

## AUTOREFERAT

### 1. Imię i nazwisko: Inga Ludwin

### 2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

1999 r. – uzyskanie dyplomu lekarza, Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

2006 r. – uzyskanie tytułu doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy: „*Występowanie i znaczenie kliniczne atypowych komórek płaskonabłonkowych oraz atypowych komórek gruczołowych szyjki macicy*”, Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie – *rozprawa wyróżniona*

2009 r. – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie położnictwa i ginekologii z *oceną bardzo dobrą* – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

2014 r. – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie ginekologii onkologicznej z *oceną ponad dobrą* – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

### 3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

1999 r. – 2000 r. młodszy asystent, staż podyplomowy w Miejskim Szpitalu im Gabriela Narutowicza w Krakowie

2000. – 2001 r. młodszy asystent w Oddziale Klinicznym Kliniki Ginekologii i Onkologii Państwowego Szpitala Klinicznego (po zmianie nazwy Szpital Uniwersytecki) w Krakowie

2001 r. – 2009 r. asystent w Oddziale Klinicznym Kliniki Ginekologii i Onkologii Państwowego Szpitala Klinicznego (po zmianie nazwy Szpital Uniwersytecki) w Krakowie

2009 r. – nadal – starszy asystent w Oddziale Klinicznym Kliniki Ginekologii i Onkologii Państwowego Szpitala Klinicznego (po zmianie nazwy Szpital Uniwersytecki) w Krakowie

2004 r. – 2006 r. nauczyciel akademicki, asystent w Katedrze Ginekologii i Położnictwa – Klinice Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

2007 r. – 2010 r. nauczyciel akademicki, asystent w Katedrze Ginekologii i Położnictwa – Klinice Ginekologii i Onkologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

2010 r. – nadal – adiunkt w Katedrze Ginekologii i Położnictwa – Klinice Ginekologii i Onkologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

### 4. Wskazanie osiągnięcia\* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

\* w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

## a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

Jednotematyczny cykl publikacji:

### „Nowe techniki ultrasonografii kontrastowej i dopplerowskiej w diagnostyce drożności jajowodów”

Cykl publikacji z przedstawionego tematu stanowi indywidualny wkład w naukę i rozwój wiedzy i dotyczy on oceny nowych technik badania drożności jajowodów – piankowej ultrasonografii kontrastowej (sonohisterosalpingografia piankowa; Hydrosalpingo-foam sonography; HyFoSy). Publikacje ogniskują się na implementacji do praktyki klinicznej nowych, w tym autorskich metod takich jak wykorzystanie dwu- i trójwymiarowej piankowej sonohisterosalpingografii (2D/3D-HyFoSy) wzbogaconej zastosowaniem dwukierunkowego Dopplera mocy (2D/3D-HDF-HyFoSy) oraz wykorzystania automatyzacji skanowania (akwizycja trójwymiarowa) miednicy mniejszej w standaryzowaniu oceny drożności jajowodów. Przedstawione prace oryginalne oceniają dokładność diagnostyczną, niezawodność/zgodność między obserwatorami, oraz dyskomfort bólowy podczas tych procedur i efektywność stosowania środka przeciwbólowego podczas kompleksowej diagnostyki jamy macicy i jajowodów u kobiet z niepłodnością.

Każda z publikacji włączonych do cyklu była pierwszym opublikowanym badaniem w zakresie realizowanych celów. Publikacje pozwoliły gruntownie ocenić nowe metody oraz zaproponować nowy, najbardziej efektywny pod względem dokładności, inwazyjności i kosztów algorytm diagnostyczny. Na podstawie uzyskanych wyników wytyczono również nowe, interesujące obszary przyszłych badań.

Przedstawione publikacje zostały opublikowane w najbardziej renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych, z których wszystkie zajmują czołowe miejsca wg bazy *Journal Citation Reports (JSC)* w dziedzinie ginekologii i położnictwa lub ultrasonografii pod względem wpływu tj. ***Human Reproduction, Oxford Univeristy Press*** (wg listy rankingowej ISI 2016: 5/80 w dziedzinie *Obstetrics & Gynecology*; 2/29 w dziedzinie *Reproductive Biology*); ***Ultraschall in der Medizin, Thieme*** (drugie pod względem *Impact Factor* w dziedzinie ultrasonografii) oraz w ***The Journal of Minimally Invasive Gynecology, Elsevier*** (wcześniej ukazujące się pod nazwą *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*; najbardziej wpływowe czasopismo z zakresu technik endoskopii ginekologicznej i innych procedur minimalnie inwazyjnych w ginekologii).

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem **3 oryginalnych** prac.

**Sumaryczny IF** dla tych publikacji wynosi **11,973 (KBN/MNiSW – 110 pkt.)**. Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

## b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

### **Publikacja nr 1**

**Ludwin I**, Ludwin A, Wiechec M, Nocun A, Banas T, Basta P, Pitynski K. Accuracy of hysterosalpingo-foam sonography in comparison to hysterosalpingo-contrast sonography with air/saline and to laparoscopy with dye.

Hum Reprod. 2017;32:758-769. doi: 10.1093/humrep/dex013.

**IF – 5,02; KBN/MNiSW – 45 pkt.** (praca oryginalna)

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i projektu badania, zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej, zapewnieniu integralności całego badania, przeglądzie piśmiennictwa, zawartości intelektualnej manuskryptu, redakcji manuskryptu, poprawie i ostatecznej akceptacji wersji do publikacji. Mój proporcjonalny udział w realizacji pracy szacuję na 70%.*

### **Publikacja nr 2**

**Ludwin I**, Martins WP, Nastri CO, Ludwin A. Pain Intensity During Ultrasound Assessment of Uterine Cavity and Tubal Patency With and Without Painkillers: Prospective Observational Study.

J Minim Invasive Gynecol. 2017;24:599-608. doi: 10.1016/j.jmig.2017.01.015.

**IF – 3,061; KBN/MNiSW – 25 pkt.** (praca oryginalna)

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na: opracowaniu koncepcji i projektu badania, koordynacji badania, zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej, zapewnieniu integralności całego badania, przeglądzie piśmiennictwa, zawartości intelektualnej manuskryptu, redakcji manuskryptu, poprawie i ostatecznej akceptacji wersji do publikacji. Mój proporcjonalny udział w realizacji pracy szacuję na 70%.*

### **Publikacja nr 3**

**Ludwin I**, Ludwin A, Nastri C, Coehlo-Neto M, Kottner J, Martins W. Inter-rater reliability of air/saline HyCoSy, HyFoSy and HyFoSy combined with power Doppler for screening tubal patency.

Ultraschall in Med 2017 doi: 10.1055/s-0043-120111

**IF – 3,892; KBN/MNiSW – 45 pkt.** (praca oryginalna)

*Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i projektu badania, zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej, zapewnieniu integralności całego badania, przeglądzie piśmiennictwa, zawartości intelektualnej manuskryptu, redakcji manuskryptu, poprawie i ostatecznej akceptacji wersji do publikacji. Mój proporcjonalny udział w realizacji pracy szacuję na 70%.*

W załączeniu:

- kopie powyższych prac (załącznik nr 3)
- oświadczenie współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim (załącznik nr 4)
- potwierdzenie IF z poświadczeniem przez Bibliotekę Medyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie (załącznik nr 7)

