

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

3D Printing nel planning preoperatorio della chirurgia ortopedica

Relatore: Chiar.mo
Prof. Antonio P. Gigante

Tesi di Laurea di:
Riccardo Santoni

Correlatore: Chiar.mo
Prof. Archimede Forcellese

A.A. 2019/2020

RINGRAZIAMENTI

Prima di procedere con la trattazione, vorrei dedicare qualche riga a tutti coloro che mi sono stati vicini in questo percorso di crescita personale e professionale.

Un sentito grazie al mio relatore Antonio P. Gigante e correlatore Archimede Forcellese per la loro infinita disponibilità e tempestività ad ogni mia richiesta. Ringrazio anche la dott.ssa Giulia Facco per avermi fornito ogni materiale utile alla stesura dell'elaborato, per i suoi preziosi consigli e per avermi suggerito puntualmente le giuste modifiche da apportare alla mia tesi.

Ringrazio di cuore mia madre e mio padre, senza i loro insegnamenti e senza il loro supporto nei momenti più complicati, non sarei mai potuto arrivare a questo traguardo. Grazie a mio fratello Samuele capace di strapparmi un sorriso quando ne avevo la necessità e di restare in silenzio quando di quello avevo bisogno.

Ringrazio i miei nonni che ho avuto la fortuna di conoscere e vivermi e che sin dal primo giorno che sono entrato in questa facoltà si vantano di avere un nipote medico ed ora finalmente potranno assistere a questo traguardo. Grazie a mia zia Moira per i consigli ed il supporto che mi ha dato in tutti questi anni.

Ringrazio tutti gli amici con i quali son cresciuto sin da piccolo che hanno saputo supportarmi e sopportarmi per qualche mia assenza legata allo studio.

Grazie al calcio ed a tutti i meravigliosi compagni che mi ha permesso di incontrare con i quali ho condiviso tante gioie e risate, siete stati la mia seconda famiglia.

Grazie ai colleghi ed amici Andrea, Davide, Diego, Leonardo, Luca, Paolo e Raffaele, compagni di viaggio migliori non potevo sperare di incontrare.

Grazie alla mia fidanzata Francesca per la pazienza che ha avuto e per aver creduto in me ed avermi incoraggiato nei momenti in cui temevo di non riuscire a terminare in tempo.

Infine, dedico questa tesi a me stesso, ai miei sacrifici e alla mia tenacia che mi hanno permesso di arrivare fin qui con la consapevolezza che questo traguardo sarà un nuovo meraviglioso punto di partenza.

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE…… 6
1.1 - Chuck Hull e l'invenzione della stereolitografia…….. 6
1.2 - Procedimento di produzione del modello 3D……..... 7
1.2.1 Settori produttivi industriali ed artistici…… 7
1.2.2 Settore medico……... 7
1.2.2.1 - Partendo da immagini TC……... 7
1.2.2.2 - Partendo da immagini RM…….. 8
1.2.2.3 - Partendo da immagini ecografiche...……... 9
1.2.3 Confronto dell'accuratezza di diversi software 3D…..…… 10
1.3 - Tipologie di stampa 3D…….……...….... 15
1.3.1 SLA – stereolitografia……...……. 15
1.3.2 FDM – *fused deposition modeling*……...…….. 16
1.3.3 DLP – *digital light processing*……...…..……. 17
1.3.4 SLS – *selective laser sintering*……..... 18
1.4 - Materiali del modello stampato in ambito medico……..……....……...… 20
1.5 - Utilizzi 3D printing nei diversi settori produttivi…….……..... 22
1.5.1 Settore nautico……..... 22
1.5.2 Industria manufatturiera……...……...22
1.5.3 Aerospaziale & Difesa……..…..…….. 23
1.5.4 Industria materie plastiche……...……..…… 23
1.5.5 Gioielleria...…….……. 23
1.5.6 Automotive……..…….……..... 24
1.5.7 Elettronica di consumo……...……...…… 24
1.5.8 Design & Architettura…..…...……...…….. 24
1.5.9 Armi…….…...…….…….. 25
1.6 - Utilizzi 3D printing nel settore medico…...…….…….…. 27
1.6.1 Settore odontoiatrico…..……...…….…… 27
1.6.2 Cardiochirurgia…….……..…….….. 28
1.6.3 Chirurgia addominale, urologia e vascolare: preparazione di modelli per lo studio di tumori e malformazioni ...……. 29
1.6.4 Maxillo e Neurochirurgia: guide di taglio, navigatori, *phantom*..…..…… 30

