



ARTIKEL RISETURL Artikel : <http://ejournal.helvetia.ac.id/index.php/jkg>

**FAKTOR RISIKO KEJADIAN KANKER PARU PADA BUKAN PEROKOK:
SEBUAH TINJAUAN LITERATUR***Risk Factors for Lung Cancer among Non-Smokers: A Literature Review***Shaumi Anjani Ramadhani, Allicya Renata Putri Arroza^K**

Departemen Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pelita Harapan

Email Penulis Korespondensi (^K): renataallicya9@gmail.com

Abstrak

Kanker paru pada individu yang tidak pernah merokok (*Lung Cancer in Never-Smokers/LCINS*) merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan karakteristik klinis dan molekuler yang berbeda dari kanker paru pada perokok. Tinjauan ini bertujuan menganalisis faktor risiko lingkungan, gaya hidup, kondisi medis penyerta, serta faktor biologis yang berkaitan dengan kejadian kanker paru pada individu bukan perokok. Metode penelitian ini menggunakan *systematic literature review* dilakukan mengikuti pedoman PRISMA 2020. Pencarian dilakukan pada PubMed, Scopus, dan Embase dan menghasilkan 1.256 catatan; setelah penghapusan duplikasi, skrining judul/abstrak, dan penilaian teks lengkap, 11 studi dimasukkan dalam sintesis. Temuan mencakup paparan asap rokok lingkungan, polusi udara, radon, paparan karsinogen kerja, konsumsi alkohol, obesitas sentral, penyakit peradangan kronis, riwayat kanker, faktor genetik, serta biomarker dan model prediksi risiko. Meta-analisis yang termasuk dalam tinjauan menunjukkan hubungan paparan asap rokok pasif dengan risiko kanker paru pada bukan perokok (RR gabungan 1,33), sedangkan meta-analisis yang lebih baru melaporkan antara lain aHR 1,30 untuk paparan asap rokok pasif, aHR 1,16 untuk PM_{2.5}, dan aHR 1,10 untuk PM₁₀. Kondisi seperti PPOK/emfisema dan beberapa penyakit inflamasi juga berkaitan dengan peningkatan risiko. Kesimpulan dalam penelitian ini yaitu risiko kanker paru pada bukan perokok bersifat multifaktorial dan melibatkan interaksi paparan lingkungan, kondisi medis, faktor demografis, dan kerentanan biologis. Penilaian risiko perlu mempertimbangkan faktor non-tembakau, sementara pengembangan strategi deteksi dini perlu didukung bukti yang lebih kuat pada populasi bukan perokok.

Kata kunci: Kanker Paru, Bukan Perokok, Faktor Risiko, Asap Rokok Lingkungan, Penyakit Peradangan**Abstract**

Lung Cancer in Never-Smokers (LCINS) is a public health concern characterized by clinical and molecular features that differ from those of lung cancer in smokers. This review aimed to analyze environmental, lifestyle, comorbid medical conditions, and biological factors associated with the occurrence of lung cancer among never-smokers. This study employed a systematic literature review conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines. Literature searches were conducted in PubMed, Scopus, and Embase, yielding 1,256 records. After duplicate removal, title and abstract screening, and full-text assessment, 11 studies were included in the synthesis. The identified factors included environmental tobacco smoke exposure, air pollution, radon exposure, occupational carcinogen exposure, alcohol consumption, central obesity, chronic inflammatory diseases, history of cancer, genetic factors, as well as biomarkers and risk prediction models. The meta-analyses included in the review demonstrated an association between passive smoking exposure and lung cancer risk among never-smokers (pooled RR 1.33), while a more recent meta-analysis reported, among other findings, an aHR of 1.30 for passive smoking exposure, 1.16 for PM_{2.5} exposure, and 1.10 for PM₁₀.

exposure. Conditions such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD)/emphysema and several inflammatory diseases were also associated with increased risk. In conclusion, the risk of lung cancer among never-smokers is multifactorial and involves interactions among environmental exposures, medical conditions, demographic factors, and biological susceptibility. Risk assessment should consider non-tobacco-related factors, while the development of early detection strategies requires stronger evidence in never-smoker populations.

Keywords: Lung Cancer, Never-Smokers, Risk Factors, Environmental Tobacco Smoke, Inflammatory Diseases

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan salah satu masalah kesehatan global dengan beban morbiditas dan mortalitas yang tinggi (1–3). Berdasarkan estimasi IARC untuk tahun 2022, terdapat hampir 2,5 juta kasus baru kanker paru dan lebih dari 1,8 juta kematian akibat penyakit ini, sehingga kanker paru menjadi penyebab utama kematian akibat kanker secara global (4–6).

Meskipun merokok tetap merupakan faktor risiko utama kanker paru, kanker paru juga terjadi pada individu yang tidak pernah merokok (2,7,8). Naidu et al. (9) melaporkan bahwa hingga 25% kasus kanker paru di dunia dan sekitar 50% kasus di Asia Timur terjadi pada never-smokers. Kelompok ini memiliki karakteristik klinis dan molekuler yang berbeda, sehingga faktor risiko di luar merokok perlu dikaji secara khusus (9–11).

Kanker paru pada bukan perokok lebih sering ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki dalam sejumlah penelitian (9,12). Selain itu, individu yang tidak memenuhi kriteria skrining berbasis riwayat merokok dapat terlewat dari program skrining konvensional. Kondisi tersebut menunjukkan perlunya penilaian faktor risiko lain yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi kelompok berisiko (13).

