

## Evaluasi dan *Follow Up* Nodul Paru Soliter

Wiwi Pertiwi<sup>1,2</sup>, Muhammad Yamin Sunaryo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> RSUD Kota Baubau, Sulawesi Tenggara, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

<sup>3</sup> Departemen Ilmu Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

### ABSTRACT

*Increased utilisation of chest computed tomography, solitary pulmonary nodules are increasingly being identified. It is not clear whether this is of an increased incidence, increased awareness (ie, recognition of an abnormality as opposed to considering it an inconsequential finding), or increased identification because of an increasing prevalence of CT imaging. Whatever the reason, how to approach these patients is an issue that increasingly confronts clinicians. Through the evaluation of patient risk factors combined with computed tomography characteristics of solitary pulmonary nodules, including size, growth rate, margin characteristics, calcification, density and location; a clinician can assess the risk of malignancy. This literature will describe the evaluation and follow-up of pulmonary nodules based on several guidelines and how they apply to populations in Asia because of the different patient populations compare with Western countries ranging from risk factors, high infectious factors that can be confounding diagnosis and different genetic predispositions. Various forms of pulmonary nodules in either nodule solids, subsolid nodules or ground glass nodules are associated with a malignancy or inflammation. When the nodule persists, the lesion is likely an invasive or preinvasive lesion of pulmonary adenocarcinoma. The solid component in the subsolid nodule sometimes shows progression towards malignancy if followed by a thoracic CT scan*

**Keywords:** solitary pulmonary nodule, lung cancer screening, Fleischner guideline

Correspondence: Wiwi Pertiwi, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen. Prof Dr. Moetopo 6-8 Surabaya 60286. E-mail: co-author@gmail.com

### PENDAHULUAN

Insidensi nodul paru di foto toraks sebanyak 0,2% dan terdeteksi pada skrining dengan CT scan sebanyak 8-51%. Insidensi nodul paru soliter muncul sebanyak 150.000 nodul setiap tahunnya di Amerika. CT scan toraks adalah tehnik pencitraan yang bagus dalam mengidentifikasi asal dan lokasi nodul. Diagnosis banding dari opasitas berbentuk lingkaran di paru juga banyak, meliputi suatu lesi yang jinak atau keganasan.<sup>1</sup>

Kanker paru adalah penyebab utama nodul ganas dan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker baik pada perempuan maupun laki-laki. Prognosis 5 years survival pada kanker paru cukup rendah sekitar 15%. Mengetahui kanker paru sejak awal memberikan prognosis yang lebih baik sehingga memperkirakan kemungkinan suatu keganasan pada nodul paru yang didapat secara insidental memiliki tantangan tersendiri serta membutuhkan follow up yang lebih lanjut. Langkah awal adalah menilai parameter klinis pasien seperti tanda dan gejala, usia, riwayat merokok, paparan

karsinogen, riwayat keluarga, penyakit paru yang lain, dan riwayat penyakit sebelumnya. Langkah berikutnya adalah penilaian radiologi, mulai dari ukuran nodul, pertumbuhan atau *doubling time*.<sup>1</sup>

Pada kepastakaan kali ini akan digambarkan tentang evaluasi dan follow up nodul paru berdasarkan beberapa guideline dan bagaimana penerapannya pada populasi di Asia mulai dari faktor risiko, tingginya faktor infeksi serta predisposisi genetik yang berbeda dapat menjadi perancu bagi diagnosis dan tatalaksana nodul paru soliter.

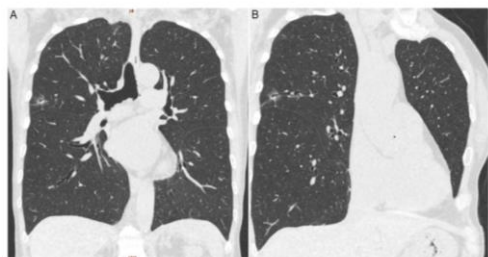
#### Definisi Nodul Paru

Nodul paru didefinisikan sebagai opasitas berbentuk lingkaran dengan ukuran diameter kurang dari 3 cm. Nodul sub-solid mengandung komponen *ground-glass*. Nodul sub-solid lebih lanjut lagi diklasifikasikan sebagai "*pure ground-glass*" (pGGN) atau "*part solid*" (PSN). Diagnosis banding dari nodul paru soliter solid dan sub-solid sangat luas meliputi keganasan maupun infeksi. Untuk nodul paru subsolid meliputi infeksi,

keradangan, perdarahan dan keganasan khususnya adenokarsinoma paru. Evaluasi dari nodul paru soliter, baik solid maupun subsolid (Gambar 1) secara klinis penting karena dapat menjadi manifestasi awal kanker paru.<sup>1</sup>

