

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 001**

51 Int. Cl.:

G01N 1/28 (2006.01)

G01N 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.1998 PCT/US1998/20478**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.04.2000 WO00019897**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.1998 E 98951995 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 1146817**

54 Título: **Aparato y método para recolectar y manipular muestras de tejido para análisis de biopsia**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.05.2017

73 Titular/es:
BIOPATH AUTOMATION, L.L.C. (100.0%)
101 Southbend Court
Loveland, Ohio 45140, US

72 Inventor/es:
WILLIAMSON, WARREN, N.;
WHITLACH, STEPHEN;
DINOVO, DOMINIC;
ALLEN, DOUGLAS y
WARD, THOMAS

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 611 001 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

Aparato y método para recolectar y manipular muestras de tejido para análisis de biopsia

5

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere al área general del análisis de muestras de tejido y al campo particular de la recolección, la manipulación y el procesado de muestras de tejido de biopsia.

10

Antecedentes de la invención

Cuando se sospecha una enfermedad en un ser vivo, el médico debe lograr un diagnóstico específico. Algunos procesos patológicos, particularmente los tumores, requieren un diagnóstico histológico y/o citológico. Si bien los instrumentos radiológicos son útiles para detectar la presencia de un tumor, el tipo de célula del tumor solo puede determinarse mediante el examen de un anatomopatólogo de una muestra histológica o citológica del tumor. Existen varios dispositivos que se han creado para llevar a cabo la acción de toma de muestras de tejidos. Estos dispositivos pueden obtener tejido para análisis histológico o en el caso de biopsias por aspiración con aguja fina, muestras para análisis citológico e histológico. En muchos casos, esas muestras son muy pequeñas y difíciles de recuperar y tratar.

15

20

25

Esos fragmentos de tejido pequeños pueden proceder de una punción o de dispositivos para procedimientos de biopsia similares o de biopsias por aspiración con aguja fina (BAAF). La BAAF es típica y produce células individuales, grupos de células pequeños y fragmentos que inmediatamente se extienden sobre un portaobjetos (frotis directo) o se descargan en un recipiente con un líquido conservante. Una vez transportadas al laboratorio, esas muestras se centrifugan sobre un portaobjetos de vidrio (frotis de centrifugado celular). En algunos casos, la biopsia por aspiración con aguja fina produce fragmentos de tejido que son lo suficientemente grandes como para ser procesados histológicamente. Si se recuperan exitosamente, esos fragmentos se presentan en un coágulo de sangre o agar en una técnica conocida como preparación de bloques de células que después se inmovilizan en cera para el corte y la preparación del portaobjetos.

30

35

40

La BAAF es un ejemplo de las técnicas de recolección de tejido utilizadas y los problemas que interesan a la presente invención. Las técnicas de biopsia por aspiración con aguja fina se practican desde hace muchos años y la bibliografía contiene muchos estudios sobre la técnica y comparaciones de diversos dispositivos mejorados para la misma. Existen dos tipos diferentes de agujas para biopsia. Las que tienen elementos cortantes activos o móviles y las que son pasivas o inmóviles. Las agujas activas tienen dos problemas básicos, su coste y su complejidad. Las agujas que tienen interés para esta invención son muy a menudo las de calibre 22 que tienen un DE de 0,028" (0,71 mm) con una pared estándar de 0,006" (0,15 mm). Esto deja un DI de solo 0,016" (0,4 mm). Algunos diseños de la tecnología anterior utilizan un elemento activo por debajo del diámetro interno DI para cortar y capturar tejido. 0,016" no proporciona una gran holgura para esos elementos y por lo tanto esas agujas de la técnica anterior son ineficaces. Si se desea además aspirar fragmentos de tejido hacia el calibre de la aguja reduciendo aún más el diámetro interno, el diámetro interno se reducirá aún más debido a que se debe agregar un segundo elemento, lo cual es contraproducente.

45

También se analizan en la bibliografía otros métodos para obtener muestras que también presentan problemas. Cada uno se caracteriza por el tamaño del tejido y la cantidad de piezas generalmente disponibles, así como por si la orientación en el plano de corte eventual es crítica, por ejemplo:

Biopsia por aspiración con aguja fina — piezas muy pequeñas de tejido tomadas del centro de una aguja fina; generalmente transportadas en una solución fijadora;

50

Biopsia GI — caracterizada por unas pocas piezas de tejido pequeñas; es deseable concentrar las piezas de tejido muy próximas entre sí;

Chips prostáticos — la orientación para esas muestras es irrelevante;

Legrados endometriales — caracterizados por tamaños de muestra variables; la orientación es irrelevante;

Vaso — la orientación es crítica; los cortes deben ser transversales;

55

Biopsia central — por ejemplo, de próstata — la orientación es crítica; el tejido debe permanecer tendido todo en el mismo plano;

Vesícula biliar — la orientación es crítica — el tejido debe ser incluido de canto;

Pared uterina, mama o tumores grandes — la orientación no es crítica — la muestra permanece tendida en un plano.

60

Algunos de esos métodos se caracterizan por la posibilidad de proporcionar muestras de tejido extremadamente pequeñas. Algunas muestras pueden ser tan pequeñas como unas pocas células, y las muestras extremadamente pequeñas pueden crear problemas. Esos problemas incluyen la pérdida de la muestra, la deshidratación de la muestra y la contaminación de la muestra durante la recolección, el almacenamiento y el transporte. Además, como resultará evidente a partir de la discusión siguiente, es extremadamente difícil y laborioso procesar muestras pequeñas en el laboratorio.

65

Además, en muchos casos, una muestra de tejido está mezclada con efluente. Los dispositivos y los métodos de la técnica anterior solo sirven para la recolección de efluentes y no proporcionan dispositivos y métodos para atrapar especímenes de tejido. El estado anterior de la técnica recoge efluente, pero no proporciona dispositivos ni métodos para la separación del tejido del efluente. Por consiguiente, se necesita un aparato y un método para manipular el efluente, así como las muestras de tejido y para separar eficazmente el tejido del efluente.

Una vez recolectada, la muestra de tejido debe ser transportada al laboratorio de anatomía patológica para su procesado. Comúnmente, la manipulación y el procesado de biopsias pequeñas en el laboratorio de histología es una tarea tediosa y requiere múltiples manipulaciones de la muestra. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es típica. Por consiguiente, existe la necesidad de manipular y procesar muestras de tejido muy pequeñas de manera expeditiva.

Además de los problemas anteriores, otro problema con los aparatos y métodos utilizados en la actualidad está relacionado con la orientación de las muestras. En la actualidad, en un laboratorio de anatomía patológica, el anatomopatólogo describirá macroscópicamente las muestras de tejido, las cortará en muestras de tamaño adecuado, si fuera necesario, y las colocará en un cassette para tejido para su procesado. Ahí reside uno de los mayores problemas de la técnica existente. Cuando la muestra de tejido se coloca en el cassette para tejido, el anatomopatólogo orienta la muestra de modo que cualquier superficie que quiera ver cortada quede colocada boca arriba en el cassette. El histotecnólogo que recupera el tejido del cassette después del tratamiento sabe por su entrenamiento que cuando se abre el cassette, la superficie de tejido que se encuentra hacia arriba cuando se abre por primera vez se coloca después boca abajo en el molde de cera, que a su vez se convierte en la primera superficie que va a ser cortada por la cuchilla de un micrótopo. Este es un protocolo establecido que se respeta en la mayoría de los laboratorios de anatomía patológica hoy en día. Este proceso necesita por consiguiente la participación humana y una manipulación redundante. Además, algunas veces se debe empacar en el cassette materiales de esponja especiales para mantener la muestra orientada y para evitar que se salga del cassette si es demasiado pequeña y pueda girar o perder su orientación durante el tratamiento del tejido. Algunas veces, las muestras de tejido se acompañan de notas y dibujos para mostrar cómo deben ser orientadas en la cera.

Ninguno de los sistemas o métodos actuales proporciona la capacidad de mantener la orientación crítica del tejido durante todas estas etapas y eliminar los errores humanos en las etapas y procedimientos manuales asociados. Por lo tanto, existe la necesidad de un sistema y un proceso que puedan mantener la orientación preferida de la muestra de tejido desde el momento de la descripción macroscópica inicial durante todo el procedimiento de tratamiento del tejido y que continúen a través de la etapa de inclusión en cera sin que sea necesaria la participación humana más allá de la descripción macroscópica inicial.

Otro problema más asociado con la recolección y la manipulación de muestras de tejido para análisis de biopsia se asocia con el proceso de análisis en sí mismo. En el procedimiento de análisis, la muestra está expuesta al calor y a productos químicos que pueden hacer que el tejido y/o su soporte cambien de forma y/o se desplacen. La estructura de soporte de la muestra debe tener esto en cuenta o puede existir el riesgo de daño de la muestra o del soporte de la muestra. En consecuencia, existe la necesidad de un aparato para retener una muestra recolectada de biopsia de manera que satisfaga el proceso de análisis del tejido.

Otro problema que se encuentra con los sistemas disponibles en la actualidad es la falta de integración y las múltiples etapas de manipulación necesarios para producir un corte para el examen anatomopatológico. Por lo tanto, existe la necesidad de un método que reduzca el tiempo y la manipulación de las muestras de biopsia.

A modo de antecedentes, es necesaria una revisión del procedimiento estándar al que se debe someter cada muestra desde la recolección hasta la preparación de un frotis histológico. En primer lugar, se debe tomar la muestra con el instrumento adecuado. Después se recupera el tejido del instrumento y se deposita en algún tipo de recipiente para muestras, habitualmente con un fijador como formalina al 10%. El recipiente se rotula y se transporta al laboratorio de anatomía patológica. Ahí reside el primer problema de la técnica anterior. Sin forma de controlar donde se ubica la muestra en el recipiente, la muestra se puede adherir a la tapa o los lados del recipiente y secarse antes de llegar al laboratorio de anatomía patológica; tornándose difícil, sino imposible, de interpretar. Además, las muestras pueden ser extremadamente pequeñas y pueden ser difíciles de ubicar y extraer del recipiente.

Cuando el laboratorio de anatomía patológica recibe un recipiente, la muestra se registra en el sistema de anatomía patológica manual o computarizado y se le asigna un número de referencia de patología quirúrgica exclusivo. Este número se coloca en el recipiente de la muestra y se usa posteriormente para rotular los frotis histológicos, los cassettes y el informe de patología quirúrgica final. La muestra se registra en el sistema de tramitación y el anatomopatólogo o el asistente la describen físicamente en un medio apropiado, como un dictado o similar. Esta es la parte del proceso de descripción conocida como "descripción macroscópica" de la muestra. La descripción macroscópica continúa cuando el anatomopatólogo o el asistente recupera manualmente la muestra y la observa, y luego corta la muestra en porciones de tamaño adecuado, si fuera necesario, y las coloca en un cassette para tejido de plástico. Si la muestra es diminuta o si son varias, las piezas de tejido se deben inmovilizar en algún dispositivo

como dos capas de esponja o una bolsita de té para evitar que se escapen del cassette durante el tratamiento. Muchas veces un cirujano habrá tomado muestras de biopsia difusas o raspados del revestimiento mucoso de un órgano, como una biopsia endocervical. A menudo esas muestras son muy pequeñas y múltiples como en el caso de fragmentos de tejido obtenidos mediante biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF). Otras veces un médico depositará la muestra en un papel de filtro que se asemeja a una bolsita de té. Todas esas diversas muestras de tejido terminan en un cassette para tejido. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "descripción macroscópica" incluye tanto la descripción de la muestra de tejido como la preparación de la muestra de tejido para el procesado posterior.

Al final del día todos los cassettes se ponen en un procesador de tejidos donde el tejido se somete a una secuencia de soluciones y calor. Esas soluciones reemplazan gradualmente el agua de las células con alcohol, seguido de xileno y finalmente de cera. Esto da al tejido impregnado de cera una consistencia similar a la de la cera que rodea el tejido en la etapa siguiente. Una vez que se completa el tratamiento del tejido, generalmente a la mañana siguiente, la muestra se vuelve a manipular para retirarla del cassette donde se la coloca y orienta en un molde. Si en ese momento se utilizó un saquito de té o una esponja para inmovilizar la muestra, el laboratorio de anatomía patológica se enfrenta a tratar de extraer o raspar la muestra impregnada de cera del papel, antes de colocar la muestra en el molde de cera.

Se vierte un medio de inclusión como parafina caliente (fundida) en el molde para inmovilizar el tejido en un bloque de cera sólido. Se puede usar cera o parafina como medio de inclusión; sin embargo, también se puede usar agar o incluso resinas químicamente endurecidas como poliéster. Las resinas más duras también se pueden cortar con una hoja de sierra y después pulir y alisar hasta obtener una película delgada. Después de enfriar, el bloque de cera se retira del molde, se coloca en un micrótopo y se corta en secciones finas de aproximadamente 4 a 6 μm de espesor. Esos cortes se colocan flotantes sobre portaobjetos, se tiñen, se les coloca un cubreobjetos y están listos para el examen microscópico. En este proceso las muestras se manipulan o transfieren muchas veces. Cada proceso de manipulación consume tiempo y participación humana.

Por consiguiente, existe la necesidad de un aparato y un método para mejorar la recolección de muestras de tejido. También existe la necesidad de manipular y procesar las muestras recolectadas de manera eficiente y confiable que se preste a la automatización y elimine la necesidad de un ser humano para encontrar, manipular y orientar la muestra de tejido antes de que se pueda realizar el análisis de esa muestra.

Algunas muestras de tejido largas y finas son difíciles de alinear y orientar. La solicitud original divulga paredes y postes entre las cuales se coloca el tejido.

Si bien en muchos casos esas configuraciones funcionan bien, como por ejemplo para las trompas de Falopio, en otros casos, como para la vesícula, es difícil colocar el tejido entre los postes. Muy a menudo porque la muestra de tejido varía de tamaño de un extremo al otro. Es difícil acomodar los múltiples tamaños diferentes de tejido que se encuentran al preparar muestras de biopsia. Por lo tanto, existe la necesidad de un dispositivo de orientación que se auto adapte a las diferentes dimensiones de las muestras de tejido. Además, es mucho más fácil sostener el tejido vertical y colocar el dispositivo de orientación sobre el tejido.

Una vez que el tejido está adecuadamente sostenido por el dispositivo de orientación, el dispositivo y el tejido se someten al proceso de análisis. Por consiguiente, además de ser fácil de usar en relación con las muestras de biopsia, el dispositivo de orientación debe ser capaz de resistir el proceso de análisis y también se debe poder cortar.

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un soporte histológico para muestras de tejido, donde dicho soporte

- (a) está configurado para sostener una muestra de tejido,
- (b) está formado por un material que puede seccionarse satisfactoriamente en un micrótopo,
- (c) tiene medios para resistir la degradación por los disolventes y agentes químicos usados para fijar, procesar y teñir la muestra de tejido durante un procedimiento histológico,
- (d) es poroso,
- (e) tiene una superficie para muestras sobre la cual, cuando se usa, se carga la muestra y que define un plano de seccionado para seccionar la muestra de tejido y el soporte en el micrótopo disponiéndose la muestra plana en el plano de seccionado, y
- (f) comprende una porción inferior configurada para sostener la muestra de tejido y una tapa configurada para acoplarse con dicha porción inferior para sostener la muestra de tejido en una orientación deseada.

El soporte para la muestra de tejido puede estar incluido en un medio para la inclusión de tejidos, estando formado

5 dicho medio de inclusión de un material que puede seccionarse de manera adecuada en un micrótomos. La porción inferior puede comprender además cinco caras, incluyendo las cinco caras una pared inferior y cuatro paredes laterales que definen un espacio interior para sostener la muestra de tejido, en donde el material puede seccionarse satisfactoriamente seccionando a través de dicha pared inferior para exponer la muestra de tejido. La tapa puede estar conectada de manera movable a dicha porción inferior. El material que forma dicho soporte puede ser al menos translúcido para que no sea distractor durante el análisis del tejido. El material puede estar coloreado para proporcionar una señal de cuándo parar una operación de encarado del mismo mientras se secciona dicho soporte en el micrótomos.

10 El soporte puede comprender además proyecciones en dicho soporte que se acoplan con y orientan la muestra de tejido durante su procesamiento, inclusión y seccionado en el micrótomos. El soporte puede estar formado por un polímero. El polímero puede ser un fluoropolímero.

15 El soporte puede incluir bordes laterales y ranuras alargadas dirigidas de manera no paralelas hacia dichos bordes.

20 El soporte puede comprender además una estructura para retener la muestra configurada para acoplar la muestra de tejido y mantener la muestra en una orientación deseada. El soporte puede comprender además una estructura para retener la muestra de tejido configurada para acoplar múltiples muestras de tejido y mantener las múltiples muestras de tejido en las orientaciones deseadas y todas pueden cortarse con un micrótomos en un solo pase.

El soporte puede no ser distractor durante la examinación del tejido que se efectúa después de la preparación de los portaobjetos. El soporte puede ser resistente a los tintes histológicos.

25 La presente invención también proporciona un aparato para contener una muestra histológica de tejido a la vez que se secciona la muestra de tejido en un micrótomos, pudiendo comprender el aparato:

30 un marco; y
un soporte para muestras de tejido según el primer aspecto de la invención acoplado a dicho marco. El soporte para la muestra de tejido puede acoplarse de manera liberable a dicho marco y dicho marco puede estar configurado además para fijarse de manera liberable en el portamuestras del micrótomos. El marco puede incluir un interior y dicho soporte para muestras de tejido puede tener un tamaño que se ajusta y se mueva dentro de dicho interior entre al menos una primera posición y una segunda posición, usándose dicha primera posición durante el procesamiento de la muestra de tejido y usándose la segunda posición para exponer el tejido hacia fuera de dicho marco en una posición que permita que se seccione la muestra de tejido en el micrótomos. El aparato puede comprender además un molde para inclusión configurado para contener de manera liberable dichos marco y soporte para muestras de tejido mientras se deposita el material de inclusión dentro de dichos molde de inclusión y marco para incluir la muestra de tejido.

40 La presente invención también proporciona un conjunto contenedor de muestras de tejido que comprende:

45 un soporte para muestra de tejido histológica del primer aspecto de la invención;
un cuerpo contenedor con una abertura para recibir dicho soporte para muestra de tejido histológica; y
un tapón configurado para abrir y cerrar dicha abertura de manera selectiva. El tapón puede permitir la inyección de la muestra de tejido en dicho cuerpo contenedor. El soporte puede comprender además un filtro que tiene una parte inferior configurada para contener la muestra de tejido y una tapa configurada para acoplarse con dicha parte inferior para sujetar la muestra de tejido en una orientación deseada.

50 En el presente documento se divulgan:

- un aparato y un método para manipular las muestras de tejido recolectadas de una manera eficiente que se presta a la automatización;
- un sistema y un proceso que pueden mantener la orientación preferida de la muestra de tejido desde el momento de la descripción macroscópica inicial durante todo el procedimiento de tratamiento del tejido y que continúan a través de la etapa de inclusión en cera sin que sea necesaria la participación humana más allá de la descripción macroscópica inicial.
- un aparato y un método para recolectar eficazmente muestras de tejido para biopsia;
- un aparato y un método para manipular las muestras de tejido recolectadas de una manera eficiente con un mínimo de intervención humana;
- una trampa y soporte para tejidos que puede retener las muestras de tejido y facilitar la transferencia de la muestra sin tener que recuperar individualmente fragmentos de tejido pequeños de un recipiente para muestras;
- una trampa para tejido o platina cortable y que está construida de un material que se puede cortar en un micrótomos y que pasa desapercibido en los cortes histológicos y no se tinte con los colorantes para tejidos

aplicados a los cortes;

- una plataforma de captura para atrapar el tejido que está construida de un material impermeable al duro ambiente químico y de temperatura de una máquina procesadora de tejido en cera;
- 5 • una plataforma de captura para atrapar el tejido que está construida de un material impermeable al ambiente químico y de temperatura de una máquina de inclusión del tejido en cera y que puede tener una modificación de la superficie que mejora la humectabilidad del filtro o platina de la plataforma. Las platinas pueden ser, o no, cortables.
- 10 • un recipiente para biopsia que sostiene la trampa cortable de la muestra, para una fácil colocación de las muestras de tejido, y asegura que el tejido permanece continuamente sumergido en la solución fijadora y permite además retirar la trampa del tejido, el soporte y la muestra con facilidad;
- un método para inmovilizar el tejido en una plataforma de captura para facilitar la automatización del proceso de inclusión en un medio;
- 15 • un método para automatizar la preparación del bloque de células del tejido,
- los procedimientos de tratamiento e inclusión en cera;
- una plataforma de captura para atrapar tejido que incluye algún elemento de manejo de tejidos cortable;
- una plataforma de captura para atrapar tejido que incluye un método para asegurar que el tejido se orientará en el plano de corte deseado en el medio de inclusión y que será introducido en el material de inclusión de cera para que quede próximo a la superficie de corte;
- 20 • la automatización del cargador frontal del procedimiento de análisis de una muestra de biopsia al proporcionar un método para colocar adecuadamente el tejido recolectado en un filtro o platina cortable o en una platina que no sea cortable, antes del tratamiento del tejido;
- la automatización del proceso de inclusión en parafina una vez que el tejido ha atravesado el procesador;
- un método para automatizar el proceso de descripción macroscópica;
- 25 • un dispositivo para biopsia por aspiración con aguja fina que incluye un medio de soporte cortable desmontable, para atrapar el tejido, adaptado específicamente a las necesidades del tratamiento de una muestra en anatomía patológica;
- un dispositivo para biopsia quirúrgica que incluye un soporte cortable en micrótopo desmontable, para atrapar el tejido, adaptado específicamente a las necesidades del tratamiento de una muestra en anatomía patológica;
- 30 • un cassette que atrapa tejido y mantiene una orientación y un espaciamiento estables entre las muestras a través de los procedimientos de tratamiento e inclusión del tejido;
- un sistema que acomoda cambios dimensionales del cassette durante el tratamiento;
- 35 • un sistema de cassette que permite que el cassette sea retenido con seguridad en el marco durante el tratamiento, y que además permite la fácil liberación del cassette cuando se desea;
- un sistema de cassette que tiene una tapa que puede retener con seguridad diversos tamaños de tejido;
- un sistema de cassette que tiene una tapa conectada al cassette mediante bisagras y que puede acomodar y sostener diferentes tamaños de tejidos en el cassette;
- 40 • un cassette que permite que el material retenido en él se pueda cortar;
- un sistema de cassette que es improbable que se separe durante la manipulación;
- un sistema de cassette altamente resistente a los efectos de los solventes químicos que se encuentran durante el tratamiento;
- 45 • un cassette pequeño que puede producir una gran cantidad de rebanadas de tejido sobre un portaobjetos;
- un sistema de cassette que retiene tejido en un único plano mientras acomoda tejidos de diferentes espesores dentro del mismo pocillo del cassette;
- un sistema de cassette que tiene un dispositivo especial que se puede instalar sobre las muestras de tejido y que mantiene su orientación durante el tratamiento;
- un sistema de cassette que puede acomodar tejidos que tienen diversos tamaños;
- 50 • el mantenimiento de la orientación de una muestra de tejido y el alojamiento de diversos tamaños de tejido que pueden ser incluidos y cortados;
- un sistema de cassette que tiene una trampa para tejido donde el tejido no se puede extraer del cassette después del procesado; y
- un sistema de cassette que se torne más fácil de cortar durante el proceso de análisis.

55 La invención proporciona trampas y soportes para tejidos multiuso. La trampa para tejido se fabrica de modo que se pueda cortar limpiamente usando un micrótopo y que esté construida para sobrevivir al ambiente químico fuerte del proceso de preparación del tejido y opcionalmente que no sea distinguible visualmente cuando se observa durante el examen microscópico de la estructura del tejido al analizarlo. A los efectos de esta divulgación, el conjunto de la plataforma incluye un marco de cassette y, o bien una plataforma de inmovilización cortable o bien una plataforma de inmovilización que no es cortable. Mediante la expresión "cortable", esta divulgación quiere dar a entender que se puede cortar en un micrótopo. El marco del cassette se adapta para aceptar platinas o plataformas con elementos

móviles y se adapta para usar en un micrótopo. Por lo tanto, se puede usar un soporte para el tejido conjuntamente con un marco de cassette, una plataforma y un cassette, y se puede usar para capturar muestras de tejido y mantenerlas en buenas condiciones durante el transporte al laboratorio de anatomía patológica y para manejar la muestra de tejido durante la preparación, la inclusión en un medio de cera y el corte del tejido.

La trampa para tejidos se puede usar en, o en estrecha asociación con, el aparato de recolección, como el dispositivo de aspiración con aguja fina, o similares, y sostendrá al tejido recolectado de manera que promueva la automatización del proceso de manipulación, incluso si las muestras son extremadamente pequeñas.

A grandes rasgos, la invención puede incluir una trampa y soporte para tejido que puede incluir una pieza porosa. Para facilitar la discusión, esta pieza porosa a menudo se mencionará como un filtro porque atrapa cierto material (tejido) mientras permite que el líquido la atraviese. El propósito fundamental del filtro es atrapar y retener el material, como las muestras de tejido recolectadas. El filtro está fabricado de modo que las muestras de tejido recibidas directamente de las técnicas de recolección se puedan colocar directamente sobre el filtro y puedan permanecer en ese filtro durante todo el proceso, incluido el corte en micrótopo y el montaje en un portaobjetos para el análisis. El filtro es cortable en micrótopo, es decir que puede ser cortado limpiamente en un micrótopo. De esta manera, la manipulación de las muestras de tejido se puede llevar a cabo en su totalidad de manera automatizada porque la muestra de tejido no necesita ser manipulada.

Más específicamente, la invención puede incluir diversos cassettes cortables, a los que también se hace referencia en el presente documento como plataformas de captura de tejido, que reducen la cantidad necesaria de manipulación de la muestra ya sea por el anatomopatólogo o por el técnico, y hacen posible un sistema automatizado. Un cassette cortable incluye un filtro o platina en un marco de cassette. Las plataformas de captura del tejido pueden tener una superficie para la muestra móvil. La superficie para la muestra móvil facilita la carga de la muestra, confiere protección contra el aplastamiento de las muestras de tejido durante las etapas de procesado y permite que la superficie de la muestra sea introducida en el molde de cera para su inclusión.

Al ser colocado dentro del cassette, el tejido queda atrapado y no puede existir contaminación cruzada con otra muestra. Por consiguiente, el cassette está en una configuración con un fondo, cuatro lados y una tapa articulada. El cassette se coloca en un marco que sostiene el cassette durante el procedimiento de procesado del tejido. El marco también lleva la superficie de identificación de la muestra en él. Se pueden instalar de manera intercambiable muchos tipos diferentes de cassettes cortables en el marco. Por lo tanto, podría caracterizarse como un "marco universal". Uno de los componentes clave para que este sistema funcione es que sea capaz de sostener el cassette adecuadamente durante el procedimiento de tratamiento del tejido. La química del tratamiento de tejidos y el calor tornan al cassette cortable muy blando y además algunas veces hacen que el cassette se dilate. Por consiguiente, para evitar la distorsión del cassette, éste debe sostenerse de manera adecuada durante el tratamiento. Además, debe ser muy fácil para el histotecnólogo instalar el cassette en el marco.

Uno de los cassettes cortables descritos en esta divulgación contiene una platina de inmovilización cortable que permite al anatomopatólogo o al técnico orientar y fijar muestras de tejido como de vesícula, chips prostáticos o muestras de vasos transversales. La expresión "cortable" según se usa en el presente documento significa que el artículo puede ser cortado limpiamente en cortes extremadamente finos utilizando un micrótopo para cortar el medio de inclusión, la muestra de tejido y cualquier plataforma cortable, para que se puedan montar capas en un portaobjetos para el análisis posterior. La muestra de tejido se puede estirar o "clavar" en una orientación adecuada para proporcionar el plano de corte apropiado. Este proceso de orientación puede tener lugar en la descripción macroscópica inicial y solo se debe hacer una vez para asegurar el posicionamiento adecuado para el corte. El estado anterior de la técnica requiere la manipulación de las muestras antes del tratamiento y luego la orientación de las muestras después del tratamiento del tejido. El diseño de la combinación de platina de inmovilización cortable y marco de cassette permite la traslación vertical de la superficie de la muestra, de modo que las muestras puedan ser introducidas por presión automáticamente en la base del molde de cera y colocadas próximas a la superficie de corte de la cera.

Otro tipo de cassette cortable contiene un diseño de filtro cortable que se puede utilizar para recoger muestras de biopsia de diversos recipientes o dispositivos para biopsia. Esos filtros cortables son específicos para el dispositivo. Uno de esos filtros tiene aplicación particular en la manipulación de las muestras de biopsia por aspiración con aguja fina. Este filtro se puede fabricar en diversos tamaños de poro. Una aplicación para este filtro es incluirlo con un recipiente para muestras de biopsia. El filtro de captura está retenido de manera desmontable en la tapa del recipiente y se puede retirar con el movimiento de una sola mano. Se pretende que el filtro se coloque directamente en el marco del cassette eliminando así la etapa de recuperar las muestras del recipiente para muestras. Además, este filtro particular está construido de tal manera que permite que el filtro permanezca en el marco del cassette mientras está en el procesador de tejidos. Se podría usar una técnica de inmovilización que fije permanentemente el tejido a la platina, el filtro o la plataforma con este tipo de filtro antes del tratamiento del tejido. Cuando el filtro se retira del marco de cassette también se puede colocar directamente en el molde para la preparación de un bloque de parafina sin más manipulación, ya que se puede cortar exitosamente una vez incluido en la cera.

Cuando las muestras de biopsia son pequeñas (1 mm³ o menos) puede ser difícil colocar y posicionar una muestra correctamente en el molde de cera y esta manipulación puede insumir mucho tiempo. Al mantener las muestras en el filtro cortable desde la recolección inicial hasta el procedimiento de inclusión final se evitan esos problemas.

5 Otro tipo de cassette cortable, también conocido como cassette filtrante cortable, está diseñado como un tamiz en un marco de cassette con una superficie para la muestra que se puede trasladar verticalmente. Este tipo de cassette cortable se podría combinar con una técnica de inmovilización y después permitiría la descripción macroscópica automática de las muestras de biopsia por aspiración con aguja fina al igual que los raspados de mucosa, los
10 legrados endometriales, las biopsias GI por raspado, etc. Este cassette filtrante cortable se podría fabricar en diferentes tamaños de poro para adaptarse a diferentes aplicaciones.

Un cuarto tipo de cassette cortable contiene una platina no cortable que puede acomodar grandes trozos de tejido que no cambian de orientación durante el tratamiento solo debido a su tamaño. Esas muestras también sobresalen
15 suficientemente hacia fuera de la superficie de la platina para que una vez incluidas en cera, haya suficiente muestra disponible en los cortes hechos con el micrótopo para que la platina no cortable no interfiera nunca con la cuchilla del micrótopo.

El cassette no cortable con su superficie para muestra móvil puede permanecer en un marco de cassette durante el
20 tratamiento, la inclusión en cera y el corte en micrótopo del tejido.

También se divulga en el presente documento un aparato para inmovilizar las muestras de tejido en un filtro o platina para reducir el número de manipulaciones necesarias y permitir la automatización de todo el proceso de preparación del corte histológico. La técnica de inmovilización no altera la composición del tejido de ninguna manera, ni interfiere
25 con las interacciones normales del tejido y el procesador y el incluser en cera, ni tampoco con el aspecto del corte final y puede ser eficazmente utilizado en muestras largas y finas. Se divulgan de aquí en adelante las técnicas de inmovilización desde la más simple hasta las más complejas.

Asimismo, en el presente documento se divulga un sistema nuevo de separación de tejido que permite la
30 recuperación de muestras de tejido del efluente de un dispositivo de succión quirúrgico. Los elementos combinados de esta invención reducen los requisitos de transferencia y manipulación de las muestras durante todo el proceso.