Faktor lingkungan yang paling banyak diteliti adalah asap rokok lingkungan (Environmental Tobacco Smoke/ETS). Meta-analisis Ni et al. (10) terhadap 41 studi menunjukkan peningkatan risiko kanker paru pada perempuan bukan perokok dengan RR gabungan 1,33, disertai kecenderungan peningkatan risiko menurut dosis paparan. Temuan ini menunjukkan bahwa paparan asap rokok pasif tetap relevan meskipun individu tidak merokok secara aktif (10).

Polusi udara luar ruangan, terutama PM_{2.5} dan PM₁₀, juga merupakan faktor risiko yang perlu diperhatikan (14). Naidu et al. (9) dalam meta-analisis terhadap 54 studi melaporkan hubungan PM_{2.5} dengan kejadian kanker paru pada never-smokers (aHR 1,16; 95% CI 1,03–1,30) dan PM₁₀ (aHR 1,10; 95% CI 1,09–1,11). Faktor lingkungan lain yang dilaporkan meliputi radon dan paparan karsinogen di tempat kerja seperti asbes (6,10). Paparan tersebut dapat berkontribusi terhadap proses karsinogenesis melalui kerusakan sel dan peradangan, tetapi besarnya kontribusi masing-masing paparan tidak dapat disamakan karena berasal dari studi dengan desain dan ukuran efek yang berbeda (5,9,15).

Faktor gaya hidup juga telah diteliti. García-Lavandeira et al. (11) menyatakan bahwa hubungan konsumsi alkohol dengan kanker paru pada never-smokers belum konklusif, meskipun terdapat pola dosis-respons pada konsumsi alkohol total dan minuman jenis spirits pada tingkat konsumsi tinggi. Roos et al. (16) juga menunjukkan bahwa obesitas sentral merupakan salah satu faktor yang perlu diperhatikan dalam profil risiko kanker paru pada bukan perokok.

Kondisi medis penyerta, terutama penyakit pernapasan kronis dan penyakit inflamasi, merupakan kelompok faktor lain yang konsisten dilaporkan. D'Arcy et al. (12) menemukan bahwa PPOK/emfisema, bronkitis, GERD, dan diabetes melitus tipe 1 berkaitan dengan peningkatan risiko kanker paru pada individu yang tidak pernah merokok. Naidu et al. (9) juga melaporkan hubungan dengan riwayat kanker sebelumnya, artritis reumatoid, dan paparan asap rokok pasif (9,12).

Peradangan kronis dapat menjadi salah satu mekanisme biologis yang menjelaskan hubungan

tersebut karena proses peradangan dan kerusakan jaringan yang berlangsung lama dapat memengaruhi lingkungan mikro seluler (17). Namun, hubungan epidemiologis tidak selalu menunjukkan hubungan sebab-akibat langsung, sehingga mekanisme tersebut perlu dipahami sebagai penjelasan biologis yang masih memerlukan dukungan penelitian eksperimental dan longitudinal (12,18).

Selain faktor paparan dan komorbiditas, beberapa penelitian dalam tinjauan ini mengevaluasi biomarker dan teknologi prediksi. Zheng et al. (5) mengidentifikasi C/EBP α dan LDHA sebagai biomarker yang berkaitan dengan karakteristik kanker paru pada perempuan bukan perokok, sedangkan Flyckt et al. (18) dan Benveniste et al. (15) menunjukkan potensi model berbasis data laboratorium dan machine learning untuk membantu estimasi atau deteksi risiko. Temuan tersebut merupakan bukti pendukung untuk pengembangan deteksi dini, bukan bukti bahwa biomarker tersebut merupakan faktor risiko kausal (5,18).

Meskipun bukti mengenai kanker paru pada bukan perokok terus berkembang, hasil penelitian masih beragam menurut jenis paparan, desain penelitian, jenis kelamin, dan wilayah geografis. Oleh karena itu, tinjauan ini dilakukan untuk mensintesis bukti mengenai faktor risiko lingkungan dan gaya hidup, kondisi medis penyerta dan peradangan kronis, serta variasi berdasarkan jenis kelamin dan wilayah geografis. Tinjauan ini juga merangkum bukti mengenai biomarker dan alat prediksi yang berpotensi mendukung penilaian risiko pada individu bukan perokok.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode Systematic Literature Review (SLR) dengan pelaporan mengikuti pedoman PRISMA 2020 (19). Sumber literatur diperoleh dari tiga basis data, yaitu PubMed, Scopus, dan Embase. Pencarian difokuskan pada artikel yang membahas kanker paru pada individu yang tidak pernah merokok serta faktor lingkungan, gaya hidup, kondisi medis, faktor biologis, atau pendekatan prediksi yang berkaitan dengan penilaian risiko. Berdasarkan alur seleksi, diperoleh 1.256 catatan dari ketiga basis data: PubMed 452, Scopus 418, dan Embase 386. Sebanyak 245 catatan duplikat dihapus sehingga tersisa 1.011 catatan untuk skrining judul dan abstrak.

Tabel 1.
Strategi Pencarian Literatur

Database	Kata Kunci Pencarian
PubMed	("lung neoplasms" OR "lung cancer") AND ("never smokers" OR "nonsmokers") AND ("risk factors" OR "environmental tobacco smoke" OR "passive smoking" OR "air pollution")
Scopus	("lung neoplasms" OR "lung cancer") AND ("never smokers" OR "nonsmokers") AND ("risk factors" OR "environmental tobacco smoke" OR "passive smoking" OR "air pollution")
Embase	("lung neoplasms" OR "lung cancer") AND ("never smokers" OR "nonsmokers") AND ("risk factors" OR "environmental tobacco smoke" OR "passive smoking" OR "air pollution")