Strategi untuk evaluasi dan tatalaksana nodul paru solid maupun subsolid adalah dengan mempertimbangkan ukuran nodul; karakteristik morfologis; laju pertumbuhan ukuran nodul; dan faktor risiko malignansi pada pasien (usia, riwayat merokok, riwayat malignansi sebelumnya), serta mempertimbangkan pendapat multidisiplin lain seperti radiologi, onkologi medis, bagian paru, pencegahan kanker maupun bidang bedah toraks. Meskipun nodul subsolid dapat memperlihatkan kesan jinak, penting untuk mengidentifikasi bagian dari lesi yang berhubungan dengan adenokarsinoma invasif yang membutuhkan terapi yang agresif.<sup>3</sup>

Pertimbangan umum faktor risiko keganasan berdasarkan guideline *Fleischner* dilihat dari ukuran dan morfologi nodul, lokasi nodul, multiplikasi nodul, pertumbuhan nodul, fibrosis dan emfisema, usia, jenis kelamin, ras, dan riwayat keluarga, serta paparan asap rokok dan karsinogen inhalasi.<sup>3</sup> Kemungkinan keganasan pada nodul padat yang terlihat pada CT scan pasien yang diskriminasi untuk suatu kanker paru berhubungan langsung dengan ukurannya. Pada GGO dengan diameter kurang dari 6 mm, kurang dari 1% yang didiagnosis sebagai kanker. Meskipun dengan



Gambar 1. Nodul subsolid dengan gambaran *air bronchogram*<sup>2</sup>

foto toraks biasa tidak dapat menilai batas nodul atau massa paru namun dengan potongan CT scan yang tepat, suatu keganasan digambarkan dengan batas yang iregular, *spiculated*, lobulated, *ill-defined*. Sedangkan lesi jinak cenderung berbatas reguler dan tegas, hanya sekitar 20% nodul dengan batas yang reguler dan tegas merupakan suatu keganasan.<sup>3</sup>

Pada tahun 2005, *Fleischner Society* mengeluarkan guideline tentang tatalaksana nodul paru yang terdeteksi secara insidental pada pemeriksaan CT scan untuk tujuan skrining kanker paru. Sejak saat itu, guideline ini terus berkembang dan digunakan secara luas dalam tatalaksana nodul paru yang ditemukan secara incidental (Tabel 1). Tujuan utama dari guideline ini adalah menurunkan angka pemeriksaan follow-up yang tidak diperlukan. Guideline ini tidak diperuntukkan untuk pasien yang diketahui memiliki kanker primer dimana ada peningkatan risiko untuk metastasis, atau pada pasien imunokompromais yang memiliki risiko tinggi infeksi, karena pada pasien ini membutuhkan terapi khusus sesuai dengan keadaan klinisnya. Juga karena kanker paru jarang pada anak dan dewasa usia dibawah 35 tahun, sehingga guideline ini tidak berlaku pada pasien tersebut. Ketika nodul insidental didapat pada pasien yang usianya kurang dari 35 tahun, maka tatalaksananya berdasarkan *case by case*, dan klinisi harus membuat diagnosis banding dengan infeksi terlebih dahulu.<sup>4</sup>

Selain guideline *Fleischner Society*, beberapa guideline tentang tatalaksana nodul paru juga dikeluarkan oleh organisasi profesional seperti *American College of Chest Physicians (ACCP)*, *the National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *the British Thoracic Society (BTS)*, dan *American College of Radiology*. Dari Eropa *NELSON trial* juga mengeluarkan protokol untuk tatalaksana nodul paru dengan menggunakan analisis volumetrik. Perbedaan dari guideline-guideline tersebut berhubungan dengan penilaian risiko pasien dan jenis serta ukuran nodul.<sup>5</sup>

