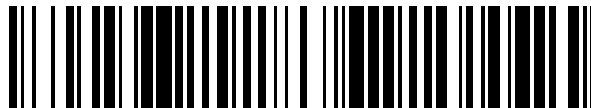


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 758**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

A61B 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2001 E 01987032 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 1919388**

54 Título: **Marcadores de sitios tisulares para formación de imagen in vivo**

30 Prioridad:

20.11.2000 US 717909

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.06.2013

73 Titular/es:

**SENORX, INC. (100.0%)
1625 West 3rd Street
Tempe, AZ 85280-1740, US**

72 Inventor/es:

**BURBANK, FRED H.;
LUBOCK, PAUL;
QUICK, RICHARD L.;
LOUW, FRANK y
DE SANTIS, STEPHEN A.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 409 758 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Marcadores de sitios tisulares para formación de imagen in vivo

Antecedentes de la invención

- 5 En el diagnóstico y tratamiento de ciertas condiciones médicas, a menudo es deseable efectuar una biopsia, en la cual se extrae un espécimen o muestra del tejido sospechoso para el examen patológico, pruebas y análisis. Como es conocido, la obtención de una muestra de tejido por biopsia y el examen posterior se emplean típicamente en el diagnóstico de cánceres y otros tumores malignos, o para confirmar que una lesión o un tumor sospechoso no es maligno. La información obtenida de estas pruebas y / o exámenes diagnósticos se utiliza con frecuencia para elaborar un plan terapéutico para el procedimiento quirúrgico apropiado u otro curso de tratamiento.
- 10 En muchos casos, el tejido sospechoso que debe ser muestreado se encuentra situado en un sitio subcutáneo, tal como en el interior de una mama humana. Una extracción de muestras de tejido de este tipo se puede realizar por medio de técnica quirúrgica abierta, o por medio del uso de un instrumento de biopsia y técnicas especializadas. Para minimizar la intrusión quirúrgica al interior del cuerpo de la paciente, a menudo es deseable insertar en el
- 15 cuerpo un instrumento pequeño, tal como una aguja de biopsia, para extraer un espécimen de biopsia mientras se ejecuta una formación de imagen del procedimiento por medio de fluoroscopia, formación de imagen por ultrasonidos, rayos X, MRI o cualquier otra forma adecuada de la técnica de formación de imagen. El examen de muestras de tejido tomadas por biopsia es de particular importancia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. En la explicación que sigue, la biopsia y el sitio de del tratamiento que se describen en general será el de la mama humana, aunque la invención es adecuada para marcar sitios de biopsia en otras partes del cuerpo de los
- 20 humanos así como de otros mamíferos.
- El examen físico periódico de las mamas y la mamografía son importantes para la detección temprana de lesiones potencialmente cancerosas. En la mamografía, la mama es comprimida entre dos placas mientras se toman imagen por rayos X especializadas. Si una masa anormal en la mama es encontrada por un examen físico o mamografía, se pueden usar ultrasonidos para determinar si la masa es un tumor sólido o un quiste lleno de líquido. Las masas
- 25 sólidas son sometidas generalmente a algún tipo de biopsia de tejido para determinar si la masa es cancerosa.
- Si una masa sólida o lesión es lo suficientemente grande como para ser palpable, un espécimen de tejido puede ser retirado de la masa por medio de una variedad de técnicas, incluyendo pero sin limitación, la biopsia quirúrgica abierta, una técnica conocida como Biopsia de Aspiración con Aguja Fina (FNAB) e instrumentos que se caracterizan como "dispositivos de biopsia de núcleo grande asistidos por vacío".
- 30 Si una masa sólida de la mama es pequeña y no palpable (por ejemplo, del tipo típicamente descubierto por medio de la mamografía), se puede utilizar un procedimiento de biopsia relativamente nuevo conocido como biopsia de aguja estereotáctica. Al efectuar una biopsia de aguja estereotáctica de una mama, el paciente se acuesta en una mesa especial de biopsia con la mama comprimida entre las placas de un aparato de mamografía y se toman dos vistas separadas por rayos X o de video digital desde dos puntos de visualización diferentes. Un ordenador calcula la posición exacta de la lesión así como la profundidad de la lesión dentro de la mama. Después de eso, un aparato
- 35 mecánico estereotáctico es programado con las coordenadas y la información de la profundidad calculadas por el ordenador, y este aparato es utilizado para avanzar con precisión la aguja de biopsia dentro de la lesión pequeña. Dependiendo del tipo de aguja o agujas de biopsia utilizadas, esta técnica estereotáctica puede ser utilizada para obtener especímenes citológicos obtenidos, por ejemplo, por medio de BAAF o se puede usar para obtener especímenes histológicos obtenidos, por ejemplo, por medio de biopsia con aguja de extracción. Por lo general, al
- 40 menos cinco diferentes especímenes de biopsia se obtienen en localizaciones situadas alrededor de la pequeña lesión así como uno del centro de la lesión.
- Las opciones de tratamiento disponibles para las lesiones cancerosas de la mama incluyen varios grados de mastectomía o tumorectomía y radioterapia, así como quimioterapia y combinaciones de estos tratamientos. Sin embargo, las características de tejido visible radiográficamente, observado originalmente en una mamografía, pueden haber sido eliminadas, alteradas u oscurecidas por el procedimiento de la biopsia. Con el fin de que el cirujano u oncólogo de radiación dirija el tratamiento quirúrgico o de radiación a la localización precisa de la lesión de
- 45 mama varios días o semanas después del procedimiento de biopsia, es deseable que un marcador del sitio de la biopsia sea colocado en o sobre el cuerpo de la paciente para que sirva como un punto de referencia para la localización posterior del sitio de la lesión. Aunque los actuales marcadores de tipo radiográfico pueden persistir en el sitio de la biopsia, se debe realizar una mamografía adicional generalmente en el momento del tratamiento de seguimiento o de la cirugía con el fin de localizar el sitio de la cirugía o biopsia previa. Además, una vez que el sitio del procedimiento previo se haya localizado utilizando la mamografía, el sitio debe ser marcado normalmente con un alambre de localización, que tiene una púa en el extremo y que se hace avanzar al sitio del procedimiento previo. La
- 50 púa está destinada a fijar la punta del alambre de localización con respecto al sitio del procedimiento previo, de manera que el paciente puede entonces ser retirado del confinamiento del aparato de mamografía y realizar el procedimiento de seguimiento. Sin embargo, cuando el paciente se retira del aparato de mamografía, o es transportado de otro modo, la posición del alambre de localización puede variar o desplazarse en relación con el sitio
- 55

del procedimiento previo. Esto, a su vez, puede dar lugar a tratamientos de seguimiento mal dirigidos a una porción no deseada de tejido de la paciente.

5 Como una alternativa o complemento a la formación de imagen por radiografía, técnicas de formación de imagen por ultrasonidos y de visualización (que en la presente memoria descriptiva serán abreviadas como "USI") pueden ser utilizadas para la formación de imagen del tejido de interés en el sitio de interés durante un procedimiento quirúrgico o biopsia o procedimiento de seguimiento. La USI puede proporcionar una localización precisa e imágenes del tejido sospechoso, del tejido circundante y de los instrumentos de biopsia dentro del cuerpo de la paciente durante un procedimiento. Tal formación de imagen facilita la extracción precisa y controlable o muestreo del tejido sospechoso con el fin de minimizar el trauma al tejido sano circundante.

10 Por ejemplo, durante un procedimiento de biopsia de mama, al dispositivo de biopsia se le realiza a menudo un tratamiento de formación de imagen con USI mientras el dispositivo está siendo insertado en la mama de la paciente y es activado para extirpar una muestra del tejido de mama sospechoso. Como la USI se utiliza a menudo para la formación de imagen de tejido durante el tratamiento de seguimiento, puede ser deseable disponer de un marcador, similar a los marcadores radiográficos que se han explicado más arriba, que se pueden colocar dentro del cuerpo de un paciente en el sitio de un procedimiento quirúrgico y que son visibles utilizando la USI. Un marcador de este tipo permite que se realice un procedimiento de seguimiento sin la necesidad de formación de imagen tradicional de mamografía radiográfica que, como se ha explicado más arriba, puede estar sujeta a inexactitudes como resultado del desplazamiento de la localización del alambre así como puede ser tedioso e incómodo para el paciente.

20 El documento WO 00/24332 describe un marcador de biopsia en una variedad de formas. Los marcadores pueden estar fabricados de metal, polímero o de un material compuesto y pueden ser sólidos o sinterizados. En el caso de este último, los poros pueden estar llenos de un agente de unión o adhesivo. El documento EP 0 386 936 A1 describe una técnica para la fabricación de dispositivos ecogénicos. El dispositivo se puede fabricar de o estar recubiertos por una matriz que contiene partículas de vidrio. Alternativamente, la superficie puede incluir hendiduras esféricas.