Además, se proporcionan elementos para inmovilizar el tejido en una plataforma que después se puede pasar a
35 través del procesador de tejidos y el incluser en cera. El estado anterior de la técnica requiere que el histotecnólogo dedique una proporción importante de un día de trabajo a retirar tejido de los cassettes después de procesarlos y orientarlos en el molde de cera. En el presente documento se divulga un método nuevo para eliminar estas etapas mediante la automatización de este proceso.

La presente invención proporciona una reducción en la manipulación al inmovilizar el tejido sobre o junto con un
40 cassette cortable que puede viajar a través de todo el proceso de preparación y montaje del tejido. La inmovilización puede ser mecánica mediante la cual el tejido se engancha o clava o une mecánicamente de alguna otra manera a la plataforma. Como alternativa, la inmovilización puede adoptar un papel mucho más activo como adhesivos, recubrimientos, geles o materiales de revestimiento. La inmovilización también permite la automatización de todo el proceso. Al fijar el tejido a un cassette cortable que puede ser manipulado por una máquina, el tejido se puede
45 mover y orientar mediante el uso de componentes de la máquina que de lo contrario aplastarían o serían incapaces de manipular muestras de tejido. Al hacer además los cassettes cortables de un material que se puede incluir en el proceso final de cera sin efectos perjudiciales sobre el proceso de corte o para revisar el examen diagnóstico patológico del tejido teñido, el ciclo se puede completar con ahorro de mano de obra y exactitud en la preparación de la muestra de tejido.

La automatización del proceso de preparación del corte histológico es una manera importante de consolidar los
50 requerimientos de mano de obra en el laboratorio de histología. En los hospitales de la actualidad hay consolidación de los esfuerzos en curso para reducir o combinar los servicios de los proveedores del área de la salud. Además, las fusiones y las adquisiciones han forzado a algunos laboratorios de histología a tomar medidas extremas para mantenerse al día con la demanda de frotis histológicos procesados y cortados. En el estado anterior de la técnica, una de las tareas que insumía más tiempo en el laboratorio era la manipulación manual de las muestras de biopsia. Al reducir los requerimientos de manipulación y las etapas redundantes se pueden lograr importantes reducciones
55 en los costos laborales con esta invención. En el presente documento se divulgan aparatos y métodos para cargar manualmente o dispensar automáticamente especímenes, efectuar de manera automática la descripción macroscópica del espécimen, inmovilizar automáticamente los especímenes e incluir en cera automáticamente los especímenes. El uso de cualquiera de estos procedimientos automatizados mejora sustancialmente el flujo de trabajo en el laboratorio de histología y potencialmente proporciona a los patólogos los cortes para el examen más a
60 tiempo y de manera más eficaz.

Los cassettes cortables de la presente invención proporcionan una superficie a la cual se puede unir el tejido en el
65 momento o antes de la descripción macroscópica. Se divulgan elementos para inmovilizar la muestra de tejido en el

5 filtro o platina del cassette cortable antes de introducirlo en el procesador. El tejido permanece unido al cassette al atravesar el procesador de tejidos sin efecto sobre el tejido ni el procesador. Además, esto permite que una vez que atravesaron el procesador, el cassette y el tejido podrían ser manipulados por aparatos mecánicos durante el procedimiento de inclusión en cera y no necesariamente requerirían la manipulación posterior por un técnico.

10 A continuación se presentará una descripción del proceso con el sistema de recipientes para biopsia con filtro cortable integral. El tejido se coloca o se deposita en el filtro cortable en el momento de la recolección en el ámbito quirúrgico. El filtro cortable y el tejido se sumergen después en una solución fijadora para ser transportados al laboratorio de anatomía patología. Una vez en el laboratorio el anatomopatólogo o el clínico retiran el filtro cortable del recipiente. El tejido está atrapado en el filtro cortable, por lo que no es necesario explorar el interior del recipiente en busca de partículas de tejido. El filtro cortable y la muestra se describen macroscópicamente (describen para el registro) y se colocan en un marco de cassette filtrante. Si fuera necesario, en ese momento se puede aplicar una técnica de inmovilización del tejido para fijar el tejido al filtro cortable.

15 El filtro cortable se construye para que sobreviva al entorno químico fuerte del procesador. Una vez que el cassette emerge del procesador, el filtro cortable/la muestra se colocan en el molde de inclusión, con el tejido hacia abajo. Puesto que el filtro cortable de la presente invención se ha formulado especialmente de un material que permite que sea cortado en el micrótopo, el filtro cortable en sí mismo queda incluido en la cera junto con la muestra de tejido. Esto elimina la etapa posterior de encontrar y colocar individualmente cada fragmento de tejido en el molde de inclusión en cera. Después de colocar el filtro cortable en el molde, el molde se llena con parafina fundida. Cuando se enfría, la parafina con la muestra y el filtro cortable incluidos (bloque de parafina) se extrae del molde y está pronto para cortar y preparar frotis histológicos. Nuevamente, la expresión "medio de cera" se usa para describir una forma de medio de inclusión. Esto no pretende ser limitante puesto que un experto en el área podría usar otros medios de inclusión basándose en las enseñanzas de la presente divulgación.

20 Aún más, debido a que el filtro elimina la necesidad de manipular manualmente una muestra de tejido, el proceso automatizado también podría incluir una estación automatizada de descripción macroscópica. En algunos casos en que la orientación específica del tejido no es crítica, una etapa automatizada adicional puede vaciar el contenido de un recipiente para biopsia en una plataforma cortable, depositando las muestras más grandes en la superficie filtrante de la plataforma. Esto se puede aplicar a las muestras de biopsia por aspiración con aguja fina y biopsias GI, en particular. A su llegada al laboratorio de histología, los recipientes para muestras se colocan en la estación de descripción macroscópica automatizada donde la máquina quita la tapa del recipiente y decanta el líquido que contiene las muestras en un cassette filtrante cortable (suponiendo que el recipiente no viene acompañado de un filtro cortable como el que se divulga en el presente documento). Este proceso funcionará bien para muestras como biopsias GI que no necesitan ser orientadas de ninguna manera especial para el corte.

30 Se obtiene un número de referencia de patología quirúrgica, único para cada muestra, cuando la muestra se registra en el sistema informático del laboratorio de anatomía patológica. En ese momento se puede generar un código de barras y colocarlo en el recipiente de la muestra para identificar de manera exclusiva la muestra con ese número de referencia. Interconectando un sistema informático automatizado, el número de referencia de patología quirúrgica se puede imprimir en cada cassette de muestra e imagen de video. El número puede ser legible por un humano o legible por ordenador. Después las muestras que están atrapadas en el filtro cortable, se registran con una imagen digital o infrarroja única u otro escáner que cuente con una retícula cuadrada de 1 mm (u otra escala) delante de la lente para ayudar a clasificar las piezas de tejido por tamaño. La imagen, el número de referencia quirúrgico, la fecha y otra información pertinente se almacenan en un disco óptico de escritura de computadora u otro soporte magnético con fines de archivo. Una vez escaneada, la plataforma con la muestra se introduce en el dispositivo de inmovilización.

35 Comúnmente, la preparación de muestras de tejido del estado actual de la técnica para examen microscópico es un proceso muy trabajoso y dependiente de etapas consecutivas. Si bien este proceso actual funciona bien, es simplemente el resultado de una combinación de procesos no integrados muy antiguos, que se han convertido en práctica habitual. Se han realizado pequeñas mejoras en los últimos veinte años en áreas tales como máquinas de tratamiento de tejidos (por ejemplo, infiltración de vacío) y mantenimiento de un registro automatizado (por ejemplo, computarizado). Sin embargo, se ha hecho muy poco para integrar y reducir las etapas requeridas desde el momento en que se recolecta el tejido hasta la preparación final de un frotis para diagnóstico. En la divulgación de la presente, los inventores divulgaron un sistema de principio a fin en el que todos los componentes están diseñados para eliminar etapas y para proporcionar a los usuarios un sistema totalmente integrado que proporcionará un proceso general más eficaz.

40 En los laboratorios de la actualidad, las muestras de tejido se manipulan varias veces antes de que se pueda preparar un frotis final. Esta participación constante de la mano humana es ineficaz y costosa. Además, el entorno sanitario actual ha creado enormes incentivos para reducir costos. Para muchos laboratorios de anatomía patológica esto ha significado una consolidación de instalaciones de laboratorio más pequeñas que ahora son compartidas por varios hospitales. Esto crea instalaciones centrales más grandes que deben procesar enormes cantidades de

muestras de tejido exigiendo una mayor eficiencia de los empleados. Existe la necesidad, sentida desde hace tiempo y hasta el momento sin llenar, de un proceso que requiera menos mano de obra.

5 El sistema divulgado en el presente documento fue diseñado para mover las muestras de biopsia con la menor cantidad de participación del operador, manteniendo al menos las normas vigentes para la preparación de frotis. Por ejemplo, se divulgan numerosos métodos que aprovechan la capacidad para capturar muestras de tejido en el sitio de recolección, eliminando así las etapas de transferencia de las muestras de un recipiente a otro. El material prosigue para abarcar todos los procedimientos de mantenimiento del registro, tratamiento e inclusión en cera del
10 tejido. Por consiguiente, un mayor número de muestras puede ser procesado por un menor número de individuos. Esto se logra utilizando los componentes de manipulación del tejido, combinados con maquinaria automatizada para transportar las muestras de tejido a través de las distintas etapas de creación de un frotis final para el examen anatomopatológico.

15 Breve descripción de las figuras

La invención se describirá adicionalmente con referencia a las figuras adjuntas no limitantes, en las cuales:

20 La figura 1 es un cassette o platina filtrante.
La figura 2 es otra forma de cassette o platina filtrante.
La figura 3 es el montaje de una muestra de tejido.
La figura 4 es una platina de inmovilización cortable.
La figura 5 es una platina de inmovilización cortable montada en un marco de cassette platina.
La figura 6 es una platina que no es cortable con muestras de biopsia sobre ella.
25 La figura 7 es una platina que no es cortable en una cavidad de un molde de cera.
La figura 8 muestra las etapas de un proceso automatizado de manipulación de muestras de tejido de conformidad con la presente invención.
La figura 9 es una platina filtrante con un número de tratamiento.
La figura 10 es una máquina automatizada para el tratamiento de muestras de tejido desde la descripción
30 macroscópica hasta la preparación del frotis final.
La figura 11 ilustra el tratamiento de una plataforma de inmovilización.
La figura 12 muestra una platina en una máquina de moldeo de cera.
La figura 13 muestra tejido inmovilizado en una plataforma.
La figura 14 muestra el tejido inmovilizado siendo colocado en un molde para el proceso de la cera.
35 La figura 15 muestra un cassette con un número de tratamiento.
La figura 16 muestra las etapas en la secuencia operativa para un par de bases de molde.
La figura 17 muestra una etapa de inmovilización del tejido.
La figura 18 muestra la etapa de inmovilización del tejido de la figura 17 con los elementos de inmovilización en su lugar.
40 La figura 19 muestra un recipiente que tiene un filtro.
La figura 20 es una vista en perspectiva del despiece del recipiente que se muestra en la figura 19.
La figura 21 ilustra el uso de un recipiente para muestras de tejido.
La figura 22 ilustra otra etapa en el uso del recipiente para muestras de tejido.
La figura 23 muestra un dispositivo de recolección de tejido.
45 La figura 24 muestra un dispositivo de recolección de tejido.
La figura 25 muestra un dispositivo de aspiración con aguja fina.
La figura 26 muestra una aguja de la técnica anterior.
La figura 27 muestra una aguja.
La figura 28 muestra la aguja de la técnica anterior extrayendo una muestra de tejido.
50 La figura 29 muestra una aguja.
La figura 30 es una vista tomada a lo largo de la línea 30-30 de la figura 29.
La figura 31 muestra una aguja.
La figura 31A muestra una aguja de la técnica anterior.
La figura 32 muestra una aguja.
55 La figura 33 muestra otra vista de la aguja de la figura 32.
La figura 34 muestra una etapa de recolección de tejido en el proceso divulgado en el presente documento.
La figura 35 muestra una etapa de almacenamiento de una muestra recolectada de tejido en un recipiente.
La figura 36 muestra otra etapa de almacenamiento de la muestra recolectada.
La figura 37 muestra una etapa en el proceso de almacenamiento y manipulación de una muestra recolectada.
60 La figura 38 es un diagrama de flujo que muestra el proceso de recolección y manipulación de una muestra de tejido según las enseñanzas de la presente divulgación.
La figura 39 es una vista en perspectiva de un dispositivo de laboratorio que utiliza el filtro cortable divulgado en el presente documento.
La figura 40 es un corte transversal del dispositivo de laboratorio que se muestra en la figura 39.
65 La figura 41 muestra un soporte de tejido y el tejido incluido en un conjunto final.

- La figura 42 muestra una plataforma, como la que se muestra en la figura 3, incluida en cera.
 La figura 43 muestra el micrótopo cortando una muestra y el soporte del tejido incluidos en cera.
 La figura 44 muestra otra vista del micrótopo cortando una muestra y el soporte del tejido incluidos en cera.
 5 La figura 45 muestra un frotis montado de tejido/soporte del tejido/cera que fueron todos cortados en un micrótopo.
 La figura 46 muestra un frotis montado de tejido/soporte del tejido/cera que todos fueron cortados en un micrótopo.
 La figura 47 es una vista en perspectiva de una unidad de retención de muestras de tejido para biopsia.
 10 La figura 48 es un detalle de la figura 47.
 La figura 49 es una vista del plano superior de la unidad de retención.
 La figura 50 es una vista del extremo de la unidad de retención.
 La figura 51 es un corte transversal de la figura 49.
 La figura 52 es una vista detallada de la figura 49.
 15 La figura 53 es una vista detallada de la figura 50.
 La figura 54 es una vista detallada de la figura 49.
 La figura 55 es una vista del plano superior de un cassette de la presente invención.
 La figura 56 es una vista lateral en alzado del cassette que se muestra en la figura 55.
 La figura 57 es una vista en alzado del extremo del cassette que se muestra en la figura 55.
 20 La figura 58 es una vista lateral en alzado de un cassette.
 La figura 59 es una vista detallada de la figura 58.
 La figura 60 es una vista en alzado del extremo del cassette que se muestra en la figura 58.
 La figura 61 es una vista en perspectiva de un cassette de la presente invención que tiene una tapa unida.
 La figura 61A es una vista en perspectiva de una porción de la figura 61.
 25 La figura 62 es una vista detallada de la figura 61.
 La figura 63 es una vista lateral en alzado del cassette que se muestra en la figura 61.
 La figura 64 es una vista del plano superior de un cassette.
 La figura 65 es una vista detallada de la figura 64.
 La figura 66 es un corte transversal tomado de la figura 64.
 30 La figura 67 es una vista en perspectiva de un marco.
 La figura 68 es una vista lateral en alzado del marco que se muestra en la figura 67.
 La figura 69 es una vista en alzado del extremo del cassette que se muestra en la figura 67.
 La figura 70 es una vista detallada de la figura 69.
 La figura 71 es una vista en perspectiva desde arriba de una unidad de retención de muestras de tejido para
 35 biopsia.
 La figura 72 es un detalle de la figura 71.
 La figura 73 es una vista lateral en alzado de la unidad que se muestra en la figura 71.
 La figura 74 es una vista en perspectiva de la parte superior de un cassette de la presente invención.
 La figura 75 es una vista en alzado del extremo del cassette que se muestra en la figura 74 cuando está cerrado.
 40 La figura 76 es una vista lateral en alzado del cassette que se muestra en la figura 74.
 La figura 77 es un detalle de la figura 76.
 La figura 78a es una vista del plano superior de un dispositivo de orientación del tejido.
 La figura 78b es una vista lateral en alzado del dispositivo de orientación del tejido que se muestra en la figura
 78a.
 45 La figura 78c es una vista del plano inferior del dispositivo de orientación del tejido que se muestra en la figura
 78a.
 La figura 78d es una vista en alzado del extremo del dispositivo de orientación del tejido que se muestra en la
 figura 78a.
 La figura 79 es una vista en perspectiva del dispositivo de orientación del tejido que se muestra en la figura 78a.
 50 La figura 80 ilustra el uso del dispositivo de orientación del tejido que se muestra en la figura 78a.
 La figura 81 es una vista en perspectiva de otra forma de dispositivo de orientación del tejido.
 La figura 82 es una vista en perspectiva de otra forma de dispositivo de orientación del tejido.

Plataformas de captura del tejido

- 55 Una plataforma incluye un filtro o platina ensamblado en un marco de cassette filtrante o un marco de cassette platina. Las figuras 1 y 2 muestran conjuntos de plataforma con filtros de captura de tejido intercambiables, cortables en micrótopo, platinas de inmovilización cortables o platinas de inmovilización no cortables y marcos de cassettes.

Soporte del tejido cortable en micrótopo

- La figura 1 muestra un marco de cassette 10 con un marco interior cilíndrico 12 que está diseñado para aceptar un soporte de tejido cortable en micrótopo, como los filtros A' y A" cada uno de los cuales puede ser poroso y forma un soporte de tejido 14 rodeado por un collar 16. Como se trató antes, el término "filtro" se usará para el soporte del tejido porque, en una forma del soporte de tejido, el líquido puede pasar a través del soporte del tejido mientras que
 65

5 las muestras de tejido son retenidas en el soporte a la manera de un filtro. El soporte del tejido 14 sostiene las muestras de tejido durante el tratamiento, la inclusión y la microtomía del tejido y puede incluir filtros cortables que se pueden colocar en instrumentos de biopsia quirúrgica, recipientes para biopsia, o similares, y pueden estar incorporados al instrumento o el recipiente, o se podrían utilizar en un sistema automatizado de dispensación de muestras de biopsia, donde los efluentes pasan a través de ellos según se entenderá de la discusión subsiguiente. El soporte de la muestra de biopsia incluye además un collar 205 que rodea el soporte del tejido, y elementos como las proyecciones 20 en el collar, para conectar el soporte del tejido al marco 10 a través de las acanaladuras 18. La forma del soporte del tejido se muestra como circular, pero también podría ser de otras formas sin apartarse del alcance de la presente divulgación. El filtro A' o A" es móvil en relación con el marco 10 y tiene elementos para mover el elemento filtrante en múltiples posiciones en relación con el marco, incluyendo esos elementos las acanaladuras de retención del filtro 18 internas respecto al marco interior 12 y las proyecciones 20 del collar 16 que se acoplan con las acanaladuras y que se extienden radialmente hacia afuera de la periferia de los filtros cortables. Puede haber varias acanaladuras que están separadas unas de otras en el marco a lo largo de la dimensión longitudinal del mismo. Las proyecciones 20 pueden ser desplazadas de una acanaladura a otra para permitir que el filtro cortable, y más específicamente la superficie para la muestra, sea móvil y sea colocada a distintas alturas en relación con los extremos 13 y 13' del marco del cassette. Como se comprenderá de la enseñanza de esta divulgación, las diversas alturas permiten el acceso a la superficie para la muestra del filtro cortable para una carga más conveniente y también ofrecen protección contra la abrasión o la dislocación del tejido en la superficie para la muestra durante el tratamiento del tejido. La característica de altura trasladable del marco del cassette también permite que la superficie para muestras del filtro sea colocada profundamente en la cavidad del molde para la inclusión en cera.

25 El filtro cortable A' muestra una cuadrícula filtrante fina de 1/4 mm y el filtro cortable A" muestra una cuadrícula filtrante de 1 mm. Los tamaños de poro preferidos son 1 mm, 1/4 mm y 180 micrómetros a 200 micrómetros para usar con BAAF. Sin embargo, se pueden utilizar otros tamaños de poro basándose en las enseñanzas de la presente divulgación, como se les ocurrirá a los expertos en el área. La cuadrícula del filtro cortable se puede fabricar en muchos otros tamaños como comprenderán los expertos en el área basándose en las enseñanzas de esta divulgación.

30 En general, el filtro es una forma de soporte del tejido utilizada en un aparato global para sostener muestras de tejido para biopsia histológica. En general, el aparato global consta de un soporte de tejido cortable en un micrótopo como los filtros A' y A" para sostener las muestras de tejido durante el tratamiento, la inclusión y la microtomía del tejido que incluye un medio para permitir que el medio de soporte del tejido sea cortado exitosamente en un micrótopo. Cortado exitosamente en un micrótopo significa, en el presente documento, rebanado en un micrótopo sin dañar el micrótopo ni el tejido, o sin desgarrar o rajar el tejido ni el soporte del tejido. El medio de soporte del tejido incluye un medio para resistir las tinciones histológicas, un medio para resistir la degradación por los solventes y los productos químicos utilizados para fijar, tratar y teñir el tejido y un medio para mantener el sostén del tejido, también denominado en el presente documento medio de soporte del tejido, desapercibido durante el tratamiento del tejido y la preparación del frotis. Tal como se usa en el presente documento, el término "degradación" se define para significar reblandecimiento, decoloración o cualquier tipo de incapacidad para el uso en todos los procesos asociados con el análisis de tejidos.

45 El filtro o platina cortable se hace de un termoplástico especial de baja densidad que se moldea en forma de filtro poroso o tamiz. El filtro se selecciona especialmente para resistir el ambiente químico y de calor en el procesador de preparación del tejido. Al mismo tiempo, el material debe ser de densidad similar a la del tejido y la de los materiales de inclusión de parafina. Además debe ser capaz de ser cortado usando un micrótopo de laboratorio estándar (microtomía) sin desfilar ni mellar la cuchilla. El material se debe cortar como si fuera parte de la cera sin rasgarse ni resquebrajarse. Si el material del filtro se rasga durante el corte en el micrótopo, puede destruir el frágil corte de tejido. Asimismo el material no se debe teñir cuando se prepara el tejido con distintas tinciones histológicas. No debe ablandarse, decolorarse ni disolverse en los solventes y productos químicos utilizados para teñir el tejido. Además, el material debe pasar desapercibido, como una ventana transparente, en el corte para no para distraer ni confundir al anatomopatólogo durante el examen microscópico. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "pasar desapercibido" significa que el material se identificará fácilmente como un material filtrante por oposición al tejido cuando se lo visualice durante el análisis de la muestra de tejido. Por lo tanto, un material que "pasa desapercibido" no se confundirá con el tejido que está siendo analizado durante el análisis de tejidos. La forma preferida de un material que "pasa desapercibido" parece una ventana transparente o al menos translúcida cuando se lo visualiza durante el análisis del tejido, en tanto que, el tejido tiene un color o un aspecto que lo hace fácilmente identificable como tejido. Uno de esos materiales es un homopolímero de polietileno de baja densidad como Quantum Chemical Co. Petrothene® NA 601-04. Se podrían usar otros materiales cortables que aparecen turbios o se tiñen un poco. Siempre que el anatomopatólogo no sea distraído por una estructura celular del material cortable, en el presente documento se dice que el material pasa desapercibido.

65 Dado que el filtro cortable se utilizará para separar las partículas de tejido pequeñas de los líquidos suspendidos puede ser necesario modificar la tensión superficial o las características de humectación del plástico para permitir

que el líquido pase rápidamente a través del tamiz del filtro mientras retiene las muestras. Se pueden usar tratamientos de superficie como grabado por plasma, descarga por efecto corona, haz de iones, hidrogeles, modificaciones de superficie Photolink(TM). Esos tratamientos de la superficie también se pueden usar para atraer o retenir tejido en cualquiera de los filtros o platinas. Como se les ocurrirá a los expertos en el área, puede existir la necesidad de tener un recubrimiento de afinidad, por ejemplo, para atraer fragmentos de tejido mucoso.

Configuraciones del cassette platina

La figura 2 ilustra un marco de cassette platina 10' en el que se pueden insertar platinas de captura de tejido cortables y no cortables. Es una versión rectangular del marco de cassette 10 que se muestra en la figura 1. Las acanaladuras de retén para la platina 18' están colocadas dentro de la periferia del marco de cassette y las proyecciones 20' de las platinas se acoplan a las acanaladuras para las platinas permitiendo que se establezcan varias posiciones verticales de la superficie para la muestra en relación con el marco de cassette platina como se mencionó antes.

Configuración del cassette filtrante cortable

En la figura 2, B'' muestra una platina filtrante cortable para la configuración de marco de cassette. Este tipo de filtro se podría utilizar para procesar piezas de tejido pequeñas que llegan al laboratorio en un recipiente con fijador y el recipiente no contiene un filtro cortable incorporado.

Platina de inmovilización cortable

En la figura 2, B'' muestra una platina de inmovilización cortable. La figura 3 muestra la platina de inmovilización cortable B'' montada en el marco de cassette platina como una plataforma y lista para la carga del tejido. La figura 3 también muestra la instalación de una muestra de biopsia larga y fina en vástagos de sujeción 22 en la platina. Estos permiten al anatomopatólogo orientar manualmente las muestras de tejido para cortarlas en el punto de descripción macroscópica de la muestra. La figura 3 también muestra un corte TS de tejido tubular como una arteria o una vena siendo instalado sobre un vástago vertical 23 para tejido. Esto permite un corte transversal de una estructura luminal.

Se pueden proporcionar otros ganchos 24, vástagos y elementos de sujeción en esas platinas para permitir que el anatomopatólogo seleccione el método más adecuado de inmovilización y orientación para cada muestra de tejido.

Como se muestra en la figura 3, los elementos de sujeción y la verdadera superficie para la muestra de la platina se extienden por encima del borde superior 25 del cassette platina cuando la platina se coloca en la acanaladura de más arriba. Esto facilita la carga del tejido.

La figura 4 muestra una vez más la platina de inmovilización cortable B'' montada en un marco de cassette platina 10' y en posición invertida. En esta vista los elementos de sujeción y la superficie para la muestra están por debajo del borde 25 del marco de cassette platina, ofreciendo protección a las muestras de tejido contra la dislocación durante el tratamiento del tejido. La platina ha sido ajustada para descansar en la acanaladura inferior 18'L del marco de cassette platina.

La figura 5 muestra la platina de inmovilización cortable B' colocada nuevamente en la acanaladura superior de la platina 18'U del marco de cassette platina, como estaba para la carga del tejido. En esta vista, sin embargo, la platina de inmovilización cortable y el marco se colocaron en posición invertida y se muestran introducidos en la cavidad de molde 27 de un molde de cera 28 listos para incluir en cera o parafina 29. Las muestras de tejido se presentan así lo más cerca posible de la superficie de corte eventual.

Platina no cortable

En la figura 2, B' muestra una platina no cortable sobre la cual se pueden inmovilizar muestras de tejido grandes. La platina no cortable se puede utilizar cuando la muestra es lo suficientemente grande que se extiende muy por encima de la superficie para muestras de la platina y se pueden realizar cortes de la muestra incluida en cera sin topar con el micrótopo contra la verdadera platina. La figura 6 muestra un corte transversal de la platina no cortable montada en un marco de cassette platina 10'. La platina tiene proyecciones que engranan en las acanaladuras de retén para la platina para permitir la traslación vertical de la platina dentro del marco de cassette mediante lo cual la muestra de biopsia BS se puede orientar y situar para un tratamiento adecuado. El movimiento del filtro o platina con respecto al marco se efectúa simplemente empujando el filtro o platina con respecto al marco. El filtro o platina y el marco se hacen de materiales flexibles y por lo tanto se deformarán cuando se aplica dicha presión. Esta deformación permitirá que las proyecciones se salgan de una acanaladura y después se deslicen hasta alcanzar la siguiente acanaladura. En ese punto, las proyecciones saltarán dentro de esa acanaladura.

La figura 7 muestra la platina no cortable y el marco del cassette en la posición para la inclusión en la cavidad del

molde de cera. Aquí, la muestra de tejido se presenta lo más cerca posible de la superficie de corte eventual. Como se discutirá a continuación, un medio de inmovilización mantiene el tejido en el lugar en la superficie para muestras de la platina durante el tratamiento y la inclusión en cera del tejido.

5 Las plataformas de captura de tejido tienen numerosas aplicaciones de uso. En el presente documento se describen aplicaciones específicas de la invención.

10 Esas aplicaciones se muestran como ejemplos de métodos para atrapar y transportar las muestras de tejido al laboratorio de histología. Cabe señalar que puede haber muchos más usos de esta tecnología para no limitar las aplicaciones y los conceptos de la plataforma de captura de tejido a las aplicaciones divulgadas.

15 En el presente documento se divulga un método de preparación de muestras de tejido para biopsia para examen histológico que comprende: extraer una muestra de tejido de un paciente; colocar la muestra de tejido sobre un soporte; inmovilizar la muestra de tejido en el soporte; someter tanto el soporte como la muestra de tejido inmovilizada en él a un proceso para reemplazar el líquido tisular con cera e impregnar la muestra de tejido con cera, incluir la muestra de tejido en un molde de cera para formar un bloque de cera sólido, usando un micrótopo, cortar el bloque de cera sólido en rebanadas finas; y montar al menos una de las rebanadas finas en una pieza de soporte para el examen. También se indica que una forma de la invención incluye un soporte de tejido que se pueda cortar con éxito en el micrótopo y que sea poroso. En ese caso, el soporte del tejido se incluirá con la muestra de tejido en la cera y tanto la muestra como el soporte se cortarán usando un micrótopo.

25 En el presente documento se divulga un proceso de automatización del análisis de tejidos que incluye colocar el tejido en un soporte manipulable por una máquina; inmovilizar el tejido en el soporte para mantener una orientación elegida del tejido en el soporte; y tratar el tejido inmovilizado junto con el soporte para reemplazar los líquidos del tejido con cera, así como un método para llevar a cabo un análisis de muestras de tejido para biopsia que consiste en: recolectar muestras de tejido de un paciente; colocar las muestras recolectadas de tejido en un soporte para tejido manipulable por máquina; inmovilizar las muestras de tejido en el soporte del tejido; y tratar las muestras de tejido y el soporte del tejido para reemplazar los líquidos del tejido con cera.

30 Automatización del tratamiento del tejido y preparación histológica del corte

35 Las figuras 8, 9, 11 a 16 ilustran un método para automatizar el proceso de descripción macroscópica, la inmovilización del tejido y el proceso de inclusión del tejido. Normalmente, el histotecnólogo o el anatomopatólogo realiza todos los procedimientos de preparación como la descripción macroscópica de las muestras y la colocación del tejido en cassettes antes de ponerlos en el procesador de tejidos. Además, el histotecnólogo realiza todas las manipulaciones necesarias para colocar el tejido en los moldes para la inclusión en parafina.

40 Dispensación automatizada de muestras en solución fijadora

45 La figura 8 representa un proceso mediante el cual se retiran de los recipientes muestras de biopsias pequeñas y se filtran a través de un filtro cortable. En la figura 8, la etapa 1 muestra un lector de código de barras 402 que lee un código de barras digital 401 del lado de afuera del recipiente para biopsia 404. Este número del código de barras se corresponde con un número de referencia del laboratorio que se utiliza para realizar el seguimiento de las muestras de tejido a través del procesador y la estación de inclusión en cera.

50 La etapa 1 de la figura 8 muestra el recipiente para biopsia 404 colocado en el dispositivo de agarre del recipiente 403. El código de barras 401 es leído y registrado por el lector 402 que se comunica con la UCP 417 a través del bus de datos central 412. El código de barras y los lectores de códigos de barras, así como el equipo de computación y el software asociados que se utilizan para este proceso son conocidos por los expertos en el área. Por lo tanto, basándose en las enseñanzas de esta divulgación, los expertos podrían ser capaces de elegir este equipo y el software. Por lo tanto, dicho equipo y software no se seguirán discutiendo.

