

ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ- ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

ΓΕΝΙΚΑ

Για να γίνει καλύτερα κατανοητή η φυσιολογία και η παθολογική φυσιολογία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος χρειάζονται κάποιες γνώσεις σχετικά με την ανάπτυξη του εμβρύου (Crombleholme 1993). Η γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζώαριο γίνεται μέσα στη σάλπιγγα. Η πρώτη φάση της εμβρυϊκής ανάπτυξης γίνεται με τη μετανάστευση του γονιμοποιημένου ωαρίου από τη σάλπιγγα στην ενδομητρική κοιλότητα. Ενώ γίνεται η μετανάστευση του γονιμοποιημένου ωαρίου, αυτό διαιρείται σε 2, 4, 8 κ.ο.κ. κύτταρα και φθάνει στο στάδιο του **μοριδίου**, ενός σφαιροειδούς σχηματισμού από κύτταρα που είναι ορατός την 3η-4η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση. Σε κάποια θηλαστικά, ήδη από τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης εντοπίζονται κάποια γονίδια που φαίνεται να σχετίζονται με την αρχική ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και την εμφάνιση καρκίνου στην ενήλικη ζωή, όπως το γονίδιο BCAR4 (Breast-Cancer Anti-estrogen Resistance 4). Η αντίστοιχη πρωτεΐνη ανιχνεύεται στο κυτταρόπλασμα των ώριμων ωοκυττάρων, συγκεντρώνεται μέσα και γύρω από τους προπυρήνες του ζυγώτη και φαίνεται να μεταφέρεται μέσα και έξω από τους πυρήνες αρχίζοντας από το έμβρυο των δύο κυττάρων. Η BCAR4 ανιχνεύεται επίσης στις συνδέσεις μεταξύ των βλαστομεριδίων από το στάδιο των 2 κυττάρων μέχρι το μορίδιο. Στον άνθρωπο, υπήρξε δείκτης ορισμένων όγκων του μαστού (Angulo et al 2013). Την 4η-5η ημέρα, σε αυτό τον κυτταρικό σχηματισμό σχηματίζεται μια κοιλότητα, και το έμβρυο τότε ονομάζεται **βλαστοκύστη**. Τα κύτταρα που βρίσκονται μέσα στη βλαστοκύστη ονομάζονται έσω κυτταρική μάζα (εμβρυοβλάστη). Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα διότι έχουν την ικανότητα να δημιουργήσουν καθένα από τους περισσότερους από 200 κυτταρικούς τύπους που απαρτίζουν το ανθρώπινο σώμα.

Την 3η ή 4η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, το έμβρυο φθάνει στην ενδομητρική κοιλότητα, όπου αιωρείται για δύο περίπου ημέρες, ως ελεύθερη **βλαστοκύστη**, πριν την τελική εμφύτευσή του στο φαρτοποιημένο ενδομήτριο. Η εμφύτευση ξεκινά την 6η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση και τελειώνει με την έναρξη της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας, τη 12η ημέρα. Με αφετηρία λοιπόν τη γονιμοποίηση, η πρώτη φάση της εμβρυϊκής ανάπτυξης διαρκεί περίπου 6 ημέρες. Με τη συμπλήρωση της πρώτης εβδομάδας, κύτταρα από την έσω κυτταρική μάζα σχηματίζουν δύο στιβάδες που ονομάζονται υποβλάστη και επιβλάστη. Από την υποβλάστη δημιουργείται ο λεκιθικός ασκός (βλέπε παρακάτω). Κύτταρα από την επιβλάστη δημιουργούν μια μεμβράνη που ονομάζεται άμνιο,