**Tabel 1.** Tatalaksana nodul pulmonal berdasarkan *Fleischner Society* pada tahun 2017 yang terdeteksi secara insidental pada pasien dewasa<sup>4</sup>

#### A. Solid Nodule

Nodule Type	Size			Comments
	<6 mm (<100mm <sup>3</sup> )	6-8 mm (100-250 mm <sup>3</sup> )	>6 mm (>250mm <sup>3</sup> )	
<b>Single</b>				
Low risk	No routine follow-up	CT at 6-12months, then consider CT at 18-24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Nodules <6 mm do not require routine follow-up in low-risk patients (recommendation 1A)
Hight risk	Optimal CT at 12 months	CT at 6-12months, then consider CT at 18-24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Certain pastients at hight risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 2-month follow-up (recommendation 1A)
<b>Multiple</b>				
Low risk	No routine follow-up	CT at 3-6 mouths, then consider CT at 18-24 mouths	CT at 3-6 months, then consider CT at 18-24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A)
Hight risk	Optimal CT at 12 mounths	CT at 3-6 months, then at 18-24 months	CT at 3-6 months, then at 18-24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A)

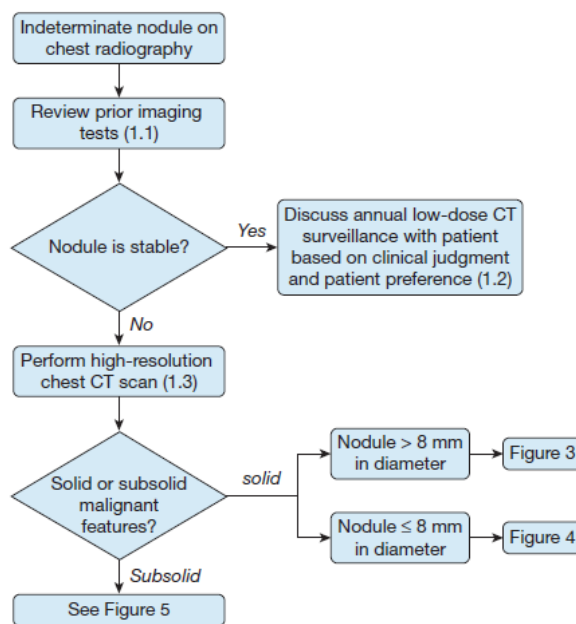
**B. Subsolid Nodule**

Nodule Type	Size		Comments
	<6 mm (<100mm <sup>3</sup> )	≥6-8 mm (>100 mm <sup>3</sup> )	
Single			
Ground glass	No routine follow-up	CT at 6-12months to confirm persistence, then CT every 2 years until 5 years	In certain suspicious nodules < 6 mm, consider follow-up at 2 and 4 years. If solid component(s) or growth develops, consider resection. (Recommendations 3A and 4A)
Part solid	No routine follow-up	CT at 3-6 mouths to confirm persistence. If unchanged and solid component remains <6 mm, annual CT should be performed for 5 years	In practice, part-solid nodules cannot be defined as such until ≥6 mm, and nodules <6 mm do not usually require follow-up. Persistent part-solid nodules with solid components ≥6 mm should be considered highly suspicious. (Recommendations 3A-4C)
Multiple	CT at 3-6 mouths. If stable, consider CT at 2 and 4 years.	SdCT at 3-6 months. Subsequent management based on the most suspicious nodule(s)	Multiple <6 mm pure ground-glass nodules are usually benign, but consider follow-up in selected patients at high risk at 2 and 4 years (Recommendation 5A)

Pendekatan diagnostik nodul paru soliter adalah untuk menegakkan diagnosis definitif yang mungkin dan menghindari prosedur invasif pada pasien dengan nodul jinak yang tidak membutuhkan terapi lebih lanjut. Keberadaan guideline lokal di Asia khusus untuk nodul paru soliter sudah diterapkan di beberapa negara seperti China, Korea dan Jepang. Survey non formal oleh klinisi di Asia menggarisbawahi beberapa poin yang berbeda dengan rekomendasi yang dikeluarkan oleh CHEST. Tujuan utama dari guideline lokal ini dalam praktek klinis di Asia adalah untuk memberikan rekomendasi *consensus-based expert* diadaptasi dari guideline CHEST yang dapat digunakan secara luas oleh negara-negara di Asia.