Pencarian dan pemilahan artikel menggunakan batas tahun publikasi 2016–2025 agar bukti yang digunakan mencakup penelitian yang relatif mutakhir dan tetap mempertahankan artikel penting yang menjadi dasar pembahasan. Seleksi dilakukan dalam empat tahap, yaitu identifikasi, skrining, kelayakan, dan inklusi. Pada tahap skrining, judul dan abstrak dari 1.011 catatan dinilai berdasarkan kesesuaian dengan topik. Sebanyak 697 catatan dikeluarkan karena tidak relevan dengan topik, tidak

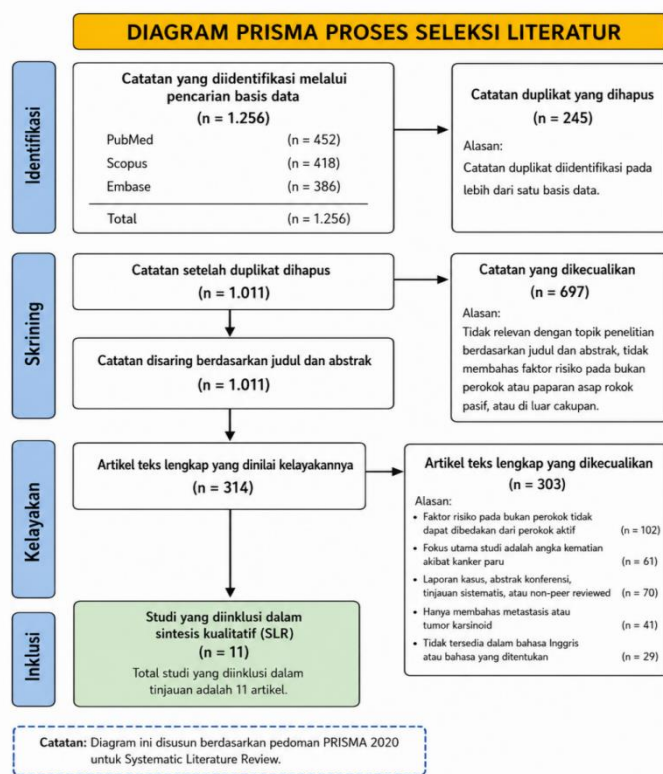
membahas faktor risiko pada bukan perokok, atau berada di luar cakupan. Selanjutnya, 314 artikel teks lengkap dinilai kelayakannya; 303 artikel dikeluarkan dengan alasan faktor risiko bukan perokok tidak dapat dipisahkan dari perokok aktif (102), fokus pada kematian akibat kanker paru (61), berupa laporan kasus/abstrak konferensi/tinjauan sistematis atau non-peer reviewed (70), hanya membahas metastasis atau tumor karsinoid (41), dan tidak tersedia dalam bahasa yang ditentukan (29). Sebanyak 11 studi akhirnya dimasukkan dalam sintesis kualitatif.

Kriteria inklusi mencakup artikel yang melaporkan data pada individu dewasa yang dikategorikan sebagai never-smokers/nonsmokers dan membahas faktor risiko atau faktor yang mendukung penilaian risiko kanker paru, dengan diagnosis kanker paru atau luaran terkait yang dijelaskan secara medis serta informasi kuantitatif atau temuan analitik yang dapat disintesis. Karena artikel yang terpilih memiliki desain yang beragam, tinjauan ini mencakup studi kohort, kasus-kontrol, studi retrospektif, meta-analisis/tinjauan sistematis, dan studi pengembangan atau validasi model prediksi yang relevan dengan pertanyaan tinjauan. Artikel dikeluarkan apabila data never-smokers tidak dapat dipisahkan dari perokok aktif, fokus utama hanya pada mortalitas, berupa laporan kasus atau abstrak konferensi, tidak melalui peer review, hanya membahas metastasis/tumor karsinoid, atau tidak tersedia dalam bahasa yang ditentukan. Pemilahan dilakukan berdasarkan judul dan abstrak, dilanjutkan dengan pemeriksaan teks lengkap pada artikel yang berpotensi memenuhi kriteria.

Penilaian risiko bias/kualitas metodologis perlu dilaporkan secara eksplisit sesuai PRISMA 2020. Pada naskah ini, hasil seleksi artikel telah dilaporkan melalui diagram PRISMA, tetapi penilaian risiko bias formal belum disajikan secara terpisah. Oleh karena itu, sebelum naskah disubmit, penulis perlu melengkapi critical appraisal menggunakan instrumen yang sesuai dengan desain masing-masing studi dan menyajikan hasilnya dalam tabel tambahan.

HASIL

Berdasarkan proses seleksi, dari 1.256 catatan yang ditemukan pada PubMed (452), Scopus (418), dan Embase (386), sebanyak 245 catatan duplikat dihapus. Dari 1.011 catatan yang diskriming, 697 dikeluarkan pada tahap judul dan abstrak. Sebanyak 314 artikel masuk penilaian teks lengkap dan 303 dikeluarkan pada tahap kelayakan. Dengan demikian, 11 studi dimasukkan dalam sintesis kualitatif. Temuan yang dipetakan meliputi faktor lingkungan (paparan asap rokok pasif, polusi udara, radon, dan paparan kerja), faktor gaya hidup (alkohol dan obesitas sentral), kondisi medis/inflamasi (PPOK, emfisema, GERD, bronkitis, diabetes melitus tipe 1, dan penyakit inflamasi lainnya), faktor demografis/genetik, serta biomarker dan model prediksi. Besarnya asosiasi tidak diseragamkan karena studi yang ditinjau menggunakan desain dan ukuran efek yang berbeda.