1.6.5 Fabbricazione di tessuti e organi: *Bioprinting*…… 31
1.6.6 Ricerca farmaceutica…… 34
1.6.7 Fabbricazione di valvole per respiratori e DPI (dispositivi di protezione individuale) durante emergenza Covid-19..... 35
1.6.7.1 - Apparecchio di supporto respiratorio ospedaliero…… 35
1.6.7.2 - Dispositivi di protezione individuale (DPI)…… 36
1.7 - Focus 3D printing in ambito ortopedico…… 37
1.7.1 Creazione di modelli utilizzabili per la formazione di studenti di Medicina e Chirurgia e medici specializzandi…… 37
1.7.2 Pianificare un intervento operatorio (planning pre operatorio) e valutare l'anatomia del paziente. …… 37
1.7.3 Facilitare e migliorare il colloquio medico-paziente (consenso informato) 38
1.7.4 Eseguire guide di taglio e guide chirurgiche…… 39
1.7.5 Utilizzo in ambito protesico/mezzi di sintesi custom made…… 40
1.7.6 Ortesi (tramite scansioni con laser esterno)…… 42
1.8 - Vantaggi del 3D printing in ambito medico…… 43
1.9 - Criticità da risolvere…… 45

2. MATERIALI E METODI…… 47
2.1 - Obiettivo dello studio…… 47
2.2 - Pazienti arruolati e criteri di inclusione/esclusione utilizzati per lo studio..... 47
2.3 - Procedimento di studio…… 48
2.4 - Produzione dei modelli TC…… 50
2.5 - 3D Printing …… 52
2.6 - Scansione laser…… 53
2.6.1 - Acquisizione dei dati…… 53
2.6.2 - Elaborazione dei punti…… 55
2.7 - Istologia…… 56

3. RISULTATI …… 57
3.1 - Processo di *Reverse Engineering* (RE) e comparazione…… 57
3.2 - Istologia…… 60

4. DISCUSSIONE……. 61
4.1 - Produzione dei modelli TC……... 62
4.2 - 3D printing ..…….…… 63
4.3 - Processo di *Reverse Engineering* (RE) e comparazione…...…… 64
4.4 - Istologia…….…… 65

5. CONCLUSIONE…… 66

6. BIBLIOGRAFIA…… 68

1. INTRODUZIONE

1.1 - **Chuck Hull e l'invenzione della stereolitografia**

Il 3D (*Three-Dimensional*) Printing è un processo che consente la realizzazione di oggetti tridimensionali mediante produzione additiva, a partire da un modello 3D digitale. [1]
Chuck Hull realizza l'idea nel 1983 mentre utilizza raggi UV (ultravioletti) per indurire vernici come la laccatura.
Definisce un metodo per creare oggetti solidi da successivi strati induriti di polimero liquido fotosensibile colpito da luce ultravioletta.
Nel suo brevetto, una luce concentrata ultravioletta viene focalizzata su una superficie di una vasca piena di fotopolimero liquido. La luce, mossa da un computer, disegna ogni strato dell'oggetto sulla superficie liquida, che si indurisce e si polimerizza.
È il sistema CAD (*Computer Aided Design*)/CAM (*Computer Aided Manufacturing*)/CAE (*Computer Aided Engineering*) che manovra la luce modellando la forma dell'oggetto in un numero elevato di strati. Partendo dal più basso fino in cima.
Nasce così nel 1986, con la pubblicazione del brevetto, la stereolitografia che Hull stesso definisce:

"Un sistema per generare oggetti tridimensionali basato sulla creazione di un modello trasversale dell'oggetto da costituire, sulla superficie di un medium fluido capace di alterare il suo stato fisico in risposta a stimoli sinergici quali radiazione incidente, bombardamento di particelle o reazioni chimiche, in lamine adiacenti che rappresentano le sezioni trasversali successive dell'oggetto che si integrano tra loro, provvedendo ad una progressiva crescita per apposizione dell'oggetto desiderato, per cui un oggetto è creato da una superficie sostanzialmente planare del medium fluido durante il processo di formazione." [2]

Da allora, il 3D Printing si è evoluto e differenziato, con l'introduzione di nuove tecniche di stampa ed innumerevoli materiali con le diverse caratteristiche meccaniche, stampabili sia da soli che in combinazione.

1.2 - Procedimento di produzione del modello 3D

1.2.1 Settori produttivi industriali ed artistici

Per poter stampare un qualsiasi oggetto in 3D, bisogna avere un modello 3D virtuale di partenza il quale può esser prodotto tramite software di modellazione tridimensionale come Blender (gratuito), AutoCAD (ha un costo di 1400€/anno) e OpenSCAD (gratuito). Altrimenti esistono scanner 3D che permettono di replicare l'oggetto che si desidera stampare. Una volta ottenuto il modello 3D virtuale viene salvato ed esportato nel formato ".stl" (*standard triangulation language*).
A quel punto, il file viene caricato in un software di *slicing*. Ne esistono di diversi tipi, tra i più famosi abbiamo CURA, Slic3R e Repetier host. Tramite tali software si possono impostare tutti i dati della stampante 3D ed i parametri per la stampa, come lo spessore del *layer* (strato), l'*infill* (riempimento), la velocità di stampa. Una volta inseriti i parametri si manda l'oggetto in stampa salvando il file in un formato che possa esser letto dalla stampante 3D, il G-Code.

1.2.2 Settore medico

In campo medico, il processo di 3D printing parte dall'acquisizione delle immagini che può avvenire da TC (tomografia computerizzata), RM (risonanza magnetica) o ecografia dell'area interessata che si desidera riprodurre. Sono ottenute mediante parametri radiologici specifici con lo scopo di limitare sempre al minimo l'esposizione del paziente.

1.2.2.1 - Partendo da immagini TC

Una volta effettuata la TC ed acquisite le immagini della regione di interesse, i file DICOM (*Digital Imaging and COmmunications in Medicine*) vengono importati in un software CAD che dà una ricostruzione lungo i 3 assi x/y/z (immagine 3D digitale). Ogni software CAD ha i propri strumenti (in genere quelli gratuiti sono meno *user friendly*). Viene presa in considerazione la sequenza di immagini su cui si vuole lavorare, si seleziona la ROI (*region of interest*) rimuovendo così tutto ciò che è superfluo e si procede con l'inserire il *threshold* (la soglia di interesse) utilizzando l'unità di Hounsfield (HU), una scala di misura usata per descrivere quantitativamente la radiodensità.

È una trasformazione lineare della misurazione del coefficiente di attenuazione rispetto alla radiodensità dell'acqua distillata (a pressione e temperatura in condizioni standard) che è definita come 0 HU, mentre la radiodensità dell'aria in condizioni standard è di -1000 HU.

Sostanza	HU
Aria	-1000
Polmone	-500
Tessuto adiposo	da -100 a -50
Acqua	0
Sangue	da +30 a +45
Fegato	da +40 a +60
Osso	da +400 a +3000

Tabella 1. Campi di assorbimento sostanze ed alcuni tessuti corporei.

Selezionato il parametro HU si procede col volume rendering che permette di passare dall'immagine 2D al modello virtuale 3D sul quale poi si possono eseguire eventuali ulteriori modifiche in base agli strumenti forniti dal software utilizzato ed alle capacità di chi esegue la ricostruzione. Una volta terminati i vari passaggi si effettua l'*export* del lavoro salvando il file sotto forma di formato ".stl" che permette alla stampante 3D di leggerlo e riprodurne il modello 3D fisico.

