months. The median progression free survival of brain metastases was 10,1 months. **Conclusion:** Gamma knife radiosurgery combined with Paclitaxel and Carboplatin is effective in treating brain metastases of small cell lung cancer.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, brain metastases, chemotherapy, gamma knife radiosurgery.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư phổi (UTP) là một trong những loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư hàng đầu trên thế giới, trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85% các trường hợp ung thư phổi. Đa số bệnh nhân UTPKTBN được chẩn đoán bệnh khi đã có di căn xa không có khả năng phẫu thuật, trong đó di căn não chiếm tỷ lệ cao. Di căn não là một nguyên nhân quan trọng gây bệnh tật và tử vong ở bệnh nhân UTP, dẫn đến các triệu chứng thần kinh, giảm chức năng và cảm xúc của bệnh nhân cùng với một gánh nặng đáng kể cho gia đình và xã hội. Điều trị UTP di căn não là điều trị đa mô thức phối hợp giữa các phương pháp kiểm soát tại não như phẫu thuật, xạ toàn não, xạ phẫu lập thể với các phương pháp điều trị toàn thân như hóa chất, miễn dịch, điều trị đích. Phương pháp xạ phẫu gamma knife cho thấy tỷ lệ kiểm soát u não di căn hiệu quả hơn và an toàn hơn so với phương pháp xạ toàn não. Đồng thời, đối với những bệnh nhân UTPKTBN di căn não không có đột biến phân tử, hóa trị bổ trợ gồm platinum (Cisplatin, Carboplatin) kết hợp với một hóa chất thế hệ 2 là Paclitaxel là lựa chọn phổ biến, được khuyến cáo trong điều trị bước 1 với những bệnh nhân không phù hợp với liệu pháp miễn dịch. Tuy nhiên, còn ít công trình khoa học trong nước

ngiên cứu về kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân UTPKTBN di căn não được điều trị kết hợp xạ phẫu gamma knife và hóa trị phức đồ Paclitaxel-Carboplatin. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với hai mục tiêu:

1. *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não tại bệnh viện K*

2. *Đánh giá kết quả điều trị xạ phẫu kết hợp phức đồ Paclitaxel-Carboplatin ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.*

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU****2.1. Đối tượng nghiên cứu****2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Gồm 66 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng kết quả mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện K

- Trên phim MRI có hình ảnh di căn não điển hình, từ 1 – 3 tổn thương, đường kính lớn nhất ≤ 30mm, không có di căn dưới nhện

- Chỉ số toàn trạng PS từ 0 – 2 theo thang điểm ECOG hoặc chỉ số Karnofsky ≥ 60. Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn bình thường.

- Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng xạ phẫu Gamma Knife kết hợp hóa trị phức đồ Paclitaxel-Carboplatin tại Bệnh viện K.

**2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Các bệnh nhân không đủ các tiêu chuẩn nói trên

- Tiền sử mắc các bệnh lý ác tính khác

- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ thông tin.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu****2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:**

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu

**2.2.2. Cỡ mẫu:**

- Cỡ mẫu: thuận tiện

- Trong nghiên cứu, chúng tôi đã thu thập được 66 bệnh nhân

**2.2.3. Các biến số, chỉ số:**

- Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng: Tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng, đặc điểm di căn não trên cận lâm sàng

- Đánh giá đáp ứng điều trị: bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển (theo tiêu chuẩn RECIST 1.1). Đánh giá đáp ứng tại não

- Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại não

**2.3. Xử lý số liệu.** Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU****3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

**3.1.1. Tuổi và giới:** Độ tuổi trung bình là 59,1 ± 8,4. Nam chiếm tỷ lệ 80,3% (53/66), nữ chiếm tỷ lệ 19,7% (13/66). Tỷ lệ nam/nữ là 4,1/1.

**3.1.2. Triệu chứng lâm sàng:** Hội chứng tăng áp lực nội sọ ở 71,2% các trường hợp, 18,1% không có triệu chứng thần kinh. Ho khan ở 63,6% các trường hợp.

**3.1.3. Đặc điểm di căn não:**

**Bảng 1. Đặc điểm hình ảnh di căn não trên MRI**

Đặc điểm di căn não		Số lượng	Tỷ lệ %
Số ổ di căn	1 ổ	27	40,9
	2 ổ	10	15,2
	3 ổ	29	43,9
	Số u não trung bình	2,1±0,9	
Kích thước lớn nhất	< 1 cm	13	19,7
	1 - 2 cm	32	48,5
	2 - 3 cm	21	31,8
	Kích thước trung bình	18,3±10,6	
Vị trí di căn não	Bán cầu đại não	45	68,2
	Tiểu não	9	13,6
	Bán cầu đại não + Tiểu não	12	18,2

**Nhận xét:** - Đa số bệnh nhân có di căn não 3 ổ (43,9%),

- Vị trí u não hay gặp ở bán cầu đại não (68,2%),

- Phần lớn u não có đường kính lớn nhất ≥ 10mm (80,3%).