Gambar 1.
Diagram Alir PRISMA Seleksi Artikel

Tabel 2.
Pemetaan Data Tinjauan dan Temuan Utama (Data Mapping of Review)

Penulis & Tahun	Judul Artikel	Metode / Desain	Hasil Utama
Ni et al. (10)	Meta-Analysis and Systematic Review in Environmental Tobacco Smoke Risk of Female Lung Cancer by Research Type	Meta-analisis dan tinjauan sistematis terhadap 41 studi (7 kohort, 34 kasus-kontrol) dari tahun 1997–2017.	Paparan asap rokok lingkungan (ETS) meningkatkan risiko kanker paru pada perempuan bukan perokok secara signifikan (RR gabungan 1,33), dengan risiko yang meningkat seiring dosis paparan (3).
García-Lavandeira et al. (11)	Alcohol Consumption and Lung Cancer Risk in Never Smokers	Tinjauan sistematis terhadap 14 penelitian yang melibatkan kasus kanker paru yang dikonfirmasi secara histopatologis.	Hubungan alkohol dan kanker paru pada bukan perokok masih belum konklusif, namun terdapat pola dosis-respons pada konsumsi alkohol total yang tinggi dan minuman jenis spirits (4).

Penulis & Tahun	Judul Artikel	Metode / Desain	Hasil Utama
Lozano et al. (20)	Recommendations for Optimizing the Use of Cytology in the Diagnosis and Management of Patients with Lung Cancer	Tinjauan protokol klinis mengenai penggunaan sitologi dalam diagnosis kanker paru sel tidak kecil (NSCLC).	Evaluasi di tempat secara cepat (Rapid On-Site Evaluation/ROSE) sangat direkomendasikan untuk mendapatkan sampel sitologi dengan kuantitas dan kualitas optimal untuk diagnosis molekuler (10).
Roos et al. (16)	Pairwise Association of Key Lifestyle Factors and Risk of Solid Cancers - A Prospective Pooled Multi-Cohort Register Study	Studi kohort prospektif gabungan dari tujuh survei kesehatan di Finlandia (1972–2015) pada 197.551 partisipan.	Interaksi antara merokok, obesitas, dan konsumsi alkohol meningkatkan risiko kanker solid; obesitas sentral teridentifikasi sebagai faktor risiko penting bagi bukan perokok (8).
Naidu et al. (9)	Risk Factors Associated with Incidence of Lung Cancer in Never-Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis	Tinjauan sistematis dan meta-analisis terhadap 54 studi kohort prospektif global mengenai kejadian kanker paru.	Faktor risiko utama pada bukan perokok meliputi riwayat kanker sebelumnya (aHR 2,04), paparan asap rokok pasif (aHR 1,30), polusi udara PM2.5, serta komorbiditas pernapasan (5).
Benveniste et al. (15)	Development and External Validation of a Lung Cancer Risk Estimation Tool Using Gradient-Boosting	Pengembangan model prediksi risiko menggunakan algoritma XGBoost pada dataset PLCO (n=55.161) dan NLST (n=48.595).	Variabel seperti usia, riwayat keluarga, dan BMI terbukti menjadi prediktor kuat dalam mengestimasi risiko kejadian kanker paru dalam periode lima tahun (7).
Flyckt et al. (18)	Pulmonologists-Level Lung Cancer Detection Based on Standard Blood Test Results and Smoking Status Using an Explainable Machine Learning Approach	Studi retrospektif di Denmark pada 9.940 pasien menggunakan model Dynamic Ensemble Selection (DES).	Model machine learning yang menggunakan hasil tes darah rutin (kalsium total, neutrofil, LDH) mampu mendeteksi kanker paru lebih akurat dibandingkan rata-rata diagnosis pulmonologis (9).

Penulis & Tahun	Judul Artikel	Metode / Desain	Hasil Utama
Zheng et al. (5)	Identification of Prognostic Biomarkers for Stage III Non-Small Cell Lung Carcinoma in Female Nonsmokers Using Machine Learning	Analisis profil ekspresi gen menggunakan XGBoost pada 60 pasang jaringan tumor dan normal dari perempuan bukan perokok.	Mengidentifikasi biomarker kunci seperti C/EBP α dan LDHA yang secara signifikan berkaitan dengan karsinogenesis dan metabolisme sel kanker paru pada perempuan bukan perokok (2).
Goel et al. (4)	Accuracy of Bronchial Cytological Diagnosis in Lung Lesions in Comparison with Histopathology	Studi prospektif pada 63 kasus lesi paru untuk membandingkan akurasi sitologi bronkial dengan histopatologi sebagai standar emas.	Sitologi bronkial memiliki spesifisitas tinggi (89%) namun sensitivitas moderat (60%); kombinasi berbagai teknik sitologi diperlukan untuk diagnosis definitif yang lebih baik (1).
Naidu et al. (9)	Risk Factors Associated with Incidence of Lung Cancer in Never-Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis	Tinjauan sistematis pada jutaan individu bukan perokok untuk memetakan faktor risiko.	Memvalidasi bahwa paparan lingkungan non-tembakau dan faktor genetik berperan besar pada populasi yang tidak memenuhi kriteria skrining tradisional (5).
D'Arcy et al. (12)	Inflammatory Diseases and Risk of Lung Cancer among Individuals Who Have Never Smoked	Studi kasus-kontrol bersarang menggunakan data rekam medis elektronik (EMR) dari Inggris (CPRD-GOLD dan Aurum).	Penyakit peradangan kronis seperti PPOK/emfisema, GERD, bronkitis, dan diabetes melitus tipe 1 terbukti meningkatkan risiko kanker paru pada bukan perokok secara signifikan (6).

PEMBAHASAN

Pembahasan ini menginterpretasikan hasil berdasarkan tiga pertanyaan penelitian, yaitu faktor risiko lingkungan dan gaya hidup, kondisi medis penyerta dan peradangan kronis, serta variasi menurut jenis kelamin dan wilayah geografis. Karena artikel yang ditinjau memiliki desain yang heterogen, hasil dipaparkan sebagai sintesis naratif dan ukuran efek dilaporkan sesuai dengan studi sumber.