1.2.2.2 **- Partendo da immagini RM**

Attraverso la RM si possono ottenere immagini dettagliate di tutti i distretti corporei. Questo esame non utilizza radiazioni ionizzanti ma sfrutta i campi magnetici e per questo è possibile sottoporsi più volte alla procedura anche ad intervalli ravvicinati. Viene prescritta soprattutto nel settore neurologico, per evidenziare patologie dell'encefalo o del midollo, ma è molto utile anche in campo oncologico per la diagnosi dei tumori. Spesso è usata anche in campo ortopedico, mostra lo stato dei tessuti molli, ed in ambito cardiologico per valutare la funzione cardiaca. L'esame può essere condotto senza problemi anche su bambini e donne in gravidanza, ad eccezione del primo trimestre, dato che il campo magnetico a cui si è sottoposti è molto potente e potrebbero esserci delle controindicazioni.

Una volta ottenute le immagini, si caricano i file DICOM nel software CAD. In questo caso effettuare la ricostruzione è più complicato, occorre usare software con segmentazione manuale ed effettuare il riconoscimento dei tessuti. Ne risulta un modello meno definito nella riproduzione della situazione anatomica.

1.2.2.3 **- Partendo da immagini ecografiche**

In altri casi invece si può procedere alla ricostruzione del modello 3D partendo da immagini 3D US (ultrasuoni).

L'ecografia, utilizzando il fascio di ultrasuoni, non ha alcun effetto invasivo ne rischi per il paziente. Permette l'analisi di tutti i tessuti molli del corpo fatta eccezione per i limiti imposti dalla presenza di aria e del tessuto osseo.

I dispositivi 3D US sono progettati per acquisire un gran numero di immagini da visualizzare sul monitor che mostrano simultaneamente i piani sagittale, trasversale e coronale. L' organo che è stato studiato più da vicino con il dispositivo 3D US è sicuramente la prostata. Grazie alla sua particolare posizione anatomica, la ghiandola prostatica è ideale per studi di caratteristiche fisiologiche o patologiche. 3D US fornisce importanti informazioni sulla morfologia e sulla volumetria degli organi, oltre a svolgere un ruolo promettente nel lavoro diagnostico del carcinoma prostatico.

Il 3D Doppler consente una visione tridimensionale dell'albero vascolare sia nel rene (normale, patologico, trapiantato) che nei genitali esterni, consentendo uno studio approfondito di eventuali disturbi vascolari presenti. [3]

Un progetto, IN UTERO 3D, si occupa della creazione di un bassorilievo del nascituro con tecnologia 3D. Si basa su un esame ecografico 3D (il periodo migliore in cui effettuarlo è tra la 18a e la 30a settimana). Per creare l'immagine è stato sviluppato un software fondamentale per effettuare una conversione dell'esame ecografico dai dispositivi a ultrasuoni GE Voluson e Aloka. Le immagini ecografiche non vengono manipolate ma solo trasferite su un altro dispositivo di archiviazione dati. Il bassorilievo è una vera rappresentazione tridimensionale del bambino e dell'ambiente nel grembo materno. Si mantengono tutte le proporzioni, le relazioni spaziali e le dimensioni reali del nascituro. La creazione del bassorilievo richiede molte ore e un lavoro complesso svolto da uomo e

macchina: 2-3 ore per preparare il modello e 4-7 ore di stampa 3D per ricreare i modelli tattili fisici. [4]

1.2.3 **- Confronto dell'accuratezza di diversi software 3D**

Il flusso di lavoro che porta l'idea a divenire oggetto mediante processi di *additive manufacturing*, passa attraverso fasi fondamentali tra cui la progettazione CAD. Per compiere tale fase esistono molti software che spesso vanno a determinare la qualità del modello 3D prodotto sia dal punto di vista estetico che funzionale.

Esistono software gratuiti (*OpenSource*), scaricabili gratuitamente e non prevedono il pagamento di nessuna tassa per essere utilizzati né per salvare i progetti creati. Sono liberamente scaricabili senza limitazioni nel numero di licenze o di postazioni utilizzabili. Hanno una curva di apprendimento abbastanza veloce anche se, talvolta, soprattutto inizialmente possono risultare un po' ostici a causa di interfacce grafiche non proprio *user friendly*.