1

ΚΕΦΑΛΑΙΟ

μέσα στην οποία αναπτύσσεται το έμβρυο. Στις 2 ½ περίπου εβδομάδες η επιβλάστη έχει διαφοροποιηθεί σε τρεις ειδικούς ιστούς, που ονομάζονται **εξώδερμα, ενδόδερμα και μεσόδερμα**. Από το εξώδερμα θα δημιουργηθούν διάφοροι σχηματισμοί που περιλαμβάνουν τον εγκέφαλο, τον νωτιαίο μυελό, τα νεύρα, το δέρμα, τα νύχια και τα μαλλιά. Από το ενδόδερμα θα δημιουργηθεί το επιθήλιο του αναπνευστικού συστήματος, το γαστρεντερικό σύστημα, τμήματα του ουροποιητικού και του γεννητικού συστήματος και τμήματα μειζόνων οργάνων, όπως είναι το ήπαρ και το πάγκρεας. Από το μεσόδερμα θα δημιουργηθούν η καρδιά και το κυκλοφορικό σύστημα του εμβρύου, τα νεφρά, τα οστά, οι χόνδροι, οι μύες, τα κύτταρα του αίματος κ.λπ. Η έσω κυτταρική μάζα περιβάλλεται από μια εξωτερική κυτταρική στιβάδα που προοδευτικά διαφοροποιείται σε μεγαλύτερο σύνολο κυττάρων, την τροφοβλάστη. Η τροφοβλάστη διαφοροποιείται σε δύο κυτταρικές στιβάδες, την εσωτερική (από διακριτά μεταξύ τους κύτταρα) την κυτταροτροφοβλάστη, και την εξωτερική (με κύτταρα χωρίς ορατές κυτταρικές μεμβράνες) την συγκυτιοτροφοβλάστη. Η τροφοβλαστική υπερπλασία των χοριακών λαχνών χαρακτηρίζει την τροφοβλαστική νόσο (Grinschgl et al 2013) που έχει νεοπλασματικά χαρακτηριστικά. Στη φάση αυτή, δίπλα στο έμβρυο (εμβρυοβλάστη-τροφοβλάστη) δημιουργείται ένας κοίλος σχηματισμός, ο αρχικός λεκιθικός ασκός. Σχηματικά, η δεύτερη φάση της εμβρυϊκής ανάπτυξης «ξεκινά» με τη δημιουργία του εμβρυϊκού δίσκου. Στο στάδιο του εμβρυϊκού δίσκου, γίνεται διακριτή και μια εξωεμβρυϊκή ομάδα κυττάρων, το εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα, τα περιφερικά κύτταρα του οποίου μαζί με την τροφοβλάστη σχηματίζουν ένα από τους υμένες που περιβάλλουν το έμβρυο, το χόριο. Σε αυτή τη φάση, καταστρέφεται ο αρχικός λεκιθικός ασκός, από τα υπολείμματα του οποίου σχηματίζεται ο δευτερογενής (οριστικός) λεκιθικός ασκός που βρίσκεται δίπλα στον εμβρυϊκό δίσκο. Ο λεκιθικός ασκός είναι γεμάτος με λέκιθο (που αποτελείται από λεκιθίνες και πρωτεΐνες) και χρησιμεύει στη διατροφή του εμβρύου, που γίνεται διαμέσου διάχυσης (ο λεκιθικός ασκός υπερηχογραφικά είναι ορατός από την 5η εβδομάδα). Σπάνιοι σχετικά όγκοι των ωοθηκών, μη επιθηλιακής προέλευσης, προέρχονται από στοιχεία του λεκιθικού ασκού (Shim et al 2013). Η κατά τόπους είσοδος του εξωεμβρυϊκού μεσοδέρματος στην τροφοβλάστη, την πιέζει προς τα έξω και καταλήγει στην εμφάνιση εξωτερικών προσεκβολών, των χοριακών λαχνών που είναι εμφανείς με τη συμπλήρωση της δεύτερης εβδομάδας περίπου. Οι χοριακές λάχνες περιβάλλουν το έμβρυο από όλες τις πλευρές και σε αυτές αρχίζει να κυκλοφορεί

αργότερα το αίμα της μητέρας. Κάθε λάχνη εσωτερικά περιέχει διακριτά μεταξύ τους κύτταρα (κύτταρα του Langhans) και εξωτερικά περιλαμβάνει κύτταρα χωρίς κυτταρικές μεμβράνες (συγκύτιο).

Κατά την 3η-4η εβδομάδα, οι κεντρικές λάχνες, που έχουν διεισδύσει στον βασικό φθαρτό, αναπτύσσουν αγγειακό δίκτυο και αρχίζει να σχηματίζεται ο πλακούντας. Οι περιφερικές λάχνες ατροφούν. Στην αρχή της τέταρτης εβδομάδας, το μήκος του εμβρυϊκού δίσκου είναι 2 mm και αρχίζει να γίνεται εμφανής μια γραμμοειδής αρχικά κοιλότητα, η αμνιακή κοιλότητα, που προοδευτικά γεμίζει στείρο υγρό που περιβάλλει το έμβρυο και το προστατεύει από τραυματισμούς. Ο εμβρυϊκός δίσκος βρίσκεται μεταξύ του λεκιθικού ασκού και της αμνιακής κοιλότητας. Στις πλευρές ενός επιμήκη σχηματισμού, που είναι ο πρόδρομος του νευρικού συστήματος, και ονομάζεται νωτιαία χορδή, εμφανίζονται κυβοειδή σωματίδια, συμμετρικά διατεταγμένα, που ονομάζονται σωμίτες και είναι οι πρόγονοι των σπονδύλων. Ο νευρικός σωλήνας αρχικά είναι ανοικτός (στο κρανιακό και ουραίο τμήμα). Προοδευτικά, αυτό το οποίο ήταν εμβρυϊκός «δίσκος» μετασχηματίζεται σε πιο επιμήκη σχηματισμό, το εμβρυϊκό σώμα. Μεταξύ της πέμπτης και όγδοης εβδομάδας γίνεται η οργανογένεση, δηλαδή ο σχηματισμός των οργάνων του εμβρύου που προοδευτικά αποκτά ανθρώπινη μορφή. Την 6η εβδομάδα, το μήκος του εμβρύου είναι περίπου 6 mm. Η καρδιά αναπτύσσεται στην περικαρδιακή κοιλότητα και πρώτο από όλα τα συστήματα αρχίζει να λειτουργεί το καρδιαγγειακό σύστημα του εμβρύου. Η καρδιακή λειτουργία του εμβρύου μπορεί να ανιχνευτεί υπερηχογραφικά ήδη από την πέμπτη εβδομάδα της κύησης. Η διατροφή του εμβρύου από τη λέκιθο σταματά και γίνεται πλέον μέσω της πλακουντιακής κυκλοφορίας. Παράλληλα κλείνει ο νευρικός σωλήνας. Μετά την 8η εβδομάδα, συνεχίζεται η ανάπτυξη του εμβρύου και η ωρίμανση των οργανικών συστημάτων του.

1. ΦΥΛΕΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ

1.1. Διαφοροποίηση της γονάδας

Το (γενετικό) φύλο καθορίζεται χρωμοσωμικά κατά τη γονιμοποίηση ανάλογα με το χρωμόσωμα του σπερματοζωαρίου (X ή Y). Το φύλο έχει ιδιαίτερη σημασία στην κατανομή των διαφόρων καρκίνων του ανθρώπου. Για παράδειγμα, ο κυριότερος «παράγοντας κινδύνου» για καρκίνο του μαστού είναι το θήλυ φύλο. Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα βρίσκονται αρχικά στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού, όπου αναγνωρίζονται από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους. Συγκεκριμένα, είναι σχετικά μεγάλα (με διάμετρο 12 μm), με καθαρό κυτταρόπλασμα, σφαιροειδή πυρήνα και υψηλό επίπεδο δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης. Τα κύτταρα αυτά γύρω στην 5η εβδομάδα μεταναστεύουν με αμοιβαδοειδείς κινήσεις προς τη γεννητική ακρολοφία που εμφανίζεται όταν το έμβρυο είναι 31-35 ημερών (Quigley & Gwatkin 1996) και εκεί σχηματίζεται η αρχέγονη (αδιαφοροποιητή) γονάδα. Η γεννητική ακρολοφία δημιουργείται από τοπική πάχυνση του σπλαγχνικού επιθηλίου. Συγκεκριμένα, κλάδοι των επιθηλιακών στύλων του σπλαγχνικού επιθηλίου (αρχέγονες γεννητικές χορδές) αναπτύσσονται στο υποκείμενο μεσέγγυμα μεταξύ του μεσεντερίου και του μεσονέφρου, σχηματίζοντας εκεί τοπική πά-

χυνση (ακρολοφία). Ο καρυότυπος (46, XY ή 46, XX) του εμβρύου καθορίζει αν η αρχέγονη γονάδα θα διαφοροποιηθεί σε όρχι ή ωοθήκη (γοναδική διαφοροποίηση) (Sinisi et al 2003). Σε Y λοιπόν χρωμόσωμα, γίνεται διαφοροποίηση της αδιαφοροποιητής γονάδας σε όρχι ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις σχηματίζεται ωοθήκη. Το ρυθμιστικό γονίδιο του Y χρωμοσώματος που καθορίζει το φύλο (Sex determining Region of Y [SRY]) είναι το μόνο γονίδιο που απαιτείται από το Y χρωμόσωμα για τη διαφοροποίηση σε όρχι (Bunkheila 2004). Φαίνεται ότι στις δράσεις του SRY για την ανάπτυξη του όρχεως περιλαμβάνονται η καταστολή της ανάπτυξης της ωοθήκης και η διαφοροποίηση των κυττάρων Sertoli. Ωστόσο, καθώς το Y χρωμόσωμα είναι μικρό σε μέγεθος, τα περισσότερα γονίδια που απαιτούνται για τον σχηματισμό του όρχεως βρίσκονται σε αυτοσωματικά χρωμοσώματα αλλά και στο X χρωμόσωμα. Σε ανωμαλίες των φυλετικών χρωμοσωμάτων μπορεί να παρατηρηθούν και αντίστοιχες φαινοτυπικές ανωμαλίες. Για παράδειγμα, άτομα με έλλειψη του ενός χρωμοσώματος X (σύνδρομο Turner) ή απώλεια του βραχέος σκέλους του X χρωμοσώματος εμφανίζουν ταινοειδείς γονάδες (Baughman et al 1968, Hsu & Hirschhorn 1970, Rimmon & Schimke 1971, Rebar 2002).

Μετά τη διαφοροποίησή τους, οι γονάδες είναι εκείνες που θα καθορίσουν τον σχηματισμό αρσενικού ή θηλυκού γεννητικού σωλήνα (Εικόνες 2.1 και 2.2) (Ιατράκης 2009).