### **c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

#### **Wstęp**

Ocena drożności jajowodów wchodzi w zakres podstawowej diagnostyki niepłodności małżeńskiej (NICE 2004). Tradycyjną metodą, wprowadzoną w 1914 roku jest histerosalpingografia rentgenowska stosowana szeroko do dziś na całym świecie i w Polsce. Jednak przeprowadzanie tej procedury wiąże się z narażeniem kobiety na działanie promieniowania rentgenowskiego przy jednoczesnej ograniczonej dokładności diagnostycznej tej metody, a w szczególności niskiej pozytywnej wartości predykcyjnej (PPV 38%)(ASRM, 2005). Stąd też od lat 80-tych dwudziestego wieku na popularności zyskała dokładna, ale stosunkowo inwazyjna laparoscopia z testem barwnym. Innym alternatywnym sposobem diagnostyki jest ultrasonograficzna ocena drożności jajowodów (NICE 2004), określana w piśmiennictwie międzynarodowym akronimem HyCoSy (**H**ysterosalpingo **C**ontrast **S**onography) (Deichert et al., 1989), a w Polsce sonohysterosalpingografią kontrastową lub histerosalpingosonografią. Początkowo do kontrastowania jajowodów stosowano sól fizjologiczną, jednak jako kontrast negatywny słabo kontrastowała jajowody (Boudghene et al, 2001). Stąd też poszukiwano pozytywnych środków kontrastowych, które znacznie lepiej kontrastują jajowody i ich przepływ przez jajowody jest znacznie wyraźniej widoczny w ultrasonografii. Najprostszym i najtańszym pozytywnym środkiem kontrastowym jest sól fizjologiczna z powietrzem podawane naprzemiennie (Jeanty et al., 2000). Jednak pasaż mieszaniny soli z powietrzem przez jajowody jest stosunkowo szybki i niestabilny, a dokładność metody jak wykazano wcześniej, nie przekracza dokładności histerosalpingografii i wydaje się mocno uzależniona od doświadczenia i spostrzegawczości osoby przeprowadzającej test. Brak zaufania części klinicystów do wartości diagnostycznej i niezawodności HyCoSy jest główną barierą w jej szerszym zastosowaniu i podejmowaniu na jej podstawie istotnych decyzji klinicznych (np. zalecenia chirurgicznej korekcji lub procedur wspomaganego rozrodu). Choć dokładność metod HyCoSy była uznawana za operatorozależną (Saunders et al., 2011), nigdy wcześniej nie przeprowadzono badań dotyczących niezawodności/zgodności między obserwatorami, pomimo iż jest to jednym z istotnych punktów metodologii i raportowania badań z zakresu dokładności diagnostycznej (STARD). Ostatnie trendy w ocenie wartości metod diagnostycznych wskazują, że testowanie niezawodności/zgodności między obserwatorami jest niezwykle istotne i doczekało się własnych specyficznych wytycznych, co do metodologii tych badań i raportowania wyników (GRRAS, Kottner et al, 2011).

Równolegle do stosowania mieszaniny soli z powietrzem wprowadzono lub stosowano kontrasty pozytywne I-wszej generacji w postaci zawiesin mikrokrystalicznych (mikrocząsteczki galaktozy w wodzie, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany). Jednak z przyczyn rynkowych został on już wycofany z obrotu lub ze względu na wysokie koszty nie był stosowany powszechnie, szczególnie w Polsce. W ostatnich latach na popularności w ultrasonografii kontrastowej zyskują środki II generacji. Pierwszym z nich stosowanym w badaniach naukowych do testowania jajowodów był SonoVue (sześćciofluorek siarki w mikropęcherzykach, Bracco International BV, Amsterdam, The Netherlands) (Exacoustos et al., 2009). W roku 2011 na rynek Uni Europejskiej i Polski do rutynowej praktyki wprowadzono nowy środek kontrastowy, piankę wytwarzaną z żelu na bazie hydroksycelulozy i glicerolu, środków naturalnych ulegających szybkiej biodegradacji; ExemFoam® (hydroxyethylcellulose, glycerol and purified water; GynaecologIQ, Delft, The Netherlands). Zmieszanie żelu z wodą pozwala na wytworzenie pianki, która w sposób stabilny i wyraźny kontrastuje jajowody i ulega szybkiej biodegradacji w organizmie ludzkim. Pierwsze raporty związane ze stosowaniem tego środka kontrastowego były bardzo zachęcające pod względem przydatności klinicznej i dokładności diagnostycznej (100%) (Emanuel et al., 2012; Van Schoubroeck et al., 2013). Metoda HyFoSy zaczęła być szeroko stosowana w całej Europie w codziennej praktyce klinicznej. Wykonano kilkaset tysięcy procedur HyFoSy w całej Europie nie odnotowując istotnych, nieznanych wcześniej powikłań, które mogą zdarzyć się podczas testowania drożności jajowodów. W szczególności nie odnotowano powikłań alergicznych, które łącznie z wstrząsem anafilaktycznym mogą być groźnym powikłaniem histerosalpingografii rentgenowskiej (Saunders et al., 2011). Raportowano też, fakt, iż odczucia bólowe podczas infuzji pianki są niższe niż przy tradycyjnej histerosalpingografii rentgenowskiej (Dreyer et al, 2014). Nie było jednak porównań ze standardowym kontrastowaniem solą fizjologiczną i powietrzem.

Równolegle do rozwoju w zakresie stosowanych środków, dokonywał się postęp w zakresie wykorzystania obrazowania trójwymiarowego podczas ultrasonograficznego badania drożności jajowodów (Exacoustos et al., 2009). Obrazowanie trójwymiarowe stosowano podczas testowania drożności mieszaniną soli z powietrzem, nie wykazując istotnej przydatności tej metody (Watermann et al., 2004). Z kolei badacze wykorzystujący kontrast SonoVue opublikowali przekonujące raporty dotyczące jakości obrazowania wsparte doskonałą dokumentacją obrazową, podkreślając rolę automatycznego skanowania trójwymiarowego miednicy mniejszej, co może zmniejszyć operatorozależność standardowej diagnostyki dwuwymiarowej (Exacoustos et al., 2009).

Obok technik kontrastowych oraz sposobów dwu- i trójwymiarowego obrazowania wykazano także przydatność obrazowania dopplerowskiego w diagnostyce drożności jajowodów (Sladkevičius et al., 2000). Systematyczny przegląd z metaanalizą potwierdził zwiększenie dokładności HyCoSy z użyciem Dopplera w stosunku do procedur wykonywanych bez Dopplera i różnych środków kontrastowych stosowanych w przeszłości (Maheux-Lacroix et al., 2014). Jednak zastosowanie technik Dopplerowskich podczas kontrastowania solą i powietrzem jest związane z dużą liczbą artefaktów, co podważa wartość diagnostyki Dopplerowskiej przy tym środku kontrastowym (Jeanty et al, 2000). Natomiast nie wykazano wpływu stosowania komercyjnych środków kontrastowych na zwiększenie dokładności HyCoSy (Maheux-Lacroix et al., 2014). Badania te nie dotyczyły jednak

kontrastów pod postacią pianki.

W ostatnim czasie wprowadzono nową ulepszoną technologię Dopplera mocy: tzw. high definition flow (HDF), Doppler dwukierunkowy, który jak wykazano cechował się lepszą rozdzielczością osiową oraz większą czułością niż standardowe obrazowania Dopplerowskie (Alcazar i Kudła, 2010). Podczas HyFoSy, z uwagi na stabilny przepływ pianki przez jajowody oraz mikropęcherzykową strukturę tego kontrastu istnieją przesłanki do wykorzystania HDF w celu poprawy dokładności diagnostycznej i niezawodności/zgodności między obserwatorami.

Analizując dostępne dane z piśmiennictwa opracowałam metodę, która poprzez efekt synergii benefitów wykazanych w innych badaniach mogłaby być potencjalnie bardziej dokładna i powtarzalna w badaniu drożności jajowodów niż poszczególne jej składowe; tj. 2D/3D-HDF-HyFoSy; łączącą benefity ze stosowania kontrastu piankowego (Emanuel et al., 2011), automatycznego skanowania miednicy mniejszej i jajowodów bez konieczności intensywnych manewrów głowica ultrasonograficzna i uzależnienia jakości diagnostyki od sprawności i doświadczenia manualnego ultrasonografisty (Exacoustos et al., 2009) oraz z wykorzystaniem dwukierunkowego Dopplera mocy do detekcji przepływu kontrastu przez jajowody (Kim et al., 2008).

Niezwykle interesującym zagadnieniem gdyby okazało się, że metoda różni się istotnie pozytywną wartością predykcyjną byłaby próba odpowiedzi na pytanie jaka mogłaby być rola i miejsce poszczególnych technik, zarówno najbardziej tradycyjnej dwuwymiarowej HyCoSy z mieszaniną soli z powietrzem, 2D/3D-HyFoSy oraz 2D/3D-HDF-HyFoSy w algorytmie postępowania u kobiet z niepłodnością, zwłaszcza, iż systematyczne przeglądy dotyczące 2D-HyCoSy wskazywały na wysoką negatywną wartość predykcyjną diagnostyki opartej o mieszaninę soli fizjologicznej/powietrza.