I software commerciali (a pagamento) invece, hanno dei costi anche molto importanti ma dal canto loro, normalmente, consentono di eseguire operazioni in maniera molto semplice e veloce per l'utente spesso attraverso procedure guidate *step by step*.

Vari autori hanno condotto degli studi sull'accuratezza e sulla semplicità di alcuni di questi software andandoli a confrontare tra loro.

Uno studio, condotto nell'ottobre 2019, ha cercato di confrontare l'accuratezza offerta da vari software di modellazione tridimensionale nella stampa di componenti di utilizzo finale, tramite tecnica FDM (*Fused Deposition Modeling*). L'obiettivo era quello di indagare la qualità della superficie e la stabilità dimensionale delle componenti prodotte confrontando tre software:

Simplify3D (costo di 150$), Cura (gratuito) e Slic3r 3D (gratuito). [5]

Per questo studio, le parti prodotte mediante stampante 3D a basso costo (Infitary M508) sono state: un supporto del telefono ed un ciondolo.

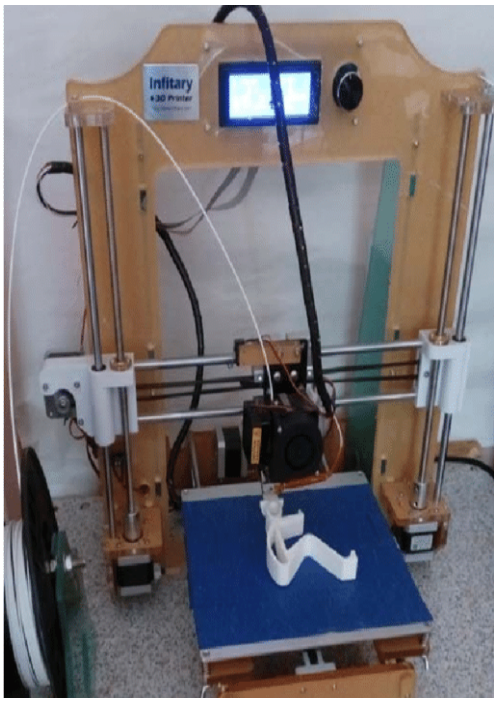


Figura 1. Stampante 3D a basso costo (Infitary M508) basata sulla tecnologia FDM mentre stampa un supporto del telefono in PLA (acido polilattico). [6]

I risultati, analizzati in termini di precisione, tempo di produzione e consumo di materiale, hanno mostrato differenze significative nella precisione dimensionale e di superficie raggiunta. Secondo la misurazione delle deviazioni degli elementi prodotti in termini di precisione dimensionale, il software Slic3r ha fatto da 0,10 mm a 0,61 mm. Se però viene presa in considerazione la visibilità come indicatore di superficie e qualità delle lettere, allora il software Slic3r non ha raggiunto un livello di qualità soddisfacente. Il software Cura (versione 15.04) ha raggiunto una migliore precisione dimensionale rispetto a Slic3r. La deviazione dimensionale tra il modello 3D e le parti stampate è stata da 0,05 mm a 0,36 mm. Nella qualità della superficie e delle lettere complesse, Cura ha raggiunto un alto livello di dettaglio. Il software Simplify3D invece, ha raggiunto in assoluto la migliore qualità e precisione dimensionale delle parti stampate. Lo scostamento dimensionale era nell'intervallo di 0,02 mm - 0,28 mm. La qualità della superficie e le lettere delle parti stampate corrispondono e si avvicinano alla forma originale. [6]



Figura 2. Ciondoli realizzati con la stampa 3D mediante i tre diversi software: Slic3r, Cura e Simplify3D. [6]