1.3. Διαφοροποίηση των υπόλοιπων εσωτερικών και των εξωτερικών γεννητικών οργάνων Ορμονικό περιβάλλον

Το γυναικείο γεννητικό και ουροποιητικό σύστημα σχετίζονται ανατομικά και εμβρυολογικά. Και τα δύο συστήματα προέρχονται κυρίως από το πρωτογενές μεσόδερμα και ενδόδερμα και το ουροποιητικό σύστημα του εμβρύου έχει σημαντική επαγωγική επίδραση στο αναπτυσσόμενο γεννητικό σύστημα (Anderson & Genadry 2002). Λόγω αυτής της συνάφειας, είναι εύκολο να καταλάβουμε πως οι ανωμαλίες του ενός συστήματος σχετίζονται με τις ανωμαλίες του άλλου και αυτό ισχύει τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες (Vaughan & Middleton 1975, Moore 1982, OhOka et al 2003).

Οι αναπτυξιακές ανωμαλίες των συστημάτων αυτών, και η συνύπαρξή τους, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαφορική διάγνωση ορισμένων κλινικών σημείων και συμπτωμάτων και έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη χειρουργική της πυέλου (Arey 1974).

Ο πρόνεφος (ή «πρώτος νεφρός») είναι μη λειτουργικός και ακολουθείται από τον μεσόνεφρο που επίσης είναι προσωρινός. Ωστόσο, ο πόρος του μεσόνεφρου (μεσονεφρικός ή πόρος του Wolff) χρησιμεύει ως τη θέση έναρξης για την ανάπτυξη του μετάνεφρου (που γίνεται ο οριστικός νεφρός). Ο πόρος του Wolff διαφοροποιείται τελικά στην **εκφορητική μοίρα του γεννητικού συστήματος του άρρενος** (βλέπε παρακάτω) ενώ στα κορίτσια υποστρέφει (Anderson & Genadry 2007).

Την 7η εβδομάδα, το γεννητικό σύστημα του εμβρύου περιέχει ακόμα αρχέγονα στοιχεία θήλεος και άρρενος. Σε ανάπτυξη αρσενικού εμβρύου, οι γεννητικές χορδές διαχωρίζονται

από το σπλαγγικό επιθήλιο ενώ σε ανάπτυξη θηλυκού εμβρύου παραμένουν συνδεδεμένες με το σπλαγγικό επιθήλιο. Στο αρσενικό έμβryo, οι γεννητικές χορδές βρίσκονται στο κέντρο της γονάδας, σχηματίζοντας τις ορχικές χορδές που περικλείουν τα σπερματογόνια. Στο θηλυκό έμβryo, αντίστοιχα, μια στιβάδα επιθηλιακών κυττάρων των γεννητικών χορδών (ωοθυλακικά επιθηλιακά κύτταρα) περιβάλλουν τα ωογόνια (που βρίσκονται στη φάση της πρόφασης, δηλαδή της πρώτης μειωτικής διαίρεσης). Έτσι, δημιουργούνται τα αρχέγονα ωοθυλακία που παραμένουν σε αμετάβλητη φάση μέχρι την εφηβεία.

Το υπόλοιπο σπλαγγικό επιθήλιο και στα δύο φύλα διαφοροποιείται σε περιτοναϊκό κάλυμμα που καλύπτει τον όρχη ή την ωοθήκη αντίστοιχα.

Το γονίδιο SRY του Y χρωμοσώματος ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των κυττάρων Sertoli του όρχη που παράγουν την ανασταλτική ορμόνη (ή παράγοντα) της ανάπτυξης των πόρων του Müller (Anti-Müllerian Hormone-AMH) που είναι μια γλυκοπρωτεΐνη. Η μοριακή ανάλυση της ουσίας που αναστέλλει την ανάπτυξη των πόρων του Müller (παραμεσονεφρικών πόρων) και των γονιδιακών μεταλλάξεων του υποδοχέα της έριξαν φως σε αυτό το σημαντικό τμήμα της εμβρυολογίας του γεννητικού συστήματος (MacLaughlin & Donahoe 2002). Τα κύτταρα του Leydig παράγουν τεστοστερόνη που συντελεί στη δημιουργία των φυλετικών οργάνων του άνδρα και μεταβάλλει τον πόρο του Wolff σε **επιδιδυμίδα, σπερματικό πόρο, σπερματοδόχο κύστη και εκσπερματικό πόρο**. Μια σπάνια ομάδα ωοθηκικών όγκων προέρχονται από κύτταρα Sertoli-Leydig (Litta et al 2013). Σε απουσία της AMH, οι πόροι του Müller εξελίσσονται σε μήτρα, σάλπιγγες και άνω τριτημόριο του κόλπου (Εικόνα 2.1) ενώ η έλλειψη τεστοστερόνης οδηγεί σε πλήρη σχηματισμό των γυναικείων γεννητικών οργάνων και εξαφάνιση του πόρου του Wolff. Η ατελής συνένωση των παραμεσονεφρικών πόρων, η ατελής ανάπτυξη του ενός παραμεσονεφρικού πόρου κ.λπ. οδηγούν στις ανατο-