Faktor Risiko Lingkungan dan Gaya Hidup

Paparan faktor lingkungan merupakan salah satu kelompok faktor yang paling konsisten muncul dalam tinjauan. Ni et al. (10), melalui meta-analisis 41 studi, melaporkan RR gabungan 1,33 untuk hubungan paparan ETS dengan kanker paru pada perempuan bukan perokok. Temuan tersebut memberikan contoh kuantitatif bahwa paparan asap rokok pasif tetap berhubungan dengan kejadian kanker paru walaupun individu tidak merokok. Meta-analisis Naidu et al. (9) yang mencakup 54 studi juga menemukan hubungan paparan asap rokok pasif dengan LCINS (aHR 1,30; 95% CI 1,22–1,40).

Dengan demikian, ETS merupakan faktor yang didukung oleh lebih dari satu sumber bukti, meskipun besarnya efek tidak dapat langsung dibandingkan antarstudi karena perbedaan populasi, definisi paparan, dan metode analisis.

Polusi udara juga menunjukkan hubungan yang terukur. Naidu et al. (9) melaporkan aHR 1,16 (95% CI 1,03–1,30) untuk PM_{2.5} dan aHR 1,10 (95% CI 1,09–1,11) untuk PM₁₀ pada never-smokers. Hasil ini memperkuat bahwa risiko pada bukan perokok tidak hanya berkaitan dengan asap rokok, tetapi juga dengan paparan polutan lingkungan. Namun, persentase kontribusi setiap faktor tidak dapat dijumlahkan menjadi satu persentase total karena masing-masing studi menggunakan populasi, definisi paparan, dan ukuran efek yang berbeda. Oleh sebab itu, artikel ini melaporkan ukuran asosiasi yang tersedia daripada membuat persentase kontribusi gabungan.

Paparan faktor lingkungan merupakan kontributor utama terhadap kejadian kanker paru pada individu yang tidak pernah merokok, dengan asap rokok lingkungan (Environmental Tobacco Smoke atau ETS) menjadi pemicu yang paling banyak dipelajari. Diperkirakan lebih dari 50% perempuan di seluruh dunia terpapar ETS, baik melalui asap rokok sekunder dari perokok aktif di sekitar mereka maupun asap rokok tangan ketiga yang mengendap pada pakaian dan debu dalam ruangan (10,11). Berbagai studi kohort dan kasus-kontrol menunjukkan bahwa risiko kanker paru pada bukan perokok meningkat secara linier seiring dengan peningkatan durasi dan intensitas paparan ETS, terutama bagi mereka yang terpapar selama lebih dari 20 tahun di lingkungan rumah atau tempat kerja (5,9,10). Meskipun hubungannya sering kali dianggap lebih lemah dibandingkan perokok aktif, akumulasi karsinogen seperti benzo[a]pyrene dan nitrosamin dalam residu asap rokok terbukti cukup kuat untuk memulai kerusakan DNA pada sel epitel paru (9,10).

Polusi udara luar ruangan, khususnya partikel halus seperti PM_{2.5} dan PM₁₀, juga telah teridentifikasi secara konsisten sebagai faktor risiko signifikan bagi kelompok populasi ini. Partikel PM_{2.5} memiliki kemampuan untuk menembus jauh ke dalam saluran pernapasan distal, memicu peradangan lokal dan stres oksidatif yang mempromosikan proses keganasan (9,12). Data epidemiologi menunjukkan adanya peningkatan risiko kanker paru sebesar 10% hingga 16% untuk setiap peningkatan densitas partikel polutan di lingkungan tempat tinggal (5,9). Selain itu, faktor lingkungan lain seperti paparan gas radon di perumahan dan karsinogen di tempat kerja seperti asbes juga memainkan peran penting dalam menambah beban penyakit pada individu yang secara tradisional dianggap berisiko rendah (9,11,15).

Gaya hidup, termasuk konsumsi alkohol dan kebiasaan fisik, turut memengaruhi profil risiko kanker paru pada bukan perokok. Meskipun bukti mengenai pengaruh alkohol secara umum masih dianggap belum konklusif, beberapa penelitian mengindikasikan adanya pola dosis-respons yang nyata, di mana konsumsi minuman beralkohol jenis spirits dalam jumlah tinggi berkaitan dengan peningkatan risiko keganasan paru (9,11). Alkohol diduga dapat bertindak sebagai pelarut bagi karsinogen lain, meningkatkan penetrasi zat berbahaya melalui mukosa pernapasan, serta menginduksi produksi spesies oksigen reaktif melalui jalur sitokrom P-450 (11,16). Di sisi lain, interaksi antara kurangnya aktivitas fisik dan obesitas sentral juga berkontribusi pada peningkatan kerentanan melalui mekanisme peradangan sistemik derajat rendah dan disregulasi hormonal (9,16).

Peran Kondisi Medis Penyerta dan Mekanisme Peradangan Kronis

Riwayat penyakit pernapasan kronis muncul sebagai prediktor kuat bagi kejadian kanker paru pada individu yang tidak merokok. Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) dan emfisema dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru hingga lebih dari tiga kali lipat, bahkan setelah dilakukan kontrol terhadap faktor usia dan jenis kelamin (9,12). Peradangan kronis pada saluran napas yang terjadi pada pasien PPOK memicu kerusakan jaringan dan regenerasi seluler yang berkelanjutan, yang pada akhirnya dapat memicu mutasi somatik pada sel progenitor paru (12,18). Selain itu, kondisi infeksius seperti riwayat tuberkulosis paru, bronkitis kronis, dan influenza juga menunjukkan asosiasi

positif yang signifikan dengan risiko kanker paru dalam jangka panjang (4,9,12).