55 En la etapa 2, el dispositivo de agarre de la tapa 406 impulsado por el servo de remoción de la tapa 407 retira y desecha la tapa 405 del recipiente para biopsia estándar. Los dispositivos de agarre de la tapa, así como el otro equipo mecánico necesario para llevar a cabo las etapas divulgadas en el presente documento, serán conocidos por los expertos en el área de crear máquinas automatizadas, véase, por ejemplo, catálogos como los publicados por Techno Sommer Automatic de 2101 Jericho Turnpike, New Hyde Park, Nueva York. Muchos componentes estándar corrientes existen como artículos de catálogo estándar, como los mecanismos de transferencia y tomar en el lugar que pueden ser fácilmente modificados para interconectarse con la invención de manipulación del tejido divulgada en el presente documento. Además, los artículos de catálogo corrientes como los controladores lógicos programables están disponibles para el control de una multitud de variables ambientales, sistemas de accionamiento y problemas de sincronización para crear máquinas automatizadas de la complejidad necesaria para llevar a cabo las etapas divulgadas en el presente documento basándose en las enseñanzas de esta divulgación. En consecuencia, no se presentarán detalles de dichos equipos.

65

En la etapa 3, el recipiente se inclina y el contenido se dispensa en una platina embudo 413 dirigiendo el contenido primero a través del filtro cortable 400. Una vez más, como se mencionó antes, dichos elementos que retienen y manipulan los recipientes como el elemento 406 que luego dispensan el contenido del recipiente serían modificaciones de los componentes estándar de las compañías que proveen dichas piezas a los expertos en el área de crear máquinas automatizadas. Como se describe, esto es un filtro cortable pero podría también configurarse alternativamente como un cassette filtrante cortable. El filtrado normalmente se desecha como basura, sin embargo, el filtrado se puede dirigir a un recipiente de centrifugación celular 414. Cuando se solicita una prueba citológica, el técnico o el anatomopatólogo lo indican colocando un indicador de centrifugación celular 427 especial en el recipiente para biopsia. Dicho indicador es legible por máquina para indicar a la máquina que recupere más muestras líquidas dispensadas desde un recipiente o que ordene pruebas adicionales. Esos ejemplos ilustran que se utilizan indicadores legibles por máquina diferentes en combinación con los recipientes para muestras y las plataformas. Sin embargo, esos indicadores se podrían combinar en un código legible por máquina. Dichas indicaciones pueden ser o bien aplicadas a mano o se podrían codificar en etiquetas pre-procesadas o en proceso. Estos ejemplos ilustran simplemente las posibilidades de indicar a la máquina la solicitud del anatomopatólogo de aplicación de diferentes pruebas a la muestra. Se puede utilizar el código de barras o cualquier otro código legible por máquina para posibilitar la presente invención y se incluyen para ilustrar cómo el diseñador de la máquina procesará las instrucciones acerca de cómo manipular las muestras individuales en el entorno de las máquinas. Además, dichos códigos legibles por máquina también tendrían que ser compatibles con los códigos legibles por máquina existentes en los laboratorios de anatomía patológica actuales. El lector de código de barras 402 observa el indicador e indica que el filtro cortable del tamaño de poro adecuado sea instalado automáticamente junto con el recipiente de centrifugación celular 414. El recipiente de centrifugación celular es rotulado automáticamente con el número de referencia único de la muestra de biopsia con el cabezal de la impresora 424 (legible por máquina o por un humano). El embudo 413 podría ser un dispositivo de un solo uso que es eliminado después de su uso para evitar la contaminación cruzada de las muestras.

Se utilice o no un recipiente de centrifugación celular, se inicia un ciclo de enjuague después de vaciar el recipiente para biopsia. La varilla de lavado 409 dispensa la solución de enjuague desde el depósito 411 controlado por la válvula de enjuague 410. La solución de enjuague limpiará el recipiente para biopsia de las partículas que luego, si son lo suficientemente grandes, serán atrapadas en el filtro cortable 400. Los componentes celulares más pequeños de la biopsia fluyen a través del filtro 400 y son desechados o capturados en el recipiente de centrifugación celular 414 para su posterior tratamiento.

Descripción macroscópica automatizada de las muestras

En la etapa 4, la platina filtrante 400 se desplaza a la estación de descripción macroscópica donde un dispositivo de captura de imagen como una cámara digital o videocámara 415 graba una imagen 416 de las muestras de tejido en el filtro cortable 400. Se puede usar una retícula cuadrada de 1 mm (u otra gradación) en la lente de la cámara para calibrar el tamaño. Tradicionalmente, la cantidad y el tamaño de las muestras de tejido en un cassette se describen en la descripción macroscópica para referencia futura. La imagen digital puede contener un registro de esta información, que se puede imprimir en el informe de patología quirúrgica, o se puede acceder a él en algún momento en el futuro si surgen preguntas. La imagen digital se exhibe para que el histotecnólogo verifique que se ha creado un registro para la muestra de biopsia particular. La información se comprime digitalmente mediante la UCP 417 y se almacena en un disco óptico o en otros medios de almacenamiento de datos 418. Además, dada la información de la imagen digital, el procesador puede determinar si hay demasiado tejido presente en una plataforma determinada y rechazarlo para el tratamiento posterior por el histotecnólogo. Se pueden utilizar otros escáneres tales como infrarrojo como herramienta de diagnóstico.

Además, la imagen digital se puede usar para transcribir una descripción macroscópica adecuada del informe de patología quirúrgica de la muestra. Dicho requisito del sistema podría incluir un registro físico de la cantidad y los tamaños de las muestras de tejido presentes en la plataforma del tejido. La información recopilada por la imagen de video digitalizada se podría almacenar y analizar en un programa informático adecuado para determinar la cantidad y el tamaño de las muestras presentes en el recipiente para tejidos. Los sistemas digitales están particularmente bien adaptados para esta aplicación. El área de la imagen se puede dividir en pequeñas áreas coordinadas, tales como los píxeles que componen el dispositivo de imagen. A través de un programa informático simple, cada píxel se puede convertir en un tamaño físico conocido, y los grupos de píxeles se pueden agrupar para crear áreas superficiales calculadas. Una vez más, esta es un área en la cual una subespecialidad como el reconocimiento de un patrón y la obtención de imágenes de video se integran en la presente invención para posibilitar nuevas combinaciones que no se conocían previamente. Además, no se debería limitar el procedimiento de descripción macroscópica automatizada solo al video. Se podría emplear un sonar o radar de exploración para obtener un registro más tridimensional de las muestras de tejido. Este sistema implicaría un cabezal de exploración, que transmitiría y recibiría señales electromagnéticas que utilizarían una señal reflejada para reconstruir una imagen sin contacto de las muestras de tejido, casi de la misma manera que el sonar ha mapeado el fondo de la superficie del océano, pero a una escala mucho menor. La imagen digitalizada es analizada por la UCP 417 para determinar la cantidad y el rango de tamaño de las piezas de tejido en la muestra. Esta información se pasa a través de una

interfaz al sistema informático de anatomía patológica del laboratorio. A través de la programación adecuada, como macros similares a las que están actualmente en uso en los sistemas de procesamiento de textos de la mayoría de los sistemas de laboratorio, el sistema transcribe una descripción macroscópica adecuada de cada muestra para su incorporación en el informe de patología quirúrgica.

Este sistema utiliza una combinación de las imágenes electrónicas que fueron capturadas en la etapa anterior, y con sistemas informáticos compatibles permite el registro de texto impreso junto con la imagen de video. Por ejemplo, en el sistema de reconocimiento de un patrón descrito antes, la computadora determinaría que, por ejemplo, se obtuvieron tres muestras de tejido, cada una de tres milímetros cuadrados de área. La computadora escribiría un archivo que almacena el código correcto para cada muestra de tejido registrada y su tamaño individual. La computadora imprimiría entonces un informe escrito con una descripción pregrabada haciendo corresponder cada una de esas tres muestras con sus respectivos tamaños en milímetros cuadrados. Por lo tanto, habría tanto un registro visual como un registro de texto de las muestras obtenidas y grabadas. Esto reemplazaría la práctica actual según la cual el anatomopatólogo dicta una descripción hablada de las muestras de tejido a una cinta magnética, que posteriormente es escuchada por un transcriptor que mecanografía una descripción por escrito para el informe de anatomía patológica. Esto reduciría el costo de cada descripción escrita del informe de anatomía patológica. La UCP 417 controla todas las estaciones en las etapas 1 a 5 y registra todos los sucesos, números de seguimiento en medios de almacenamiento digital 418. Se imprime un número de referencia o de seguimiento 423 (véase Figura 9) (legible por máquina o por un humano) en el marco del cassette para identificar las muestras. Este número se relaciona con el número del código de barras del recipiente para biopsia si se ha utilizado el proceso automatizado de decantación; o a un número de referencia secuencial que también está impreso en una etiqueta y es presentado al técnico para adjuntar a un formulario de solicitud con información específica sobre el origen de la muestra; o la información podría quedar ligada al libro de registro informatizado del laboratorio de histología.

Inmovilización del tejido en la plataforma

Ahora se examinará el proceso de inmovilización de tejido en el filtro o platina. Se han propuesto ambas técnicas de inmovilización manual y automatizada. El anatomopatólogo o el técnico es capaz de orientar adecuadamente las muestras según sea necesario para el corte, colocando las muestras en una plataforma de captura de tejido apropiada justo antes de la descripción macroscópica. El proceso de inmovilización mantiene la orientación del tejido especificada por el anatomopatólogo durante todo el proceso de preparación histológica. No es necesario ningún tratamiento adicional para las muestras colocadas en una plataforma de inmovilización cortable puesto que sus elementos de sujeción actúan para retener el tejido en el lugar durante todo el proceso de preparación histológica. El tejido en una plataforma no cortable o cassette filtrante cortable puede requerir un tratamiento de inmovilización posterior.

Los adhesivos que inmovilizan tejido o similares como un adhesivo BIS indicado en la figura 6, se pueden incluir en el soporte de tejido mediante lo cual las muestras de tejido son inmovilizadas rápidamente en contacto con el soporte del tejido. Por ejemplo, el adhesivo de cianoacrilato funciona bien para unir muestras de tejido más grandes a las platinas no cortables. El adhesivo se endurece rápidamente y se une bien al tejido y además no se descompone en los líquidos del procesador. Se pueden colocar otras sustancias semejantes a adhesivos sobre la superficie del filtro o platina constituyendo un "adhesivo seco" que puede ser activado por la humedad de la muestra de tejido. Además, se pueden utilizar adhesivos secos de curado ultravioleta; los adhesivos se colocan en seco y no se "activan" hasta que son catalizados por la luz ultravioleta. Además, se pueden depositar recubrimientos con afinidad por las proteínas sobre el filtro o platina mediante lo cual el contacto con cualquier material que contenga proteína catalizará el adhesivo. Se divulgan otros métodos y técnicas de inmovilización de tejido que pueden incluir las técnicas de red seca, deposición balística de partículas y uso de adhesivos, así como otros métodos que van desde simples a complejos.

La etapa 5 de la figura 8 incluye una etapa de inmovilización. Después de la descripción macroscópica, la platina filtrante es desplazada por mecanismos apropiados para ser inmovilizada. La maquinaria adecuada está disponible en catálogos como el catálogo de Nyden publicado por Nyden, una subsidiaria de Nycom, Inc. y de Delta Tau Data Systems, Inc de Northridge, CA. Delta Tau Data Systems también vende reguladores de temperatura programables. Si la muestra se colocó en un filtro cortable, un cassette filtrante cortable o una platina no cortable, es conveniente la inmovilización para mantener las muestras de tejido en el lugar mientras están en el medio líquido del procesador de tejidos. En esta realización el dispositivo de inmovilización se muestra como un cabezal balístico de partículas 419 alimentado por un depósito presurizado calentado 420 de un material como polietileno de baja densidad. El cabezal balístico de partículas 419 está en un pórtico x-y 424 que permite que se deposite una fina red semejante a una banda por encima de las muestras. Utilizando la información de la imagen digital tomada en la etapa 4 y descrita antes, se podría crear una "red inteligente" capturando específicamente piezas de tejido en vez de cubriendo toda la superficie del filtro o platina.

Aunque la realización preferida se muestra como la deposición balística de partículas de material, muchas otras maneras podrían conseguir el mismo resultado como la unión térmica de un material de red sobre el tejido (Red

5 Secca, véanse figuras 17 y 18); o rociando una sustancia tipo pegamento de baja densidad sobre el tejido y el filtro o platina; o rociando una sustancia tipo pegamento de baja densidad sobre la superficie para la muestra del filtro o platina antes de cargar el tejido; o rociando una capa delgada de agar u otro gel sobre el tejido y el filtro o platina; o utilizando un recubrimiento de bioafinidad que permitiría que el tejido se uniera a la superficie del filtro o platina después de la exposición a un período de curado ultravioleta o sin curado ultravioleta; o usando un recubrimiento adhesivo de curado ultravioleta sobre la superficie del filtro o platina; o usando un recubrimiento de albúmina o L-lisina o alguna otra proteína pegajosa sobre la superficie del filtro o platina. Dichas alternativas se les ocurrirán a los expertos en el área basándose en las enseñanzas de la presente divulgación.

10 En la técnica de red seca el tejido que está en una plataforma se coloca después en el accesorio de inmovilización que se ve en la figura 17. El accesorio de inmovilización lleva la plataforma debajo de una red de polietileno 30 que es alimentada por los rodillos 31 desde un carrete de alimentación 32 a un carrete receptor 33 hacia una base de transferencia 34 sobre la cual se apoya el cassette. La banda es desplazada por un motor paso a paso 35 conectado a los rodillos. La plataforma se coloca debajo de la red y un cabezal de unión 36 se hace descender para soldar mediante ultrasonido o calor la red a la periferia de la plataforma (Figura 18). Esto atrapa al tejido entre la superficie para muestras del filtro o platina y la red. La red está hecha preferentemente del mismo material cortable que el filtro o platina y es preferentemente porosa para que los líquidos de tratamiento del tejido y la cera puedan penetrar alrededor del tejido.

20 Se divulgan dos métodos para la utilización de un proceso adhesivo húmedo para inmovilizar el tejido en un filtro o platina mediante los cuales o se rocía un adhesivo sobre la superficie para la muestra del filtro o platina antes de cargar la muestra de tejido; o el adhesivo se aplica después de que el tejido se colocó en el filtro o platina. Para ser eficaz, este último método requiere que el adhesivo se pegue debajo de los bordes del tejido y así mantenga sujeto el tejido durante todo el tratamiento. Los adhesivos como los cianoacrilatos son adecuados para esta aplicación puesto que la humedad pone en marcha el proceso de curado rápido. Las pruebas han demostrado que la unión cianoacrilato-tejido es impermeable a los ambientes químicos y de temperatura del procesador de tejidos y el inductor en cera. No interfiere con el corte ni la tinción de las muestras ni interfiere con la histología del tejido.

30 Se puede utilizar cualquier sustancia que no interfiera con la preparación histológica de las muestras, como se describe antes, para inmovilizar y fijar el tejido a la plataforma. El proceso de inmovilización, representado en la figura 8 utiliza deposición balística de partículas en la cual partículas pequeñas de plástico fundido son expulsadas de una boquilla hacia el filtro o platina y el tejido. La tecnología balística de partículas está actualmente en uso en el proceso de prototipado rápido mediante el cual se construyen modelos de plástico a partir de archivos CAD tridimensionales. Puesto que los expertos en el área de la balística de partículas y sus movimientos comprenderán esta tecnología, no se seguirá tratando.

40 Si la muestra de tejido se cargó en una platina de inmovilización cortable que no requiere un proceso adicional para asegurar el tejido a su superficie, un código legible por una máquina en la plataforma podría identificar el tipo de plataforma y permitir que este tipo específico omita la etapa de inmovilización y pase al procesador de tejido.

La figura 9 muestra tejido inmovilizado 422 con material de inmovilización 421 que retiene el tejido en un filtro cortable. El tejido no será desalojado de la superficie para la muestra durante el tratamiento posterior.

45 Una vez que el tejido se inmoviliza en el filtro o platina, la plataforma se puede colocar en un portacassette de almacenamiento estándar o introducir automáticamente en el procesador de tejidos. Si el filtro o platina no está todavía en una configuración de plataforma, será colocado automáticamente en el marco de cassette de cuatro lados apropiado, antes de avanzar hacia el procesador de tejidos.

50 Las enseñanzas de los inventores de la presente también han mostrado que la inmovilización se puede llevar a cabo de diversas maneras, que incluyen pegamentos, redes y similares. Sin embargo, la inmovilización de tejido también se puede lograr de otras formas, incluida la captura de la muestra de tejido en un recipiente especial. Para evitar la contaminación cruzada del tejido y mantenerlo debidamente orientado y espaciado durante el tratamiento y la inclusión, se puede cerrar y sellar el recipiente. Para tener acceso al tejido después de la inclusión, el recipiente se puede fabricar de material cortable para que el recipiente se pueda cortar junto con el tejido. Puesto que los expertos en el área están habituados a trabajar con recipientes, usar un recipiente de esta manera les permitirá usar artículos que les son familiares.

60 Por lo tanto, al adaptar la enseñanza divulgada en el presente documento a recipientes, la presente invención puede llevarse a cabo de tal forma que será aceptable para los expertos en la materia que deseen continuar trabajando con artículos que les son familiares.

Proceso automatizado de inclusión en cera

65 En general, el proceso automatizado prepara la muestra de tejido para inclusión en cera e incluye la muestra de

tejido en cera. Después, la muestra de tejido se puede cortar en rebanadas finas con un micrótopo y al menos una de las rebanadas se puede montar para el examen microscópico. En términos generales, un método de preparación de muestras de tejido para biopsia para examen histológico comprende: retirar una muestra de tejido de un paciente; almacenar la muestra de tejido en un recipiente; dispensar el contenido del recipiente en un soporte; inmovilizar la muestra de tejido en el soporte; someter el soporte y la muestra de tejido inmovilizada en él a un proceso para reemplazar el líquido del tejido con cera e impregnar la muestra de tejido con cera, e incluir la muestra de tejido en un molde de cera para formar un bloque de cera sólido. Como se trató antes, la invención incluye un soporte poroso para el tejido que puede ser cortado con éxito por un micrótopo. Luego se usa un micrótopo para cortar el bloque de cera sólido en cortes finos que se pueden utilizar para el examen posterior. Si el soporte del tejido se puede cortar con micrótopo, él o una parte de él, también se puede incluir en el bloque de cera.

Más específicamente como se muestra en la figura 11, a medida que las plataformas 426 emergen del procesador de tejidos se pueden almacenar en un portacassette 450 para el tratamiento en tandas o enviar directamente a la estación de inclusión en cera automatizada. Las figuras 11 y 12 ilustran una estación de inclusión en cera automatizada. El accesorio basculador 452 en el extremo del portacassette de almacenamiento 450 incluye aparatos para transferir y orientar la plataforma con el tejido hacia abajo en el molde de cera. Cuando la plataforma llega a su posición en el portacassette, los sensores lo notan y activan el accionador 451. El accionador 451 incluye un cilindro y es operado por un motor (no se muestra) para rotar el accesorio basculador 452 a la orientación horizontal para permitir al cabezal de asir y colocar 457 el acceso a la plataforma invertida. Una espiga 33 está conectada de manera rotatoria al portacassette 450 para facilitar ese movimiento. El cabezal de asir y colocar 457 tiene tres funciones: una función longitudinal que se muestra como una flecha 461; un cabezal para asir vertical 454 y un cabezal de colocación 453. El cabezal de asir vertical 454 se puede mover verticalmente en la platina 456 por medio de un motor (no se muestra). El accionador 455 mueve el cabezal de posicionamiento 453 verticalmente por medio de un motor (no se muestra). La base del molde 432 es una de un par de bases de molde utilizadas en esta máquina. Cada base de molde tiene una sub base de molde 429 que alberga una cavidad de moldeo 434. Además, el sistema tiene dos estaciones de dispensación de parafina 460 que incluyen parafina fundida caliente 428, un depósito calentado 458 y una punta dispensadora 459. La base del molde 432 se puede accionar para moverla en forma lineal, de izquierda a derecha. El movimiento de los elementos del procesador de inclusión en cera es controlado por motores que son, a su vez, controlados por computadoras. Los movimientos de los elementos para la inclusión en cera pueden ser controlados por un microprocesador como un CLP (controlador lógico programable) o similar. Dichos controladores están disponibles en el comercio y son capaces de controlar sensores, motores de accionamiento, interruptores y válvulas y otros componentes electromecánicos. Una vez más, un ingeniero de diseño de máquinas especializado en esta área sería capaz de realizar tareas de inclusión en cera automatizadas. Se observa que cada estación individual puede ser controlada con su propio CLP o muchos CLP dependiendo del número de parámetros a controlar. Se observa también que numerosos CLP pueden ser controlados por un microprocesador central que supervisaría cada uno de los componentes individuales y aseguraría que el rendimiento se cronometra concordantemente. De esta manera, mientras que los controladores individuales pueden ser capaces de detectar y controlar áreas de subsistemas pequeños como la inclusión en cera, un procesador central puede seguir todos los subsistemas y controles de lotes y puede evitar copias de seguridad secuenciales.

La figura 16 describe la secuencia operativa para el par de bases de molde. Con referencia a las figuras 11 y 16, se puede comprender que en la etapa 1₁₆, la base de molde disponible (etiquetada A₁₆) es desplazada a la estación de dispensación de parafina 460 en la que en la etapa 2₁₆ se dispensa una cantidad pequeña de parafina en la cavidad del molde 434 antes de que la plataforma sea posicionada en el molde. Esto proporciona una capa delgada de parafina que se enfría rápidamente en el fondo del molde, para que el tejido y la superficie del filtro o platina sean colocados dentro. En la etapa 3₁₆ la base del molde viaja hasta debajo del accesorio basculador 452. El cabezal de asir y colocar 457 baja sobre la plataforma, la agarra y la coloca en la capa de parafina en la cavidad del molde. Las figuras 13-15 representan un filtro cortable 425 que se dejó caer en el marco del cassette filtrante 426 y se muestra dado vuelta, listo para incluir en la forma del molde de cera. El proceso es idéntico para las otras configuraciones de plataforma.

En la figura 13, el tejido inmovilizado 422 es protegido por el marco del cassette 426 mientras se encuentra en el procesador de tejidos puesto que la superficie para la muestra está centrada verticalmente dentro del cassette. El cabezal de posicionamiento 454 (Figura 11) aplica y mantiene presión en la plataforma cortable que se traslada verticalmente hacia abajo dentro del marco del cassette al interior de la cavidad del molde 434. La traslación vertical hacia abajo se describe en la figura 14 y se puede ver comparando las figuras 13 y 14. Esto asegura que las muestras de tejido estén colocadas en la posición de más abajo en la cavidad del molde y por consiguiente, al cortar, el micrótopo tendrá fácil acceso a la muestra de tejido. Como se puede ver en la figura 12, para facilitar el endurecimiento de la capa de parafina, la sub base del molde 429 se enfría mediante canales de enfriamiento 430 que rodean la cavidad 434. Los canales de enfriamiento están conectados a tubos que conducen a una unidad refrigerante para que el líquido de enfriamiento circulante mantenga una temperatura en la sub base del molde de aproximadamente -7°C.

Una vez que la plataforma y las muestras de tejido están colocadas en la capa prellenada de parafina, el cabezal de

- 5 asir y colocar se levanta y la base del molde se traslada nuevamente lateralmente a la estación de dispensación de parafina 460. En la etapa 4₁₆ el molde es llenado automáticamente hasta el nivel final. La base del molde 432 se detiene en esta estación por un período de tiempo (etapa 5₁₆) post llenado, tiempo durante el cual la sub base es enfriada para endurecer la parafina recién agregada.
- 10 En la etapa 1₁₆ nuevamente la base del molde 432 se traslada hacia atrás a la posición central donde el cabezal de asir y colocar 457 baja y retira la plataforma de la sub base del molde 429. Para facilitar una extracción fácil del bloque de parafina endurecido y la plataforma unida 426 de la sub base del molde, la sub base del molde se monta de manera pivotante en la base del molde con mecanismos de accionamiento 431 que son operados y controlados por motores controlados por computadora (no se muestran). La sub base del molde 429 se fabrica preferentemente de un material flexible como uretano, que permite flexionar el molde, haciendo saltar el bloque de parafina endurecida como se muestra en la figura 12. Además, la parafina no se adherirá al material de uretano. Una vez retirado el bloque de parafina, el ciclo para una base de molde está completo. La figura 16 describe como dos bases de molde (A₁₆ y B₁₆), un cabezal de asir y colocar y dos estaciones dispensadoras de parafina se pueden usar para mejorar la eficiencia del proceso de inclusión. Las bases de molde A₁₆ y B₁₆ alternan las estaciones en un patrón de flujo de trabajo eficiente.
- 20 El proceso automatizado permitirá que el bloque de parafina completado sea transferido directamente a la estación de microtomía donde es cortado, aplicado a un portaobjetos y teñido.
- Cualquiera de las estaciones automatizadas descritas antes se podría configurar en un paquete para cubrir mejor las necesidades de un determinado laboratorio. La automatización de cada etapa podría no ser un requisito.
- 25 La figura 10 muestra un diseño de producto terminado de un sistema totalmente automatizado. Está compuesto por estaciones de tratamiento automatizadas para cada uno de las etapas principales de preparación histológica de la muestra, cada uno se podría usar individualmente o como un sistema totalmente automatizado. Hay cinco estaciones automatizadas que se muestran:
- 30 1₁₀. dispensación automatizada de la muestra y selección de la plataforma
 2₁₀. unidad de impresión y video de la descripción macroscópica
 3₁₀. inmovilización
 4₁₀. tratamiento del tejido (tecnología de la técnica anterior) e
 5₁₀. inclusión en cera automatizada.
- 35 Además, el almacenamiento del recipiente para biopsia 6₁₀ se coloca adyacente a una posición de descripción macroscópica.
- 40 En la primera estación, dispensación automatizada de la muestra y selección de la plataforma, los recipientes para la muestra de biopsia C₁₀ se almacenan en un soporte esperando la dispensación automatizada. Las plataformas del blanco y los recipientes de centrifugación celular se almacenan en un área 7₁₀. Los recipientes de muestra entran en el sistema de tratamiento automatizado. Un lector de código de barras descifra el código legible por máquina del recipiente, que indica si fuera necesario un recipiente de centrifugación celular para esa muestra en particular. El recipiente de la muestra se abre automáticamente y el contenido se decanta sobre un filtro cortable. Si fuera necesario, el eluato se recoge en un recipiente de centrifugación celular para su posterior tratamiento. También hay una bandeja de entrada de un único recipiente que se puede utilizar para dar cabida a una muestra que debe ser procesada de inmediato; las muestras ingresadas allí tienen prioridad sobre las muestras que ya estén en almacenamiento.
- 45 En la segunda estación un cabezal de impresión imprime un número de referencia A₁₀ del libro de registro del laboratorio en el marco del cassette y el recipiente de centrifugación celular si fuera necesario uno. La plataforma se mueve para la descripción macroscópica digital o de video y es exhibida en la pantalla 8₁₀ por la videocámara 9₁₀ y se graba una sola imagen digital o video imagen de las muestras de tejido de la plataforma, capturando también el número de referencia de identificación. También se puede utilizar un cargador manual 10₁₀.
- 50 En esta estación se puede proveer de una única bandeja de entrada 11₁₀, así como permitir la entrada de las plataformas que se cargan manualmente como las plataformas de platina cortables o no cortables o un cassette filtrante cortable que haya sido preparado manualmente. Las funciones de impresión y video de la descripción macroscópica también se realizan en esas muestras.
- 55 Después las plataformas se desplazan individualmente a la tercera estación 3₁₀ para la inmovilización de las muestras de tejido. La técnica de inmovilización se aplica al tejido y al filtro o platina y el número de cada muestra se exhibe en la pantalla 14₁₀.
- 60 Las plataformas con muestras de tejido inmovilizadas se transfieren a un tanque de retención 15₁₀ para el
- 65

tratamiento por tandas o se envían directamente al procesador de tejidos para el tratamiento continuo.

Del procesador de tejidos, las plataformas se desplazan a la estación de inclusión en cera (estación 4₁₀) automatizada. También pueden ser retenidas allí en almacenamiento y procesadas en tanda, si fuera necesario. El sistema de inclusión en cera automatizado descrito en las figuras 11, 12 y 16 se aloja en esta unidad.

Se proporcionan bandejas de almacenamiento de los bloques de parafina terminados en las cuales el sistema almacenará las plataformas incluidas en cera terminadas en espera de ser cortadas.

La figura 38 es un diagrama de flujo que describe el flujo del proceso de la preparación histológica automatizada de la muestra. El proceso 101 es la recolección del tejido. La recolección del tejido se puede llevar a cabo con cualquier dispositivo quirúrgico como biopsia por aspiración con aguja fina o un dispositivo para muestra de biopsia quirúrgica. Si procede, se puede introducir un recipiente para muestra de tejido en el dispositivo de dispensación de muestra automatizado. Un lector de código de barras puede leer cualquier información legible por máquina en los recipientes o dispositivos para muestras que luego se hará coincidir con el número de referencia de laboratorio de la base de datos 115. Si se ha solicitado una muestra citológica, se toma nota en el recuadro 112 y se provee automáticamente un recipiente de centrifugación celular para recoger el eluato.

En la etapa 1 se cargan otras muestras manualmente en las plataformas de captura de tejido adecuadas. Después la estación de impresión 113 imprime el número de referencia asignado por la UCP automatizada de la base de datos de referencia 115. Éste se imprime tanto en el marco del cassette como en el recipiente de centrifugación celular si fuera necesario uno. El recipiente de centrifugación celular se saca del sistema en la etapa 2.

Se lleva a cabo la descripción macroscópica 117 automatizada y la información se almacena en el medio de almacenamiento 118. El proceso de decisión 119 determina si es necesaria la inmovilización de la muestra. Por ejemplo, las platinas de inmovilización cortables que se hayan preparado manualmente no requerirán la aplicación de técnicas de inmovilización adicionales. Un elemento legible por máquina de la plataforma determina si se debería evitar, o no, la estación de inmovilización. Si la inmovilización es necesaria, la plataforma se trata con la técnica apropiada del recuadro 120.

Después de la inmovilización, las plataformas se mantienen en tandas en un tanque de retención del proceso en espera del tratamiento del tejido, o se envían continuamente a través del procesador. La etapa 4 es el tratamiento del tejido que se basa en la tecnología estándar anterior.

Después del tratamiento otro bloque de decisión determina si las plataformas se retendrán para la inclusión en cera en tandas o se incluirán a medida que salen del procesador. La etapa 5, recuadro 125 es el proceso de inclusión en cera automatizado.

Recipiente para muestra de tejido con filtro cortable integral

El propósito de la realización del recipiente (que se muestra en las figuras 19, 20, 21 y 22) es proporcionar una manera conveniente, simple y fácil de colocar muestras de tejido en el filtro cortable; retener de manera desmontable el filtro cortable en su lugar en el recipiente mientras se depositan las muestras, retener las muestras en el filtro cortable, mantener las muestras humedecidas con fijador y proporcionar una manera conveniente para extraer el filtro cortable y la muestra del recipiente sin dejar atrás ninguna muestra útil. En general, una forma de un conjunto de recipiente para muestra de tejido 200 de la invención se muestra en las figuras 19-22 e incluye: un aparato que sostiene las muestras de tejido para biopsia histológica que incluye un soporte del tejido de la invención para sostener las muestras de tejido durante el tratamiento, la inclusión y la microtomía del tejido e incluye un medio para permitir que dicho medio de soporte del tejido se pueda cortar exitosamente en un micrótopo, un medio para resistir las tinciones histológicas, un medio para resistir la degradación por los solventes y los productos químicos utilizados para procesar y teñir el tejido, y un medio para mantener dicho medio de soporte del tejido desapercibido durante la preparación del tejido y la preparación del frotis. Como se ha descrito anteriormente, una forma de la invención incluye un medio de soporte del tejido que se puede cortar exitosamente en un micrótopo y que es poroso. Específicamente, el recipiente 200 incluye un cuerpo 201, un filtro cortable 202, una tapa 203 una junta 204. Un sitio de inyección 202' está ubicado adyacente al filtro mediante lo cual las muestras se pueden colocar en el filtro. El cuerpo del recipiente 201 se configura como un recipiente de boca ancha con dedos de liberación flexibles concéntricos 205 que se proyectan desde la superficie interna inferior 206. Esos dedos se adaptan para engranar de manera desmontable y retener el filtro cortable 202. Un reborde de retención pequeño 207 de una saliente extensible de cada dedo engrana con el collar o anillo del filtro cortable 202 para retener ligeramente el filtro cortable en los dedos 205 durante la colocación del tejido y el transporte. El anillo del filtro cortable tiene una muesca correspondiente 208 para engranar con el reborde de retención 207 de cada dedo. El filtro cortable se coloca casi a la misma altura que la saliente exterior del recipiente 209. Esto permite colocar o raspar las muestras sobre el filtro cortable sin penetrar en el recipiente. Además, si la muestra es transferida desde una herramienta de raspado larga esta debe ser capaz de quedar tendida sobre el filtro cortable para transferir la muestra. La altura de los dedos 205

en el recipiente también espacian al filtro cortable justo encima del nivel del fijador 210 en el recipiente.