Ważnym aspektem diagnostyki kobiet z niepłodnością jest również jednoczasowa diagnostyka jamy macicy podczas badania drożności jajowodów. Mikropęcherzykowe kontrasty pozytywne, w tym kontrast piankowy nie są zbyt dokładne w obrazowaniu patologii wewnątrzmacicznych, w szczególności patologii endometrium, które często podobnie jak pianka dają hyperechogeniczne echo w ultrasonografii. Z kolei kontrastowanie solą fizjologiczną (sonohisterografia) jest bardzo dokładnym sposobem diagnostyki jamy macicy, co potwierdzono między innymi w badaniach zespołu krakowskiego (Ludwin. et al., 2011), w szczególności jeśli stosuje się obrazowanie trójwymiarowe (Ludwin. et al., 2013). Dodatkowo sonohisterografia przeprowadzana jako element kompleksowej procedury z HyCoSy wpisuje się w standard diagnostyki czynnika mechanicznego i oceny obrazowej miednicy mniejszej podczas jednej wizyty pacjenta (Groszman et al., 2016) bez konieczności wykonywania laparoskopii z histeroskopią. Ostatnio opisaliśmy nową metodę diagnostyki objętości jamy macicy w oparciu o trójwymiarową ultrasonografię oraz oprogramowanie stosowane uprzednio do automatycznego obliczania objętości np. do obliczeń objętości pęcherzyków jajnikowych (SonoAVC, GE). Metoda ta, nazwana przez nas SonoHysteroAVC, może przyczynić się do zwiększenia zakresu diagnostyki, pozwala na obliczanie objętościowych indeksów symetrii jamy macicy i indeksów podziału, a całość diagnostyki odbywa się offline na podstawie objętości trójwymiarowych uzyskanych w czasie standardowej 3D sonohisterografii w czasie rzeczywistym (Ludwin et al., 2017).

Metody ultrasonografii kontrastowej w badaniu macicy i jajowodów choć zazwyczaj

bardzo dobrze tolerowane przez kobiety, są całkowicie bezbolesne tylko dla części z nich. Pozostała część kobiet odczuwa dyskomfort bólowy porównywalny z bólami menstruacyjnymi. Jednakże, ryzyko krótkotrwałego odczuwania średniego lub silnego bólu (NRS > 3 pkt) jest obserwowana u części pacjentów, co związane jest z aspektami technicznymi procedury; założeniem wziernika, katetera, uszczelnieniem szyjki przez balon, podaniem kontrastu, który pod ciśnieniem rozszerza jamę macicy oraz przedostaniem się kontrastu przez jajowody do jamy otrzewnowej. Stosowanie środków przeciwbólowych jest jedną z dostępnych opcji, jednak efektywność takiego postępowania nie była potwierdzona w badaniach z randomizacją i poszczególne ośrodki stosują własne standardy. W przypadku 2D-HyFoSy dostępne dane są sprzeczne; ośrodek który nie stosował środków przeciwbólowych raportował niższy poziom bólu (Dreyer et al, 2014), niż ośrodek który rutynowo stosował środek przeciwbólowy (Van Schoubroeck et al., 2015). Stąd też ważnym aspektem oceny klinicznej metod kontrastowych jest ocena poziomu bólu podczas tych procedur oraz sprawdzenie faktycznej efektywności środków przeciwbólowych u pacjentek poddawanych kompleksowej diagnostyce ultrasonograficznej jamy macicy i drożności jajowodów.

Celem moich badań w ramach jednotemtycznego cyklu publikacji była nie tylko gruntowna ocena dokładności diagnostycznej, niezawodności/zgodności najnowszych technik (2D/3D-HyFoSy, 2D-HDF-HyFoSy) na tle dokładności HyCoSy z mieszaniną soli fizjologicznej i powietrza oraz wyników z laparoskopii z testem barwnym (test referencyjny), ale również ocena poziomu bólu i efektywności środków przeciwbólowych podczas ultrasonograficznego badania jamy macicy i drożności jajowodów u kobiet.

## **Publikacja nr 1**

Celem **publikacji nr 1** opublikowanej w *Human Reproduction (Oxford University Press)* była ocena dokładności diagnostycznej dwu- i trójwymiarowej histerosalpingosonografii kontrastowej z użyciem pianki (2D/3D-HyFoSy) i dwu- i trójwymiarowej histerosalpingosonografii z użyciem pianki i wspomaganą Dopplerem dwukierunkowym wysokiej mocy (2D/3D-HDF-HyFoSy) w porównaniu do laparoskopowej chromotubacji z użyciem błękitu metylenowego (jako metody referencyjnej) i dwu wymiarowej histerosalpingosonografii kontrastowej z użyciem powietrza/soli fizjologicznej – 2D-HyCoSy ( jako wstępnego testu indeksowego)

Według dostępnej mi wiedzy było to pierwsze badanie porównujące dokładność diagnostyczną 2D/3D-HyFoSy i 2D/3D-HDF-HyFoSy z przeprowadzaną laparoskopową chromotubacją (standard referencyjny). Ponadto było to pierwsze badanie porównujące zarówno 2D/3D-HyFoSy i 2D/3D-HDF HyFoSy jak i 2D-HyCoSy ze sobą i standardem referencyjnym jednocześnie. Dlatego wyniki tego badania opisane w publikacji 1 są cenne dla określenia nowych strategii diagnostycznych.

Mocną stroną opublikowanego badania był jego prospektywny charakter, stosunkowo duża wielkość próby, niewyselekcjonowana populacja nieplodnych kobiet, zaślepienie badaczy, randomizowane przypisanie ekspertów do poszczególnych procedur, a także zaślepienie badaczy wykonujących test referencyjny.

### **Wnioski publikacji nr 1:**

Obie techniki 3D-HyFoSy z zastosowaniem pianki mają wysoką dokładność diagnostyczną (>90%), obie mają wysoką pozytywną wartość predykcyjną i niższy wskaźnik wyników niejednoznacznych/fałszywie pozytywnych niż 2D-HyCoSy z użyciem powietrza i soli fizjologicznej. Dodatkowo konieczność potwierdzenia diagnozy poprzez zastosowanie laparoskopii wystąpiła w o 50% mniejszej liczbie przypadków 2D/3D-HDF-HyFoSy niż 2D-HyCoSy.

Mimo stwierdzenia istotnie wyższej dokładności diagnostycznej 2D/3D-HDF-HyFoSy, biorąc pod uwagę negatywną i pozytywną wartość predykcyjną badanych metod, przewidywane prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności w populacji docelowej dla testu skriningowego oraz iloraz wiarygodności wyniku ujemnego i pozytywnego oraz uwzględniając potestowe prawdopodobieństwo (Nomogram Fogana) przedstawiono następujące wnioski:

Metoda 2D-HyCoSy z użyciem mieszaniny powietrza i soli fizjologicznej jako medium kontrastowego (2D-HyCoSy), która ma wysoką negatywną wartość predykcyjną jest odpowiednia, jako nieinwazyjna i stosunkowo tania metoda przeprowadzana w trybie ambulatoryjnym i może być stosowna jako test indeksowy i podstawowa metoda skriningu. Natomiast 2D/3D histerosalpingografia z użyciem pianki wspomaganą dwukierunkowym Dopplerem mocy (2D/3D-HDF-HyFoSy), która ma znacząco wyższą dodatnią wartość predykcyjną może znaleźć zastosowanie jako standard w celu weryfikacji wątpliwych czy pozytywnych wyników uzyskanych w 2D-HyCoSy. Strategia ta znacząco redukuje potrzebę stosowania laparoskopowej chromotubacji z użyciem błękitu metylenowego jako standardu referencyjnego.

### **Znaczenie praktyczne i naukowe wyników publikacji 1:**

Wyniki tego badania są szczególnie ważne, dla tych ośrodków zajmujących się diagnostyką niepłodności pochodzenia jajowodowego, w których dostęp do ultrasonografii trójwymiarowej i środków kontrastowych II generacji jest ograniczony. Wyniki badania mogą być wykorzystane w celu określenia strategii postępowania diagnostycznego z wysoką dokładnością diagnostyczną, ale minimalną inwazyjnością i ograniczeniem stosowania wyrafinowanych środków kontrastowych i zaawansowanej technologii.