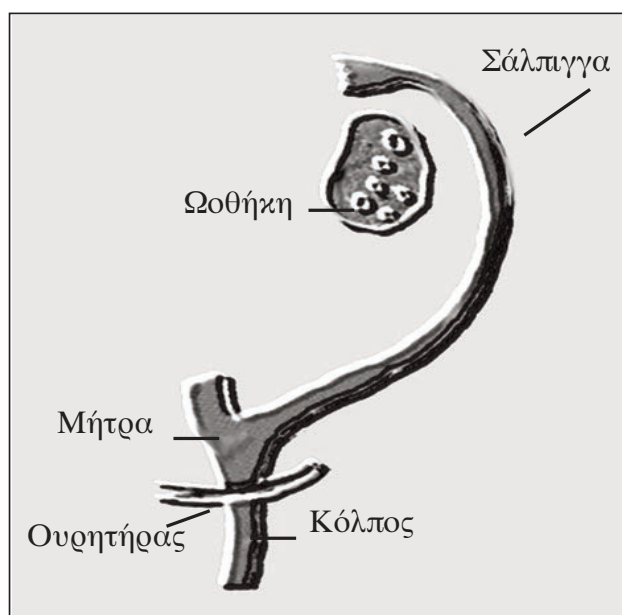
μικές ανωμαλίες της μήτρας (που μπορεί να περιλαμβάνουν και τον κόλπο) που παρατηρούνται στο 0,16% των γυναικών (Semmens 1962).

Ο πλατύς σύνδεσμος περιέχει τις ωοθήκες και ο άνω γοναδικός σύνδεσμος γίνεται ο κρεμαστήρας σύνδεσμος της ωοθήκης που περιέχει τα ωοθηκικά αγγεία. Το ανώτερο τμήμα του κάτω γοναδικού συνδέσμου γίνεται ο ίδιος σύνδεσμος της ωοθήκης (συνδέει τη μήτρα με την ωοθήκη, στη συμβολή μήτρας και σάλπιγγας) ενώ το κατώτερο τμήμα του κάτω γοναδικού συνδέσμου γίνεται ο στρογγύλος σύνδεσμος της μήτρας που μέσω του βουβωνικού πόρου καταφύεται στα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Την 8η εβδομάδα, τα εξωτερικά γεννητικά όργανα είναι παρόμοια στο αρσενικό και στο θηλυκό έμβryo (Εικόνα 2.3). Η διαφοροποίηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων γίνεται λίγο αργότερα και η χειλο-οσχική πτυχή διαμορφώνεται σε όσχεο ή μεγάλα χείλη του αιδοίου (Εικόνα 2.4). Τη 14η εβδομάδα από τη γονιμοποίηση, υπάρχει σαφής διάκριση ανάμεσα στα εξωτερικά γεννητικά όργανα του θήλεος και του άρρενος (Oats & Abraham 2005).

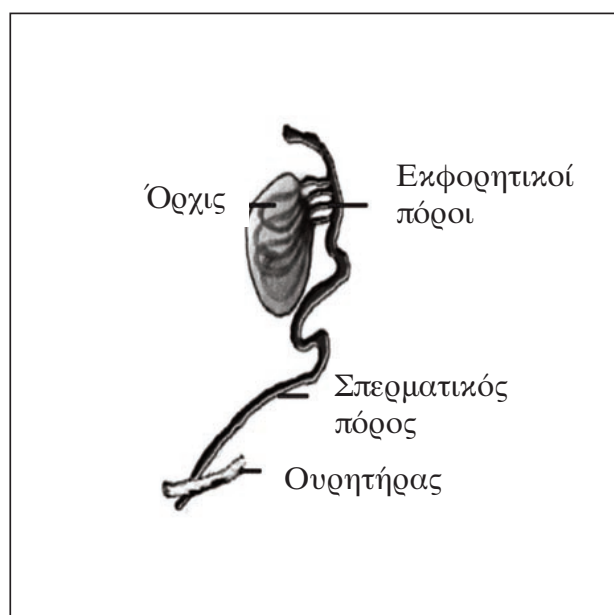
Η γενική ανάπτυξη του εμβρύου και η ανάπτυξη των γεννητικών του οργάνων φαίνονται στον Πίνακα 2.1 (Ιατράκης 2009). Πέρα από το συμβατικό υπερηχογράφημα (Εικόνα 2.5), το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα φαίνεται ιδιαίτερα χρήσιμο στον καθορισμό του φύλου στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (Michailidis et al 2003). Στα θηλαστικά, η ύπαρξη τεστοστερόνης οδηγεί σε αρσενική σεξουαλική συμπεριφορά ενώ η έλλειψή της οδηγεί σε θηλυκή σεξουαλική συμπεριφορά και κυκλική έκκριση της FSH και της LH κατά την αρχή της εφηβείας.

2. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

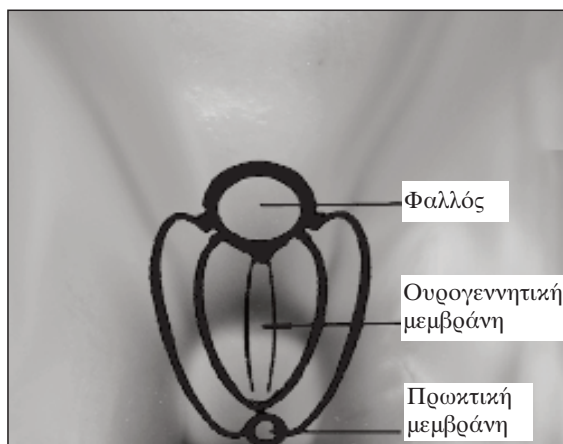
Η διάπλαση του μαστού αρχίζει από την ενδομήτριο ζωή. Η ανάπτυξη των μαστικών (μαζικών) αδένων αρχίζει στο άρρεν και στο θήλυ έμβryo με τον ίδιο τρόπο. Ήδη από την 4η έως 5η εβδομάδα της κύησης αναγνωρίζεται η καταβολή των μα-



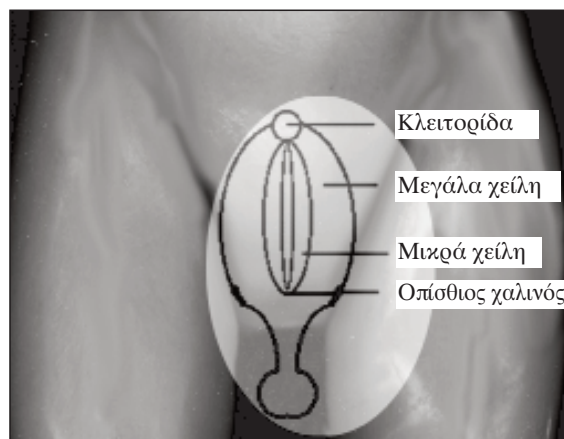
Εικόνα 1.1. Γεννητικό σύστημα σε θηλυκό έμβryo.



Εικόνα 1.2. Γεννητικό σύστημα σε αρσενικό έμβryo.

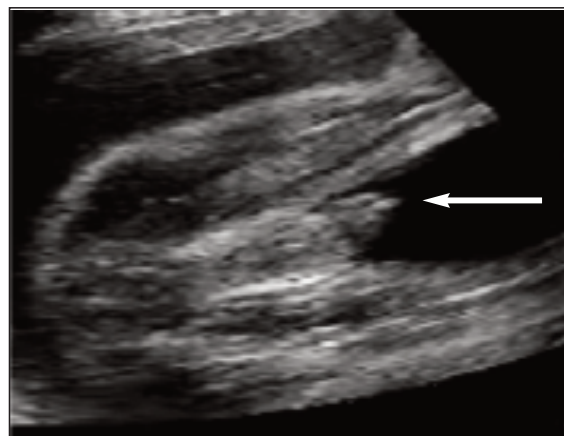


Εικόνα 1.3. Αδιαφοροποιήτο στάδιο έξω γεννητικών οργάνων.



Εικόνα 1.4. Ανάπτυξη έξω γεννητικών οργάνων θήλεος.

στών στο έμβryo. Συγκεκριμένα, στη διάρκεια της 4ης έως 5ης εβδομάδας της εμβρυϊκής ανάπτυξης δημιουργούνται οι πρωτογενείς γαλακτικές «γραμμές» ή ακρολοφίες (Robinson et al 2010). Αυτές είναι μονήρεις, πεπαχυσμένες γέφυρες εξωδέρματος που εκτείνονται αμφοτερόπλευρα από τη μασχάλη μέχρι τη βουβωνική περιοχή. Στις 6–8 εβδομάδες, δημιουργείται μια πρωτογενής εκβλάστηση με πάχυνση της μαστικής καταβολής που διατρύπα το μεσέγγυμα του θωρακικού τοιχώματος. Η πρωτογενής εκβλάστηση δημιουργεί δευτερογενείς εκβλαστήσεις που επεκτείνονται μέσα στον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό και γίνονται οι γαλακτοφόροι πόροι με τους κλάδους τους. Το μεσέγγυμα που περιβάλλει τα συστήματα των πόρων γίνεται το ινώδες στρώμα και το λίπος του μαστού. Μεταξύ των 12 και 16 εβδομάδων, μεσεγγυματικά κύτταρα διαφοροποιούνται στον λείο μυϊκό ιστό της θηλής με τη θηλέα άλω (nippleareolar complex [NAC]), και οι κλάδοι συνενώνονται για τον σχηματισμό των «μελλοντικών» εκκριτικών αδενοκυψελών. Ο μαστός είναι (σχεδόν) το μόνο όργανο του ανθρώπινου σώματος που κατά την γέννηση δεν είναι πλήρως αναπτυγμένο, διαφοροποιημένο και λειτουργικό. Στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής, και ανάλογα με διάφορες επιδράσεις, παρατηρείται προοδευτικές μεταβολές των λοβιδίων του μαστού. Έτσι, στα (σχετικά αδιαφοροποιητά) λοβίδια της πρώτης τάξης του μαστού παρατηρείται υπερέκφραση των ογκογονιδίων και των υποδοχέων της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης τόσο στη γυναίκα που δεν έχει γεννήσει όσο και σε εκείνη που βρίσκεται μετά την εμμηνόπαυση. Αντίθετα στα (πιο διαφοροποιημένα) λοβίδια της δεύτερης και τρίτης τάξης, ο εντοπισμός των υποδοχέων είναι πτωχός. Έτσι, είναι περίπου αναμενόμενη η αρχική προέλευση του καρκίνου του μαστού από τα λοβίδια της πρώτης τάξης. Στη διάρκεια του αναπαραγωγικού κύκλου της γυναίκας, συμβαίνουν μεταβολές του μαζικού αδένου, και παρατηρούνται (έστω και οριακές) μεταβολές του μεγέθους (και της ευαισθησίας) των μαστών που οφείλονται στις κυκλικές διακυμάνσεις των επιπέδων των ωθηθικών στεροειδών. Γενικότερα, το επιθήλιο του μαστού μεταβάλλεται υπό την επίδραση εξωγενών οιστρογόνων με ή χωρίς την προσθήκη προγεσταγόνων. Σημειώνεται ότι η εξωγενής ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα οιστρογόνων και προγεσταγόνων φάνηκε να αυξάνει ιδιαίτερα τον πολλαπλα-



