

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Darko D. Jovanović

Ispitivanje kvaliteta života kod pacijenata sa  
karcinomom penisa lečenih hirurškom terapijom

doktorska disertacija

Beograd, 2026

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Darko D. Jovanović

Assessment of the quality of life in surgically treated  
penile cancer patients

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026

**Mentor 1:**

**Doc. dr Gorica Popović**, docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za epidemiologiju

**Mentor 2:**

**Prof. dr Zoran Džamić**, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinika za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije

**Članovi komisije:**

**1. Prof. dr Tatjana Pekmezović**, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za epidemiologiju

**2. Prof. dr Aleksandar Janičić**, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinika za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije

**3. Prof. dr Vladimir Bančević**, redovni profesor, Medicinski fakultet VMA

Datum odbrane: 2026.

## **Posveta**

*Svojoj majci.*

*Njena безусловna ljubav i podrška oblikovale su moj karakter i moj životni put. Njena vera u mene bila je veća od svake moje sumnje. Uveren sam da bi danas upravo ona bila najponosnija na ovaj trenutak.*

## Zahvalnica

Posebnu zahvalnost dugujem svom mentoru, prof. dr Zoranu Džamiću, koji je od samog početka mog profesionalnog puta prepoznao moj potencijal i verovao u mene. Njegova podrška, stručnost i poverenje koje mi je ukazivao predstavljali su temelj mog stručnog i naučnog sazrevanja.

Iskrenu zahvalnost izražavam doc. dr Gorici Popović, sa kojom me povezuje dugogodišnje poznanstvo još iz studentskih dana, a koja mi danas, kao mentor, nesebično pomaže u daljem akademskom usavršavanju. Njeno znanje, posvećenost i lični primer predstavljaju trajnu inspiraciju u mom naučnom radu.

Prof. dr Aleksandru Janičiću, šefu mog odeljenja, zahvaljujem na bezrezervnoj podršci, ukazanom poverenju i profesionalnoj slobodi u radu, koja mi je omogućila kontinuirani napredak i razvoj kao hirurga. Njegov odnos prema mladim kolegama primer je istinskog liderstva i podrške.

Veliku zahvalnost dugujem i prof. dr Bančeviću, vrhunskom urologu, kolegi i prijatelju, čije iskustvo i profesionalni integritet predstavljaju uzor kome težim.

Prof. dr Tatjani Pekmezović zahvaljujem na izuzetnom doprinosu medicinskoj nauci i epidemiologiji, kao i na tome što je svojim radom i posvećenošću oblikovala generacije stručnjaka, među kojima je i doc. dr Gorica Popović. Na taj način njen uticaj nastavlja da živi kroz rad mlađih generacija kojima je otvorila put ka naučnoj izvrsnosti.

Takođe se iskreno zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli iz istraživanja sprovedenog u okviru ove doktorske disertacije, na njihovom dragocenom doprinosu u realizaciji i publikovanju naučnih radova nastalih iz ove teze.

Posebnu zahvalnost dugujem prof. dr Zoranu Džamiću i doc. dr Gorici Marić za doprinos u kreiranju koncepta radova, razvoju metodologije istraživanja, stručnoj superviziji, kao i za pomoć tokom pisanja, recenzije i uređivanja radova.

Za doprinos u prikupljanju i analizi podataka zahvaljujem se dr Nikoli Lisičiću i asist. dr Bojanu Čegar.

Na značajnom doprinosu razvoju metodologije zahvaljujem se i prof. dr Miodragu Aćimoviću, doc. dr Tomislavu Pejčiću i doc. dr Bogomiru Milojeviću.

Posebnu zahvalnost za stručnu superviziju dugujem i dr Milici Zeković, mag. farm. spec.

Takođe, zahvaljujem se doc. dr Bogomiru Milojeviću i asist. dr Bojanu Čegar na pomoći u pisanju, recenziji i uređivanju radova.

Njihova stručnost, podrška i saradnja dali su značajan doprinos kvalitetu i uspešnoj realizaciji naučnih radova proizašlih iz ove doktorske disertacije.

Najdublju zahvalnost dugujem svojoj porodici, koja je tokom celog mog profesionalnog i akademskog puta bila moj oslonac, snaga i podstrek. Njihova podrška, razumevanje i strpljenje učinili su da svaki izazov bude savladiv.

# ISPITIVANJE KVALITETA ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PENISA LEČENIH HIRURŠKOM TERAPIJOM

## Sažetak

**Uvod:** Karcinom penisa (KP) predstavlja redak, ali klinički i psihosocijalno izrazito značajan maligni tumor muškog polnog sistema.

**Ciljevi:** Sveobuhvatna procena kvaliteta života kod pacijenata sa KP podvrgnutih hirurškom lečenju kao i procena samopoštovanja, zamora, erektilne disfunkcije, depresivnosti i anksioznosti i straha od recidiva bolesti i njihov uticaj na kvalitet života osoba sa KP.

**Metod:** Studija preseka sprovedena je na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije od januara 2022. do juna 2023. godine. Osim upitnika o demografskim i kliničkim karakteristikama, ispitanici su popunjavali više upitnika kojima su mereni različiti aspekti kvaliteta života osoba sa KP. U statističkoj analizi korišćene su mere deskriptivne statistike, korelacije i hijerarhijska regresiona analiza.

**Rezultati:** U istraživanje je uključen 31 ispitanik sa KP (prosečan uzrast  $66,9 \pm 9,1$  god.). Prosečan skor koji su ispitanici ostvarili na skali Globalnog zdravstvenog statusa iznosio je  $67,2 \pm 22,5$ . Hijerarhijska regresiona analiza pokazala je da su demografske karakteristike (starost, bračni status (oženjen vs. ostalo) i broj dece), skorovi anksioznosti i depresije, zamor, strah od recidiva, erektilna disfunkcija i skor Rozenbergove skale samopoštovanja odgovorni za ukupno 78,2% varijanse u skali globalnog zdravstvenog statusa/kvaliteta života u populaciji pacijenata sa KP.

**Zaključak:** Rezultati istraživanja ukazuju na potrebu za razvojem i validacijom instrumenata za kvalitet života specifičnih za KP koji obuhvataju fizičke, emocionalne, socijalne i seksualne dimenzije. Pored toga, potrebna su longitudinalna istraživanja kako bi se istražilo kako se kvalitet života menja tokom vremena i kako se intervencije mogu prilagoditi različitim fazama bolesti i oporavka.

**Ključne reči:** kvalitet života, strah od recidiva, depresija, anksioznost, erektilna disfunkcija, studija preseka, hijerarhijska regresija, epidemiologija

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Epidemiologija

**UDK broj:** \_\_\_\_\_

# ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE IN SURGICALLY TREATED PENILE CANCER PATIENTS

## Abstract

**Introduction:** Penile carcinoma (PC) is a rare but clinically and psychosocially significant malignant tumor of the male reproductive system.

**Aims:** Comprehensive assessment of the quality of life in patients with PC undergoing surgical treatment as well as assessment of self-esteem, fatigue, erectile dysfunction, depression and anxiety and fear of disease recurrence and their impact on the quality of life of people with PC.

**Method:** A cross-sectional study was conducted at the Clinic of Urology, University Clinical Center of Serbia from January 2022 to June 2023. In addition to questionnaires on demographic and clinical characteristics, respondents filled out several questionnaires that measured different aspects of the quality of life of people with PC. In the statistical analysis, measures of descriptive statistics, correlations and hierarchical regression analysis were used.

**Results:** A total of 31 respondents with PC (average age  $66.9 \pm 9.1$  years) were included in the research. The average score on the Global Health Status scale was  $67.2 \pm 22.5$ . Hierarchical regression analysis showed that demographic characteristics (age, marital status (married vs. other) and number of children), anxiety and depression scores, fatigue, fear of cancer recurrence, erectile dysfunction and Rosenberg self-esteem scale score accounted for a total of 78.2% of the variance in the global health status/quality of life scale in the PC patient population.

**Conclusion:** The results of the research indicate the need for the development and validation of quality of life instruments specific to PC that include physical, emotional, social and sexual dimensions. In addition, longitudinal research is needed to investigate how quality of life changes over time and how interventions can be adapted to different stages of illness and recovery.

**Key words:** quality of life, fear of recurrence, depression, anxiety, erectile dysfunction, cross-sectional study, hierarchical regression, epidemiology

**Scientific field:** Medicine

**Specific scientific field:** Epidemiology

**UDC number:** \_\_\_\_\_

## SADRŽAJ

1. UVOD	
1.1 Istorijat karcinoma penisa.....	1
1.2 Epidemiologija karcinoma penisa.....	1
1.3 Etiologija i patogeneza karcinoma penisa.....	3
1.4 Dijagnoza karcinoma penisa.....	5
1.5. Klinička slika karcinoma penisa.....	7
1.6 Terapija karcinoma penisa.....	9
1.7 Kvalitet života kod pacijenata s karcinomom penisa.....	11
1.7.1 Koncept kvaliteta života i kvalitet života povezan sa zdravljem (HRQOL).....	15
1.7.2 Uticaj karcinoma penisa na HRQOL .....	18
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	25
3. MATERIJAL I METODE.....	26
3.1 Dizajn studije.....	27
3.2 Selekcija ispitanika.....	26
3.3 Instrumenti istraživanja.....	26
3.4 Statistička analiza.....	27
4. REZULTATI.....	28
4.1 Demografske karakteristike ispitanika.....	28
4.2 Kliničke karakteristike ispitanika.....	31
4.3 Kvalitet života.....	34
4.4 Prisustvo simptoma anksioznosti i depresije.....	35
4.5 Zamor.....	36
4.6 Nivo samopoštovanja.....	37
4.7 Prisustvo erektilne disfunkcije.....	37
4.8 Strah od pojave recidiva bolesti.....	37
4.9 Korelacije demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika sa skorovima upitnika.....	38
4.10 Hijerarhijska regresiona analiza.....	39
5. DISKUSIJA.....	41
6. ZAKLJUČCI.....	50
7. LITERATURA.....	51



# ISPITIVANJE KVALITETA ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PENISA LEČENIH HIRURŠKOM TERAPIJOM

## 1 Uvod

Karcinom penisa predstavlja redak, ali klinički i psihosocijalno izrazito značajan maligni tumor muškog polnog sistema. Iako čini manje od 1% svih maligniteta kod muškaraca u razvijenim zemljama, njegova učestalost je znatno veća u pojedinim regionima Azije, Afrike i Južne Amerike, gde se registruje i do 2–3 % svih karcinoma kod muškaraca [1-5]. Prema najnovijim globalnim podacima, incidencija karcinoma penisa kreće se između 0,3 i 1,0 na 100.000 muškaraca godišnje, s izraženim geografskim razlikama koje se povezuju sa socioekonomskim uslovima, higijenskim navikama i prevalencijom infekcije humanim papiloma virusom (HPV) [1, 5, 6].

Bolest se najčešće javlja kod muškaraca starijih od 60 godina, ali može nastati i kod mlađih osoba, naročito u prisustvu rizičnih faktora kao što su fimoza, hronične inflamacije glansa i prepucijuma, loša genitalna higijena, HPV infekcija, pušenje i imunodeficijencija [1, 6]. Histološki, preko 95 % slučajeva čini planocelularni karcinom, koji može imati različite morfološke varijante i biološko ponašanje [6].

U ranim stadijumima karcinom penisa je moguće uspešno lečiti lokalnim ekscizijama, laserskim i parcijalnim penektomijama, ali se u velikom broju slučajeva dijagnoza postavlja kasno, što zahteva radikalne hirurške zahvate kao što su totalna penektomija, bilateralna limfadenektomija ili kombinovani onkološki pristup [7]. Iako ovi postupci obezbeđuju adekvatnu onkološku kontrolu bolesti, posledice po telesni integritet, seksualnu funkciju i psihološko stanje pacijenata su izrazite [4, 8, 9].

Tokom poslednjih decenija sve veći broj istraživanja usmerava se na procenu kvaliteta života (engl. *Quality of Life* – QoL) i kvaliteta života povezanog sa zdravljem (engl. *Health-Related Quality of Life* – HRQOL) kod obolelih od karcinoma penisa. HRQOL obuhvata fizičke, emocionalne, socijalne i seksualne dimenzije života, a u onkologiji se smatra ključnim pokazateljem uspešnosti lečenja [2, 3, 9]. Pored telesnog oštećenja i funkcionalnih poremećaja, kod ovih bolesnika često se javljaju depresivnost, anksioznost, smanjeno samopoštovanje i strah od recidiva bolesti [2, 4].

S obzirom na to da karcinom penisa često zahteva mutilantne operacije, koje direktno utiču na telesni identitet i seksualnost, procena kvaliteta života i psihološkog funkcionisanja ima presudan značaj za sveobuhvatnu procenu terapijskog ishoda [3, 4]. Savremeni pristup lečenju obuhvata multidisciplinarnu saradnju urologa, onkologa, psihologa i stručnjaka za seksualno zdravlje, a sa ciljem očuvanja ne samo preživljavanja, već i psihosocijalnog blagostanja pacijenta [8].

U tom kontekstu, istraživanja kvaliteta života kod pacijenata sa karcinomom penisa nakon hirurških intervencija imaju višestruki značaj. Ona doprinose razumevanju uticaja bolesti i tretmana na različite aspekte funkcionisanja, omogućavaju identifikaciju faktora koji najviše utiču na HRQOL i nude osnovu za razvoj individualizovanih programa rehabilitacije i podrške [2, 3, 4].

Stoga su glavni ciljevi ove disertacije:

- 1) Sveobuhvatna procena kvaliteta života kod pacijenata sa karcinomom penisa podvrgnutih hirurškom lečenju.
- 2) Procena samopoštovanja, zamora, erektilne disfunkcije, depresivnosti, anksioznosti i straha od recidiva bolesti, kao i njihovog uticaja na ukupni kvalitet života u istoj populaciji pacijenata.

Razumevanje međusobnih odnosa ovih parametara pruža mogućnost za formiranje integrisanog modela lečenja, koji podjednako vrednuje onkološki ishod i psihosocijalnu dobrobit pacijenta.

### 1.1 Istorijat karcinoma penisa

Razumevanje karcinoma penisa, iako danas zasnovano na modernim molekularnim analizama i multidisciplinarnom pristupu, ima dugu i kompleksnu istoriju. Ova bolest se kroz vekove razvijala

od retko opisanog i često stigmatizovanog entiteta do onkološkog problema sa jasnim epidemiološkim, histopatološkim i psihosocijalnim implikacijama.

Prvi poznati prikazi malignih promena na penisu datiraju iz kraja XIX i početka XX veka, kada su patolozi u Evropi i SAD (Sjedinjene Američke Države) počeli da dokumentuju ulcerativne lezije glansa i prepucijuma kod starijih muškaraca. U to vreme, diferencijalna dijagnoza između infektivnih, inflamatornih i malignih promena bila je otežana, a tumori penisa često su bili pogrešno klasifikovani kao sifilitične ili granulomatozne lezije [10].

Tokom prve polovine XX veka, sa napretkom histopatologije, bolest je jasnije definisana kao skvamocelularni karcinom penisa (SCCP). Standard lečenja postaje hirurška penektomija (totalna ili parcijalna) pri čemu je osnovni cilj bio onkološko izlečenje, bez razmatranja funkcionalnih i psiholoških posledica [11].

Od pedesetih do sedamdesetih godina prošlog veka istraživači su počeli da identifikuju potencijalne faktore rizika povezane sa razvojem bolesti. Fimoza, loša genitalna higijena i odsustvo obrezivanja prepoznati su kao vodeći predisponirajući faktori [12, 13]. Epidemiološke studije iz tog perioda pokazale su da učestalost bolesti značajno opada u populacijama gde se obrezivanje vrši u neonatalnom periodu [14].

Kasnije, tokom osamdesetih i devedesetih godina, uvedena je imunohistohemijska analiza koja je omogućila prepoznavanje bioloških markera tumora, što je otvorilo put za razumevanje virusnih mehanizama u patogenezi bolesti. Ključni iskorak predstavljao je nalaz povezanosti infekcije humanim papiloma virusom (HPV) sa razvojem karcinoma penisa [1, 15]. Danas se smatra da je oko 40–50 % slučajeva povezano sa HPV infekcijom, najčešće visokorizičnim tipovima 16 i 18 [15].

Od početka XXI veka, istraživanja su otkrila dve osnovne patogenetske putanje razvoja bolesti: HPV-zavisnu i HPV-nezavisnu [16]. Molekularne studije su identifikovale genetske mutacije u genima TP53, CDKN2A, PIK3CA i HRAS, kao i poremećaje ćelijskog ciklusa koji doprinose malignoj transformaciji epitela penisa [17].

Pored molekularnih saznanja, poslednjih godina došlo je do značajnog pomaka u kliničkoj paradigmi: od isključivo hirurškog tretmana prema organ-sparajućim tehnikama i integrisanom pristupu koji uključuje psihoseksualnu i socijalnu rehabilitaciju [18]. Ovaj razvoj reflektuje širu promenu u onkologiji odnosno prelazak sa fokusa na preživljavanje na fokus na kvalitet života pacijenta.

Razumevanje istorije karcinoma penisa neodvojivo je od praćenja njegovog epidemiološkog kretanja. U ranim decenijama XX veka bolest je bila češća u Evropi, dok su u novijim periodima najveće stope zabeležene u Africi i delovima Južne Amerike, a najniže u Severnoj Evropi i Severnoj Americi [5].

Podaci iz savremenih registara (GLOBOCAN 2020, HPV Centre 2023) pokazuju da globalna incidencija iznosi oko *0,8 na 100.000 muškaraca*, dok u pojedinim regionima dostiže i do *6 na 100.000* [19, 20].

U zemljama Balkana incidencija je nešto viša od evropskog proseka, što se povezuje sa nižom stopom neonatalnog obrezivanja i nedovoljnom prevencijom HPV infekcija. U Srbiji, prema izveštaju HPV Centre (2023), incidencija karcinoma penisa iznosi *1,94 na 100.000 muškaraca godišnje* [21].

Tabela 1 Ključni događaji u razumevanju karcinoma penisa

Period / region	Ključni događaj ili trend	Stopa incidencije (/100.000 muškaraca)	Glavni izvor
1900–1950 (Evropa, SAD)	Prvi patološki opisi i radikalne penektomije	N/A	[10,11]
1950–1970 (Globalno)	Uvođenje histopatologije, identifikacija SCCP	1,0–2,0 (u razvijenim zemljama)	[12, 13]
1980–2000 (Globalno)	Razumevanje povezanosti HPV infekcije i karcinoma	2,0–4,0 (u zemljama sa nižim higijenskim standardom)	[1, 14, 15]
2000–2010 (Globalno)	Imunohistohemija, p16 INK4a, početak molekularne klasifikacije	0,8 (globalno)	[16, 17]
2010–2020 (Evropa)	Globalne baze podataka (GLOBOCAN, WHO), razvoj epidemioloških registara	0,9 (Evropa), 1,9 (Srbija)	[19–21]
2020–2025 (Globalno)	Fokus na HRQOL, seksualnu i psihološku rehabilitaciju nakon terapije	0,8 (globalno stabilno)	[18, 5]

Kroz istoriju, karcinom penisa je evoluirao od slabo diferencirane i stigmatizovane patologije do bolesti sa jasnim biološkim, kliničkim i društvenim značajem. Savremeni pristup podrazumeva integraciju onkoloških, molekularnih i psihosocijalnih dimenzija.

Za ovu disretaciju koja se fokusira na kvalitet života pacijenata nakon hirurških intervencija, istorijat bolesti pruža osnov za razumevanje kako su se menjali terapijski principi i očekivanja pacijenata.

## 1.2 Epidemiologija karcinoma penisa

Epidemiologija karcinoma penisa odražava složenu interakciju bioloških, socijalnih, kulturnih i ekonomskih faktora, koji oblikuju učestalost, distribuciju i trendove bolesti širom sveta. Iako se radi o relativno retkom malignitetu, karcinom penisa ima značajnu kliničku i javnozdravstvenu važnost, naročito zbog teških fizičkih, seksualnih i psiholoških posledica koje ostavlja. Analiza epidemioloških parametara pruža temelj za razumevanje globalnih i regionalnih razlika, ali i za identifikaciju ključnih faktora rizika, prevenciju i planiranje zdravstvenih strategija.

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i GLOBOCAN baze podataka (2020), u svetu je registrovano približno 36.000 novih slučajeva karcinoma penisa i oko 13.200 smrtnih ishoda godišnje [19]. Globalna standardizovana stopa incidencije (ASIR) iznosi 0,8 na 100.000 muškaraca, što ga svrstava u grupu retkih tumora. Međutim, geografska raspodela bolesti pokazuje izrazite razlike između regiona. U razvijenim zemljama stope su niske (0,3–1,0/100.000), dok su u pojedinim područjima Afrike, Južne Amerike i Azije višestruko veće, dostižući i do 6/100.000 [1, 20].

Najniže stope registruju se u Skandinaviji, SAD, Kanadi i Zapadnoj Evropi, gde sistematski programi vakcinacije protiv HPV-a, neonatalno obrezivanje i bolji higijenski standardi imaju ključnu ulogu u prevenciji. Nasuprot tome, najviše stope prisutne su u afričkim i latinoameričkim zemljama, gde kombinacija socioekonomskih faktora, ograničenog pristupa zdravstvenim uslugama i kulturnih barijera doprinosi kasnom otkrivanju bolesti i visokoj smrtnosti [13].

Prema metaanalizi Sun i saradnika (2022), u periodu od 2000. do 2020. godine zabeležen je porast incidencije u 15 od 43 analizirane populacije, pretežno u Evropi, što ukazuje na mogući uticaj povećane dijagnostičke svesti i boljeg registrovanja slučajeva [5]. Mortalitet se, globalno

posmatrano, kreće između 0,2 i 0,4 na 100.000 muškaraca, sa petogodišnjim preživljavanjem od približno 65 % [5,19].

U Evropi, karcinom penisa predstavlja manje od 0,5 % svih maligniteta kod muškaraca, ali pokazuje trend blagog porasta u pojedinim populacijama. Najveće stope zabeležene su u zemljama centralne i istočne Evrope, dok su najniže u nordijskim zemljama [22].

Prosečna standardizovana stopa incidencije u Evropi iznosi oko *0,9 na 100.000 muškaraca*, dok se prevalencija bolesti povećava sa starošću, dostižući vrhunac u sedmoj deceniji života [20,22].

Evropska asocijacija urologa (EAU) navodi da se u većini zemalja incidencija blago povećava, što se tumači kombinacijom demografskog starenja populacije i boljeg otkrivanja ranih stadijuma bolesti [23].

U velikom broju slučajeva bolest se dijagnostikuje kasno, često u T2 ili višem stadijumu, što ukazuje na potrebu za širenjem programa ranog otkrivanja i edukacije lekara primarne zdravstvene zaštite [24].

Podaci za jugoistočnu Evropu su ograničeni zbog nedostatka jedinstvenih registara, ali dostupne analize ukazuju na nešto veće stope incidencije u poređenju sa zapadnoevropskim prosekom. Prema HPV Information Centre izveštaju za Srbiju (2023), procenjena standardizovana stopa incidencije karcinoma penisa iznosi *1,94 na 100.000 muškaraca* godišnje, dok mortalitet iznosi približno *0,65 na 100.000* [21].

U poređenju sa državama u regionu, u Hrvatskoj incidencija iznosi *1,5/100.000*, dok u Bosni i Hercegovini i Severnoj Makedoniji varira između *1,6 i 2,1/100.000* [25].

Iako su ove vrednosti relativno niske, predstavljaju jasan pokazatelj da je karcinom penisa u regionu i dalje značajan javnozdravstveni problem, naročito imajući u vidu činjenicu da se u više od polovine slučajeva bolest dijagnostikuje u podmaklom stadijumu.

U Srbiji ne postoji poseban nacionalni registar za retke urološke tumore, ali prema podacima Instituta za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“, trend incidence pokazuje blagi porast u poslednjih deset godina, posebno među muškarcima starijim od 65 godina.

Uzroci se najverovatnije odnose na starenje populacije, nedovoljnu upotrebu HPV vakcine kod muške populacije, kao i nisku učestalost neonatalnog obrezivanja.

Bolest se najčešće javlja kod muškaraca starijih od 60 godina, mada su u poslednjim decenijama zabeleženi i slučajevi kod mlađih muškaraca, što se delimično povezuje sa promenama u seksualnom ponašanju i većom prevalencijom HPV infekcija [26].

Postoji jasna povezanost između socioekonomskog statusa i rizika obolevanja. Muškarci sa nižim stepenom obrazovanja i nižim prihodima imaju veću verovatnoću da razviju bolest [11].

Fimoza, loša higijena genitalnog područja, pušenje i hronične inflamacije glansa i prepucijuma najvažniji su lokalni faktori rizika, dok sistemski faktori uključuju imunodeficijenciju i HIV infekciju [27].

HPV infekcija ima ključnu etiološku ulogu u približno polovini slučajeva, a u nekim populacijama prevalencija HPV DNK kod bolesnika sa karcinomom penisa prelazi 60 % [15, 23].

**Tabela 2 Trend incidencije karcinoma penisa po regionima i vremenskim periodima**

Region / zemlja	Period (godine)	Prosečna incidencija (na 100 000 muškaraca)	Glavni izvor podataka	Napomena
Srbija	2018–2023	1,9 / 100.000	HPV Centre (2023) ( <a href="http://hpvcentre.net">hpvcentre.net</a> )	Stabilna, blagi rast u poslednjih 10 godina
Hrvatska	2015–2020	1,5 / 100.000	ECDC Cancer Registry (2022)	Slična stopa kao susedne zemlje
Bosna i Hercegovina	2015–2020	1,7 / 100.000	Procena na osnovu regionalnog proseka (GLOBOCAN 2020) [19]	Nedostatak tačnih registara
Evropa (prosek)	2018–2022	0,9 / 100.000	JMIR 2022 ( <a href="http://publichealth.jmir.org">publichealth.jmir.org</a> )	Blagi porast u severnim i zapadnim regionima
Severna Amerika	2015–2020	0,6 / 100.000	SEER (US Cancer Statistics) 2021	Stabilna ili blago opadajuća
Južna Amerika (Brazil, Peru)	2015–2020	2,5–3,2 / 100.000	GLOBOCAN 2020	Visoka prevalencija, povezana sa nižom higijenom i neobrezanošću
Afrika (subsaharska)	2015–2020	4,0–6,0 / 100.000	WHO Cancer Observatory 2021	Najviše stope globalno
Azija (Jugoistočna)	2015–2020	1,2–2,4 / 100.000	WHO 2021, JMIR 2022	Umeren rast, posebno u Indiji i Indoneziji
Globalni prosek	2020	0,8 / 100.000	GLOBOCAN 2020	Ukupno 36.000 novih slučajeva godišnje

Epidemiološki podaci ukazuju na to da je karcinom penisa i dalje bolest snažno povezana sa društvenim i kulturnim faktorima. U regionima sa nižim higijenskim standardima, niskim obuhvatom HPV vakcinacije i ograničenim programima prevencije, incidencija i mortalitet su znatno viši.

U kontekstu Srbije i Balkana, gde su preventivni programi tek u razvoju, fokus budućih aktivnosti treba da bude na:

- promociji genitalne higijene i ranom otkrivanju simptoma,
- uključivanju muškaraca u programe HPV vakcinacije,
- jačanju epidemioloških registara za retke urološke tumore,
- multidisciplinarnoj postoperativnoj rehabilitaciji koja obuhvata procenu kvaliteta života.

Analiza epidemioloških trendova time direktno doprinosi ciljevima ove disertacije, jer razumevanje populacionih obrazaca i faktora rizika omogućava bolje tumačenje psihosocijalnih i funkcionalnih aspekata lečenja karcinoma penisa.

### 1.3 Etiologija i patogeneza karcinoma penisa

Etiologija karcinoma penisa je višefaktorska i podrazumeva kompleksnu interakciju genetskih, infektivnih, imunoloških, inflamatornih i faktora okruženja. Razumevanje ovih mehanizama ima

suštinski značaj ne samo za prevenciju i ranu dijagnostiku, već i za individualizaciju terapijskog pristupa i procenu rizika recidiva.

Brojne studije tokom poslednjih decenija potvrdile su postojanje više rizičnih faktora koji povećavaju verovatnoću nastanka karcinoma penisa. Najznačajniji među njima su fimozna, loša genitalna higijena, infekcija humanim papiloma virusom (HPV), pušenje, hronične inflamacije (balanitis, lihen sklerozus), odsustvo obrezivanja, kao i imunodeficijencija [11, 13, 27].

*Fimoza* je jedan od najupečatljivijih faktora rizika: studije pokazuju da muškarci sa nelečenom fimozom imaju i do desetostruko veći rizik od razvoja karcinoma penisa [26]. Hronična retencija smegme i mikrobiološka kolonizacija prepucijalne vrećice dovode do perzistentne inflamacije, oksidativnog oštećenja epitela i displazije koja prethodi malignoj transformaciji.