5 El anillo del filtro cortable está adaptado para tener un anillo exterior 211 y costillas radiadas 212 (figura 20 y 21) que crean una estructura de soporte para el filtro o tamiz. Se prevé que el filtro cortable será moldeado por inyección en una sola unidad. El anillo tiene un borde exterior 211' más grande en diámetro que el diámetro interno del anillo para actuar como saliente de sellado deformable que le permitirá crear un sello para el diámetro interior del cilindro de desplazamiento 215 de la tapa. El tamiz 213 se moldea para proporcionar aberturas en el rango de 0,15 a 0,2 mm (0,006 "a 0,008"). Se podrían fabricar aberturas más pequeñas o más grandes para acomodar los tamaños de muestra de tejido deseados. El filtro cortable tiene un anillo pequeño 214 que sobresale por encima de la superficie del tamiz 213'. El anillo 214 permite verter el líquido a través del tamiz para que no se derrame sobre el borde. También se utiliza como un separador cuando el filtro cortable se coloca en el molde de cera para permitir que cualquier tejido que sobresalga quede por encima de la superficie del tamiz. Esto evita cualquier aplanamiento o distorsión de la muestra de tejido antes de la inclusión en cera. También se proporciona una superficie para sellar por calor una red de inmovilización (Dry Net) sobre las muestras de tejido.

20 Otro elemento del recipiente es el aparato de desplazamiento del líquido fijador, como el cilindro 215 de la tapa 203. La tapa tiene un cilindro alargado que se extiende por debajo de la sección de unión 216 que se muestra como roscada, pero podría tomar cualquiera de una serie de configuraciones, tales como: 1/4 de vuelta de cierre; ajuste por fricción o presión. El cilindro de desplazamiento 215 actúa para elevar el nivel de fijador 210 por encima del filtro cortable 202 dentro del recipiente cuando se instala la tapa 203. La figura 19 muestra una vista transversal de la tapa y el filtro cortable en su lugar elevando el nivel de fijador 210B por encima de la superficie superior del tamiz 213' ayudando a mantener las muestras de tejido humedecidas durante el transporte. Esto ayudará a evitar que las muestras se sequen y además las mantendrá confinadas en un área que filtrará el contenido líquido a través del filtro cortable a medida que se retira la tapa y el nivel de líquido cae dentro del recipiente.

30 Para facilitar la extracción del filtro cortable del recipiente, se fabrican rebordes de retención 207 en los dedos 205 y acanaladuras 217 en el diámetro interior del cilindro de desplazamiento 215. Como se muestra en las figuras 20 y 21, a medida que la tapa se levanta (Figura 21) las acanaladuras 217 engranan con el borde sellante exterior 211 del filtro cortable 202 transfiriéndolo del recipiente 201 a la tapa 203. El nivel del fijador 210 caerá a medida que se retire el anillo de desplazamiento del recipiente filtrando los fragmentos de tejido a través del filtro cortable. El filtro cortable 202 se puede retirar de la tapa colocando pinzas 218 (Figura 22) en las muescas 219 del anillo de desplazamiento y soltándolo de la tapa. El filtro cortable con las muestras de tejido se coloca después en un cassette para tejido estándar de la técnica anterior 220 para el tratamiento no automatizado, o en un marco de cassette filtrante especializado para el tratamiento automatizado según se mencionó antes.

35 Como alternativa el cilindro de desplazamiento no tendría acanaladuras para engranar con el filtro cortable. Esto sería necesario en el caso que uno quisiera inspeccionar el contenido filtrado antes de retirar el filtro cortable del recipiente. En ese caso, se prevé que el filtro cortable residiría sobre la saliente del recipiente para facilitar el acceso al borde del filtro cortable con pinzas para una extracción fácil del filtro cortable. La tapa retendría el anillo de desplazamiento del fijador pero no incluiría las acanaladuras de retención.

Dispositivo de biopsia por aspiración con aguja fina.

45 Un recipiente para muestra de tejido de la invención comprende: un medio de soporte para las muestras de tejido para biopsia histológica que incluye un soporte del tejido de la invención para sostener las muestras de tejido durante el tratamiento, la inclusión y la microtomía del tejido que incluye, un medio para permitir que el medio de soporte del tejido sea cortado exitosamente en un micrótomo, un medio para resistir las tinciones histológicas, un medio para resistir la degradación por los solventes y los productos químicos utilizados para procesar y teñir el tejido, y un medio para mantener el medio de soporte del tejido desapercibido durante la preparación del tejido y la preparación del frotis. Como se mencionó antes, el medio de soporte del tejido es poroso.

50 La figura 25 describe un dispositivo de aspiración con aguja fina 501, con un filtro de captura de tejido cortable integral 502. El filtro cortable se coloca dentro del cuerpo de la jeringa 503, opuesto al extremo proximal de la aguja fina 504. Esto permite al médico tomar la muestra por un procedimiento ya conocido pero asegura que el filtro retendrá muestras de tejido más grandes en espera de la preparación histológica del bloque de células. La tapa de retención 505 es roscada para el retiro fácil. Esto permite la extracción del filtro desenroscando la tapa de retención y empujando el émbolo 506 hacia adelante para expulsar el filtro. Además, el médico puede optar por preparar un frotis directo sobre un portaobjetos de vidrio tomando primero la biopsia después aspirando cualquier partícula celular fina y colocándola en un portaobjetos.

60 Con el fin de proporcionar muestras de tejido para el examen histológico primero se debe obtener una cantidad y tamaño suficiente de la biopsia. Como ha demostrado el estado anterior de la técnica se han hecho muchos intentos por proporcionar a la aspiración con aguja fina de configuraciones de aguja para biopsia que proporcionen mejores propiedades de recolección de la muestra. Sin embargo, en la mayoría de los casos los médicos continúan utilizando las agujas de venopunción estándar de tres filos como las que se muestran en la Fig. 26, muy probablemente debido

65

a su bajo costo y accesibilidad. Sin embargo, los anatomopatólogos han notado que hay una alta incidencia de muestras insuficientes o de mala calidad obtenidas mediante la aguja de venopunción estándar.

5 Si uno observa con aumento la punta de una aguja de venopunción, hallará que la punta tiene tres caras planas 510, 511, 512, dos de las cuales 510, 511 crean la punta afilada y una tercera 512 que es transversal al eje en un ángulo muy agudo generalmente de 18-20 grados. Los dos filos de la punta están pulidos muy finamente y producen los bordes excepcionalmente afilados 513, 514 que abren los tejidos en la inserción. La tercer superficie 512 es menos fina y de hecho tiene un defecto grave que crea problemas para cortar muestras de biopsia. El borde 515 que se
10 crea desde el diámetro interior y la tercera superficie no está bien controlado y muy a menudo se encuentra que ha sido tratado por un chorro de arena abrasivo para desbarbar el borde. Para la venopunción esto es una ventaja porque no es conveniente cortar orificios en un vaso sanguíneo lo que podría causar traumatismo y hemorragia. Pero cuando se desea tomar muestras de tejido, produce resultados malos e impredecibles. Se podría suponer que simplemente afinando la tercera superficie para producir un borde afilado fino se obtendrían mejores resultados, y si
15 bien esto es parcialmente cierto, los inventores descubrieron que el tejido tiende a formar una "carpa" al pasar a través del tejido. La figura 28 muestra los bordes exteriores de la aguja de la técnica anterior 516 creando los "polos de la carpa" estirando el tejido entre los bordes 516. Esto impide que el tejido entre en contacto con el borde interno 515 incluso si es afilado.

20 Esta limitación se puede superar incluyendo un cuarto filo 520 que se muestra en la figura 27 con las áreas 521₁, 521₂, 521₃ y 521₄ que en efecto desplaza el borde afilado que rompe el tejido 522 hacia el exterior o la parte superior de la carpa. Las figuras 29 y 30 muestran los dos nuevos bordes 524 y 526 que se crean desde el diámetro interior de la aguja donde se cruzan con las dos caras planas nuevas. Esta configuración corta bien y proporciona muestras de tejido adecuadas para el examen histológico.

25 Cuando se crea un diseño para BAAF, se debe tener en mente que aunque las agujas de venopunción corrientes no son óptimas, son baratas. Por consiguiente, es deseable que la aguja para BAAF divulgada en el presente documento sea económica de fabricar. La aguja de cuatro filos es relativamente barata de fabricar. Sin embargo, es muy agresiva y corta en el recorrido de entrada. El recorrido de entrada produce muestras de tejido del trayecto al sitio de destino además del destino. Otra configuración permite el muestreo en el recorrido de extracción. Las figuras
30 32 y 33 divulgan un ojo posterior 617 que se corta a través de la aguja 619 directamente opuesto a los filos. Éste se puede fabricar perforando o electroerosionando. El ojo 617 se corta en un ángulo agudo (18-20 grados) hacia el extremo proximal para producir un borde cortante afilado 618 en la periferia exterior de la aguja. Esta aguja se puede introducir a la profundidad apropiada y luego moverla hacia adentro y hacia afuera mientras se aspira desde la jeringa para recolectar las muestras. Se ha demostrado que la succión aumenta la cantidad de muestras recuperadas, por lo que se cree que pone al tejido muy próximo al borde cortante afilado.

En otra mejora los inventores descubrieron que cualquier resalte o intersticio en una jeringa creará trampas donde las muestras de tejido pueden quedar alojadas y por lo tanto quedan atrapadas y no se recuperan del dispositivo para el examen. Una de esas áreas en la jeringa y aguja corrientes es la conexión luer. En la figura 31A se muestra una aguja NP de la técnica anterior que tiene un resalte L formado a la salida del extremo proximal del tubo TP de la aguja frente a la punta T del conector luer macho MP de la jeringa. Este resalte a menudo atrapa pequeños fragmentos de tejido como se indica en la figura 31A. Los inventores diseñaron sus agujas 620 para que sobresalgan hacia arriba del calibre central 621 de los conectores luer eliminando este resalte de captura de tejido.
45 Esto se puede entender comparando las figuras 31 y 31A. Como se muestra en la figura 31A, el adaptador MP tiene un lugar de entrada y salida E formado por la intersección de la superficie interna SI de la pared lateral S y la superficie interna MPI del conector del adaptador luer MP. Los inventores extendieron el tubo TP de forma que el extremo proximal del mismo descansa en un lugar que contiene la intersección E.

50 Todavía en otra manera de implementar la tecnología del filtro cortable se proporciona una aguja fina de recolección de tejido mejorada como las descritas antes, pero que elimina el filtro cortable del cuerpo de la jeringa. Esto le permite al médico utilizar un método mejor para asegurar la captura completa de las muestras de biopsia recolectadas. Puesto que muchas veces el médico solicitará la citología celular y la preparación del bloque de células para histología, se debe asegurar que todo el material de muestra sea recogido y conservado en fijador inmediatamente después de la recolección.
55

Las figuras 35, 36 y 37 divulgan un recipiente mejorado que ofrece esta ventaja. La jeringa 723 y la aguja especial 722 se utilizan para obtener las muestras de la lesión objetivo 724 por técnicas de la técnica anterior (Figura 34) y después se utilizan para introducir muestras de tejido en un recipiente 725. También se puede usar un dispositivo de aspiración con aguja fina en lugar de la jeringa 723. La aguja 722 de la jeringa se inserta después en el recipiente especial 725 a través de un puerto de inyección 726 en la tapa 727 del recipiente, aquí la tapa 727 se moldea de un material elastomérico para permitir que se incluya un puerto de inyección integral 726 en la tapa. La tapa tiene un anillo de metal 728 que imparte una fuerza compresiva en el sitio de inyección para evitar fugas cuando se retira la aguja. La solución fijadora 729 es succionada hacia el cuerpo de la jeringa que evacúa las muestras de biopsia recolectadas 730 en el calibre de la jeringa. El émbolo 731 se baja y el fijador y las muestras se transfieren después
65

al recipiente del filtro cortable 725. Este procedimiento se puede repetir según sea necesario para desalojar las muestras. Se retira la aguja del sitio de inyección y la jeringa y la aguja se desechan. Las muestras de biopsia se pueden transportar entonces al laboratorio de histología para la preparación. Otra característica del sistema implica la extracción del filtro cortable 732 que filtra la solución fijadora 733 a través del filtro cortable 732 dejando las muestras más grandes 730 en el filtro cortable para la preparación del bloque celular y permitiendo que las células más pequeñas 734 pasen a través del filtro cortable. Esas células más pequeñas pueden, a continuación, ser procesadas como una preparación citológica del centrifugado celular. Aún más, la figura 37 describe la tapa, 727' fabricada de un material elastomérico, que se puede flexionar en la forma correcta para mover las patas de retención 735 que sostienen el borde del filtro cortable 732, hacia afuera para soltar el filtro cortable de la tapa. Esto permite al histotecnólogo depositar el filtro cortable y las muestras en el cassette para tejido estándar de la técnica anterior 220 con una mano.

Puesto que este filtro cortable encaja en la dimensión interna más pequeña de la forma del molde de cera, no es necesario que esta plataforma en particular tenga el elemento de superficie para muestras trasladable verticalmente del marco de cassette filtrante de la invención. Cuando se retira el filtro cortable del marco del cassette y se coloca en la forma del molde de cera, la superficie para la muestra será orientada automáticamente en el plano de corte próximo a la superficie de corte del molde de cera.

Dispositivos de biopsia quirúrgica con filtro cortable

La figura 23 representa un dispositivo de biopsia quirúrgica 800 que utiliza un soporte de tejido, como el filtro cortable tratado antes para atrapar y transportar las muestras de tejido desde el quirófano al laboratorio de anatomía patológica. El dispositivo de biopsia quirúrgica 800 incluye un mango del dispositivo 802 y un eje hueco 804 y mordazas de biopsia 806 con un nicho 808 para el filtro integral. Las mordazas de biopsia 806 pueden adoptar la forma de cualquiera de una serie de configuraciones de mordazas de biopsia

El eje 804 que conecta el mango 802 con las mordazas 806 acciona las mordazas de biopsia y permite que un canal hueco central transporte la muestra de biopsia desde el cuerpo del paciente en las mordazas de biopsia a la superficie filtrante donde es atrapada. El conjunto filtrante 810 se muestra en la figura 24 y contiene el filtro cortable 812. El conjunto filtrante se instala en un nicho 814 para el filtro que es una pieza transparente para que el cirujano pueda visualizar cuando el tejido se depositó en el filtro.

Un gatillo de succión 816 se acopla a un puerto de succión 818 para controlar la succión, siendo el puerto 818 una fuente de succión para el dispositivo 800. Cuando el gatillo de succión se lleva hacia atrás, se abre el puerto de succión. Cuando el puerto se conecta a una fuente de vacío 819 la succión se acopla a través del filtro y el eje hueco a las mordazas de biopsia. Esto transporta cualquier pieza de tejido que se haya soltado de las mordazas de biopsia hacia atrás y las atrapa en el filtro. Cualquier líquido que sea succionado hacia el eje hueco pasará a través del filtro 820 al interior del nicho para el filtro y hacia afuera a través del puerto de succión. Una vez que la muestra fue depositada en el filtro, el nicho para el filtro se gira hacia arriba y se abre. Después el cirujano puede retirar la tapa de válvula 822 y el filtro (el conjunto filtrante) del nicho para el filtro. Este conjunto filtrante se coloca en un recipiente para el transporte al laboratorio de anatomía patológica. Se puede insertar otro conjunto filtrante en el nicho para el filtro para recoger más muestras. La tapa de válvula tiene una válvula unidireccional, como una válvula de boca plana 824, preferentemente hecha de silicona, que permite el pasaje de la succión en una sola dirección desde las mordazas de biopsia hacia el filtro. Una vez que el conjunto filtrante se coloca en el recipiente de transporte, el contenido del recipiente no se puede escapar a través de la válvula unidireccional.

Filtro cortable adaptado para el uso del laboratorio de histología y la carga manual.

Otros usos del filtro cortable se muestran en las figuras 39 y 40 donde el filtro se utiliza en el laboratorio de anatomía patológica para separar las muestras de tejido del fijador o los líquidos corporales que pueden llegar al laboratorio provenientes de distintas fuentes. Este filtro cortable adaptado se puede configurar de manera idéntica a los filtros integrales para el recipiente de recolección de biopsia y utilizar con un marco de cassette estándar de la técnica anterior, o se podría configurar como un cassette filtrante cortable en un marco de cassette platina (versión rectangular). Actualmente, esas muestras de tejido pequeñas en fijador se separan mediante un filtro tipo "saquito de té" que separa el líquido de pequeños fragmentos de tejido. Después el saquito de té va al cassette para tejido y al procesador. Cuando se retiran del procesador, los fragmentos de tejido se tornaron secos y generalmente están adheridos al saquito de té, lo cual requiere rasparlos y la manipulación posterior para colocarlos en su lugar en la forma del molde de parafina.

El filtro cortable de laboratorio o la configuración de cassette como la que se muestra en las figuras 39 y 40 se debe adaptar para usar con un dispositivo de succión 902 que puede extraer rápidamente el líquido a través del filtro dejando los fragmentos de tejido 903 en el filtro 904 para el procesamiento del bloque celular. El efluente también podría ser atrapado en un recipiente de centrifugación celular 905 dentro de la cámara de vacío 906 para elaborar una preparación citológica del centrifugado celular.

La figura 40 muestra una vista transversal del dispositivo de laboratorio 901 descrito antes. El embudo 907 se une al soporte del instrumento 908 y se adapta para la colocación de un filtro cortable 904 o la configuración de cassette en el calibre central. El recipiente de succión 906 de debajo del filtro se enrosca en 909 para unirlo al soporte, un conector de vacío 910 está en comunicación con el interior del recipiente de vacío 906. En el uso, una muestra de biopsia llega en un recipiente de transporte 911 en solución fijadora. La tapa se retira del recipiente y la solución 912 se vierte en el embudo 907. Las muestras grandes 903 y las muestras pequeñas 913 se filtran a través del filtro cortable 904 o el cassette filtrante cortable 904. En esta etapa se puede aplicar vacío 902 para agitar el proceso. La solución con fragmentos más pequeños 913 pasa a través del filtro y se puede recoger en un recipiente de centrifugación celular 905 debajo del filtro cortable. El filtro cortable o el cassette filtrante cortable se retira del dispositivo del laboratorio y se procesa de alguna de las maneras descritas en el presente documento.

Bloque de parafina cortado

En general, el producto terminado es una muestra de un tejido para análisis que comprende: un medio de soporte para las muestras de tejido para biopsia histológica que incluye un medio de soporte del tejido cortable en micrótopo para sostener las muestras de tejido durante el tratamiento, la inclusión y la microtomía del tejido que incluye, un medio para permitir que dicho medio de soporte del tejido sea cortado exitosamente en un micrótopo, un medio para resistir las tinciones histológicas, un medio para resistir la degradación por los solventes y los productos químicos utilizados para procesar y teñir el tejido, y un medio para mantener el medio de soporte del tejido desapercibido durante la preparación del tejido y la preparación del frotis; y una superficie de soporte de la muestra para el examen microscópico. Una forma de la invención incluye un medio para el soporte de la muestra poroso.

Un producto terminado se ilustra específicamente en las figuras 41-46. Por consiguiente, en la figura 41, un cassette terminado 1000 tiene un tejido 1002 y un soporte del tejido 1004 y 1005' incluidos en cera 1005; mientras la figura 42 muestra un cassette 1000' que tiene cera 1006 embebiendo un tejido 1008 mantenido en estacas o postes 1010 de manera similar a la indicada en la figura 3.

El corte en rebanadas del tejido y el soporte del tejido (filtro) incluidos en cera se indican en las figuras 43 y 44. Se enfatiza que el material filtrante se corta en el micrótopo junto con la cera y la muestra de tejido. Por consiguiente, en la figura 43, un micrótopo 1012 tiene un cassette 1014 en él con una muestra de tejido indicada en 1016. Otra vista se muestra en la figura 44 donde el tejido se indica en 1018, la cera en 1020, el material filtrante (material de soporte del tejido) en 1022 y el cassette en 1024. La cuchilla del micrótopo se indica en 1026 cortando la combinación de cera/tejido/filtro. Una muestra montada se muestra en la figura 45, el filtro cortado se muestra en 1030 y la muestra de tejido cortada se muestra en 1032 y el frotis montado en 1034. La cera se indica en 1035. Una muestra de tejido 1036 se muestra en la figura 46 con postes de sujeción 1040 y cera 1042 en un soporte, como el portaobjetos 1044, para sostener la muestra para el examen microscópico.

En resumen, algunos de los componentes y ventajas de la presente divulgación incluyen los siguientes.

1. Filtros o platinas de captura de tejido que incluyen los que se pueden cortar en micrótopo y los que no, y los que actúan como filtros así como los que actúan como platinas de inmovilización; todos pueden tener una superficie para muestras que se puede trasladar verticalmente dentro de un marco de cassette que facilita la carga de la muestra, le confiere protección contra el aplastamiento de las muestras de tejido durante las etapas de tratamiento y permite que la superficie para la muestra sea introducida en el molde de cera; el uso de las plataformas de captura del tejido (filtro o platina en combinación con un marco de cassette) permite la automatización de los procesos de tratamiento e inclusión en cera del tejido.
2. Un proceso de inmovilización, mediante el cual el tejido se asegura a un filtro o platina mediante diversos aparatos (red seca, red balística, etc.) lo que permite orientarlo correctamente para el corte en la descripción macroscópica inicial, que elimina la necesidad de manipulación adicional de las muestras durante el tratamiento y la inclusión en cera del tejido y por lo tanto, hace posible la automatización de estos procesos.
3. Se asegura la orientación adecuada de las muestras de tejido durante todo el proceso.
4. La invención de recipientes de captura de la muestra que contienen un filtro cortable y ayudan a preservar la calidad de la muestra desde la recolección hasta la descripción macroscópica y nuevamente reducen la cantidad de manipulación necesaria para las muestras.
5. Un dispositivo de aspiración con aguja fina y configuraciones de aguja que se pueden utilizar con el filtro cortable;
6. Un dispositivo de biopsia quirúrgica con filtro de captura de tejido cortable integral.
7. La automatización del procedimiento de descripción macroscópica.
8. La automatización de los procesos de tratamiento e inclusión en cera del tejido juntos.
9. La automatización de la dispensación de la biopsia por aspiración con aguja fina, así como raspados mucosos, legrados endometriales, raspados con cerdas de cepillo etc., con recolección de piezas de tejido más grandes en un filtro cortable y si se desea la recolección de eluato en un recipiente de centrifugación celular para citología.
10. Un método para la realización de pruebas histológicas en muestras de tejido para biopsia que comprende: colocar una muestra de tejido retirada de un paciente en un soporte, que se pueda cortar en micrótopo si se

desea y que puede, en una forma, ser poroso; inmovilizar la muestra de tejido en el soporte; someter tanto el soporte como la muestra de tejido inmovilizada en él a un proceso para reemplazar el líquido del tejido con cera e impregnar la muestra de tejido con cera, incluir la muestra de tejido en un molde de cera para formar un bloque de cera sólido, usando un micrótopo, cortar el bloque de cera sólido en rebanadas finas; y montar al menos una de las rebanadas finas en una pieza del soporte para el examen. Si el soporte del tejido se puede cortar en micrótopo, entonces ese elemento, junto con la muestra de tejido, se pueden incluir en la cera, y tanto la muestra como el soporte se pueden cortar en el micrótopo cuando éste rebana el bloque de cera.

5
10 A modo de ejemplo, los métodos tratados antes para obtener muestras de tejido se repiten aquí junto con la forma preferida de soporte del tejido:

15 Biopsia por aspiración con aguja fina — piezas muy pequeñas de tejido tomadas del centro de una aguja fina; transportadas normalmente en solución fijadora; decantar la solución fijadora a través de un filtro cortable (filtro 180 µm);
Biopsia GI — caracterizada por unas pocas piezas de tejido pequeñas; es deseable concentrar las piezas de tejido muy próximas entre sí — decantar la solución fijadora a través de un filtro cortable (filtro de 1/4 mm);
Chips prostáticos — la orientación es irrelevante para estas muestras — filtro cortable (filtro de 1 mm);
20 Legrados endometriales — caracterizados por muestras de tamaño variable; la orientación es irrelevante — platina de inmovilización cortable (filtro de 1/2 mm);
Vaso — la orientación es crítica; los cortes deben ser transversales — platina de inmovilización cortable — posicionar manualmente sobre estacas verticales;
Biopsia central — por ejemplo de próstata — la orientación es crítica; el tejido debe estar tendido todo en el mismo plano — platina de inmovilización cortable;
25 Vesícula biliar — la orientación es crítica — el tejido se debe incluir de canto — platina de inmovilización cortable;
Pared uterina, mama o tumores grandes — la orientación no es crítica — la muestra está tendida en un plano — platina no cortable.

30 Como se trató antes, el cassette se somete a calor y productos químicos durante el tratamiento del tejido. El calor y los productos químicos pueden hacer que el cassette cambie de forma. Para acomodar el tamaño cambiante de un cassette durante el tratamiento del tejido, se puede utilizar una interfaz de marco de cassette que acomoda al cassette tanto en su configuración dilatada como no dilatada. En la configuración no dilatada, el cassette tiene espacio extra para desplazarse dentro del marco. Sin embargo, a medida que el cassette crece a causa de la exposición al calor y a los productos químicos su tamaño cambia debido a la dilatación.

35 Además, como se mencionó antes, la presente invención puede proporcionar un medio de soporte de muestras de tejido para biopsia histológica que comprende un soporte de tejido cortable en micrótopo para sostener las muestras de tejido durante el tratamiento, la inclusión y la microtomía del tejido que incluye un medio para permitir que dicho medio de soporte del tejido se pueda cortar exitosamente en un micrótopo, un medio para resistir las tinciones histológicas, un medio para resistir la degradación por los solventes y los productos químicos utilizados para fijar, tratar y teñir el tejido y un medio para mantener dicho medio de soporte de tejido desapercibido durante el tratamiento del tejido y la preparación del frotis.
Sin embargo, la invención también proporciona cassettes adicionales que pueden dar cabida a cambios de tamaño. Estos cassettes adicionales pueden dar cabida a formas cambiantes, así como incluir medios para resistir los productos químicos utilizados en el reemplazo de líquidos de los tejidos con cera, y medios para resistir la cera fundida utilizada para incluir la muestra de tejido y un material termoplástico de baja densidad. Los medios mencionados antes con relación a estas funciones también se aplican a la divulgación siguiente.

50 En la figura 47 se muestra una unidad de retención de una muestra de tejido para biopsia 500 de un aparato de la invención que incluye un marco universal 502 que retiene de manera que se pueda liberar un cassette cortable 504. El cassette 504 está conectado de manera móvil al marco 502 para tomar en cuenta el desplazamiento del cassette debido a un cambio de forma o tamaño causado por la exposición del cassette al calor y los productos químicos. Además, la tapa del cassette es extraíble para mayor claridad. En consecuencia, el cassette 504 está conectado de manera móvil al marco 502 por aparatos, tales como conexiones deslizables 506 que se muestran en las figuras 47, 48 y 51, que incluyen una proyección en forma de V 510 en el cassette 504 alojada de manera deslizable en la ranura 512 definida en el marco 502. La ranura 512 tiene entradas redondeadas 514 para facilitar el ingreso de la proyección en la ranura. Como se puede ver en la figura 51, el marco tiene una lengüeta de soporte del marco frangible 516 que sostiene la proyección ubicada en la ranura mediante lo cual el cassette 504 es sostenido en la posición adecuada en el marco durante el tratamiento. Una conexión deslizable 506 está ubicada en cada esquina del marco mediante lo cual el cassette es sostenido adecuadamente.

60 Como se puede ver en la figura 51, el marco 502 tiene un plano inferior abierto con el cassette 504 sostenido en el marco para que la parte inferior 520 esté situada en el plano inferior del marco. Así, el único soporte provisto al cassette es de las lengüetas 516. El desplazamiento del cassette 504 en dirección opuesta al soporte asociado con las lengüetas 516 es evitado por los elementos de retención del cassette 522 del marco 502 próximos al plano

65

superior del marco y que engranan con el borde superior 524 del cassette 504. Como se puede ver en la figura 52, los elementos de retención 522 son flexibles en una dirección que permitirá el desplazamiento del cassette 504 por delante del elemento de retención hacia el plano inferior del marco, pero no son flexibles en la dirección que permitirá el desplazamiento del cassette en la dirección opuesta. Este elemento permite al cassette 504 ser forzado en el marco 502 desde una dirección, pero será retenido en ese marco una vez que esté en el lugar como se muestra en la figura 47. El cassette se puede desplazar dentro del marco para acomodar la dilatación del cassette pero no se separará del marco debido a los topes limitantes provistos por las lengüetas 516 y los elementos de retención 522. La forma de V de las proyecciones 510 permite que esas proyecciones se engranen de manera deslizable con las paredes del marco adyacente a las ranuras para controlar el desplazamiento del cassette en el marco y proporcionar además soporte al cassette en el marco. Como se muestra en las figuras 48 y 54, las proyecciones no engranan con la pared trasera 526 en la condición no dilatada del cassette de modo que la dilatación no creará una interferencia entre las proyecciones y el marco.

Una vez que se ha procesado la muestra de tejido, el cassette se puede retirar del marco presionando en el cassette en la dirección que se indica en la figura 50 mediante la flecha 530. Esto fuerza al cassette fuera del marco a un lecho que está adaptado para recibir el cassette tratado, como parafina o similar. El desplazamiento en dirección a 530 es resistido por las lengüetas 516. Sin embargo, esas lengüetas son frangibles y pueden incluso incluir entallas fisurables, como la entalla 534 que se muestra en la figura 53, para romperlas permitiendo así el desplazamiento posterior del cassette en dirección 530.

La unidad 500 es una forma que permitirá la dilatación del cassette, otra unidad 550 se muestra en la figura 71. La unidad 550 es similar a la unidad 500 pero también incluye una traba 552 que sustituye a dos de los elementos esquinados 506 (comparar las figuras 47 y 71) así la unidad 550 tiene solo dos elementos esquinados y la traba 552 para cumplir la función de los cuatro elementos 506 en la unidad 500. La traba se muestra en las figuras 71 y 72 e incluye dos proyecciones 554 en forma de flecha unidas al cassette y que se extienden en una ranura 558 definida en el marco 502'. Los elementos 554 son flexibles e incluyen los elementos de engranaje del primer marco 558 que se pueden doblar en una dirección que permite que los elementos 554 entren en la ranura 558 y traben contra el marco adyacente a la ranura, pero evitarán el movimiento retrógrado de los elementos 554 nuevamente hacia afuera de la ranura trabando así el cassette al marco una vez que los elementos se ubican en la ranura. Como se muestra en la figura 73, la traba 552 está en ángulo descendente y es sostenida por una porción 560 del marco para agregar más soporte al cassette en el marco. Como se indica en la figura 73, el marco 502' puede incluir una superficie de escritura 562 para recibir la información adecuada del tejido. Todos los marcos divulgados en el presente documento pueden incluir superficies de escritura adecuadas si fuera conveniente. Al comparar las figuras 47 y 71, se puede observar que los elementos esquinados de la unidad 550 tienen un ángulo diferente de los dos elementos esquinados de la unidad 500 de modo que los elementos de la unidad 550 cooperarán con la traba 552 mientras que los elementos esquinados de la unidad 500 cooperan entre sí.