25 La técnica anterior más próxima es el documento WO 0038579 A, que define el preámbulo de la reivindicación 1.

Sumario de la invención

30 La invención está definida en la reivindicación 1 y se refiere en general a un dispositivo para marcar un sitio de la biopsia, de manera que la localización de la cavidad de la biopsia sea fácilmente visible mediante formación de imagen por ultrasonidos, así como por procedimientos convencionales de formación de imagen, tales como por rayos x. El marcador del sitio de la biopsia de la invención es un marcador persistente que puede ser identificado y localizado por visualización por ultrasonidos.

35 Los marcadores del sitio de la biopsia de la invención tienen una conformación de cuerpo para mejorar la firma o señal acústica reflectora. La conformación de cuerpo puede incluir límites de alto contraste de impedancia acústica para mejorar la reflexión de los ultrasonidos. Los marcadores son detectados fácilmente por USI y presentan una firma acústica sustancial de un marcador con pequeñas dimensiones físicas o tamaño. Debido a la alta reflectividad acústica de los marcadores de la invención, el tamaño del marcador se puede reducir a dimensiones determinadas por los límites físicos del sistema de imagen en sí, por ejemplo, la anchura del haz de ultrasonidos (US), sin necesidad de requerir un tamaño de marcador más grande o excesivo que refleje la energía de US suficiente para que sea perceptible.

40 Los marcadores del sitio de la biopsia de la invención tienen una forma del cuerpo característica que es reconociblemente artificial durante la formación de imagen médica, así como que sea fácilmente distinguible de las características biológicas en el tejido marcado. En particular, los marcadores son fácilmente distinguibles en los distintos procedimientos de formación de imagen con respecto a las características tisulares importantes diagnósticamente, tales como líneas de calcificaciones que con frecuencia son signos de un tumor maligno en desarrollo. La forma del cuerpo de marcador puede tener una o más características distintas que pueden ser visualizadas en orientaciones diferentes del marcador. La forma puede corresponder a un símbolo generalmente conocido, para mejorar el reconocimiento.

45 Los marcadores de la invención tienen una conformación del cuerpo para mejorar la firma o señal acústica, de manera que el cuerpo tenga una alta reflectividad acústica cuando encuentra en el tejido. La firma acústica reflectante de los marcadores depende de un número de factores. El marcador puede comprender una composición que presenta al menos un límite de alto contraste de la impedancia acústica con la energía de US incidente, reflejando con efectividad la energía de US para que sea recibida por el sistema de formación de imagen. La impedancia acústica (AI) de un material es igual al producto de la densidad característica (p) del material por la velocidad acústica (c) en el material, (es decir, $AI = p \times c$). Cuando un haz de US incidente encuentra un límite con un gran cambio en la impedancia acústica (por ejemplo, en la superficie del marcador o interna al marcador), gran parte de la energía de US es reflejada eficazmente.

Los diferentes tipos de tejido tienen un amplio rango de impedancia acústica, por ejemplo, el tejido pulmonar con alto contenido de aire tiene una impedancia acústica baja en comparación con el tejido óseo que tiene un elevado

5 contenido de minerales. Sin embargo, para usos tales como el marcado del sitio de la biopsia en un tejido blando de mamífero típico de contenido acuoso elevado, el rango típico de la impedancia del tejido acústico es intermedio entre estos extremos. La composición y la conformación del cuerpo de los marcadores de la invención pueden ser seleccionadas con el fin de proporcionar límites de alto contraste de impedancia acústica con respecto al sitio de uso del tejido en particular.

10 El marcador puede tener una composición en la que una sustancia base o matriz del cuerpo de marcador (por ejemplo, acero inoxidable) tenga una impedancia acústica considerablemente más alta que el tejido en el sitio del cuerpo marcado. Por ejemplo, los materiales biocompatibles metálicos típicos, tales como acero inoxidable, titanio, platino y similares, generalmente tienen valores de impedancia acústica en el intervalo de 15 a más de 30 veces la del tejido blando típico de alto contenido acuoso o graso. La alta impedancia acústica del material de base del cuerpo de marcador con relación al tejido circundante presenta una interfaz reflectante a un haz incidente de US.

15 Una composición adecuada de cuerpo de marcador con impedancia acústica considerablemente más alta que la del tejido en el sitio del cuerpo marcado es de acero inoxidable 316L. Otras composiciones alternativas, tales como composiciones de metales biocompatibles, cerámicas, óxidos metálicos o polímeros, o materiales compuestos o mezclas de estos materiales, pueden ser adecuadas. El cuerpo de marcador también puede ser radio - opaco.

El marcador puede tener una composición en la que el cuerpo de marcador incluya uno o más (preferiblemente una gran pluralidad) de espacios internos delimitados, tales como huecos, poros, discontinuidades, inclusiones, burbujas y otros similares. Estos espacios internos preferiblemente contienen o atrapan el aire u otros gases.

20 El aire tiene una impedancia acústica extremadamente baja con relación a la base del cuerpo de marcador o sustancia matriz. Esto es cierto incluso para materiales de matriz que tienen por sí mismos una impedancia acústica similar a la del tejido circundante (por ejemplo, algunos polímeros biocompatibles). El cuerpo de marcador presenta límites internos con alto contraste de impedancia acústica, es decir, en el límite entre la matriz y cada espacio interior lleno de aire. El cuerpo de marcador presenta de esta manera una pluralidad de interfaces reflectantes a un haz incidente de US.

25 Alternativamente o en combinación con los materiales de alta impedancia acústica que se han descrito más arriba, un cuerpo de marcador con huecos internos o espacios de aire puede comprender, si se desea, una composición de matriz o base que tiene una impedancia acústica próxima a la del tejido en el sitio marcado del cuerpo, ya que el aire u otro gas que se encuentra dentro de los espacios internos proporciona un contraste drástico con el material de matriz. Materiales biocompatibles adecuados incluyen polietileno, politetrafluoroetileno, PEBAX (fabricado por AutoChem Corp.), y otros similares.

30 El material de la matriz del cuerpo puede tener una composición hidrófoba o estar tratado para que sea hidrófobo. El área de la superficie que delimita los poros de célula abierta internos debe ser hidrófoba con el fin de resistir el desplazamiento del aire o de otros gases en los poros por el fluido acuoso del tejido circundante, en particular en el caso de un poro o tamaño de espacio relativamente grande.

35 Los marcadores de acuerdo con la invención incluyen características de superficie que mejoran la firma acústica y mejoran la visibilidad bajo el procedimiento de imagen por US, a diferencia de una superficie de cuerpo lisa, redondeada. Con el fin de proporcionar una mejor visibilidad de imagen por ultrasonidos desde todas las direcciones de incidencia de los US, el marcador de biopsia tiene varias superficies externas reflectantes. Al hacer que la superficie de un objeto sea lobulada o con facetas o irregular de otra manera, se crean superficies más reflectantes, y se logra una firma acústica más brillante.

40 Por ejemplo, una esfera sólida lisa proporciona al menos alguna superficie reflectante orientada en cada dirección, pero la reflexión se consigue sobre una pequeña porción de la superficie de la esfera, por lo que produce una firma acústica poco notable. En contraste, en un objeto de la misma composición y diámetro promedio que la esfera, pero con una textura de superficie muy irregular, se consigue una firma o señal acústica mucho más brillante. Por lo tanto, proporcionando superficies más reflectantes de orientación diferente o aleatoria, los marcadores aparecen más brillantes en el procedimiento de formación de imagen por US.

45 La conformación del cuerpo para mejorar la señal puede incluir una textura no suave de la superficie, tal como una textura de la superficie porosa, deslustrada, mate, granulosa, granallada, o rayada, y otras similares. De acuerdo con la invención, el cuerpo tiene un contorno de superficie de planos múltiples. Tal conformación del cuerpo externo puede ser usada en combinación con las discontinuidades internas o espacios de aire que se han descrito más arriba.

50 Las dimensiones de la longitud del cuerpo, del diámetro o de otras escalas características de algunas realizaciones del marcador de biopsia de la invención pueden estar en un rango de tamaños. Las dimensiones óptimas del cuerpo dependerán de los factores seleccionados específicos que tienen influencia en la firma acústica como se describe en la presente memoria descriptiva, tales como la impedancia del material, los contornos de la superficie, la textura de la superficie, y la conformación interna. Además, el tamaño óptimo puede depender de factores tales como el tipo de sistema de formación de imagen / visualización por ultrasonidos utilizado, su resolución de imagen, la frecuencia operativa de los ultrasonidos, y la naturaleza biofísica de los tejidos de interés.