Uno studio invece, pubblicato nel giugno 2020 ha analizzato l'accuratezza delle ricostruzioni 3D della regione maxillofacciale di 20 pazienti utilizzando la TC (KODAK 9500 3D®) per rilevare le immagini relative alla morfologia delle strutture anatomiche. I criteri di inclusione comprendevano: scansioni TC di buona qualità, un campo di vista (FOV) comprendente l'intero osso mandibolare, l'assenza di artefatti o distorsione dell'immagine, deformità cranio-facciali, segni o sintomi di disordine temporomandibolare ed impianti dentali. A seguire la fase di rilevazione dell'*imaging* c'è stato un accurato processo di segmentazione, fondamentale per la ricostruzione fisica dell'anatomia 3D. L'obiettivo dello studio era valutare l'accuratezza di diversi software per la segmentazione semiautomatica della mandibola rispetto alla segmentazione manuale, utilizzata come *gold standard*. Come approccio manuale veniva usato Mimics, mentre per l'approccio semiautomatico di segmentazione erano stati selezionati quattro software: Invesalius, ITK-Snap, Dolphin 3D, 3D Slicer.[7]

La precisione della segmentazione semiautomatica è stata valutata: confrontando i volumi mandibolari ottenuti con il *rendering* 3D semiautomatico e quelli mediante segmentazione manuale attraverso l'analisi di deviazione tra i due modelli mandibolari. Non sono state riscontrate differenze significative nel totale dei volumi tra i modelli mandibolari 3D ottenuti tramite Mimics = 40,85 cm^3, ITK-Snap = 40,81 cm^3, Invesalius = 40,04 cm^3, Dolphin 3D = 42,03 cm^3 e mediante 3D Slicer = 40,58 cm^3.

Sono state trovate elevate correlazioni tra le segmentazioni semiautomatiche e quella manuale, con coefficienti R (coefficiente di correlazione) che vanno da 0.960 a 0.992, suggerendo che il *rendering* 3D della mandibola è risultato altamente affidabile con i software usati.

Esame	Mimics		ITK-Snap		Invesalius		Dolphin 3D		Slicer 3D	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Misura 1	40.85	4.16	40.81	4.14	40.04	3.91	42.03	4.07	40.58	4.10
Misura 2	40.63	4.35	40.43	4.34	40.04	4.09	42.02	4.93	41.08	4.79
ICC	0.992		0.992		0.983		0.938		0.901	

Tabella 2. Statistiche descrittive delle medie e delle deviazioni standard (DS) volumetriche misurate dalla mandibola per i vari programmi. ICC: coefficiente di correlazione. [7]

L'analisi è stata completata con la visualizzazione di mappe 3D a colori a due campi di tolleranza, rispettivamente 0,20 mm (tolleranza A) e 0,50 mm (tolleranza B), per valutare ed individuare meglio la discrepanza tra le superfici dei modelli (Figura 3). Il calcolo della deviazione massima è stato impostato a 1,00 mm.

Secondo l'analisi della deviazione, i modelli mandibolari ottenuti con ITK-Snap hanno mostrato la più alta percentuale di corrispondenza (Tolleranza A = 88,44%, Tolleranza B = 97,30%), mentre quelli ottenuti con Dolphin 3D la più bassa (Tolleranza A = 60,01%, Tolleranza B = 87,76%).

La mappa a colori ha mostrato che l'area di disallineamento tra il modello mandibolare reale e quello ottenuto attraverso le segmentazioni semiautomatiche si trovava principalmente a livello condilo, con una sottovalutazione in genere di questa regione anatomica. [7]