Un cassette 570 de la invención se muestra en las figuras 55-57. El cassette 570 no se muestra con lengüetas ni trabas. Este diseño de cassette utiliza ranuras laterales en el cassette que corresponden a las lengüetas del marco 516 mencionadas previamente. Una entalla desprendible en la figura 62 se puede quebrar en la entalla. Sin embargo, como comprenderán los expertos en el área, el cassette 570 se puede modificar para incluir lengüetas y trabas como las mencionadas antes. El cassette 570 incluye una porción inferior 572 y una tapa 574 que está conectada de manera móvil a la porción inferior por una bisagra 576. La porción inferior 572 se divide en cuatro cuadrantes, como el cuadrante 580 e incluye múltiples ranuras, como la ranura 582, que son alargadas y tienen un eje largo que se dirige hacia el centro 590 del cassette. Las ranuras tienen esa forma y están orientadas de esa manera para que la cuchilla de un micrótopo corte suavemente hasta la superficie inferior. Con las ranuras en un ángulo, el borde de la interfaz entre el plástico y la parafina se presentará a la cuchilla como un punto en vez de una superficie paralela con lo cual el proceso de corte será más eficaz. De esta manera, la cuchilla del micrótopo corta una rebanada uniforme sin importar de que manera el cassette está orientado en el mandril del micrótopo. Además, se utiliza un patrón muy abierto de ranuras para permitir un libre intercambio de líquidos en el procesador.

Como se muestra en la figura 56, las ranuras están orientadas de modo de elevar los lados del cassette. Las ranuras quitan tanto plástico como sea posible de las paredes laterales del cassette. Además, el plástico se corta más fácil cuando está rodeado de parafina, por lo tanto, con grandes ranuras en las paredes laterales del cassette, el proceso de corte es más eficaz.

La tapa 574 coopera con la porción inferior 572 para capturar tejido dentro del cassette cortable. La tapa no solo evita la pérdida de tejido, sino que también mantiene la orientación y la colocación del tejido en el cassette una vez que se cierra la tapa. Debido a que se usarán tejidos de diferentes espesores en el cassette, el cassette debe dar cabida a dichas muestras de tamaños diferentes, y la tapa 574 lo logra. La tapa 574 se une a la porción inferior 572 mediante la bisagra 576 que se puede mover en varias direcciones, incluso una dirección que permite que la tapa se mueva hacia y fuera de la porción inferior, así como una dirección que permite que la tapa se mueva en las direcciones 592 y 594. La bisagra 576 es una horquilla doble que se puede estirar para permitir que la tapa se coloque sobre, o dentro, de la porción inferior, mientras que el tejido se ubica en la porción inferior. El movimiento de

5 la tapa en la bisagra con respecto a la porción inferior acomodará tejido de un espesor que difiere del de un tejido que es acomodado antes del movimiento de la tapa con respecto a la porción inferior. La tapa también tiene múltiples ranuras, como la ranura 600, organizadas en cuatro cuadrantes, como el cuadrante 602 y son alargadas para que el eje largo se extienda paralelo a una diagonal de la tapa. La tapa se mantiene en su lugar en la porción inferior mediante fricción entre las paredes de la tapa y las paredes de la porción inferior. También pueden incluir elementos tipo escalera en los lados del cassette.

10 La tapa puede incluir proyecciones de retención del tejido, como la proyección 604, que mantienen el tejido en su lugar en el cassette.

15 Por lo tanto, la tapa se puede mover después con respecto a la porción inferior para ser colocada de modo que acomode muestras de tejido de casi cualquier espesor y dichas muestras serán retenidas firmemente en el cassette. Así, una vez que el tejido es capturado en el cassette, no necesita ser manipulado nuevamente después del tratamiento. El tejido no se desplazará dentro del cassette y así mantendrá su espaciado y orientación durante todo el proceso de inclusión. La tapa se asegura a la porción inferior mediante una saliente o proyección 605 en las acanaladuras de engranaje de la tapa, como la abolladura o la acanaladura 606 que se muestra en la figura 59, en la pared interior de la porción inferior.

20 Como se muestra en la figura 55, una proyección en forma de T 610 está ubicada en una de las paredes de la porción inferior. Ésta es recibida en una ranura definida en el marco para unir el cassette al marco. La ranura es similar a la ranura 558 (que se muestra en la figura 72) y captura la proyección 610. El engranaje de la proyección 610 con el marco mantiene al cassette unido al marco. Si se anota la información acerca del tejido que está en el cassette en la superficie de escritura 562 del marco, es importante mantener el cassette unido al marco. La traba entre el cassette y el marco logra este objetivo.

25 Se muestra otra forma de un marco de un aparato de la invención como el marco 611 en las figuras 67-70 y como el marco 611' en las figuras 64-66, con proyecciones de retención 612 ubicadas cerca de la superficie superior del borde superior 614 y extendiéndose hacia adentro de la porción inferior de la unidad del marco, y las lengüetas de soporte, como la lengüeta 616, en la superficie interna de la pared 618 de la porción inferior de la unidad del marco. Los cassettes que se muestran en las figuras 55-63 utilizan lengüetas de soporte laterales en vez de las proyecciones en forma de V. Como se muestra en la figura 70, las lengüetas 616 pueden incluir una entalla fisurable o junta 620 para asegurar que la proyección se desplegará adecuadamente fuera del camino del cassette cuando el cassette pase a través del marco. El cassette descansa en las lengüetas 616 mientras las proyecciones 612 impiden el movimiento del cassette por fuera de la parte superior del marco. Cuando se desee, el cassette se puede forzar por fuera de la parte inferior del marco empujándolo en la dirección 622 para romper las lengüetas 620 y poner en libertad al cassette de pasar a la parafina como se mencionó antes.

30 Otra forma más de un cassette de la invención se muestra en las figuras 61-63, como el cassette 630 que incluye múltiples ranuras 632 definidas en la pared del cassette y que acomodan las proyecciones correspondientes 634 del marco para mantener el cassette en su lugar en el marco. Como se puede ver en las figuras, una entalla en V 633 está definida en el cassette y crea una concentración de estrés fina donde la saliente del cassette se puede fracturar para liberar el cassette de las lengüetas del marco 634.

35 Además, el cassette se puede colorear para proporcionar al histotecnólogo un indicador durante la operación de encaramiento de la microtomía. Durante la operación de encaramiento, el histotecnólogo cortará hasta la superficie inferior del cassette para obtener acceso al tejido dentro del cassette. Si el cassette es coloreado, le indicará al histotecnólogo cuando parar de encarar el bloque de parafina, y cuando el plástico coloreado desaparezca, que comience a cortar tiras finas para frotis. El color del cassette se puede elegir para que no interfiera con las tinciones del tejido. Dicha interferencia con la tinción del tejido distraería al anatomopatólogo.

40 El material del cassette se puede manipular para controlar además la dilatación del cassette tornándolo compatible con una amplia diversidad de productos químicos para tratamiento. Por ejemplo, se pueden alear diferentes tipos de plástico para crear un material que sea fácil de cortar en un micrótopo y que sobreviva a diversos productos químicos. Mezclando por fusión plásticos de alto peso molecular y bajo peso molecular, se mantiene la facilidad para cortar ciertos materiales mientras también se establece la resistencia química de otros materiales. La fluoración del cassette de plástico se puede llevar a cabo para modificar aún más el material del cassette para que cumpla con los objetivos deseados. Mezclar materiales de relleno, como talco finamente molido, con el material alterará las propiedades del material para reducir la dilatación causada por los solventes del tratamiento manteniendo simultáneamente la capacidad del material para ser cortado en un micrótopo.

45 Los solventes químicos como acetona, xileno, D-Limoneno, hidrocarburos alifáticos, formalina, alcohol metílico, etanol, isopropanol y parafina caliente y similares son algunos de los reactivos más utilizados para el tratamiento de tejidos. Esto crea un desafío para encontrar un polímero que soporte cada uno o combinaciones de estos reactivos, manteniendo la integridad mecánica del cassette. Además, es deseable emplear materiales que sean muy

65

resistentes a los diferentes productos químicos utilizados para el tratamiento de tejidos. Los flouropolímeros que son moldeables por inyección como el FEP son convenientes porque los productos químicos utilizados en el tratamiento se tornan más agresivos. Otros materiales incluyen PTFE, FEP, PFA, ETFE, ECTFE, PCTFE y PVDF comercialmente disponibles a través de Complex Plastics, Inc, a partir de la fecha de esta solicitud, TEFLON © PFA 340, FEP 100, TEZEL HT-2181, HYTREL G5544 y HYTREL G4774, todos productos de marca registrada de DuPont, y todos se pueden obtener de DuPont.

Cassette de biopsia

Un cassette de biopsia 650 de la invención se muestra en las figuras 74-77. El cassette 650 está configurado para encajar en uno de los marcos mencionados antes a la manera de un cassette para tejido estándar. El cassette 650 incluye una porción inferior 651 y una porción de tapa 652 unida de manera articular mediante una bisagra 653. La porción inferior 651 tiene múltiples orificios 653 definidos en la parte inferior de la misma, y estos orificios tienen el tamaño adecuado para evitar la fuga de muestras de tejido pequeñas. Un pocillo largo y angosto 654 está ubicado en la porción inferior 651 y confina las muestras de tejido de manera que sean susceptibles de microtomía y examen microscópico cuando se las convierta en frotis. Debido a que el pocillo es estrecho, el molde de parafina correspondiente también será fino y estrecho. Esto permite al histotecnólogo colocar muchos cortes del micrótopo en un solo frotis. Esto es una ventaja para el anatomopatólogo porque puede ver tantas muestras como sea posible en un solo frotis. El cassette de biopsia 650 también incluye uñas de sujeción del tejido 656 en un elemento superior 658. Las uñas de sujeción atrapan el tejido contra la pared inferior 660 del cassette para asegurar que las muestras se mantienen en un plano. Las proyecciones 656 son suficientemente largas y finas como para evitar cualquier deformación permanente del tejido durante el tratamiento. Esas proyecciones son necesarias para mantener el tejido contra la superficie inferior del cassette para asegurar que todo el tejido se mantiene en un plano para el corte, independientemente del espesor del tejido. Las proyecciones 656 deben ser suficientemente suaves para que se curven apartándose de la muestra de tejido y no penetren en la muestra. Si esas uñas de sujeción fueran construidas de un material que no se curva, entonces la penetración de la muestra causaría distorsión del tejido, que aparecería como un artefacto indeseable bajo el examen microscópico. Debido a la flexibilidad de la proyección, se pueden acomodar muestras de varios espesores en el mismo cassette. Las proyecciones son muy finas y tienen aproximadamente $\frac{1}{2}$ mm desde la superficie interior de la parte inferior 660 del pocillo del cassette. La mayoría de las biopsias de tejido son de al menos 1 mm y por lo tanto, serán retenidas por las proyecciones. Las proyecciones son muy finas y frágiles y por lo tanto no causarán ningún artefacto en una muestra de tejido. El cassette 650 incluye elementos de traba en la porción de tapa 652 que engranan con los elementos de traba correspondientes en el pocillo 654 para retener la tapa en su lugar y evitar que se suelte durante el tratamiento. Una forma de traba es el cierre a presión, pero se pueden utilizar otras formas de cierre sin apartarse del alcance de la presente divulgación.

Como se muestra en la figura 76, las paredes verticales 670 se encuentran en el pocillo de modo que las biopsias por raspado finas se puedan colocar en el borde manteniendo su orientación vertical durante el tratamiento.

Dispositivo de orientación

En las figuras 78a-80 se muestra un dispositivo de orientación 680 normalmente cerrado que se utiliza para ayudar a alinear y orientar las muestras de tejido largas y finas. Esta orientación permitirá al anatomopatólogo mantener verticalmente las muestras de tejido mientras manipula el dispositivo de orientación con un par de pinzas. El dispositivo 680 incluye dos patas interiores 682 y dos patas exteriores 684 unidas a elementos pinzadores 686 y 687. Los elementos pinzadores 686 y 687 son cóncavo-convexos con dos porciones convexas 688 separadas por una porción cóncava 690. Las porciones convexas 686 tienen puntas internas 692 y 694 en relación de confrontación entre sí. Los travesaños 696 se extienden entre los elementos pinzadores 686 y 687. Los travesaños actúan como puntos de apoyo para que cuando los elementos pinzadores se comprimen unos a otros por presión hacia adentro actuando sobre los elementos 690 en las direcciones 698, las puntas 692 y 694 se muevan en las direcciones 700 separándose entre sí. El dispositivo 680 está diseñado para ser inclinado en una dirección opuesta a la dirección 698 y por lo tanto inclinar las puntas 692 y 694 una hacia otra. Por lo tanto, cuando se libera la fuerza de pinzamiento en dirección 698, la inclinación natural del material fuerza las puntas 692 y 694 una contra la otra.

Como se indica en la figura 80, una muestra de tejido es capturada entre las puntas 692 y 694 apretando el dispositivo 680 en dirección 698, colocando el tejido entre las puntas 692 y 694 y soltando el dispositivo. El dispositivo por lo tanto captura el tejido y lo mantendrá en orientación vertical porque las patas 682 y 684 sostienen el dispositivo. Después el dispositivo 680 se puede colocar en un cassette cortable, procesar, incluir y cortar como se describió antes. Se observa que el dispositivo de orientación 680 está incluido en parafina como lo está el cassette cortable. El dispositivo de orientación está construido de material similar al del cassette cortable; por lo tanto, se puede cortar con una cuchilla de micrótopo durante la preparación del frotis. Las patas 682 y 684 del dispositivo de orientación están construidas de plástico especial como el divulgado antes y son cortables en micrótopo y no tendrán ningún efecto perjudicial en la preparación del frotis.

También se pueden utilizar otras formas de dispositivo de orientación y dos formas alternativas se muestran en las

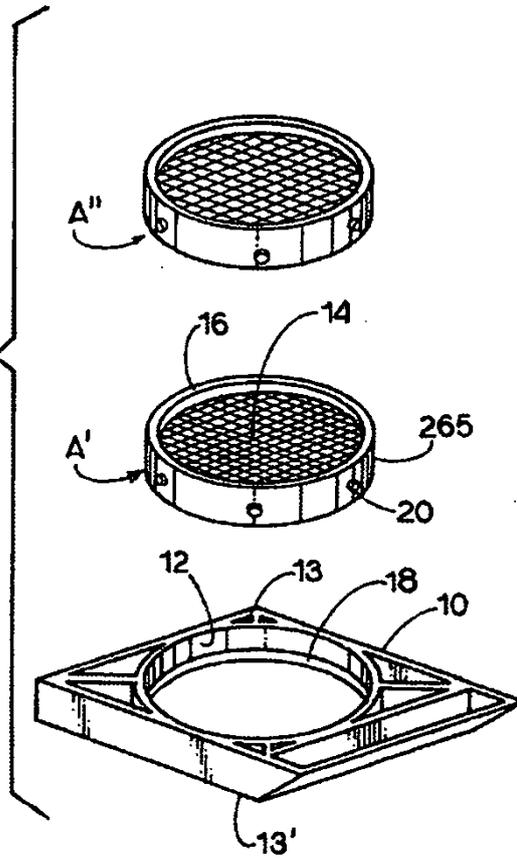
- 5 figuras 81 y 82 como los dispositivos normalmente abiertos 680' y 680 ". El dispositivo 680' incluye patas 720 conectadas a un elemento pinzador 722 en forma de horquilla. Una traba 724 incluye una viga transversal 726 conectada pivotalmente en uno de sus extremos a una porción 728 del elemento 722 y que tiene múltiples elementos de proyección 730 en una superficie interna de la misma. Una ranura de traba 732 está definida en la porción 734 en posición para recibir la viga transversal. Las proyecciones 730 engranan con la porción 734 adyacente a la ranura 732 para trabar la porción 722 con la porción 734. El tejido es atrapado entre las porciones, y las patas orientan el dispositivo para mantener el tejido en posición vertical.
- 10 El dispositivo 680" tiene forma de X y tiene trabas 724' en cada extremo, con un travesaño 740 que sostiene las porciones 722' y 734'. También se pueden usar otras configuraciones sin apartarse del alcance de la presente divulgación, como se les ocurrirá a los expertos en el área basándose en las enseñanzas de esta divulgación.
- 15 Por lo tanto, se observa que se provee de un sistema y un método para la recolección y la manipulación de muestras de tejido. Un expert en el área comprenderá que la presente invención puede ser practicada mediante realizaciones que no sean las preferidas que se presentan en esta descripción con fines ilustrativos y no limitantes, y la presente invención está limitada solo por las reivindicaciones siguientes. Cabe señalar que equivalentes de las realizaciones particulares tratadas en esta descripción también pueden poner en práctica la invención .

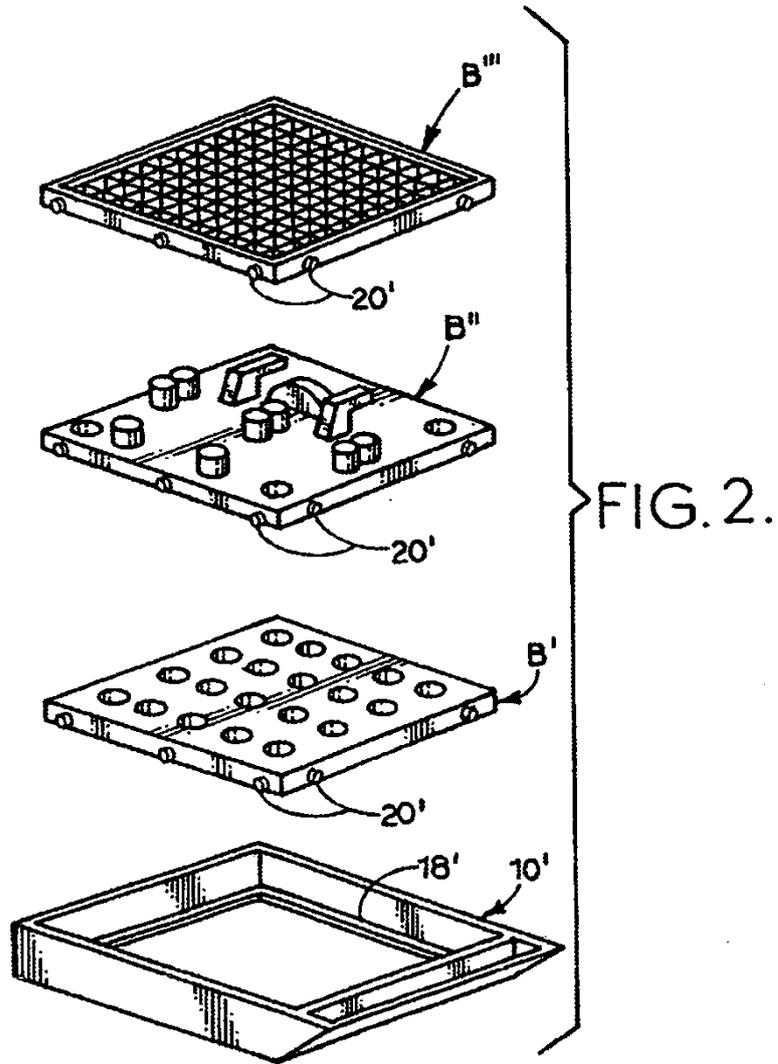
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un soporte para muestras histológicas de tejido (570; 630; 650), donde dicho soporte
- (a) está configurado para contener una muestra de tejido,
 (b) está formado por un material que puede seccionarse exitosamente en un micrótopo,
 (c) tiene medios para resistir la degradación por la acción de los disolventes y agentes químicos usados para fijar, procesar y teñir la muestra de tejido durante un procedimiento histológico,
 10 (d) es poroso,
 (e) tiene una superficie de muestra sobre la cual, cuando se usa, se carga una muestra y que define un plano de seccionado para seccionar la muestra de tejido y el soporte del micrótopo disponiéndose plana la muestra en el plano de seccionado, y
 15 (f) que comprende una porción inferior (572; 651) configurada para contener la muestra de tejido, y una tapa (574; 652) configurada para acoplarse con dicha porción inferior (572; 651) para mantener la muestra de tejido en una orientación deseada.
2. El soporte (570; 630; 650) de la reivindicación 1, en el que dicho soporte para muestras de tejido (570; 630; 650) está incluido en un medio para inclusión de tejidos, estando formado dicho medio de inclusión de un material que puede seccionarse de manera exitosa en un micrótopo (1012).
3. El soporte (570; 630; 650) de la reivindicación 1, en el que dicha porción inferior (576; 651) comprende además cinco lados, incluyendo los cinco lados una pared inferior (660) y cuatro paredes laterales (618) que definen un espacio interior para contener la muestra de tejido, en el que el material puede seccionarse satisfactoriamente cortando a través de dicha pared inferior (660) para exponer la muestra de tejido.
4. El soporte (570; 630; 650) de la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que dicha tapa (574; 652) se conecta de manera móvil a dicha porción inferior (572; 651).
- 30 5. El soporte (570; 630; 650) de cualquier reivindicación anterior, en el que dicho material que forma dicho soporte (570; 630; 650) es al menos translúcido para no ser distractor durante el análisis del tejido.
6. El soporte de cualquier reivindicación anterior, en el que dicho material está coloreado para proporcionar una señal de cuándo detener una operación de encarado del mismo mientras se secciona dicho soporte (570; 630; 650) en el micrótopo (1012).
- 35 7. El soporte (570; 630; 650) de cualquier reivindicación anterior, que además comprende proyecciones (604; 656) en dicho soporte (570; 630; 650) que se acoplan con y orientan la muestra de tejido durante el procesado, la inclusión y el seccionado en el micrótopo (1012).
- 40 8. El soporte (570; 630; 650) de cualquier reivindicación precedente, en el que dicho soporte (570; 630; 650) está formado por un polímero.
9. El soporte (570; 630; 650) de la reivindicación 8, en el que dicho polímero es un polímero fluorado.
- 45 10. El soporte (570; 630; 650) de la reivindicación 8, en el que dicho polímero es un fluoropolímero.
11. El soporte (570; 630; 650) de cualquier reivindicación anterior, en el que dicho soporte (570; 630; 650) incluye bordes laterales (618) y ranuras alargadas (582) dirigidas de manera no paralela a dichos bordes.
- 50 12. El soporte (570; 630; 650) de cualquier reivindicación anterior, que además comprende una estructura para retener una muestra de tejido (572, 574; 651, 652) para acoplar la muestra de tejido y mantener la muestra en una orientación deseada.
- 55 13. El soporte (570; 630; 650) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que además comprende una estructura para retener la muestra de tejido (572, 574; 651, 652) configurada para acoplar múltiples muestras de tejido y mantener las múltiples muestras de tejido en orientaciones deseadas, mediante lo cual las múltiples muestras de tejido pueden cortarse mediante un micrótopo (1012) en un solo pase.
- 60 14. El soporte (570; 630; 650) de cualquier reivindicación anterior, en el que dicho soporte (570; 630; 650) no es distractor durante el examen del tejido que se lleva a cabo después de la preparación del frotis.
15. El soporte (570; 630; 650) de cualquier reivindicación anterior, en el que dicho soporte (570; 630; 650) es resistente a los tintes para histología.
- 65

16. Un aparato (500; 550) para contener una muestra histológica de tejido mientras se secciona la muestra de tejido en un micrótopo (1012), comprendiendo el aparato:
 un marco (502; 502'; 611; 611'); y
 5 un soporte para muestras de tejido (570; 630; 650) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 acoplado a dicho marco (502; 502'; 611; 611').
17. El aparato (500; 550) de la reivindicación 16, en el que dicho soporte para muestras de tejido (570; 630; 650) está acoplado de manera liberable a dicho marco (502; 502'; 611; 611') y dicho marco (502; 502'; 611; 611') está configurado para fijarse de manera liberable en el portamuestras de un micrótopo.
 10
18. El aparato (500; 550) de la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en el que dicho marco (502; 502'; 611; 611') incluye un interior y dicho soporte para muestras de tejido (570; 630; 650) se dimensiona para que quepa y se mueva dentro de dicho interior entre al menos una primera posición y una segunda posición, usándose dicha primera posición durante el procesado de la muestra de tejido y usándose la segunda posición para exponer el tejido hacia fuera de dicho marco (502; 502'; 611; 611') en una posición que permita que la muestra de tejido se seccione en el micrótopo (1012).
 15
19. El aparato (500; 550) de la reivindicación 16, 17 o 18, que además comprende un molde de inclusión (27; 434) configurado para contener de manera liberable dicho marco (502; 502'; 611; 611') y soporte para muestras de tejido (570; 630; 650) mientras se deposita el material de inclusión en dicho molde de inclusión (27; 434) y marco (502; 502'; 611; 611') para incluir la muestra de tejido.
 20
20. Un conjunto de recipiente para muestra de tejido (200) que comprende:
 25 un soporte para muestras histológicas de tejido (570; 630; 650) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15;
 un cuerpo contenedor (201) con una abertura para recibir dicho soporte de muestras histológicas de tejido (570; 630; 650); y
 30 un tapón (203) configurado para abrir y cerrar dicha abertura de manera selectiva.
21. El conjunto (200) de la reivindicación 2, en el que dicho tapón (203) permite la inyección de la muestra de tejido en dicho cuerpo contenedor (201).
- 35 22. El conjunto (200) de la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en el que dicho soporte (570; 630; 650) comprende además un filtro que tiene una porción inferior (572; 651) configurado para contener la muestra de tejido y una tapa (574; 652) configurada para acoplarse a dicha porción inferior (572; 651) para mantener la muestra de tejido en una orientación deseada.

FIG.1.





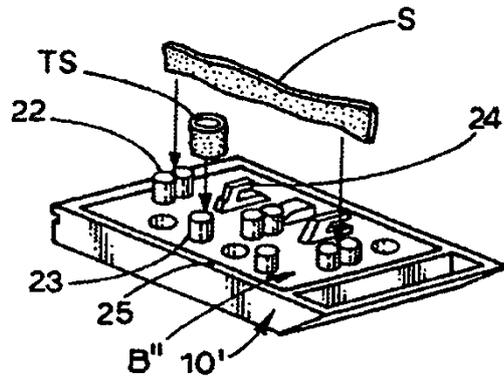


FIG. 3.

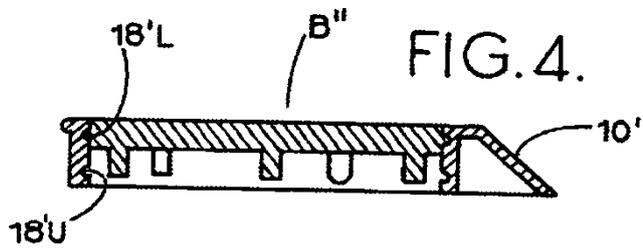


FIG. 4.

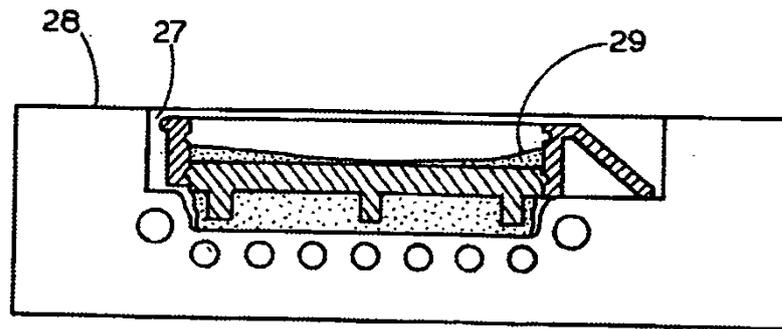


FIG. 5.

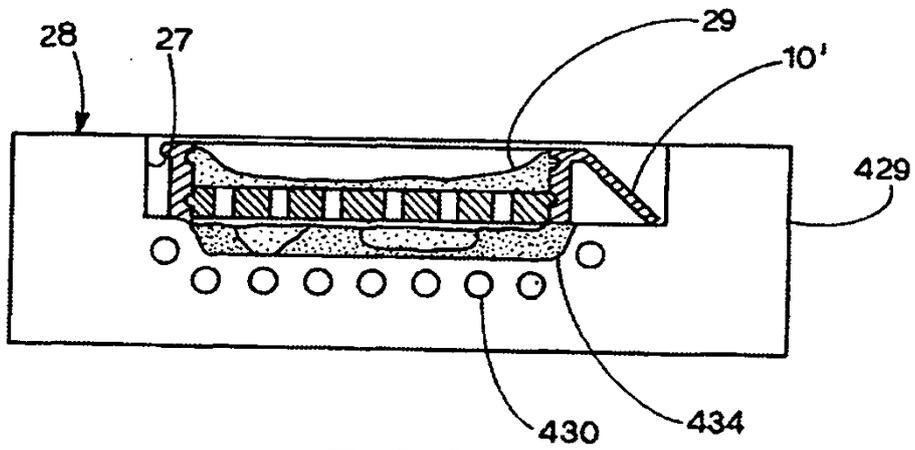
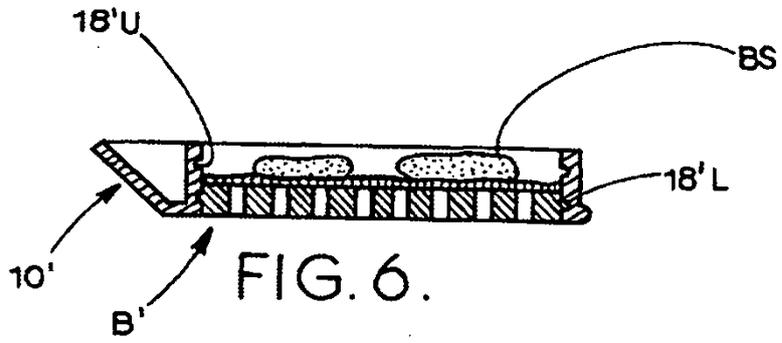


FIG. 7.

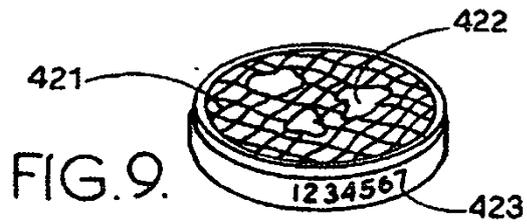


FIG. 9.