*Odsustvo obrezivanja*, naročito u neonatalnom periodu, povezano je sa višim rizikom od oboljevanja. U populacijama gde se obrezivanje rutinski sprovodi (npr. u Izraelu, među muslimanskom populacijom), karcinom penisa je izuzetno redak [14]. Obrezivanje smanjuje hroničnu iritaciju glansa i onemogućava dugotrajnu akumulaciju smegme i HPV infekcije, čime se deluje i na etiološki i na infektivni mehanizam bolesti [28].

*Pušenje* je još jedan važan modifikabilni faktor rizika. Nikotinski derivati i policiklični aromatični ugljovodonici prisutni u duvanskom dimu deluju kao kancerogeni agensi, indukuju mutacije gena koji kontrolišu ćelijski ciklus (TP53, CDKN2A) i sinergistički povećavaju rizik kod osoba sa HPV infekcijom [1,29].

*Hronične inflamatorne dermatoze* (lichen sclerosus, balanitis xerotica obliterans) mogu dovesti do skvamozne metaplazije i razvoja premalignih lezija (penilna intraepitelna neoplazija – PeIN), koje predstavljaju prekursore invazivnog karcinoma [30]. Ove promene se često javljaju kod muškaraca sa metaboličkim sindromom, dijabetesom ili autoimunim poremećajima.

*Imunosupresija*, bilo usled HIV infekcije, transplantacije organa ili primene imunosupresivne terapije, dodatno povećava rizik od razvoja malignih lezija na genitalijama [31].

Infekcija visokorizičnim tipovima HPV-a (naročito tipovima 16 i 18) smatra se najznačajnijim infektivnim uzrokom karcinoma penisa. HPV DNK je detektovana u oko 40–50 % slučajeva, dok u pojedinim serijama učestalost raste i do 70 %, posebno u regijama s visokom prevalencijom virusne infekcije [15, 32, 33].

HPV onkoproteini E6 i E7 inaktiviraju tumorsupresorske proteine p53 i retinoblastom (pRb), što dovodi do nekontrolisane proliferacije ćelija i akumulacije genetskih oštećenja [17]. Rezultat je gubitak ćelijskog ciklusa, inhibicija apoptoze i aktivacija telomeraze, čime se stvaraju uslovi za maligne transformacije epitelnih ćelija.

Imunohistohemijski marker p16INK4a služi kao indirektan pokazatelj HPV-indukovane karcinogeneze i koristi se u dijagnostici, diferencijaciji i prognostičkoj proceni tumora [34]. HPV-pozitivni tumori penisa obično imaju bolje onkološke ishode i viši stepen radiosenzitivnosti, što potvrđuje klinički značaj molekularne klasifikacije bolesti [35].

Kod HPV-negativnih karcinoma penisa, patogeneza je dominantno povezana sa hroničnim inflamatornim procesima i mehaničkom iritacijom, koji indukuju oksidativni stres, fibrozu i genetske mutacije [36].

Najčešće mutacije uključuju gene TP53, CDKN2A, HRAS i PIK3CA, koji su ključni za regulaciju ćelijskog ciklusa i apoptoze [37].

U ovim slučajevima često se nalazi prekomerna ekspresija p53 proteina, koja predstavlja indikator hroničnog DNK oštećenja i nespecifične karcinogene stimulacije.

Mikrookruženje tumora kod HPV-negativnih pacijenata pokazuje izraženu fibroinflamatornu reakciju, prisustvo limfocitne infiltracije i angiogene faktore, što sugeriše da lokalna imunološka disregulacija ima važnu ulogu u progresiji bolesti [38].

Savremena istraživanja u oblasti molekularne onkologije usmerena su na identifikaciju biomarkera koji bi omogućili preciznu diferencijaciju biološki različitih tipova karcinoma penisa. Analize pomoću „**next-generation sequencing**“ (NGS) tehnologije otkrile su mutacije u signalnim putevima PI3K-AKT-mTOR, EGFR, i RAS-MAPK, što otvara mogućnost za buduće ciljane terapije [39, 40].

Takođe, pokazana je povezanost između metilacijskog profila DNK i HPV-statusa, što može predstavljati osnovu za razvoj epigenetskih terapija i personalizovanih pristupa [41].

Pored toga, istražuje se uloga mikroRNK (miR-21, miR-31, miR-223) u regulaciji onkogenih puteva i njihov potencijalni prognostički značaj [42].

Etiološka i patogenetska raznolikost karcinoma penisa ima direktne kliničke implikacije. HPV-pozitivni tumori imaju bolju prognozu, dok HPV-negativni obično pokazuju agresivniji tok i niži odgovor na radioterapiju [27].

Zato je u savremenim onkološkim protokolima preporučeno određivanje HPV-statusa kao standardnog dijagnostičkog postupka.

Ovi podaci takođe objašnjavaju razlike u psihološkom profilu i kvalitetu života obolelih pacijenata sa HPV-negativnim tumorima koji češće imaju invazivnije hirurške zahvate i teže posledice po telesni i seksualni integritet, što je direktno relevantno za istraživanje prikazano u ovoj disertaciji.

**Tabela 3 Glavne etiološke komponente i molekularni putevi karcinoma penisa**

<b>Etiološki faktor</b>	<b>Mehanizam delovanja</b>	<b>Molekularne promene biomarkeri</b>	<b>Klinički značaj</b>
<b>HPV infekcija (tip 16, 18)</b>	Onkoproteini E6/E7 inhibiraju p53 i pRb	p16INK4a↑, TP53↓, telomeraza↑	Bolja prognoza, viša radiosenzitivnost
<b>Fimoza i loša higijena</b>	Hronična iritacija, akumulacija smegme, oksidativni stres	TP53 mutacija, inflamacija	Veći rizik PeIN i invazije
<b>Lichen sclerosus / balanitis</b>	Fibroza, inflamacija, metaplazija	CDKN2A mutacija, fibroinflamacija	Predispozicija za HPV-negativne oblike
<b>Pušenje</b>	Karcinogeni (nikotin, aromatični ugljovodonic)	PIK3CA, HRAS mutacije	Sinergija sa HPV infekcijom
<b>Imunosupresija (HIV, transplant.)</b>	Smanjena imunološka kontrola onkogenih virusa	p53 supresija	Veća učestalost PeIN
<b>Genetski faktori</b>	Nasledne varijante gena za imunitet i popravku DNK	BRCA1, MMR geni	Istraživački značaj

Autor

## 1.4 Dijagnoza karcinoma penisa

Dijagnostika karcinoma penisa predstavlja višestepeni proces koji obuhvata kliničku procenu, histopatološku verifikaciju, procenu proširenosti bolesti i molekularno-genetičku analizu tumora. Pravovremena i tačna dijagnoza od suštinskog je značaja, jer bolest u ranim stadijumima ima visoku stopu izlečenja, dok uznapredovali oblici zahtevaju mutilantne hirurške zahvate i imaju lošiju prognozu. Savremene smernice Evropske asocijacije urologa (EAU, 2023) i Nacionalne sveobuhvatne mreže za karcinom (NCCN, 2024) naglašavaju potrebu za multidisciplinarnim pristupom koji uključuje urologa, patologa, radiologa, onkologa i, po potrebi, psihologa i seksologa [23,43].

U većini slučajeva, dijagnoza započinje detaljnim kliničkim pregledom penisa, koji treba da obuhvati vizuelnu inspekciju, palpaciju lezije i procenu regionalnih limfnih čvorova (ingvinalnih i

femoralnih).

Najčešće kliničke manifestacije karcinoma penisa su:

- indurirana ili ulcerisana lezija na glansu, prepucijumu ili koronalnom sulkusu,
- nodularna, eksulcerisana ili papilomatozna masa,
- bol, svrab, neprijatan miris, sekrecija i krvarenje iz lezije [26].

Bolest se može prezentovati i kao subklinička lezija, naročito kod pacijenata sa fimozom, gde se promena ne vidi dok se ne izvrši retrakcija prepucijuma. U oko 15–20 % slučajeva prvi simptom je povećanje ingvinalnih limfnih čvorova, koje može biti reaktivno ili metastatsko [44].

Rano prepoznavanje lezije često zavisi od edukacije i svesti pacijenata, što je naročito važno u regionima gde stigma i nedostatak znanja o seksualnom zdravlju odlažu odlazak lekaru.

Definitivna dijagnoza karcinoma penisa postavlja se histopatološkom analizom biopsiranog materijala. Biopsija može biti (1) inciziona (kod većih lezija) ili (2) eksciziona (kod manjih promena) i obavezno mora uključiti deo tumora i okolnog zdravog tkiva radi procene invazivnosti [45].

Histološki, više od 95% slučajeva čini planocelularni (skvamocelularni) karcinom, dok preostali obuhvataju bazalno-ćelijski, verukozni, sarkomatoidni i melanomski tip [46].

Savremena klasifikacija WHO (2022) i EAU (2023) prepoznaje sledeće glavne histološke varijante:

1. **Keratinizovani skvamocelularni karcinom** (najčešći oblik, ~60–70 %),
2. **Bazaloidni i verukozni karcinom** (češće povezani sa HPV infekcijom),
3. **Papilarni, sarkomatoidni i adenoskvamozni tip** (ređi, često agresivniji) [47].

Histopatološka analiza takođe uključuje ocenu gradusa tumora (G1–G3) prema Brodersovoj klasifikaciji, kao i procenu limfovaskularne i perineuralne invazije, koje su snažni prognostički faktori [48].

Imunohistohemija ima ključnu ulogu u diferencijalnoj dijagnostici i potvrđi HPV-statusa tumora. Najčešće korišćeni markeri su:

- **p16INK4a** – pokazatelj aktivne HPV-indukovane onkogeneze,
- **p53** – marker oštećenja DNK i hronične iritacije,
- **Ki-67** – marker proliferativne aktivnosti tumora,
- **EGFR i PD-L1** – potencijalni biomarkeri za ciljanu i imunoterapiju [49].

Pozitivnost p16INK4a u korelaciji sa detekcijom HPV DNK (PCR metodom) potvrđuje HPV-zavisni tip tumora, koji obično ima povoljniju prognozu i viši odgovor na zračenje i hemoterapiju [10].

Kod HPV-negativnih tumora češće se uočava p53 overekspresija i povećana mutaciona nestabilnost, što je povezano sa lošijim kliničkim ishodom [17].

Radiološka dijagnostika ima ključnu ulogu u proceni lokalne i regionalne proširenosti bolesti. Preporučene metode uključuju:

- **Ultrazvuk (UZ)** penisa i ingvinalnih regija – za detekciju nodularnih promena i limfadenopatije,
- **Magnetnu rezonancu (MRI)** – za procenu dubine infiltracije i odnosa tumora prema kavernoznim telima,
- **Kompjuterizovanu tomografiju (CT)** grudnog koša, abdomena i karlice – za detekciju udaljenih metastaza,
- **Pozitronsku emisijsku tomografiju (PET/CT)** – kod sumnje na mikrometastaze ili recidiv [50].

Slikovna dijagnostika se koristi i u planiranju hirurškog zahvata, posebno kada postoji dilema između organ-sparajućih i radikalnih procedura.

Stadijum bolesti određuje se prema TNM klasifikaciji (AJCC, 8. izdanje, 2023) [51]:

1. **T1:** tumor invadira subepitelno vezivno tkivo;
2. **T2:** invazija u kavernozna ili spongiozna tela;
3. **T3:** invazija u uretru ili prostatu;
4. **T4:** invazija u susedne strukture (skrotum, pubis, prednji zid abdomena).

Procena limfnih čvorova (N-stadijum) vrši se palpacijom, UZ-om i po potrebi biopsijom sentinel limfnog čvora uz primenu radioizotopa i plavog bojila, što omogućava rano otkrivanje mikrometastaza i smanjuje morbiditet [52].

**Tabela 4 Ključne dijagnostičke procedure u karcinomu penisa**

Dijagnostička metoda	Svrha / nalaz	Klinički značaj
<b>Klinički pregled i palpacija</b>	Prepoznavanje lezije, uvećanje limfnih čvorova	Prvi korak dijagnostičkog procesa
<b>Biopsija (incizionna / ekscizionna)</b>	Histološka potvrda karcinoma	Osnov za terapijsko planiranje
<b>Imunohistohemija (p16, p53, Ki-67)</b>	HPV-status, proliferacija, prognoza	Diferencijalna dijagnoza HPV-pozitivnih i negativnih tumora
<b>MRI / CT</b>	Lokalna i regionalna proširenost	Planiranje obima hirurgije
<b>PET/CT</b>	Detekcija udaljenih metastaza	Odabir terapije kod uznapredovalih stadijuma
<b>Sentinel limfni čvor biopsija</b>	Mikrometastaze u N0 bolesnika	Smanjuje nepotrebne limfadenektomije

Diferencijalna dijagnoza obuhvata benigno-inflamatorne, infektivne i premaligne lezije, uključujući: **balanitis, Bowenoidnu papulozu, eritroplaziju Queyrat, lichen sclerosus i verukozne kondilome** [53].

Ključ za tačnu dijagnozu je histopatološka analiza, jer klinički izgled može biti varljiv, a rane lezije ponekad podsećaju na benignu hiperkeratozu.

Dijagnoza karcinoma penisa zahteva kombinaciju kliničke ekspertize, histopatološkog potvrđivanja i precizne radiološke evaluacije. Pravovremeno prepoznavanje bolesti presudno je za ishod lečenja i očuvanje kvaliteta života pacijenata. U kontekstu ove disertacije, dijagnostički proces ima poseban značaj jer kvalitet i obim inicijalne dijagnoze direktno utiču na vrstu hirurškog zahvata, postoperativne posledice i psihoseksualnu rehabilitaciju bolesnika.

### 1.5 Klinička slika karcinoma penisa

Karcinom penisa najčešće se prezentuje kao sporo progresivna, lokalizovana lezija koja se razvija na glansu, prepucijumu ili koronalnom sulkusu. Klinička slika u početnim stadijumima često je nespecifična, što dovodi do kasnog javljanja pacijenata lekaru i odloženog postavljanja dijagnoze. Zbog toga više od polovine bolesnika u trenutku dijagnoze ima uznapredovali stadijum bolesti, što značajno utiče na prognozu i terapijske mogućnosti [23,24].

Najčešće mesto nastanka tumora je glans penis (48–55 % slučajeva), zatim prepucijum (30–35 %), dok su telo penisa i meatus urethrae externus ređe lokalizacije [54].

Promena se obično razvija na mestu hronične iritacije, ožiljka ili inflamacije, a klinički se manifestuje kao:

- čvorasta ili ulcerisana lezija,
- papilarna, verukozna ili eksulcerisana masa,
- eritematozna mrlja, induracija ili zadebljanje kože [55].

U ranoj fazi promena može biti bezbolna i lako se može zamaskirati inflamatornim procesima (balanitis, kondilomi). Tokom vremena lezija postaje ulcerisana, često sa neprijatnim mirisom i serosangvinoznom sekrecijom.

Povremeno se javljaju bol, svrab, dizurija i krvarenje, naročito kada tumor infiltrira uretru ili kavernoza tela [26].

Fimoza je česta udružena pojava, jer sakrivanje lezije ispod prepucijuma otežava rano otkrivanje bolesti. U oko 15–20 % bolesnika tumor se otkriva tek nakon što dođe do retencije urina ili spontanog krvarenja [1].

Regionalna metastatska proširenost najčešće zahvata ingvinalne limfne čvorove. Limfadenopatija može biti reaktivna (kao odgovor na lokalnu infekciju) ili metastatska.

Prema podacima iz većih kliničkih serija, 30–40 % bolesnika ima klinički uvećane limfne čvorove u trenutku dijagnoze, ali samo polovina njih sadrži histološki potvrđene metastaze [56].

Bilateralna zahvaćenost javlja se u 10–15 % slučajeva.

U uznapredovalim stadijumima, metastaze se mogu širiti prema pelvičnim limfnim čvorovima, a zatim i hematogeno, najčešće u pluća, jetru i kosti [50].

Sistemske simptome kao što su gubitak telesne mase, zamor, febrilnost i noćno znojenje javljaju se u kasnim fazama bolesti.

Karcinom penisa može se klinički podeliti prema makroskopskom izgledu na:

1. **Ulcerozni tip** – najčešći; izraženo destruktivan, sa centralnom ulceracijom i podignutim ivicama, često neprijatnog mirisa.
2. **Papilarni (verukozni) tip** – eksofitični rast, sporog toka, retko metastazira.
3. **Infiltrativni tip** – difuzno zadebljanje tkiva penisa bez jasnih granica, sklon ranom širenju u dubinu.
4. **Endofitični (subepitelni) tip** – lezija bez površinskog ulcerisanja, često prikrivena ispod fimoze.

Klinička prezentacija često korelira sa histološkim tipom: verukozni i papilarni tumori obično su povezani sa boljom prognozom, dok su bazaloidni i sarkomatoidni agresivniji, sa većom stopom metastaza [47,57].

Za procenu proširenosti bolesti koristi se TNM klasifikacija (AJCC 8. izdanje, 2023), koja obuhvata sledeće kriterijume [51]:

1. **Tis** – karcinom in situ (PeIN);
2. **T1a** – invazija subepitelnog tkiva bez limfovaskularne invazije i gradusa G3;
3. **T1b** – invazija subepitelnog tkiva sa limfovaskularnom invazijom ili gradusom G3;
4. **T2** – invazija u kavernoza ili spongiozna tela;
5. **T3** – invazija u uretru ili prostatu;
6. **T4** – invazija u susedne strukture.

N-stadijum definiše prisustvo metastaza u ingvinalnim i pelvičnim limfnim čvorovima, dok M-stadijum označava udaljene metastaze.

Ova klasifikacija je osnov za terapijsko planiranje i procenu prognoze [52].

Pored fizičkih simptoma, karcinom penisa ima značajne psihološke i seksualne implikacije. Sam karakter bolesti, anatomski lokalizacija i stigma koja je prati dovode do izraženog emocionalnog distresa, straha, stida i depresivnosti [58].

Kod pacijenata koji dobiju dijagnozu, posebno u starijoj dobi, često se javlja gubitak samopouzdanja, anksioznost i osećaj narušenog identiteta.

Kod onih koji su podvrgnuti radikalnim hirurškim zahvatima, posledice se odnose i na erektilnu funkciju, telesni integritet i partnerske odnose [4].

S obzirom na to da ove posledice direktno utiču na kvalitet života, njihovo prepoznavanje i evaluacija su od ključnog značaja za holistički pristup pacijentu. Ovaj aspekt predstavlja i osnovnu nit istraživanja u okviru ove disertacije.

**Tabela 5 Najčešće kliničke manifestacije karcinoma penisa**

Klinička manifestacija	Učestalost (%)	Opis / značaj
Ulcerisana ili papilarna lezija	70–80 %	Najčešći oblik, često uz neprijatan miris i sekreciju
Bol ili svrab	40–50 %	Obično u uznapredovalim stadijumima
Krvarenje iz lezije	30 %	Znak površinske ulceracije ili invazije u uretru
Fimoza / nemogućnost retrakcije	25–30 %	Može prikriti leziju i odložiti dijagnozu
Ingvinalna limfadenopatija	30–40 %	Reaktivna ili metastatska
Disurija i hematurija	15–20 %	Kod invazije u uretru
Neprijatan miris / sekrecija	40 %	Posledica nekroze tumora i infekcije
Psihoseksualni distres	>70 %	Ključna komponenta uticaja bolesti na HRQOL

Klinička slika karcinoma penisa je izrazito heterogena i zavisi od lokalizacije, histološkog tipa i stadijuma bolesti. Iako je bolest često lokalizovana, dijagnoza se postavlja kasno zbog stigme, straha i niskog nivoa zdravstvene svesti. Pored somatskih manifestacija, emocionalne i seksualne posledice čine sastavni deo kliničkog profila pacijenta.

Razumevanje ovih aspekata ključno je za adekvatno lečenje, kao i za multidisciplinarnu procenu kvaliteta života, što je centralni predmet ove doktorske disertacije.

## 1.6 Terapija karcinoma penisa

Lečenje karcinoma penisa zasniva se na principima onkološke radikalnosti i istovremenog očuvanja anatomskog integriteta, seksualne funkcije i psihosocijalnog blagostanja pacijenta. Terapijski pristup zavisi od kliničkog stadijuma bolesti, histološkog gradusa, prisustva limfnih metastaza i opšteg stanja bolesnika. Kao što je već pomenuto u savremenoj praksi lečenje je multidisciplinarno i uključuje urologa, onkološkog hirurga, radioterapeuta, patologa, rekonstruktivnog hirurga i, kada je potrebno, psihoseksualnu podršku [23,18,43].

Uopšteno posmatrano, metode lečenja karcinoma penisa dele se na:

1. lokalno/hirurško lečenje primarne lezije,
2. lečenje regionalnih limfnih čvorova,
3. sistemsku terapiju (hemoterapija, imunoterapija, ciljane terapije),
4. radioterapiju,
5. rekonstruktivne postupke i rehabilitaciju.

Cilj terapije nije samo onkološka kontrola bolesti, već i očuvanje kvaliteta života, što uključuje telesni integritet, kontinenciju, sposobnost mokrenja u stojećem položaju, seksualnu funkciju i psihološki integritet pacijenta [4, 24, 58]. Ovaj aspekt je naročito važan u kontekstu ove disertacije koja procenjuje kvalitet života nakon hirurških intervencija.

Hirurgija je osnovni modalitet lečenja kod većine bolesnika sa karcinomom penisa. Klasični pristup je bio radikalno resekcioni (totalna penektomija s perinealnom uretostomom), međutim savremene smernice snažno favorizuju organski poštedne (*organ-sparing*) tehnike gde god je to onkološki bezbedno [23, 56].

Najčešće korišćene hirurške tehnike (sa njihovim prednostima i/ili nedostacima) uključuju:

- a) Lokalna ekscizija / široka ekscizija

Indukovana kod vrlo ranih lezija ograničenih na površinski epitel (Tis, T1a). Resekcija se izvodi sa adekvatnim marginama zdravog tkiva. U pojedinim slučajevima može biti praćena primarnom plastičnom rekonstrukcijom [59].

Prednost: očuvanje oblika penisa i seksualne funkcije.

Ograničenje: viši rizik lokalnog recidiva u odnosu na radikalnije zahvate, što zahteva strogo praćenje [56,59].

b) Glansektomija / parcijalna glansektomija

Glans penisa je najčešća lokalizacija tumora. Kod lezija ograničenih na glans i distalne delove koronalnog sulcusa, preporučuje se (parcijalna) glansektomija uz rekonstrukciju neoglansa pretežno pomoću kožnih ili sluzokožnih transplantata [23,60].

Ovo je danas standard za tumore T1–T2 glansa koji ne infiltriraju duboka kavernoza tela.

Prednost: visok onkološki kontrolni nivo uz očuvanje dužine penisa, mokrenja kroz vrh penisa i mogućnosti penetrativnog koitusa [60,61].

c) Parcijalna penektomija

Kod tumora koji infiltriraju kavernoza/spongiozna tkivo, ali su ograničeni na distalni deo penisa, sprovodi se parcijalna penektomija, uz ostavljanje dovoljne dužine penisa (tradicionalno se navodi približno 2 cm cilindrične dužine za funkcionalnu penetraciju) [23,62].

Prednost: visoka lokalna kontrola bolesti.

Glavni nedostatak: smanjenje telesnog integriteta i izražen psihoseksualni uticaj, uključujući doživljaj gubitka muškog identiteta, osećaj onesposobljenosti i strah od odbacivanja od strane partnera [4,63].

d) Totalna (radikalna) penektomija

Kod lokalno uznapredovalih tumora (npr. T3/T4, invazija u uretru ili korpus cavernosum/spongiosum sa proksimalnim širenjem), izvodi se totalna penektomija sa formiranjem perinealne uretostome [23,62,64].

Ovaj zahvat je mutilantan i ostavlja trajne anatomske i psihoseksualne posledice. Pacijenti nakon totalne penektomije gotovo uvek imaju izražen pad samopoštovanja, visok nivo anksioznosti i depresivnosti, a seksualni život je u najvećem broju slučajeva znatno kompromitovan [4,63,65].

U kontekstu kvaliteta života, totalna penektomija predstavlja najteže opterećenje i zato se danas nastoji izbeći kad god je moguće, u korist parcijalnih i poštenih procedura.

e) Laserska ablacija i brahiterapijske tehnike

Za vrlo rane lezije (karcinom in situ, tumor ograničen na površinske slojeve sluzokože), moguće je koristiti CO<sub>2</sub> laser, Nd:YAG laser ili fotodinamsku terapiju za ablaciju lezije uz očuvanje anatomije penisa [66].

Ove metode koriste se pretežno u visoko specijalizovanim centrima i zahtevaju redovno i dugotrajno praćenje zbog značajnog rizika lokalne recidivnosti.

Status ingvinalnih limfnih čvorova je najvažniji pojedinačni prognostički faktor kod karcinoma penisa [67]. Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima značajno snižavaju preživljavanje, a pravilan pristup limfnim čvorovima utiče i na onkološki ishod i na morbiditet.

Postupci uključuju:

**1. Nadzor („watchful waiting“)**

Kod striktno niskorizičnih tumora (npr. Tis, T1a G1), uz klinički i ultrazvučno negativne limfne čvorove, može se sprovesti pažljiv nadzor uz serijsko praćenje, radi izbegavanja nepotrebne hirurgije [23,67].

**2. Biopsija sentinel limfnog čvora**

Biopsija „sentinel“ (signalnog) limfnog čvora podrazumeva mapiranje prvog drenažnog limfnog čvora radioizotopom i/ili bojom, a zatim ciljanu eksciziju tog čvora [52].

Ova tehnika omogućava detekciju mikrometastaza kod pacijenata koji su klinički N0, uz značajno manju morbidnost u odnosu na radikalnu limfadenektomiju [52,68].

**3. Ingvinalna limfadenektomija**

Kod pacijenata sa klinički pozitivnim ingvinalnim limfnim čvorovima (palpabilnim i/ili radiološki suspektim), standard ostaje površinska ili radikalna ingvinalna limfadenektomija [23,67,68].

Ova intervencija je povezana sa značajnim komplikacijama (limfedem, nekroza kože, infekcija rane), koje dodatno utiču na svakodnevno funkcionisanje i subjektivni kvalitet života bolesnika [69].

#### 4. Pelvična limfadenektomija

Pelvična disekcija indikovana je kod potvrđenih višestrukih ili bilateralnih ingvinalnih metastaza, ili kod ekstrakapsularne ekstenzije u ingvinalnim čvorovima [67].

Upravo agresivnost zahvata na limfnim čvorovima često određuje postoperativni morbiditet (limfedem skrotuma i donjih ekstremiteta, bolna senzitivnost prepone, ograničena pokretljivost), što ulazi u komponentu fizičkog kvaliteta života nakon lečenja [63,69].

Radioterapija se može primeniti u nekoliko scenarija:

- **Kurativno, organ-sparajuće** kod malih tumora distalne lokalizacije, kroz brahiterapiju (intersticijalno zračenje) ili spoljašnje zračenje visokih doza [70].
- **Adjuvantno**, nakon hirurške resekcije tumora i limfnih čvorova, u prisustvu visokog rizika za regionalni recidiv (npr. ekstrakapsularna ekstenzija metastaze u limfnom čvoru) [71].
- **Palijativno**, kod uznapredovalih, inoperabilnih ili metastatskih slučajeva, sa ciljem kontrole bola, krvarenja i mirisa [70].

Brahiterapija i spoljašnje zračenje mogu očuvati penis, ali po cenu potencijalnih komplikacija, uključujući ulceraciju, nekrozu tkiva, strikturu uretre i hronični bol [70,71]. S druge strane, za određene lokalizovane T1/T2 lezije, brahiterapija je omogućila izbegavanje parcijalne penektomije, što ima pozitivan efekat na seksualnu funkciju i psihološki integritet [71].

Sistemska terapija ima ključnu ulogu kod lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma penisa.

#### 5. Hemoterapija

Neoadjuvantna kombinovana hemoterapija (najčešće cisplatin + 5-fluorouracil, ili TIP protokol: paclitaxel–ifosfamid–cisplatin) može se primeniti kod pacijenata sa masivno zahvaćenim limfnim čvorovima pre planirane limfadenektomije, radi smanjenja tumorske mase i poboljšanja resekabilnosti [72].

Adjuvantna hemoterapija razmatra se kod potvrđenih višestrukih nodalnih metastaza ili pelvične zahvaćenosti [72,73].

#### 6. Imunoterapija i ciljana terapija

U skorijim kliničkim ispitivanjima ispitivana je uloga inhibitora kontrolnih tačaka imunskog odgovora (PD-1/PD-L1 inhibitori) kod metastatskog i refraktornog karcinoma penisa, posebno kod tumora sa visokom ekspresijom PD-L1 [74].