Las dimensiones del cuerpo se pueden seleccionar para que sean lo suficientemente grandes como para proporcionar una imagen del marcador distintiva, reconocible dentro del sitio de la biopsia del tejido, cuando se visualizan bajo el sistema de formación de imagen en particular y las condiciones operativas de uso. Las dimensiones del cuerpo también pueden ser seleccionadas para que sean lo suficientemente pequeñas para evitar enmascarar u oscurecer las características del tejido importantes diagnósticamente. De esta manera se pueden seleccionar diferentes dimensiones del marcador para adecuarse a tipos particulares de tejido del sitio de la biopsia, y para adecuarse a los equipos médicos de formación de imagen particulares conocidos y futuros.

En términos de tamaño total, es deseable que el marcador tenga al menos una dimensión que sea aproximadamente tan grande o mayor que el ancho del haz del sistema de USI con la cual va ser visualizado. Típicamente, para los sistemas actuales de USI, el marcador tendrá al menos una dimensión de aproximadamente 1 mm o más, y preferiblemente de al menos aproximadamente 1,5 mm.

Además, por conveniencia en la aplicación del marcador en el sitio tisular, las dimensiones y la forma de marcadores específicos se pueden seleccionar para acomodar las dimensiones de un dispositivo de aguja de biopsia particular conocido o novedoso o aparato de muestreo, al mismo tiempo que sigue consiguiendo una imagen distinta y reconocible del marcador en procedimientos médicos de formación de imagen cuando está colocado en el sitio tisular. Mediante la selección de un tamaño y forma del marcador para que se ajuste en el interior del diámetro interno de una aguja de biopsia o de un dispositivo de muestreo, el marcador puede ser implantado o aplicado a la cavidad de la biopsia durante el curso del procedimiento de biopsia, después de la extracción de la muestra, pero antes de la retirada del dispositivo de biopsia. Por ejemplo, el marcador de la invención puede tener un tamaño y forma seleccionados para permitir la aplicación del marcador a través del espacio hueco interior de un dispositivo de biopsia de núcleo grande asistido por vacío, tal como el que está disponible comercialmente en Johnson and Johnson, Ethicon Endosurgery División. El pequeño tamaño físico de los marcadores de la invención en relación con su reflectividad acústica permite el ajuste de los marcadores en una amplia variedad de dispositivos de biopsia.

En lo que se refiere al tamaño de las características, incluyendo los poros externos o internos, características de textura, facetas y otras similares, es preferible que estas características tengan una dimensión característica aproximadamente igual o superior a la longitud de onda del haz de US del sistema de formación de imagen. Por ejemplo, con los actuales sistemas de formación de imagen, para un marcador con poros internos llenos de aire, el tamaño de los poros es típicamente aproximadamente de 1 μ m a 100 μ m y preferiblemente aproximadamente de 5 μ m a 40 μ m, para proporcionar la alta reflectividad de la energía de US incidente.

Opcionalmente, el marcador del sitio de la biopsia puede tener elementos que ayuden a fijar con precisión el marcador en el sitio de la biopsia con el fin de resistir la migración desde la cavidad de la biopsia. Tal migración puede ocurrir cuando un instrumento de colocación se retira, y cuando el tejido marcado es movido o manipulado posteriormente, como por ejemplo cuando una mama se descomprime y se retira del aparato de mamografía. En un ejemplo, una o más estructuras o elementos hápticos de aplicación al tejido están montados o fijados al cuerpo principal del marcador, para resistir el movimiento o migración del marcador del sitio de la biopsia en la que se ha implantado durante el uso.

El marcador del sitio de la biopsia comprende un elemento en forma de pastilla que encapsula el cuerpo de marcador de impedancia alta, y ayuda a resistir la migración. La pastilla de encapsulación puede ser de una composición, tal como gelatina, que se absorbe o se disipa con el tiempo, dejando el cuerpo de marcador persistente en el sitio tisular. El elemento de encapsulación puede incluir un componente adhesivo para hacer que el elemento de encapsulación se adhiera al tejido adyacente en el interior del sitio de la biopsia.

Los marcadores de biopsia de la presente invención se pueden depositar de acuerdo con los diversos procedimientos y técnicas utilizadas en la técnica actual. Una técnica de aplicación de marcadores de biopsia de la invención es colocarlos o depositarlos en una cavidad de biopsia que se crea con un dispositivo de biopsia de núcleo grande asistido por vacío. Un aplicador particularmente adecuado para la inserción de los marcadores del sitio de la biopsia de la invención se describe a continuación. Sin embargo, se debe entender que los marcadores de biopsia de la invención pueden ser utilizados sin el dispositivo de aplicación del ejemplo que se describe en la presente memoria descriptiva. El aplicador de marcador de biopsia que se desvela en la solicitud número 09/343.975 presentada el 30 de junio de 1999 en tramitación junto con la presente, puede ser utilizado para aplicar los marcadores de la presente invención en un sitio de la biopsia. El tamaño dimensional del dispositivo de aplicación (en particular el diámetro interior) se puede ajustar para que corresponda a un diámetro seleccionado o dimensión característica del marcador del sitio de la biopsia de la presente invención.

Estas y otras ventajas de la presente invención serán más evidentes por medio de la descripción que sigue, cuando se toma en conjunto con los dibujos que se acompañan.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista en perspectiva de una mama humana parcialmente recortada, que tiene una lesión de la que se ha extraído un espécimen de biopsia, y que muestra una jeringa aplicadora de marcador y una cánula de

introducción situada operativamente para la introducción de un marcador del sitio de la biopsia que incorpora características de la presente invención en la cavidad creada por la extracción del espécimen de biopsia;

5 Las figuras 2A, 2B, 2C y 2D muestran conformaciones y formas ejemplares de marcadores del sitio sinterizados o de metal poroso, la figura 2A muestra un cuerpo sinterizado que tiene poros irregulares, la figura 2B muestra un cuerpo de marcador lleno de burbujas, la figura 2C muestra un marcador de forma cilíndrica y la figura 2E muestra un marcador cruciforme;

La Figura 3 muestra un ejemplo de la realización alternativa en forma de espiral del marcador de la invención;

La Figura 4 muestra un ejemplo de la realización esferoide alternativa del marcador;

10 La Figura 5 es una vista esquemática (a escala agrandada para mayor claridad) de un sitio tisular de biopsia ejemplar, en este caso una mama humana, que muestra una cavidad de biopsia del tipo obtenido por un tipo conocido de dispositivo de toma de muestras de núcleo grande asistido por vacío, en el que un marcador o marcadores de biopsia son depositados por un dispositivo aplicador de marcador que se inserta a través de la cánula exterior del dispositivo de toma de muestras de núcleo grande.

15 La figura 6 muestra esquemáticamente un ejemplo que incluye uno o más elementos hápticos y / o un componente adhesivo, para resistir la migración del marcador en el interior del tejido.

La figura 7 muestra esquemáticamente un ejemplo que incluye un componente de encapsulación y opcionalmente un elemento adhesivo, para resistir la migración del marcador en el interior del tejido.

Descripción detallada de la invención

20 La siguiente descripción detallada, y los dibujos adjuntos a los que se refiere se proporcionan solamente con propósitos de ejemplificar e ilustrar ejemplos representativos y realizaciones de la invención, y no están destinados a limitar el alcance de la invención de ninguna manera, y no ilustran ni describen exhaustivamente todas las posibles realizaciones y configuraciones en las que una o más características de la presente invención puede tomar forma física.

25 La figura 1 muestra el uso y la inserción en el interior de un sitio de la biopsia, de un marcador del sitio de la biopsia que se describe en la presente memoria descriptiva. La figura 1 es una vista en perspectiva de una mama humana 2 que tiene una lesión 3 de la cual se ha extraído un espécimen para biopsia, formando de este modo una cavidad 4 de la biopsia en el interior de la lesión 3, en la que se implanta un marcador 10 del sitio de la biopsia de la presente invención. La figura muestra una cánula exterior 12 con el extremo distal de la misma posicionado operativamente dentro del sitio 4 de la biopsia. La cánula exterior 12 se ha insertado por vía percutánea dentro de la lesión 3 y una
30 aguja de biopsia (no mostrada) ha sido pasada a través de la cánula exterior 12 y se utiliza para extraer una muestra de biopsia del centro de la lesión.