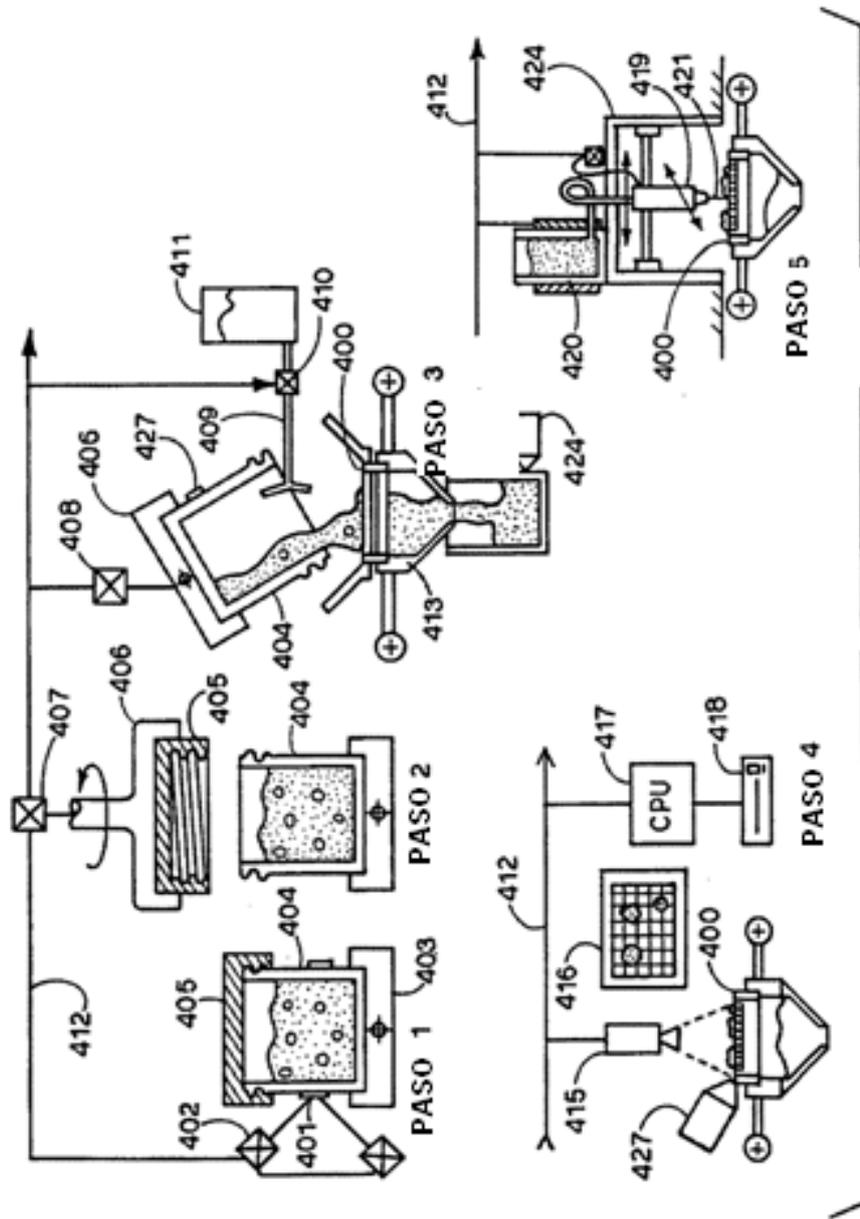
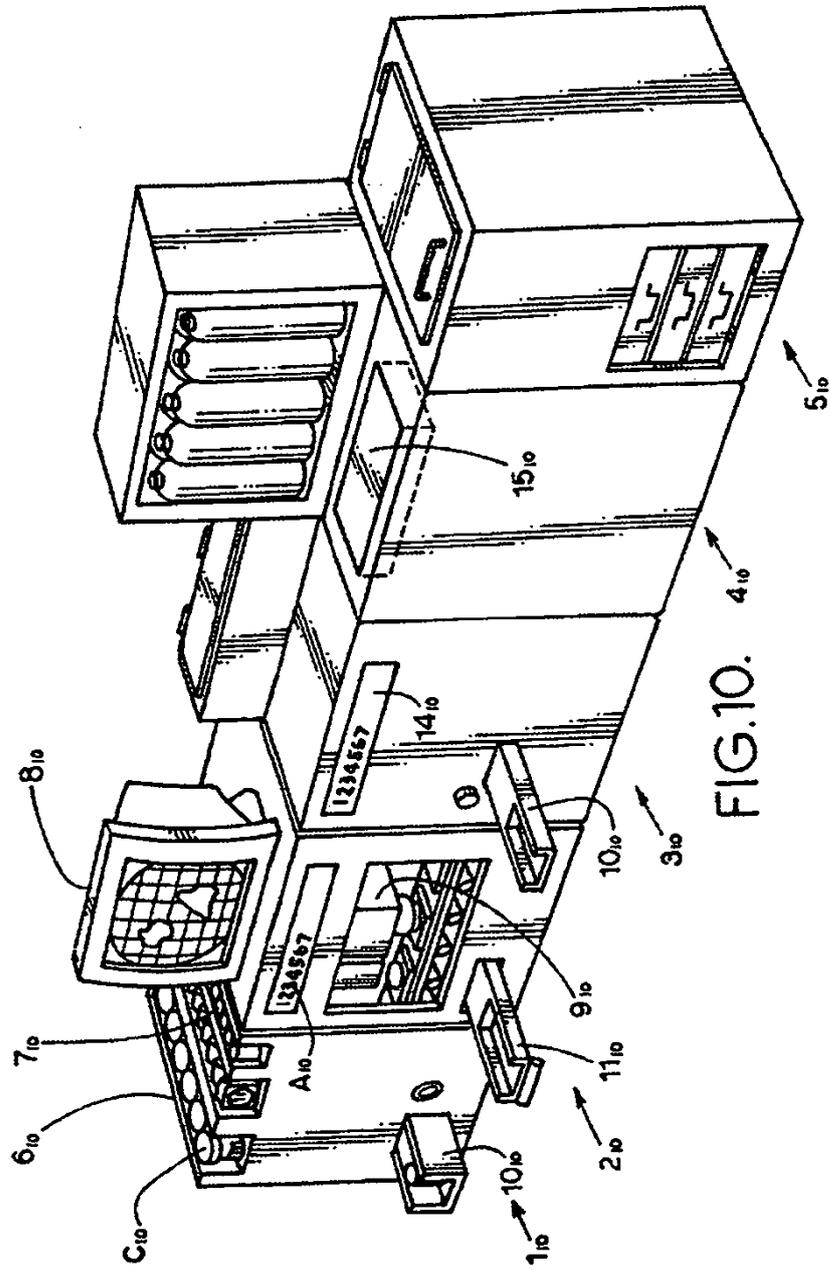


FIG.8



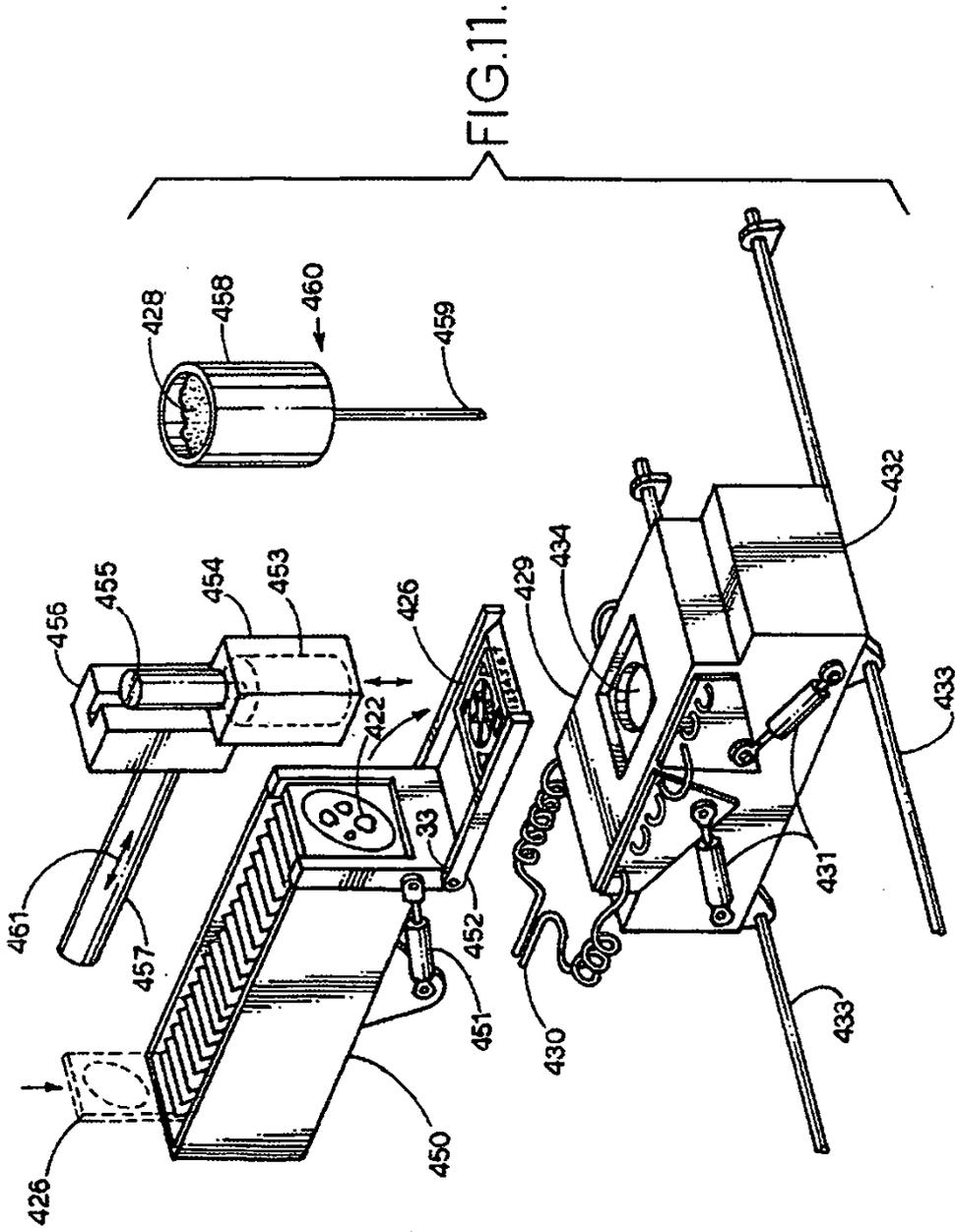


FIG. 11.

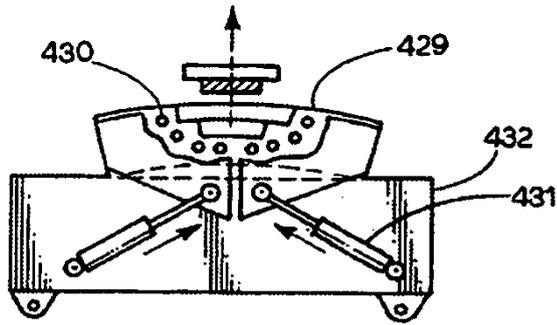


FIG. 12.

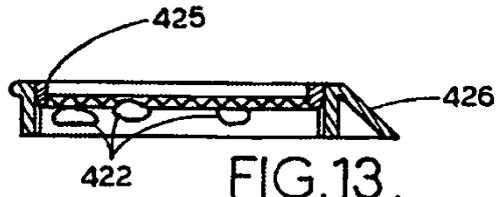


FIG. 13.

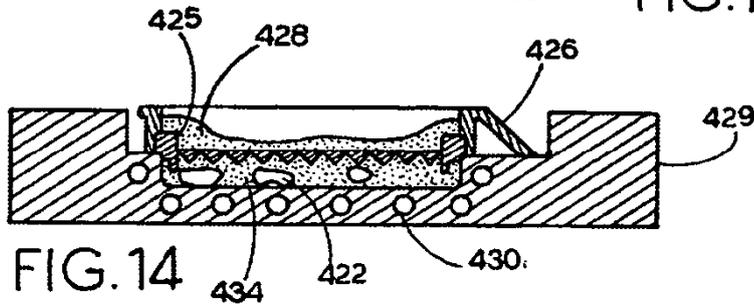


FIG. 14

425 428 426 429
434 422 430.

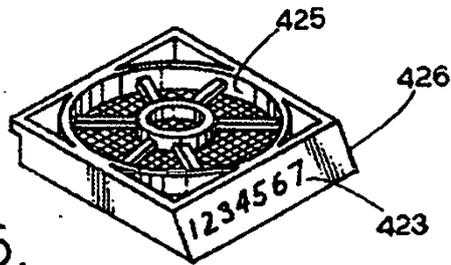


FIG 15.

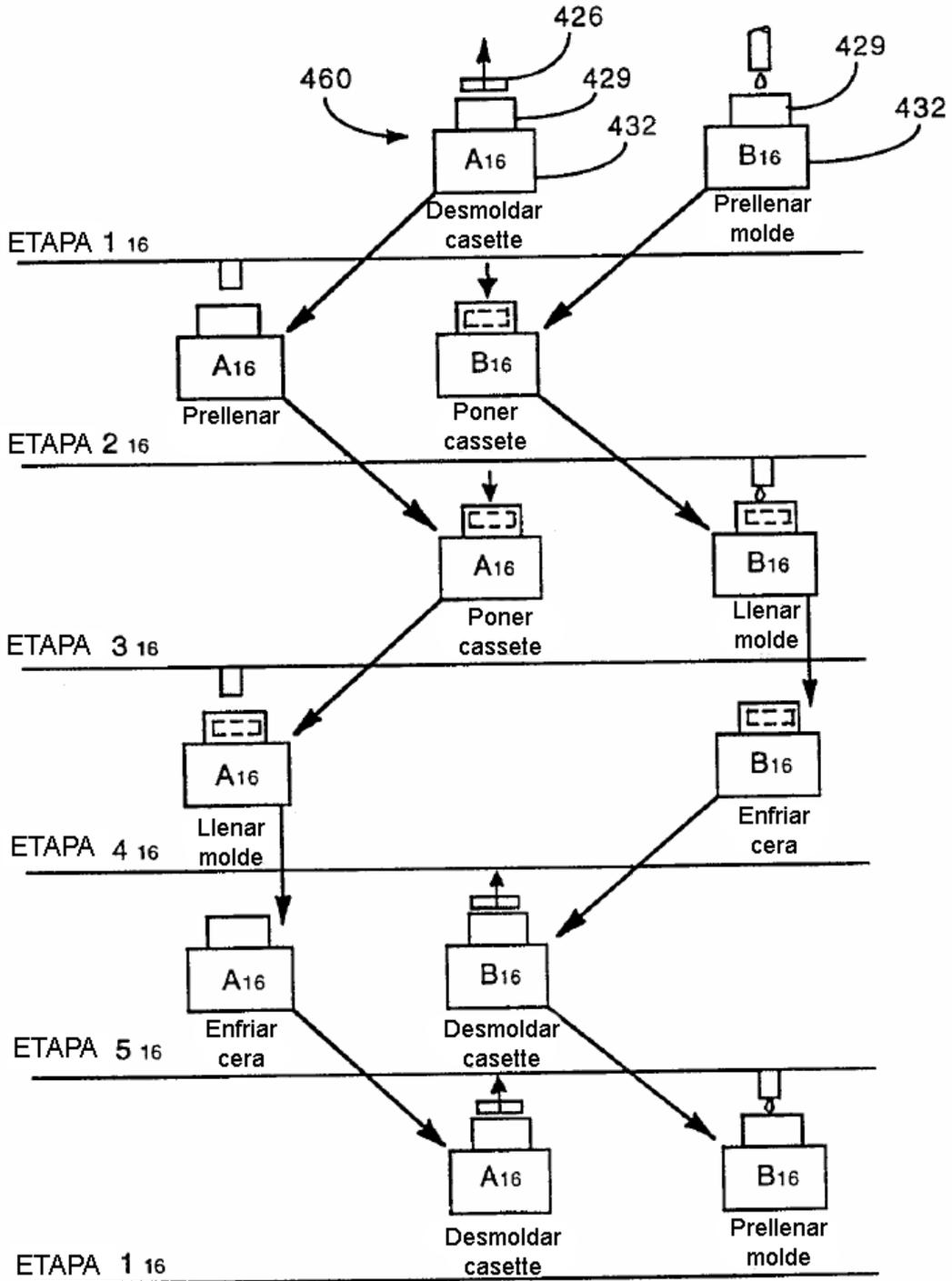


FIG.16.

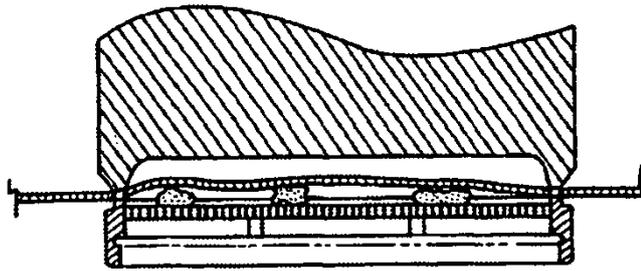
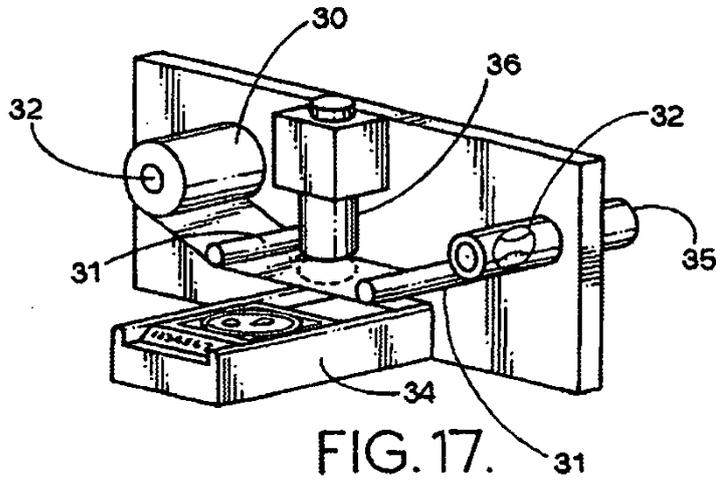


FIG. 18.

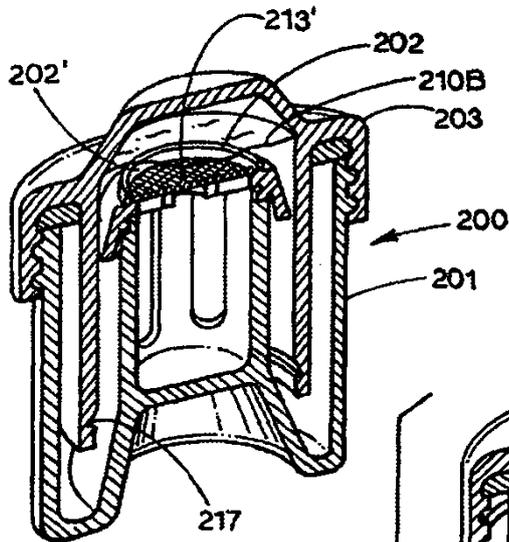


FIG. 19.

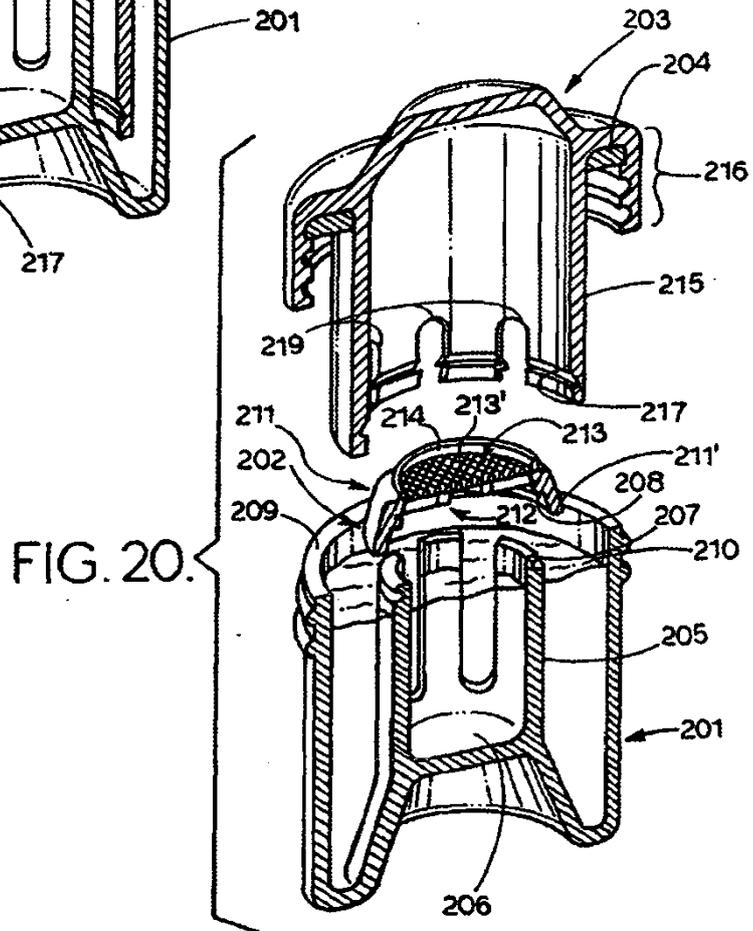
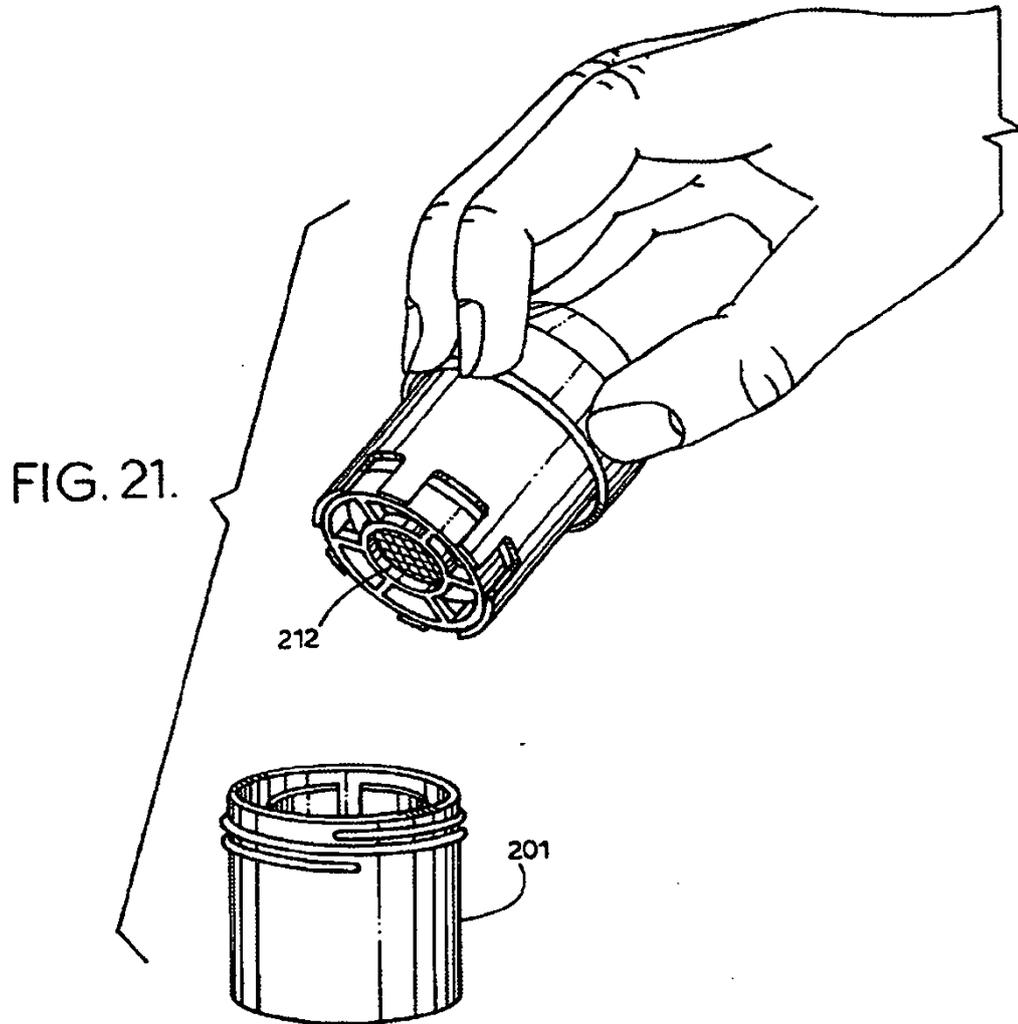


FIG. 20.



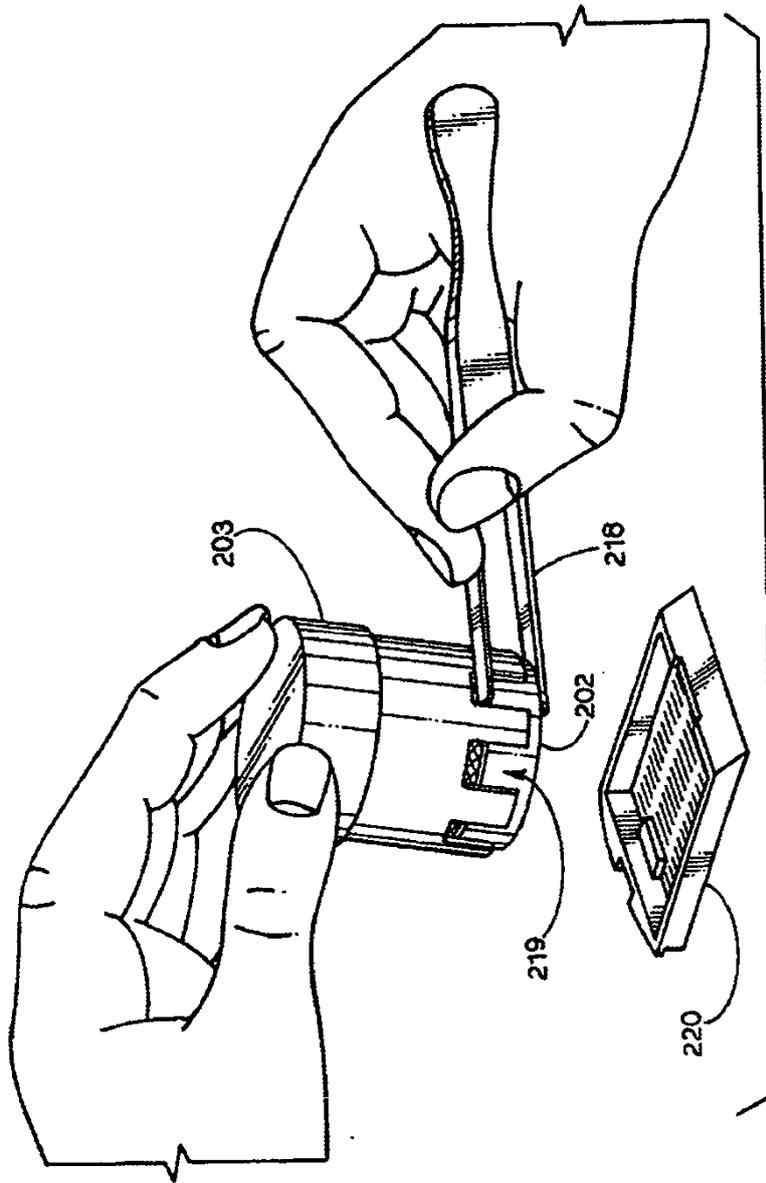
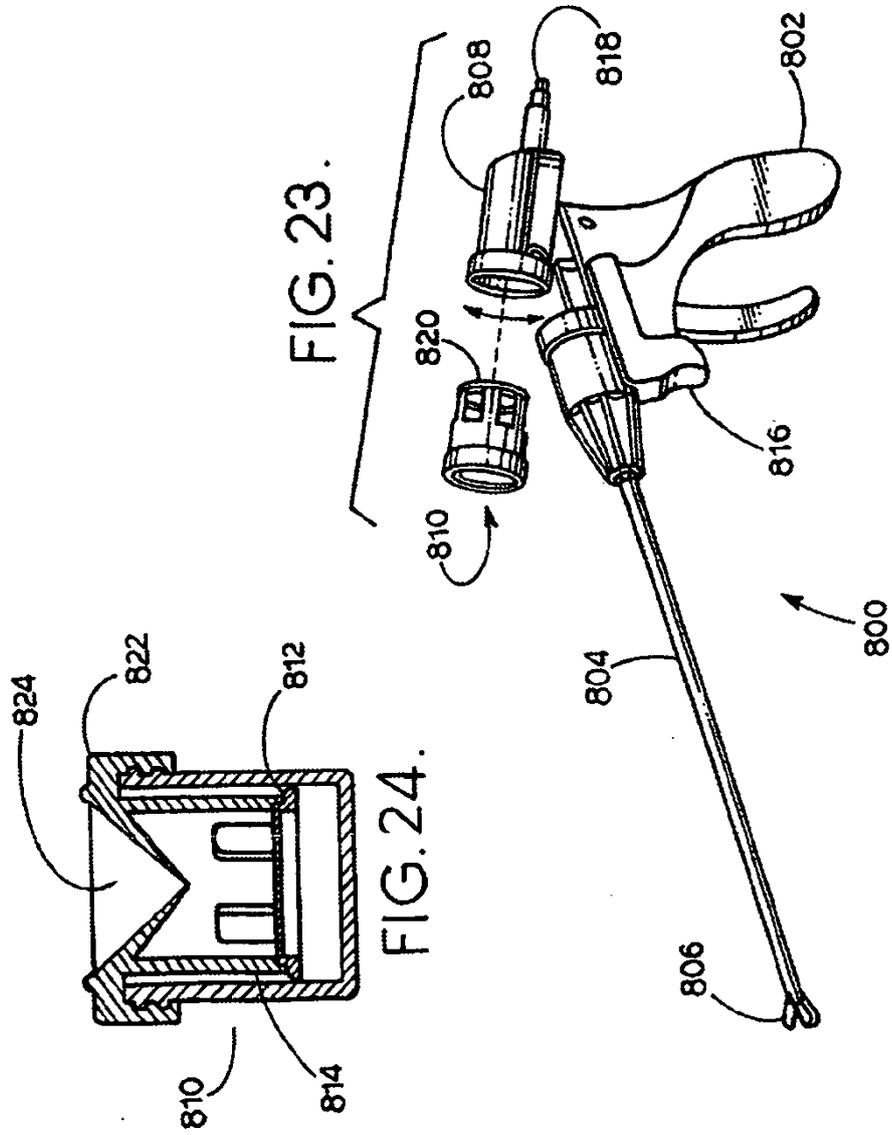
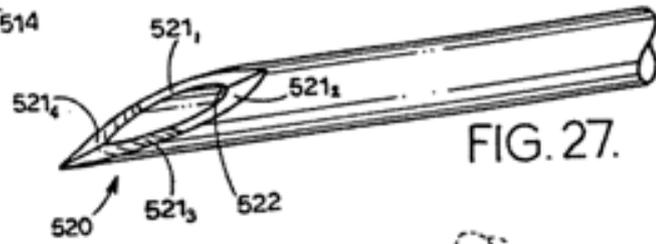
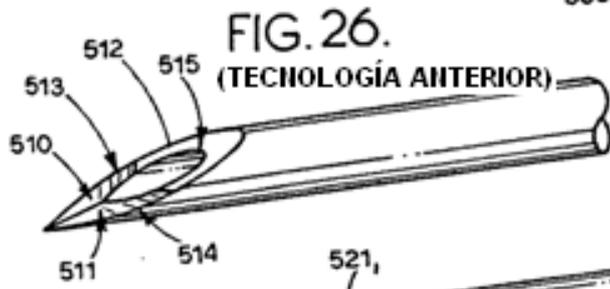
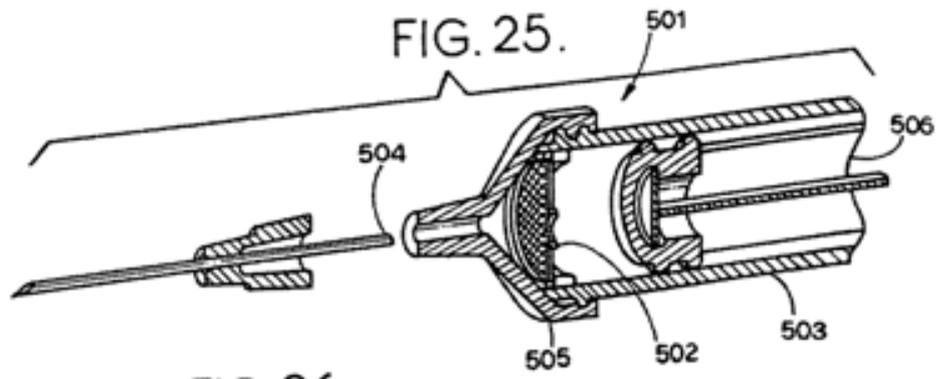
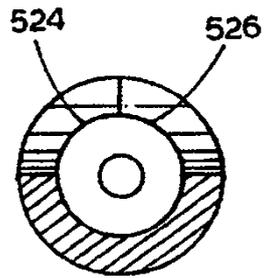
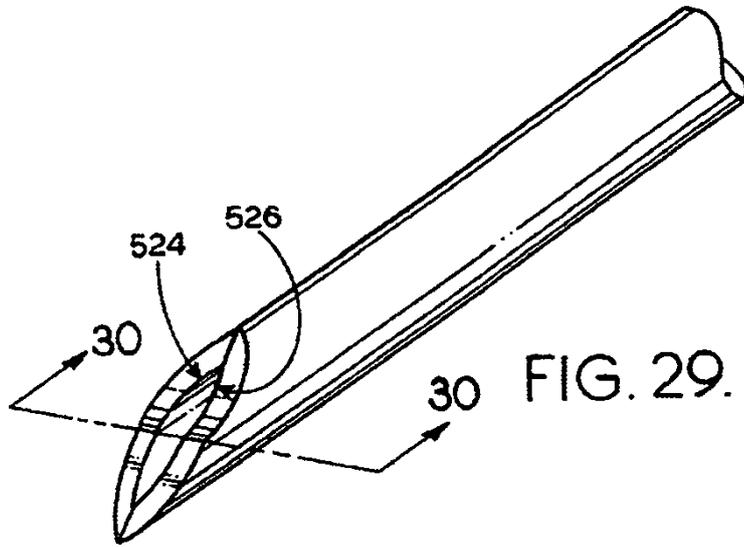
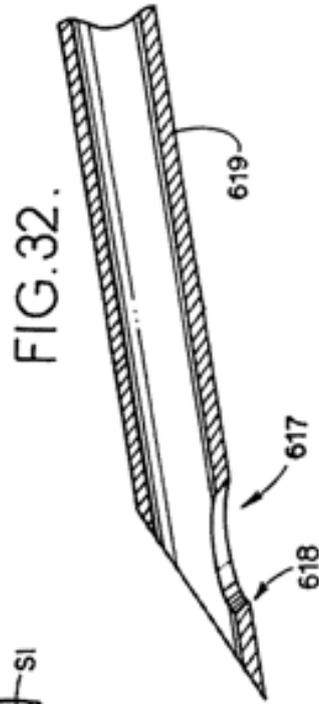
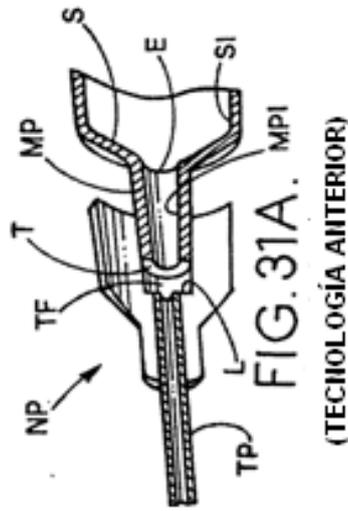
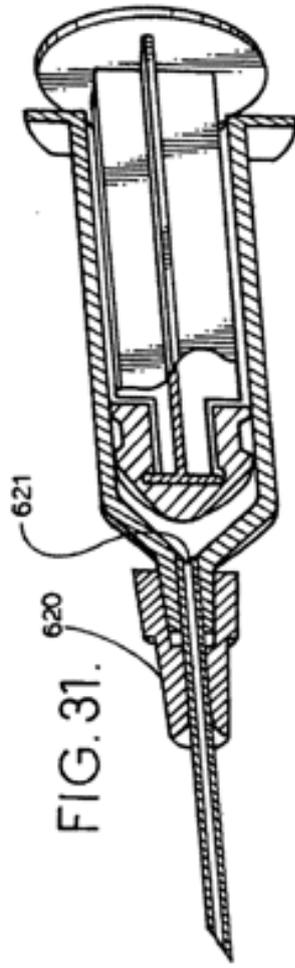