Pored toga, zbog identifikovanih promena u signalnim putevima EGFR i PI3K-AKT-mTOR u tumorskim ćelijama penisa, razmatraju se i ciljane terapije koje bi blokirale proliferativne i antiapoptotske puteve [40].

Ove terapije su još uvek u fazi translacione onkologije i nisu standard prve linije, ali predstavljaju važan pravac razvoja, posebno kod pacijenata kod kojih je klasična hirurgija mutilantna ili onkološki nedovoljna.

Napredak rekonstruktivne urologije i genitalne plastike uveo je potencijal za delimično ili funkcionalno anatomsko obnavljanje nakon onkoloških intervencija. Nakon parcijalne penektomije ili glansektomije, moguće je formirati **neoglans** pomoću punodebljinskih transplantata kože ili bukalne sluzokože, čime se poboljšava estetski izgled i očuvava mogućnost penetrativnog odnosa [60,61].

Kod pacijenata posle totalne penektomije, rekonstruktivne opcije (faloplastika, mikrovaskularni režnjevi) postoje, ali su tehnički zahtevne, retko izvođene i nisu standardizovane u svim centrima [75].

Sa aspekta kvaliteta života, rekonstruktivna hirurgija ima višestruki značaj:

- utiče na doživljaj sopstvenog tela (body image),
- utiče na samopoštovanje i partnerske odnose,
- utiče na percepciju ostatka života nakon lečenja maligniteta [4,63,64,76].

Značajno je da su studije pokazale da pacijenti koji su prošli organ-sparing proceduru i rekonstrukciju imaju viši nivo samopoštovanja, višu percepciju sopstvene muškosti i manje simptome anksioznosti i depresije, u poređenju sa onima koji su bili podvrgnuti radikalnoj penektomiji [4,63,64,76]. Ovi nalazi su direktno u vezi sa ciljevima ove disertacije.

Svaki terapijski modalitet nosi drugačiji teret na kvalitet života:

- **Organ-sparing lečenje (glansektomija, parcijalna ekscizija, brahiterapija)** → bolji seksualni ishod, očuvanje slike o telu, manji psihološki distres, ali mogući rizik od lokalnog recidiva i potreba za intenzivnim praćenjem [4,60,71].
- **Parcijalna penektomija** → kompromis između onkološke radikalnosti i funkcionalnog očuvanja. Mnogi pacijenti mogu da mokre u stojećem položaju i da zadrže određeni stepen seksualne funkcije, ali prijavljuju strah od odbacivanja od strane partnera i osećaj telesne mutilacije [63,65].
- **Totalna penektomija** → najveći psihoseksualni i psihološki teret; čest su gubitak seksualne funkcije, osećaj gubitka muškog identiteta, porast depresivnosti, anksioznosti i socijalnog povlačenja. Ovaj profil pacijenata pokazuje značajno niži skor kvaliteta života u svim domenima emocionalnog i socijalnog funkcionisanja [4,63,65,76].

Drugim rečima, terapija karcinoma penisa više nije shvaćena samo kao uklanjanje tumorske mase. Ona mora biti posmatrana u kontekstu dugoročnih posledica po fizički integritet, seksualnu funkciju, samopoštovanje i mentalno zdravlje. Upravo ova interakcija hirurškog ishoda i psihosocijalne posledice predstavlja osnovu istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji.

**Tabela 6 Glavne terapijske opcije u karcinomu penisa i njihov uticaj na onkološki ishod i kvalitet života**

Terapijska metoda	Onkološka kontrola lokalne bolesti	Funkcionalno očuvanje penisa / erekcije	Psihološki uticaj	Tipične indikacije
<b>Lokalna ekscizija / laserska ablacija</b>	Dobra za Tis/T1a	Odlično	Blagi poremećaj	Superficialne lezije glansa
<b>Glansektomija sa rekonstrukcijom</b>	Visoka za T1–T2 glansa	Očuvano mokrenje i često potencija	Umeren stres, prihvatljiv izgled	Ograničeno na glans
<b>Parcijalna penektomija</b>	Visoka za lokalno invazivne lezije	Delimično očuvana funkcija	Izražen osećaj mutilacije kod dela pacijenata	Lezije distalne trećine penisa sa infiltracijom
<b>Totalna penektomija</b>	Najviša za lokalno uznapredovale	Potpuni gubitak seksualne funkcije	Težak psihološki teret, visok rizik depresije	T3/T4, opsežna infiltracija
<b>Ingvinalna limfadenektomija</b>	Potrebna za kontrolu regionalnih metastaza	Ne utiče direktno	Limfedem, hroničan bol, narušena mobilnost	Klinički pozitivni limfni čvorovi
<b>Radioterapija / brahiterapija</b>	Alternativa kod hirurgiji ranih lezija	Može sačuvati anatomiju penisa	Manje narušavanje telesnog identiteta	Određeni T1–T2 slučajevi
<b>Hemoterapija / imunoterapija</b>	Sistemska kontrola uznapredovale bolesti	Ne utiče na anatomiju direktno	Zavisi od odgovora i prognoze	Metastatska ili neresektabilna bolest

Savremeno lečenje karcinoma penisa kreće se od konzervacije organa do radikalne hirurgije i sistemske terapije, sa ciljem balansiranja između onkološke bezbednosti i očuvanja funkcionalnog i psihološkog integriteta pacijenta. Upravo taj balans — između preživljavanja i kvaliteta života — predstavlja centralnu kliničku dilemu i tematski okvir ove disertacije.

## 1.7 Kvalitet života kod pacijenata s karcinomom penisa

Savremena medicina, a naročito onkologija, doživela je značajan napredak u poslednjim decenijama, što se ogleda u ranijoj dijagnostici, unapređenim terapijskim protokolima i produženju ukupnog preživljavanja obolelih od malignih bolesti. Međutim, produženje života ne predstavlja jedini niti krajnji cilj savremenog lečenja. Sve veća pažnja usmerava se ka proceni kvaliteta života pacijenata, kao ključnog pokazatelja uspešnosti terapije i ukupnog zdravstvenog ishoda.

Ova paradigma posebno dobija na značaju kod maligniteta koji zahvataju anatomske regije sa izraženim funkcionalnim, psihološkim i socijalnim značenjem. Karcinom penisa pripada upravo toj grupi bolesti. Iako se radi o relativno retkom malignitetu, njegov uticaj na život pacijenata je često dubok, dugotrajan i višeslojan. Anatomija penisa, njegova uloga u mokrenju, seksualnoj funkciji, reprodukciji i percepciji muškog identiteta čini da posledice bolesti i lečenja prevazilaze okvire klasičnih onkoloških ishoda.

Za razliku od mnogih drugih malignih bolesti, kod kojih se funkcionalni gubici mogu delimično ili u potpunosti nadoknaditi, hirurško lečenje karcinoma penisa često podrazumeva trajnu promenu telesnog integriteta. Parcijalna ili totalna penektomija, glansektomija, kao i zahvati na regionalnim limfnim čvorovima, mogu dovesti do značajnih poremećaja fizičkog funkcionisanja, seksualne disfunkcije, promena u telesnom imidžu i ozbiljnih psiholoških posledica. Upravo zbog toga, procena kvaliteta života kod ovih pacijenata predstavlja neophodan deo sveobuhvatnog sagledavanja ishoda lečenja.

Kvalitet života kod pacijenata sa karcinomom penisa ne može se posmatrati kao jedinstvena ili jednodimenzionalna kategorija. On obuhvata više međusobno povezanih domena, uključujući fizičko zdravlje, emocionalno stanje, seksualnu funkciju, socijalne odnose i percepciju sopstvene vrednosti. Na primer, pacijent koji je onkološki izlečen i nema znakove recidiva bolesti može istovremeno patiti od izraženog osećaja gubitka muškosti, straha od intimnih odnosa ili socijalnog povlačenja. U takvim slučajevima, klasični medicinski parametri ne odražavaju stvarni teret bolesti koji pacijent nosi u svakodnevnom životu.

U kliničkoj praksi, često se susreću pacijenti koji navode da im je psihološki i emocionalni teret bolesti teži od samog fizičkog bola. Na primer, muškarci koji su podvrgnuti parcijalnoj penektomiji neretko izjavljuju da im je najveći problem strah od partnerske reakcije, osećaj srama ili gubitak samopouzdanja, čak i kada je očuvana određena seksualna funkcija. Kod pacijenata nakon totalne penektomije, ovi problemi su još izraženiji i često su praćeni simptomima depresije, anksioznosti i dugotrajnog emocionalnog distresa.

Dodatni nivo složenosti predstavlja činjenica da je karcinom penisa bolest koja je i dalje praćena snažnom društvenom stigmatizacijom. Zbog lokalizacije bolesti, mnogi pacijenti odlažu javljanje lekaru, što dovodi do kasne dijagnoze i potrebe za radikalnijim terapijskim pristupima. Nakon lečenja, stigma se često nastavlja u vidu ćutanja, izbegavanja razgovora o bolesti i seksualnom zdravlju, kao i smanjenog traženja psihološke pomoći. Ovi faktori dodatno negativno utiču na kvalitet života i otežavaju proces rehabilitacije.

Kvalitet života kod pacijenata sa karcinomom penisa zavisi i od socijalnih i kulturoloških faktora. U sredinama u kojima je muški identitet snažno povezan sa seksualnom sposobnošću i telesnim integritetom, posledice lečenja mogu imati posebno izražen negativan efekat. Nedostatak sistemske psihološke i seksualne rehabilitacije u mnogim zdravstvenim sistemima dodatno doprinosi tome da se pacijenti osećaju prepuštenim sami sebi nakon završetka onkološkog lečenja.

Važno je naglasiti da kvalitet života nije statična kategorija, već dinamičan proces koji se menja tokom vremena. U akutnoj fazi bolesti i neposredno nakon hirurške intervencije, dominantni su fizički simptomi i strah od ishoda lečenja. U kasnijim fazama, kada je onkološka situacija stabilna, u prvi plan dolaze dugoročne posledice, poput hroničnog zamora, poremećaja seksualne funkcije, straha od recidiva bolesti i problema u socijalnom funkcionisanju. Zbog toga je neophodno kvalitet života procenjivati longitudinalno, a ne samo u jednom vremenskom trenutku.

U poslednjim decenijama, rastući broj studija ukazuje na to da pacijenti sa karcinomom penisa imaju značajno niže skorove kvaliteta života u poređenju sa opštom muškom populacijom, ali i u

poređenju sa pacijentima obolelim od drugih uroloških maligniteta. Ovi nalazi potvrđuju da karcinom penisa, uprkos svojoj relativnoj retkosti, predstavlja bolest sa izrazitim i specifičnim uticajem na ukupno funkcionisanje pacijenata.

U tom kontekstu, sveobuhvatna procena kvaliteta života postaje ne samo istraživački alat, već i klinička potreba. Razumevanje načina na koji bolest i njeno lečenje utiču na svakodnevni život pacijenata omogućava bolje planiranje terapije, individualizaciju hirurškog pristupa, pravovremeno uključivanje psihološke podrške i unapređenje postterapijske rehabilitacije.

Zbog svega navedenog, poglavlje koje sledi posvećeno je detaljnom razmatranju koncepta kvaliteta života i kvaliteta života povezanog sa zdravljem, kao i specifičnom uticaju karcinoma penisa na ove domene. Ova teorijska osnova predstavlja temelj za razumevanje ciljeva, metodologije i rezultata istraživanja sprovedenog u okviru ove doktorske disertacije.

### 1.7.1 Koncept kvaliteta života i kvalitet života povezan sa zdravljem (HRQOL)

Koncept kvaliteta života predstavlja jedan od ključnih teorijskih pomaka u savremenoj medicini i zdravstvenim naukama, nastao kao odgovor na ograničenja tradicionalnog biomedicinskog modela zdravlja. Tokom većeg dela XX veka, uspeh medicinskih intervencija procenjuvan je gotovo isključivo na osnovu objektivnih pokazatelja, kao što su mortalitet, morbiditet, stopa preživljavanja i laboratorijski parametri. Iako su ovi pokazatelji od suštinskog značaja, vremenom je postalo jasno da oni ne mogu u potpunosti da odraze iskustvo pacijenta niti posledice bolesti i lečenja na svakodnevni život pojedinca [77-79].

Prvi pokušaji šireg sagledavanja zdravlja javljaju se nakon Drugog svetskog rata, paralelno sa razvojem socijalne medicine i javnog zdravlja. U tom periodu zdravlje se počinje posmatrati ne samo kao odsustvo bolesti, već kao stanje potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, što je formalno definisano u ustavu Svetske zdravstvene organizacije (WHO) 1948. godine. Ova definicija predstavlja konceptualni temelj za kasniji razvoj pojma kvaliteta života, jer uvodi ideju da zdravlje ima višedimenzionalni karakter i da je neraskidivo povezano sa subjektivnim doživljajem pojedinca [77,78].

Tokom 1960-ih i 1970-ih godina, pojam kvaliteta života ulazi u širu upotrebu u društvenim i humanističkim naukama, gde se koristi za procenu životnog standarda, zadovoljstva životom i socijalnog blagostanja. U medicini, međutim, ovaj koncept u početku nailazi na otpor, jer se smatrao suviše subjektivnim i teško merljivim. Tek sa razvojem hroničnih bolesti i produženjem životnog veka pacijenata, postaje očigledno da objektivni klinički parametri nisu dovoljni za procenu stvarnog ishoda lečenja [79,80].

Posebno važan impuls za prihvatanje koncepta kvaliteta života u medicini dolazi iz oblasti onkologije. Produženje preživljavanja kod malignih bolesti, ostvareno zahvaljujući agresivnim terapijskim modalitetima, često je bilo praćeno značajnim neželjenim efektima, funkcionalnim oštećenjima i psihološkim poremećajima. Pacijenti su, i pored uspešne kontrole bolesti, imali ozbiljno narušeno svakodnevno funkcionisanje, što je dovelo do pitanja da li je produženje života uvek u korelaciji sa njegovim kvalitetom [80-82].

U tom kontekstu, kvalitet života počinje da se definiše kao složen konstrukt koji obuhvata subjektivnu procenu sopstvenog zdravlja, funkcionalne sposobnosti, emocionalnog stanja, socijalnih odnosa i opšteg zadovoljstva životom. Ključna karakteristika ovog koncepta jeste njegova subjektivnost odnosno da kvalitet života ne može biti u potpunosti procenjen spolja, već isključivo kroz percepciju samog pacijenta. Ova subjektivna komponenta predstavlja i najveću vrednost i najveći metodološki izazov u njegovoj primeni u kliničkoj praksi [78,79].

Svetska zdravstvena organizacija je, u okviru WHOQOL projekta, ponudila jednu od najprihvaćenijih definicija kvaliteta života, naglašavajući da se on odnosi na percepciju pojedinca o sopstvenom položaju u životu u odnosu na njegove ciljeve, očekivanja i vrednosni sistem. Ovakav pristup jasno ukazuje da kvalitet života ne zavisi isključivo od zdravstvenog stanja, već i od ličnih prioriteta, kulture, socijalne sredine i individualnih očekivanja [77,78].

U medicini, kvalitet života dobija poseban značaj upravo zbog ove individualne dimenzije. On omogućava da se ishodi lečenja sagledaju iz perspektive pacijenta, a ne samo kroz prizmu lekara ili zdravstvenog sistema. Ovaj pomak ima duboke etičke i praktične implikacije, jer stavlja pacijenta u centar zdravstvene zaštite i priznaje njegovu aktivnu ulogu u proceni sopstvenog stanja [79,82].

Kod malignih bolesti, a naročito kod onih koje zahvataju telesno i seksualno značajne regije, koncept kvaliteta života postaje nezaobilazan. Karcinom penisa predstavlja paradigmatičan primer bolesti kod koje kliničko izlečenje ne mora nužno da znači i povoljan ishod u smislu kvaliteta života. Hirurške intervencije, iako onkološki uspešne, mogu dovesti do trajnih promena u telesnom izgledu, seksualnoj funkciji i percepciji sopstvenog identiteta. U takvim slučajevima, kvalitet života postaje ključni indikator stvarnog uspeha terapije [4,24].

Razvoj koncepta kvaliteta života omogućio je i promenu u načinu donošenja kliničkih odluka. Umesto isključivog fokusa na maksimalnu onkološku radikalnost, sve više se razmatraju terapijski pristupi koji nude bolji balans između kontrole bolesti i očuvanja funkcionalnog i psihološkog blagostanja pacijenta. Ovaj pristup je naročito relevantan kod karcinoma penisa, gde organ-poštedne procedure, kada su onkološki bezbedne, mogu imati značajan pozitivan efekat na dugoročni kvalitet života [24].

Na kraju, važno je istaći da koncept kvaliteta života ne predstavlja statičnu kategoriju, već dinamičan proces koji se menja tokom vremena. Percepcija kvaliteta života može varirati u zavisnosti od faze bolesti, terapijskog toka, psihološke adaptacije i socijalne podrške. Upravo zbog toga, savremena istraživanja naglašavaju potrebu za longitudinalnim praćenjem kvaliteta života, kako bi se obuhvatile kratkoročne i dugoročne posledice bolesti i lečenja [79,82].

Razvoj koncepta kvaliteta života u medicini prirodno je doveo do potrebe za njegovom preciznijom operacionalizacijom u zdravstvenom kontekstu. Iako je opšti koncept kvaliteta života teorijski važan, njegova široka i sveobuhvatna priroda otežavala je primenu u kliničkoj praksi i istraživanjima. Kao odgovor na ovu metodološku i praktičnu potrebu, razvijen je koncept **kvaliteta života povezanog sa zdravljem (Health-Related Quality of Life – HRQOL)**, koji predstavlja užu, ali klinički relevantniji okvir za procenu uticaja bolesti i lečenja na život pacijenata [79,80,83].

HRQOL se definiše kao deo ukupnog kvaliteta života koji je direktno povezan sa zdravstvenim stanjem pojedinca, simptomima bolesti, funkcionalnim ograničenjima i posledicama medicinskih intervencija. Za razliku od opšteg kvaliteta života, HRQOL isključuje šire društvene, političke i ekonomske faktore i fokusira se na dimenzije koje su potencijalno podložne zdravstvenim intervencijama. Ovakav pristup omogućava sistematsku i uporedivu procenu ishoda lečenja, kako na individualnom, tako i na populacionom nivou [79,81].

U teorijskom smislu, HRQOL predstavlja most između objektivnih medicinskih pokazatelja i subjektivnog iskustva pacijenta. Dok klasični klinički parametri, poput stadijuma bolesti, laboratorijskih nalaza ili radioloških pokazatelja, pružaju informacije o biološkom toku bolesti, HRQOL omogućava uvid u to kako pacijent doživljava svoje zdravstveno stanje i kako ono utiče na njegovo svakodnevno funkcionisanje. Ova komplementarnost objektivnih i subjektivnih ishoda čini HRQOL centralnim konceptom savremene, ka pacijentu orijentisane medicine [82, 83].

Savremeni modeli HRQOL zasnivaju se na multidimenzionalnom pristupu i obuhvataju više međusobno povezanih domena. Najčešće se izdvajaju:

- **fizički domen**, koji uključuje bol, zamor, sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti i opštu fizičku izdržljivost;
- **emocionalni i psihološki domen**, koji obuhvata raspoloženje, prisustvo depresivnosti i anksioznosti, emocionalnu stabilnost i subjektivni doživljaj stresa;
- **socijalni domen**, koji se odnosi na porodične odnose, socijalnu podršku, radnu sposobnost i ulogu u društvu;
- **simptome specifične za bolest i terapiju**, koji variraju u zavisnosti od tipa oboljenja i primenjenog lečenja;
- **percepciju telesnog integriteta i sopstvenog zdravlja**, koja ima poseban značaj kod bolesti koje dovode do vidljivih telesnih promena [81, 82, 84].

Važna karakteristika HRQOL jeste činjenica da se njegovi domeni ne posmatraju izolovano. Na primer, hronični bol ili zamor mogu dovesti do smanjenog socijalnog funkcionisanja, što dalje može rezultirati emocionalnim poremećajima, poput depresivnosti ili anksioznosti. Ova međusobna povezanost domena HRQOL naročito dolazi do izražaja kod hroničnih i malignih bolesti, gde su fizičke, psihološke i socijalne posledice često isprepletene [83, 84].

U onkologiji, prelazak ka HRQOL kao standardnom ishodu istraživanja predstavljao je značajnu promenu u evaluaciji terapijskog uspeha. Tradicionalni fokus na preživljavanje i kontrolu bolesti dopunjen je procenom funkcionalnog statusa, psihološkog blagostanja i socijalne reintegracije pacijenata. Brojne studije pokazale su da produženje života bez očuvanja njegovog kvaliteta može dovesti do smanjenog zadovoljstva lečenjem, lošije terapijske adherencije i negativnog doživljaja zdravstvenog sistema [84,85].

Poseban značaj HRQOL ima kod maligniteta kod kojih terapija dovodi do trajnih funkcionalnih ili estetskih promena. U takvim slučajevima, HRQOL omogućava sagledavanje dugoročnih posledica lečenja koje nisu vidljive kroz klasične kliničke ishode. Karcinom penisa predstavlja paradigmatičan primer bolesti kod koje su posledice lečenja duboko integrisane u sve domene HRQOL. Hirurške intervencije, naročito parcijalna i totalna penektomija, direktno utiču na fizičko funkcionisanje, seksualni život, telesni imidž i emocionalno stanje pacijenata [4, 24].

U kontekstu HRQOL, seksualna funkcija i telesni integritet dobijaju poseban značaj, jer su snažno povezani sa samopoštovanjem, identitetom i partnerskim odnosima. Kod pacijenata sa karcinomom penisa, narušavanje ovih aspekata često ima veći uticaj na subjektivni doživljaj zdravlja nego sama dijagnoza maligniteta. Zbog toga se u savremenim istraživanjima HRQOL kod ovih pacijenata ne ograničava na opšte domene, već uključuje i specifične mere seksualne funkcije, psihološkog distresa i socijalne adaptacije [4,24,58].

Važno je istaći da HRQOL nije statična kategorija, već dinamičan proces koji se menja tokom vremena. U ranoj fazi bolesti i neposredno nakon lečenja, dominantni su fizički simptomi i strah od ishoda terapije. U kasnijim fazama, kada je bolest pod kontrolom, u prvi plan dolaze dugoročne posledice, kao što su hronični zamor, seksualna disfunkcija, emocionalni poremećaji i strah od recidiva. Ova vremenska dimenzija HRQOL naglašava potrebu za longitudinalnim praćenjem pacijenata, što je posebno relevantno u istraživanjima usmerenim na dugoročne ishode lečenja karcinoma penisa [84, 85].

Upravo zbog svega navedenog, koncept HRQOL predstavlja teorijski i metodološki okvir koji omogućava sveobuhvatno razumevanje uticaja karcinoma penisa i njegovog lečenja na život pacijenata. On čini osnovu za izbor instrumenata za merenje kvaliteta života, interpretaciju dobijenih rezultata i planiranje intervencija usmerenih ka poboljšanju ukupnog blagostanja obolelih, što je u skladu sa ciljevima ove doktorske disertacije.

### 1.7.2 Uticaj karcinoma penisa na HRQOL

Karcinom penisa predstavlja specifičan klinički i psihosocijalni entitet među urološkim malignitetima, čiji uticaj na kvalitet života povezan sa zdravljem često prevazilazi očekivanja zasnovana isključivo na njegovoj relativno niskoj incidenciji. Iako se radi o retkoj malignoj bolesti, individualni teret koji ona nosi za obolelog pacijenta može biti izrazito visok, naročito u kontekstu dugoročnih posledica bolesti i lečenja na fizičko, psihološko, seksualno i socijalno funkcionisanje. Zbog toga se karcinom penisa u savremenoj literaturi sve češće posmatra kao model bolesti sa disproporcionalno izraženim uticajem na HRQOL.

Za razliku od maligniteta kod kojih je narušavanje kvaliteta života dominantno povezano sa sistemskim simptomima ili toksičnošću terapije, kod karcinoma penisa lokalizacija tumora i terapijske intervencije direktno pogađaju telesni integritet, seksualnu funkciju i simboličke aspekte muškog identiteta. Ove karakteristike čine HRQOL centralnim ishodom u proceni ukupnog uspeha lečenja, ravnopravnim sa tradicionalnim onkološkim pokazateljima kao što su preživljavanje i kontrola bolesti.

Savremeni dokazi ukazuju da je uticaj karcinoma penisa na HRQOL izrazito multidimenzionalan. Fizički domen često je narušen usled bola, postoperativnih komplikacija, ograničene pokretljivosti i zamora, naročito kod pacijenata koji su podvrgnuti opsežnijim hirurškim zahvatima i limfadenektomiji. Istovremeno, seksualna disfunkcija i promene telesnog imidža predstavljaju jedne od najizraženijih i najtrajnijih posledica lečenja, sa snažnim reperkusijama na emocionalno blagostanje i samopoštovanje.

Psihološki domen HRQOL kod pacijenata sa karcinomom penisa dodatno je opterećen visokom prevalencijom depresivnosti, anksioznosti i straha od recidiva bolesti. Ovi psihološki faktori ne deluju samo kao pasivne posledice malignog oboljenja, već i kao aktivni modulatori ukupnog kvaliteta života. Pacijenti sa izraženim psihološkim distresom često imaju niže skorove u svim domenima HRQOL, nezavisno od objektivnog onkološkog ishoda. Time se potvrđuje da subjektivni doživljaj bolesti i lečenja može imati jednako snažan, a ponekad i snažniji uticaj na kvalitet života od samih kliničkih parametara.

Poseban značaj u okviru HRQOL ima socijalno i partnersko funkcionisanje. Karcinom penisa može dovesti do socijalnog povlačenja, smanjene socijalne podrške i poremećaja partnerskih odnosa, naročito u situacijama kada izostaje adekvatna komunikacija i psihosocijalna podrška. Partnerska dinamika, sa jedne strane, može predstavljati snažan zaštitni faktor u procesu adaptacije, dok sa druge strane može biti izvor dodatnog stresa i nezadovoljstva, ukoliko su prisutni problemi u komunikaciji, seksualnom životu ili emocionalnoj bliskosti.

Uticaj karcinoma penisa na HRQOL dodatno je modifikovan tipom primenjenog hirurškog lečenja. Organ-poštedne procedure su u proseku povezane sa povoljnijim ishodima u domenu seksualne funkcije i telesnog imidža, dok parcijalna i totalna penektomija nose veći rizik za dugoročno narušavanje kvaliteta života. Ipak, dostupni podaci ukazuju na značajnu individualnu varijabilnost, što sugerise da obim operacije sam po sebi ne može u potpunosti predvideti subjektivni ishod. Psihološki faktori, socijalna podrška i sposobnost adaptacije igraju ključnu ulogu u oblikovanju HRQOL nakon lečenja.

Uprkos rastućem interesovanju za HRQOL kod karcinoma penisa, postojeća literatura ima više ograničenja. Većina studija uključuje mali broj pacijenata, često je retrospektivnog dizajna i koristi heterogene instrumente za procenu kvaliteta života. Psihološki aspekti, poput samopoštovanja, zamora i straha od recidiva, često su nedovoljno istraženi ili se razmatraju samo periferno. Takođe, mali broj istraživanja pristupa HRQOL na sveobuhvatan način, istovremeno obuhvatajući fizičke, psihološke, seksualne i socijalne domene.

U tom kontekstu, jasno se nameće potreba za sistematskom i sveobuhvatnom procenom kvaliteta života kod pacijenata sa karcinomom penisa nakon hirurških intervencija. Ovakav pristup omogućava ne samo kvantifikaciju narušenosti pojedinih domena HRQOL, već i razumevanje međusobnih odnosa između fizičkih posledica lečenja i psiholoških i socijalnih determinanti kvaliteta života.

Upravo iz tih razloga, ova doktorska disertacija ima za cilj da pruži detaljnu i integrisanu procenu HRQOL kod pacijenata sa karcinomom penisa, uz poseban fokus na samopoštovanje, zamor, erektilnu disfunkciju, depresivnost, anksioznost i strah od recidiva bolesti. Analizom ovih varijabli i njihovog međusobnog odnosa sa ukupnim kvalitetom života, disertacija teži da doprinese boljem razumevanju stvarnog tereta bolesti i da pruži osnovu za razvoj ciljanih, ka pacijentu orijentisanih intervencija u kliničkoj praksi.

Na taj način, HRQOL se afirmiše ne samo kao istraživački ishod, već i kao ključno sredstvo za unapređenje kvaliteta zdravstvene zaštite i dugoročnog blagostanja pacijenata sa karcinomom penisa.