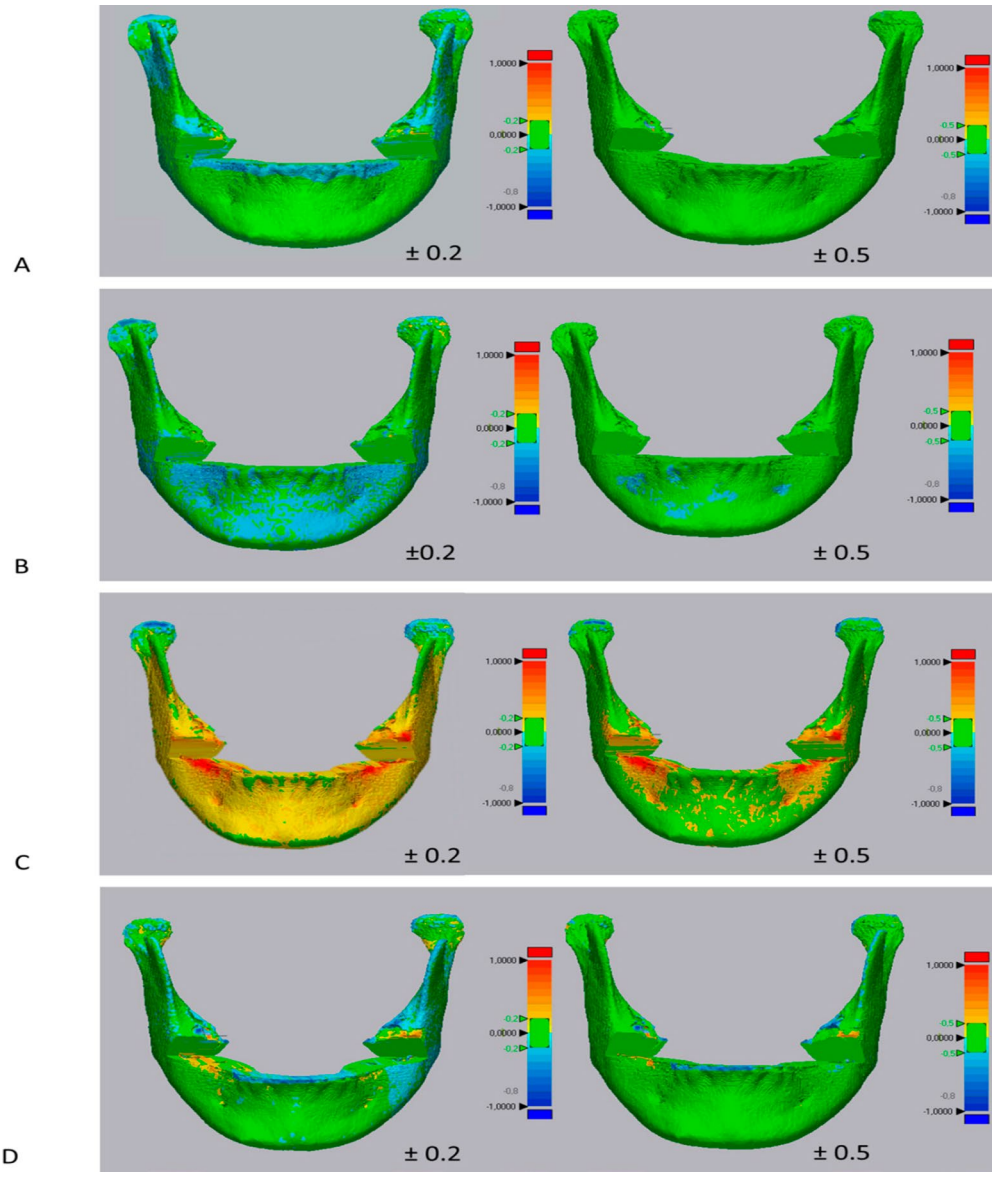


Figura 3. Analisi della deviazione tra modelli mandibolari 3D ottenuti con la segmentazione semiautomatica (A-ITK-Snap; B-Invesalius; C-Dolphin 3D e D-3D Slicer) ed il modello reale (segmentazione manuale). Il verde della barra della scala dei colori, sulla destra, rappresenta il campo di tolleranza. La mappa dei colori a sinistra è impostata su un intervallo di tolleranza di ±0,2 mm (Tolleranza A) mentre a destra l'intervallo di tolleranza è ±0,5 mm (Tolleranza B). [7]

Concludendo, nello studio si sono apprezzati i vantaggi della segmentazione semiautomatica soprattutto perché più veloce di un approccio manuale e non influenzata dall'affidabilità dell'operatore. [8] La precisione del processo di segmentazione influenza la qualità della rappresentazione volumetrica 3D delle strutture ossee, che sono importanti ai fini della diagnosi, della pianificazione del trattamento e della valutazione dei risultati del trattamento. È importante andare a ridurre al massimo il gap con la realtà e rendere il modello stampato quanto più accurato possibile.

