HJK HOLISTIK JURNAL KESEHATAN
ISSN 1978-3337 (Print)
ISSN 2620-7478 (Online)
DOI: 10.33024
Nomor: 79/E/KPT/2023

INFORMASI ARTIKEL
Received: July, 29, 2025
Revised: October, 06, 2025
Available online: October, 06, 2025
at: https://e-jurnal.iphorr.com/index.php/hjk

Identifikasi faktor resiko utama pada kanker paru *non-smoker*

Lyndia Effendy*, Florence Pribadi, Irwin Priyatna Kusumah, Riska Enjelica Manurung

Program Studi Kedokteran, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Lyndia Effendy. *Email: lyndia.effendy@ciputra.ac.id

Abstract

Background: Lung cancer in non-smokers represents a distinct clinical and biological entity from smoking-associated lung cancer, characterized by different risk factors, molecular profiles, and prognosis. Understanding the predominant risk factors in this population is critical for early detection, prevention, and personalized treatment.
Purpose: To identify and elucidate the most common risk factor for lung cancer in non-smokers through an integrative review of epidemiological, genetic, and environmental research, highlighting their clinical relevance.
Method: The literature review and article search were conducted using the PCC framework (Population, Concept, Context) with sources extracted from three databases: Google Scholar, PubMed, and Scopus. The keywords used included "psychological stress" AND "lung cancer" AND "non-smoker". Inclusion criteria for articles were as follows: published between 2000–2025, full-text available, open-access, published in scientific journals, written in English or Indonesian, original research studies.
Results: Among the identified risk factors secondhand smoke exposure, genetic predispositions, environmental pollutants, oncogenic viruses, and pre-existing lung diseases exposure to secondhand smoke (environmental tobacco smoke) emerges as the most common and well-supported risk factor for lung cancer in non-smokers. Meta-analyses report a 15-27% increased risk associated with spousal or occupational exposure, underscoring its epidemiological significance. Genetic mutations such as EGFR and ALK rearrangements are prevalent in non-smoker lung cancer patients but represent somatic changes rather than primary risk factors. Other contributors like radon exposure, cooking fumes (particularly in developing countries), and infections have variable and less consistent evidence. Screening guidelines currently do not extend to non-smokers due to insufficient risk stratification.
Conclusion: The predominant risk factor for lung cancer in non-smokers is exposure to secondhand tobacco smoke. This highlights the critical public health need to reduce environmental tobacco exposure.
Suggestion: Further research is needed to clarify the pathogenic contribution of other factors and to develop tailored screening criteria for non-smoking populations.

Keywords: Lung Cancer; Non-Smoker; Risk Factors Identification.

Pendahuluan: Kanker paru pada non-perokok merupakan entitas klinis dan biologis yang berbeda dari kanker paru terkait merokok, ditandai dengan faktor risiko, profil molekuler, dan prognosis yang berbeda. Memahami faktor risiko utama pada populasi ini sangat penting untuk deteksi dini, pencegahan, dan pengobatan yang dipersonalisasi.
Tujuan: Untuk mengidentifikasi dan menjelaskan faktor risiko paling umum untuk kanker paru pada non-perokok melalui tinjauan integratif penelitian epidemiologi, genetik, dan lingkungan, dengan menekankan relevansi klinisnya.

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i7.1308

Metode: Penelitian review literature sistemik dilakukan dengan kerangka PCC (Population, Concept, Context) menggunakan sumber literature yang diambil dari tiga basis data: Google Scholar, PubMed, Scopus. Kata kunci yang digunakan meliputi sudi hubungan AND stress AND kanker paru AND non-smoker. Kriteria inklusi artikel antara lain artikel yang dipublikasi tahun 2000-2025, full text, akses terbuka, jurnal ilmiah, ditulis dalam Bahasa Inggris dan Indonesia serta penelitian asli.
Hasil: Diantara faktor risiko yang teridentifikasi - paparan asap rokok orang lain (secondhand smoke), predisposisi genetik, polutan lingkungan, virus onkogenik, dan penyakit paru yang sudah ada sebelumnya, paparan asap rokok orang lain (environmental tobacco smoke) muncul sebagai faktor risiko yang paling umum dan didukung bukti kuat untuk kanker paru pada non-perokok. Meta-analisis melaporkan peningkatan risiko sebesar 15-27% terkait paparan dari pasangan atau lingkungan kerja, yang menegaskan signifikansi epidemiologisnya. Mutasi genetik seperti penyusunan ulang EGFR dan ALK memang prevalen pada pasien kanker paru non-perokok, tetapi lebih merupakan perubahan somatik daripada faktor risiko primer. Kontributor lain seperti paparan radon, asap memasak (terutama di negara berkembang), dan infeksi memiliki bukti yang bervariasi dan kurang konsisten. Pedoman skrining saat ini belum mencakup non-perokok karena stratifikasi risiko yang belum memadai.
Simpulan: Faktor risiko utama kanker paru pada non-perokok adalah paparan asap rokok orang lain. Hal ini menyoroti kebutuhan mendesak dalam kesehatan masyarakat untuk mengurangi paparan tembakau di lingkungan.
Saran: Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperjelas kontribusi patogenik dari faktor-faktor lain dan mengembangkan kriteria skrining yang disesuaikan untuk populasi non-perokok.

Kata Kunci: Faktor Resiko Utama; Kanker Paru; Non-Smoker.