**Tabela 7 Uticaj karcinoma penisa na pojedine domene HRQOL**

Domen HRQOL	Glavni faktori uticaja	Tipične posledice po pacijente
<b>Fizički domen</b>	Hirurški zahvat, komplikacije, limfedem, zamor	Smanjena fizička aktivnost, hronični zamor
<b>Seksualna funkcija</b>	Obim operacije, ED, senzitivnost	Gubitak ili smanjenje seksualne aktivnosti
<b>Telesni imidž</b>	Promene izgleda, ožiljci, amputacija	Sram, izbegavanje intimnosti
<b>Psihološki domen</b>	Depresija, anksioznost, FoR	Emocionalni distres, smanjeno blagostanje
<b>Samopoštovanje</b>	Gubitak funkcije, identitetske promene	Osećaj manje vrednosti
<b>Socijalno funkcionisanje</b>	Stigma, povlačenje, partnerski odnosi	Izolacija, poremećaj odnosa

- Seksualna funkcija i telesni imidž

Seksualna funkcija i percepcija telesnog imidža predstavljaju centralne komponente kvaliteta života povezanog sa zdravljem kod pacijenata sa karcinomom penisa. Za razliku od mnogih drugih malignih bolesti, kod kojih je seksualna disfunkcija sekundarna ili indirektna posledica lečenja, kod karcinoma penisa seksualna funkcija je često direktno i neizbežno pogođena samom bolešću i primenjenim terapijskim intervencijama. Zbog toga se seksualni domen HRQOL kod ovih pacijenata smatra jednim od najosetljivijih i najkompleksnijih aspekata ukupnog kvaliteta života [4, 24].

Gubitak ili značajno narušavanje erektilne funkcije predstavlja jednu od najčešće prijavljivanih posledica lečenja karcinoma penisa. Stepem seksualne disfunkcije zavisi od više faktora, uključujući obim hirurškog zahvata, očuvanost neurovaskularnih struktura, starost pacijenta i prisustvo komorbiditeta. Iako organ-poštedne procedure, poput glansektomije ili parcijalne penektomije, omogućavaju očuvanje erektilne funkcije kod određenog broja pacijenata, brojni bolesnici i nakon ovih zahvata prijavljuju smanjen kvalitet erekcije, poremećaj senzitivnosti i smanjeno seksualno zadovoljstvo [62].

Kod pacijenata podvrgnutih parcijalnoj penektomiji, očuvanje mogućnosti penetrativnog odnosa ne garantuje očuvanje subjektivnog doživljaja seksualnosti. Studije ukazuju da čak i u slučajevima kada je erektilna funkcija delimično očuvana, pacijenti često prijavljuju smanjeno seksualno samopouzdanje, strah od neuspeha i izbegavanje seksualnih odnosa. Ovi faktori ukazuju da seksualna funkcija ne obuhvata samo fiziološku sposobnost za erekciju, već i psihološku spremnost i emocionalnu sigurnost u intimnim situacijama [63].

Totalna penektomija ima najdrastičniji uticaj na seksualni domen HRQOL. Ova intervencija dovodi do potpunog gubitka penetrativne seksualne funkcije i često se doživljava kao duboko traumatično iskustvo. Pacijenti nakon totalne penektomije neretko navode osećaj „gubitka muškosti“, smanjeno samopoštovanje i izrazitu nesigurnost u pogledu sopstvene seksualne i rodne uloge. Ovi psihološki aspekti seksualne disfunkcije često imaju dugotrajan karakter i značajno utiču na ukupni kvalitet života [65].

Telesni imidž predstavlja ključni medijator između fizičkih promena i psihološkog doživljaja seksualne funkcije. Vidljive anatomske promene penisa, ožiljci, skraćivanje ili potpuni gubitak organa mogu dovesti do negativne percepcije sopstvenog tela, što se manifestuje osećajem srama, izbegavanjem golotinje i smanjenom željom za intimnošću. Kod pojedinih pacijenata, narušeni telesni imidž ima veći negativni uticaj na seksualni život nego sama fizička nesposobnost za seksualni odnos [76].

Klinička zapažanja i rezultati istraživanja ukazuju da pacijenti često internalizuju telesne promene kao trajni gubitak lične vrednosti, što dodatno komplikuje proces psihološke adaptacije. Na primer, pacijenti mogu izbegavati nove partnerske odnose, povlačiti se iz postojećih veza ili u potpunosti odustajati od seksualne aktivnosti, čak i kada bi ona bila fizički moguća. Ovakva ponašanja ukazuju na duboku povezanost telesnog imidža, samopoštovanja i seksualne funkcije [4, 76].

Partnerski odnos ima značajnu ulogu u oblikovanju seksualnog HRQOL nakon lečenja karcinoma penisa. Studije pokazuju da pacijenti koji imaju stabilnu i podržavajuću partnersku vezu često ostvaruju bolju psihoseksualnu adaptaciju, bez obzira na stepen fizičkog oštećenja. Nasuprot tome, pacijenti bez partnera ili sa narušenim partnerskim odnosima pokazuju niže skorove seksualnog i emocionalnog domena HRQOL [9]. Ovi nalazi naglašavaju značaj uključivanja partnera u proces rehabilitacije i savetovanja.

U savremenoj literaturi sve više se naglašava potreba za sveobuhvatnim pristupom seksualnoj rehabilitaciji pacijenata sa karcinomom penisa. Ovakav pristup podrazumeva ne samo medicinsko rešavanje erektilne disfunkcije, već i psihoseksualno savetovanje, rad na prihvatanju telesnih promena i jačanje komunikacije u partnerskim odnosima. Nedostatak strukturirane seksualne rehabilitacije često dovodi do toga da seksualna disfunkcija ostane nelečena, uprkos njenom snažnom negativnom uticaju na HRQOL [58].

Zbog svega navedenog, procena seksualne funkcije i telesnog imidža predstavlja neophodnu komponentu evaluacije kvaliteta života kod pacijenata sa karcinomom penisa. Uključivanje validiranih instrumenata za procenu erektilne funkcije, samopoštovanja i percepcije telesnog imidža omogućava detaljnije razumevanje psihoseksualnih posledica bolesti i lečenja. Ovakav pristup je u skladu sa ciljevima ove doktorske disertacije, koja teži da identifikuje ključne determinante kvaliteta života u ovoj specifičnoj populaciji pacijenata.

- Psihološki domen HRQOL: depresivnost i anksioznost

Psihološki domen kvaliteta života povezanog sa zdravljem obuhvata emocionalno funkcionisanje, psihološki distres, prisustvo depresivnih i anksioznih simptoma, kao i sposobnost adaptacije na bolest i posledice lečenja. U onkologiji je dobro dokumentovano da mentalno zdravlje značajno utiče na ukupne ishode lečenja, terapijsku adherenciju, sposobnost povratka svakodnevnim aktivnostima i subjektivni doživljaj oporavka [80, 87, 88]. Kod pacijenata sa karcinomom penisa ovaj domen dobija dodatnu težinu zbog specifičnosti bolesti: anatomske lokalizacije tumora, stigme, posledica po seksualnu funkciju i telesni imidž, kao i kompleksne interakcije između somatskih i psihosocijalnih faktora [4, 24, 58].

U opštoj onkološkoj populaciji, prevalencija psihijatrijskih komorbiditeta varira u zavisnosti od metodologije merenja, tipa tumora i faze bolesti, ali meta-analitički podaci ukazuju da kombinovani poremećaji raspoloženja (depresija, anksioznost i/ili poremećaj prilagođavanja) predstavljaju čest klinički problem u onkološkim i hematološkim ustanovama [87]. Istovremeno, meta-analize koje se fokusiraju na depresivnost pokazuju širok raspon prevalencije, pri čemu se procene menjaju u zavisnosti od instrumenta (screening upitnici vs. strukturisani intervju), kao i od trenutka procene (tokom aktivnog lečenja ili u fazi praćenja) [88]. Ovi nalazi su važni jer naglašavaju potrebu za korišćenjem validiranih instrumenata i jasnih pragova kliničke značajnosti, što je metodološki relevantno za disertacije zasnovane na psihometrijskoj proceni.

U istraživanjima specifično usmerenim na karcinom penisa, dugoročni psihosocijalni teret dokumentovan je još u ranijim radovima. Opjordsmoen i saradnici su, proučavajući dugoročno psihosocijalno funkcionisanje pacijenata nakon lečenja karcinoma penisa, ukazali na postojanje trajnih posledica u domenu psihološkog blagostanja kod dela bolesnika, što je doprinelo razumevanju da „fizičko izlečenje“ ne mora nužno značiti i potpuni oporavak u psihosocijalnom smislu [89]. U savremenijim studijama, poput one koju su sprovedi Kieffer i saradnici, pokazano je da su (parcijalna) penektomija i limfadenektomija povezane sa većim problemima u domenima koji se tiču telesnog imidža, „interferencije“ bolesti sa životom i urinarnog funkcionisanja, što posredno utiče i na emocionalno blagostanje [9]. Ovakvi nalazi su važni jer ukazuju na to da se psihološki

domen HRQOL kod karcinoma penisa ne može posmatrati izolovano, već kao deo šireg skupa međusobno povezanih posledica.

Posebno relevantna komponenta psihološkog domena, koja se u literaturi često prepliće sa anksioznošću, jeste **strah od recidiva bolesti (Fear of Cancer Recurrence, FCR)**. Iako je FCR konceptualno izdvojen kao poseban fenomen, on u kliničkom iskustvu često koegzistira sa generalizovanom anksioznošću i depresivnošću, a može značajno snižavati HRQOL i u fazi remisije [90, 91]. Lebel i saradnici ukazuju na teorijske modele koji objašnjavaju kako se FCR održava kroz kognitivne interpretacije telesnih senzacija, neizvesnost i obrasce zabrinjavajućeg mišljenja [91]. Paralelno, instrumenti poput Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q) i njegove kratke forme (FoP-Q-SF) pružaju strukturisan način procene zabrinutosti u vezi sa progresijom/recidivom, što ima praktičnu vrednost za istraživanja koja ispituju psihološke determinante HRQOL [92, 93].

Za ovu disertaciju koja ima za cilj sveobuhvatnu procenu kvaliteta života ključno je naglasiti da depresivnost i anksioznost ne utiču samo na emocionalni domen HRQOL, već i na fizički domen (kroz zamor, poremećaj sna, smanjenje aktivnosti), seksualni domen (kroz izbegavanje intimnosti, smanjenu želju i performansnu anksioznost) i socijalni domen (kroz povlačenje i smanjenu socijalnu podršku) [4, 58, 80, 87, 88]. Ovo znači da psihološke varijable imaju ulogu „multiplikatora“ ukupnog tereta bolesti: mogu pojačati subjektivno opterećenje simptomima i umanjiti kapacitete adaptacije, čak i kada su objektivni klinički parametri stabilni.

Zbog svega navedenog, procena depresivnosti i anksioznosti predstavlja ključnu komponentu evaluacije HRQOL kod pacijenata sa karcinomom penisa. U okviru ove doktorske disertacije, uključivanje validiranih mera depresivnosti i anksioznosti omogućava: (1) identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom za dugoročno snižen kvalitet života; (2) razumevanje načina na koji emocionalni distress medijira odnos između hirurškog ishoda (obim operacije, posledice po funkciju) i subjektivnog doživljaja kvaliteta života; i (3) formulisanje klinički primenljivih preporuka za integraciju psihološke podrške i rehabilitacije u standardno zbrinjavanje ove populacije.

- Zamor i opšta vitalnost (cancer-related fatigue)

Zamor povezan sa malignom bolešću (*cancer-related fatigue*, CRF) predstavlja jedan od najčešćih i najupornijih simptoma kod onkoloških pacijenata, a istovremeno jedan od najteže prepoznatih i adekvatno tretiranih problema u kliničkoj praksi. CRF se definiše kao subjektivni, iscrpljujući osećaj fizičkog, emocionalnog i/ili kognitivnog umora koji nije proporcionalan prethodnoj aktivnosti i koji se ne povlači u potpunosti nakon odmora ili sna [86]. Ova definicija jasno naglašava da se zamor ne može posmatrati isključivo kao fizički simptom, već kao multidimenzionalni fenomen sa značajnim implikacijama po kvalitet života povezan sa zdravljem.

U opštoj onkološkoj populaciji, zamor se navodi kao jedan od simptoma koji najviše narušava svakodnevno funkcionisanje i subjektivni doživljaj zdravlja, često u većoj meri nego bol ili mučnina [94]. Studije pokazuju da zamor može perzistirati mesecima ili godinama nakon završetka aktivnog lečenja, čime postaje ključna determinanta dugoročnog HRQOL [81]. Ovakvi nalazi su naročito relevantni u kontekstu maligniteta sa dobrim dugoročnim preživljavanjem, gde se pažnja pomera sa preživljavanja ka kvalitetu života u fazi praćenja.

Kod pacijenata sa karcinomom penisa, zamor se javlja kao rezultat kompleksne interakcije više faktora. Hirurški stres, postoperativni oporavak, eventualne komplikacije, psihološki distress i smanjenje fizičke aktivnosti predstavljaju glavne mehanizme koji doprinose razvoju i održavanju zamora. Iako hemoterapija i radioterapija nisu univerzalno primenjene kod svih pacijenata sa karcinomom penisa, kod onih koji ih primaju zamor može biti dodatno pojačan sistemskim efektima terapije [86, 95].

U kontekstu procene HRQOL, zamor se smatra jednim od najvažnijih simptoma koje je neophodno sistematski meriti pomoću validiranih instrumenata. Upitnici koji obuhvataju domen zamora omogućavaju kvantifikaciju subjektivnog iskustva pacijenata i praćenje promena tokom vremena. Ovakav pristup je naročito važan u istraživanjima koja ispituju dugoročne ishode lečenja, jer zamor može perzistirati i u odsustvu aktivne bolesti ili drugih izraženih simptoma.

Zbog svega navedenog, uključivanje zamora kao zasebne varijable u proceni kvaliteta života kod pacijenata sa karcinomom penisa predstavlja metodološki i klinički opravdan pristup. U okviru ove doktorske disertacije, procena zamora omogućava dublje razumevanje fizičkog i psihološkog opterećenja pacijenata, kao i identifikaciju potencijalnih ciljeva za suportivne i rehabilitacione intervencije, sa krajnjim ciljem unapređenja ukupnog HRQOL.

- Samopoštovanje i muški identitet

Samopoštovanje i percepcija muškog identiteta predstavljaju centralne psihološke determinante kvaliteta života kod muškaraca obolelih od karcinoma penisa. Za razliku od nekih drugih malignih bolesti, kod kojih promene u telesnom funkcionisanju ne zadiru direktno u simboličke aspekte ličnog identiteta, karcinom penisa i njegovo hirurško lečenje često pogađaju samu srž percepcije muškosti, seksualnosti i lične vrednosti. Zbog toga se samopoštovanje kod ovih pacijenata ne može posmatrati kao izolovana psihološka varijabla, već kao konstrukt koji integriše telesni imidž, seksualnu funkciju, emocionalno blagostanje i socijalnu ulogu [4, 24, 95].

Koncept muškog identiteta dodatno komplikuje ovu dinamiku. U mnogim kulturama, muškost je snažno povezana sa seksualnom sposobnošću, reproduktivnim potencijalom i telesnim integritetom genitalnih organa. Gubitak ili promena penisa može biti doživljena ne samo kao telesni deficit, već i kao simbolički gubitak muškosti. Ovakav doživljaj često je praćen osećajem srama, inferiornosti i straha od negativne evaluacije od strane drugih, naročito potencijalnih ili postojećih partnera [65, 96, 97].

Posebno su vulnerabilni pacijenti koji su podvrgnuti totalnoj penektomiji. Kod ove grupe, gubitak organa često dovodi do radikalnog prekida kontinuiteta telesnog identiteta, što zahteva složen proces psihološke adaptacije. U kvalitativnim studijama, pacijenti opisuju osećaj „nekompletnosti“, gubitak osećaja pripadnosti muškoj rodnoj ulozi i teškoće u redefinisavanju sopstvenog identiteta nakon lečenja [65, 98]. Ovi narativi jasno ilustruju da se samopoštovanje kod karcinoma penisa ne može svesti na kvantitativnu meru, već predstavlja duboko ukorenjen psihosocijalni proces.

Važno je naglasiti da samopoštovanje nije nepromenljiva osobina, već dinamičan konstrukt koji se može menjati tokom vremena i pod uticajem psihološke i socijalne podrške. Studije iz oblasti psihoonkologije ukazuju da ciljane intervencije, poput psihološkog savetovanja, grupne terapije i psihoseksualne rehabilitacije, mogu doprineti poboljšanju samopoštovanja i, posredno, ukupnog kvaliteta života kod pacijenata sa genitalnim malignitetima [99, 100]. Ovi nalazi imaju direktne implikacije za kliničku praksu i naglašavaju potrebu za integracijom psihološke podrške u standardno lečenje karcinoma penisa.

U kontekstu ove doktorske disertacije, procena samopoštovanja ima poseban značaj jer omogućava dublje razumevanje načina na koji pacijenti internalizuju posledice bolesti i lečenja. Analiza odnosa između samopoštovanja i drugih komponenti HRQOL, kao što su zamor, depresivnost, anksioznost i seksualna disfunkcija, pruža mogućnost identifikacije ključnih psiholoških mehanizama koji doprinose varijabilnosti kvaliteta života u ovoj populaciji. Time se otvara prostor za formulisanje preporuka usmerenih ka holističkom, ka pacijentu usmerenom pristupu lečenju karcinoma penisa.

- Strah od recidiva bolesti (Fear of Cancer Recurrence – FoR)

Strah od recidiva bolesti (*Fear of Cancer Recurrence*, FoR) predstavlja jedan od najčešćih i klinički najznačajnijih psiholoških problema kod pacijenata lečenih od malignih bolesti. FoR se definiše kao strah, briga ili zabrinutost da će se karcinom vratiti ili progresirati, bez obzira na objektivne pokazatelje remisije ili stabilne bolesti. Ovaj fenomen je široko prepoznat u savremenoj psihoonkološkoj literaturi kao poseban konstrukt, koji se razlikuje od opšte anksioznosti i depresivnosti, ali sa njima često koegzistira i međusobno se prepliće [101–103].

U opštoj populaciji onkoloških pacijenata, umereni nivo straha od recidiva smatra se normalnom i adaptivnom reakcijom na iskustvo malignog oboljenja. Međutim, kod značajnog broja pacijenata FoR poprima hroničan i intenzivan karakter, koji dovodi do narušavanja emocionalnog blagostanja,

svakodnevnog funkcionisanja i kvaliteta života povezanog sa zdravljem [102,104]. Visok nivo FoR povezan je sa učestalim ruminacijama, pojačanim praćenjem telesnih senzacija, izbegavanjem planiranja budućnosti i stalnim osećajem neizvesnosti, čak i u fazi dugotrajne remisije.

Kod pacijenata sa karcinomom penisa, strah od recidiva ima posebnu kliničku i psihološku dimenziju. Ova bolest se često dijagnostikuje u uznapredovalijim stadijumima, a rizik od lokalnog ili regionalnog recidiva, naročito u ingvinalnim limfnim čvorovima, predstavlja realnu i dobro poznatu kliničku činjenicu. Saznanje o potrebi za dugotrajnim i intenzivnim praćenjem dodatno može pojačati osećaj nesigurnosti i zabrinutosti kod pacijenata [24, 68]. U tom kontekstu, FoR kod karcinoma penisa nije isključivo iracionalni strah, već se često zasniva na realnoj percepciji rizika, što ga čini posebno složenim za kliničko razumevanje i intervenciju.

- Socijalno i partnersko funkcionisanje

Socijalno i partnersko funkcionisanje takođe predstavlja jednu od ključnih dimenzija kvaliteta života povezanog sa zdravljem, naročito kod pacijenata sa malignim bolestima koje imaju izražene posledice po telesni integritet, seksualnost i lični identitet. Kod karcinoma penisa, uticaj bolesti i njenog lečenja na socijalne odnose i partnersku dinamiku često je dubok, dugotrajan i višeslojan, jer se promene ne odnose isključivo na fizičko zdravlje, već i na način na koji pacijent percipira sebe u odnosu na druge [24, 87].

U širem socijalnom kontekstu, pacijenti sa karcinomom penisa mogu se suočiti sa izraženim osećajem stigmatizacije. Lokalizacija bolesti u genitalnoj regiji, kao i društveni tabui vezani za seksualno zdravlje, često dovode do toga da pacijenti izbegavaju otvoren razgovor o svojoj bolesti sa prijateljima, kolegama ili čak članovima šire porodice. Ovakvo povlačenje može rezultirati smanjenom socijalnom podrškom, što je prepoznato kao jedan od važnih prediktora lošijeg HRQOL u onkološkoj populaciji [105].

Važno je istaći da socijalno i partnersko funkcionisanje ne zavisi isključivo od individualnih karakteristika pacijenta, već i od šireg zdravstvenog i društvenog okruženja. Nedostatak strukturiranih programa psihosocijalne i seksualne rehabilitacije, kao i ograničen pristup savetovanju, može doprineti tome da pacijenti ostanu bez adekvatne podrške u procesu reintegracije u svakodnevni i partnerski život. Studije iz oblasti suportivne onkologije ukazuju da intervencije usmerene na jačanje socijalnih veština, unapređenje komunikacije u partnerskim odnosima i smanjenje stigme mogu značajno poboljšati socijalni HRQOL [106].

U kontekstu karcinoma penisa, ovakav holistički pristup je od posebnog značaja, jer omogućava sagledavanje pacijenta ne samo kao nosioca bolesti, već kao socijalnog bića čiji kvalitet života zavisi od mreže odnosa i podrške u kojoj živi. Procena socijalnog i partnerskog funkcionisanja, u kombinaciji sa ispitivanjem psiholoških i seksualnih aspekata HRQOL, omogućava potpunije razumevanje ukupnog tereta bolesti i identifikaciju oblasti u kojima su potrebne dodatne intervencije.

U okviru ove doktorske disertacije, analiza socijalnog i partnerskog funkcionisanja predstavlja važan deo sveobuhvatne procene kvaliteta života kod pacijenata sa karcinomom penisa. Razmatranjem odnosa između socijalne podrške, partnerske dinamike i drugih psiholoških varijabli (samopoštovanje, depresivnost, anksioznost i strah od recidiva), stvara se osnova za formulaciju preporuka koje prevazilaze isključivo medicinski okvir i doprinose razvoju integrisanog, ka pacijentu usmerenog modela brige.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Na osnovu svega navedenog, ciljevi ove doktorske disertacije su:

1. Sveobuhvatna procena kvaliteta života kod pacijenata sa KP, podvrgnutih hirurškom lečenju.
2. Procena samopoštovanja, zamora, erektilne disfunkcije, depresivnosti i anksioznosti i straha od recidiva bolesti u istoj populaciji pacijenata i njihov uticaj na kvalitet života osoba sa KP.

### 3. MATERIJAL I METOD

#### 3.1. Dizajn studije

Istraživanje je dizajnirano po tipu studije preseka, koja je izvedena na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (broj 250/3, od 25. maja 2023. godine) i Etičke komisije Medicinskog fakulteta u Beogradu (broj 25/V-3, od 22.5.2024.) Svi ispitanici potpisali su pristanak informisanog ispitanika pre uključivanja u studiju.

#### 3.2. Selekcija ispitanika

U studiju je uključen ukupno 31 pacijent sa KP, u periodu od 1. januara 2022. godine do 15. juna 2023. godine. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su klinički i histopatološki potvrđena dijagnoza karcinoma penisa, sprovedna hirurška intervencija u cilju lečenja karcinoma penisa, kao i uzrast iznad 18 godina. Hirurško lečenje pacijenata uključivalo je standardne operativne procedure u terapiji karcinoma penisa, i to: lokalnu eksciziju tumora, parcijalnu penektomiju, totalnu penektomiju, kao i glansektomiju (delimičnu ili totalnu), u zavisnosti od kliničkog stadijuma bolesti i lokalne proširenosti tumora. Kod pojedinih pacijenata, u skladu sa indikacijama, sprovedena je i ingvinalna limfadenektomija kao deo Joterapijskog hirurškog zbrinjavanja.

Kriterijumi za isključivanje obuhvatili su: malignu bolest osim karcinoma penisa u ličnoj anamnezi, značajan kognitivni ili neurološki deficit koji bi onemogućavao da ispitanik samostalno popuni upitnike, prisustvo psihijatrijskih komorbiditeta koji bi mogli da utiču na tačnost dobijenih podataka, prisustvo psihijatrijskih oboljenja čiji je tretman u toku, nerazumevanje srpskog jezika, pacijenti u terminalnom stadijumu bolesti ili sa očekivanim kratkim trajanjem života i odbijanje učešća u studiji. Prikupljanje podataka obavljeno je na redovnim kontrolama.

#### 3.3. Instrumenti merenja

Podaci o demografskim karakteristikama ispitanika prikupljeni su putem kratkog upitnika dizajniranog za potrebe istraživanja. Upitnik je sadržao pitanja o uzrastu ispitanika, bračnom statusu, broju dece, mestu prebivališta, podatak o tome s kim žive u domaćinstvu, školskoj spremi i radnom statusu.

Podaci o kliničkim karakteristikama su preuzimani iz istorija bolesti i uključivali su podatke o uzrastu na početku bolesti, dužini trajanja bolesti, vremenskom periodu od početka simptoma do postavljanja dijagnoze i vremenskom periodu od postavljanja dijagnoze do hirurške intervencije. Osim upitnika o demografskim i kliničkim karakteristikama, a u skladu sa ciljevima istraživanja, ispitanici su popunjavali više upitnika kojima su mereni različiti aspekti kvaliteta života osoba sa karcinomom penisa:

1. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30* je instrument koji sadrži 30 pitanja i namenjen je proceni kvaliteta života kod osoba sa malignim bolestima [107]. Na osnovu skorova pojedinačnih pitanja izračunavaju se skorovi pet funkcionalnih skala, tri skale simptoma, skor skale globalnog zdravstvenog statusa/kvaliteta života, dok se šest pojedinačnih pitanja skoruje odvojeno. Prvi korak u skorovanju upitnika predstavlja izračunavanje sirovih skorova. Sirovi skorovi se dobijaju sabiranjem broja poena ostvarenih na odgovarajućim pitanjima u okviru skale i deljenjem sa brojem pitanja u tom domenu. Zatim se svaki skor linearno transformiše na skali od nula do 100, pri čemu viši skorovi govore u prilog boljeg kvaliteta života (skale globalnog zdravstvenog statusa/kvaliteta života), boljeg funkcionisanja (funkcionalne skale) ili izraženijih simptoma (domeni: Zamor, Mučnina i povraćanje i Bol, i šest pojedinačnih pitanja koja se odnose na dispneju, nesanicu, gubitak apetita, konstipaciju, dijareju i finansijske poteškoće).
2. *Internacionalni indeks erektilne funkcije (The international index of erectile function (IIEF))* je korišćen za procenu prisustva i stepena erektilne funkcije [108]. Upitnik se sastoji iz 15 pitanja koja pokrivaju sledeće domene: erektilna funkcija (šest pitanja), funkcija muških polnih organa (dva

pitanja), seksualna želja (dva pitanja), zadovoljstvo tokom seksualnog odnosa (tri pitanja), sveukupno zadovoljstvo (dva pitanja). Na osnovu skora ostvarenog u okviru domena "erektilna funkcija" (opseg 1-30), stepen erektilne disfunkcije se klasifikuje kao: teška erektilna disfunkcija (1-10), umerena erektilna disfunkcija (11-16), blaga do umerena erektilna disfunkcija (17-21), blaga erektilna disfunkcija (22-25) i bez erektilne disfunkcije (26-30).

3. Rozenbergova skala samopoštovanja je kratak pitnik od 10 pitanja, koji ispitanici sami popunjavaju. Upitnik je razvijen 1965. godine [96]. Pitanja se skoruju pomoću četvorostepene Likertove skale (od "potpuno se slažem" do "potpuno se ne slažem"). Ukupan skor se dobija sabiranjem skorova za pojedinačna pitanja. Viši skor označava viši nivo samopoštovanja.

4. U cilju procene prisustva i stepena zamora kod osoba sa karcinomom penisa korišćen je multidimenzionalni upitnik o zamoru (*Multidimensional Fatigue Inventory - MFI*) [109]. U pitanju je upitnik koji ispitanici sami popunjavaju, a sadrži 20 pitanja čiji se odgovori skoruju na petostepenoj Likertovoj skali. Pitanja su grupisana u pet domena: generalni zamor, fizički zamor, mentalni zamor, smanjena motivacija i smanjena aktivnost. Skorovi domena variraju od 4 do 20, dok ukupan skor može imati vrednosti od 20 do 100. Viši skor označava viši stepen zamora.

5. Hospitalna skala anksioznosti i depresivnosti (*Hospital Anxiety and Depression scale - HADS*) korišćena je za procenu simptoma anksioznosti i depresije kod osoba sa karcinomom penisa [110]. Upitnik ima 14 pitanja, od kojih se sedam odnosi na anksioznost, a sedam na depresivnost. Odgovori se boduju na skali od nula do tri. Skorovi se odvojeno računaju za anksioznost i depresivnost (i kreću u opsegu od nula do 21 za obe skale). Ukupni skorovi se klasifikuju kao normalni (0-7), blagi (8-10), umereni (11-15) i ozbiljni (16-21) simptomi anksioznosti i depresije.