**3.2. Kết quả điều trị**

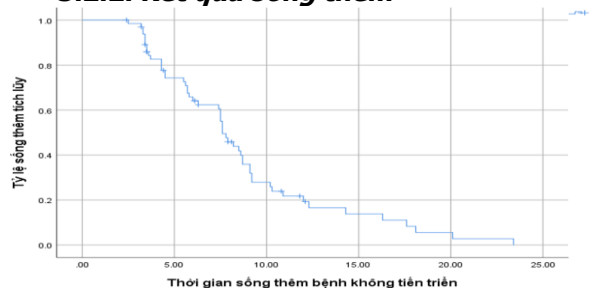
**3.2.1. Kết quả đáp ứng**

**Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng khách quan toàn bộ và tỷ lệ đáp ứng tại não**

Đáp ứng khách quan	Tỷ lệ đáp ứng theo vị trí		
	Tại não (%)	Ngoài não (%)	Toàn bộ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	10(15,1)	0(0)	0(0)
Đáp ứng một phần	32(48,5)	22(33,3)	21(31,8)
Bệnh ổn định	19(28,8)	35(53,1)	33(50)
Bệnh tiến triển	5(7,6)	9(13,6)	12(18,2)

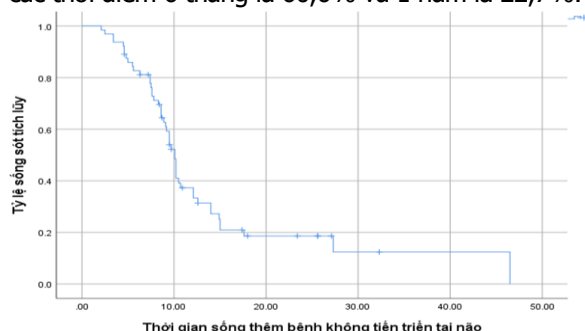
**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng khách quan tại não là 63,6%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 15,1%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 31,8%.

**3.2.2. Kết quả sống thêm**



**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**

**Nhận xét:** Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 7,6 tháng. PFS tại các thời điểm 6 tháng là 60,6% và 1 năm là 22,7%.



**Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại não**

**Nhận xét:** Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại não là 10,1 tháng. PFS tại não ở các thời điểm 6 tháng là 81,8% và 1 năm là 34,8%.

**IV. BÀN LUẬN**

**4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc bệnh trung bình là 59,1 ± 8,4. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với kết quả của các tác giả trong và ngoài nước về UTPKTBN di căn não như của tác giả Phạm Văn Thái (2015) là 58,3 ± 9,2 tuổi,<sup>1</sup> nghiên cứu FRAME (2015) cho thấy tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân UTPKTBN di căn não là 58 tuổi thấp hơn tuổi trung bình của tất cả bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn là 64 tuổi.<sup>5</sup> Như vậy độ tuổi trung bình của bệnh nhân UTPKTBN di căn não có xu hướng thấp hơn so với bệnh nhân UTPKTBN nói chung. UTPKTBN di căn não gặp chủ yếu ở nam giới, chiếm tỷ lệ 80,3%, tỷ lệ nam/nữ là 4,1/1. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Phạm Văn Thái (2015) là 70,4%, tỷ lệ nam/nữ là 2,4/1.<sup>1</sup> Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số bệnh nhân có biểu hiện hội chứng tăng áp lực nội sọ, chiếm 71,2% với các biểu hiện như đau đầu, buồn nôn, nhìn mờ và có 18,1% số bệnh nhân không có biểu hiện triệu chứng thần kinh. Ho khan là triệu chứng hô hấp phổ biến nhất với tỷ lệ 63,6%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Phạm Văn Thái (2015).<sup>1</sup>