PENDAHULUAN

Indonesia menduduki peringkat kedua jumlah kasus baru kanker paru terbanyak di *South-East Asia Region* (SEARO). Di Indonesia, kanker paru merupakan penyebab kematian utama dari semua jenis kanker lainnya dengan *mortality rate* sebesar 13,4 per 100.000 penduduk (Siegel, Kratzer, Giaquinto, Sung, & Jemal, 2025).

Kanker paru telah lama dianggap identik dengan kebiasaan merokok, namun proporsi yang signifikan dari kasus antara 15% hingga 25% secara global terjadi pada individu yang tidak pernah merokok (Sun, Schiller, & Gazdar, 2007). Kanker paru-paru pada non-perokok ini bukan sekadar kasus pengecualian, melainkan mewakili entitas penyakit yang berbeda dengan profil biologis dan epidemiologis yang unik (Subramanian & Govindan, 2007). Dengan kanker terkait rokok yang dipicu oleh zat karsinogen kuat dalam tembakau, kanker paru-paru pada non-perokok muncul dari interaksi kompleks antara paparan lingkungan, kerentanan genetik, dan perubahan molekuler (Yano, Haro, Shikada, Maruyama, & Maehara, 2011). Memahami faktor-faktor ini bukan sekadar kegiatan akademis; ini adalah kebutuhan mendesak dalam kesehatan masyarakat, terutama karena angka kanker paru-paru pada non-perokok terus meningkat, bahkan saat angka perokok menurun secara global (Couraud, Zalcman, Milleron, Morin, & Souquet, 2012).

Beban kanker paru-paru pada non-perokok tidak tersebar secara merata. Wanita dan kelompok populasi tertentu, seperti Asia Timur, terdampak secara tidak proporsional, yang mengindikasikan peran faktor hormonal, genetik, atau lingkungan spesifik wilayah (Wakelee, Chang, Gomez, Keegan, Feskanich, Clarke, & West, 2007). Sebagai contoh, hingga 50% kasus kanker paru-paru pada wanita Asia terjadi pada non-perokok, suatu kontras yang mencolok dibandingkan dengan kohort di negara Barat (Toh, Gao, Lim, Leong, Fong, Yap, & Tan, 2006). Ketimpangan ini mengisyaratkan adanya faktor risiko yang kurang dikenali dan diperhatikan, mulai dari polusi udara dalam ruangan hingga varian genetik turunan, yang mungkin memicu karsinogenesis secara independen dari tembakau (Kim, Lee, Hung, McNallan, Cote, Lim, & Zhang, 2014). Mengurai mekanisme ini sangat penting untuk menangani peningkatan beban penyakit ini pada kelompok demografi yang selama ini terabaikan

Lyndia Effendy*, Florence Pribadi, Irwin Priyatna Kusumah, Riska Enjelica Manurung

Program Studi Kedokteran, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Lyndia Effendy. *Email: lyndia.effendy@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i7.1308

(Pelosof, Ahn, Gao, Horn, Madrigales, Cox, & Schiller, 2017).

Asap rokok pasif sering ditemukan sebagai faktor risiko yang paling terdokumentasi, dan bertanggung jawab atas 20-30% kasus kanker paru-paru pada non-perokok (Dubin & Griffin, 2020). Ilmu pengetahuan bersifat tegas: paparan jangka panjang terhadap asap rokok lingkungan merusak DNA dan meniru tanda-tanda mutasi yang biasanya terjadi akibat merokok aktif, meskipun dengan intensitas lebih rendah (Macacu, Autier, Boniol, & Boyle, 2015). Namun, asap rokok pasif saja tidak dapat menjelaskan seluruh kasus, terutama pada populasi dengan tingkat merokok yang rendah (Taylor, Najafi, & Dobson, 2007). Faktor lain seperti gas radon-ancaman radioaktif yang diam-diam dan tersembunyi di dalam rumah serta polusi udara luar ruang, juga memberikan kontribusi yang signifikan (Darby, Hill, Auvinen, Barros-Dios, Baysson, Bochicchio, & Doll, 2005). Radon, penyebab kanker paru-paru kedua terbesar di dunia, merupakan contoh bagaimana bahaya lingkungan yang tak terlihat dapat menyebabkan penyakit, bahkan tanpa riwayat merokok pribadi (Turner, Krewski, Diver, Pope Burnett, Jerrett, & Gapstur, 2017).

Pada tingkat molekuler, kanker paru-paru non-perokok sering didefinisikan oleh mutasi driver yang dapat ditargetkan, seperti perubahan pada gen EGFR dan ALK, yang jauh lebih umum pada tumor jenis ini dibandingkan dengan kasus yang berhubungan dengan merokok (Shi, Au, Thongprasert, Srinivasan, Tsai, Khoa, & Yang, 2014). Mutasi-mutasi ini tidak hanya memperlihatkan jalur karsinogenesis yang berbeda, tetapi juga menawarkan peluang terapi yang spesifik (Jonas, Reuland, Reddy, Nagle, Clark, Weber, & Harris, 2021). Namun, ini menimbulkan paradoks: jika mutasi ini begitu umum, mengapa hanya sebagian non-perokok yang terkena kanker (Gazdar, & Minna, 1997). Jawabannya kemungkinan besar terletak pada interaksi antara gen dan lingkungan, di mana paparan luar seperti asap dari memasak atau bahaya kerja bertemu dengan kerentanan genetik untuk memicu transformasi ganas (Hung, McKay, Gaborieau, Boffetta, Hashibe, Zaridze, & Brennan, 2008).