Εικόνα 1.5. Υπερηχογραφική ανίχνευση του φύλου του εμβρύου (άρρεν έμβryo).

σιασμό των κυττάρων του μαστού. Η πολλαπλασιαστική δραστηριότητα της οιστραδιόλης στο επιθήλιο των εκφορητικών πόρων και των αδενοκυψελών στη διάρκεια της παραγωγικής (οιστρογονικής, θυλακικής) φάσης του κύκλου επαυξάνεται κατά την εκκριτική (προγεστερονική, ωχρινική) φάση με τη συνεργική δράση και της προγεστερόνης. Πράγματι, παρατηρήθηκε αύξηση της επιφάνειας του επιθηλίου του μαστού υπό την επίδραση της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης, που εξηγεί την προεμμηνορρυσιακή διόγκωση του μαστού (που βρίσκεται στην εκκριτική φάση του κύκλου). Με δεδομένη τη «στενή» σχέση των βλαστικών κυττάρων με την ανάπτυξη του ανθρώπου από την εμβρυϊκή ζωή, η έρευνα σε αυτό το επίπεδο (Craft & Johnson 2017) μπορεί να αποδειχτεί χρήσιμη στην κατανόηση και της καρκινογένεσης. Για παράδειγμα, από σχετικά στοιχεία, η νεστίνη (πρωτεΐνη) που αρχικά προσδιορίστηκε ως δείκτης των νευρικών βλαστικών κυττάρων, στη συνέχεια φάνηκε να σχετίζεται με την παθογένεση του καρκίνου του μαστού (Nowak & Dziegiel 2018). Με τα σημερινά δεδομένα, τα πεδία της βιολογίας του μαστικού αδένου και της έρευνας του καρκίνου του μαστού αλληλεπιδρούν συνεπικουρούμενα από τους κλάδους της μοριακής, της κυτταρικής και της αναπτυξιακής βιολογίας (Monkonnen et al 2021).

Πίνακας 1.1. Αντιστοιχία της ανάπτυξης των γεννητικών οργάνων με την υπόλοιπη ανάπτυξη του εμβρύου

Ηλικία κύησης	Γενική ανάπτυξη	Γεννητικά όργανα
4η-5η εβδομάδα	Μήκος 5 mm, σχήμα που μοιάζει με το γράμμα C, διάκριση καταβολών των άκρων.	Εμφάνιση γεννητικής ακρολοφίας
7η-8η εβδομάδα	Μήκος 35 mm, βάρος 1 g, ανθρώπινη μορφή, μεγάλο κεφάλι σε σχέση με το σώμα, ανάπτυξη ομφάλιου λώρου και στο θηλυκό έμβρυο.	Το γεννητικό σύστημα περιέχει αρχέγονα στοιχεία θήλεος και άρρενος. Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα είναι παρόμοια στο αρσενικό
12η εβδομάδα	Μήκος 95 mm, βάρος 14 g, συμπλήρωση της καταβολής των οργάνων	Αναγνωρίζονται τα εξωτερικά γεννητικά όργανα
32η εβδομάδα	Μήκος 40 cm, βάρος 1700 g των όρχεων στο όσχεο	Τα μεγάλα χείλη του αιδοίου είναι πολύ αναπτυγμένα. Γίνεται η κάθοδος