Phân tích đặc điểm di căn não trên phim chụp MRI sọ não, chúng tôi thấy đa số bệnh nhân có 3 u não di căn, chiếm tỷ lệ 43,9%. Phần lớn u não có đường kính lớn nhất ≥ 10mm với tỷ lệ 80,3%, kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Phạm Văn Thái (2015) là 96,3%.<sup>1</sup> Về vị trí, u não di căn hay gặp nhất ở hai bán cầu đại não với tỷ lệ 68,2%. Nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cũng nhận thấy đa số u

não phân bố ở hai bán cầu đại não. Điều này có thể được giải thích là do mức độ tưới máu ở các vùng nhu mô não là khác nhau. Tế bào ung thư theo đường máu thường di căn đến những nơi được tưới máu nhiều và áp lực máu cao.<sup>2</sup>

#### 4.2. Kết quả điều trị

**4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng khách quan.** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) là 31,8%, tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 81,8%. Kết quả này cao hơn so với kết quả của một số nghiên cứu chỉ sử dụng hóa trị Paclitaxel – Carboplatin đơn thuần điều trị UTPKTBN. Zhou và cs (2013) cho thấy ORR và DCR là 26% và 81%.<sup>7</sup> Điều này chứng tỏ rằng sự phối hợp giữa điều trị tại chỗ tổn thương di căn não bằng xạ phẫu Gamma Knife với liệu pháp điều trị toàn thân bằng phác đồ Paclitaxel-Carboplatin làm tăng tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và tỷ lệ kiểm soát bệnh so với hóa trị bộ đôi Paclitaxel-Carboplatin đơn thuần.

**4.2.2. Tỷ lệ đáp ứng khách quan tại não.** Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan tại não là 63,6%, trong đó có 15,1% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và 48,5% đáp ứng một phần, tỷ lệ kiểm soát khối u tại não là 92,4%. Tỷ lệ đáp ứng khách quan tại não của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước về xạ phẫu Gamma Knife điều trị tổn thương di căn não từ UTP với tỷ lệ kiểm soát khối u tại não từ 90 – 94%<sup>4,6</sup> và cao hơn hẳn các nghiên cứu chỉ sử dụng hóa trị Paclitaxel-Carboplatin đơn thuần ở nhóm bệnh nhân này như nghiên cứu của tác giả Edelman (2010) với tỷ lệ đáp ứng tại não là 23,4%.<sup>3</sup> Như vậy, do tỷ lệ ngấm qua hàng rào máu não của các hóa chất là thấp nên việc kết hợp hóa trị bộ đôi Paclitaxel-Carboplatin với xạ phẫu Gamma Knife đã làm tăng tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát khối u tại não hơn hẳn so với điều trị hóa chất đơn thuần.

**4.2.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.** Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 7,6 tháng, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở các thời điểm 6 tháng và 1 năm lần lượt là 60,6% và 22,7%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có phần cao hơn so với các nghiên cứu chỉ sử dụng hóa trị bộ đôi đơn thuần ở nhóm bệnh nhân UTPKTBN di căn não. Theo nghiên cứu của Edelman (2010), trung vị sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ Paclitaxel-Carboplatin đơn thuần có di căn não là 5,0 tháng.<sup>3</sup> Như vậy, việc phối hợp hóa trị bộ đôi Paclitaxel-Carboplatin với xạ

phẫu Gamma Knife giúp tăng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở bệnh nhân UTPKTBN di căn não.

Phân tích thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại não, chúng tôi thấy trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại não là 10,1 tháng, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại các thời điểm 6 tháng và 1 năm là 81,8% và 34,8%. Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Thái (2015) với trung vị PFS tại não là 10,8 tháng, tỷ lệ PFS tại các thời điểm 6 tháng và 1 năm là 90,1% và 30,2%.<sup>1</sup>

#### V. KẾT LUẬN

Xạ phẫu Gamma Knife kết hợp với hóa chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin là phương pháp kiểm soát bệnh có hiệu quả, phù hợp với nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não tại Việt Nam.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Văn Thái.** Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não bằng hóa xạ trị. Luận văn tiến sĩ y học. Trường đại học Y Hà Nội; 2015.
2. **Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB.** Distribution of brain metastases. Arch Neurol. 1988;45(7):741-744.
3. **Edelman MJ, Belani CP, Socinski MA, et al.** Outcomes associated with brain metastases in a three-arm phase III trial of gemcitabine-containing regimens versus paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2010;5(1):110-116.
4. **Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, Tomazzoli L, Bricolo A.** Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery. J Neurosurg. 2005;102 Suppl:75-80.
5. **Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeno J, et al.** Non-small cell lung cancer patients with brain metastases treated with first-line platinum-doublet chemotherapy: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer Amst Neth. 2015;90(3).
6. **Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, et al.** A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;99(1):31-40.
7. **Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.** BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2015;33(19):2197-2204.