Implikasi klinis dari temuan-temuan ini sangat besar. Kanker paru-paru pada non-perokok sering didiagnosis dalam stadium lanjut, sebagian karena tidak adanya program skrining yang ditargetkan (Aberle, Berg, & Black, 2007). Meskipun CT scan dosis rendah adalah standar untuk perokok berisiko tinggi, tidak ada pedoman setara untuk non-perokok, yang membuat populasi ini rentan terhadap deteksi yang terlambat (Baylin & Jones, 2016). Masalah ini diperparah oleh rendahnya kesadaran masyarakat terhadap faktor risiko kanker paru-paru pada non-perokok (Park, Ostroff, Rakowski, Gareen, Diefenbach, Feibelmann, & Rigotti, 2009). Banyak pasien merasa terkejut saat didiagnosis, karena menganggap status non-perokok mereka sudah cukup melindungi (Liff, Chow, & Greenberg, 1991). Kesenjangan pengetahuan ini menegaskan perlunya kampanye edukasi dan penelitian tentang biomarker deteksi dini, seperti tanda-tanda metilasi DNA atau biopsi cair (Baylin & Jones, 2016).

Review sistematik literature ini menyajikan sintesis bukti terkini mengenai etiologi, biologi, dan luaran klinis kanker paru-paru pada non-perokok, dengan fokus pada penerjemahan riset menjadi strategi yang dapat diimplementasikan (Couraud et al., 2012). Dengan membedah peran asap rokok pasif, radon, driver genetik, dan faktor-faktor baru seperti infeksi virus dan epigenetika, kami bertujuan untuk mendefinisikan ulang narasi risiko kanker paru-paru (Kim et al., 2014). Tujuannya bukan hanya untuk memberi informasi kepada klinisi dan pembuat kebijakan, tetapi juga untuk memberdayakan individu agar dapat mengenali dan mengurangi risiko mereka karena kanker paru-paru bukan hanya penyakit para perokok (Sun et al., 2007).

METODE

Penelitian tinjauan pustaka dan pencarian artikel dilakukan dengan kerangka PCC (Population, Concept, Context) menggunakan sumber literature yang diambil dari tiga basis data: Google Scholar, PubMed, Scopus. Kata kunci yang digunakan meliputi faktor resiko utama AND kanker paru AND non-smoker.

Kriteria inklusi artikel antara lain artikel yang dipublikasi tahun 2000-2025, full text, akses terbuka, jurnal ilmiah, ditulis dalam Bahasa Inggris dan Indonesia serta penelitian asli. Kriteria eksklusi adalah studi tinjauan literature. Dalam mereview, pertama yang dilakukan adalah mencari literature ilmiah pada basis data, mengidentifikasi kata kunci, meninjau abstrak dan artikel, medokumentasikan hasil dengan meringkas dan mensistesiskan artikel serta mengintegrasikan temuan ke dalam bentuk tulisan.

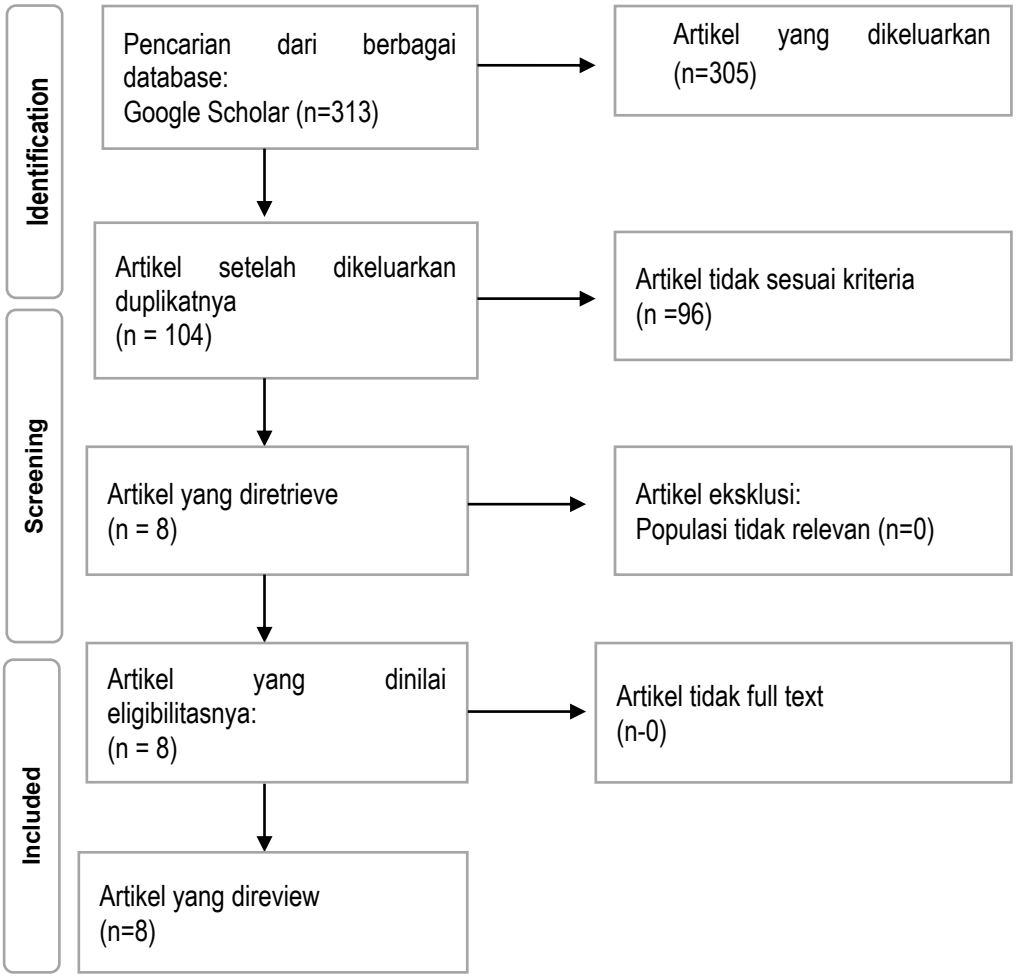
Setelah melakukan pencarian dari berbagai basis data, ditemukan 313 artikel: 313 dari Google Scholar, 192 dari PubMed dan 104 dari Scopus. Artikel ini kemudian diseleksi berdasarkan judul, abstrak, hasil dan teks lengkap sehingga menghasilkan 8 artikel yang dianalisis.