Un dispositivo 13 de aplicación de marcador en forma de jeringa incluye un tubo de introducción de marcador o cánula interior 14. Después de la retirada de la aguja de biopsia (no mostrada), la cánula 14 de introducción del
35 marcador se ha pasado a través de la cánula exterior 12 de tal manera que el extremo distal 14d de la cánula interior está situado dentro de la cavidad 4 de la biopsia, estando alojado el marcador 10 dentro de la cánula 14. El pistón 15 del aplicador 13 del marcador tiene una extensión 16 que pasa a través del interior de la cánula interior 14. Cuando se deprime el pistón 15, el extenuador 16 empuja el marcador 10 hacia el exterior a través de una abertura 17 en la punta 14d de la cánula interior 14 en la cavidad 4.

40 La cánula exterior 12 puede ser un elemento de tubo exterior de un dispositivo convencional de biopsia de núcleo grande asistido por vacío, que se ha dejado en su sitio para ayudar en la aplicación del marcador del sitio después de la recuperación de la muestra de biopsia. Un ejemplo de un dispositivo de jeringa aplicadora 13 se describe en detalle más adelante con respecto a la figura 5.

Las figuras 2A, 2B, 2C y 2D muestran conformaciones internas ejemplares y formas de los marcadores del sitio sinterizados o porosos 20a - 20e, respectivamente.

45 Las figuras 2A y 2B muestran secciones transversales esquemáticas de ejemplos alternativos de cuerpo de marcadores porosos o sinterizados. La figura 2A es una sección transversal de un marcador sinterizado 20a del sitio. El material de la matriz o de base 21 incluye una pluralidad de poros 22 con forma irregular distribuidos dentro del cuerpo 20a, preferentemente en todo el volumen del cuerpo. El término "sinterizado" se utiliza para describir la conformación del cuerpo poroso, teniéndose en cuenta que se pueden emplear procedimientos convencionales de
50 producción diferentes de la sinterización para producir un material que contiene huecos internos, poros, discontinuidades, inclusiones, burbujas y otros similares.

Los poros 22 pueden ser celdas abiertas, en las que los poros 22 generalmente se cruzan o se comunican unos con los otros y con el exterior del cuerpo de marcador, lo cual puede proporcionar a la superficie 23 del cuerpo una textura granulosa en la escala del tamaño de poro. Alternativamente, los poros pueden ser células cerradas, en las

que los poros 22 en general no se cruzan unos con los otros o con el exterior. En el caso de que los poros 22 se comuniquen con el exterior 23 del marcador, el material de matriz 21 es preferiblemente hidrófobo (o está tratado para tener superficies hidrófobas) para resistir el desplazamiento de aire atrapado en los poros 22.

5 La composición de la base o de la matriz 21 puede ser de alta impedancia acústica en relación con el tejido circundante (no mostrado). El material de metal sinterizado se puede conformar y sinterizar a partir de polvos metálicos disponibles comercialmente que comprenden un metal o mezclas de metales, usando técnicas de sinterización convencionales y de formación para producir el cuerpo de forma seleccionada, y el tamaño de poro seleccionado y textura de la superficie, así como para mejorar la reflectividad acústica. La porosidad del metal sinterizado proporciona una textura de superficie irregular, así como huecos internos. Un material adecuado
10 biocompatible es el acero inoxidable 316L sinterizado, y el material de acero inoxidable sinterizado adecuado está disponible comercialmente en diversas formas, por ejemplo, en la Mott Corporation. El material sinterizado puede ser cortado y conformado económicamente por procedimientos convencionales. El material de acero inoxidable sinterizado está disponible comercialmente con un tamaño de poro controlado, seleccionable en un rango de tamaños de poros. Los poros 22 del cuerpo sinterizado 20a pueden variar en un rango de tamaño de poros, y son típicamente de aproximadamente 1 μ m a 100 μ m y preferiblemente de aproximadamente 5 μ m a 40 μ m.

Además de metal sinterizado, se pueden incluir o sustituir materiales de impedancia biocompatibles alternativos, tales como cerámica, óxidos metálicos, polímeros o materiales compuestos / mezclas de estos materiales, que pueden estar configurados para que tengan una porosidad interna generalmente distribuida y una textura porosa de la superficie. Así, el cuerpo 20a de marcador puede comprender una matriz o composición de base 21 que tiene una impedancia acústica similar a la del tejido en el sitio de cuerpo marcado, puesto que el aire u otro gas dentro de los poros o espacios internos 22 proporciona un contraste drástico con la matriz de material 21. Materiales biocompatibles adecuados incluyen polietileno, politetrafluoroetileno, PEBA (fabricado por Autochem Corp.), y otros similares. Tales materiales porosos se pueden formar por procedimientos convencionales, tales como unión térmica de polvos de polímeros, extrusión y otros similares.

25 La figura 2B es una sección transversal esquemática de un marcador 20b alternativo del sitio. El material de la matriz o de la base 24 incluye una pluralidad de inclusiones, partículas suspendidas o burbujas 25 distribuidas dentro del cuerpo 20b, preferiblemente en todo el volumen del cuerpo. Las inclusiones 25 pueden ser partículas de baja densidad o llenas de gas, tales como burbujas espumadas in situ, microgránulos, gránulos expandidos, y otros similares, que tienen una impedancia acústica considerablemente más baja que el material de matriz 24. El material de matriz 24 puede ser como en el ejemplo de la figura 2A.

Las figuras 2C y 2D muestran formas ejemplares de los marcadores 20c y 20d del sitio sinterizados o porosos, respectivamente. La figura 2C muestra esquemáticamente un marcador 20c cilíndrico sinterizado. El marcador 20c comprende un cuerpo generalmente cilíndrico que tiene un diámetro d y una longitud l . El cuerpo puede tener un diámetro d de 0,5 a 5 mm, y preferiblemente de aproximadamente 1,5 mm. La longitud l puede ser de aproximadamente 1 diámetro a aproximadamente 10 diámetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 a 7 diámetros. Este marcador del sitio de la biopsia produce una imagen de marcador distinta, reconocible, de apariencia artificial cuando se implanta a una profundidad de aproximadamente 2 a 4 cm en el tejido mamario humano, y es visualizado mediante un sistema de formación de imagen por US Accuson 128 con un transductor L7 comercialmente disponibles.

40 La figura 2D ilustra un cuerpo de marcador que tiene la forma de múltiples porciones planas similares a placas que se cruzan, en el que las múltiples superficies planas del cuerpo se cruzan sustancialmente mutuamente perpendiculares unas con las otras, para reforzar la reflexión acústica de una manera análoga a un reflector de esquina óptico. La figura 2E muestra un marcador 20e de forma cruciforme. El marcador que se muestra comprende un cuerpo 20e de sección cruciforme que tiene cuatro porciones longitudinales 26 similares a aletas, que pueden estar alineadas en ángulos rectos unas con las otras y unidas en el eje central longitudinal 27 proporcionando un número seleccionable de facetas laterales (por ejemplo, de sección transversal hexagonal). Opcionalmente, unas porciones de banda mediales 28 se pueden extender lateralmente y unirse entre las aletas adyacentes 26, estando alineadas las bandas 28 preferiblemente perpendicularmente a las aletas 26. En el ejemplo mostrado, hay cuatro porciones de banda 28 de este tipo posicionadas aproximadamente en la mitad de la longitud del cuerpo 20e, de manera que cada aleta 26 está unida por un par de bandas 28, una a cada lado, a cada aleta adyacente. De esta manera, los planos de las aletas que se cruzan y las bandas forman un patrón de ocho "reflectores de esquina" 29 mutuamente perpendiculares. La longitud l y dimensión característica c de sección transversal pueden ser como se describe con respecto a las realizaciones de las figuras 2C y 2D.

55 La figura 3 ilustra todavía otra alternativa en la que el cuerpo de marcador está conformado para que tenga la forma, bajo visualización de ultrasonidos o radiológica, preferiblemente ambas, de un símbolo o letra familiar, para que sea fácilmente reconocible como una forma artificial que es la letra griega Gamma minúscula (γ), que cuando se visualiza en un sitio de la biopsia tiene un parecido a un símbolo familiar de sensibilización del cáncer de mama.