6. Strah od ponovne pojave bolesti kod osoba sa karcinomom penisa procenjivan je upitnikom o strahu od recidiva (*Fear of Cancer Recurrence Inventory - FCRI*) [111]. Upitnik ima ukupno 42 pitanja, raspoređenih u sedam domena: trigeri (osam pitanja), ozbiljnost (devet pitanja), psihološki distres (četiri pitanja), strategije suočavanja (devet pitanja), narušeno funkcionisanje (šest pitanja), uvid (tri pitanja) i uveravanje (tri pitanja). Sabiranjem skorova u svim domenima dobija se ukupan skor čije više vrednosti govore o postojanju izraženijeg straha od recidiva bolesti.

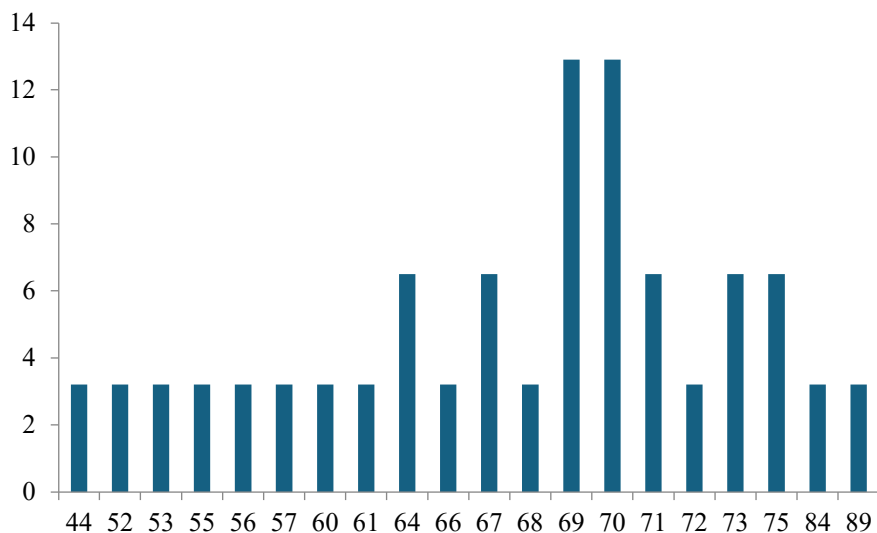
#### 3. 4. Statistička analiza

Svi podaci su najpre analizirani metodama deskriptivne statistike (srednja vrednost i standardna devijacija za kontinuirane numeričke podatke, medijana i interkvartilni opseg za ordinalne podatke i učestalosti i procenti za nominalne podatke). Povezanost među varijablama ispitivana je Pirsonovim i Spirmanovim koeficijentom korelacije. Da bi se odredio doprinos različitih faktora kvalitetu života osoba sa karcinomom penisa, urađena je hijerarhijska linearna regresiona analiza. U ovoj analizi zavisna varijabla je bio skor skale globalnog zdravstvenog statusa/kvaliteta života u okviru EORTC-30 upitnika. Nezavisne varijable u prvom modelu su bile demografske karakteristike, uključujući uzrast, bračni status (u braku/drugo) i broj dece. U drugom modelu dodati su skorovi anksioznosti i depresivnosti, kao i ukupni skorovi skale Zamora, Rozenbergove skale samopoštovanja i straha od recidiva. Na kraju, u treći model je dodat skor erektilne disfunkcije.  $p$ -vrednost  $<0,05$  je smatrana statistički značajnom. Sve analize rađene su u programu SPSS (Statistical Package for Social Sciences), verzija 20.0.

## 4. REZULTATI

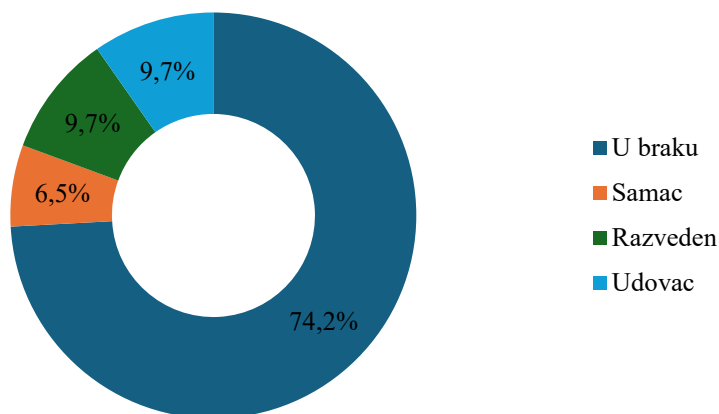
### 4.1. Demografske karakteristike ispitanika

U istraživanje je uključena 31 osoba muškog pola sa karcinomom penisa. Prosečan uzrast ispitanika iznosio je  $66,9 \pm 9,1$  godina. Najmlađi ispitanik sa imao je 44 godine, a najstariji 89 godina (Grafikon 1).



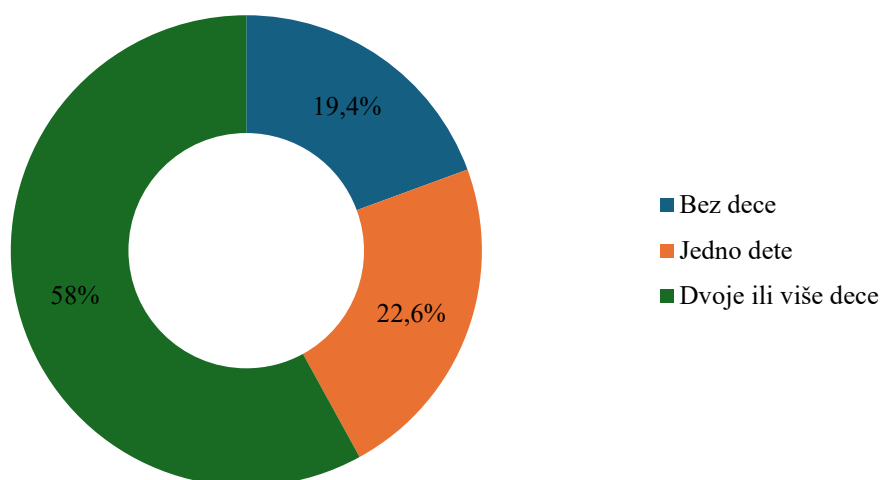
Grafikon 1. Distribucija ispitanika (%) prema uzrastu

Kada je u pitanju bračni status, većina ispitanika (74,2%) bila je u braku (Grafikon 2).



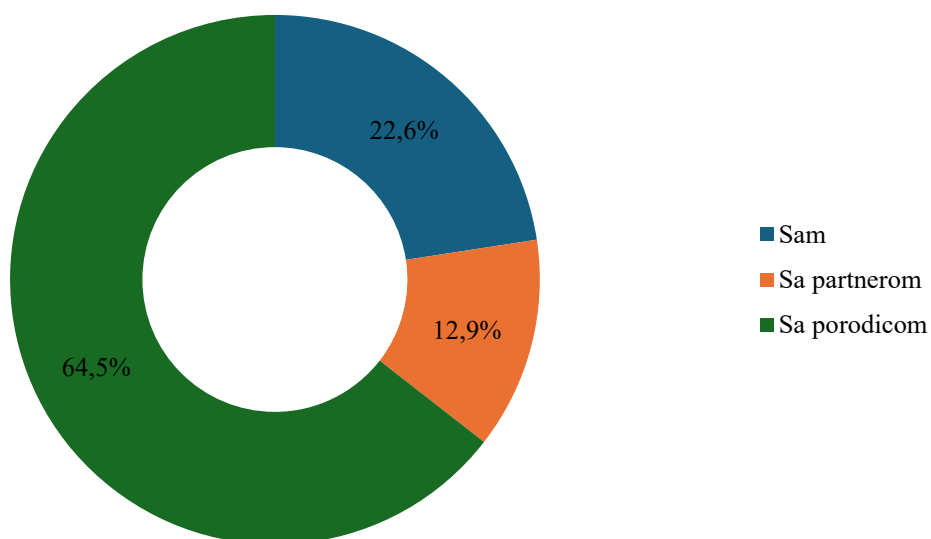
Grafikon 2. Distribucija ispitanika prema bračnom statusu

Više od polovine ispitanika (58%) imalo je dvoje ili više dece (Grafikon 3). Sedam ispitanika (22,6%) imalo je jedno dete, dok šest ispitanika (19,4%) nije imalo dece.



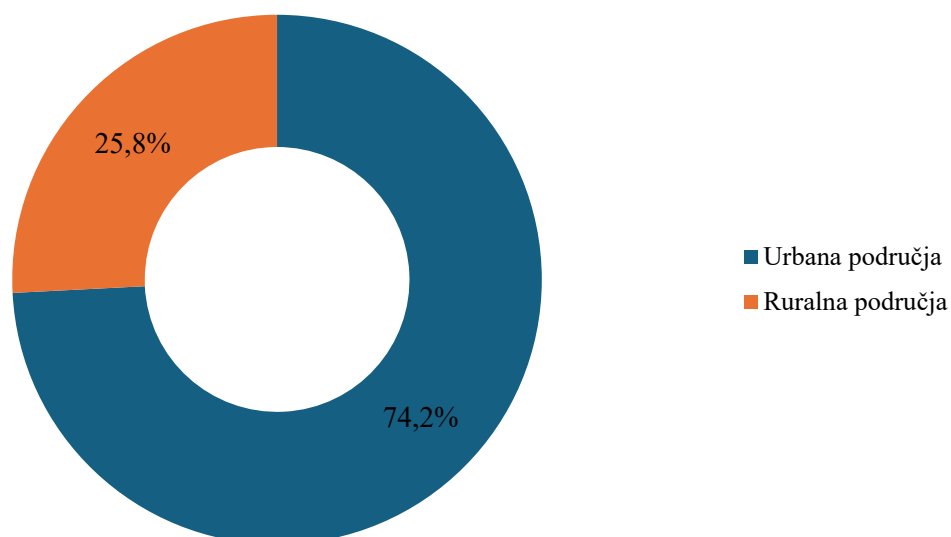
Grafikon 3. Distribucija ispitanika prema broju dece

Od ukupno 31 ispitanika, njih 20 (64,5%) živelu je u domaćinstvu sa porodicom, sedam (22,6%) je živelu samo, dok je njih četvoro (12,9%) živelu sa partnerom (Grafikon 4).



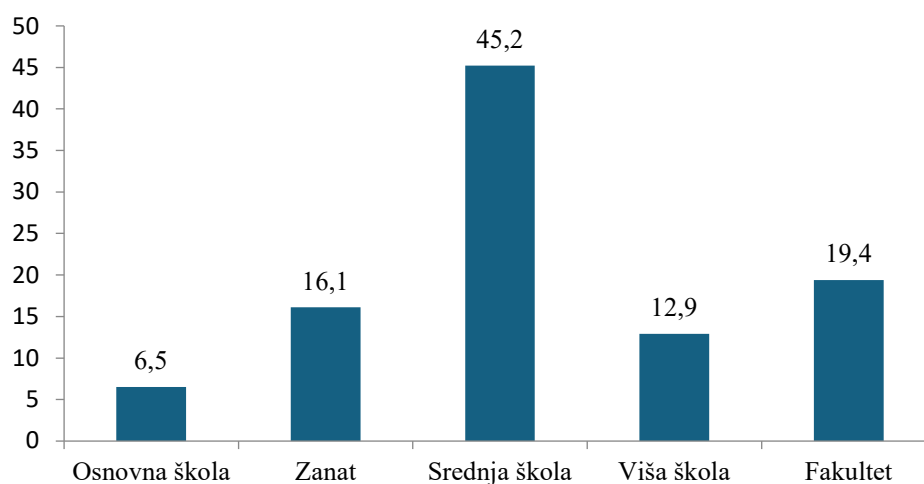
Grafikon 4. Distribucija ispitanika prema broju članova domaćinstva u kom žive

Takođe, većina ispitanika (23 ispitanika - 74,2%) živi u urbanim područjima, dok je 8 ispitanika (25,8%) poticalo iz ruralnih delova zemlje (Grafikon 5).



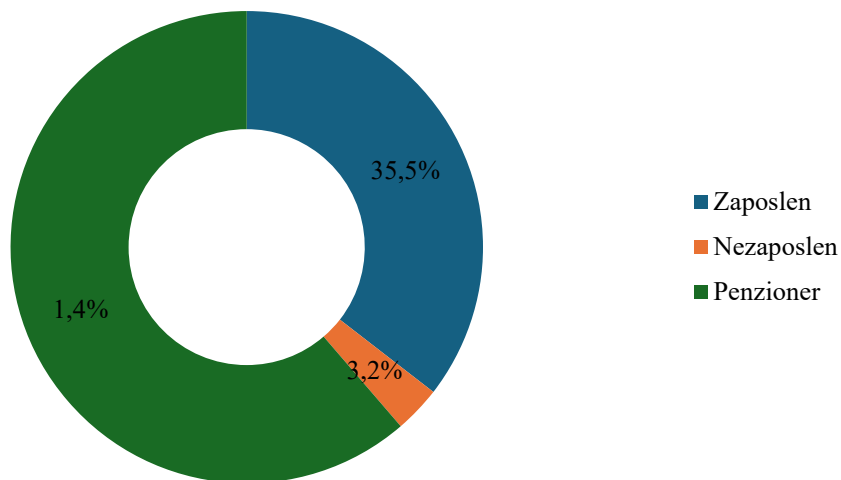
Grafikon 5. Distribucija ispitanika prema mestu prebivališta

Većina ispitanika (45,2%) imala je završenu srednju školu (Grafikon 6). Medijana broja godina završene škole u uzorku ispitanika bila je 12, dok je interkvartilni opseg iznosio 3.



Grafikon 6. Distribucija ispitanika (%) prema nivou obrazovanja

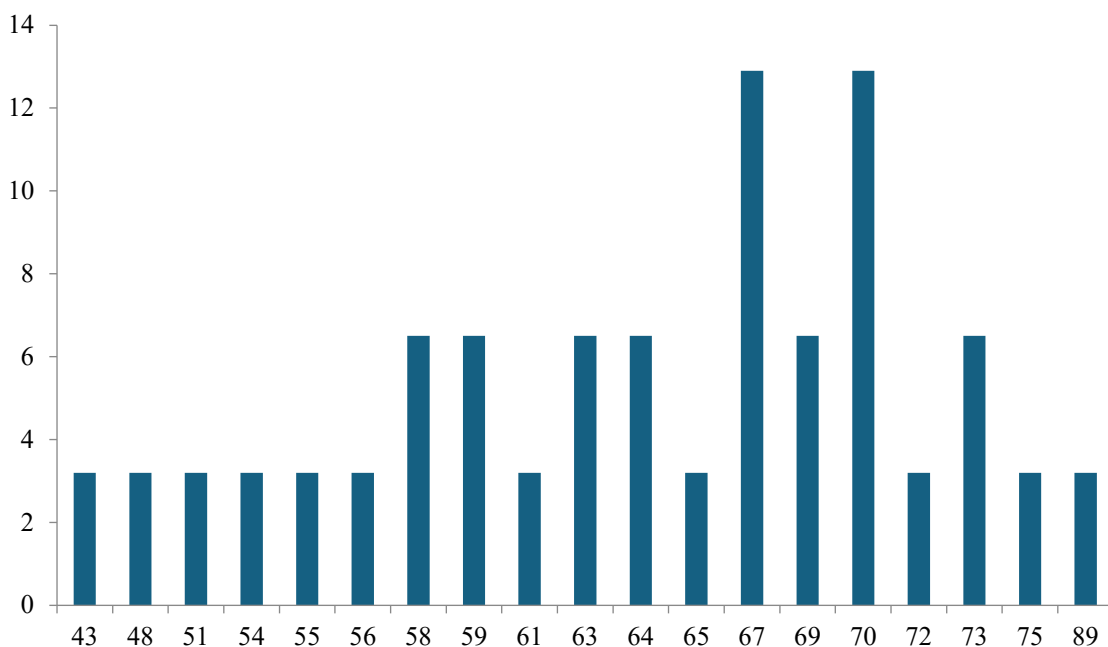
Kada je u pitanju radni status ispitanika, 11 (35,5%) njih je bilo u radnom odnosu, jedan ispitanik (3,2%) je bio nezaposlen, dok je većina ispitanika (19 ispitanika – 61,3%) bila u penziji (Grafikon 7).



Grafikon 7. Distribucija ispitanika prema radnom statusu

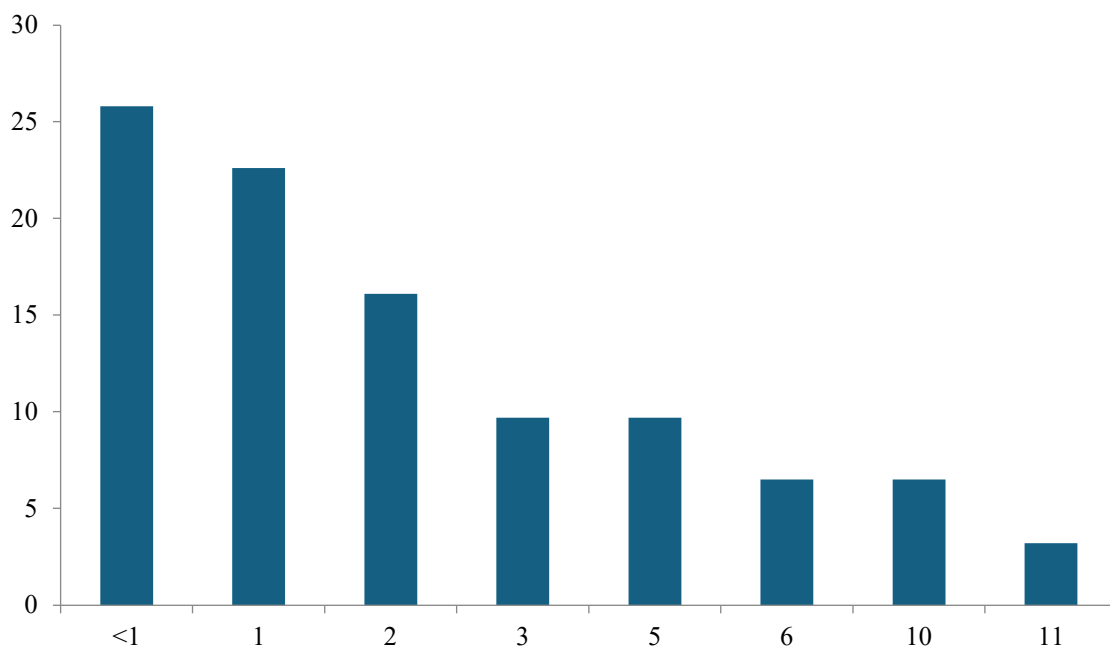
#### 4.2. Kliničke karakteristike ispitanika

Prosečan uzrast ispitanika u trenutku postavljanja dijagnoze iznosio je  $64,2 \pm 9,0$  godina. Distribucija ispitanika prema uzrastu u trenutku postavljanja dijagnoze prikazana je na Grafikonu 8.



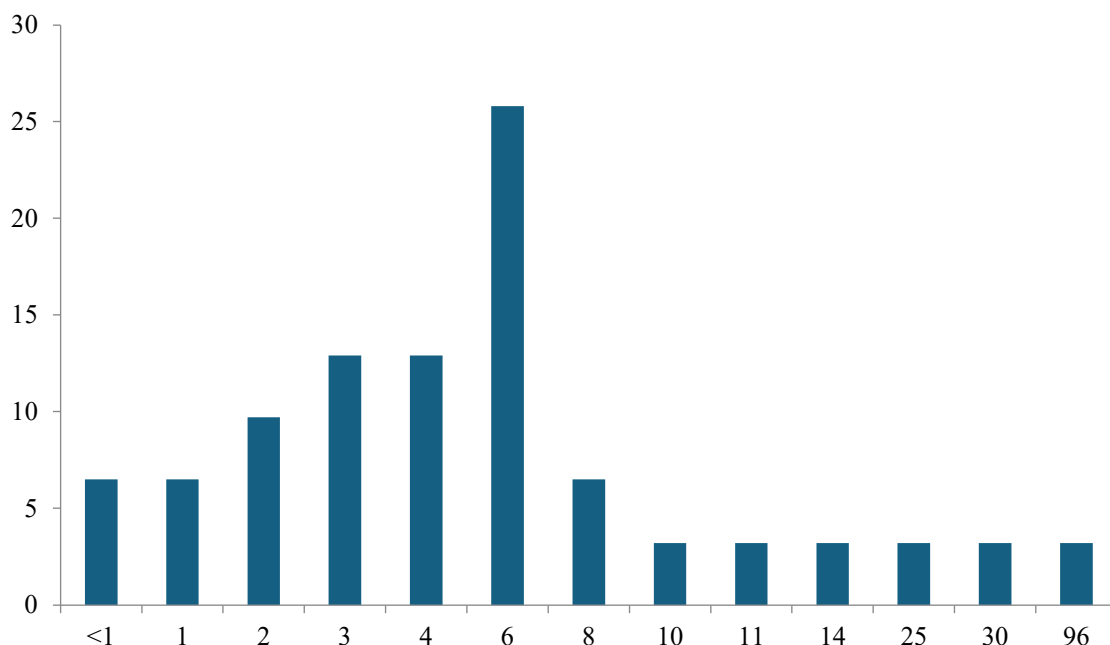
Grafikon 8. Distribucija (%) uzrasta ispitanika pri postavljanju dijagnoze

Prosečna dužina trajanja bolesti u ovoj studiji bila je  $2,8 \pm 3,0$  godina. Distribucija ispitanika prema dužini trajanja bolesti (u godinama) prikazana je na Grafikonu 9.

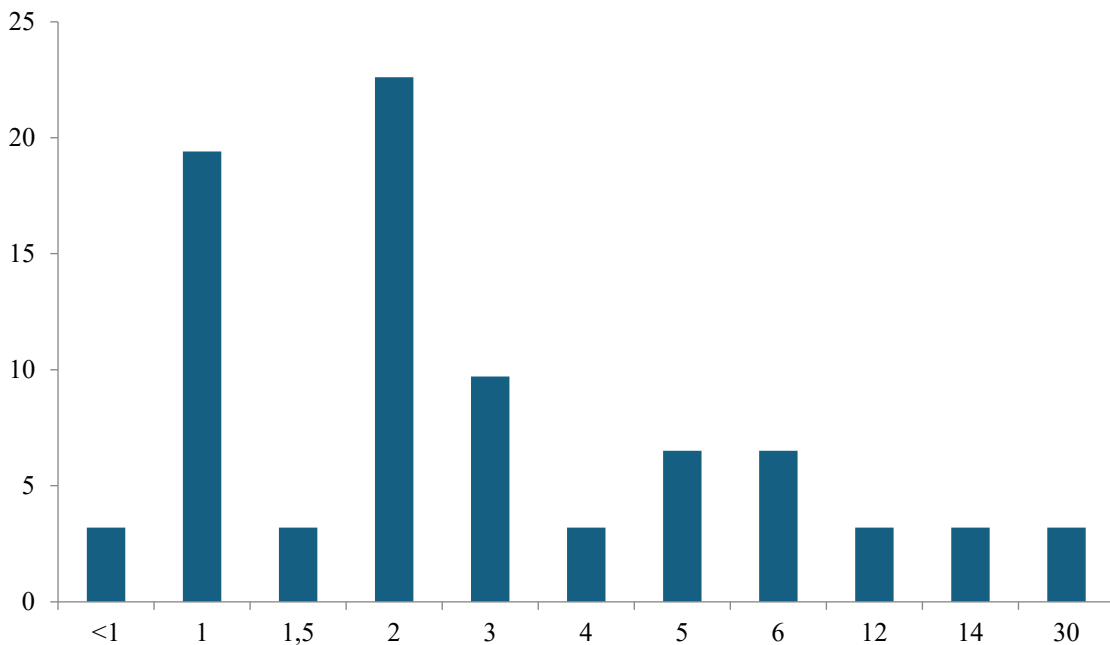


Grafikon 9. Distribucija ispitanika (%) prema dužini trajanja bolesti

Prosečno vreme do postavljanja dijagnoze (u mesecima) iznosilo je  $9,2 \pm 17,4$ , dok je prosečno vreme od postavljanja dijagnoze do hirurškog tretmana iznosilo  $4,3 \pm 6,2$  meseci. Distribucija ispitanika u odnosu na vreme do postavljanja dijagnoze i vremena od postavljanja dijagnoze do hirurškog tretmana prikazani su na Grafikonu 10 i Grafikonu 11.

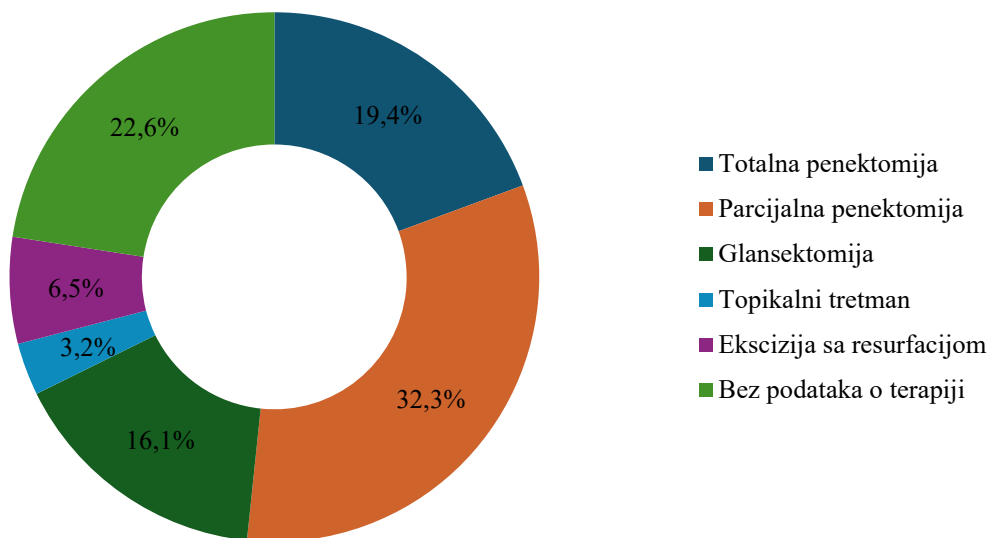


Grafikon 10. Distribucija ispitanika (%) prema vremenu od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze (u mesecima)



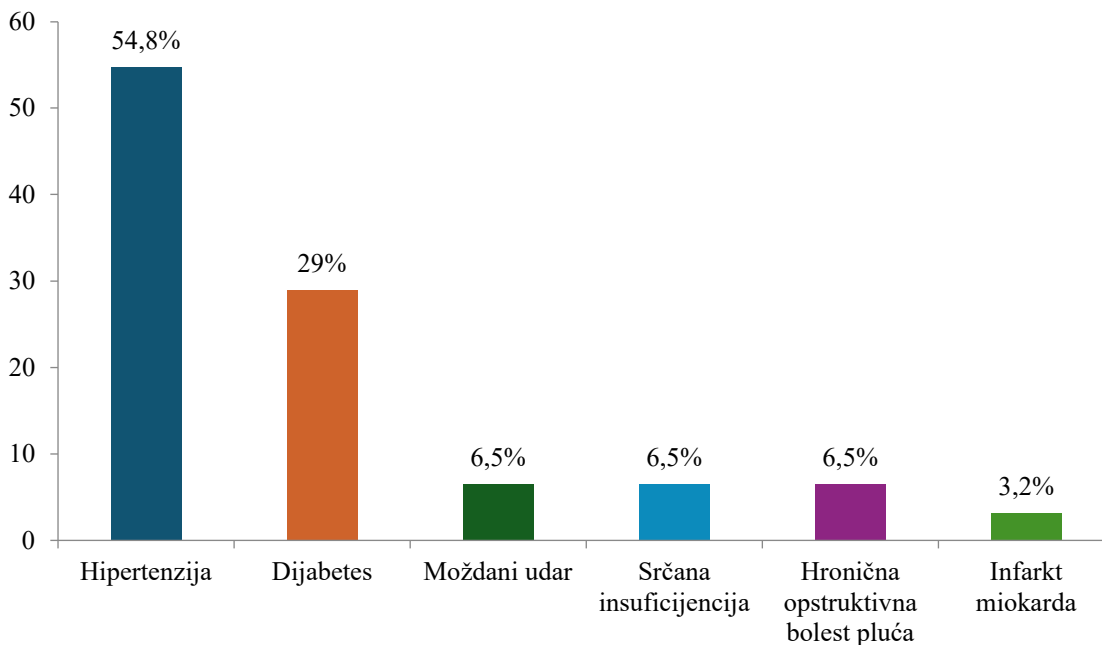
Grafikon 11. Distribucija ispitanika (%) prema vremenu od postavljanja dijagnoze do hirurškog tretmana (u mesecima)

Za 24 od 31 ispitanika bili su dostupni podaci o vrsti hirurškog tretmana. Među njima, kod šest (19,4%) ispitanika urađena je totalna penektomija, 10 ispitanika (32,3%) imalo je parcijalnu penektomiju, a pet (16,1%) glansektomiju (Grafikon 12). Osim toga, kod jednog ispitanika (3,2%) primenjena je topikalna terapija, dok je kod dvojice ispitanika (6,5%) učinjena ekscizija sa resurfacijom glansa penisa (Grafikon 12).