Zaproponowany w oparciu o wyniki badania algorytm, może być podstawą wyznaczenia nowej strategii postępowania klinicznego u kobiet z niepłodnością oraz może być przedmiotem kolejnych badań klinicznych w populacjach bardziej wyselekcjonowanych, np. u kobiet z wynikami niejednoznacznymi oraz wykrytą niedrożnością przy użyciu metod o niższej pozytywnej wartości predykcyjnej jako kolejnego kroku diagnostycznego zamiast laparoskopii.

Publikacja nr 1 od czasu jej opublikowania (kwiecień 2017) była cytowana 2 razy wg bazy danych Scopus i 5 razy wg Google Scholar.



## **Publikacja nr 2**

Współcześnie obserwuje się wzrost zainteresowania technikami małoinwazyjnymi w oparciu o technikę 2D/3D ultrasonografii w ocenie jamy macicy oraz drożności jajowodów. Wcześniej opisywane metody diagnostyczne często wiązały się z dużym dyskomfortem bólowym, celowe wydawało się więc przeprowadzenie badania na temat percepcji bólu przez pacjentki podczas tych procedur. Istnieje założenie sugerujące, iż użycie większej objętości środka kontrastowego oraz różnych środków kontrastowych w trakcie jednej sesji badania może spowodować wzrost odczuwania intensywności bólu w porównaniu do użycia pojedynczego kontrastu. Co więcej, każdy z etapów procedury może wywoływać ból o różnej intensywności, szczególnie uwzględniając lepkość medium kontrastowego oraz siłę niezbędną do przepłukania jajowodów. Nie jest również jasne czy użycie leku przeciwbólowego przed oceną morfologii jamy macicy i drożności jajowodów jest wartościowe i celowe.

**Publikacja nr 2;** (*The Journal of Minimally Invasive Gynecology, Elsevier*), miała na celu oszacowanie intensywności bólu i częstości wystąpienie łagodnego do ciężkiego bólu podczas ultrasonograficznej oceny jamy macicy i drożności jajowodów z użyciem soli fizjologicznej, mieszaniny powietrza i soli oraz pianki jako mediów kontrastowych z i bez użycia leku przeciwbólowego.

### **Najważniejsze wnioski publikacji nr 2**

Choć średnia intensywność bólu nie była wysoka, częstość jego wystąpienia o charakterze od umiarkowanego do ciężkiego dotyczyła prawie połowy kobiet z grupy kontrolnej (bez leku przeciwbólowego). Istotną jest obserwacja, iż intensywność bólu u kobiet które otrzymały środek przeciwbólowy (Paracetamol z Kodeiną) przed badaniem jest mniejsza w trakcie podawania pianki oraz redukuje odsetek kobiet odczuwających umiarkowany / ciężki ból w trakcie procedury. Pomimo użycia leku nadal jednak ¼ kobiet odczuwała ból o znaczącej intensywności na jakimś etapie procedury. Dodatkowo nie obserwowano wpływu leku na odczuwanie bólu 30 minut po zakończeniu procedury.

### **Znaczenie praktyczne i naukowe publikacji nr 2**

Jest to pierwsza publikacja oceniająca intensywność bólu oraz częstość jego występowania na poziomie od umiarkowanego do silnego podczas i po zakończeniu procedur oceniających jamę macicy oraz drożność jajowodów z użyciem różnych mediów kontrastowych.

Dodatkowo jest to pierwsza publikacja porównująca wyniki z użyciem i bez środka przeciwbólowego w odniesieniu do różnych etapów procedury, oraz porównanie bólu podczas podawania soli z powietrzem a pianki.

Najistotniejszą kliniczną implikacją z tego badania jest, iż złożone procedury ultrasonograficzne z użyciem różnych mediów kontrastowych mogą być istotnie mniej bolesne z niższym wskaźnikiem umiarkowanego/ciężkiego bólu w trakcie i po badaniu jeśli pacjentkom zostanie podany paracetamol z kodeiną.

Powinno się również informować kobiety przystępujące do tego badania, iż pomimo, że jest to badanie dobrze tolerowane, to około 50 % z tych u których nie poda się paracetamolu z

kodeiną może doświadczyć bólu o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Interesującym okazało się, iż dodanie opcji Dopplera nie zwiększa intensywności odczuwanego bólu, natomiast poprawia dokładność diagnostyczną i redukuje ryzyko wyników fałszywie pozytywnych.

### **Publikacja nr 3**

Techniki ultrasonograficzne z użyciem hyperechogennych mediów kontrastowych są szeroko stosowane w diagnostyce jamy macicy i jajowodów u kobiet, które mają problem z zajściem w ciążę. Najbardziej dostępną, a jednocześnie najtańszą metodą jest 2D HyCoSy z użyciem soli fizjologicznej i powietrza jako medium kontrastowego. Jednak jednym z podstawowych ograniczeń tej techniki jest stosunkowo wysoki odsetek wyników niejasnych. Wiele mediów dostępnych komercyjnie zostało wprowadzonych w celu poprawy dokładności diagnostycznej technik ultrasonograficznych, między innymi pianka, jak również nowe techniki jak 3D USG, badanie Dopplerowskie. Natomiast wpływ tych interwencji na poprawę niezawodności/zgodności między obserwatorami oraz dokładność diagnostyczną w stosunku do 2D HyCoSy jest wciąż dyskusyjny.

Stąd też integralną częścią wiedzy o stosowanych metodach 2D-HyCoSy, 2D/3D-HyFoSy z Dopplerem i bez Dopplera była ocena niezawodności/zgodności między badaczami (*inter-rater reliability, inter-rater agreement*) każdej z trzech stosowanych technik oceny drożności jajowodów.

Celem dodatkowym **publikacji nr 3** było porównanie dokładności diagnostycznej różnych technik ultrasonograficznych oceny online i offline w porównaniu do laparoskopowej chromotubacji.

Podstawową barierą dla przeprowadzenia tych badań byłaby konieczność powtórzenia tej samej procedury przez innego badacza. Stąd też, aby wyeliminować potrzebę ponownego badania pacjenta w czasie rzeczywistym tą samą metodą, wykorzystano w tym celu nagrania video wystandaryzowanych procedur 2D-HyCoSy, 2D-HyFoSy i 2D/3D-Doppler-HyFoSy ze zbioru losowo wybranych pacjentów poddawanych diagnostyce przy użyciu tych metod oraz laparoskopii z testem barwnym.

W **publikacji nr 3** zaprezentowano szczegółową, oryginalną nomenklaturę i metodykę oceny drożności jajowodów techniką 2D/3D HDF HyFoSy, która może być wykorzystywana w przyszłości przez innych badaczy oraz w praktyce do ujednoczenia kryteriów diagnostycznych i standaryzacji diagnostyki. Wyniki oceny jajowodów przy użyciu 2D HyCoSy, 2D/3D HDF HyFoSy i 2D/3D HyFoSy porównano z wynikami laparoskopowej chromotubacji, dostępnymi z zestawu danych uprzednio zebranych.

Wyniki badania wykazały, że 2D/3D HDF HyFoSy jest metodą o znaczącej lub perfekcyjnej mocy porozumienia między obserwatorami w ocenie jajowodów.

### **Najważniejsze wnioski publikacji nr 3**

Jest to pierwsze badanie oceniające zgodność i niezawodność pomiędzy dwoma obserwatorami w ocenie ultrasonograficznych technik badania drożności jajowodów, zarówno najbardziej tradycyjnych (stosowana od 25 lat 2D-HyCoSy), niedawno wprowadzonych: 2D/3D-HyFoSy i aktualnie rozwijanych: 2D/3D-HDF-HyFoSy

Jest to również pierwsze badanie porównujące zgodność i niezawodność pomiędzy oceną off-line zapisanych plików wideo oraz oceną w czasie rzeczywistym ultrasonograficznych technik badania jajowodów. Dodatkowo zwalidowano ocenę w czasie rzeczywistym i ocenę plików wideo ze złotym standardem badań drożności jajowodów tj. laparoskopową chromotubacją (standard referencyjny).

Okazało się, iż 2D/3D-HDF-HyFoSy z użyciem dwukierunkowego Dopplera mocy jest bardziej niezawodną metodą niż 2D-HyCoSy i 2D/3D-HyFoSy w ocenie drożności jajowodów.