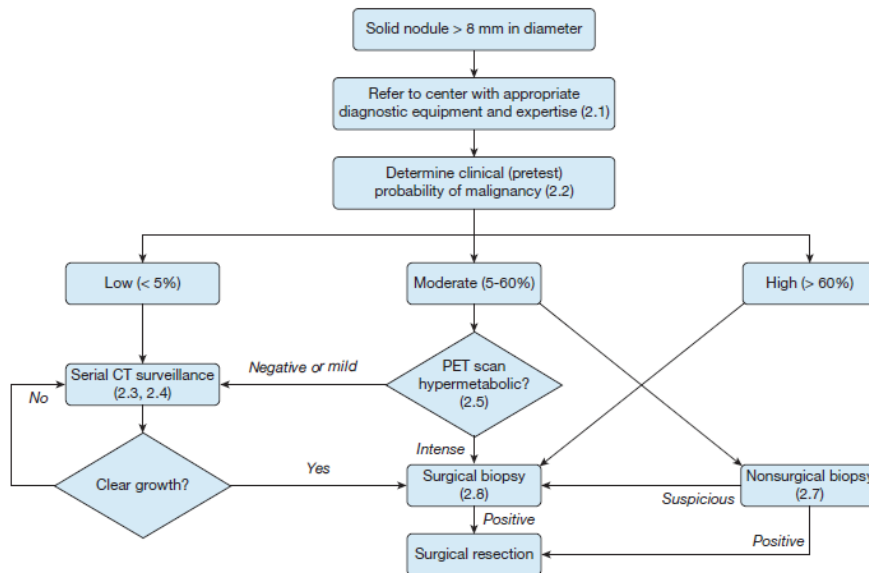
Berikut adalah guideline tatalaksana nodul paru pada populasi Asia berdasarkan modifikasi dari guideline CHEST: <sup>6</sup>

1. Pasien dengan nodul paru *indeterminate*
  - a. Pasien dengan nodul *indeterminated* yang terlihat dengan foto toraks, dibutuhkan review tes pencitraan sebelumnya
  - b. Pada pasien dengan nodul yang stabil selama sekurang-kurangnya 2 tahun, skrining dengan LDCT pertahunnya selama minimal 2 tahun untuk pasien dengan risiko tinggi sebagai deteksi awal kanker paru tergantung dari masing-masing individu
  - c. Lakukan pemeriksaan LDCT untuk dapat menentukan karakteristik nodul dan menilai kemungkinan nodul ganas (Gambar 2)
2. Pasien dengan nodul padat, *indeterminate* dengan diameter >8 mm (Gambar 3)
  - a. Pasien dengan nodul solid ukuran diameter > 8 mm harus dirujuk ke fasilitas kesehatan lebih lanjut agar ditangani oleh tim multidisiplin. Fasilitas yang harus ada adalah CT/PET scan, tes untuk penyakit lain (contoh TB paru), dan biopsi (secara pembedahan atau minimal invasif)
  - b. Untuk memperkirakan kemungkinan keganasan dengan pertimbangan klinis. Jika mungkin, dibuat suatu penilaian kuantitative menggunakan model yang sudah tervalidasi yang sesuai dengan masing-masing wilayah.