Βιβλιογραφία

- Berek JS (ed). Novak's Gynecology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002.
- Anderson JR, Genadry R. Anatomy and Embryology. In: Berek JS (ed). Berek & Novak's Gynecology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2007.
- Angulo L, Perreau C, Lakhdari N, Uzbekov R, Papillier P, Freret S, Cadoret V, Guyader-Joly C, Royere D, Ponsart C, Uzbekova S, Dalbès-Tran R. Breast-cancer anti-estrogen resistance 4 (BCAR4) encodes a novel maternal-effect protein in bovine and is expressed in the oocyte of humans and other non-rodent mammals. *Hum Reprod* 2013, 28:430-41.
- Arey LB (ed). The genital system. In: Developmental Anatomy. Philadelphia, WB Saunders 1974. Baughman FA, Kolk KJ, Mann JD. Two cases of primary amenorrhea with deletion of the long arm of X chromosome (46,XXq-). *Am J Obstet Gynecol* 1968, 102:1065-9.
- Bunkheila A. Basic concepts in sex differentiation. In: Arulkumaran S, Symonds IM, Fowle A (eds). Oxford handbook of Obstetrics & Gynaecology. Oxford, Oxford University Press 2004.
- Byscov AG, Hoyer PE. Embryology of mammalian gonads and ducts. In: Knobil E, Neill JD (eds). The physiology of reproduction. New York, Raven 1994.
- Craft AM, Johnson M. From stem cells to human development: a distinctly human perspective on early embryology, cellular differentiation and translational research. *Development* 2017, 144:12-16.
- Crombleholme WR. Embryology & Anatomy of the Female Urogenital Tract. In: Brown JS, Crombleholme WR (eds). Handbook of Gynecology & Obstetrics. Connecticut, Appleton & Lange 1993.
- Grinschgl I, Mannweiler S, Holzapfel-Bauer M, Pferschy U, Hoefler G, Guertl B. The role of morphology in combination with ploidy analysis in characterizing early gestational abortion. *Virchows Arch* 2013, 462:175-82. Hsu LYF, Hirschhorn K. Genetic and clinical consideration of long arm deletion of the X chromosome. *Pediatrics* 1970, 45:656-64.
- Ιατρικής Γ (εκδ.). Εμβρυολογία του Γεννητικού Συστήματος. Βιβλίο Μαιευτικής. Εκδόσεις «Δεσμός», Αθήνα 2009.
- Λάζαρης Δ. Μαστός και Ορμόνες. Συμπόσιο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα 2010.
- Litta P, Saccardi C, Conte L, Codroma A, Angioni S, Mioni R. Sertoli-Leydig cell tumors: current status of surgical management: literature review and proposal of treatment. *Gynecol Endocrinol* 2013, 29:412-7.
- MacLaughlin DT, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an update. *Adv Exp Med Biol* 2002, 511:25-38.
- Michailidis GD, Papageorgiou P, Morris R, Economides DL. The use of three-dimensional ultrasound for fetal gender determination in the first trimester. *Br J Radiol* 2003, 76:448-51.
- Monkkonen T, Traustadóttir GÁ, Koledova Z. Unraveling the Breast: Advances in Mammary Biology and Cancer Methods. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2020, 25:233-236.
- Oh-Oka H, Fujisawa M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Male genital malformations associated with right renal agenesis. *Urology* 2003, 61:1260.
- Quigley MM, Gwatkin RBL. Embryology and Developmental Defects of the Female Reproductive System. In: Danforth's Handbook of Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, Lippincott-Raven 1996.
- Moore KL (ed). The urogenital system. In: The developing human: clinically oriented embryology. Philadelphia, WB Saunders 1982. Nowak A, Dziegiel P. Implications of nestin in breast cancer pathogenesis (Review). *Int J Oncol* 2018, 53:477-87.
- Oats J, Abraham S (eds). Embryo and fetus. In: Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology. Edinburgh, Elsevier Mosby 2005.
- Rebar RW. Puberty. In: Berek JS (ed). Novak's Gynecology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002.
- Rimoin DL, Schimke NR (eds). Genetic disorders of the endocrine glands. St Louis, Mosby 1971.
- Robinson GW, Karpf AB, Kratochwil K. Regulation of mammary gland development by tissue interaction. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999, 4:9-19.
- Semmens JP. Congenital anomalies of female genital tract: Functional classification based on review of 56 personal cases and 500 reported cases. *Obstet Gynecol* 1962, 19:328-50.
- Shim SH, Kim DY, Lee SW, Park JY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Laparoscopic management of early-stage malignant nonepithelial ovarian tumors: surgical and survival outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2013, 23:249-55.
- Sinisi AA, Pasquali D, Notaro A, Bellastella A. Sexual differentiation. *J Endocrinol Invest* 2003, 26 (3 Suppl):23-8.
- Vaughan ED Jr, Middleton GW. Pertinent genitourinary embryology: review for the practising urologist. *Urology* 1975, 6:139-49.

1

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ



- Ο καρυότυπος του εμβρύου καθορίζει αν η αρχέγονη γονάδα θα διαφοροποιηθεί σε όρχι ή ωοθήκη.
- Οι γονάδες καθορίζουν τον σχηματισμό αρσενικού ή θηλυκού γεννητικού συστήματος.
- Σπάνιοι σχετικά όγκοι των ωοθηκών, μη επιθηλιακής προέλευσης, προέρχονται από στοιχεία του λεκιθικού ασκού.
- Μια σπάνια ομάδα ωοθηκικών όγκων προέρχονται από κύτταρα Sertoli-Leydig.