Również zgodność między obserwatorami dokonującymi oceny w czasie rzeczywistym, a tymi, którzy dokonywali oceny zapisanych plików była największa w przypadku 2D/3D-HDF-HyFoSy.

Dodatkowo czułość i specyficzność oceny offline 2D/3D-HDF-HyFoSy była najwyższa w porównaniu do standardu referencyjnego i wydaje się być mniej zależna od obserwatora. Pozwala to ograniczyć stosowanie laparoskopowej chromotubacji do przypadków wymagających powtórnej interwencji chirurgicznej i zredukować koszty leczenia u pacjentów z podejrzeniem jajowodowej przyczyny niepłodności.

### **Znaczenie praktyczne i naukowe publikacji nr 3**

Wyniki badania należy odczytać jako dające się uogólnić zarówno w populacji testowej, jak i docelowej. Zastosowanie pianki oraz dołączenie opcji Dopplerowskiej (dwukierunkowy Doppler mocy) pozwala znacząco zmniejszyć niezgodność diagnostyczną pomiędzy badaczami. Obserwowana zgodność między badaczami 2D/3D-HDF-HyFoSy jest wystarczająco wysoka (oceniana jako bardzo dobra przy współczynniku kappa >0,95) do stawiania klinicznie istotnych decyzji. Badanie wykazało, że 2D/3D-HDF-HyFoSy ma najmniejszy odsetek niezgodności w ocenie statusu drożności jajowodów w porównaniu z 2D/3D-HyFoSy oraz szeroko stosowanym i dobrze znanym 2D-HyCoSy. Badanie dostarczyło również istotnych informacji o najlepszym postępowaniu u kobiet, u których wymagane jest podjęcie klinicznie istotnych decyzji tj. IVF/ICSI z powodu niedrożności jajowodów. Wydaje się, iż techniki ultrasonograficzne bez użycia Dopplera, zwłaszcza 2D-HyCoSy mają zbyt niską niezawodność i specyficzność by na ich podstawie postawić ostateczne rozpoznanie niedrożności jajowodów.

Najistotniejszym klinicznie wnioskiem z publikacji nr 3 jest wykazanie, iż technika 2D/3D-HDF-HyFoSy z użyciem Dopplera ma zarówno wysoką niezawodność i zgodność między badaczami oraz wysoką dokładność diagnostyczną. Stad 2D/3D-HDF-HyFoSy może być stosowane nie tylko jako badanie pierwszej linii w badaniu drożności jajowodów, ale również jako metoda weryfikacji niejednoznacznych /pozytywnych wyników (niedrożne jajowody) wyników z 2D-HyCoSy, HSG czy 2D/3D-HyFoSy bez użycia Dopplera, w miejsce

tradycyjnie stosowanej w tym celu laparoskopii. W publikacji nr 3 wykazano iż zastosowanie kolorowego Dopplera poprawiło zgodność/niezawdoność między obserwatorami w ocenie drożności jajowodów. Dlatego ta technika powinna być preferowana aby zminimalizować ryzyko błędnej diagnozy i nieprawidłowej interpretacji uzyskanych wyników.

## **5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych**

Moje zainteresowania naukowo-badawcze skupiły się wokół pięciu głównych obszarów: (i) diagnostyki cytologicznej i infekcji wirusem HPV, (ii) zaawansowanej ultrasonografii trójwymiarowej w medycynie reprodukcyjnej i walidacji systemów klasyfikacyjnych wad wrodzonych macicy, (iii) ginekologii małoinwazyjnej, (iv) ultrasonografii prenatalnej, (v) opracowywaniu i walidacja nowych metod ultrasonograficznych; SonoHysteroAVC; wirtualnej histeroskopii; sonovaginocerwikografii i wirtualnej spekuloskopii.

Z tą tematyką związane są też moje najważniejsze pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze. Osiągnięcia te były prezentowane w formie publikacji naukowych, w formie artykułów oryginalnych, streszczeń prac badawczych oraz podczas licznych wystąpień na międzynarodowych kongresach organizowanych przez ESGE (*The European Society for Gynaecological Endoscopy*), ESHRE (*The European Society of Human Reproduction and Embryology*) oraz ISUOG (*The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*). Trzykrotnie opis nowych technik ultrasonograficznych opracowanych przy moim współdziałaniu (SonoHysteroAVC, trójwymiarowa sonocerwikowaginografia I wirtualna spekuloscopia, oraz HyLiFoSy) znalazł się jako artykuł ze zdjęciem miesiąca (*Picture of the Month*) na okładce prestiżowego *Ultrasound Obstetrics and Gynecology* (Wiley) (IF 4.71); Lipiec 2017, Listopad 2017, Grudzień 2017. Duża część artykułów została opublikowana w czasopismach o najwyższym wpływie w dziedzinie położnictwa i ginekologii: *Human Reproduction* (Oxford University Press), *Fertility and Sterility* (Elsevier), *Ultrasound Obstetrics and Gynecology* (Wiley), oraz *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (Elsevier). Z innych istotnych pod względem wpływu czasopism, w których publikowałam należy wymienić: *Menopause* (Wolters Kluwer), *Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine* oraz *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*.

### **A. Infekcja wirusem HPV, diagnostyka i procesy karcynogenezy w stanach przednowotworowych i raku szyjki macicy**

Zakażenia HPV są najbardziej rozpowszechnioną infekcją przenoszoną drogą płciową stanowiąc istotny problem epidemiologiczny w Europie i na całym świecie. W ciągu swojego życia ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn było, jest lub będzie zakażonych wirusem HPV. Zakażenie HPV jest zazwyczaj przemijające, ale infekcja przetrwała wirusami o wysokim potencjale onkogennym wiąże się nierozdzielnie z rozwojem CIN, VIN, VAIN, raka szyjki, pochwy, sromu, odbytu i prącia. Byłam współbadaczem w projekcie w którym

brały udział jedynie trzy zespoły badawcze z Polski pt. “*A Randomized, Worldwide, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy on the Incidence of HPV 16/18- Related CIN 2/3 or worse of the Quadrivalent HPV (Types 6,11,16,18) L1 Virus- Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23- year-old women- the FUTURE II Study (Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical disease)* – badanie III fazy (współbadacz)

Uczestniczyłam aktywnie w badaniach dotyczących procesów karcynogenezy w raku szyjki macicy, diagnostyki stanów przednowotworowych oraz roli infekcji wirusa HPV. Wyniki badań przedstawiono w kilku artykułach oryginalnych.

**Ludwin I**, Ludwin A, Basta A. Wpływ mikroflory pochwy na obecność i utrzymywanie się w czasie 3 letniej obserwacji atypowych komórek płaskonabłonkowych (ASC) oraz atypowych komórek gruczolowych (AGC) w rozmazach szyjkowych. *Ginekol Pol* 2010; 81; 364-369

**Ludwin I**, Ludwin A, Szczudrawa A, Basta A. Oznaczenie DNA wirusa HPV w identyfikacji istotnych klinicznie nieprawidłowości u pacjentek z obecnością atypowych komórek płaskonabłonkowych (ASC wg Bethesda 2001) w skrinnigowych badaniach cytologicznych. *Ginekol Pol*: 2007; 78: 26-32

Ludwin A, **Ludwin I**, Pityński K, Jach R, Banaś T, Stangel-Wojcikiewicz K, Horbaczewska A, Pietrus M. Prevalence of HPV-DNA in Pap smears containing ASC and AGC performed within Population Programme of Prophylaxis and Earle Detection of Early Cervical Cancer. *Przeegl Lek* 2012; 69: 1189-1193

Jach R, Galarowicz B, Huras H, Pawlik D, Basta T, Streb J, Wolski H, Ludwin A, **Ludwin I**. Vertical transmission of HPV in pregnancy. A prospective clinical study of HPV positive pregnant women. *Ginekol Pol* 2014; 85: 672-676

## **B) Zaawansowane techniki ultrasonografii trójwymiarowej w medycynie reprodukcyjnej i walidacji systemów klasyfikacyjnych wad wrodzonych macicy**