Kaitan antara penyakit peradangan sistemik dan risiko kanker paru kini semakin banyak mendapatkan perhatian dalam literatur medis terbaru. Kondisi seperti diabetes melitus tipe 1, penyakit refluks gastroesofageal (GERD), dan gastritis kronis terbukti menjadi marker risiko potensial bagi *Lung Cancer in Never-Smokers (LCINS)* (9,12). Sebagai contoh, GERD diduga dapat meningkatkan risiko melalui mekanisme mikroaspirasi kronis isi lambung ke dalam paru-paru, yang kemudian menyebabkan iritasi epitel dan peradangan lokal yang persisten (12,18). Temuan ini menekankan pentingnya mempertimbangkan riwayat medis non-pernapasan dalam melakukan penilaian risiko kanker paru, mengingat banyak kondisi medis ini muncul satu hingga sepuluh tahun sebelum diagnosis keganasan ditegakkan (5,18).

Biomarker darah rutin dan indikator peradangan sistemik juga dapat memberikan informasi prognostik yang berharga. Peningkatan jumlah neutrofil, rasio neutrofil terhadap limfosit, serta kadar kalsium total dan laktat dehidrogenase (LDH) dalam darah sering kali ditemukan pada pasien kanker paru bahkan pada stadium awal (9,18). Neutrofilia sistemik mencerminkan kondisi peradangan yang aktif yang dapat mempromosikan proliferasi sel kanker dan angiogenesis tumor (5,18). Integrasi antara hasil laboratorium rutin dan riwayat komorbiditas ini sangat krusial, karena pasien bukan perokok sering kali tidak menunjukkan gejala spesifik hingga penyakit mencapai stadium lanjut (9,15,18).

Pengaruh Jenis Kelamin dan Variasi Geografis pada Profil Risiko

Terdapat perbedaan yang mencolok dalam insiden dan profil risiko kanker paru antara individu laki-laki dan perempuan yang tidak merokok. Kanker paru pada bukan perokok ditemukan dua kali lebih sering pada perempuan dibandingkan laki-laki, yang menunjukkan adanya peran potensial dari faktor hormonal dan kerentanan biologis yang berbeda (5,12). Selain paparan ETS yang lebih tinggi pada kelompok perempuan, pengaruh hormon estrogen dalam mempromosikan proliferasi sel adenokarsinoma paru melalui reseptor estrogen juga menjadi hipotesis kuat yang mendasari fenomena ini (5,9). Perempuan yang tidak pernah merokok cenderung didiagnosis pada usia yang lebih muda dan lebih sering menunjukkan jenis histologi adenokarsinoma dibandingkan dengan populasi perokok.

Secara geografis, faktor risiko yang dominan juga menunjukkan variasi yang signifikan antara wilayah Asia dan negara-negara Barat. Di banyak wilayah di Asia, khususnya Asia Timur, paparan asap minyak goreng (cooking oil fumes) dan polusi udara dalam ruangan akibat pembakaran kayu atau batu bara merupakan faktor risiko utama bagi perempuan bukan perokok (5,10). Sebaliknya, di Amerika Utara dan Eropa, paparan gas radon di lingkungan perumahan dan riwayat peradangan sistemik seperti artritis reumatoid lebih sering dikaitkan dengan LCINS (12,15). Perbedaan ini menegaskan bahwa strategi pencegahan dan kriteria skrining kanker paru harus disesuaikan dengan profil paparan lokal di masing-masing wilayah geografis (9,10).

Faktor genetik dan riwayat keluarga juga memberikan kontribusi yang tidak dapat diabaikan terhadap kerentanan individu. Memiliki kerabat tingkat pertama yang menderita kanker paru meningkatkan risiko seseorang secara signifikan, yang mencerminkan adanya interaksi antara genetik dan lingkungan tempat tinggal yang serupa (9,15). Selain itu, variasi pada panjang telomere leukosit dan adanya mutasi somatik tertentu seperti pada gen EGFR dan ALK jauh lebih umum ditemukan pada kelompok bukan perokok dibandingkan perokok (5,9,20). Pemahaman mendalam mengenai kerentanan genetik ini sangat penting untuk mengembangkan alat estimasi risiko yang lebih akurat dan personal di masa depan (15,18).

Integrasi Biomarker Molekuler dan Teknologi Diagnostik Terbaru

Identifikasi biomarker molekuler spesifik telah membuka peluang baru untuk deteksi dini dan pengobatan yang lebih terarah bagi pasien kanker paru bukan perokok. Analisis ekspresi gen

menggunakan teknologi machine learning telah berhasil mengidentifikasi biomarker kunci seperti LDHA dan C/EBP α yang berkaitan erat dengan karsinogenesis paru pada stadium lanjut (5,18). Biomarker ini berperan dalam jalur metabolisme glikolisis dan diferensiasi seluler, yang sering kali terganggu pada sel tumor paru yang agresif (5,20). Pengetahuan mengenai profil molekuler ini memungkinkan klinisi untuk membedakan LCINS sebagai entitas penyakit yang unik dari kanker paru terkait tembakau, sehingga dapat merancang protokol terapi yang lebih efektif (5,9,20).

Penggunaan sitologi bronkial dan pemeriksaan laboratorium rutin yang dikombinasikan dengan algoritma prediktif juga menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam meningkatkan akurasi diagnosa. Teknik sitologi seperti evaluasi di tempat secara cepat (Rapid On-Site Evaluation/ROSE) terbukti sangat efektif untuk mendapatkan sampel yang berkualitas bagi analisis molekuler (4,20). Selain itu, model prediksi risiko berbasis gradient-boosting yang memanfaatkan variabel usia, BMI, dan riwayat medis pasien mampu memberikan estimasi risiko kejadian kanker paru dalam periode lima tahun dengan tingkat presisi yang baik (15,18). Implementasi alat-alat diagnostik ini sangat diperlukan untuk mengatasi tantangan rendahnya partisipasi bukan perokok dalam program skrining standar (5,15,18).