La figura 4 muestra esquemáticamente un marcador 30 de espira alternativo. El marcador 30 comprende un cuerpo en forma de espira generalmente helicoidal formado a partir de una o más longitudes de alambre fino y / o de fibra 31. La espira 30 tiene una forma global generalmente cilíndrica. Al igual que con los otros marcadores del sitio de la

5 biopsia, las dimensiones óptimas de la realización del marcador en forma de espira dependerá de factores tales como el tipo de sistema de visualización utilizado, su resolución de imagen, y la naturaleza física de la región de tejido de la biopsia. La longitud de la espira l y el diámetro d pueden ser de un rango de tamaños, seleccionados para que sea lo suficientemente grande para que proporcione una imagen de marcador por ultrasonidos clara, reconocible dentro del sitio de la biopsia tisular, y lo suficientemente pequeña como para evitar enmascarar u ocultar características del tejido importantes diagnósticamente. Por ejemplo, el diámetro d de la espira puede ser de 0,5 a 5 mm, y preferiblemente de aproximadamente 1,5 mm. La longitud l de la espira es típicamente de aproximadamente 1 diámetro de espira a aproximadamente 10 diámetros de espira, y preferiblemente de aproximadamente 5 a 7 diámetros de espira.

10 Las vueltas helicoidales de la espira proporcionan un contorno de superficie de cuerpo que incluye una ranura helicoidal exterior 32 y una ranura helicoidal interior 33 en las superficies de la espira (más de una ranura de este tipo para una hélice múltiple). La superficie acanalada del cuerpo de espira incluye una pluralidad de lóbulos y hendiduras en el exterior de la espira que mejoran la reflectividad acústica. Además las superficies internas de la espira lobuladas de manera similar proporcionan una reflectividad adicional. Opcionalmente, a la espira se le puede proporcionar una superficie "deslustrada" o texturada, tal como por chorreado de partículas en la forma del marcador esferoide que se ha descrito más arriba. Una realización de espira uniforme tiene una forma que es marcadamente artificial en apariencia bajo procedimientos de visualización convencionales, y no se confunden fácilmente las características del tejido de origen biológico.

20 La espira puede comprender un alambre fino 31 de un material de alta impedancia acústica en relación con el tejido del sitio, y puede ser opcionalmente radio - opaca. Los materiales adecuados son metales biológicamente compatibles, tales como acero inoxidable, titanio, platino, paladio, aleaciones de los mismos y otros similares. La espira puede comprender alternativamente un compuesto de materiales diferentes, tales como un compuesto de metal y materiales poliméricos. La espira puede estar enrollada alrededor de un núcleo central de la misma o diferente composición. La espira de material, forma y diámetro helicoidal adecuados está disponible comercialmente, y puede ser cortada a una longitud seleccionada mediante medios convencionales. Un material adecuado es una espira de acero inoxidable 316L de embolización quirúrgica utilizada actualmente en los procedimientos de reparación de la embolia arterial, por ejemplo, la espira de embolización MWCE-25-2.5-4 Cook de 4 mm de diámetro de acero inoxidable 316L y Dacron. Otros materiales de espiras de embolización adecuadas están disponibles en un rango de diámetros de espira. Este marcador del sitio de la biopsia produce una imagen de marcador distinta, reconocible como implantada a una profundidad de alrededor de 2 a 4 cm en el tejido mamario humano, cuando se visualizan mediante un comercialmente sistema de formación de imagen 128 por US de Accuson con un transductor L7 disponibles comercialmente.

35 La figura 5 muestra esquemáticamente el marcador esferoide alternativo 40 que tiene un cuerpo 40 generalmente esférico. Se debe hacer notar que los marcadores porosos o sinterizados de las figuras 2A - 2D también pueden ser esféricos. Sin embargo, la realización de la figura 5 es un ejemplo no poroso, y el marcador 40 del sitio de la biopsia comprende material biológicamente compatible que tiene una impedancia acústica alta, tal como el acero inoxidable 316L y titanio, o metales radio - opacos tales como platino, paladio, u otros similares. Se pueden utilizar cuerpos conformados no esféricos, sin embargo, las esferas metálicas de materiales adecuados se encuentran fácilmente disponibles comercialmente, y tienen una forma que es de apariencia marcadamente artificial bajo procedimientos de visualización convencionales, es decir, no se confunden fácilmente con características de origen biológico del tejido.

45 El cuerpo generalmente esférico puede tener un diámetro d seleccionado de manera que sea lo suficientemente grande para proporcionar una imagen de marcador por ultrasonidos distinta, reconocible dentro del sitio de la biopsia tisular, y lo suficientemente pequeño para evitar el oscurecimiento de las características del tejido. Al igual que con otros marcadores del sitio de la biopsia, el tamaño óptimo de la esfera dependerá de factores tales como el tipo de sistema de visualización que se utiliza, su resolución de imagen, y la naturaleza física de la región de tejido de la biopsia. Por ejemplo, el diámetro de la esfera d suele ser de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 4 mm, y preferiblemente de aproximadamente 1,5 mm.

50 El cuerpo esférico 40 puede incluir una textura de superficie granulosa, mate, granallada o deslustrada 41, que puede ser producida por técnicas convencional de chorreado con partículas o de granallado. Por ejemplo, la esfera puede ser chorreada con perlas de vidrio de aproximadamente 100 m de diámetro para producir una superficie deslustrada. En otro ejemplo, la esfera puede ser chorreada con partículas abrasivas de óxido de aluminio de aproximadamente 25 m de diámetro para producir una superficie deslustrada. La superficie deslustrada 41 producida de este modo proporciona una reflectividad acústica mejorada en comparación con la esfera no tratada, lisa. Otro procedimientos convencionales de texturizado, granulado o facetado se pueden utilizar alternativamente para producir una textura de la superficie deslustrada o irregular.

Este marcador del sitio de la biopsia produce una imagen de marcador distinta, de apariencia artificial reconocible cuando se implanta a una profundidad de aproximadamente 2 a 4 cm en el tejido mamario humano, y es visualizada mediante un sistema formación de imagen Acuson 128 US con un transductor L7 disponible comercialmente.

La Figura 6 muestra esquemáticamente en sección de corte transversal un dispositivo aplicador 50 de marcador ejemplar configurado para funcionar en asociación con un dispositivo de biopsia de núcleo grande asistido por vacío 6. El tamaño dimensional del dispositivo aplicador (en particular el diámetro interior) se puede ajustar para que se corresponda con el diámetro seleccionado o dimensión característica del marcador del sitio de la biopsia que se debe depositar. En lo que a esto se refiere, se debe entender que los marcadores de biopsia de la invención se pueden utilizar sin este aplicador, y se pueden depositar de acuerdo con los diversos procedimientos y técnicas utilizadas en el estado de la técnica.

El aplicador 50 comprende un cuerpo cilíndrico alargado 52 que tiene un diámetro exterior seleccionado para que se ajuste, y pueda ser insertado a través de la cánula exterior 7 del dispositivo de biopsia de núcleo grande asistido por vacío 6. Como se muestra en la figura 6, la cánula exterior 7 se inserta a través de la incisión de biopsia en la cavidad de la biopsia 4 previamente formada en el sitio tisular de la paciente 8, por ejemplo, una mama humana en el caso de una biopsia de mama.

El cuerpo cilíndrico 52 tiene una cavidad interior y un pistón 54 que encaja y se desliza hacia atrás y hacia delante en el cuerpo cilíndrico alargado 52. El extremo proximal de la cánula exterior 7 puede estar provisto de un mango 56 de forma rectangular cuya orientación indica al operador la orientación de la abertura 9 proporcionada en el extremo distal de la cánula 7. El cuerpo cilíndrico 52 puede tener un disco dactilar ampliado o mango 57 en su extremo exterior (exterior al paciente) que permite que un usuario (no mostrado) opere o mueva el pistón 54 dentro del cilindro 52 del aplicador 50. La orientación del disco dactilar alargado 57 indica la orientación de la abertura 58 del cuerpo 53 adyacente a su otro extremo cerrado 59 (interno dentro de la cavidad de la biopsia). La abertura 58 está configurada para formar una rampa en el lado del tubo 52.

En lo que a esto se refiere, se debe entender que las dimensiones seleccionadas del tubo 52 están coordinadas con las dimensiones del pistón 54 y con la cánula 7 del dispositivo de biopsia de núcleo grande asistido por vacío 6, permitiendo así que el tubo 52 se encaje dentro de la cánula 7 así como que contenga uno o más marcadores de la invención 10 dentro del diámetro interior del cilindro 52. El cilindro o tubo 52 y el pistón 54 puede estar hecho de cualquier material plástico de calidad médica apropiada, tal como polietileno de alta densidad o PEBAX, fabricado por la Autochem Corporation.