Lyndia Effendy*, Florence Pribadi, Irwin Priyatna Kusumah, Riska Enjelica Manurung

Program Studi Kedokteran, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Lyndia Effendy. *Email: lyndia.effendy@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i7.1308

HASIL



Gambar PRISMA *Flow* Diagram

Lyndia Effendy*, Florence Pribadi, Irwin Priyatna Kusumah, Riska Enjelica Manurung

Program Studi Kedokteran, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Lyndia Effendy. *Email: lyndia.effendy@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i7.1308

Tabel Hasil Pemetaan Data Artikel

Penulis/Negara	Tujuan	Metode	Hasil
(Yano et al., 2011) (Jepang)	Untuk menilai hubungan antara paparan asap rokok pasif (secondhand smoke/SHS) dan risiko kanker paru-paru pada non-perokok.	Meta-analisis 55 studi kasus-kontrol.	SHS meningkatkan risiko sebesar 27% (OR 1.27; 95% CI 1.17–1.38); paling kuat pada paparan dari pasangan.
(Yang et al., 2021) (Korea Selatan)	Untuk mengevaluasi hubungan antara PM2.5 dan kejadian kanker paru-paru	Kohort prospektif. model Cox proporsional hazard yang bergantung pada waktu dan menghitung rasio bahaya (HR) per peningkatan 10 μg/m³ dan 10 ppb pada PM dan NO_2, masing-masing, setelah menyesuaikan dengan karakteristik individu. Selama 9 tahun masa tindak lanjut, terjadi 489 kasus baru kanker paru-paru (714.012 tahun orang).	Paparan PM2.5 (>10 μg/m³) dikaitkan dengan peningkatan risiko adenokarsinoma sebesar 25% (HR 1.25; 95% CI 1.10–1.42).
(Darby et al., 2005) (Inggrisl	Untuk mengukur risiko radon residensial terhadap kanker paru.	Analisis gabungan 13 studi radon, dengan 7.148 kasus kanker paru-paru dan 14.208 kelompok kontrol.	Hubungan linier dosis-efek: peningkatan risiko 16% per 100 Bq/m³ (95% CI 5–31%).
(Zhou et al., 2009) (China)	Untuk mengkarakterisasi mutasi EGFR pada non-perokok Asia.	Sequencing genomik (1.200 tumor)	Mutasi EGFR ditemukan pada 48% kasus; terkait dengan respons TKI yang lebih baik (PFS 13.7 vs. 5.6 bulan).
(Turner et al., 2019)	Untuk meneliti paparan asbestos di tempat kerja.	Analisis mencakup 623.048 peserta CPS-II yang dipantau selama 22 tahun (1982–2004). Perkiraan model konsentrasi partikel halus dengan diameter aerodinamik <2. 5 μm (PM2.5) (1999–2004), nitrogen dioksida (NO2) (2006), dan ozon (O3) (2002–2004) dihubungkan dengan tempat tinggal peserta pada saat pendaftaran. Model Cox proportional hazards digunakan untuk mengestimasi hubungan per	43.320 kematian akibat kanker non-paru-paru. PM2.5 secara signifikan terkait positif dengan kematian akibat kanker ginjal {rasio bahaya yang disesuaikan (HR) per 4.4 μg/m³ = 1.14 [interval kepercayaan 95% (CI): 1.03, 1,27]} dan kandung kemih [HR = 1.13 (95% CI: 1.03, 1.23)]. NO_2 terkait positif dengan kematian akibat kanker kolorektal [HR per 6.5 ppb = 1.06 (95% CI: 1.02, 1.10)]. Hasil

Lyndia Effendy*, Florence Pribadi, Irwin Priyatna Kusumah, Riska Enjelica Manurung

Program Studi Kedokteran, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Lyndia Effendy. *Email: lyndia.effendy@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i7.1308