Grafikon 12. Distribucija ispitanika prema vrsti primenjene terapije

Kada je u pitanju prisustvo komorbiditeta, ukupno 18 ispitanika imalo je neku pridruženu bolest, a najčešće su bile hipertenzija (54,8%) i tip 2 dijabetes (29%) (Grafikon 13).



Grafikon 13. Distribucija komorbiditeta u ispitivanom uzorku

#### 4.3. Kvalitet života

Prosečan skor koji su ispitanici ostvarili na skali Globalnog zdravstvenog statusa iznosio je  $67,2 \pm 22,5$  od maksimalnih mogućih 100 poena (Tabela 1). Kada se analiziraju skorovi ostvareni na funkcionalnim skalama, zapaža se da su najviši skorovi ostvareni u okviru skala Kognitivno funkcionisanje ( $92,5 \pm 14,8$ ) i Emocionalno funkcionisanje ( $89,2 \pm 18,5$ ). Najniži skor među funkcionalnim skalama zabeležen je za domen Fizičkog funkcionisanja ( $84,9 \pm 25,4$ ) (Tabela 1).

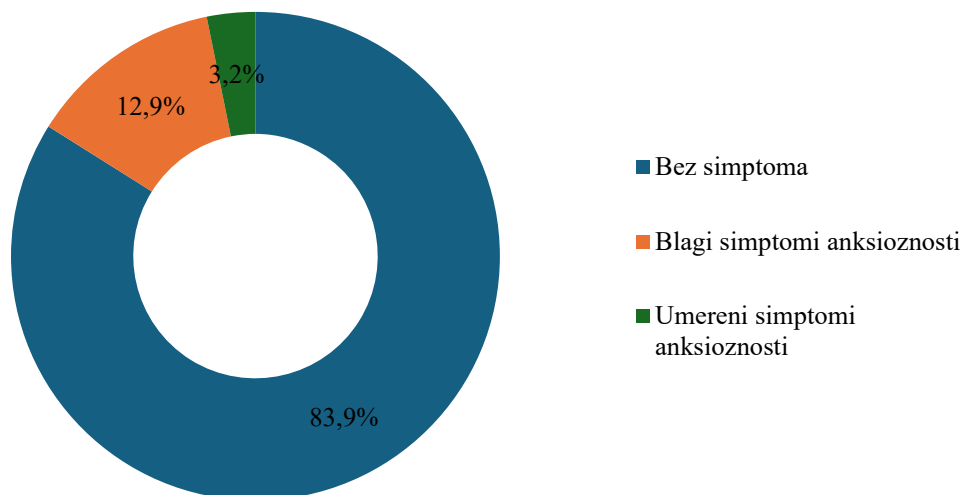
Analiza skorova skala simptoma pokazala je da je najviši skor (koji govori u prilog najizraženijih simptoma) postojao u slučaju zamora ( $16,1 \pm 25,1$ ), dok je najniži skor (najmanje izraženi simptomi) registrovan za simptome mučnine i povraćanja ( $2,2 \pm 7,1$ ) (Tabela 1).

Tabela 1. Skorovi kvaliteta života ispitanika sa karcinomom penisa

Skala	Redni broj pitanja	Srednja vrednost $\pm$ SD	Opseg
<i>Globalni zdravstveni status</i>			
Globalni zdravstveni status/kvalitet života	29, 30	67,2 $\pm$ 22,5	16,7-100
<i>Funkcionalne skale</i>			
Fizičko funkcionisanje	1 to 5	84,9 $\pm$ 25,4	0,0-100
Obavljanje zadataka	6, 7	85,5 $\pm$ 23,1	0,0-100
Emocionalno funkcionisanje	21 to 24	89,2 $\pm$ 18,5	33,3-100
Kognitivno funkcionisanje	20, 25	92,5 $\pm$ 14,8	33,3-100
Socijalno funkcionisanje	26, 27	85,5 $\pm$ 24,2	0,0-100
<i>Skale simptoma/pitanja</i>			
Zamor	10, 12, 18	16,1 $\pm$ 25,1	0,0-100
Mučnina i povraćanje	14, 15	2,2 $\pm$ 7,1	0,0-33,3
Bol	9, 19	9,1 $\pm$ 14,2	0,0-50,0
Dispnoja	8	7,5 $\pm$ 14,2	0,0-33,3
Nesanica	11	10,8 $\pm$ 21,8	0,0-100
Gubitak apetita	13	2,2 $\pm$ 12,0	0,0-66,7
Opstipacija	16	5,4 $\pm$ 19,4	0,0-100
Dijareja	17	6,5 $\pm$ 20,0	0,0-100
Finansijske poteškoće	28	15,1 $\pm$ 33,2	0,0-100

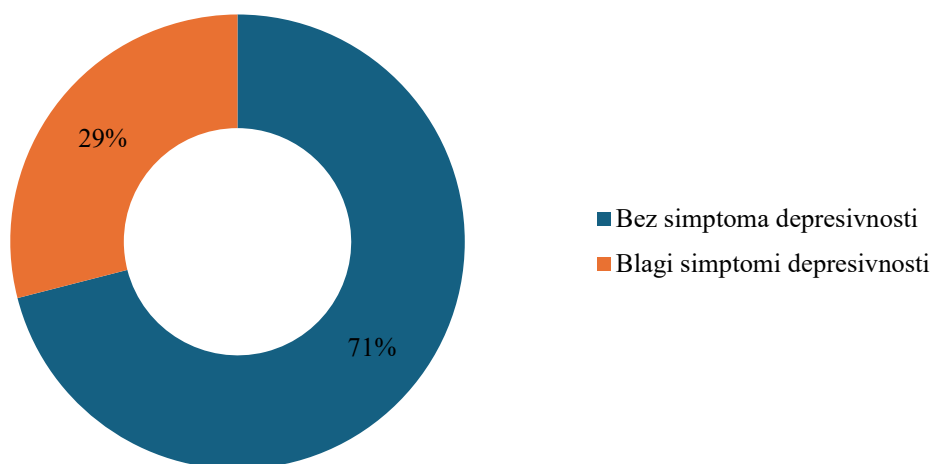
#### 4.4. Prisustvo simptoma anksioznosti i depresije

Prosečan skor simptoma anksioznosti u ispitivanom uzorku iznosio je  $4,9 \pm 2,8$  od mogućih 21. Ukupan skor je varirao u opsegu od 0 do najviše 14 poena. Ukupno četiri ispitanika (12,9%) imala su blage simptome anksioznosti (skor u opsegu od 8 do 10), jedan ispitanik (3,2%) imao je umerene simptome anksioznosti, dok je preostalih 26 ispitanika (83,9%) imalo normalan skor, koji je govorio u prilog odsustva simptoma anksioznosti (skor <8) (Grafikon 14).



Grafikon 14. Distribucija ispitanika prema HADS skoru za anksioznost

Prosečan skor simptoma depresivnosti iznosio je  $4,1 \pm 3,6$ , pri čemu je najniži ostvareni skor bio nula, a najviši 10. Ukupno devet ispitanika (29%) imalo je blage simptome depresivnosti (skor između osam i 10), dok je preostalih 23 ispitanika (73%) imalo skor niži od osam, koji označava odsustvo simptoma depresivnosti (Grafikon 15).



Grafikon 15. Distribucija ispitanika prema HADS skoru za depresivnost

#### 4.5. Zamor

Prosečan ukupan skor skale Zamora, kao i skorovi pojedinačnih domena prikazani su u Tabeli 2. Srednja vrednost ukupnog MFI skora iznosila je  $43,6 \pm 17,0$ . Najniža zabeležena vrednost bila je 20, dok je najviša iznosila 91. Kada su u pitanju pojedinačni domeni, najviše vrednosti zabeležene su za skalu Fizički zamor ( $10,1 \pm 4,3$ ) i Opšti zamor ( $9,5 \pm 4,1$ ). Najniži skor opserviran je za skalu Mentalni zamor ( $7,1 \pm 3,3$ ) (Tabela 2).

Tabela 2. Ukupan MFI skor i skorovi pojedinačnih skala zamora

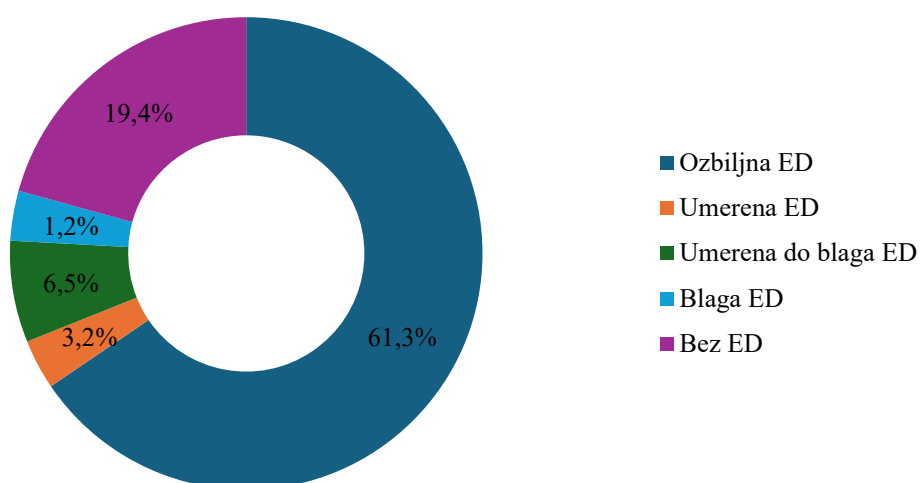
Skala	Srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija	Opseg
Opšti zamor	9,5 $\pm$ 4,1	4-20
Fizički zamor	10,1 $\pm$ 4,3	4-20
Smanjena aktivnost	8,9 $\pm$ 4,3	4-20
Smanjena motivacija	8,0 $\pm$ 3,4	4-15
Mentalni zamor	7,1 $\pm$ 3,3	4-17
Ukupan MFI skor	43,6 $\pm$ 17,0	20-91

#### 4.6. Nivo samopoštovanja

Nijedan od ispitanika nije imao nizak nivo samopoštovanja (ukupan skor  $<15$ ), mereno Rozenbergovom skalom samopoštovanja. Skorovi ispitanika uključenih u istraživanje su se kretali u osegu od 15 do 29 poena, dok je prosečan skor iznosio  $24,2 \pm 3,2$ .

#### 4.7. Prisustvo ED

Prisustvo ozbiljne ED (skor između 1 i 10) primećeno je kod većine ispitanika (61,3%). Po jedan ispitanik je imao umerenu (skor 11-16) (3,2%) i blagu (skor 22-25) (3,2%) ED, dok su dvojica ispitanika imala blagu do umerenu ED (6,5%) (skor 17-21) (Grafikon 16). Ukupno šest ispitanika (19,4%) nije imalo ED.



Grafikon 16. Distribucija ispitanika prema stepenu ED

#### 4.8. Strah od pojave recidiva bolesti

Prosečan ukupan skor koji su ispitanici ostvarili na Upitniku o strahu od recidiva bolesti iznosio je  $42,7 \pm 34,6$  (Tabela 3). Najniži ukupan skor iznosio je nula, dok je najviši registrovani skor bio 110. Kada se analiziraju skorovi pojedinačnih skala, može se uočiti da su najviši skorovi postignuti u okviru skala Strategije za rasterećenje ( $11,0 \pm 10,0$ ) i Ozbiljnost ( $9,2 \pm 7,6$ ). Najniži skorovi registrovani su u slučaju sledećih skala: Uvid ( $2,1 \pm 3,0$ ), Uveravanje ( $2,8 \pm 2,9$ ) i Psihološki distres ( $3,0 \pm 3,4$ ) (Tabela 3).

Tabela 3. Prosečan ukupan skor i skorovi po domenima za Upitnik o strahu od pojave recidiva bolesti

Skala	Srednja vrednost $\pm$ SD	Opseg
Trigeri	7,6 $\pm$ 6,6	0-20
Ozbiljnost	9,2 $\pm$ 7,6	0-30
Psihološki distres	3,0 $\pm$ 3,4	0-10
Strategije suočavanja	11,0 $\pm$ 10,0	0-29
Funkcionalna oštećenja	7,0 $\pm$ 8,2	0-31
Uvid	2,1 $\pm$ 3,0	0-11
Uveravanje	2,8 $\pm$ 2,9	0-10
Ukupan skor	42,7 $\pm$ 34,6	0-110

SD – standardna devijacija

#### 4.9. Korelacije demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika sa skorovima upitnika

U tabeli 4 prikazane su korelacije između različitih demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika i skorova upitnika o kvalitetu života, zamoru, simptomima anksioznosti i depresivnosti, ED, i strahu od ponovne pojave bolesti. Viši ukupan skor skale Zamora statistički je značajno korelirao sa izraženijim simptomima anksioznosti ( $r=0,439$ ,  $p>0,05$ ) i depresije ( $r=0,665$ ,  $p<0,01$ ), sa nižim skorom ostvarenim na Rozenbergovoj skali samopoštovanja ( $r=-0,453$ ,  $p<0,05$ ) i nižim skorom opšteg zdravstvenog statusa ( $r=0,603$ ,  $p<0,01$ ) (Tabela 4). U našem uzorku ispitanika viši HADS skor anksioznosti je statistički značajno bio povezan sa starijim uzrastom ( $r=0,415$ ,  $p<0,05$ ), višim HADS skorom depresivnosti ( $r=0,500$ ,  $p<0,05$ ), nižim skorom opšteg zdravstvenog statusa ( $r=-0,362$ ,  $p<0,05$ ) i višim ukupnim skorom upitnika o strahu od recidiva bolesti (Tabela 4). Viši HADS skor depresivnosti korelirao je, takođe, sa starijim uzrastom ( $r=0,394$ ,  $p<0,05$ ) i nižim skorom opšteg zdravstvenog statusa ( $r=-0,779$ ,  $p<0,01$ ). Viši stepen ED bio je statistički visoko značajno povezan sa starijim uzrastom ( $r=-0,507$ ,  $p<0,01$ ). Viši skor skale samopoštovanja je korelirao sa nižim skorom upitnika o strahu od ponovne pojave bolesti ( $r=-0,615$ ,  $p<0,01$ ). Viši skor opšteg zdravstvenog statusa korelirao je značajno sa mlađim uzrastom ( $r=-0,399$ ,  $p<0,05$ ). Skor skale o strahu od recidiva bolesti bio je značajno povezan sa mestom prebivališta, na taj način što je viši skor korelirao sa životom u seoskoj sredini ( $r=0,509$ ,  $p<0,01$ ).

Tabela 4. Korelacije demografskih i kliničkih karakteristika sa skorovima upitnika

	<b>MFI ukupan skor</b>	<b>HADS Anksiozno st</b>	<b>HADS Depresivn ost</b>	<b>Erektilna disfunkcij a</b>	<b>Rosenberg ukupan skor</b>	<b>Opšti zdravstveni status</b>	<b>FCR ukupan skor</b>
Uzrast	r=0,317	<b>r=0,415*</b>	<b>r=0,394*</b>	<b>r=-0,507**</b>	r=0,027	<b>r=-0,399*</b>	r=-0,093
Mesto prebivališta	r=-0,117	r=0,216	r=-0,130	r=-0,115	r=0,015	r=0,069	<b>r=0,509**</b>
HADS Anksioznost	<b>r=0,439*</b>	/					
HADS Depresivnost	<b>r=0,665**</b>	<b>r=0,500**</b>	/				
Erektilna disfunkcija	r=-0,359	r=-0,132	r=-0,260	/			
Rosenberg ukupan skor	<b>r=-0,453*</b>	r=-0,190	r=-0,343	r=0,075	/		
Opšti zdravstveni status	<b>r=-0,603**</b>	<b>r=-0,362*</b>	<b>r=-0,779**</b>	r=0,089	r=0,216	/	
FCR ukupan skor	r=0,205	<b>r=0,484**</b>	r=0,299	r=-0,104	<b>r=-0,615**</b>	r=-0,220	/

\*p&lt;0,05; \*\*p&lt;0,01

#### 4.10. Hijerarhijska regresiona analiza

Rezultati hijerarhijske linearne regresione analize prikazani su u tabeli 5. Hijerarhijska regresiona analiza je pokazala da demografske karakteristike pacijenata sa karcinomom penisa (starost, bračno stanje (oženjen naspram ostalo) i broj dece) čine 21,5% varijanse skora skale globalnog zdravstvenog statusa/kvaliteta života ( $p=0,115$ ) (Model 1). U drugom modelu, kada su dodati HADS skorovi anksioznosti i depresije, kao i ukupni MFI, FCR i Rosenberg skorovi, dodatnih 45,8% varijanse skora skale globalnog zdravstvenog statusa/kvaliteta života je bilo objašnjeno ( $p=0,002$ ) (Tabela 5). Konačno, kada je erektilna disfunkcija uključena u model 3, udeo objašnjene varijanse se povećao za dodatnih 10,9% ( $p < 0,001$ ). To znači da je konačni model hijerarhijske linearne regresione analize pokazao da su demografske karakteristike (starost, bračni status (oženjen u odnosu na drugo) i broj dece), HADS rezultati anksioznosti i depresije, ukupni MFI, FCR i Rozenbergovi rezultati i skor erektilne funkcije odgovorni za ukupno 78,2% varijanse u skali globalnog zdravstvenog statusa/kvaliteta života u populaciji pacijenata sa PC u populaciji Beograda (Tabela 5).

Tabela 5. Rezultati hijerarhijske linearne regresione analize

Varijable	Model 1			Model 2			Model 3		
	B	SE (B)	$\beta$	B	SE (B)	$\beta$	B	SE (B)	B
Uzrast	-0,84	0,51	-0,33	-0,59	0,45	-0,23	-1,38	0,46	- <b>0,55*</b> *
Bračni status (oženjen / ostalo)	13,40	10,80	0,26	-1,49	8,95	-0,03	9,31	8,33	0,18
Broj dece	-3,95	5,12	-0,15	-3,68	4,09	-0,14	-5,45	3,48	-0,21
HADS Anksioznost				2,11	1,87	0,25	3,54	1,64	<b>0,41*</b>
HADS Depresivnost				-4,41	1,37	<b>-0,71*</b>	-2,94	1,25	<b>-0,47*</b>
MFI ukupan skor				-0,20	0,28	-0,15	-0,65	0,28	<b>-0,48*</b>
Rosenberg ukupan skor				-1,54	1,45	-0,22	-2,54	1,26	-0,37
FCR ukupan skor				-0,24	0,18	-0,33	-0,38	0,16	<b>-0,53*</b>
Eretilna funkcija							-1,03	0,34	- <b>0,52*</b> *
$R^2$	0,22			0,67			0,78		
$F$ for change in $R^2$	2,190			<b>4,881**</b>			<b>7,172**</b>		

## 5. DISKUSIJA

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su najvažniji prediktori kvaliteta života kod osoba sa karcinomom penisa uzrast ( $p=0,008$ ) i stepen erektilne disfunkcije ( $p=0,008$ ), kao i nivo zamora ( $p=0,031$ ), stepen anksioznosti ( $p=0,044$ ) i depresivnosti ( $p=0,030$ ) i strah od recidiva maligne bolesti ( $p=0,030$ ). Dobijene rezultate treba tumačiti u svetlu malog broja ispitanika ( $n=31$ ), imajući u vidu da se radi o malignitetu sa niskom učestalošću. Uzimajući to u obzir, moguće je da bi na većem uzorku i neke druge varijable dostigle statističku značajnost i izdvojile se kao prediktori kvaliteta života ovih pacijenata.

Karcinom penisa predstavlja malignu bolest sa relativno niskom incidencijom, ali sa izuzetno izraženim i specifičnim uticajem na kvalitet života povezan sa zdravljem. Za razliku od mnogih drugih solidnih tumora, gde su posledice bolesti i lečenja često ograničene na jedan ili dva domena HRQOL, karcinom penisa ima potencijal da istovremeno naruši fizičko, psihološko, seksualno i socijalno funkcionisanje pacijenata. Ovakav sveobuhvatan uticaj čini HRQOL centralnim ishodom u proceni terapijskog uspeha kod ove bolesti [4, 24].

Procena kvaliteta života kod obolelih od karcinoma penisa je bila predmet proučavanja malog broja studija, što ukazuje na potrebu za daljim istraživanjima u ovoj oblasti [2]. Većina radova bavi se proučavanjem kvaliteta života kod pacijenata podvrgnutih invazivnoj terapiji, što je i očekivano s obzirom na značajne somatske, psihološke i posledice po seksualni život pacijenta koje se mogu javiti nakon parcijalne ili potpune penektomije. S druge strane, veoma malo studija bavi se ispitivanjem kvaliteta života kod osoba sa površinskim karcinomom penisa, koji su obično tretirani topikalnim terapijama ili hirurškim intervencijama manjeg obima [112]. Poteškoću u tumačenju nalaza o kvalitetu života predstavlja i to što većina objavljenih studija potiče iz Evrope. Iako se u Evropi beleži porast učestalosti karcinoma penisa, ovakav trend se detektuje i u drugim delovima sveta [2]. Podaci iz različitih zemalja mogli bi da pomognu u razumevanju razlika u kvalitetu života između različitih regiona i ukazu na to kako kulturološke prilike u nekoj populaciji mogu uticati na samog pacijenta i njegovo iskustvo tokom lečenja i postoperativnog perioda, kao i na ishode bolesti. Takođe, razlike u kvalitetu života mogu jednim delom biti i pod uticajem razlika u zdravstvenim sistemima. Poređenje ovih rezultata može ukazati na najbolje postojeće protokole i oblasti koje je moguće unaprediti. Zbog svega navedenog, važno je da postoje validni instrumenti kako bi se što preciznije procenili faktori koji najviše utiču na život pacijenata sa karcinomom penisa i omogućilo zdravstvenim radnicima da svojim pacijentima pruže najbolju zdravstvenu zaštitu [113].

Na validnost dobijenih rezultata u istraživanjima kvaliteta života može uticati i vrsta instrumenta koja se koristi za prikupljanje podataka. U studijama o kvalitetu života kod pacijenta sa karcinomom penisa koriste se različiti upitnici, uključujući generičke ili opšte upitnike o kvalitetu života (*Bigelow-Young Quality of life questionnaire*, *36-Item Short Form Health Survey (SF- 36)*, *EuroQol 5-dimension three-level questionnaire (EQ- 5D- 3 L)*, *15 Dimensions of Health Related Quality of Life (15D)*), upitnike o kvalitetu života specifične za maligne bolesti (*Impact of Cancer Version 2 (IOC)*, *European Organisations for Research and the Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C- 30)*), kao i upitnike o kvalitetu života specifične za karcinom penisa (*Quality of life Questionnaire Penile Cancer Rostock (HRO- PE29)*) [2]. Opšti, odnosno, generički upitnici imaju širu primenu i mogu se koristiti za poređenje kvaliteta života u različitim populacijama i različitim bolestima, kao i u zdravoj populaciji. Ovi upitnici pokrivaju opšte aspekte zdravlja kao što su fizičko, socijalno, i emocionalno blagostanje, što je primenjivo na svaku individuu. Ipak, ovi upitnici nemaju sposobnost otkrivanja malih, klinički bitnih promena kod specifičnih bolesti, jer se njima ne prikupljaju detalji specifični za bolest. S druge strane, upitnici specifični za bolest mere uticaj određenog oboljenja ili grupe oboljenja na kvalitet života obolelih. Ova vrsta upitnika fokusira se na simptome, ograničenja i aspekte života posebno narušene pod uticajem određene bolesti, kao što su, na primer, neželjeni efekti terapije. Zbog svega toga, ovi upitnici su bolji u otkrivanju malih ali značajnih promena u kvalitetu života karakterističnih za određeno oboljenje ili tretman. U nekim situacijama mogu se koristiti istovremeno i opšti i upitnici specifični za bolest, na taj način obezbeđujući sveobuhvatniju procenu kvaliteta života, uključujući i

opšte aspekte, kao i one karakteristične za bolest koja je predmet ispitivanja. Kada je u pitanju karcinom penisa, korišćenje različitih instrumenata u slučaju ispitivanja kvaliteta života kod obolelih može ukazivati na nedostatak odgovarajućeg sveobuhvatnog upitnika koji bi mogao da se koristi u ispitivanju svih aspekata kvaliteta života kod obolelih od ove bolesti. Nedostatak ovakvog sveobuhvatnog instrumenta za posledicu može imati nekompletan uvid zdravstvenih radnika u pacijentov doživljaj bolesti i njenih posledica. To može dovesti do nedovoljne pažnje usmerene na aspekte kvaliteta života kao što su seksualno zdravlje, doživljaj sopstvenog tela i psihosocijalna podrška [2].

Već u trenutku postavljanja dijagnoze, pacijenti sa karcinomom penisa često ispoljavaju snižen kvalitet života, što je posledica kombinacije fizičkih simptoma, emocionalnog šoka i straha od budućih terapijskih posledica. Lokalizacija tumora, prisustvo ulceracija, krvarenja, infekcije i neprijatnog mirisa mogu dovesti do bola, nelagodnosti i smanjenog samopouzdanja, ali i do izraženog osećaja srama i socijalnog povlačenja [58]. Ovi simptomi često prethode lečenju i predstavljaju prvi talas negativnog uticaja bolesti na HRQOL.

Nakon započinjanja terapije, naročito hirurškog lečenja, dolazi do dodatnih promena u kvalitetu života, čiji intenzitet i trajanje zavise od obima intervencije, zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova i pojave postoperativnih komplikacija. Studije pokazuju da pacijenti koji su podvrgnuti organ-poštednim procedurama u proseku imaju bolje HRQOL ishode u poređenju sa pacijentima nakon parcijalne ili totalne penektomije, ali i u ovoj grupi postoji značajan individualni varijabilitet [4, 56].

Važno je naglasiti da se uticaj karcinoma penisa na HRQOL ne završava završetkom onkološkog lečenja. Kod velikog broja pacijenata, posledice bolesti i terapije imaju hronični karakter i perzistiraju godinama nakon postizanja onkološke kontrole bolesti. Dugoročno sniženi HRQOL može biti prisutan čak i kod pacijenata bez znakova recidiva, što ukazuje da tradicionalni onkološki ishodi nisu dovoljni za potpunu procenu uspešnosti lečenja [9, 24].

Zbog svega navedenog, savremeni pristup karcinomu penisa podrazumeva da se HRQOL posmatra kao ravnopravan ishod u odnosu na preživljavanje i kontrolu bolesti. Ovakav pristup omogućava bolje razumevanje stvarnog tereta bolesti, identifikaciju posebno ugroženih podgrupa pacijenata i razvoj ciljanih intervencija usmerenih ka poboljšanju kvaliteta života.

Na skali "Fizičko funkcionisanje" u okviru EORTC QLQ-C30 upitnika ispitanici u ovom istraživanju ostvarili su prosečan skor  $84,9 \pm 25,4$ . Fizički domen HRQOL obuhvata telesne simptome, funkcionalna ograničenja i sposobnost pacijenta da obavlja svakodnevne aktivnosti. Kod pacijenata sa karcinomom penisa, ovaj domen je često značajno narušen, kako usled same bolesti, tako i kao posledica terapijskih intervencija. U preoperativnoj fazi, fizički domen HRQOL može biti kompromitovan prisustvom bola, krvarenja, lokalne infekcije i inflamacije, kao i otežanog mokrenja. Tumorske lezije penisa često dovode do ulceracija i sekundarnih infekcija, što može rezultirati hroničnim bolom i neprijatnim simptomima koji direktno utiču na svakodnevno funkcionisanje pacijenata [53, 58]. U ovoj fazi, pacijenti često prijavljuju smanjenu fizičku izdržljivost, poremećaj sna i opšti osećaj lošeg zdravstvenog stanja. Hirurško lečenje, koje predstavlja osnovni terapijski modalitet kod karcinoma penisa, ima centralnu ulogu u daljem oblikovanju fizičkog domena HRQOL. Obim hirurške intervencije direktno je povezan sa stepenom funkcionalnog oštećenja. Parcijalna penektomija može dovesti do promena u načinu mokrenja, smanjenja dužine penisa i poremećaja senzitivnosti, dok totalna penektomija podrazumeva trajni gubitak penilne funkcije i formiranje perinealne uretostome [62].

Pacijenti nakon totalne penektomije često navode teškoće u svakodnevnim aktivnostima, posebno u početnom postoperativnom periodu, uključujući poteškoće pri mokrenju, održavanju lične higijene i prilagođavanju novom telesnom stanju. Ovi problemi mogu biti dodatno pojačani prisustvom postoperativnog bola i komplikacija rane, što dovodi do produženog perioda oporavka i daljeg sniženja fizičkog HRQOL [65].