Mekanisme peradangan jangka panjang yang teridentifikasi melalui rekam medis elektronik memberikan jendela waktu yang cukup luas untuk melakukan intervensi dini. Karena banyak kondisi peradangan muncul bertahun-tahun sebelum tumor terdeteksi secara klinis, pemantauan ketat pada individu dengan komorbiditas seperti PPOK atau GERD dapat menjadi strategi deteksi dini yang rasional (9,12). Pada akhirnya, pendekatan multidimensi yang menggabungkan faktor risiko lingkungan, riwayat medis, dan profil biomarker molekuler akan menjadi kunci dalam mengurangi angka kematian akibat kanker paru pada kelompok populasi yang tidak pernah merokok (5,9,15).

Implikasi terhadap praktik klinis dan kesehatan masyarakat: hasil tinjauan menunjukkan bahwa penilaian risiko pada individu yang tidak pernah merokok dapat mempertimbangkan riwayat paparan asap rokok pasif, polusi udara, paparan kerja, riwayat penyakit inflamasi atau pernapasan, serta riwayat keluarga kanker paru. Dalam konteks kesehatan masyarakat, pencegahan paparan asap rokok dan polusi udara tetap menjadi langkah penting. Namun, hasil tinjauan ini belum cukup untuk menetapkan bahwa seluruh individu bukan perokok perlu menjalani skrining rutin, karena manfaat dan kriteria skrining berbasis risiko pada kelompok tersebut masih memerlukan validasi lebih lanjut. Model prediksi dan biomarker dapat menjadi komponen penelitian lanjutan untuk menentukan kelompok yang benar-benar berisiko tinggi.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil tinjauan literatur sistematis, kanker paru pada individu yang tidak pernah merokok merupakan kondisi yang dipengaruhi oleh berbagai faktor dan tidak dapat dijelaskan hanya melalui status merokok. Faktor yang paling konsisten dilaporkan meliputi paparan asap rokok pasif dan polusi udara, sementara radon dan paparan karsinogen kerja juga menjadi faktor lingkungan yang perlu diperhatikan. Bukti mengenai konsumsi alkohol masih heterogen, sedangkan obesitas sentral dan beberapa kondisi medis menunjukkan hubungan dengan risiko kanker paru pada bukan perokok.

Penyakit pernapasan dan inflamasi kronis, termasuk PPOK/emfisema, bronkitis, GERD, serta beberapa kondisi inflamasi sistemik, muncul sebagai faktor yang berkaitan dengan peningkatan risiko. Namun, karena desain penelitian yang ditinjau beragam dan sebagian merupakan studi observasional, temuan tersebut terutama menunjukkan asosiasi dan tidak selalu dapat ditafsirkan sebagai hubungan sebab-akibat.

Perbedaan menurut jenis kelamin dan wilayah geografis juga perlu diperhatikan. Perempuan merupakan kelompok yang banyak diteliti dalam konteks LCINS, sedangkan jenis paparan yang dominan dapat berbeda menurut lingkungan dan wilayah. Riwayat keluarga dan faktor genetik turut menjadi bagian dari profil risiko, tetapi besarnya hubungan dapat berbeda antarpopulasi.

Teknologi biomarker, pemeriksaan laboratorium rutin, dan machine learning menunjukkan potensi untuk mendukung stratifikasi risiko atau deteksi dini. Temuan ini masih bersifat pengembangan dan validasi sehingga belum dapat digunakan sebagai dasar tunggal untuk menentukan kebutuhan skrining klinis. Penelitian selanjutnya perlu menggunakan populasi yang lebih beragam, definisi paparan yang lebih beragam, serta penilaian risiko bias yang jelas. Validasi eksternal model prediksi dan penelitian longitudinal juga diperlukan untuk menentukan kombinasi faktor yang paling informatif dalam mengidentifikasi individu bukan perokok dengan risiko kanker paru yang lebih tinggi.

Faktor demografis menunjukkan disparitas yang mencolok, di mana kelompok perempuan bukan perokok memiliki kerentanan yang jauh lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Hal ini dipengaruhi oleh kombinasi antara faktor hormonal, seperti peran reseptor estrogen, serta paparan spesifik geografis seperti asap minyak goreng dan pembakaran bahan bakar biomassa di dalam ruangan yang umum ditemukan di wilayah tertentu. Selain itu, predisposisi genetik dan riwayat keluarga dengan kanker paru memperkuat profil risiko individu, yang menunjukkan perlunya pendekatan pencegahan yang lebih personal.

Secara diagnostik, tinjauan ini menyoroti keterbatasan kriteria skrining saat ini yang masih sangat bergantung pada sejarah merokok. Akibatnya, individu bukan perokok sering kali terdiagnosis pada stadium lanjut dengan prognosis yang buruk. Implementasi teknologi terbaru, seperti algoritma prediksi risiko berbasis kecerdasan buatan (machine learning) dan pemanfaatan biomarker darah rutin serta profil ekspresi gen, menawarkan peluang besar untuk mengidentifikasi individu berisiko tinggi lebih awal. Integrasi data rekam medis elektronik yang mencakup riwayat penyakit peradangan dapat menjadi alat bantu yang efektif bagi klinisi dalam melakukan deteksi dini.