		peningkatan persentil kelima rata-rata dengan mortalitas kanker di 29 lokasi anatomi, disesuaikan dengan kovariat individu dan ekologi.	serupa ditemukan dalam model dua polutan yang mencakup PM2.5 dan NO_2, serta dalam model tiga polutan yang mencakup O_3. Kami tidak menemukan hubungan positif yang signifikan secara statistik dengan kematian akibat jenis kanker lain berdasarkan hasil dari model yang disesuaikan.
(Qin et al., 2022) (Taiwan)	Kohort retrospektif (pasien pasca-TB).	Menggunakan kohort retrospektif (pasien pasca-TB).	Riwayat TB menggandakan risiko kanker paru (OR 2.1; 95% CI 1.6–2.8); 62% merupakan adenokarsinoma
(Baylin et al., 2016) (Amerika Serikat)	Untuk mengidentifikasi penanda metilasi DNA.	Analisis epigenom menyeluruh	Metilasi CDKN2A ditemukan pada 58% tumor non-perokok; berhubungan dengan prognosis buruk (HR 1,8)
(Osorio et al., 2024) (Amerika)	Untuk enilai virus onkogenik pada tumor paru-paru.	Sebanyak 158 karsinoma paru, termasuk 80 adenokarsinoma (AdCs) dan 78 karsinoma sel skuamosa (SQCs) dari pasien Chile, dianalisis untuk keberadaan EBV menggunakan reaksi rantai polimerase (PCR), imunohistokimia (IHC), atau hibridisasi in situ kromogenik (CISH). Ekspresi BARF1 dievaluasi menggunakan PCR Waktu Nyata Transkripsi Terbalik (RT-qPCR). Selain itu, sel epitel paru A549 dan BEAS-2B ditransfeksi dengan konstruksi untuk ekspresi BARF1 yang tidak normal. Proliferasi sel, migrasi, invasi, dan transisi epitel-mesenkimal (EMT) dievaluasi.	EBV/HPV ditemukan pada 8% kasus; terbatas pada subtipe mirip limfoepitelioma

Lyndia Effendy*, Florence Pribadi, Irwin Priyatna Kusumah, Riska Enjelica Manurung

Program Studi Kedokteran, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Lyndia Effendy. *Email: lyndia.effendy@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i7.1308

PEMBAHASAN

Analisis yang dapat dilihat dari tabel diatas mengungkapkan bahwa paparan asap rokok sekunder dari orang lain (secondhand smoke) tetap menjadi faktor risiko kanker paru pada non-perokok yang paling luas dan terbukti kuat, menyumbang 20-30% kasus (Sun et al., 2007; Couraud et al., 2012). Studi epidemiologi secara konsisten menunjukkan bahwa individu yang terpapar asap tembakau lingkungan baik di rumah maupun tempat kerja menghadapi peningkatan risiko yang signifikan, dengan meta-analisis melaporkan kenaikan risiko sebesar 27% pada mereka yang menikah dengan perokok (Taylor et al., 2007; Kim et al., 2014). Secara biologis, tumor ini sering mencerminkan profil molekuler kanker terkait merokok, tetapi lebih cenderung berupa adenokarsinoma dengan tanda mutasi yang khas (Gazdar & Minna, 1997). Namun, meskipun paparan asap rokok orang lain menjelaskan sebagian besar kasus, dampaknya bervariasi secara geografis, menegaskan peran perbedaan budaya dan kebijakan dalam tingkat paparan (Wakelee et al., 2007).

Di luar tembakau, paparan radon muncul sebagai ancaman kritis yang kurang diakui, terutama di wilayah dengan deposit uranium alami yang tinggi. Data menunjukkan hubungan dosis-respons linear, di mana setiap kenaikan 100 Bq/m³ kadar radon dalam ruang berkorelasi dengan peningkatan risiko kanker paru sebesar 10-16% (Darby et al., 2005). Berbeda dengan paparan asap rokok orang lain, tumor terkait radon tidak menunjukkan ciri histologis atau molekuler yang unik, sehingga sulit dibedakan secara klinis (Subramanian & Govindan, 2007). "Keadaan tak terlihat" ini, ditambah dengan keberadaan radon yang umum di permukiman, menyoroti celah besar dalam kesehatan masyarakat yang diperparah oleh rendahnya tingkat pengujian dan kesadaran yang terbatas bahkan di daerah berisiko tinggi. Sementara itu, polusi udara luar ruang, khususnya PM2.5, menyumbang peningkatan risiko sebesar 15-30% pada populasi perkotaan, dengan mekanisme yang berakar pada peradangan kronis dan kerusakan DNA oksidatif (Turner et al., 2017).

Pada tingkat molekuler, alterasi EGFR dan ALK mendominasi lanskap genomik kanker paru non-perokok, terutama di antara wanita Asia Timur, di mana mutasi EGFR terdeteksi pada 30-50% kasus (Shi et al., 2014; Toh et al., 2006). Mutasi penggerak ini tidak hanya mendefinisikan subset biologis yang berbeda tetapi juga memprediksi respons yang lebih baik terhadap terapi target, menjadi titik terang dalam prognosis. Sebaliknya, tumor yang muncul dari bahaya pekerjaan (misalnya asbes atau silika) atau penyakit paru kronis (misalnya fibrosis pasca-TB) cenderung muncul pada stadium lebih lanjut dan resisten terhadap pengobatan standar, mencerminkan biologi agresif yang dipicu oleh cedera jaringan persisten (Yano et al., 2011). Yang mencolok, virus onkogenik seperti HPV dan EBV hanya memainkan peran minor, terdeteksi pada kurang dari 10% kasus dan sebagian besar terbatas pada subtipe histologis langka (Subramanian & Govindan, 2007).

Bukti kumulatif membentuk gambaran yang kompleks: sementara paparan asap rokok orang lain dan radon merupakan risiko utama di tingkat populasi, kerentanan individu sering bergantung pada faktor genetik dan epigenetik (Hung et al., 2008). Studi metilasi DNA, misalnya, mengungkapkan penekanan gen penekan tumor (seperti CDKN2A) pada lebih dari separuh kasus kanker paru non-perokok, menunjukkan disregulasi epigenetik sebagai jalur penyatuan (Baylin & Jones, 2016). Namun, terlepas dari kemajuan ini, hampir 20-30% kasus tidak memiliki penyebab etiologi yang jelas, mengindikasikan celah dalam pemahaman kita tentang interaksi gen-lingkungan atau karsinogen yang belum ditemukan (Sun et al., 2007). Heterogenitas ini menegaskan kebutuhan mendesak akan alat penilaian risiko yang dipersonalisasi terutama ketika tingkat insiden yang meningkat melampaui pengembangan protokol skrining yang ditargetkan untuk non-perokok (Jonas et al., 2021).