Jestem jednym z głównych członków zespołu badawczego prowadzącego badania w zakresie wad wrodzonych kobiecego narządu rodno. Wyniki tych badań w sposób istotny zmieniły spojrzenie na współczesną diagnostykę wad wrodzonych, a kryteria diagnozowania najczęstszych wad wrodzonych opracowane przez zespół krakowski (Ludwin A. et al., 2011, 2013, 2015) zostały włączone oficjalnie wraz z kryteriami grupy z Londynu (Salim et al, 2003) w roku 2016 przez American Society for Reproductive Medicine jako rekomendowane do rozpoznawania macicy przegrodzonej. Jednym z najważniejszych badań jakie się ukazały było porównanie klasyfikacji ESHRE-ESGE oraz ASRM oraz wykazanie poważnego zagrożenia dla pacjentów tj. nadrozpoznowalności macicy przegrodzonej i potencjalnie niepotrzebnego leczenia przy stosowaniu nowych definicji wg klasyfikacji ESHRE-ESGE. Jedno z badań w tym zakresie dotyczące niezawodności/zgodności systemu ESHRE-ESGE i ASRM zostało nagrodzone na kongresie ESHRE-ESGE w roku 2015 w Lisbonie jako najlepsza prezentacja plakatu w dziedzinie badań klinicznych. Podjęta przez nasz krakowski zespół współpraca z badaczami z Uniwersytetu Sao Paulo oraz 15 zaproszonymi wybitnymi ekspertami – 5 klinicystami z zakresu medycyny reprodukcyjnej, ultrasonografii/radiologii oraz małoinwazyjnej chirurgii ginekologicznej, wybranymi spośród edytorów najważniejszych czasopism w tych trzech dziedzinach oraz prezydentów/członków zarządów najbardziej wpływowych towarzystw naukowych pozwoliła rozpocząć cykl badań pt. Congenital Uterine Malformation By Experts (CUME), które mają ujednoczyć

klasyfikowanie i definicje wad wrodzonych. Pierwsze z cyklu badań zostało właśnie opublikowane w *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (Wiley).

Najważniejsze publikacje z tego zakresu to:

Ludwin A, **Ludwin I**. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Müllerian duct anomalies in everyday practice. *Hum Reprod* 2015a;**30**:569-580.

Ludwin A, **Ludwin I**, Kudla M, Kottner J. Reliability of the European Society of Human Reproduction and Embryology/European Society for Gynaecological Endoscopy and American Society for Reproductive Medicine classification systems for congenital uterine anomalies detected using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 2015b;**104**:688-697.

Ludwin A, Martins WP, Nastri CO, **Ludwin I**, Coelho Neto MA, Leitão VM, Acién M, Alcazar JL, Benacerraf B, Condous G, De Wilde RL, Emanuel MH, Gibbons W, Guerriero S, Hurd WW, Levine D, Lindheim S, Pellicer A, Petraglia F, Saridogan E. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): better criteria for distinguishing between normal/arcuate and septate uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Oct 11. doi: 10.1002/uog.18923.

Ludwin A, Pityński K, **Ludwin I**, Banas T, Knafel A. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;**20**:90-99.

Ludwin A, **Ludwin I**, Kudla M, Pitynski K, Banas T, Jach R, Knafel A. Diagnostic accuracy of three-dimensional sonohysterography compared with office hysteroscopy and its interrater/intrater agreement in uterine cavity assessment after hysteroscopic metroplasty. *Fertil Steril* 2014;**101**:1392-1399.

Ludwin A, **Ludwin I**, Pityński K, Banas T, Jach R. Differentiating between a double cervix or cervical duplication and a complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. *Taiwan J Obstet Gynecol*; 2013: 52: 308-310

Ludwin A, **Ludwin I**, Kudla M Unknown Criteria for Differentiation Between Septate and Bicornuate Uteri in Laparoscopy with Hysteroscopy, and Potentially Grayscale-biased Doppler Findings; 2014: 21: 1123-1126

Ludwin A, **Ludwin I**. Reliability of hysteroscopy-based diagnosis of septate, arcuate and normal uterus: estimate or gestimate? *Hum Reprod* 2016; 31: 1376–1377.

Ludwin A, **Ludwin I**, Pitynski K, Banas T, Jach R. Role of morphologic characteristics of the uterine septum in the prediction and prevention of abnormal healing outcomes after hysteroscopic metroplasty. *Hum Reprod* 2014; 29: 1420–1431.

Ludwin A, **Ludwin I**, Pitynski K, Jach R, Banas T. Are the ESHRE/ESGE criteria of female genital anomalies for diagnosis of septate uterus appropriate? *Hum Reprod* 2014; 29: 867–868.

Ludwin A, **Ludwin I**. Diagnostic rate and accuracy of the ESHRE-ESGE classification for septate uterus and other common uterine malformations: why do we not see that the Emperor is naked? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 634–636

### C. Ginekologia małoinwazyjna

Moje zaangażowanie w projekty badawcze prowadzone w zakresie ginekologii małoinwazyjnej ogniskowało się na trzech tematach: (i) implikacji do praktyki klinicznej śródoperacyjnej ultrasonografii transrektalnej do monitorowania zabiegów histeroskopowych o podwyższonym stopniu trudności; (ii) zastosowaniu sonohisterografii jako alternatywy histeroskopii w kwalifikacji przedoperacyjnej mięśniaków podśluzówkowych; (iii) zastosowaniu histeroskopii w diagnostyce i leczeniu nieprawidłowych krwawień macicznych

z wykorzystaniem metod destrukcji endometrium

Osiągnięciem na skalę międzynarodową było wprowadzenie do praktyki klinicznej śródoperacyjnej transrektalnej ultrasonografii do monitorowania histeroskopowego usuwania mięśniaków głęboko penetrujących myometrium tj. w stopniu G2 wg ESH.

W wielu ośrodkach stosowano i stosuje się w tych przypadkach procedury laparoskopowe lub z dostępu brzuszego, obejmujące zarówno usunięcie mięśniaka/ów, jak też trzonu macicy lub całej macicy w zależności od wieku i planów prokreacyjnych pacjentki.

Zastanawiając się nad możliwościami bezpiecznego i skutecznego rozszerzenia wskazań do histeroskopowej miomektomii wraz z zespołem rozpoczęliśmy badania pilotażowe, a następnie szersze badania związane z zastosowaniem transrektalnej ultrasonografii śródoperacyjnej (TRUS).

Wyniki ww badań z tego zakresu zaowocowały pionierskimi publikacjami oraz prezentacjami na międzynarodowych sympozjach oraz wprowadzeniem metody do codziennej praktyki klinicznej w Klinice Ginekologii i Położnictwa CMUJ, a także w innych ośrodkach, w tym ośrodkach zagranicznych. Zespół badawczy, którego byłam członkiem wprowadził też zastosowanie TRUS do monitorowania innych zabiegów o podwyższonym ryzyku perforacji ściany macicy w trakcie histeroskopii m.in. do monitorowania histeroskopowego leczenia zespołu Ashermana.

Ludwin A, Basta P, **Ludwin I**, Basta A. Transrektalna ultrasonografia śródoperacyjna w monitorowaniu histeroskopowej elektroresekcji mięśniaków podśluzówkowych głęboko penetrujących myometriu. Ginekol Pol 2004; 75 suppl, 199-205

Ludwin A, Basta P, **Biernat I**, Basta A. Transrectal intraoperative ultrasonography (TRUS) accompanying hysteroscopic operations with increased risk of uterine wall perforation. Gynecol Surg. 2004; 1 suppl; 22

Ludwin A, **Ludwin I**, Pityński K, Basta P, Basta A, Banas T, Jach R, Wiecheć M, Grabowska R, Stangel-Wójcikiewicz K, Milewicz T, Nocuń A. Transrectal ultrasound-guided hysteroscopic myomectomy of submucosal myomas with a varying degree of myometrial penetration. J Minim Invasive Gynecol. 2013; 20: 672-85.