En un procedimiento de implantación de marcadores de biopsia 10, el tubo 52 se carga con uno o más marcadores 10. Los marcadores 10 pueden ser cualesquiera de los ejemplos que se han descrito más arriba, y se muestran esquemáticamente como un objeto cilíndrico. Opcionalmente, además de los marcadores 10, unas pastillas 57 compuestas de varios otros materiales pueden ser insertadas junto con una de las realizaciones de los marcadores de biopsia de la presente invención que se han descrito en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, las pastillas de gelatina del tipo que se ha descrito en solicitud de patente en tramitación junto con la presente de los actuales inventores, número de serie 09/343.975, se puede insertar junto con los marcadores de biopsia 10 de la presente invención.

Con los marcadores 10 en el tubo 52 y el tubo 52 y la cánula 7 insertados en el sitio de la biopsia 4, la abertura 58 en el cilindro 52 se mueve alineada con la abertura o puerto 9 del extremo interno de la cánula 7 del toma de muestras de biopsia 6. El pistón 54 es presionado hacia adentro por el operador, de manera que el marcador o marcadores 10 son expulsados del tubo 52 a través de la abertura en forma de rampa 58 cuando el pistón 54 es empujado dentro del cilindro o tubo 52. Los marcadores 10 son extruidos de esta manera a través de la abertura 59 y del puerto 9 en la cavidad de biopsia 4. El aplicador 50 y el dispositivo de biopsia 6 son posteriormente retirados.

La figura 7 muestra esquemáticamente un marcador alternativo 60 que incluye uno o más elementos de aplicación al tejido o hápticos opcionales 62 o para resistir la migración del marcador desde el sitio de la biopsia. Se muestra un cuerpo de marcador cilíndrico ejemplar 10, aunque cada marcador del sitio de la biopsia que se ha descrito más arriba puede comprender opcionalmente una o más de tales estructuras de aplicación al tejido. Los elementos hápticos 62 pueden comprender un material similar a un alambre fijado al cuerpo de marcador 10 en el extremo háptico proximal 64 y se extiende hacia fuera desde el cuerpo de marcador 10. El háptico 62 puede volver a su extremo terminal en forma de gancho 66.

El háptico 62 ayuda a resistir la migración del marcador desde la cavidad de biopsia, durante la colocación inicial, es decir, se aplica al tejido adyacente para resistir ser succionado hacia el aplicador cuando el aplicador se retira. El háptico también resiste la migración durante el movimiento, flexión o manipulación posteriores del tejido que rodea el sitio de la biopsia, como por ejemplo cuando la mama de una paciente se descomprime después de la retirada de un dispositivo de mamografía. Opcionalmente, el cuerpo de marcador 10 puede incluir un componente adhesivo 68 que recubre su superficie para hacer que el cuerpo de marcador se adhiera a los tejidos adyacentes dentro del sitio de la biopsia.

La figura 8 muestra esquemáticamente el marcador alternativo 70 que incluye un elemento de encapsulación 72 y una capa de adhesivo o componente opcional 74, para resistir la migración del marcador dentro del tejido. Se muestra un cuerpo 10 de marcador cilíndrico ejemplar, aunque cada marcador del sitio de la biopsia que se ha descrito más arriba puede comprender opcionalmente un elemento de encapsulación en forma de pastilla.

5 El elemento 72 de encapsulación en forma de pastilla está dispuesto rodeando el cuerpo 10 de marcador y puede encerrar total o parcialmente el cuerpo de marcador. El elemento 72 de encapsulación puede ser de menor impedancia que el cuerpo marcador 10 metálico. Los materiales adecuados son gelatina o material de colágeno reconstituido, polímeros, o mezclas o compuestos de los mismos. Un componente adhesivo opcional 74 se muestra recubriendo la superficie externa del elemento de encapsulación, pero puede estar incluido dentro de la composición del elemento 72 de encapsulación.

10 La figura 9A ilustra un dispositivo alternativo 80 para la entrega de los marcadores a un sitio de la biopsia que incluye un tubo alargado 81, un mango 82 en el extremo proximal del tubo y un extremo distal cerrado que tiene una pluralidad de hojas o pétalos 83, como se muestra en más detalle en la figura 9B. Como se muestra en la figura 9C, los pétalos 83 se abren para permitir que un marcador 84 sea descargada en el sitio de la biopsia 85, como se muestra en la figura 9C. El dispositivo 80 tiene un émbolo alargado o pistón 86 dispuesto de manera deslizante dentro del tubo 81 para empujar uno o más marcadores 84 a través del extremo distal con pétalos, pulsando el botón 87 en el extremo proximal del eje 86. La orientación del cuerpo 88 sobre el eje 86 proporciona al operador una indicación de la orientación del extremo distal 89.

15 La figura 10 ilustra un marcador alternativo 90 que tiene un cuerpo alargado 91 de forma cilíndrica de gel rodeado con una banda metálica 92. La banda 92 puede rodear completamente o sólo parcialmente el cuerpo 91 de gel.

20 En cualquiera de los ejemplos que se han descrito más arriba, el cuerpo de marcador (y / o el elemento de encapsulación opcional) puede incluir un componente adhesivo para hacer que el cuerpo de marcador (o el elemento de encapsulación) se adhiera al tejido adyacente dentro del sitio de la biopsia. El componente adhesivo puede comprender un adhesivo biocompatible, tal como un poliuretano, compuesto poliacrílico, polihidroximetacrilato, pegamento de fibrina (por ejemplo, Tisseal™), adhesivo de colágeno, o mezclas de los mismos.

25 Aunque se han ilustrado y descrito formas particulares de la invención, será evidente que se pueden hacer varias modificaciones sin apartarse del alcance de la invención. En consecuencia, no se pretende que la invención esté limitada a las realizaciones específicas ilustradas. Por consiguiente, se pretende que esta invención esté definida por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un marcador (10) de sitio intracorpóreo para marcar un sitio seleccionado dentro del tejido del cuerpo de un paciente, que comprende:
 - 5 (a) un cuerpo (20d - e) detectable por ultrasonidos que incluye límites que tienen un alto contraste de impedancia acústica cuando el marcador se coloca en el tejido del sitio seleccionado, con el fin de reflejar eficientemente los ultrasonidos durante la formación de imagen por ultrasonidos; y
 - 10 (b) una forma del cuerpo que es reconociblemente artificial cuando el marcador es sometido a formación de imagen por ultrasonidos o por rayos X, de manera que las características biológicas en el sitio tisular sean fácilmente distinguibles, en el que el marcador incluye un elemento (72) de encapsulación biocompatible que está montado rodeando el cuerpo y que encierra al menos una porción del cuerpo;

que se caracteriza porque el cuerpo tiene un contorno de superficie de planos múltiples que incluye varias porciones (26, 27, 28; 32) de superficie distintas que proporcionan una pluralidad de límites reflectantes distintos con el tejido del sitio seleccionado para mejorar una señal acústica.
- 15 2. El marcador del sitio de la reivindicación 1, en el que el cuerpo tiene una configuración interior que incluye una pluralidad de límites interiores reflectantes distintos que tienen un elevado contraste en impedancia acústica para mejorar una señal acústica.
3. El marcador del sitio de la reivindicación 2, en el que la configuración interior es seleccionada del grupo que consiste esencialmente en una configuración porosa, una configuración llena de burbujas; una configuración llena de cuentas, una configuración llena de partículas, una configuración hueca; una configuración internamente fracturada, y combinaciones de las mismas.
- 20 4. El marcador del sitio de la reivindicación 1, en el que el cuerpo tiene una textura de superficie de cuerpo que incluye una pluralidad de límites reflectantes distintos con el tejido del sitio seleccionado para mejorar una señal acústica.
- 25 5. El marcador del sitio de la reivindicación 4, en el que la textura de la superficie es seleccionada del grupo que consiste esencialmente en una textura porosa; una textura deslustrada; una textura mate; una textura granallada; una textura estriada; una textura granulosa, y combinaciones de las mismas.
6. El marcador del sitio de la reivindicación 1, en el que al menos una porción del marcador comprende una composición seleccionada del grupo que consiste esencialmente en metal, materiales cerámicos, óxidos metálicos, polímeros, y compuestos y mezclas de los mismos.
- 30 7. El marcador del sitio de la reivindicación 2, en el que el cuerpo comprende una composición porosa que tiene una textura de superficie porosa, y la configuración interior comprende una pluralidad de poros internos (22) de la composición porosa.
8. El marcador del sitio de la reivindicación 7, en el que el tamaño medio de la pluralidad de poros internos de la composición porosa está comprendido entre aproximadamente 5 µm a aproximadamente 40 µm.
- 35 9. El marcador del sitio de la reivindicación 7, en el que la composición porosa es seleccionada del grupo que consiste esencialmente en metal sinterizado, polietileno y politetrafluoroetileno.
10. El marcador del sitio de la reivindicación 7, en el que el cuerpo tiene un contorno de superficie que incluye una pluralidad de distintas porciones de superficie reflectantes del cuerpo para mejorar una señal acústica.
- 40 11. El marcador del sitio de la reivindicación 1, en el que el cuerpo es generalmente cruciforme en sección transversal, incluyendo al menos dos porciones de cuerpo generalmente planas que tienen superficies generalmente planas y al menos una de las superficies planas está alineada de forma sustancialmente perpendicular con la al menos una de las otras superficies planas, con el fin de reforzar una señal acústica reflejada por las superficies alineadas perpendicularmente.
- 45 12. El marcador del sitio de la reivindicación 1, en el que el marcador incluye un adhesivo biocompatible (74) unido a la superficie del cuerpo, con el fin de adherirse al tejido adyacente al sitio tisular seleccionado para resistir la migración del marcador.
13. El marcador del sitio de la reivindicación 12, en el que el adhesivo es seleccionado del grupo que consiste esencialmente en poliuretano, compuesto poliacrílico, pegamento de fibrina, adhesivo de colágeno, polihidroximetacrilato, y mezclas de los mismos.
- 50 14. El marcador del sitio de la reivindicación 1, en el que el elemento de encapsulación comprende una composición seleccionada del grupo que consiste en gelatina, material de colágeno reconstituido, material polimérico, y mezclas y compuestos de los mismos.