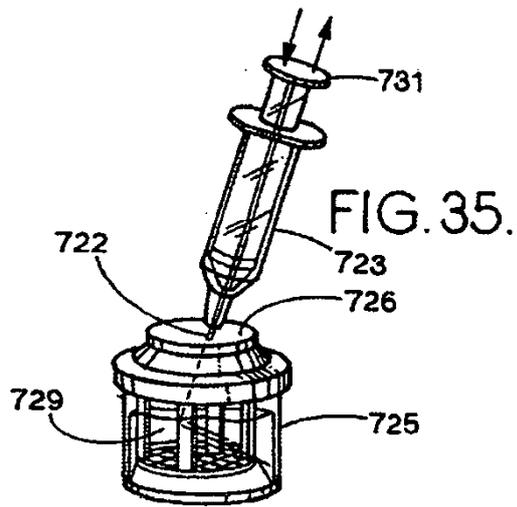
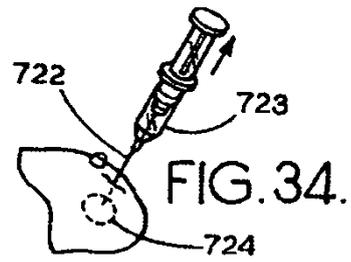
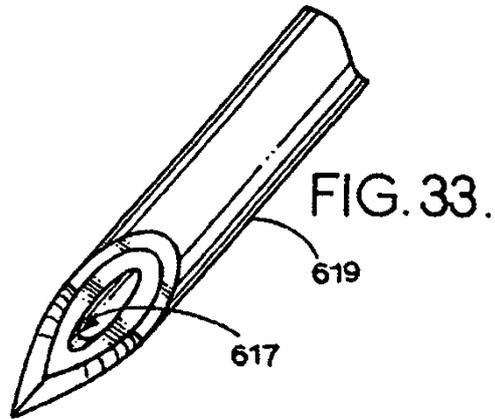
FIG. 22.

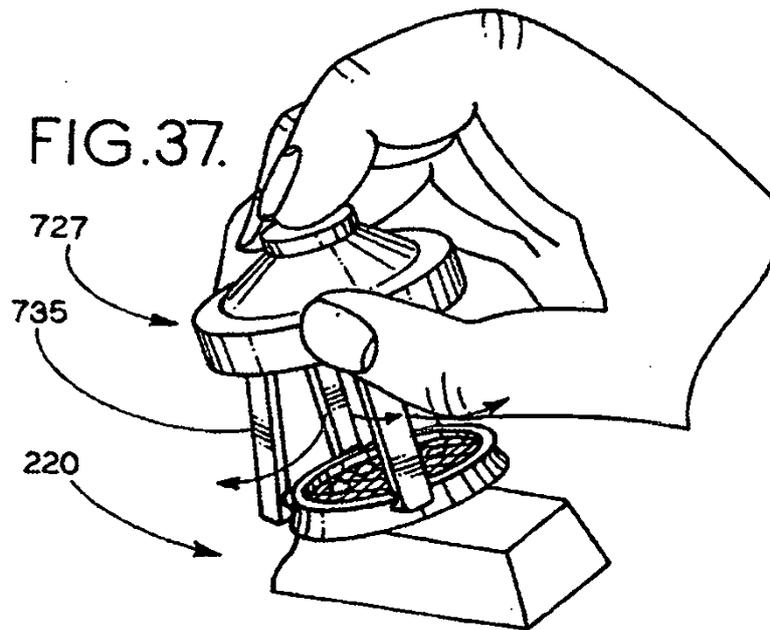
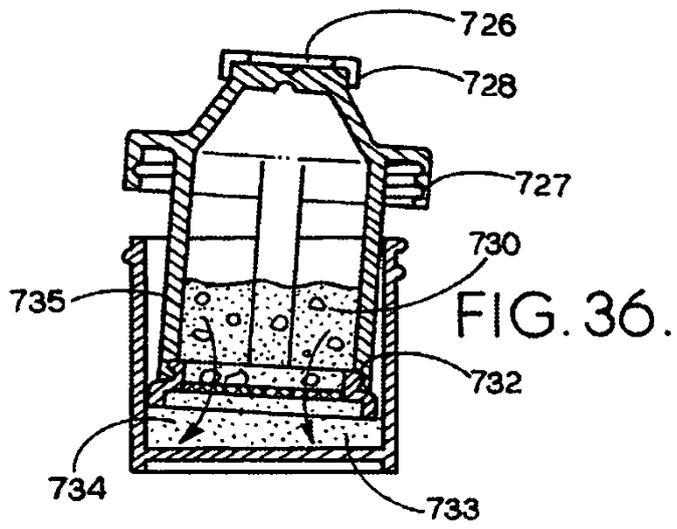












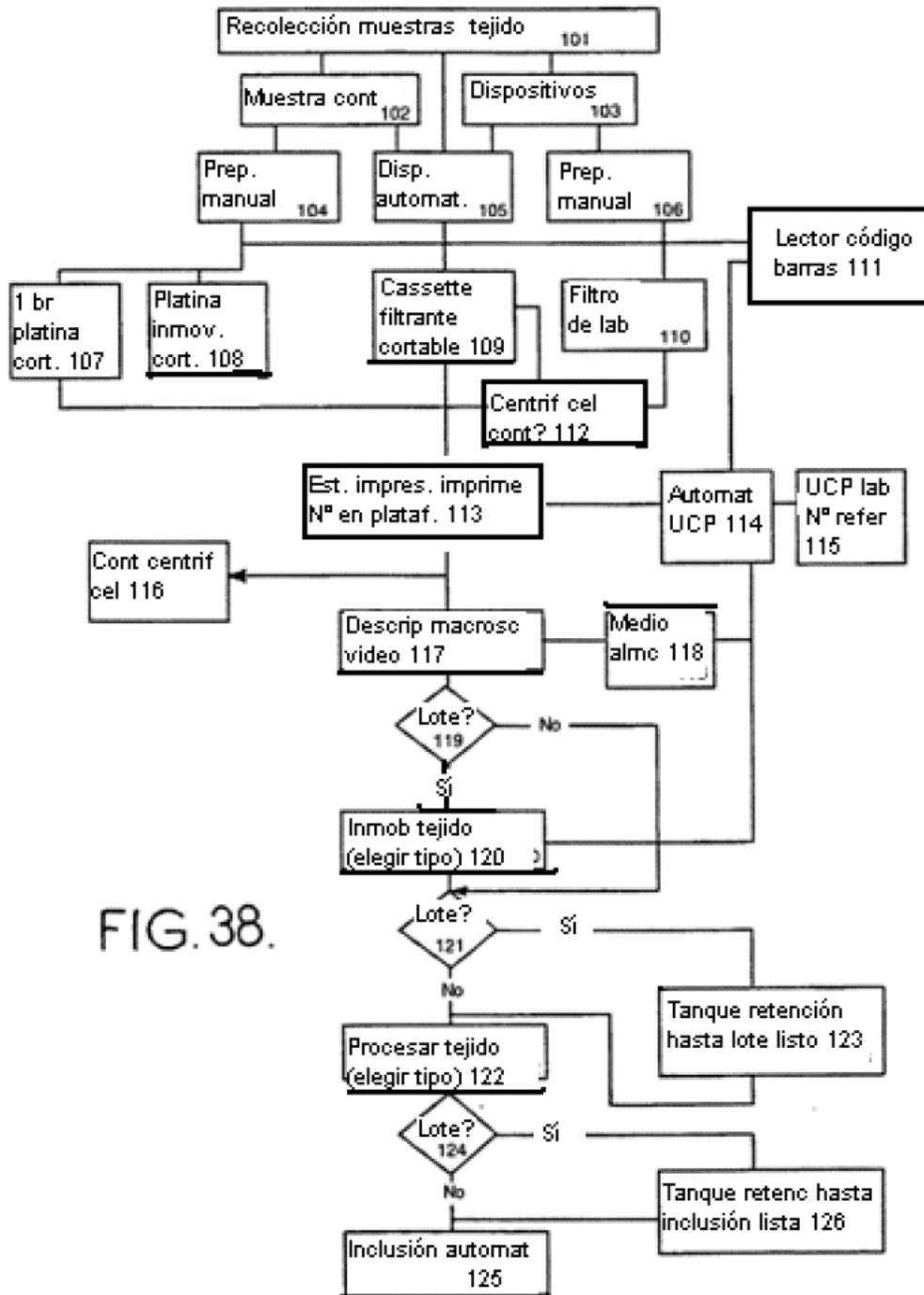
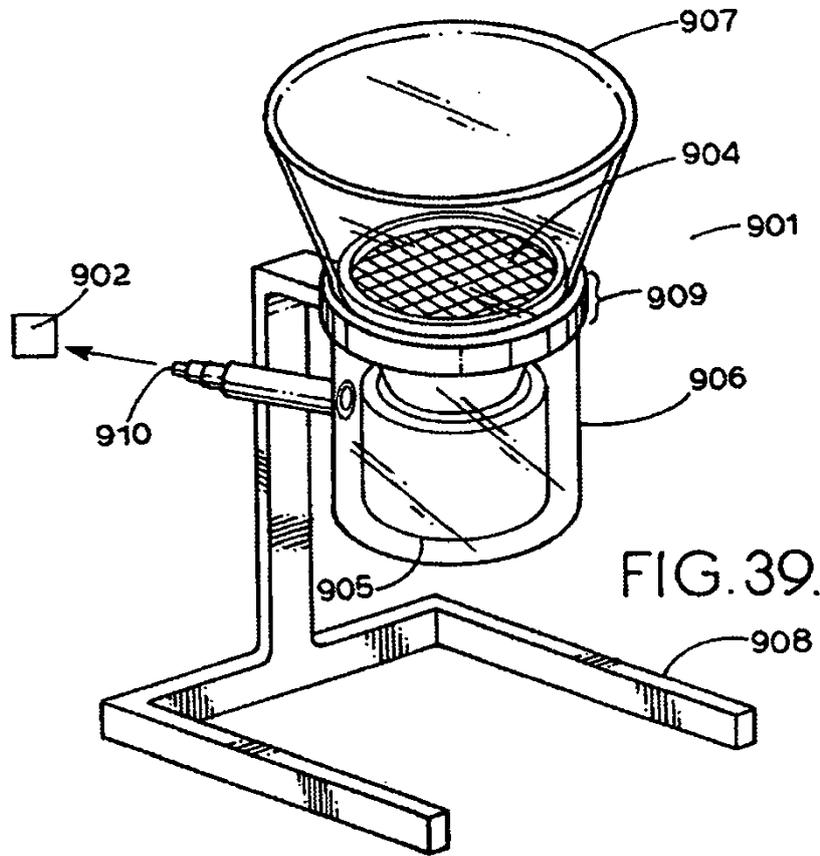


FIG. 38.



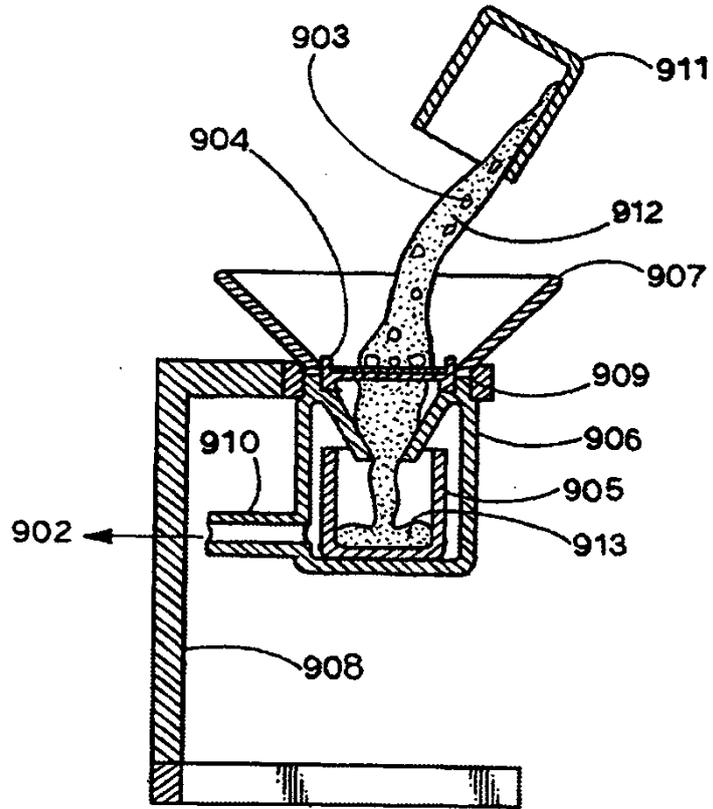
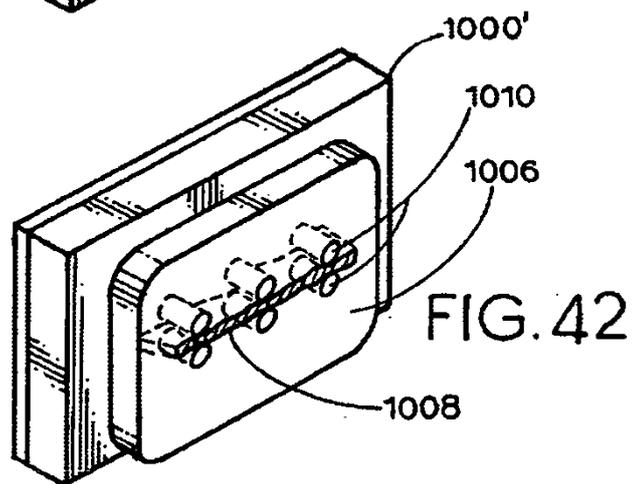
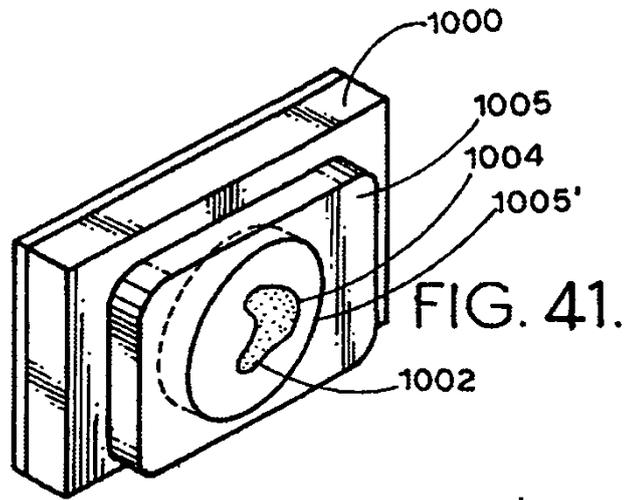


FIG. 40.



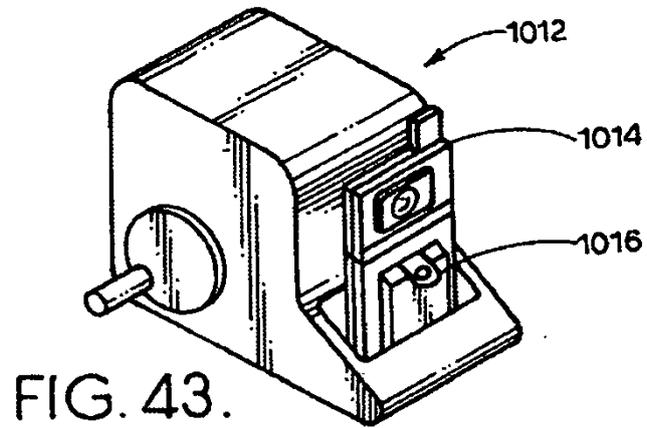


FIG. 43.

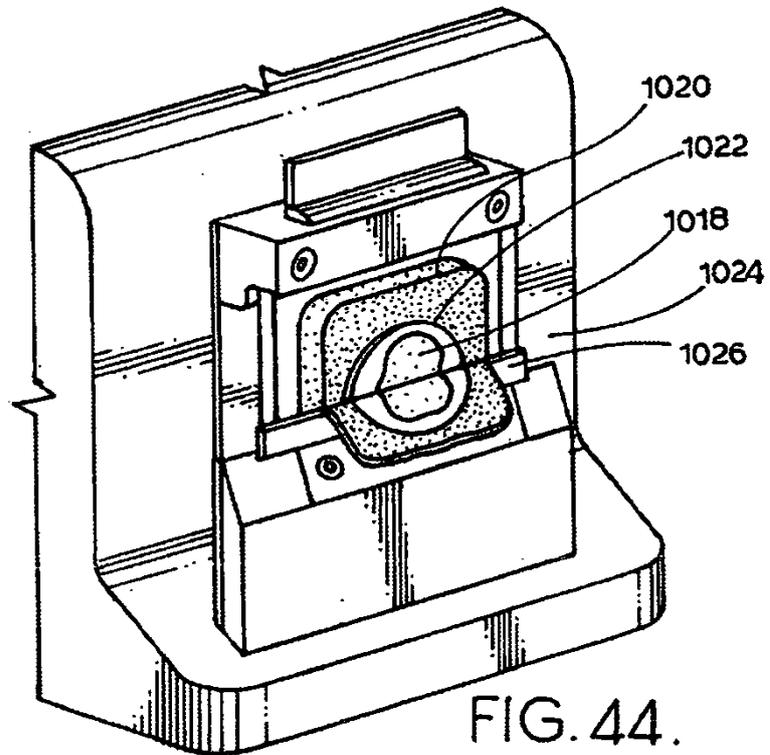
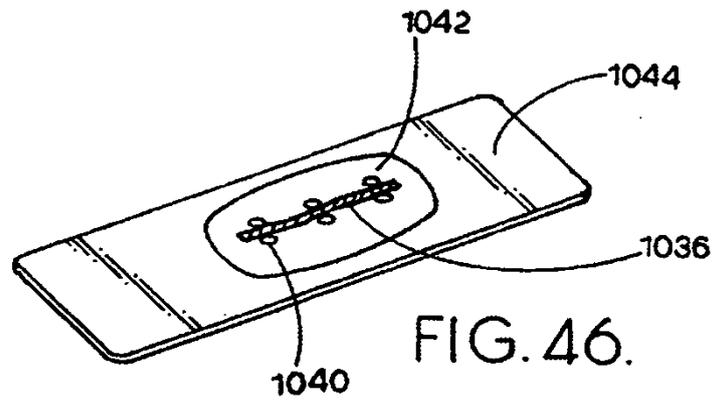
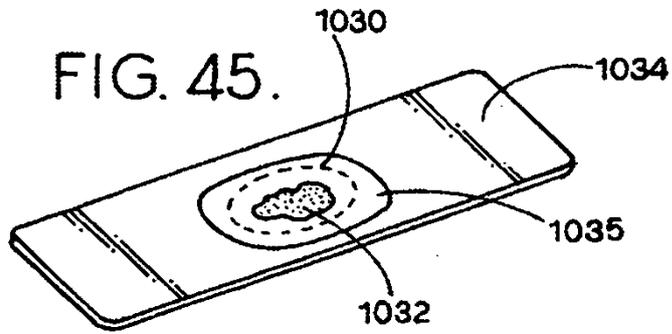
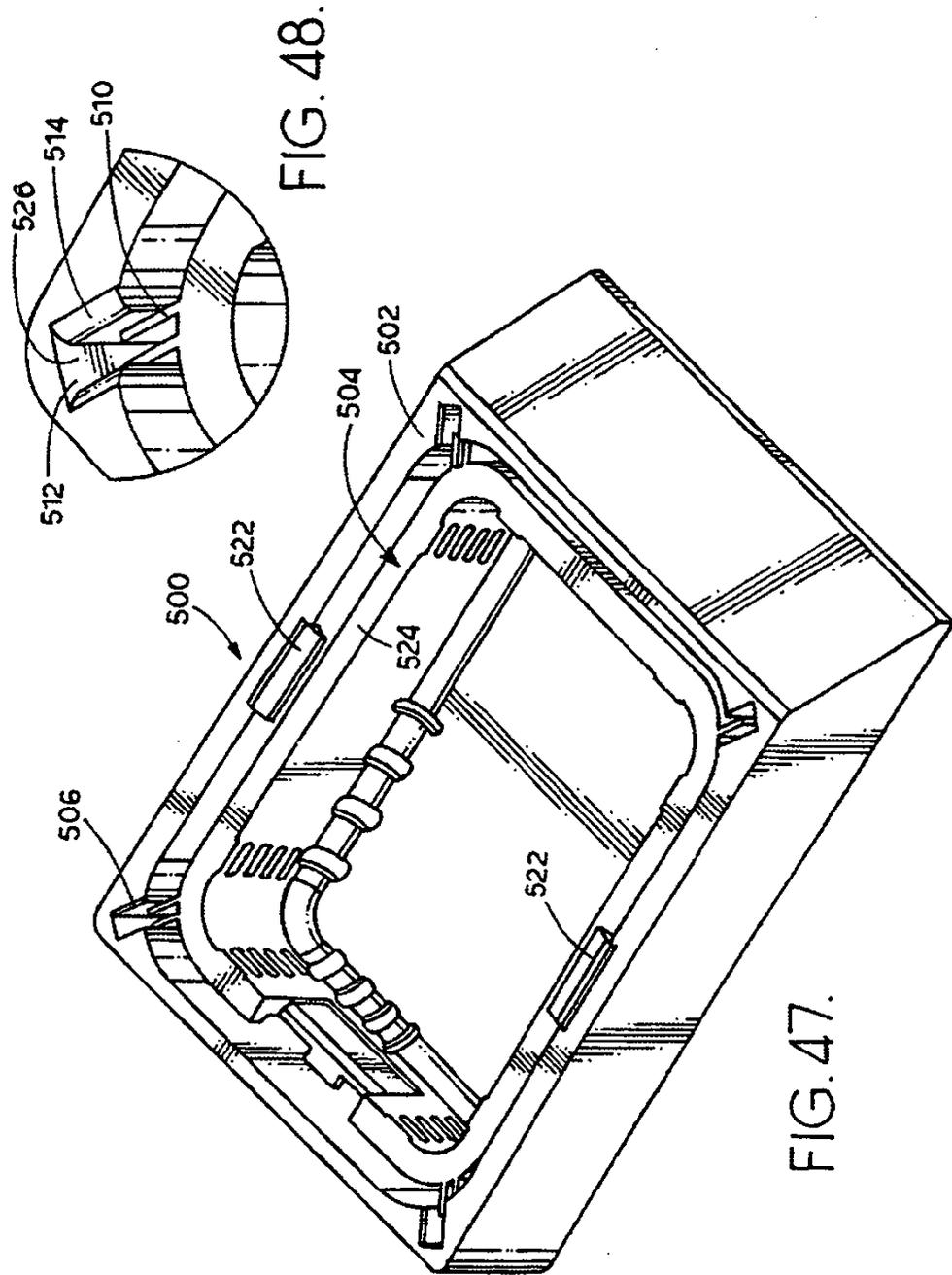


FIG. 44.





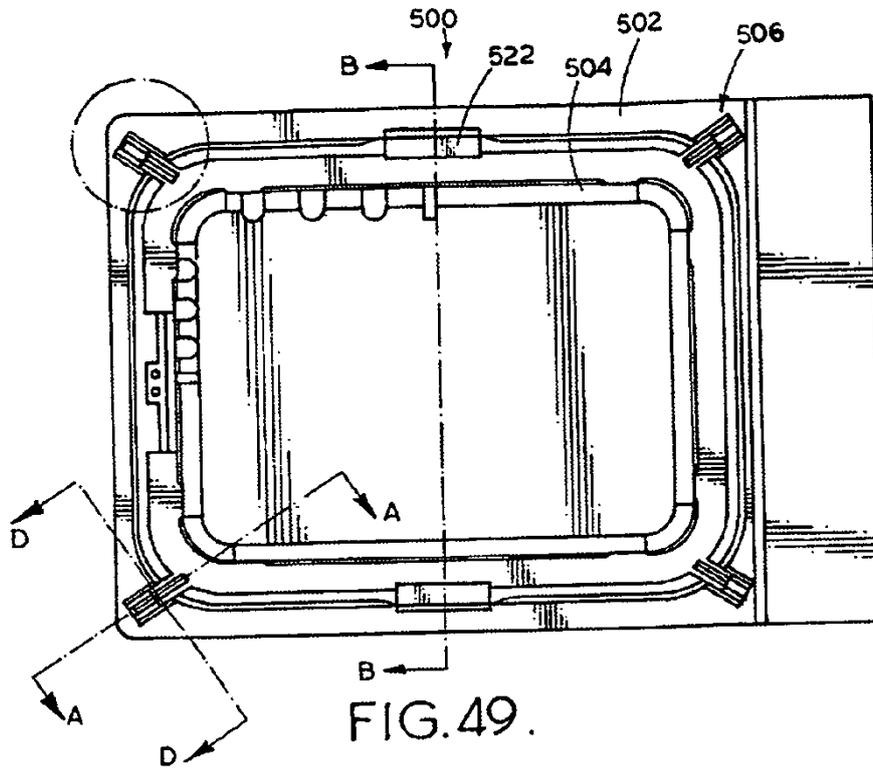


FIG. 49.

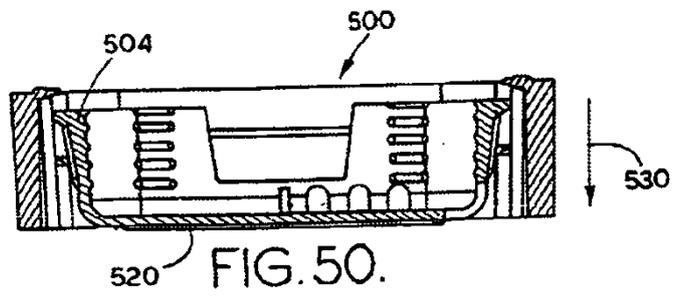
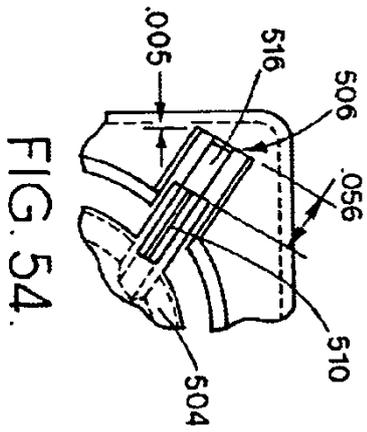
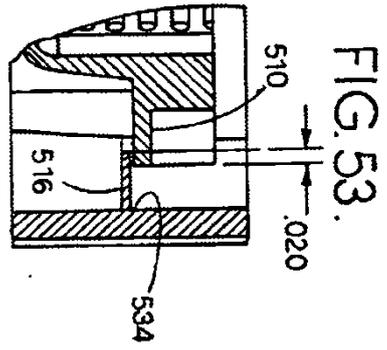
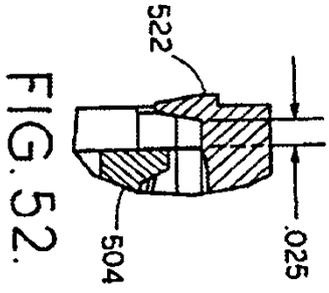
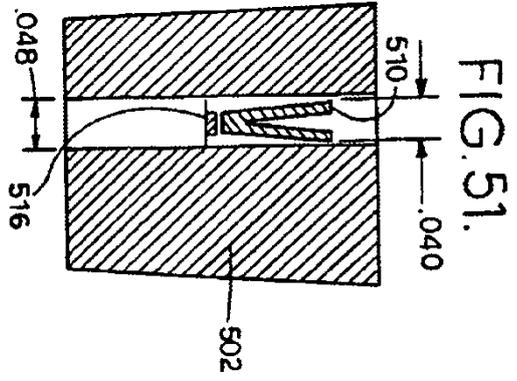
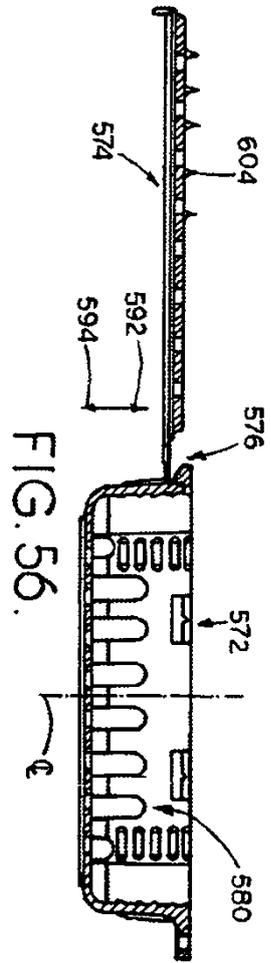
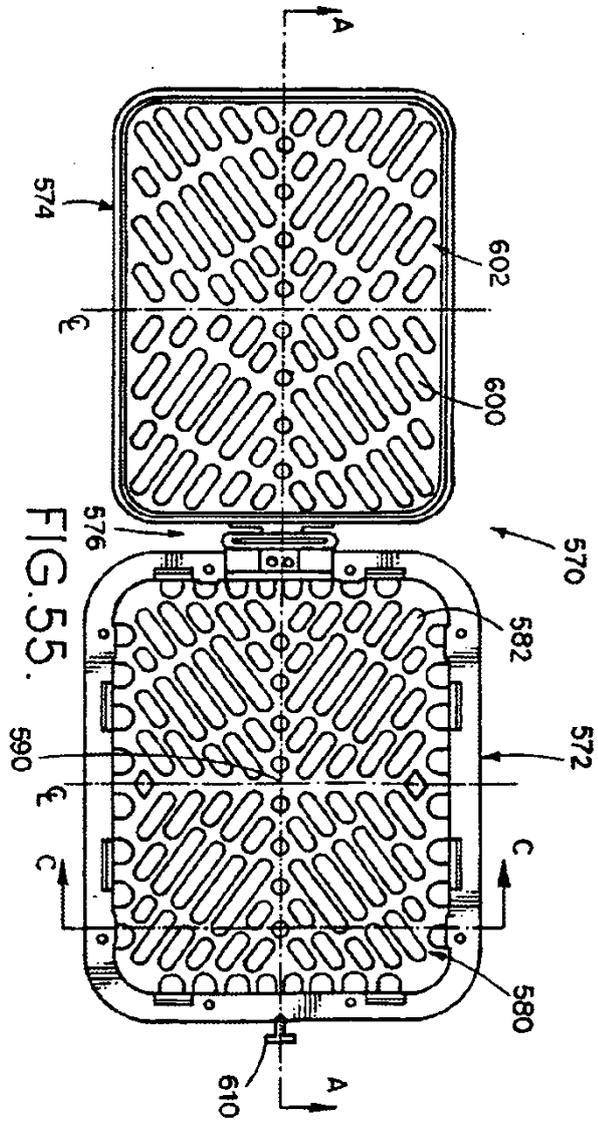
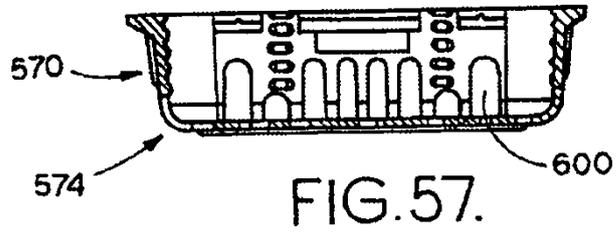


FIG. 50.