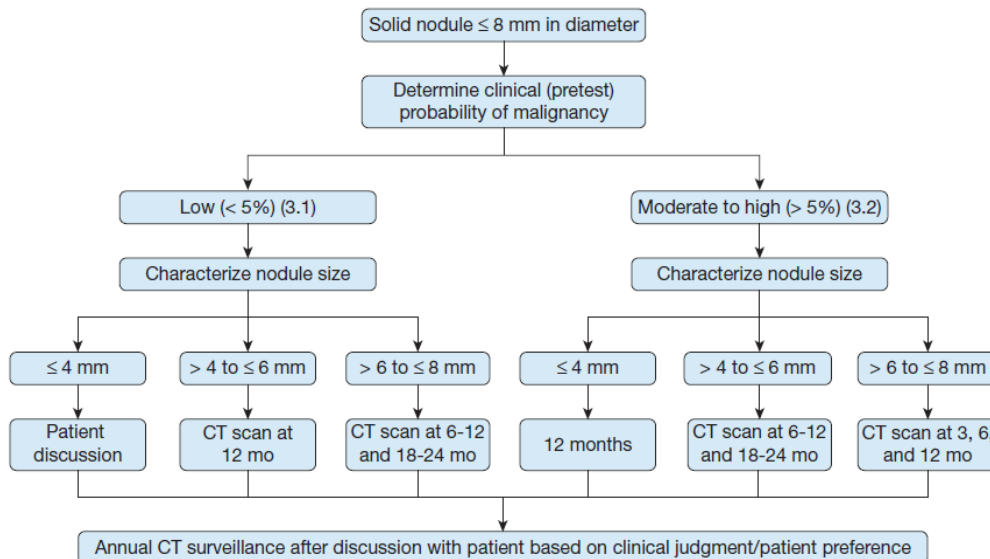


Gambar 2. Algoritma untuk nodul pulmonal soliter yang dikembangkan dari guideline CHEST<sup>6</sup>

- c. Lakukan surveilans dengan LDCT serial pada keadaan berikut:
  - Penilaian klinis bahwa nodul tersebut ganas cukup rendah (< 5%)
  - Biopsi bukan merupakan pilihan diagnostik dan lesi jika dinilai dengan PET tidak hipermetabolik
  - Pasien setelah di KIE memilih pendekatan tatalaksana yang tidak agresif, meskipun cukup potensial terjadi risiko berkembangnya penyakit.
- d. Individu dengan nodul lebih dari 8 mm yang sedang dalam pengawasan, LDCT dapat dilakukan pada bulan ke 3 – bulan ke 6, bulan ke 9-bulan ke 12, bulan ke 18 ke bulan ke 24, tergantung penilaian klinis, keinginan pasien, dan setelahnya dilakukan pertahun.
- e. Pada pasien dengan risiko keganasan moderate (5-60 %), pertimbangkan pencitraan lain seperti PET scan untuk melihat karakteristik nodul



Gambar 3. Algoritma untuk evaluasi nodul paru soliter dengan ukuran >8 mm.<sup>6</sup>



Gambar4. Algoritma untuk evaluasi nodul paru soliter dengan ukuran <8 mm.<sup>6</sup>

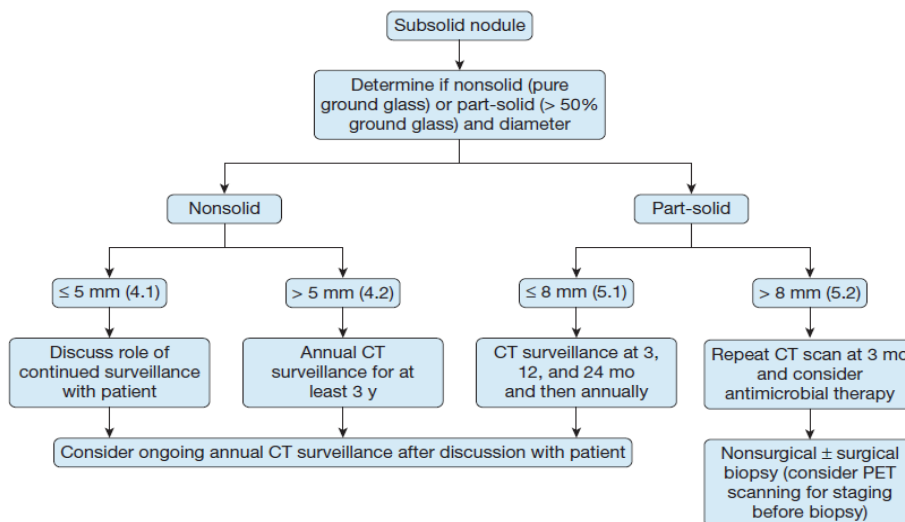
sebelum pembedahan atau surveilans radiologis selanjutnya.