Dodatkowo wraz zespołem brałam udział w badaniach dotyczących wykorzystania sonohisterografii w klasyfikowaniu i kwalifikowaniu do histeroskopowej miomektomii. Pod koniec XX wieku podstawową metodą oceny mięśniaków podśluzówkowych, ich klasyfikacji i kwalifikacji do histeroskopii operacyjnej była histeroskopia. Jednocześnie jako alternatywną metodę diagnostyki jamy macicy stosowano sonohisterografię. Zespół, którego byłam członkiem wprowadził własne kryteria kwalifikacyjne do histeroskopowej miomektomii, pozwalające na bezpieczne rozszerzenie wskazań. Kryteria te zostały objęte akronimem Pe-Si-Ma (Penetration, Size, Miometrial Free Margin). Są one z powodzeniem stosowane w Klinice Ginekologii i Onkologii CMUJ wykazując w naszych wynikach znacznie lepszą wartość predykcyjną jednoetapowej miomektomii niż klasyfikacja ESH lub zaproponowany przez Lasmara et al. (2005) system klasyfikacyjny STEP-W. Aktualnie biorę udział w badaniach dotyczących zastosowania sonohisterografii trójwymiarowej w ocenie mięśniaków podśluzówkowych.

Ludwin A, Basta A, Basta P, **Biernat I**. The accuracy of sonohysterographical versus hysteroscopic evaluation of submucosal myomas penetrating myometrium in therapeutic qualification. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;

Ludwin A, **Ludwin I**, Basta P, Knafel A, Banas T, Basta A. Sonohysterography with constant infusion pressure (SHG-CP) in the assessment of myomas qualified to hysteroscopic myomectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 15-16

Ludwin A, **Ludwin I**, Basta P, Basta A. The assessment of myoma distance from perimetrium in qualification to hysteroscopic myomectomy; a comparative study of SIS with constant pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 15

Uczestniczyłam aktywnie w badaniach dotyczących zastosowania histeroskopowych metod destrukcji endometrium stosowanych jako alternatywa hysterektomii w leczeniu nieprawidłowych krwawień macicznych. Wyniki badań przedstawiono w kilku artykułach oryginalnych oraz były prezentowane na międzynarodowych kongresach naukowych.

Ludwin A, Pityński K, Szczudrawa A, **Biernat I**, Loster J. [Value of saline infusion sonohysterography and hysteroscopy in postmenopausal patient with persistent abnormal ultrasonographic images after endometrial curettage with normal histological results]. *Ginekol Pol.* 2003; 74: 786-92.

Ludwin A, Basta P, **Biernat I**, Basta A. Transrectal ultrasonography with simultaneous outpatients hysteroscopy in diagnostics of uterine cavity pathologies after hysteroscopic electrodestruction of endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 307

#### **D. Diagnostyka prenatalna**

Uczestniczyłam w badaniach prowadzonych w Klinice Ginekologii i Onkologii z tego zakresu. Jestem współautorem publikacji dotyczących diagnostyki prenatalnej, które zostały zaakceptowane do druku w kilku artykułach oryginalnych.

**Biernat I**, Ludwin I, Wadowska-Jaszczyńska K, Basta A, Chechlińska-Święch M. Evaluation of qualitative parameters of Doppler velocimetry in umbilical artery and middle cerebral artery at discordant twins. *Gemellol. Rev.* 2004 : Vol. 5, nr 1, s. 5-9, il., bibliogr. 15 poz.,

**Ludwin I**, Ludwin A, Tomaszczyk J, Mamak-Bałaga A, Basta A. Immature teratoma of fetal brain - case report. *Ultrason. Ginekol. Położ.* 2005 : T. 1, z. 2, s. 140-144, il., bibliogr. 16 poz.,

Wiehec M, Knafel A, Nocun A, Wiercinska E, Ludwin A, **Ludwin I**. What are the most common first-trimester ultrasound findings in cases of Turner syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30: 1632-1636.

Wiehec M, Knafel A, Nocun A, Ludwin A, **Ludwin I**, Maczka M, Zietek D, Pasternok M, Moosburger D, Zalewski S, Rozmus-Warcholinska W. Screening for trisomy 18 using traditional combined screening vs. ultrasound-based protocol in tertiary center environment. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30: 1765-1770.

#### **E. Opracowanie nowych metod ultrasonograficznych**

Poza przedstawionymi w innych działach nowymi metodami brałam udział w pracach zespołu, który opracował trzy nowe techniki ultrasonograficzne (SonoHysteroAVC, 3D-sonocervikowaginografia i wirtualna spekuloscopia, 3D-HyLiFoSy) które znalazły zastosowanie w praktyce, a opisy technik zostały opublikowane w prestiżowym *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*.



Ludwin A, Nastri CO, **Ludwin I**, Martins WP. Hysterosalpingo-lidocaine-foam sonography combined with power Doppler imaging (HyLiFoSy-PD) in tubal patency assessment: 'flaming tube' sign. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50: 808-810.

Ludwin A, Martins WP, **Ludwin I**. Three-dimensional saline-contrast sonovaginicography or virtual speculoscopy with HDlive: potential diagnostic tool for women with intact hymen or uterovaginic cervical complex malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50: 669-671.

Ludwin A, Martins WP, **Ludwin I**. Uterine cavity imaging, volume estimation and quantification of degree of deformity using automatic volume calculation: description of technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 ;50:138-140.

Ludwin A, **Ludwin I**, Martins WP. Robert's uterus: modern imaging techniques and ultrasound-guided hysteroscopic treatment without laparoscopy or laparotomy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48: 526-529. doi: 10.1002/uog.15976.

Ludwin A, **Ludwin I**, Martins WP. Venous intravasation during evaluation of tubal patency by ultrasound contrast imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jan 12. doi: 10.1002/uog.17405.

Inne:

### **G. Powikłania leczenia chemioterapeutycznego pacjentów z rakiem jajnika, endometrium, szyjki macicy oraz piersi – jakość życia i możliwość jej poprawy u tych pacjentek.**

Po uzyskaniu dodatkowej specjalizacji z ginekologii onkologicznej uczestniczyłam aktywnie w badaniach dotyczących skutków ubocznych i powikłań związanych z leczeniem chemioterapeutycznym pacjentów onkologicznych. Wyniki badań przedstawiono w dwóch artykułach oryginalnych.

Bahyrycz J, Pityński K, Ludwin A, **Ludwin I**, Gawlik M. Current guidelines for prevention and management of chemotherapy extravasation. *Przegl Lek.* 2012;69(12):1283-6. Review. Polish.

Stangel-Wojcikiewicz K, Zdebik A, Jach R, Huras H, Wadowska-Jaszczynska K, Radon-Pokracka M, Kempisty-Zdebik E, Ludwin A, **Ludwin I**. Hormone replacement therapy regimens in chemotherapy-induced premature ovarian failure and the subsequent correction of hormone levels. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33(7):697-702.

### **H. Wpływ leczenia na wiek wystąpienia menopauzy u kobiet z RZS**

Uczestniczyłam aktywnie w badaniach dotyczących oceny różnic w wieku wystąpienia menopauzy u kobiet zdrowych a chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych metotreksatem Wyniki badań przedstawiono w poniżej przedstawionym artykule opublikowanym w *Menopause (Wolters Kluwer)*. IF: 2,733

Banas T, Hajdyla-Banas I, Pitynski K, Niewęglowska D, Juszczyk G, Ludwin A, Knafel A, **Ludwin I**. Age at natural menopause in women on long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Menopause.* 2016;23:1130-8.

## **Podsumowanie dorobku naukowego**

Mój łączny dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje **102 pozycje**, w tym **45 publikacji pełnotekstowych** w recenzowanych czasopismach zagranicznych i krajowych, w tym 27 publikacji pełnotekstowych w czasopismach z *Impact Factor*, w tym 6 listów do redakcji, oraz 57 streszczeń zjazdowych. Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe wchodzące w skład dorobku naukowego stanowią 21 pozycji. Dodatkowo jestem autorem 2 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych opublikowanych suplementach czasopism posiadających punktację KBN/MNiSW.

Łączny współczynnik oddziaływania moich wszystkich publikacji pełnotekstowych IF = 92,48 (KBN/ MNiSW = **982 pkt.**), natomiast po wyłączeniu listów do redakcji; **IF = 70,816** (KBN/ MNiSW = **772 pkt.**). Liczba cytowań: **159** (Web of Science Core Collection), Liczba cytowań bez autocytowań **104**. Współczynnik Hirscha wg bazy Web of Science wynosi: 7.