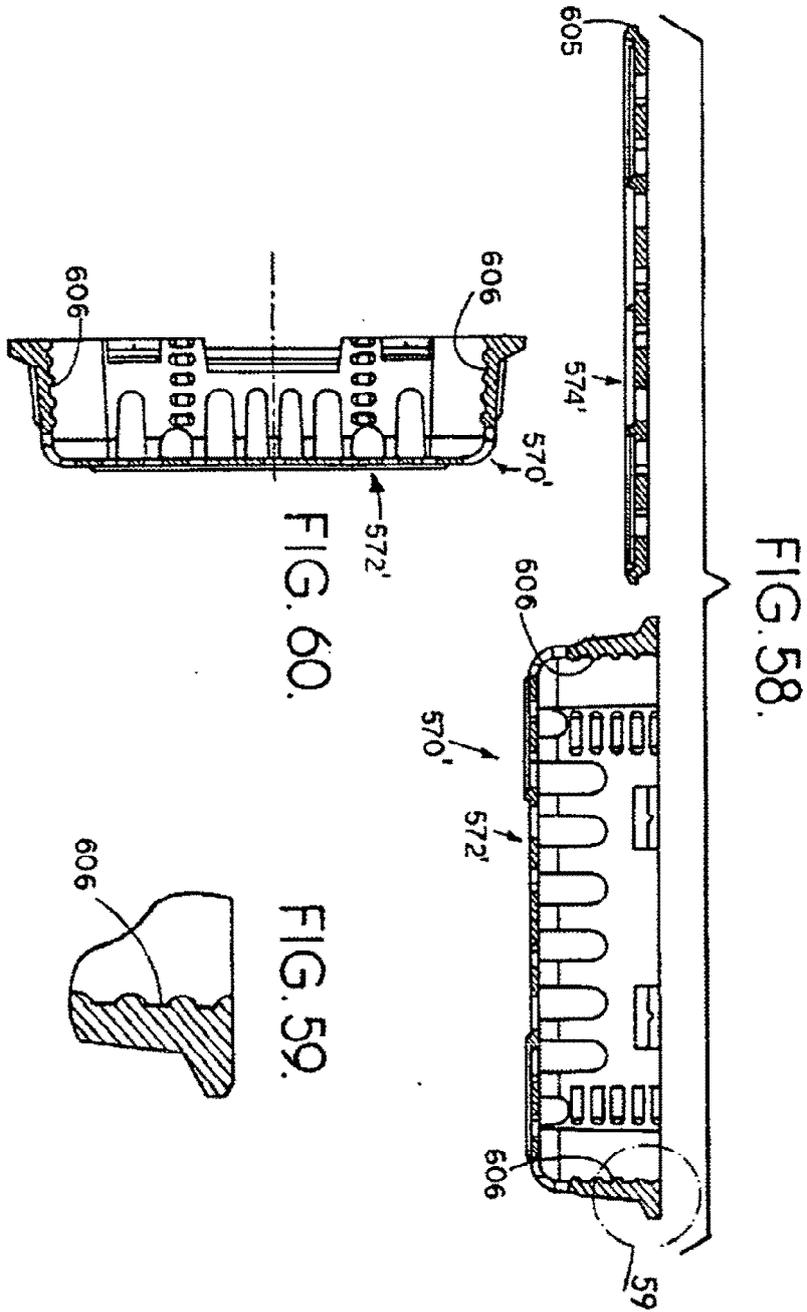


FIG. 58.

FIG. 60.

FIG. 59.

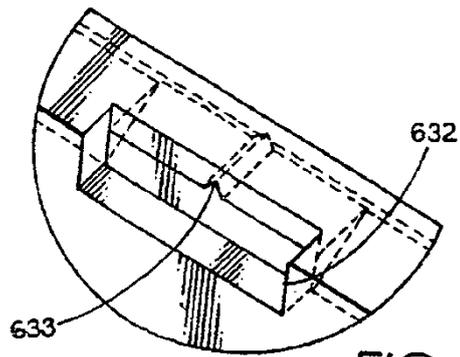
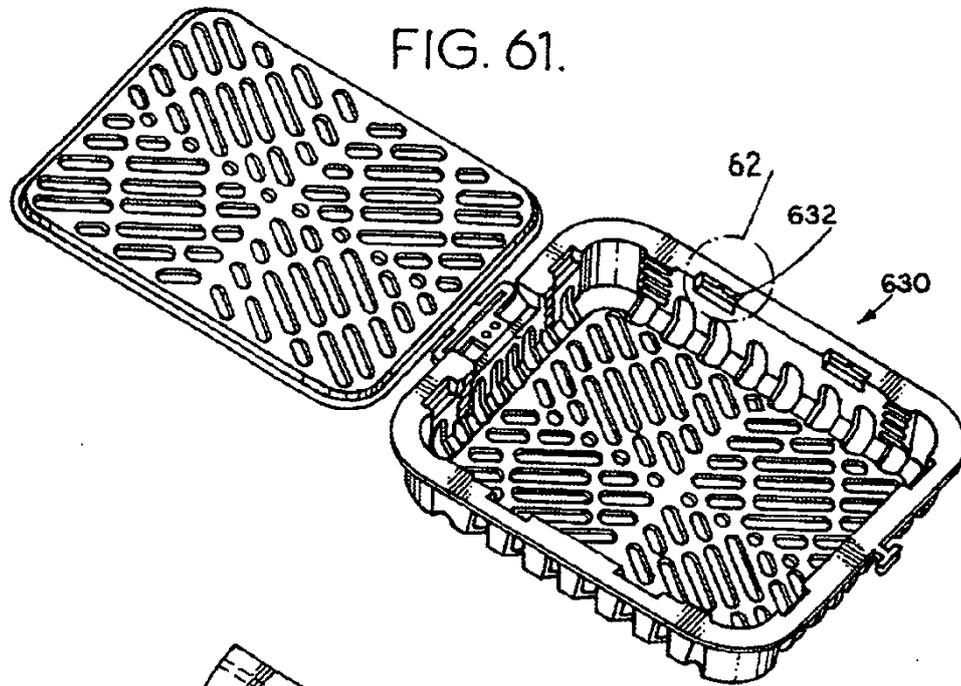


FIG. 62.

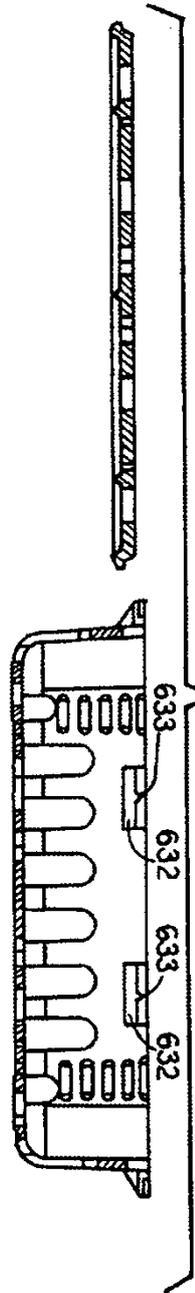


FIG. 63.

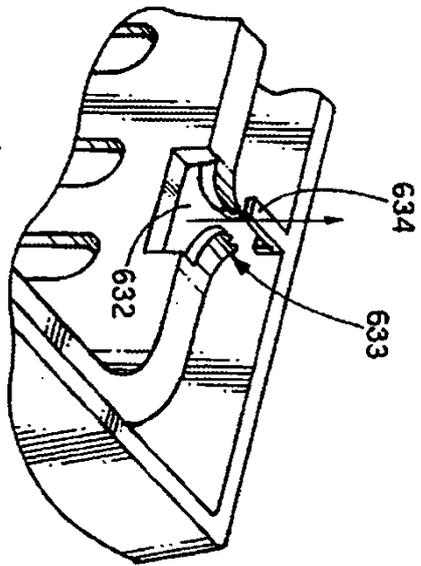
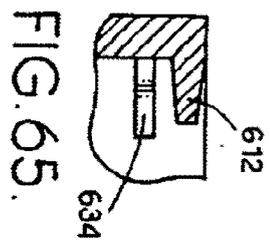
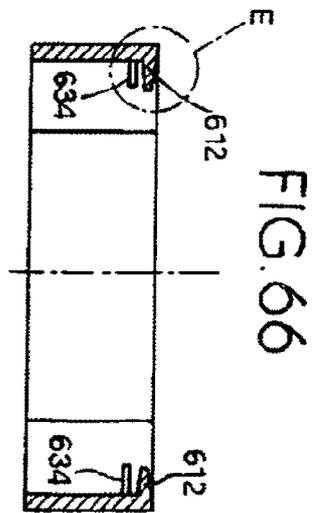
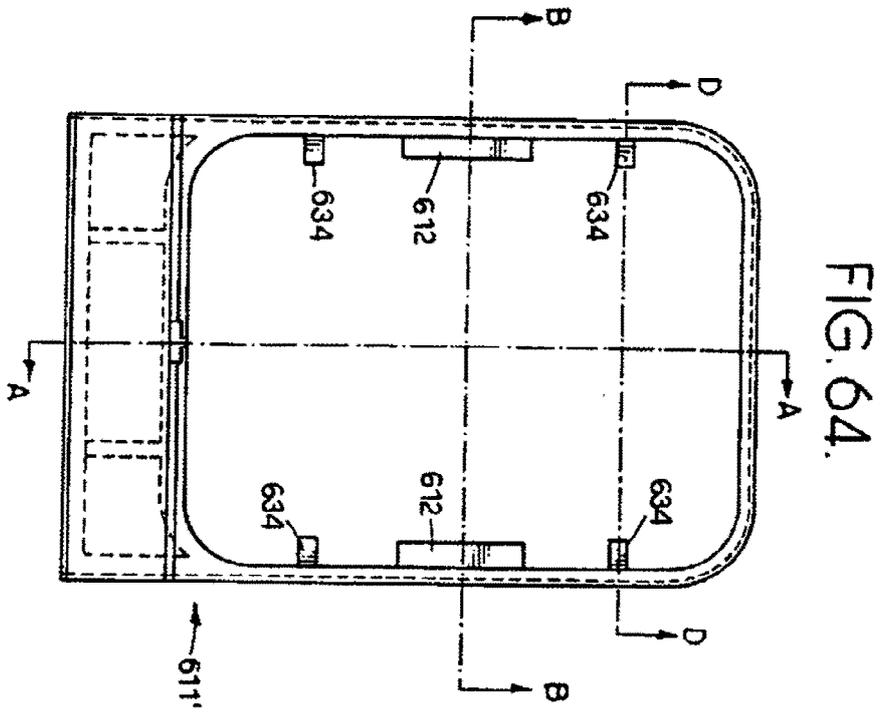


FIG. 61A.



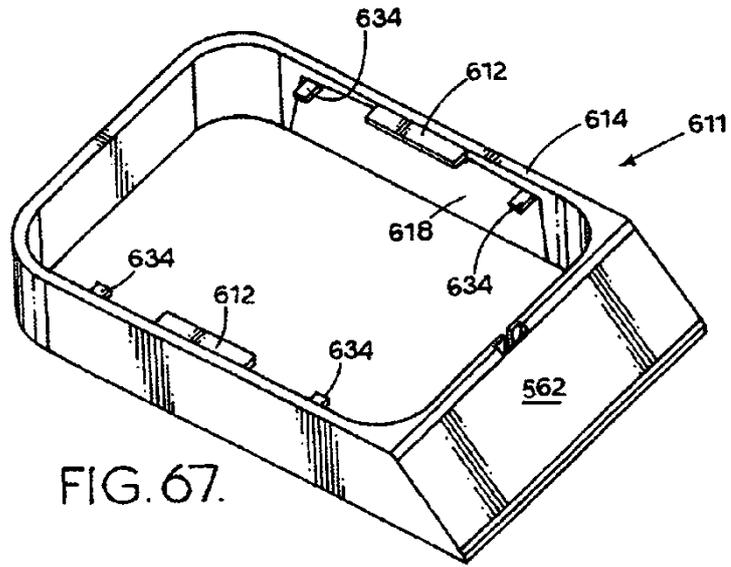


FIG. 67.

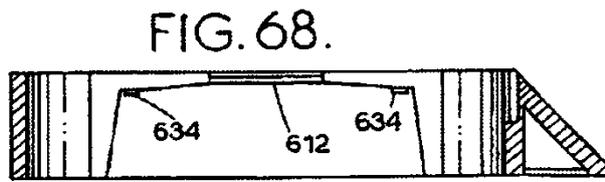


FIG. 68.

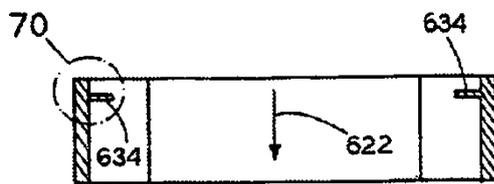


FIG. 69.

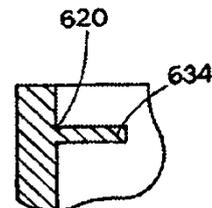


FIG. 70.

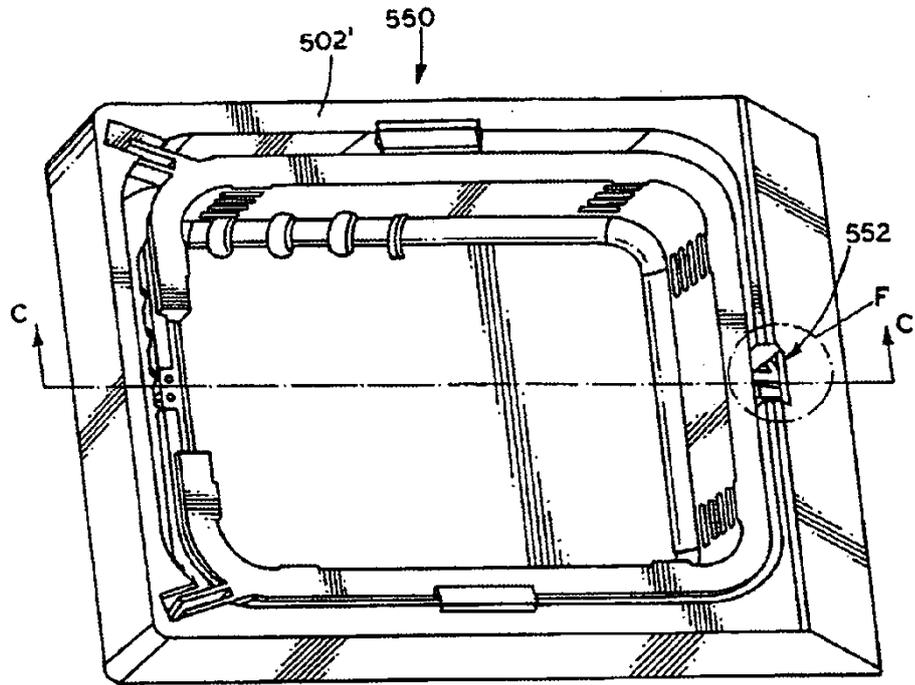
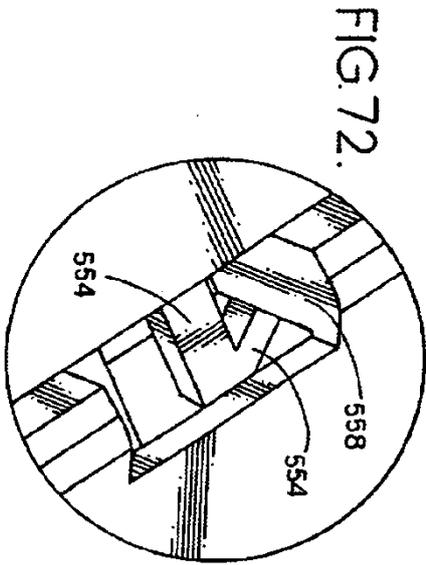
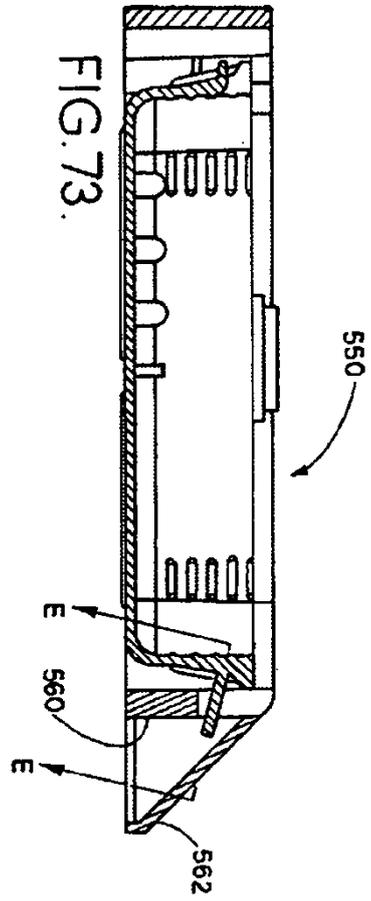
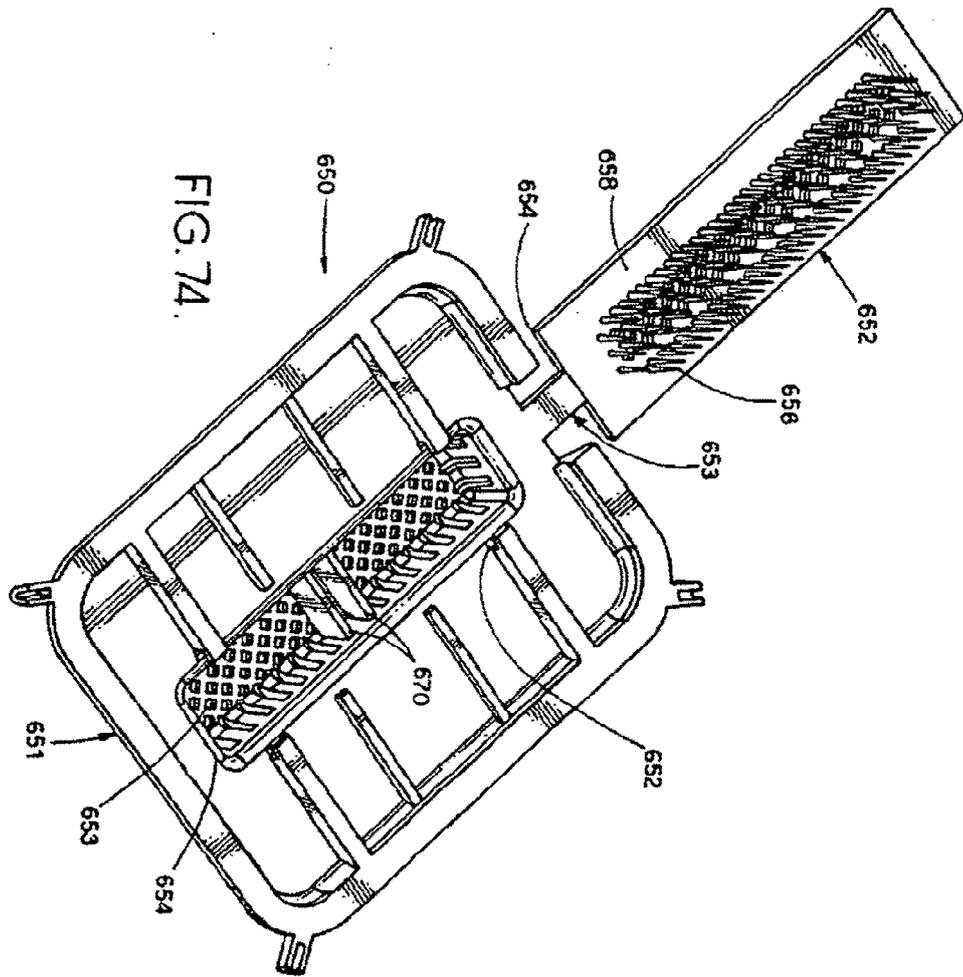


FIG. 71





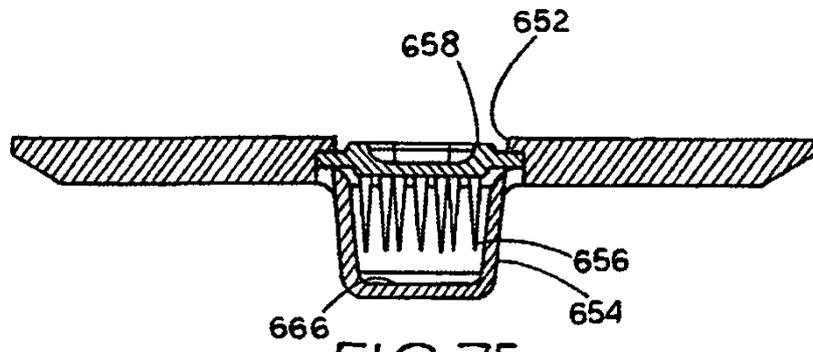
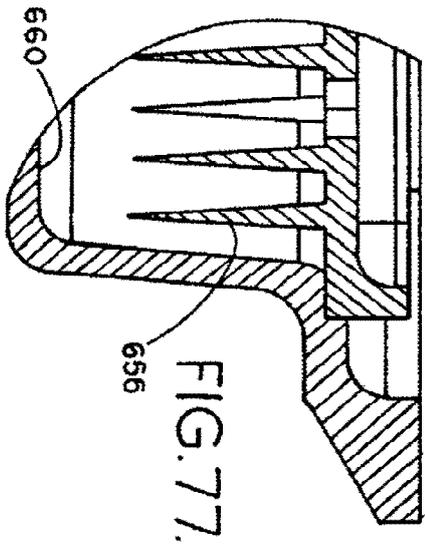
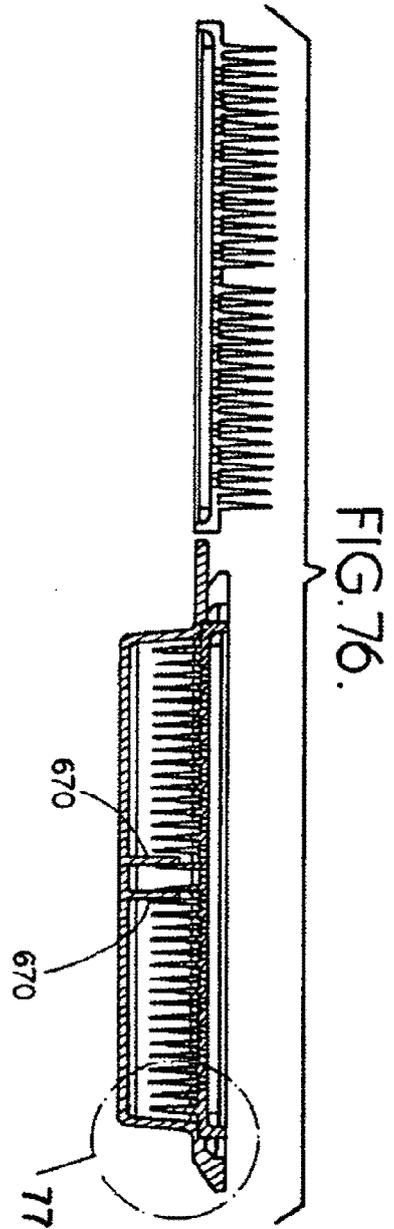


FIG.75.



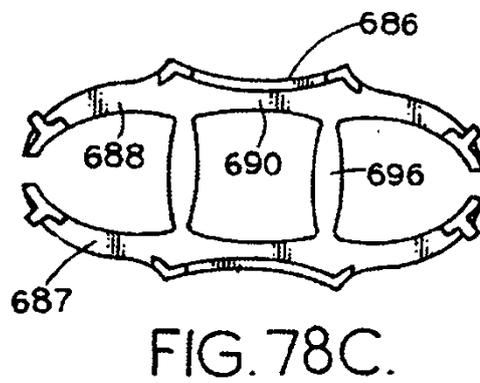
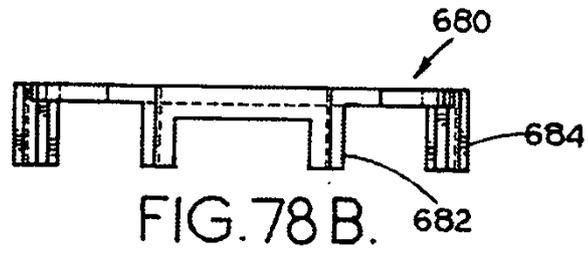
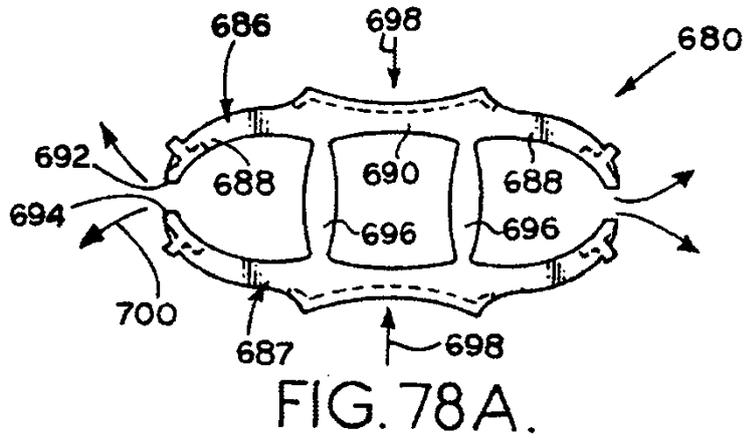


FIG. 78D.

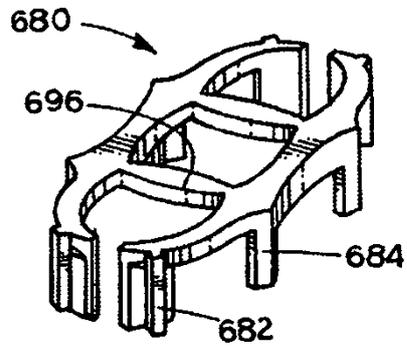
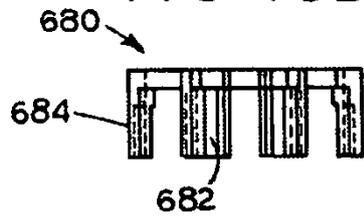


FIG. 79.

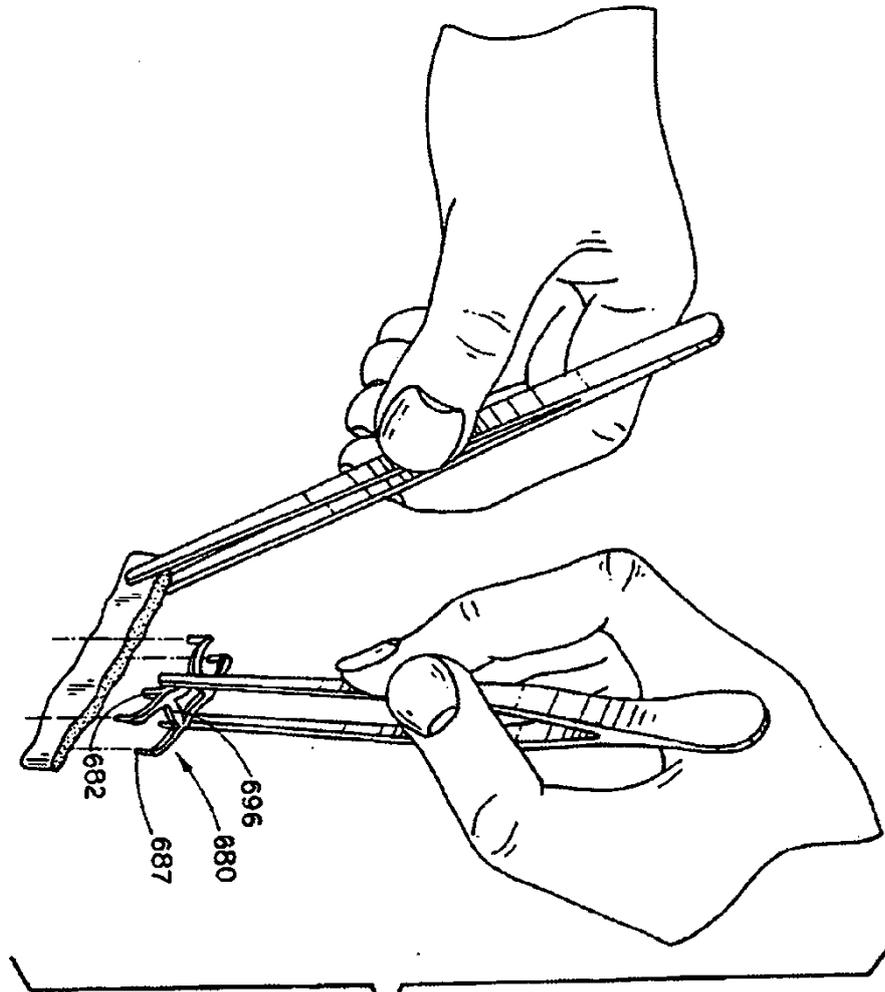


FIG. 80.