15. El marcador (20e) de sitio de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el marcador tiene una sección transversal cruciforme que tiene cuatro porciones (29) longitudinales en forma de aletas, alineadas en ángulos rectos unas con las otras y que se unen en un eje central (30).
- 5 16. El marcador (20e) de sitio de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende, además, porciones (31) de banda medial entre porciones adyacentes en forma de aletas, estando alineadas las porciones de banda perpendicularmente con las porciones en forma de aletas.

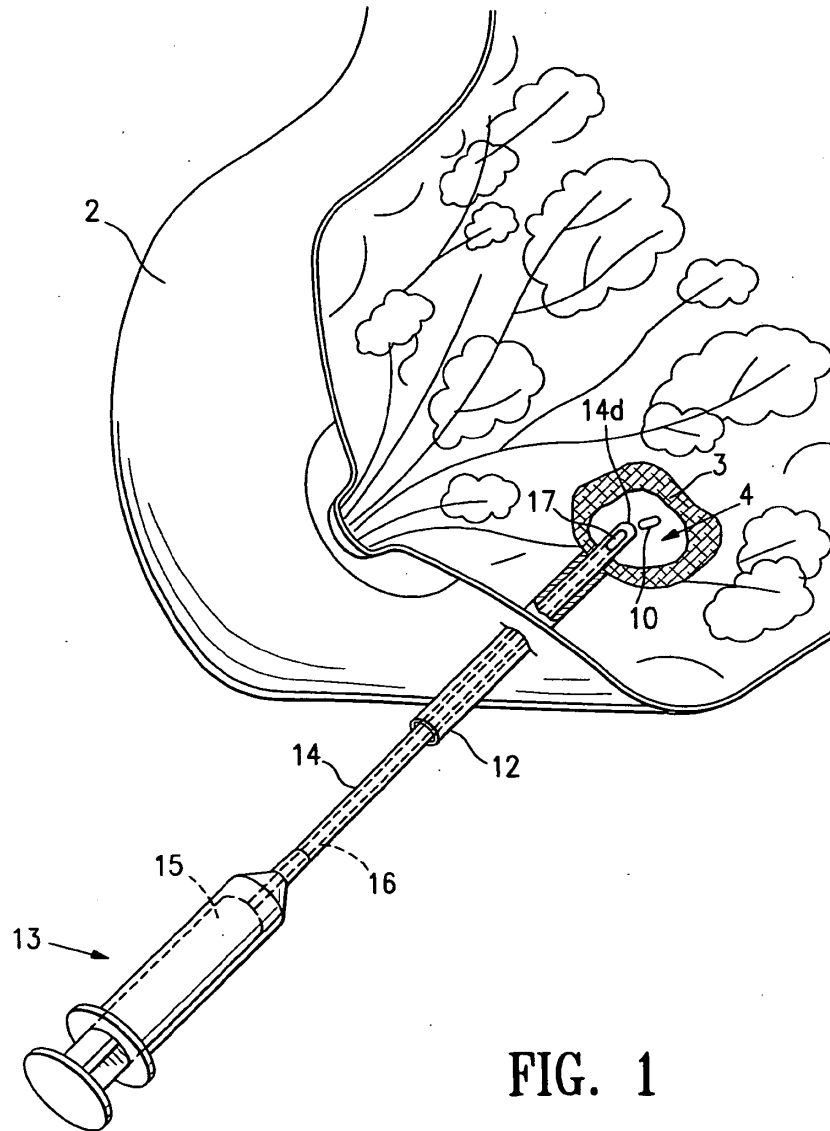


FIG. 1

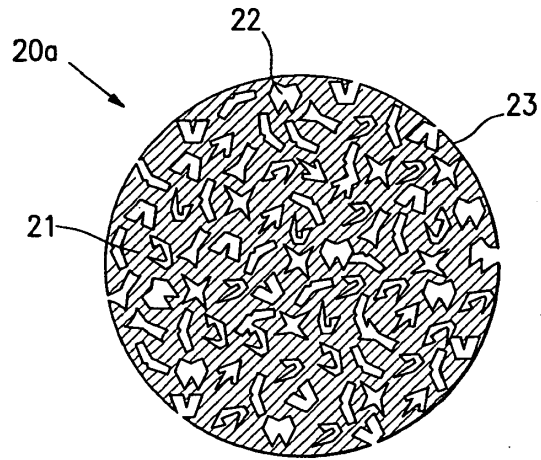


FIG. 2A