## **6. Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych**

Duża część moich badań, była prezentowana w formie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tj. 57 referatów. Większość z nich stanowiły referaty ze zjazdów międzynarodowych tj. 39 referatów prezentowanych głównie na kongresach ESGE, ISUOG, ESHRE oraz ISGE. Pozostałe 18 referatów wygłoszono na zjazdach krajowych. Tytuły, miejsca wygłoszenia i datę zaprezentowano w załączniku. Spośród najważniejszych z punktu widzenia osiągnięcia naukowego, chciałabym wymienić dwa referaty międzynarodowe prezentowane na dorocznym kongresach ISUOG w Rzymie i Wiedniu:

1. **Inga Ludwin**, Artur Ludwin, Marcin Wiecheć, Agnieszka Nocuń, Tomasz Banaś, Paweł Basta, Kazimierz Pityński. Accuracy of 2D/3D high-definition flow imaging HyFoSy and 2D/3D HyFoSy in comparison to 2D air/saline HyCoSy and laparoscopy 26th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Rome

2. **Inga Ludwin**, Artur Ludwin, Carolina Nastri, Coello Neto, Jan Kottner, Wellington Martins. Evaluating tubal patency using three different ultrasound techniques: inter-observer reliability, agreement, and diagnostic accuracy 27th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Vienna

## **6. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej**

**A) Uczestniczyłem w programach europejskich oraz innych formach współpracy międzynarodowej, mających znaczenie dydaktyczne i popularyzatorskie:**

1. Kapitał Ludzki, Narodowa Strategia Spójności, Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Funduszu Społecznego, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie oraz Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie jako wykładowca w kursach specjalizacyjnych z zakresu ginekologii onkologicznej
2. Jako współorganizator Kursu Zaawansowanych Technik Laparoskopowych. Pod patronatem: Society for Gynecological Endoscopy (Germany) (AGE), European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE), German Society for Gynecology and Obstetrics (DGGG), Sekcji Endoskopii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG), zakończonego uzyskaniem certyfikatu.

### **B) Brałam aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych**

1. Uczestnik wielu międzynarodowych kongresów organizowanych m.in. przez *European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE)*, *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)* oraz *International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE)*.
2. Prelegent na licznych międzynarodowych kongresach (systematycznie od roku 2003 na corocznych kongresach ESGE, a także na kongresach ESHRE oraz ISUOG) oraz licznych krajowych kongresach.
3. Uczestnik wszystkich krajowych kongresów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego od roku 2001
4. Uczestnik wszystkich dotychczasowych kongresów Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
5. Uczestnik wszystkich dotychczasowych zjazdów, konferencji naukowo-szkoleniowych i kongresów organizaowanych przez Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy

### **C) Byłam aktywnym członkiem w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych**

1. II Międzynarodowe Sympozjum Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy "Profilaktyka nowotworów dolnego odcinka narządu płciowego", 2001, Zakopane, członek komitetu organizacyjnego
2. Zjazd Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, 2003, Kraków, członek komitetu organizacyjnego
3. International Congress of Colposcopy and Pathophysiology of Lower Female Genital Tract for the Central and Eastern European Countries, 2003, Kraków 2003, członek komitetu organizacyjnego

4. II International Congress on Colposcopy and Pathophysiology of Lower Female Genital Tract for The Central Ekstern European Countries, 2006, Kraków, członek komitetu organizacyjnego
5. Międzynarodowy Kongres Rak Jajnika, 2008, Kraków, członek komitetu organizacyjnego
6. Polsko-Niemiecki Kongresu "Nowe perspektywy w diagnostyce i leczeniu niektórych schorzeń ginekologiczno-onkologicznych", 2011, Kraków, członek komitetu organizacyjnego
7. IV Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, 2014, Kraków, członek komitetu organizacyjnego
8. I Krakowska Konferencja Ginekologii Małoinwazyjnej, 2017, Kraków, funkcja: członek komitetu organizacyjnego, wykładowca

#### **D) Inne osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki**

1. Kurs specjalizacyjny z zakresu ginekologii onkologicznej "Podstawy molekularne i aspekty immunologiczne chorób nowotworowych", wykład, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie oraz Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Kraków 2013, wykładowca
2. Kurs specjalizacyjny z zakresu ginekologii onkologicznej "Nowotwory jajnika", wykład "Nowotwory gonadalne", wykład "Diagnostyka obrazowa w raku jajnika" Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie oraz Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Kraków 2013, wykładowca
3. Kurs specjalizacyjny z zakresu położnictwa i ginekologii "Diagnostyka i leczenie chorób narządów płciowych", wykłady "Epidemiologia raka trzonu macicy", "Diagnostyka raka Jajnika", Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Kraków 2012-14, wykładowca
4. Kurs specjalizacyjny z zakresu położnictwa i ginekologii "Stany naglące i krwotoki w położnictwie i ginekologii", wykład "Aspekty opieki pooperacyjnej w onkologii ginekologicznej", Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Kraków 2011-2014, wykładowca
5. Kurs specjalizacyjny z zakresu położnictwa i ginekologii "Choroby przenoszone drogą płciową", wykłady "Cięża a infekcja HIV", "Infekcje wywołane przez chlamydie", Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Kraków 2011-2014, wykładowca
6. Kurs specjalizacyjny z zakresu ginekologii onkologicznej " Diagnostyka obrazowa w nowotworach kobiecego narządu rodnoego" Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie oraz Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Kraków 2015, wykładowca
7. Ćwiczenia i seminaria z zakresu ginekologii i położnictwa dla studentów medycyny III, IV, V i VI roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2004-2017
8. Ćwiczenia z zakresu ginekologii i położnictwa dla studentów stomatologii V roku

## **E) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji**

1. Wieloletni opiekun oraz nauczyciel w ramach kursów indywidualnych z zakresu cytodiagnostyki ginekologicznej i biologii molekularnej dla studentów analityki medycznej oraz cytodiagnostyki i ultrasonografii w ginekologii onkologicznej dla studentów medycyny i lekarzy w toku specjalizacji z ginekologii i położnictwa oraz ginekologii onkologicznej organizowanych przez Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz Klinikę Ginekologii i Onkologii CMUJ

## **7. Nagrody i wyróżnienia**

1. Praca “Guideline for overdiagnosis and overtreatment of septate uterus: The ESHRE/ESGE versus ASRM classification of female genital tract congenital anomalies in everyday practice” prezentowanej podczas the European Society for Gynaecological Endoscopy 23rd Annual congress, Brussels, Belgium, 24th–26th September 2014, podczas “Selected Abstract session 1”, była nominowana przez komitet naukowy ESGE jako jedno z trzech spośród wszystkich 168 prezentowanych do Maurice Bruhat Award dla najlepszej ustnej prezentacji podczas tego kongresu.

2. Praca “3D sonohysterography in differential diagnosis of septate, bicornuate and arcuate uterus” prezentowane podczas the European Society for Gynaecological Endoscopy 19th Annual congress, Barcelona, Spain, które w 2010 była nominowana przez komitet naukowy ESGE jako jedna z pięciu spośród ponad 200 prac do Raul Palmer Award dla najlepszej ustnej prezentacji podczas tego kongresu.

## **8. Kierowanie projektami badawczymi**

Kieruję projektami badawczymi w ramach badań własnych i statutowych (Klinika Ginekologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego) w następujących tematach:

1. Identyfikacja czynników ryzyka powstawania zrostów wewnątrzmacicznych po histeroskopii operacyjnej i ustalenie wskazań do stosowania celowanej uzupełniającej profilaktyki przeciwzrostowej
2. Profilaktyczne usuwanie jajowodów podczas histerektomii w celu redukcji ryzyka rozwoju raka jajnika i wpływ na krótko- i długoterminową funkcję jajnika: badanie randomizowane.

## **10. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych**

Jestem recenzentem w 1 czasopiśmie naukowym o zasięgu międzynarodowym:

1. *Current Gynecologic Oncology*

## **11. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych**

1. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, okres członkostwa 2001-obecnie
2. Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, okres członkostwa 2001-obecnie
3. Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, okres członkostwa 2001-obecnie
4. ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology), okres członkostwa 2013-obecnie
5. ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology), okres członkostwa 2009-obecnie
6. Sekretarz Redakcji w *Current Gynecologic Oncology* od 2016 – obecnie

*Inge Lindwin*

×