- f. Untuk pasien dengan risiko keganasan tinggi (> 60 %) maka PET scan memiliki peran yang besar dalam penentuan staging preoperatif dibandingkan dalam menilai karakteristik nodul.
- g. Panel tim ahli menyarankan biopsi non pembedahan pada keadaan berikut:<sup>10</sup>
  - Risiko kemungkinan nodul adalah suatu keganasan cukup moderate (5-60%)
  - Ketika penilaian klinis akan suatu keganasan dan penilaian radiologis bertentangan
  - Jika dicurigai penyakit lain seperti TB paru yang memerlukan terapi lebih lanjut
  - Pasien menginginkan bukti adanya suatu keganasan sebelum dilakukan pembedahan, khususnya jika risiko komplikasi pembedahan cukup tinggi.

- h. Biopsi dengan pembedahan (atau mungkin reseksi) pada pasien dengan keadaan berikut:
  - Kemungkinan klinis suatu keganasan tinggi (>60%)
  - Terdapat pertumbuhan yang suatu keganasan pada pemeriksaan serial CT scan
  - Nodul hipermetabolik pada PET
  - Pada biopsi non pembedahan didapatkan kecurigaan keganasan
  - Pasien yg sudah di KIE menginginkan prosedur diagnostik definitif
- i. Panel expert merekomendasikan *minimal invasive surgery* pada biopsi dengan pembedahan jika memungkinkan
- j. Klinisi juga harus mempertimbangkan masukan dari keluarga pasien dalam hal tatalaksana jika memungkinkan.<sup>6</sup>

3. Pasien dengan nodul padat dengan diameter  $\leq 8$  mm (Gambar 4)
  - a. Pada pasien dengan nodul padat ukuran diameter  $< 8$  mm dan risiko rendah terjadi kanker paru, surveilans LDCT dilakukan sesuai dengan ukuran nodul:
    - Ukuran diameter nodul  $\leq 4$  mm: pertimbangkan CT scan pertahun sesuai dengan penilaian klinis dan keinginan pasien
    - Ukuran diameter nodul  $> 4$  mm sampai  $\leq 6$  mm: reevaluasi dengan LDCT pertahunnya jika stabil sesuai dengan penilaian klinis dan keinginan pasien
    - Ukuran diameter nodul  $> 6$  mm sampai  $\leq 8$  mm: reevaluasi dengan LDCT bulan ke 6 sampai bulan ke 12, bulan 18 sampai bulan ke 24 dan jika stabil maka sesuai dengan penilaian klinis dan keinginan pasien.
  - b. Pada pasien dengan nodul padat ukuran diameter  $< 8$  mm dan risiko sedang-tinggi terjadi kanker paru, surveilans LDCT dilakukan sesuai dengan ukuran nodul:
    - Nodul dengan diameter  $\leq 4$  mm; reevaluasi dengan LDCT pada bulan ke 12 dan kemudian pertimbangkan dilakukan setiap tahun sesuai dengan penilaian klinis dan keinginan pasien
    - Nodul dengan diameter  $> 4$  mm sampai  $\leq 6$  mm; reevaluasi dengan LDCT antar bulan ke 6 dan bulan ke 12 jika tidak ada perbedaan, maka dilakukan evaluasi tiap tahun sesuai dengan penilaian klinis dan keinginan pasien.
    - Nodul dengan diameter  $> 6$  mm sampai  $\leq 8$  mm; reevaluasi dengan LDCT pada bulan ke 3, bulan ke 6 dan bulan ke 12, kemudian jika stabil dievaluasi tiap tahun sesuai dengan penilaian klinis dan keinginan pasien.
4. Pasien dengan nodul *nonsolid* (*Pure ground-glass*)
  - a. Pasien dengan diameter nodul  $\leq 5$  mm, pertimbangkan untuk melakukan surveilans dengan CT scan setiap tahun sesuai dengan penilaian klinis dan keinginan pasien
  - b. Pasien dengan nodul *nonsolid* dengan diameter  $> 5$  mm, reevaluasi dengan surveilans CT scan tiap tahun pada 3 tahun pertama, dan kemudian pertimbangkan sesuai dengan penilaian klinis dan keinginan pasien (Gambar 5)
5. Pasien dengan nodul *part-solid*
  - a. Nodul dengan diameter  $\leq 8$  mm, menurut panel expert menyarankan suatu LDCT sekitar bulan ke 3, bulan ke 12, bulan ke 24, dengan pertimbangan tiap tahun sesuai penilaian klinis dan keinginan pasien. Perlu pertimbangan diberikan antibiotik empirik jika didapatkan gejala dan tanda infeksi bakteri pada awal deteksi nodul.
  - b. Nodul dengan diameter  $> 8$  mm, ulangi CT scan pada bulan ke 3 dan dan pertimbangkan pemberian antibiotik empirik jika didapatkan klinis infeksi. Evaluasi lebih lanjut dengan biopsi non pembedahan dan atau reseksi jaringan jika nodul menetap lebih dari 3 bulan, dengan pilihan diagnostik tambahan PET scan untuk stadium penyakit sebelum intervensi pembedahan.
6. Pasien dengan satu atau lebih nodul
 