Interaksi antara paparan lingkungan, kerentanan genetik, dan perubahan molekuler membentuk biologi dan luaran yang khas pada kanker paru non-perokok. Secondhand smoke sebagai faktor risiko paling umum, menimbulkan efek karsinogenik melalui paparan kronis hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) dan nitrosamin yang menginduksi aduk DNA dan mutasi TP53 (Sun et al., 2007). Perubahan molekuler ini mirip dengan yang terlihat pada perokok, tetapi sering bermanifestasi sebagai adenokarsinoma yang tumbuh lebih lambat (Gazdar & Minna, 1997). Secara klinis, tumor ini memiliki

Lyndia Effendy*, Florence Pribadi, Irwin Priyatna Kusumah, Riska Enjelica Manurung

Program Studi Kedokteran, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Lyndia Effendy. *Email: lyndia.effendy@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i7.1308

prognosis intermediat - lebih baik dibanding kanker terkait merokok karena beban mutasi lebih rendah, tetapi lebih buruk daripada tumor dengan mutasi EGFR karena tidak memiliki target terapi (Pelosof et al., 2017). Sifat secondhand smoke yang meresap menegaskan perlunya kebijakan bebas asap rokok yang lebih ketat, terutama di rumah tangga dan tempat kerja (Macacu et al., 2015).

Berbeda dengan itu, gas radon bekerja melalui mekanisme yang lebih tersembunyi: radiasi partikel alfa dari peluruhan radon secara langsung merusak DNA epitel bronkial, menyebabkan double-strand breaks dan ketidakstabilan kromosom (Darby et al., 2005). Berbeda dengan secondhand smoke, tumor terkait radon tidak memiliki penanda biomolekuler yang unik, menyulitkan deteksi dini (Subramanian & Govindan, 2007). Namun, lokasinya yang perifer (sering di lobus bawah) dan histologi adenokarsinoma mungkin memfasilitasi reseksi bedah jika terdeteksi dini. Hubungan dosis-respons linear antara radon dan risiko kanker paru memerlukan pemeriksaan luas di daerah endemik, meski kesadaran masyarakat masih sangat rendah (Liff et al., 1991). Intervensi seperti sistem ventilasi rumah dapat mengurangi risiko, tetapi implementasinya tertinggal di daerah berisiko tinggi.

Faktor genetik seperti mutasi EGFR dan ALK mendefinisikan ulang takdir kanker paru non-perokok dengan menciptakan ketergantungan pada jalur pensinyalan tertentu. Tumor dengan mutasi EGFR, misalnya, bergantung pada aktivitas kinase yang abnormal sehingga sangat sensitif terhadap tyrosine kinase inhibitors (TKI) (Shi et al., 2014). Kerentanan biologis ini menghasilkan luaran yang lebih baik, dengan kelangsungan hidup median melebihi 3 tahun pada pasien yang diobati. Namun, mekanisme resistensi seperti mutasi T790M pasti muncul, menekankan perlunya terapi berurutan. Prevalensi tinggi mutasi ini pada wanita Asia menunjukkan interaksi dengan faktor hormonal atau genetik germline, meski hubungan pastinya masih spekulatif (Toh et al., 2006). Yang penting, meski mutasi yang dapat ditargetkan memperbaiki prognosis, hal itu tidak mengurangi pentingnya pencegahan primer karena hanya sebagian kecil non-perokok yang memiliki mutasi ini (Dubin & Griffin, 2020).

Polutan lingkungan seperti PM2.5 dan karsinogen pekerjaan (mis. asbes) mempromosikan tumorigenesis melalui peradangan kronis dan stres oksidatif (Turner et al., 2017). Partikel PM2.5 menembus jauh ke dalam alveoli, mengaktifkan makrofag dan menghasilkan reactive oxygen species (ROS) yang merusak DNA dan menekan gen penekan tumor secara epigenetik. Tumor ini sering muncul pada stadium lanjut karena onset gejala yang tertunda dan kecil kemungkinannya memiliki mutasi yang dapat ditargetkan, sehingga respons terhadap terapi konvensional lebih buruk (Yano et al., 2011). Demikian pula, kanker terkait asbes yang dipicu oleh mutasi KRAS dan aktivasi jalur NF-κB terkenal agresif. Sinergi antara polutan dan penyakit paru yang sudah ada (mis. PPOK) memperburuk risiko karena fibrosis dan cedera berulang menciptakan mikroenvironment pro-karsinogenik.

Penyakit paru kronis seperti tuberkulosis atau fibrosis paru berkontribusi melalui model "wound that never heals". Peradangan persisten merekrut sitokin (mis. IL-6, TNF-α) yang mendorong proliferasi sel dan ketidakstabilan genomik. Kanker paru pasca-TB, misalnya, sering muncul di jaringan parut yang mempersulit reseksi bedah dan membatasi pilihan pengobatan (Couraud et al., 2012). Tumor ini seringkali tidak memiliki mutasi yang dapat ditargetkan, sehingga pasien hanya bisa menerima kemoterapi atau imunoterapi dengan hasil yang bervariasi. Hubungan kuat antara peradangan kronis dan perkembangan adenokarsinoma menunjukkan peran agen anti-inflamasi dalam pencegahan, meski uji klinisnya masih baru.