Sebagai penutup, diperlukan pergeseran paradigma dalam kebijakan kesehatan publik dari skrining berbasis perilaku menjadi skrining berbasis risiko komprehensif. Upaya pencegahan harus difokuskan pada pengurangan paparan polutan lingkungan dan pemantauan ketat terhadap pasien dengan komorbiditas peradangan kronis. Penelitian lebih lanjut dengan skala yang lebih luas dan cakupan geografis yang lebih beragam sangat diperlukan untuk memperdalam pemahaman mengenai interaksi kompleks antar faktor risiko ini, guna menurunkan beban global penyakit kanker paru pada populasi bukan perokok di masa depan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, bimbingan, serta bantuan selama proses penyusunan artikel ini. Ucapan terima kasih secara khusus disampaikan kepada dosen pembimbing atas arahan, masukan, dan motivasi yang diberikan sehingga artikel ini dapat diselesaikan dengan baik. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada institusi dan seluruh pihak yang telah memberikan dukungan, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam penyusunan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maulana A, Pratama A, Primanda D, Hariyanto N. Model Prediksi Kanker Paru-Paru dengan Random Forest. *SISFOTENIKA*. 2025;15(2):136–46.
2. Husna R. Hubungan Sosiodemografi dan Gaya Hidup dengan Kejadian Kanker Paru Pada Pasien Usia 40-70 Tahun di RSUD Dr. Pirngadi Tahun 2026. *J Kesehat dan Fisioter*. 2026;6(3):7–13.
3. Artanto KR, Riyadi S. Kanker Paru Berdasarkan Riwayat Paparan Rokok. *Wiraraja Med J Kesehat*. 2024;14(2):55–60.
4. Goel S, Yeshvanth SK, Asnani R, Joshi D. Accuracy Of Bronchial Cytological Diagnosis In Lung Lesions In Comparison With Histopathology. *J Cytol*. 2022;39(4):163.
5. Zheng H, Zhang Q, Gong Y, Liu Z, Chen S. Identification Of Prognostic Biomarkers For

- Stage III Non-Small Cell Lung Carcinoma In Female Nonsmokers Using Machine Learning. In: 2024 5th International Conference on Big Data & Artificial Intelligence & Software Engineering (ICBASE). IEEE; 2024. p. 323–6.
6. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates Of Incidence And Mortality Worldwide For 36 Cancers In 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63.
 7. Angriawan M, Angeline R, Angka RN. Literature Review: Pengaruh Rokok Terhadap Gambaran Histopatologi Kanker Paru. *J Kedokt Meditek.* 2022;28(3):372–81.
 8. Setiya SF, Nur S. Faktor-Faktor Berhubungan dengan Kejadian Kanker Paru di Ruang Rawat Inap Paru Rumah Sakit Jendral Ahmad Yani Metro. *J Keperawatan Bunda Delima.* 2026;8(3):135–51.
 9. Naidu SB, Wisking A, Karoshi A, Burdett S, Godolphin PJ, Popat S, et al. Risk Factors Associated With Incidence Of Lung Cancer In Never-Smokers: A Systematic Review And Meta-Analysis. *JTO Clin Res Reports.* 2025;6(12):100910.
 10. Ni X, Xu N, Wang Q. Meta-Analysis And Systematic Review In Environmental Tobacco Smoke Risk Of Female Lung Cancer By Research Type. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(7):1348.
 11. García-Lavandeira JA, Ruano-Ravina A, Barros-Dios JM. Alcohol Consumption And Lung Cancer Risk In Never Smokers. *Gac Sanit.* 2016;30(4):311–7.
 12. D'Arcy ME, Pfeiffer RM, Bradley MC, Hoang PH, Tran T-V-T, McElderry JP, et al. Inflammatory Diseases And Risk Of Lung Cancer Among Individuals Who Have Never Smoked. *Nat Commun.* 2025;16(1):5095.
 13. Saman S, Putri NA, Hasni H, Evie S. Strengthening Cardiovascular Services in Primary Healthcare Facilities Through Community-Based Screening of Coronary Heart Disease Risk Factors. *J Nurs Midwifery Sci.* 2026;July.
 14. Sugiharto S, Simanjuntak RAP, Larissa O. Kanker Paru, Faktor Risiko dan Pencegahannya. In: *Prosiding SENAPENMAS.* 2021. p. 613–20.
 15. Benveniste P-L, Alberge J, Xing L, Bibault J-E. Development And External Validation Of A Lung Cancer Risk Estimation Tool Using Gradient-Boosting. *arXiv Prepr arXiv230812188.* 2023;
 16. Roos E, Heikkinen S, Seppä K, Pietiläinen O, Ryyänen H, Laaksonen M, et al. Pairwise Association Of Key Lifestyle Factors And Risk Of Solid Cancers-A Prospective Pooled Multi-Cohort Register Study. *Prev Med Reports.* 2024;38(February):102607.
 17. Lumbantobing CJRE, Laia Y. Chronic Low-Grade Systemic Inflammation dan Metaflamasi Obesitas. Vol. 1, Publis Penerbit UNPRI Press. 2026.
 18. Flyckt RNH, Sjödschölm L, Henriksen MHB, Brasen CL, Ebrahimi A, Hilberg O, et al. Pulmonologists-Level Lung Cancer Detection Based On Standard Blood Test Results And Smoking Status Using An Explainable Machine Learning Approach. *Sci Rep.* 2024;14(1):30630.
 19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline For Reporting Systematic Reviews. *bmj.* 2021;372.
 20. Lozano MD, Benito A, Labiano T, Pijuan L, Tejerina E, Torres H, et al. Recommendations For Optimizing The Use Of Cytology In The Diagnosis And Management Of Patients With Lung Cancer. *Rev Española Patol.* 2023;56(1):58–68.