Zahvati na regionalnim limfnim čvorovima, naročito ingvinalna limfadenektomija, predstavljaju dodatni faktor koji negativno utiče na fizički domen HRQOL. Limfedem donjih ekstremiteta, hronični bol, ograničena pokretljivost i česte infekcije kože su dobro dokumentovane

komplikacije koje mogu imati dugotrajan ili trajan karakter [69]. Ove komplikacije ne samo da ograničavaju fizičku aktivnost pacijenata, već često dovode i do smanjenja radne sposobnosti i zavisnosti od pomoći drugih.

Zamor predstavlja jedan od najčešćih i najpotcenjenijih simptoma kod pacijenata sa karcinomom penisa. On može biti prisutan i u odsustvu aktivne bolesti, kao posledica hirurškog stresa, hronične inflamacije, psihološkog distresa i smanjene fizičke aktivnosti. Hronični zamor značajno narušava fizički HRQOL, jer utiče na sposobnost pacijenata da obavljaju svakodnevne aktivnosti i učestvuju u društvenom životu [86].

Klinička iskustva i dostupni podaci iz literature ukazuju da pacijenti sa boljim postoperativnim fizičkim oporavkom i manjim brojem komplikacija postižu više skorove fizičkog domena HRQOL. Ovo naglašava značaj optimalnog hirurškog planiranja, adekvatne postoperativne nege i rane rehabilitacije u cilju očuvanja fizičkog funkcionisanja.

Zbog navedenog, procena fizičkog domena HRQOL predstavlja ključnu komponentu sveobuhvatne evaluacije pacijenata sa karcinomom penisa. Razumevanje fizičkih ograničenja i simptoma omogućava identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom za dugoročno snižen kvalitet života i predstavlja osnovu za planiranje individualizovanih rehabilitacionih i suportivnih intervencija.

Kao što je već pomenuto, postavljanje dijagnoze KP je najčešće povezano sa posledičnom hirurškom resekcijom lezije na penisu, koja može rezultirati parcijalnim ili totalnim uklanjanjem organa i samim tim izmenjenim senzacijama i funkcijom ovog organa. Zbog toga pacijenti sa karcinomom penisa nakon intervencije najčešće imaju simptome izmenjene seksualne i urinarne funkcije, anksioznost, depresivnost, kao i izmenjen doživljaj svog tela i seksualnosti [114]. Stoga, iako je karcinom penisa redak malignitet, može značajno uticati na mnoge aspekte funkcionisanja uključujući kvalitet života, društveni i seksualni život obolelih. Ovi uticaji su u vezi i sa samom bolešću, ali i sa modalitetima lečenja.

Seksualni život pacijenta, uključujući seksualnu želju, sposobnost postizanja erekcije i orgazma, učestalost seksualnih odnosa i odnos sa partnerom, značajno su narušeni hirurškim lečenjem karcinoma penisa. Eretilna disfunkcija je često urološko stanje koje pogađa značajan broj muškaraca, sa prevalencijom koja se povećava sa godinama. Sama eretilna disfunkcija definiše se kao konstantna nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije dovoljne za zadovoljavajuće seksualne performanse. Kod pacijenata sa urološkim malignitetima, eretilna disfunkcija može biti posledica hemoterapije, radioterapije, hormonske terapije kao i hirurške intervencije. Uzroci nastanka eretilne disfunkcije kod ovih pacijenata mogu biti i rezultat stresa (uključujući i psihički i finansijski stres, kao i samu hiruršku intervenciju), zatim bola, anksioznosti i narušene slike o svom telu, oštećenja nerava i krvnih sudova tokom hirurške intervencije ili zračne terapije, kao i posledica androgene deprivacione terapije [115]. Mehanizam nastanka eretilne disfunkcije podrazumeva uticaj na signalni put azot-monoksida (NO), koji ima značajnu ulogu u postizanju erekcije. Smatra se da je NO ključni agens koji dovodi do relaksacije glatkih mišića penisa i nastanka erekcije. Radijaciona terapija nakon pojave karcinoma može dovesti do oštećenja i inflamacije nerava kavernoznih tela rezultirajući smanjenom proizvodnjom NO koja za posledicu ima nastanak eretilne disfunkcije [116].

Kod pacijenata sa karcinomom penisa sama bolest ali i njeno lečenje mogu dovesti do eretilne disfunkcije manjeg ili većeg stepena. Pored fizičkih implikacija, eretilna disfunkcija može imati veliki uticaj na kvalitet života pogođenih osoba. U sistematskom pregledu koji je obuhvatio 128 pacijenata iz šest studija, *Madineni* i sar. su izvestili o padu seksualne funkcije nakon tretmana kod dve trećine pacijenata sa karcinomom penisa [117]. *Sansalone* i saradnici su pokazali statistički značajne razlike između preoperativnih i postoperativnih vrednosti skorova IIEF za sve kategorije seksualne funkcije [118]. U studiji koju su sproveli *D'Ankona* i kolege, smanjena seksualna funkcija je primećena kod 36% pacijenata, dok su seksualna želja, zadovoljstvo i učestalost seksualnih odnosa ostali nepromenjeni kod većine pacijenata [119]. *Romero* i saradnici su u svom istraživanju otkrili eretilnu disfunkciju kod 44,4% pacijenata koji su podvrgnuti parcijalnoj penektomiji, dok je samo 33,3% pacijenata zadržalo učestalost seksualnih odnosa koju su imali i pre

tretmana i izrazilo zadovoljstvo ukupnim seksualnim životom [120]. Zbog izuzetno mutilirajuće prirode postupka, seksualna aktivnost nakon totalne penektomije registrovana je samo kod 10% do 20% pacijenata [121]. Nasuprot tome, laserski tretman lokalizovanog karcinoma penisa povezan je sa zadovoljavajućim postoperativnim kozmetičkim rezultatima i očuvanom erektilnom funkcijom kod većine pacijenata [122]. U poređenju sa objavljenom literaturom, naša kohorta pacijenata je pokazala visoku stopu erektilne disfunkcije (80,6%), sa značajnim procentom pacijenata koji su imali tešku erektilnu disfunkciju (61,3%) i samo 19,4% pacijenata koji su zadržali zadovoljavajuću seksualnu funkciju. Ovi nalazi se mogu pripisati relativno velikom udelu pacijenata u uznapredovaloj fazi bolesti, značajnom broju totalnih i parcijalnih penektomija i niskom procentu procedura koje imaju za cilj prezervaciju organa.

Imajući u vidu da je penis integralni deo muškog identiteta i seksualnosti, pacijenti sa karcinomom penisa koji su bili podvrgnuti značajnoj resekciji zahvaćenog organa, mogu nakon hirurške intervencije da razmotre i mogućnost rekonstruktivne hirurgije u cilju vraćanja funkcije i izgleda organa, kao i podizanja nivoa samopoštovanja. Istraživanja pokazuju da su osobe sa karcinomom penisa koje su bile podvrgnute rekonstruktivnoj hirurgiji imale očuvan izgled organa, očuvanu seksualnu i urinarnu funkciju, a imali su i zadovoljavajuće skorove kvaliteta života povezanog sa zdravljem [123]. Ipak, s obzirom na to da plastična rekonstruktivna hirurgija nije moguća kod svakog pacijenta sa karcinomom penisa, veoma je važno da postoje odgovarajući resursi koji su na raspolaganju ovim pacijentima sa ciljem prevazilaženja psiholoških i psihoseksualnih izazova. Faza šoka i osećaj sramote nakon sprovedene hirurške intervencije mogu biti izbegnuti ili ublaženi otvorenim razgovorom sa prijateljima i terapeutima [124]. Pokazano je da deljenje iskustva sa drugim pacijentima sa karcinomom penisa može potencijalno pozitivno uticati na iskazivanje osećanja i osnaživanje pacijenata što sve zajedno može povoljno uticati na mentalno zdravlje i postoperativne ishode osoba sa karcinomom penisa [124].

Depresija i drugi poremećaji mentalnog zdravlja su već poznati kao važne determinante kvaliteta života pacijenata sa karcinomom penisa. Studije su pokazale da polovina ovih pacijenata doživljava neku psihijatrijsku simptomatologiju [117]. Neadekvatan tretman ili izostanak tretmana mogu posledično negativno da utiču i na terapijsku adherenciju. Slično tome, pokazano je da depresija može biti prisutna kod oko 50% pacijenata sa karcinomom penisa [117]. Ipak, pri lečenju različitih somatskih bolesti, poremećaji mentalnog zdravlja često bivaju zanemareni, zbog čega bi u protokole lečenja trebalo uvesti i rano otkrivanje i tretman ovih oboljenja. U našem istraživanju samo četiri pacijenta sa karcinomom penisa (12,9%) imala su blage simptome anksioznosti, a jedan (3,2%) je imao umeren nivo anksioznih simptoma. Devet pacijenata sa karcinomom penisa (29,0%) imalo je blage simptome depresije. Ovo je od posebnog značaja jer je deset pacijenata sa karcinomom penisa (32,3%) imalo delimičnu, a šest pacijenata sa karcinomom penisa (19,4%) totalnu penektomiju. Jedno od potencijalnih objašnjenja za ove nalaze mogao bi biti kulturološki milje iz kog potiču pacijenti. Naime, od ranije je poznato da spremnost da se govori o fizičkom i mentalnom zdravstvenom stanju može zavisiti od normi i običaja ukorenjenih u određenim kulturama [125]. U nekim kulturama je uobičajeno govoriti o zdravstvenim problemima, dok se u drugima smatra slabošću reći da se osoba ne oseća dobro, da je umorna ili da se oseća anksiozno ili depresivno. Ovo je posebno naglašeno kod muške populacije, i imajući u vidu da je karcinom penisa zdravstveni problem u populaciji muškaraca, ove okolnosti treba uzeti u obzir prilikom analize rezultata ove studije. Ovo može biti još izraženije kod pacijenata sa karcinomom penisa, s obzirom na to da se mnoge osobe ne osećaju prijatno kada govore o svom seksualnom zdravlju. Podaci o prisustvu anksioznosti i depresije među pacijentima sa karcinomom penisa razlikuju se u različitim studijama. *D'Ankona* i saradnici su pokazali da među 14 pacijenata sa KP koji su podvrgnuti parcijalnoj penektomiji, anksioznost i depresija nisu bili značajan problem [119]. Suprotno našim rezultatima, *Fikara* i saradnici su otkrili da su pacijenti sa karcinomom penisa češće osećali anksioznost nego depresiju [126].

Kod karcinoma penisa, depresivnost i anksioznost često nisu samo reakcija na malignu dijagnozu, već i na anticipaciju ili doživljaj trajnih funkcionalnih i telesnih promena. U kliničkom smislu, emocionalni distres može biti posebno izražen u periodu pre lečenja, kada pacijent još uvek

ne zna obim planirane operacije i potencijalne posledice po seksualnu funkciju i mokrenje [24, 58]. U ovoj fazi, anksioznost se često ispoljava kroz ruminacije o ishodu, strah od operacije, brigu o budućem intimnom životu, kao i kroz izbegavanje razgovora o bolesti. Ovakav obrazac ponašanja može dovesti do odlaganja donošenja odluka i otežati komunikaciju lekar–pacijent, čime indirektno utiče i na tok lečenja.

Nakon hirurškog lečenja, psihološki domen HRQOL oblikuje se kroz proces adaptacije na novi telesni status. Pacijenti mogu ispoljiti čitav spektar emocionalnih reakcija: od prolazne tuge i zabrinutosti do klinički značajne depresivnosti, anksioznosti i socijalnog povlačenja [4, 24, 58]. U literaturi se posebno naglašava veza između negativne percepcije telesnog imidža, seksualne disfunkcije i depresivnosti. Kod određenog broja pacijenata, doživljaj „gubitka muškosti“ i narušenog identiteta može postati centralna tema emocionalne patnje, čak i kada je onkološki ishod povoljan [4, 58].

Na značaj poremećaja mentalnog zdravlja posebno je ukazala pandemija oboljenja covid-19 kada su sprovedene studije pokazale visok procenat osoba sa simptomima anksioznosti i depresije povezanih sa pandemijom [127, 128]. Takođe, na osnovu rezultata do sada objavljenih istraživanja se može zaključiti da se prevalencija depresije major kod osoba sa malignim bolestima kreće između 13% i 16,3%, za razliku od opšte populacije u kojoj je procenjena vrednost prevalencije 4% [129, 130]. Nedavno publikovano istraživanje, retrospektivna analiza, koja je obuhvatila period od 2009. do 2023. godine ispitivalo je pojavu novog mentalnog poremećaja (depresije major ili generalizovanog anksioznog poremećaja) kod obolelih od karcinoma penisa u periodu od 36 meseci [131]. Od ukupno 1633 ispitanika sa karcinomom penisa uključenih u ovo istraživanje, njih 234 (14,3%) je razvilo jedno od ova dva oboljenja u trogodišnjem periodu [131]. Faktori koji su pokazali značajnu povezanost sa pojavom novog mentalnog oboljenja kod osoba sa karcinomom penisa bili su radikalna penektomija kao i broj komorbiditeta (dva ili tri i više), u poređenju sa pacijentima sa karcinomom penisa koji su bili podvrgnuti lokalnoj eksciziji kao tretmanu izbora ili nisu imali pridružene bolesti u ličnoj anamnezi [131].

Osobe sa malignitetima imaju i povišen rizik za samoubistvo u odnosu na opštu populaciju, a veza između depresije i rizika od samoubistva je dobro poznata. Karcinom penisa se najčešće javlja kod muškaraca u šestoj deceniji života, a prema podacima studija kod starijih osoba samoubistvo se najčešće dešava zbog nekog zdravstvenog poremećaja, pretežno malignih bolesti [132]. Uprkos ovoj činjenici, studija iz SAD je otkrila da iako je rizik od samoubistva veći kod pacijenata sa karcinomom penisa u poređenju sa kontrolnom grupom istih godina, ovaj rizik nije veći u poređenju sa pacijentima sa drugim urološkim malignim bolestima, kao i sa neurološkim malignitetima [133]. Studije pokazuju da je rizik od samoubistva kod pacijenata sa karcinomom penisa nekoliko puta niži u poređenju sa muškarcima obolelim od malignih bolesti koje zahvataju organe van genitourinarnog sistema, posebno kod karcinoma pluća, želuca i karcinoma usne duplje ili ždrele [134]. Takođe je iznenađujuće da su pacijenti sa karcinomom penisa niskog gradusa i nižeg stadijuma bolesti pokazali veći rizik od samoubistva u poređenju sa pacijentima sa karcinomom penisa sa uznapređovalom bolešću [133]. Prema istoj studiji, rizik od samoubistva bio je najveći među muškarcima starosti 50-59 godina (standardizovani mortalitetni odnos (SMR)=2,56, 95% CI 2,04–3,19) i onima koji su bili u braku (SMR=2,05, 95% CI 1,57–2,64), u poređenju sa onima koji su bili samci, razvedeni ili udovci [133]. Promene u nivou kvaliteta života kod pacijenata sa karcinomom penisa su u značajnoj meri posledica modaliteta lečenja, pa se u skladu sa tim i opterećenje psihijatrijskim simptomima povećava sa agresivnijim pristupom lečenju [133]. To dovodi do promena u seksualnom funkcionisanju, kao i do promena u slici tela pacijenata i percepciji njihove seksualnosti [135-138]. U studiji koju su sprovedeli *Opjordsmuen* i saradnici, neki pacijenti sa karcinomom penisa su izjavili da bi, ako bi to bilo moguće, radije izabrali da žive kraće nakon lečenja, ali sa očuvanjem seksualnom funkcijom [139]. U tom smislu, pokazano je da je hirurško lečenje sa prezervacijom organa kod pacijenata sa karcinomom penisa povezano sa boljim kvalitetom života povezanim sa zdravljem [140].

U slučaju karcinoma penisa pacijenti moraju da se nose sa anksioznošću povezanom sa dijagnozom maligne bolesti, ali i sa posledicama lečenja na nivo samopoštovanja. Samopoštovanje

se u psihološkoj literaturi definiše kao globalna evaluacija sopstvene vrednosti i kompetentnosti. U kontekstu somatskih bolesti, naročito maligniteta, ono je izrazito osetljivo na promene telesnog integriteta i funkcionalnih sposobnosti. Kod pacijenata sa karcinomom penisa, hirurške intervencije mogu dovesti do dramatičnih promena u načinu na koji pacijent doživljava sopstveno telo, što se direktno reflektuje na nivo samopoštovanja. Studije pokazuju da je niže samopoštovanje značajno povezano sa lošijim skorovima u više domena HRQOL, uključujući emocionalno, seksualno i socijalno funkcionisanje [4, 58]. Mnogim pacijentima je neprijatno i teško da razgovaraju sa porodicom i prijateljima. Zbog promena u funkcionisanju urinarnog sistema i drugih somatskih efekata lečenja, mnogi pacijenti sa karcinomom penisa se povlače i iz društvenih aktivnosti. Socijalno povlačenje kod ovih pacijenata često nije posledica objektivnih ograničenja, već subjektivnog osećaja srama, straha od negativne evaluacije i nesigurnosti u sopstveni telesni i socijalni identitet. Pacijenti mogu izbegavati društvene situacije u kojima bi njihova bolest ili posledice lečenja mogle postati tema razgovora, što dugoročno dovodi do izolacije i narušavanja socijalnog funkcionisanja. Studije ukazuju da ovakvi obrasci ponašanja mogu dodatno pojačati simptome depresivnosti i anksioznosti, stvarajući začarani krug između socijalne izolacije i psihološkog distresa [87, 100].

Partnerski odnosi predstavljaju posebno osetljivu oblast socijalnog funkcionisanja kod pacijenata sa karcinomom penisa. Promene u seksualnoj funkciji, telesnom imidžu i samopoštovanju često utiču na dinamiku intimnih odnosa, komunikaciju između partnera i emocionalnu bliskost. U stabilnim partnerskim vezama, bolest može delovati kao značajan stresor, ali i kao faktor koji, uz adekvatnu komunikaciju i podršku, može dovesti do jačanja odnosa. Nasuprot tome, u odnosima sa postojećim poteškoćama ili u situacijama gde nedostaje otvorena komunikacija, karcinom penisa može dodatno produbiti emocionalnu distancu i nesigurnost [99]. Istraživanja pokazuju da pacijenti koji imaju stabilnu partnersku podršku u proseku postižu više skorove u domenima emocionalnog i socijalnog HRQOL, nezavisno od obima hirurške intervencije. Partneri mogu imati važnu ulogu u procesu adaptacije, pomažući pacijentima da reinterpretiraju telesne promene, očuvaju osećaj lične vrednosti i pronađu nove načine intimnosti koji nisu isključivo zasnovani na penetrativnom seksualnom odnosu [9, 76]. Ovi nalazi naglašavaju značaj uključivanja partnera u proces rehabilitacije i savetovanja. S druge strane, pacijenti bez partnerske podrške ili oni koji su sami u trenutku dijagnoze često se suočavaju sa dodatnim izazovima. Strah od odbacivanja, nesigurnost u vezi sa započinjanjem novih emotivnih odnosa i osećaj socijalne neadekvatnosti mogu dovesti do dugotrajnog izbegavanja intimnih i emocionalno bliskih veza. Ovakvi obrasci ponašanja imaju značajan negativan uticaj na socijalni domen HRQOL i često su povezani sa nižim samopoštovanjem i izraženijim psihološkim distresom [24, 97]. Pacijentima je stoga potrebna psihosocijalna podrška kako bi se i ovaj aspekt bolesti na adekvatan način regulisao. Holistički i multidisciplinarni pristupi tokom lečenja, uz adekvatno savetovanje, mogu pomoći pacijentima da se prilagode novoj situaciji.

Empirijska istraživanja kod pacijenata lečenih zbog karcinoma penisa ukazuju da smanjenje samopoštovanja može perzistirati i dugoročno, čak i nakon uspešnog onkološkog lečenja. Harju i saradnici su pokazali da su niži nivoi samopoštovanja značajno povezani sa lošijim rezultatima u domenima seksualne funkcije i emocionalnog blagostanja, nezavisno od stadijuma bolesti i tipa hirurške intervencije [4]. Ovi nalazi sugerišu da samopoštovanje deluje kao ključni medijator između objektivnih telesnih promena i subjektivnog doživljaja kvaliteta života. Samopoštovanje je takođe usko povezano sa seksualnim ponašanjem i partnerskim odnosima. Pacijenti sa nižim samopoštovanjem češće izbegavaju intimne odnose, imaju poteškoće u komunikaciji sa partnerom i pokazuju veći stepen seksualne anksioznosti. Ovakvi obrasci ponašanja mogu dovesti do sekundarnih problema u partnerskim odnosima, što dodatno narušava socijalni domen HRQOL [24, 76]. Nasuprot tome, pacijenti koji uspeju da očuvaju ili ponovo izgrade pozitivnu sliku o sebi pokazuju veću sposobnost adaptacije, čak i u prisustvu značajnih telesnih ograničenja. Nijedan od pacijenata sa karcinomom penisa u našoj studiji nije imao nisko samopoštovanje. Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za ovakve nalaze u ispitivanoj kohorti pacijenata. Pre svega, odsustvo niskog samopoštovanja unutar ove populacije pacijenata govori u prilog njihovih adaptivnih mehanizama

za suočavanje sa specifičnim izazovima povezanim sa karcinomom penisa. Štaviše, snažne mreže psihosocijalne podrške koje preovlađuju među učesnicima studije, bilo da potiču iz porodičnih, društvenih ili grupnih kanala podrške, mogle bi značajno doprineti negovanju pozitivnog okruženja samopoštovanja. Kulturni i društveni faktori takođe mogu imati uticaj, oblikujući različite percepcije samopoštovanja. Pored toga, mogućnost pristrasnosti u izboru pacijenata ne može se zanemariti, jer procesi regrutovanja ili kriterijumi za uključivanje mogu nenamerno favorizovati pojedince sa višim samopoštovanjem. Takođe, treba uzeti u obzir dužinu trajanja bolesti pacijenta u vreme studije, koja može imati uticaja na adaptivne procese tokom vremena.

Ovo istraživanje je pokazalo da je zamor jedan od važnijih prediktora nivoa kvaliteta života hirurški tretiranih pacijenata sa karcinomom penisa. Prosečan ukupan skor upitnika o zamoru iznosio je  $43,6 \pm 17,0$ . Kada su u pitanju pojedinačni domeni, najviše vrednosti zabeležene su za skalu Fizički zamor ( $10,1 \pm 4,3$ ) i Opšti zamor ( $9,5 \pm 4,1$ ). Najniži skor opserviran je za skalu Mentalni zamor ( $7,1 \pm 3,3$ ). Važno je istaći da zamor kod ovih pacijenata često ostaje nedovoljno adresiran, jer se klinički fokus pretežno usmerava na onkološki ishod i kontrolu bolesti. Pacijenti, sa druge strane, zamor često doživljavaju kao normalnu posledicu bolesti ili operacije i retko ga spontano prijavljuju zdravstvenim radnicima. Ovakva diskrepanca između subjektivnog iskustva pacijenata i kliničke percepcije problema doprinosi potcenjivanju značaja zamora kao determinante HRQOL [84, 94].

Sa aspekta HRQOL, zamor ima snažan „horizontalni“ efekat, jer utiče na gotovo sve domene kvaliteta života. Fizički, zamor ograničava sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, smanjuje fizičku izdržljivost i dovodi do ranog iscrpljivanja. Emocionalno, hronični zamor je povezan sa razdražljivošću, bezvoljnošću i simptomima depresivnosti. Kognitivno, pacijenti mogu prijavljivati smanjenu koncentraciju i mentalnu iscrpljenost, dok se u socijalnom domenu zamor često manifestuje kroz povlačenje iz društvenih aktivnosti i smanjenu participaciju u porodičnom i profesionalnom životu [81, 87].

Kod pacijenata sa karcinomom penisa, zamor se dodatno prepliće sa drugim faktorima koji narušavaju HRQOL, poput seksualne disfunkcije, narušenog telesnog imidža i psihološkog distresa. Na primer, pacijent koji zbog zamora ima smanjenu energiju i motivaciju može dodatno izbegavati fizičku aktivnost i socijalne kontakte, što posredno pojačava osećaj izolacije i nezadovoljstva sopstvenim životom. Ovakvi obrasci ukazuju da zamor ne deluje izolovano, već kao deo šireg klastera simptoma koji zajednički oblikuju ukupni doživljaj bolesti i oporavka [24, 84].

Literatura ukazuje i na značajnu povezanost između zamora i psiholoških faktora, naročito depresivnosti i anksioznosti. Iako se ovi fenomeni konceptualno razlikuju, u praksi često koegzistiraju i međusobno se pojačavaju. Depresivni simptomi mogu doprineti subjektivnom osećaju iscrpljenosti, dok hronični zamor može predstavljati okidač ili održavajući faktor za emocionalni distres. Ova dvosmerna veza dodatno komplikuje kliničku sliku i zahteva sveobuhvatan pristup proceni i intervenciji [86, 87].

Prosečan ukupan skor koji Upitnik o strahu od recidiva bolesti (fear of recurrence - FoR) iznosio je  $42,7 \pm 34,6$  (opseg 0-110). Na nivou pojedinačnih domena su najviši skorovi postignuti u okviru skala Strategije za rasterećenje ( $11,0 \pm 10,0$ ) i Ozbiljnost ( $9,2 \pm 7,6$ ). Najniži skorovi registrovani su u slučaju skala: Uvid ( $2,1 \pm 3,0$ ), Uveravanje ( $2,8 \pm 2,9$ ) i Psihološki distres ( $3,0 \pm 3,4$ ). Takođe, skor skale straha od recidiva bolesti izdvojio se kao značajan prediktor ukupnog kvaliteta života kod pacijenata sa karcinomom penisa. Hirurško lečenje karcinoma penisa, iako često onkološki uspešno, može paradoksalno doprineti održavanju ili pojačavanju FoR. Vidljive telesne promene, prisustvo ožiljaka i trajni funkcionalni deficiti mogu stalno podsećati pacijenta na bolest i održavati stanje psihološke hipervigilnosti. Pacijenti mogu interpretirati benignu telesnu senzaciju ili promenu u području operacije kao znak mogućeg recidiva, što dovodi do pojačane anksioznosti i ponavljanih zdravstvenih konsultacija [58, 103]. Literatura ukazuje da je FoR značajno povezan sa nižim skorovima HRQOL u više domena, uključujući emocionalno, socijalno i fizičko funkcionisanje. Pacijenti sa izraženim strahom od recidiva često prijavljuju poremećaj sna, poteškoće u koncentraciji, smanjenu sposobnost uživanja u svakodnevnim aktivnostima i izbegavanje dugoročnih životnih planova [102,104]. Kod muškaraca lečenih zbog karcinoma

penisa, ovi efekti mogu biti dodatno pojačani prethodno postojećim problemima u domenu samopoštovanja, seksualne funkcije i telesnog imidža, čime se stvara začarani krug psihološkog distresa. Važan aspekt FoR jeste njegova interakcija sa drugim psihološkim varijablama. Studije pokazuju da su viši nivoi depresivnosti i anksioznosti snažno povezani sa intenzitetom straha od recidiva, ali i da FoR može delovati kao nezavisan prediktor lošijeg kvaliteta života, čak i nakon kontrole za opštu anksioznost i depresiju [101,103]. Ovi nalazi naglašavaju potrebu da se FoR procenjuje kao zaseban konstrukt, a ne isključivo kao deo šireg anksioznog spektra. U savremenoj psihoonkologiji razvijeni su specifični instrumenti za procenu straha od recidiva, među kojima se posebno ističu *Fear of Progression Questionnaire* (FoP-Q) i njegova kratka forma (FoP-Q-SF). Ovi instrumenti omogućavaju kvantitativnu procenu intenziteta zabrinutosti u vezi sa progresijom ili povratkom bolesti, kao i identifikaciju pacijenata kod kojih je FoR klinički značajan i zahteva dodatnu psihološku podršku [92,93]. Njihova primena je naročito relevantna u istraživanjima koja imaju za cilj sveobuhvatnu procenu HRQOL, jer FoR predstavlja važan, ali često zanemaren aspekt postterapijskog iskustva pacijenata. Procena straha od recidiva bolesti ima višestruki značaj. Ona omogućava sagledavanje dugoročnog psihološkog opterećenja pacijenata nakon hirurškog lečenja karcinoma penisa, identifikaciju faktora povezanih sa povišenim FoR i razumevanje njegovog odnosa sa drugim komponentama HRQOL, kao što su depresivnost, anksioznost, zamor i samopoštovanje.