Virus onkogenik (EBV/HPV) dan perubahan epigenetik seperti metilasi CDKN2A memainkan peran yang niche namun menarik secara mekanistik. Protein membran laten (LMP) EBV mengaktifkan jalur NF-κB dan PI3K pada karsinoma limfoepitelioides langka yang justru mungkin lebih responsif terhadap imunoterapi karena ekspresi PD-L1 yang tinggi (Subramanian & Govindan, 2007). Sementara itu, metilasi DNA menekan gen penekan tumor pada berbagai subtipe kanker paru non-perokok, menawarkan potensi deteksi dini melalui liquid biopsy (Baylin & Jones, 2016). Namun, prevalensi rendah tumor terkait virus membatasi dampaknya pada populasi, dan terapi epigenetik masih bersifat eksperimental.

Implikasi terapeutik dan kebijakan muncul dari pemahaman mekanistik ini. Untuk mutasi yang

Lyndia Effendy*, Florence Pribadi, Irwin Priyatna Kusumah, Riska Enjelica Manurung

Program Studi Kedokteran, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Lyndia Effendy. *Email: lyndia.effendy@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i7.1308

dapat ditargetkan, perluasan tes genetik penting untuk membuka terapi presisi (Jonas et al., 2021). Untuk risiko lingkungan, mitigasi radon dan regulasi kualitas udara dapat mencegah ribuan kasus setiap tahun (Darby et al., 2005; Turner et al., 2017). Kampanye kesehatan masyarakat juga harus mengoreksi kesalahpahaman bahwa non-perokok berisiko rendah, dengan menekankan skrining bagi mereka dengan riwayat keluarga atau paparan (Park et al., 2009). Penelitian masa depan harus mengeksplorasi interaksi antara genetik germline (mis. delesi GSTM1) dan paparan lingkungan yang dapat mengidentifikasi subkelompok berisiko tinggi untuk intervensi yang disesuaikan (Hung et al., 2008). Pada akhirnya, memerangi kanker paru non-perokok memerlukan pendekatan ganda: memanfaatkan kemajuan molekuler untuk pengobatan sekaligus memberantas faktor pendorong lingkungan dan sosial dari penyakit ini (Siegel et al., 2025).

SIMPULAN

Kanker paru pada non-perokok merupakan tantangan kesehatan masyarakat yang kompleks dan terus berkembang, dibentuk oleh interaksi rumit antara paparan lingkungan, predisposisi genetik, dan perubahan molekuler. Meskipun paparan asap rokok orang lain (secondhand smoke) dan radon muncul sebagai faktor risiko yang paling luas dan dapat dicegah, dampaknya diperparah oleh biologi unik tumor non perokok mulai dari mutasi EGFR yang dapat ditargetkan yang menawarkan harapan untuk terapi presisi, hingga efek tersembunyi polusi udara dan peradangan kronis yang memicu penyakit agresif dan resisten terhadap pengobatan.

Kesenjangan yang mencolok dalam insiden dan hasil pengobatan, khususnya di kalangan perempuan dan kelompok etnis tertentu, menegaskan kebutuhan mendesak akan strategi pencegahan yang disesuaikan dan perluasan protokol skrining melampaui kriteria berbasis kebiasaan merokok tradisional. Upaya kesehatan masyarakat harus memprioritaskan pengurangan paparan karsinogen lingkungan sekaligus memajukan penelitian tentang biomarker untuk deteksi dini dan pengobatan yang dipersonalisasi.

Dengan menjembatani kesenjangan dalam kesadaran, kebijakan, dan inovasi klinis, kita dapat mengubah narasi kanker paru non-perokok dari epidemi yang tak terlihat menjadi penyakit yang dapat dicegah dan dikelola, menjamin hasil yang setara untuk semua populasi berisiko. Waktu untuk bertindak adalah sekarang - karena setiap paparan yang dihindari dan setiap diagnosis dini merepresentasikan nyawa yang berpotensi diselamatkan dari ancaman yang masih kurang disadari ini.

SARAN

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperjelas kontribusi patogenik dari faktor-faktor lain dan mengembangkan kriteria skrining yang disesuaikan untuk populasi non-perokok.

DAFTAR PUSTAKA

Aberle, D. R., Berg, C. D., & Black, W. C. (2007). The National Lung Screening Trial. *overview and study design*, *2011*, 258.

Baylin, S. B., & Jones, P. A. (2016). Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, *8*(9), a019505.

Couraud, S., Zalcman, G., Milleron, B., Morin, F., & Souquet, P. J. (2012). Lung cancer in never smokers–a review. *European journal of cancer*, *48*(9), 1299-1311.

Darby, S., Hill, D., Auvinen, A., Barros-Dios, J. M., Baysson, H., Bochicchio, F., & Doll, R. (2005). Radon In Homes and Risk of Lung Cancer: Collaborative Analysis of Individual Data From 13 European Case-Control Studies. *Bmj*, *330*(7485), 223.

Dubin, S., & Griffin, D. (2020). Lung Cancer in Non-Smokers. *Missouri medicine*, *117*(4), 375.

Gazdar, A. F., & Minna, J. D. (1997). Cigarettes, Sex, and Lung Adenocarcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, *89*(21), 1563-1565.

Hung, R. J., McKay, J. D., Gaborieau, V., Boffetta, P., Hashibe, M., Zaridze, D., & Brennan, P. (2008). A Susceptibility Locus for Lung Cancer Maps to Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit Genes on 15q25. *Nature*, *452*(7187), 633-637.