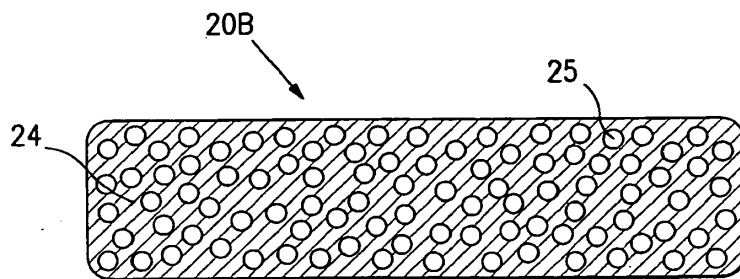


FIG. 2B

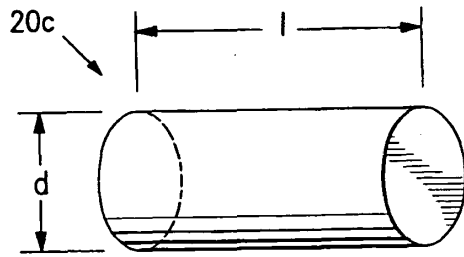


FIG. 2C

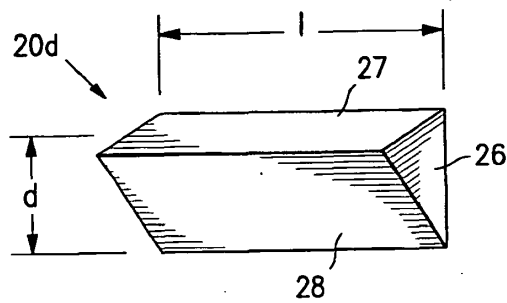


FIG. 2D

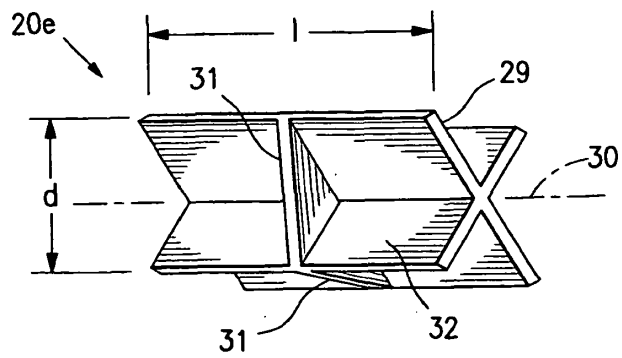


FIG. 2E

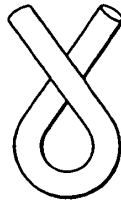


FIG. 3

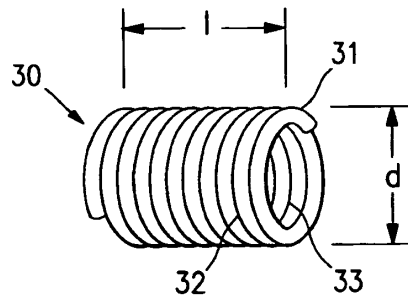


FIG. 4

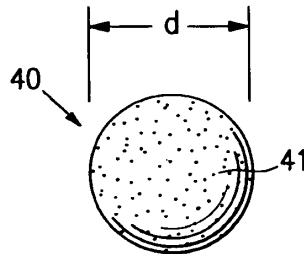


FIG. 5

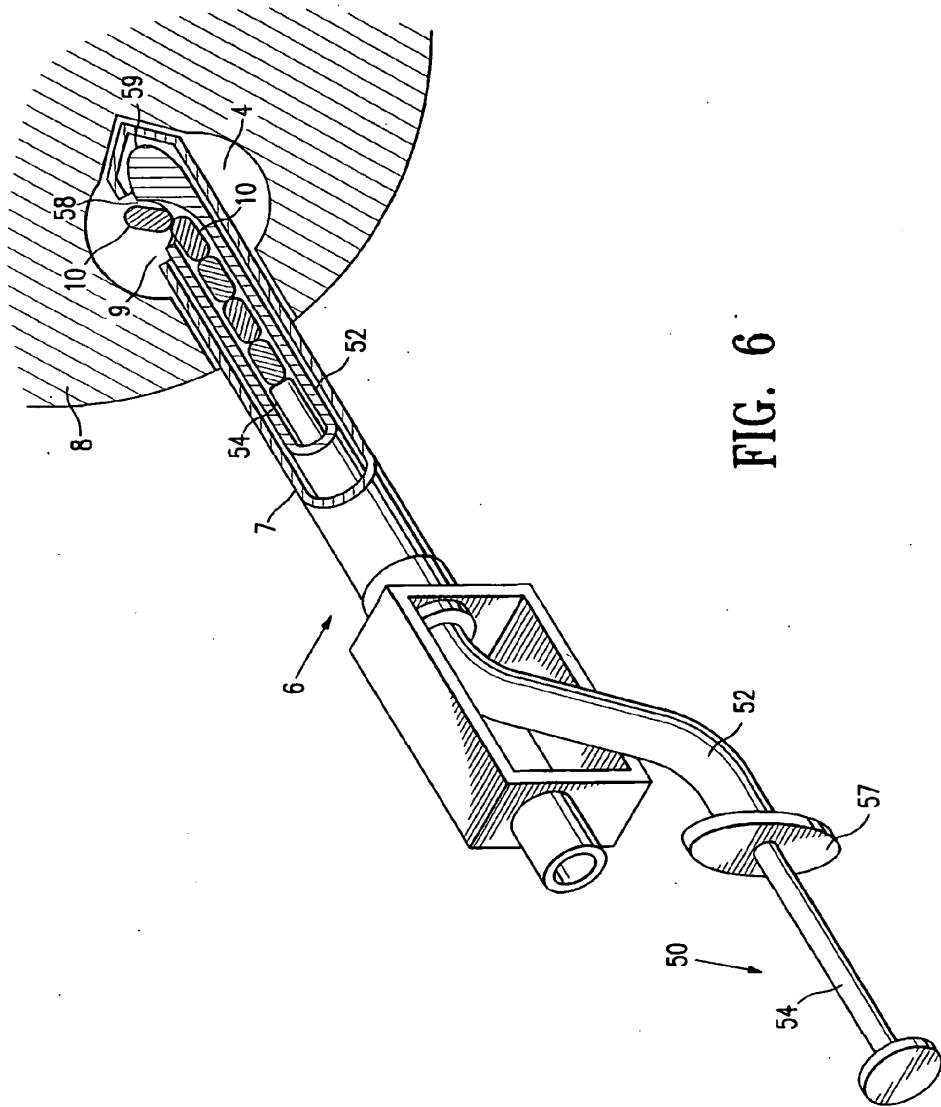
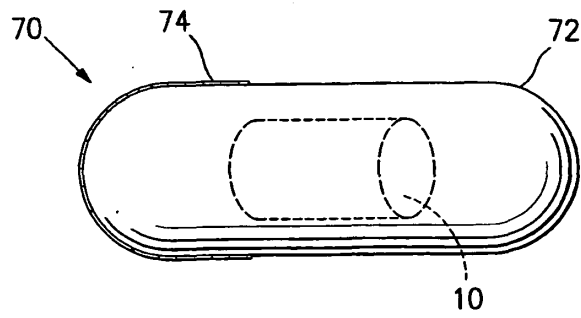
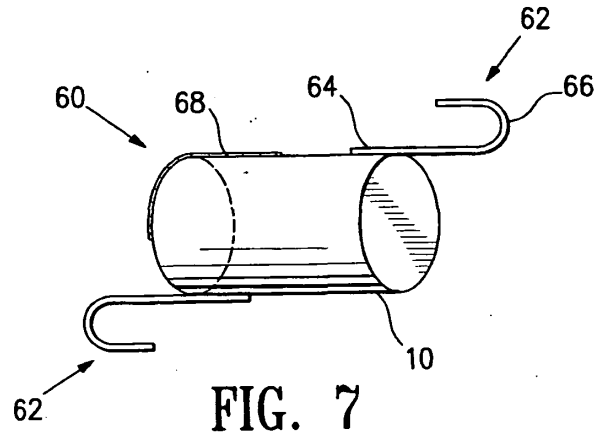


FIG. 6



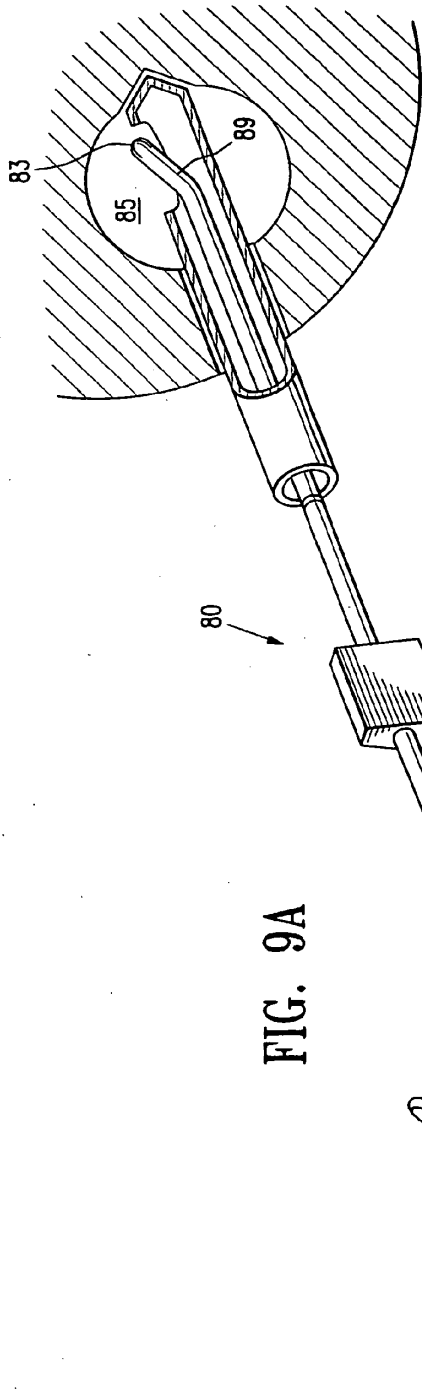


FIG. 9A

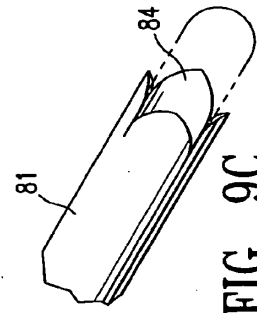


FIG. 9C

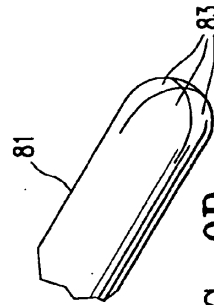


FIG. 9B

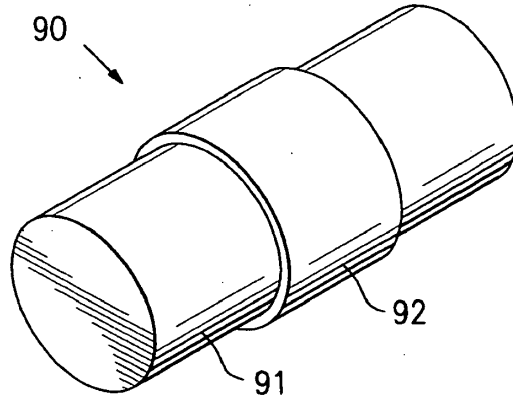


FIG. 10