Masing-masing nodul dievaluasi tersendiri, pengobatan kuratif jangan ditunda, dan jika perlu pertimbangkan konfirmasi histopatologis untuk kecurigaan metastasis.
7. Ketika mempertimbangkan biopsi non pembedahan,
  - a. Pertimbangkan TTNA atau TTNB pada nodul yang letaknya dekat dengan dinding dada atau lesi yang lebih dalam khususnya jika tidak ada emfisema di sekelilingnya
  - b. Pertimbangkan tehnik bronkoskopi untuk nodul yang dekat dengan bronkus dan dengan *bronchus sign* yang terlihat jelas atau pada pasien dengan risiko tinggi pneumotoraks.
  - c. Pertimbangkan teknologi bronkoskopi yang lebih *advanced*, khususnya untuk nodul yang lebih kecil, atau jika nodul dikelilingi oleh emfisema.



Gambar 5. Algoritma untuk evaluasi nodul paru soliter yang subsolid<sup>6</sup>

## RINGKASAN

Berbagai bentuk nodul paru baik solid nodul, subsolid nodul maupun *ground glass nodule* berhubungan dengan suatu keganasan maupun peradangan. Ketika nodul tersebut menetap, lesi tersebut kemungkinan suatu lesi invasif maupun preinvasif dari adenokarsinoma paru. Komponen solid didalam nodul subsolid kadang menunjukkan perkembangan ke arah keganasan jika difollow up dengan CT scan toraks. Guideline terbaru dari *Fleischner Society* maupun guideline lain dapat dijadikan acuan dalam tatalaksana nodul paru. Salah satu guideline dari CHEST dapat digunakan secara luas di Asia dengan beberapa modifikasi, terutama dalam menilai risiko keganasan pada beberapa area, khususnya pada populasi yang tidak merokok, juga karena tingginya prevalensi infeksi di Asia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Raad R, Suh J. Nodule Characterization Subsolid Nodules. *Radiol Clin N Am.* 2014;52:47-67.
2. Kim H, Park CM, Koh JM. *Pulmonary subsolid nodules: what radiologists need to know about the imaging features and management strategy.* *Diagn Interv Radiol.* 2014; 20; 47-57.
3. Webb WR, Higgins CB. *Thoracic Imaging Pulmonary and Cardiovascular Radiology.* 3rd ed. Philadelphia : Wolters Kluwer; 2017: 952-1004.
4. Mets O, Smithuis R. *Fleischner 2017 guideline for pulmonary nodules.* *Radiology Assistant.* <http://www.radiologyassistant.nl/en/p5905aff4788ef/fleischner-2017-guideline-for-pulmonary-nodules.html>
5. Apperley S, Lam S. Region specific lung nodule management practical guideline. *J Thorac Dis.* 2016; 9: 2319-2232.
6. Bai C, Choi CM, Chu CM. Evaluation of pulmonary nodules clinical practice consensus guidelines for Asia. *CHEST.* 2016. 150(4). 877-893.