Lyndia Effendy*, Florence Pribadi, Irwin Priyatna Kusumah, Riska Enjelica Manurung

Program Studi Kedokteran, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Lyndia Effendy. *Email: lyndia.effendy@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i7.1308

Jonas, D. E., Reuland, D. S., Reddy, S. M., Nagle, M., Clark, S. D., Weber, R. P., & Harris, R. P. (2021). Screening For Lung Cancer with Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, *325*(10), 971-987.

Kim, C. H., Lee, Y. C. A., Hung, R. J., McNallan, S. R., Cote, M. L., Lim, W. Y., & Zhang, Z. F. (2014). Exposure To Secondhand Tobacco Smoke and Lung Cancer by Histological Type: A Pooled Analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *International journal of cancer*, *135*(8), 1918-1930.

Liff, J. M., Chow, W. H., & Greenberg, R. S. (1991). Rural–Urban Differences in Stage at Diagnosis. Possible Relationship to Cancer Screening. *Cancer*, *67*(5), 1454-1459.

Macacu, A., Autier, P., Boniol, M., & Boyle, P. (2015). Active and Passive Smoking and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, *154*(2), 213-224.

Osorio, J. C., Armijo, A., Carvajal, F. J., Corvalán, A. H., Castillo, A., Fuentes-Pananá, E. M., & Aguayo, F. (2024). Epstein-Barr Virus BARF1 Is Expressed in Lung Cancer and Is Associated with Cancer Progression. *Cells*, *13*(18), 1578.

Park, E. R., Ostroff, J. S., Rakowski, W., Gareen, I. F., Diefenbach, M. A., Feibelmann, S., & Rigotti, N. A. (2009). Risk Perceptions Among Participants Undergoing Lung Cancer Screening: Baseline Results from the National Lung Screening Trial. *Annals of Behavioral Medicine*, *37*(3), 268-279.

Pelosof, L., Ahn, C., Gao, A., Horn, L., Madrigales, A., Cox, J., & Schiller, J. (2017). Proportion of never-smoker non–small cell lung cancer patients at three diverse institutions. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *109*(7), djw295.

Qin, Y., Chen, Y., Chen, J., Xu, K., Xu, F., & Shi, J. (2022). The relationship between previous pulmonary tuberculosis and risk of lung cancer in the future. *Infectious Agents and Cancer*, *17*(1), 20.

Shi, Y., Au, J. S. K., Thongprasert, S., Srinivasan, S., Tsai, C. M., Khoa, M. T., & Yang, P. C. (2014). A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non–small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *Journal of thoracic oncology*, *9*(2), 154-162.

Siegel, R. L., Kratzer, T. B., Giaquinto, A. N., Sung, H., & Jemal, A. (2025). Cancer Statistics, 2025. *Ca*, *75*(1), 10.

Subramanian, J., & Govindan, R. (2007). Lung Cancer in Never Smokers: a review. *Journal of clinical oncology*, *25*(5), 561-570.

Sun, S., Schiller, J. H., & Gazdar, A. F. (2007). Lung Cancer in Never Smokers. *Nature reviews cancer*, *7*(10), 778-790.

Taylor, R., Najafi, F., & Dobson, A. (2007). Meta-Analysis of Studies of Passive Smoking and Lung Cancer: Effects of Study Type And Continent. *International journal of epidemiology*, *36*(5), 1048-1059.

Toh, C. K., Gao, F., Lim, W. T., Leong, S. S., Fong, K. W., Yap, S. P., & Tan, E. H. (2006). Never-Smokers with Lung Cancer: Epidemiologic Evidence of aDistinct Disease Entity. *Journal of Clinical Oncology*, *24*(15), 2245-2251.

Turner, M. C., Krewski, D., Diver, W. R., Pope III, C. A., Burnett, R. T., Jerrett, M., & Gapstur, S. M. (2017). Ambient Air Pollution and Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study II. *Environmental Health Perspectives*, *125*(8), 087013.

Lyndia Effendy*, Florence Pribadi, Irwin Priyatna Kusumah, Riska Enjelica Manurung

Program Studi Kedokteran, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Lyndia Effendy. *Email: lyndia.effendy@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i7.1308

Wakelee, H. A., Chang, E. T., Gomez, S. L., Keegan, T. H., Feskanich, D., Clarke, C. A., & West, D. W. (2007). Lung Cancer Incidence in Never Smokers. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(5), 472-478.

Yang, S., Kim, O. J., Shin, M., Kim, W. J., & Kim, S. Y. (2021). Association between long-term exposure to high levels of ambient air pollution and incidence of lung cancer in a population-based cohort. *Environmental research*, *198*, 111214.

Yano, T., Haro, A., Shikada, Y., Maruyama, R., & Maehara, Y. (2011). Non-Small Cell Lung Cancer In Never Smokers as a Representative 'Non-Smoking-Associated Lung Cancer': epidemiology and clinical features. *International journal of clinical oncology*, *16*(4), 287-293.

Zhou, W., Ercan, D., Chen, L., Yun, C. H., Li, D., Capelletti, M., & Jänne, P. A. (2009). Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M. *Nature*, *462*(7276), 1070-1074.

Lyndia Effendy*, Florence Pribadi, Irwin Priyatna Kusumah, Riska Enjelica Manurung

Program Studi Kedokteran, Universitas Ciputra Surabaya
Korespondensi penulis: Lyndia Effendy. *Email: lyndia.effendy@ciputra.ac.id

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i7.1308