Značaj našeg istraživanja ogleda se u potvrdi ključne uloge psihosocijalnih aspekata kod obolelih od malignih bolesti, ukazujući na značaj adekvatnog i ranog prepoznavanja i lečenja ovog aspekta bolesti. Pažljivo razumevanje specifičnih izazova sa kojima se suočavaju preživeli od karcinoma penisa je imperativ kako bi se prilagodili mehanizmi podrške i intervencije koji zadovoljavaju njihove posebne potrebe. Rezultati našeg istraživanja daju osnov za poboljšanje zdravstvene zaštite usmerene na pacijenta i razvoj ciljanih programa prilagođenih jedinstvenim potrebama pojedinaca koji se oporavljaju od ove uroonkopatologije.

Ipak, dobijene rezultate treba tumačiti sa oprezom zbog nekoliko ograničenja. Prvo, istraživanje je dizajnirano kao studija preseka, onemogućavajući donošenje zaključaka o uzročnoj povezanosti između ispitivanih varijabli. Pored toga, relativno mala veličina uzorka može uticati na generalizaciju dobijenih rezultata. Moguće je da bi istraživanje na većem uzorku otkrilo dodatne asocijacije između ispitivanih varijabli. Ipak, važno je napomenuti da je mala veličina uzorka u velikoj meri posledica retke učestalosti karcinoma penisa i visoke stope smrtnosti povezane sa bolešću, što predstavlja značajne izazove za regrutovanje i zadržavanje učesnika u opservacionim studijama. Razlog za relativno kratko trajanje perioda regrutovanja proizilazi iz logističkih i praktičnih ograničenja i potrebe da se obezbedi homogenost prikupljanja podataka u definisanom vremenskom okviru. Još jednu limitaciju ove studije predstavlja informaciona pristrasnost, odnosno kvalitet dobijenih podataka, budući da su pacijenti sami popunjavali upitnike što može uticati na dobijene rezultate jer se pacijenti pri popunjavanju upitnika oslanjaju na lične percepcije i sećanja, koja su podložna propustima u pamćenju, razlikama u tumačenju i sklonostima ka pružanju društveno poželjnih odgovora, a ne činjeničnih. Pored navedenih ograničenja, neophodno je imati na umu da kulturološki kontekst takođe može uticati na ishode studije. Shodno tome, ove činjenice treba imati na umu ukoliko se vrši poređenje dobijenih rezultata sa nalazima u drugim populacijama.

S druge strane, sprovedeno istraživanje ima nekoliko ključnih prednosti, uključujući sveobuhvatni pristup proceni različitih aspekata kvaliteta života i psihološkog blagostanja kod pacijenata sa karcinomom penisa. Druga prednost studije odnosi se na robusni metodološki pristup i primenu statističkih analiza koje imaju za cilj razumevanje složenih odnosa između faktora koji utiču na ove varijable unutar heterogene populacije pacijenata. Primetno je da su klinička relevantnost studije i njene implikacije u realnom vremenu značajne, jer pružaju vredne uvide kliničarima i zdravstvenim radnicima koji mogu doprineti boljoj zdravstvenoj zaštiti preživelih. Naši nalazi naglašavaju potrebu za kontinuiranom psihosocijalnom podrškom za pacijente sa karcinomom penisa i ističu važnost ranog otkrivanja i lečenja psiholoških simptoma. Studija, sprovedena u Beogradu, u Srbiji, bavi se zdravstvenim potrebama određenog geografskog regiona i

naglašava važnost prilagođavanja zdravstvene zaštite pacijenata kako bi se rešili jedinstveni izazovi sa kojima se suočavaju pacijenti sa karcinomom penisa u ovom okruženju. Konačno, pošto je u pitanju retko oboljenje i nedovoljno proučavano područje u onkološkim istraživanjima, ova studija doprinosi vrednim uvidima u postojeću literaturu, nudeći dublje razumevanje postoperativnih iskustava pacijenata sa karcinomom penisa i doprinoseći ukupnom kvantumu znanja u urološkoj onkologiji.

## 6. ZAKLJUČCI

1. U istraživanje je uključena 31 osoba muškog pola sa KP, prosečnog uzrasta  $66,9 \pm 9,1$  godina (opseg 44-89 godina).

2. Prosečna dužina trajanja bolesti u ovoj studiji bila je  $2,8 \pm 3,0$  godina. Prosečno vreme do postavljanja dijagnoze (u mesecima) iznosilo je  $9,2 \pm 17,4$ , dok je prosečno vreme od postavljanja dijagnoze do hirurškog tretmana iznosilo  $4,3 \pm 6,2$  meseci.

2. Prosečan skor koji su ispitanici ostvarili na skali Globalnog zdravstvenog statusa iznosio je  $67,2 \pm 22,5$ . Kada su u pitanju funkcionalne skale, najviši skorovi ostvareni su u okviru skala Kognitivno funkcionisanje ( $92,5 \pm 14,8$ ) i Emocionalno funkcionisanje ( $89,2 \pm 18,5$ ). Najniži skor među funkcionalnim skalama zabeležen je za domen Fizičkog funkcionisanja ( $84,9 \pm 25,4$ ).

3. Na skalama simptoma najviši skor (koji govori u prilog najizraženijih simptoma) registrovan je u slučaju zamora ( $16,1 \pm 25,1$ ), dok je najniži skor (najmanje izraženi simptomi) registrovan za simptome mučnine i povraćanja ( $2,2 \pm 7,1$ ).

4. Prosečan skor simptoma anksioznosti u ispitivanom uzorku iznosio je  $4,9 \pm 2,8$  od mogućih 21. Prosečan skor simptoma depresivnosti iznosio je  $4,1 \pm 3,6$ .

5. Srednja vrednost ukupnog MFI skora iznosila je  $3,6 \pm 17,0$ . Kada su u pitanju pojedinačni domeni, najviše vrednosti zabeležene su za skalu Fizički zamor ( $10,1 \pm 4,3$ ) i Opšti zamor ( $9,5 \pm 4,1$ ). Najniži skor opserviran je za skalu Mentalni zamor ( $7,1 \pm 3,3$ ).

6. Nijedan ispitanik nije imao nizak nivo samopoštovanja (ukupan skor  $<15$ ), mereno Rozenbergovom skalom samopoštovanja. Skorovi ispitanika uključenih u istraživanje su se kretali u oseg od 15 do 29 poena, dok je prosečan skor iznosio  $24,2 \pm 3,2$ .

7. Prisustvo ozbiljne ED (skor između 1 i 10) primećeno je kod većine ispitanika (61,3%).

8. Prosečan ukupan skor koji su ispitanici ostvarili na Upitniku o strahu od recidiva bolesti iznosio je  $42,7 \pm 34,6$ .

9. Model hijerarhijske regresione analize je pokazao da su demografske karakteristike ispitanika sa KP (starost, bračni status (oženjen u odnosu na drugo) i broj dece), HADS skor, skorovi anksioznosti i depresije, ukupni MFI, FCR i skor Rozenbergove skale samopoštovanja, kao i skor erektilne funkcije odgovorni za ukupno 78,2% varijanse u skali globalnog zdravstvenog statusa/kvaliteta života u populaciji pacijenata sa PC u populaciji Beograda.

10. Sa istraživačkog stanovišta, rezultati ukazuju na urgentnu potrebu za razvojem i validacijom instrumenata za kvalitet života specifičnih za KP koji obuhvataju fizičke, emocionalne, socijalne i seksualne dimenzije. Buduće studije bi takođe trebalo da uključe heterogene populacije u različitim kulturološkim miljeima kako bi se bolje razumele regionalne varijacije u kvalitetu života.

11. Pored toga, potrebna su longitudinalna istraživanja kako bi se istražilo kako se kvalitet života menja tokom vremena i kako se intervencije mogu prilagoditi različitim fazama bolesti i oporavka. Uključivanje perspektiva partnera i negovatelja u buduća istraživanja moglo bi dodatno poboljšati razumevanje psihosocijalne dinamike i potreba za podrškom u ovoj grupi pacijenata.

## 7. REFERENCE

1. Mannam G, et al. HPV and penile cancer: epidemiology, risk factors, and clinical insights. *Pathogens*. 2024;13(9):809.
2. Soikkeli-Jalonen A, et al. Psychometric properties and content of instruments for assessing penile cancer patients' quality of life: a systematic review. *Int J Nurs Stud Adv*. 2025;9:100412.
3. Jovanović D, et al. Comprehensive evaluation of quality of life in penile cancer patients following surgical treatment. *Healthcare*. 2023;11(23):3091.
4. Harju E, et al. Health-Related Quality of Life, Self-esteem and Sexual Function After Penile Cancer Treatment. *J Sex Med*. 2021;18(9):1524-1532.
5. Sun Y-S, et al. Global Pattern and Trends in Penile Cancer Incidence: A Population-Based Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2022;8(7):e34874.
6. European Association of Urology. EAU guidelines on penile cancer: epidemiology, aetiology and pathology [Internet]. Arnhem (NL): EAU; 2024 [cited 2025 Nov 15]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/penile-cancer/chapter/epidemiology-aetiology-and-pathology>
7. Douglawi A, et al. Penile cancer epidemiology and risk factors: a contemporary review. *Curr Opin Urol*. 2019;29(2):145–149.
8. Chaubey A, et al. Quality of Life Evaluation after Partial Penile Amputation for Penile Cancer. *Ann Afr Med*. 2024;23(3):352-357.
9. Kieffer JM, et al. Quality of life for patients treated for penile cancer. *J Urol*. 2014;192(4):1105-10.
10. Cubilla AL, et al. Pathology of penile squamous cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2012;29(2):96-102.
11. Pow-Sang MR, et al. Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urol Oncol*. 2010;28(5):449-456.
12. Hakenberg OW, et al. Penile cancer: diagnosis and management. *Lancet*. 2015;385(9967):1317–1326.
13. Bleeker MCG, et al. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol*. 2009;27(2):141-150.
14. Morris BJ, et al. The strong protective effect of circumcision against cancer of the penis. *Adv Urol*. 2011;2011:812368.
15. Alemany L, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in penile carcinoma: worldwide study. *J Clin Pathol*. 2016;69(9):823-831.
16. Thumma N, et al. A comprehensive review of current knowledge on penile squamous cell carcinoma. *Front Oncol*. 2024;14:1375882.
17. Keller BA, et al. Molecular pathogenesis of penile squamous cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2023;147(6):722–734. doi:10.5858/arpa.2021-0572-RA.
18. Pagliaro LC, et al. Multidisciplinary management of penile cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(5):565-573.
19. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today – Penile cancer [Internet]. Lyon (FR): IARC; 2020 [cited 2025 Nov 28]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/>
20. Chaux A, et al. Epidemiologic profile, pathology, and prognostic factors of penile cancer. *Urol Clin North Am*. 2016;43(3):345–356.

21. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Human papillomavirus and related cancers, fact sheet – Serbia [Internet]. Barcelona (ES): ICO/IARC HPV Information Centre; 2023. Available from: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/SRB.pdf>
22. Leijte JAP, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol*. 2008;54(1):161–169.
23. European Association of Urology. EAU guidelines on penile cancer [Internet]. Arnhem (NL): EAU; 2023 Available from: <https://uroweb.org/guidelines/penile-cancer>
24. Protzel C, et al. Health-related quality of life in penile cancer patients: A systematic review. *Urol Oncol*. 2020;38(6):485-493.
25. European Cancer Information System. European Cancer Information System (ECIS): cancer incidence and mortality in Europe [Internet]. Ispra (IT): Joint Research Centre, European Commission; 2022 Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
26. Arya M, et al. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *Curr Opin Urol*. 2019;29(2):145–149.
27. Muneer A, et al. Penile cancer: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines. *ESMO Open*. 2024;9(3):100125. doi:10.1016/j.esmoop.2024.100125.
28. Larke NL, et al. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2011; 22(8):1097-1110.
29. Parkin DM, et al. Tobacco-related cancers and their association with human papillomavirus infection. *Int J Cancer*. 2020;146(3):673-684.
30. Chaux A, et al. Precursor lesions of penile carcinoma: histologic classification and pathogenesis. *Urol Oncol*. 2011;29(6):627-635.
31. Engels EA, et al. Cancer risk among transplant recipients. *JAMA*. 2011;306(17):1891-1901.
32. Madsen BS, et al. Human papillomavirus and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1303-1312.
33. Miralles-Guri C, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009;62(10):870–878.
34. Gunia S, et al. p16INK4a expression in penile carcinomas: correlation with HPV DNA status and clinical outcome. *Histopathology*. 2020;76(5):722-731.
35. Protzel C, et al. HPV-positive penile cancer: differences in clinical behavior and prognosis. *J Urol*. 2021; 205(5):1243-1251.
36. Chaux A, et al. The molecular pathogenesis of penile squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2020;33(4):679–689. doi:10.1038/s41379-019-0414-2.
37. McDaniel AS, et al. Genomic profiling of penile squamous cell carcinoma reveals novel therapeutic targets. *Clin Cancer Res*. 2015;21(5):1191–1201. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1985.
38. Alemany L, et al. HPV-independent penile cancer: inflammation and carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):3932.
39. Ong CW, et al. The genomic landscape of penile squamous cell carcinoma. *Nat Commun*. 2021;12:5792. doi:10.1038/s41467-021-26009-1.
40. Poyet C, et al. Molecular profiling of penile cancer using NGS. *J Pathol*. 2022;257(2):228-239.
41. Sousa S, et al. DNA methylation profiling in penile cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):6782.

42. Romero-Pérez L, et al. MicroRNA expression in penile cancer: biological and prognostic implications. *Oncotarget*. 2021;12:1862–1873. doi:10.18632/oncotarget.27985.
43. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: penile cancer. Version 1.2024 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2024. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines>
44. Protzel C, et al. Penile cancer and lymph node metastases: risk stratification, diagnosis, and management. *Eur Urol*. 2018;74(2):202–209.
45. Chau A, et al. The pathology of penile squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2020;77(5):731–745.
46. Cubilla AL, et al. The World Health Organization classification of penile carcinomas. *Histopathology*. 2016;69(5):681–689.
47. Luzzago S, et al. Histologic variants of penile squamous cell carcinoma and their clinical significance. *Arch Pathol Lab Med*. 2023;147(4):456–468. .
48. Gunia S, et al. Prognostic significance of histopathological parameters in penile squamous cell carcinoma. *J Urol*. 2018;199(2):478–486. doi:10.1016/j.juro.2017.08.100.
49. Alemany L, et al. Role of human papillomavirus in penile carcinomas worldwide. *J Clin Pathol*. 2021;74(12):801–807.
50. Drudi FM, et al. Imaging of penile carcinoma: state of the art and future perspectives. *Eur Radiol*. 2021;31(4):2245–2257.
51. Amin MB, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. New York (NY): Springer; 2017. p. 701–706.
52. Kirrander P, et al. Sentinel node biopsy in penile cancer: accuracy and clinical impact. *Eur Urol*. 2020;77(1):56–63.
53. Bleeker MCG, et al. Penile lesions: differential diagnosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(11):2001–2013.
54. Chau A, et al. Penile squamous cell carcinoma: histologic features and prognostic factors. *Urology*. 2018;112:203–209. doi:10.1016/j.urology.2017.10.041.
55. Cubilla AL, et al. Lateral spread and patterns of invasion in penile squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2019;32(5):687–698.
56. Pizzocaro G, et al. Efficacy of prophylactic lymphadenectomy in patients with penile carcinoma at high risk of lymph node metastases. *J Urol*. 1997;158(5):1516–1519.
57. Chau A, et al. Prognostic significance of histologic subtype in penile carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(8):1061–1071.
58. Fosså SD, et al. Psychological distress and quality of life after treatment for penile carcinoma. *J Urol*. 2018;199(4):1008–1015.
59. Hakenberg OW, et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol*. 2015;67(1):142–150.
60. Hatzichristodoulou G, et al. Glanssectomy and penile reconstruction for penile carcinoma: functional and cosmetic outcomes. *BJU Int*. 2020;125(2):253–260.
61. Windahl T, et al. Organ-preserving surgery for carcinoma of the glans penis. *J Urol*. 2004;172(6 Pt 1):2358–2361.
62. Djajadiningrat RS, et al. Partial penectomy revisited: oncological and functional results. *J Urol*. 2015;193(4):1209–1214.
63. Romero FR, et al. Sexual function after partial penectomy. *Urology*. 2005;66(6):1292–1296.

64. Lont AP, et al. Total penectomy for advanced penile carcinoma: long-term results. *J Urol*. 2003;170(3): 1046-1050.
65. Favorito LA, et al. Psychosocial aspects of total penectomy for penile cancer. *Int Braz J Urol*. 2019;45(6):1201–1210.
66. Horenblas S. Laser therapy and conservative management of penile carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 1997;15(2):96-101.
67. Protzel C, et al. Lymph node management in penile cancer. *Curr Opin Urol*. 2019;29(2):205-212.
68. Hakenberg OW, et al. Contemporary inguinal lymph node dissection in penile cancer. *Urol Oncol*. 2018;36(4):179.e9-179.e18.
69. Hansen BT, et al. Morbidity and quality of life after inguinal lymphadenectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(10):1904–1911.
70. Crook J, et al. Penile brachytherapy: indications, technique and outcomes. *Brachytherapy*. 2016;15(5):659-667.
71. Azrif M, et al. Organ-preserving radiotherapy for penile cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(4):271-279.
72. Pagliaro LC, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2010;28(24):3851–3857. doi:10.1200/JCO.2010.29.5477.
73. Nicholson S, et al. TIP chemotherapy for bulky nodal penile cancer: survival and resectability. *Ann Oncol*. 2013;24(11):3044-3048.
74. Lyndon M, et al. Immunotherapy in advanced penile squamous cell carcinoma. *ESMO Open*. 2024;9(3):100124. doi:10.1016/j.esmoop.2024.100124.
75. Garaffa G, et al. Total phallic reconstruction after penile amputation for carcinoma. *J Sex Med*. 2011;8(6):1796–1803.
76. Romero FR, et al. Quality of life and body image after treatment for penile cancer. *BJU Int*. 2010;106(5):748–752.
77. World Health Organization. *WHOQOL: Measuring Quality of Life*. Geneva: WHO; 1997.
78. World Health Organization. *Constitution of the World Health Organization*. Geneva: WHO; 1948.
79. Patrick DL, et al. *Health Status and Health Policy: Quality of Life in Health Care Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 1993.
80. Testa MA, et al. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med*. 1996;334(13):835–840.
81. Cella DF, et al. Measuring quality of life in oncology. *Semin Oncol*. 1994;21(3):409–415.
82. Aaronson NK, et al. Quality of life research in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 1993;11(7):1278–1290.
83. Fayers PM, et al. *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Interpretation of Patient-Reported Outcomes*. Wiley; 2016.
84. Bottomley A. The cancer patient and quality of life. *Oncologist*. 2002;7(2):120–125.
85. Efficace F, et al. Patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):e385–e393.
86. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(10):597–609.

87. Mitchell AJ, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):160–174
88. Krebber AMH, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology.* 2014;23(2):121-30.
89. Opjordsmoen S, et al. Quality of life in patients treated for penile cancer. A follow-up study. *Br J Urol.* 1994;74(5):652-7.
90. Almeida SN, et al. Fear of cancer recurrence: A qualitative systematic review and meta-synthesis of patients' experiences. *Clin Psychol Rev.* 2019;68:13-24.
91. Lebel S, et al. Towards the validation of a new, blended theoretical model of fear of cancer recurrence. *Psychooncology.* 2018;27(11):2594-2601.
92. Herschbach P, et al. Fear of progression in chronic diseases: psychometric properties of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q). *J Psychosom Res.* 2005;58:505–511.
93. Mehnert A, et al. Fear of progression in breast cancer patients—validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-SF). *J Psychosom Res.* 2006; 52(3):274-88.
94. Stone P, et al. Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34(11):1670–1676.
95. Hofman M, et al. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist.* 2007;12(Suppl 1):4–10.
96. Rosenberg M. *Society and the adolescent self-image.* Princeton University Press; 1965.
97. Arrington MI. “I don’t want to be an artificial man”: Narrative reconstruction of masculinity after cancer. *Sex Roles.* 2008;58(5–6):412–423.
98. Katz A. Sexuality after cancer: A model for male sexual identity reconstruction. *J Sex Med.* 2007;4(3):594–601.
99. Traa MJ, et al. Psychosexual rehabilitation for genital cancer patients: A systematic review. *Support Care Cancer.* 2012;20(8):1643–1655.
100. Singer S, et al. Psychosocial impact of cancer and implications for survivorship care. *Psychooncology.* 2019;28(11):2251–2258.
101. Simard S, et al. Fear of cancer recurrence: A review and proposed cognitive processing model. *Psychooncology.* 2009;18(4):361–372.
102. Lebel S, et al. From normal response to clinical problem: definition and clinical features of fear of cancer recurrence. *Support Care Cancer.* 2016;24(8):3265–3272.
103. Lebel S, et al. Towards the validation of a new, blended theoretical model of fear of cancer recurrence. *Psychooncology.* 2018;27(11):2594–2601.
104. Crist JV, et al. Factors reported to influence fear of recurrence in cancer patients: A systematic review. *Psychooncology.* 2013;22(5):978–986.
105. Holland J, et al. The new standard of quality cancer care: integrating the psychosocial aspects in routine cancer from diagnosis through survivorship. *Cancer J.* 2008;14(6):425-8.
106. Faller H, et al. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life. *J Clin Oncol.* 2013;31(6):782–793.
107. Aaronson NK, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Natl. Cancer I* 1993; 85: 365–376.
108. Rosen RC, et al. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822–830.

109. Smets EM, et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosom. Res.* 1995; 39: 315–325.
110. Zigmond AS, et al. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67: 361–370.
111. Simard S, et al. Fear of Cancer Recurrence Inventory: Development and initial validation of a multidimensional measure of fear of cancer recurrence. *Support. Care Cancer* 2009; 17: 241–251.
112. Straub Hogan MM, et al. Pathological characterization and clinical outcome of penile intraepithelial neoplasia variants: a North American series. *Mod Pathol* 2022; 35 (8), 1101–1109.
113. Soikkeli-Jalonen A, et al. Supportive interventions for family members of very seriously ill patients in inpatient care: a systematic review. *J Clin Nurs* 2021; 30 (15-16), 2179–2201.
114. Anderson D, et al. Mental Health in Urologic Oncology. *Health Psychol Res.* 2022;10(3):37518.
115. Madan R, et al. Erectile dysfunction and cancer: current perspective. *Radiat Oncol J.* 2020; 38(4):217-225.
116. Mahmood J, et al. Radiation-induced erectile dysfunction: Recent advances and future directions. *Adv Radiat Oncol.* 2016;1(3):161-169.
117. Maddineni SB, et al. Identifying the needs of penile cancer sufferers: a systematic review of the quality of life, psychosexual and psychosocial literature in penile cancer. *BMC Urol.* 2009;9:8.
118. Sansalone S, et al. Sexual outcomes after partial penectomy for penile cancer: results from a multi-institutional study. *Asian J Androl.* 2017;19(1):57-61.
119. D'Ancona CA, et al. Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma. *Urology.* 1997; 50(4):593-6.
120. Romero FR, et al. Sexual function after partial penectomy for penile cancer. *Urology.* 2005; 66(6):1292-5.
121. Sosnowski R, et al. Quality of life in penile carcinoma patients - post-total penectomy. *Cent European J Urol.* 2016; 69(2):204-11.
122. Windahl T, et al. Sexual function and satisfaction in men after laser treatment for penile carcinoma. *J Urol.* 2004; 172:648–651.
123. Pérez J, et al. Oncological and Functional Outcomes After Organ-Sparing Plastic Reconstructive Surgery for Penile Cancer. *Urology.* 2020; 142:161-165.e1.
124. Törnävä M, et al. Men's experiences of the impact of penile cancer surgery on their lives: A qualitative study. *European J Cancer Care.* 2022; 31(1).
125. Li L, et al. Chinese SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation, validation, and normalisation. *J Epidemiol Community Health.* 2003; 57(4):259-63.
126. Ficarra V, et al. General state of health and psychological well-being in patients after surgery for urological malignant neoplasms. *Urol Int.* 2000; 65(3):130-4.
127. Shah SMA, et al. Prevalence, Psychological Responses and Associated Correlates of Depression, Anxiety and Stress in a Global Population, During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Community Ment Health J.* 2021; 57(1):101-110.
128. Cooke JE, et al. Prevalence of posttraumatic and general psychological stress during COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020; 292(113347):113347.
129. Krebber AM, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology.* 2014; 23(2):121-30.
130. Mitchell AJ, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011; 12(2):160-74.
131. Lahiji R, et al. Penile Cancer Treatments and Their Psychiatric Sequelae: A National Analysis. *Urol Pract.* 2026;13(2):180-188.

132. Schneider RK. The suicidal patient. In Principles and Practice of Hospital Medicine, 2nd ed.; McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, Brotman DJ, Ginsberg JS, Eds.; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 2002; pp. 1915–1920.
133. Simpson WG, et al. Analysis of Suicide Risk in Patients with Penile Cancer and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(2):e257-e261.
134. Misono S, et al. Incidence of suicide in persons with cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4731-8.
135. Anderson D, et al. Mental Health in Urologic Oncology. *Health Psychol Res*. 2022;10(3):37518.
136. Stroe FA, et al. Sexual function in the penile cancer survivor: a narrative review. *Transl Androl Urol*. 2021; 10(6):2544-2553.
137. Whyte E, et al. Effects of partial penectomy for penile cancer on sexual function: A systematic review. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274914.
138. Barros R, et al. Changes in male sexuality after urologic cancer: a narrative review. *Int Braz J Urol*. 2023; 49(2):175-183.
139. Opjordsmoen S, et al. Quality of life in patients treated for penile cancer. A follow-up study. *Br J Urol*. 1994;74(5):652-7.
140. Audenet F, et al. Psychosocial impact of penile carcinoma. *Transl Androl Urol*. 2017; 6(5):874-878.

## BIOGRAFIJA

Dr Darko Jovanović (1987) diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, gde je završio i specijalizaciju iz urologije sa odličnim uspehom, kao i specijalističke akademske studije iz iste oblasti. Zaposlen je na Klinici za urologiju Kliničkog centra Srbije. U toku je subspecijalističkih studija iz onkologije, sa posebnim interesovanjem za urološke maligne bolesti i savremene koncepte procene ishoda lečenja.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi aktivno je uključen u program transplantacije bubrega, gde učestvuje u izvođenju zahvata i zbrinjavanju pacijenata u svim fazama transplantacionog procesa. Značajan deo njegovog rada obuhvata operacije visoke specifičnosti iz oblasti urološke onkologije. Posebnu oblast interesovanja predstavlja rekonstruktivna urologija, sa primenom savremenih implantacionih i funkcionalnih procedura.

Stručno usavršavanje proširivao je kroz kontinuirano učešće na evropskim kongresima i edukacijama, a poseban značaj ima višemesečni boravak u Univerzitetskom kliničkom centru u Tübingenu (Nemačka), gde je pod mentorstvom vodećih evropskih stručnjaka aktivno učestvovao u otvorenoj, robot-asistiranoj i rekonstruktivnoj hirurgiji. Tokom tog perioda dodatno se usavršavao u izvođenju kontinentnih derivacija urina, implantaciji penilnih proteza i veštačkog uretralnog sfinktera, čime je stekao iskustvo u procedurama koje predstavljaju standard savremene evropske urološke prakse i doprinose unapređenju domaće hirurške ponude.

Autor je i koautor radova objavljenih u međunarodnim časopisima sa SCI liste, sa tematskim fokusom na urološku onkologiju, transplantacionu medicinu i analizu prognostičkih faktora u malignim bolestima.

## SPISAK OBJAVLJENIH RADOVA

1. Jovanović D, Aćimović M, Pejčić T, Milojević B, Čegar B, Zeković M, Lisičić N, Džamić Z, Marić G. Comprehensive Evaluation of Quality of Life in Penile Cancer Patients following Surgical Treatment. *Healthcare (Basel)* 2023;11(23):3091. doi: 10.3390/healthcare11233091  
M22, IF=2,4
2. Jovanović D, Prediktori kvaliteta života kod pacijenata sa karcinomom penisa podvrgnutih hirurškoj intervenciji. *Medicinski podmladak* Vol. 80 Br 3. (2029) doi 10.5937/mp80-6222

### Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Darko Jovanović

Број индекса 2014 5004

#### Изјављујем

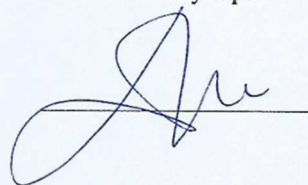
да је докторска дисертација под насловом

Ispitivanje kvaliteta života kod pacijenata sa karcinomom  
reusa lecenih hirurškom terapijom

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 17.02.2026.



**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Darko Jovanović  
Број индекса 2014 5004  
Студијски програм Epidemiologija  
Наслов рада Ispitivanje kvaliteta života kod pacijenata sa karcinomom peritoneuma lečenih limfotičnom terapijom  
Ментор Doc. dr Gorica Popaić  
prof. dr Zoran Džamić

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 27.02.2026.



### Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Испитивање квалитета живота код пацијената са карциномом  
реуса леукеи хируршком терапијом

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест попуњених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

у Београду, 27.02.2026.