1.3 - Tipologie di stampa 3D

Per realizzare un oggetto tramite 3D printing esiste più di una tecnica. La tecnologia più comune (grazie al suo basso costo) è sicuramente la stampa a deposizione di filamento, FDM (*Fused Deposition Modeling*). Altre tecniche di stampa sono la SLS (*Selective Laser Sintering*) ed il DLP (*Digital Light Processing*), oltre che altre metodologie usate per la realizzazione di oggetti in leghe metalliche e altri materiali. [9] (Tabella 3)

1.3.1 SLA – STEREOLITOGRAFIA

Le stampanti 3D a stereolitografia (metodo più antico di 3D printing) permettono di realizzare oggetti partendo da una vasca contenente resine epossidiche allo stato liquido. Il processo prevede la solidificazione di uno strato di resina sopra l'altro per mezzo di un raggio laser che viene riflesso da una lente e disegna gli strati dell'oggetto desiderato. Le resine utilizzate con questa tecnologia sono dei fotopolimeri, ossia materiali polimerici che si solidificano se sottoposti ad un raggio di luce avente determinate caratteristiche. Tali resine fotosensibili presentano scarse qualità meccaniche e deterioramento precoce, soprattutto se esposte a raggi solari o all'umidità. Per sostenere le parti dell'oggetto di stampa è necessario utilizzare dei supporti, che possono essere disegnati appositamente o calcolati dal software CAM in modo automatico. La stereolitografia utilizza un formato di file ".stl" per interpretare i dati in un file CAD, consentendo la comunicazione elettronica delle istruzioni alla stampante 3D. [10]

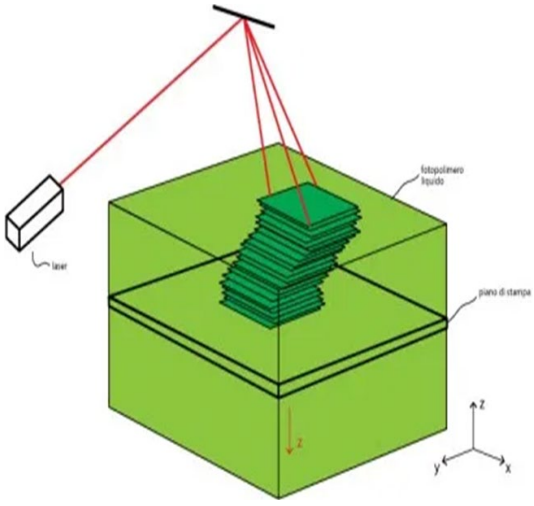


Figura 4. Metodo di stampa SLA. Un raggio laser riflesso da una lente permette la solidificazione dei fotopolimeri, presenti nella vasca allo stato liquido, strato dopo strato. [9]

1.3.2 **FDM – *Fused Deposition Modeling*: STAMPANTE A FILAMENTO**

Un filamento polimerico viene riscaldato da una resistenza e spinto attraverso un ugello, il quale, spostandosi, va a depositare il materiale strato su strato dal basso verso l'alto. La temperatura di estrusione dipende dal polimero utilizzato nella fase di stampa. Uno dei materiali più usati è l'Acrilonitrile Butadiene Stirene Plus (ABSplus - p430). Per evitare la deformazione dei materiali stampati dalla forma desiderata, dovuta all'instabilità del filo viscoso o alle forze gravitazionali, è si usa materiale di supporto solubile in polimero termoplastico sintetico SR-30. Comunemente utilizzato è anche il PLA (Acido Polilattico) che viene estruso ad una temperatura compresa tra i 180 e 210 °C. Altri materiali richiedono temperature di estrusione ben maggiori come l'ULTEM (materiale altamente performante e resistente alle deformazioni), il PEEK (apprezzato per l'alta resistenza termica) o il PMMA (comunemente chiamato Plexiglass).
Il diametro dell'ugello è variabile e definisce due parametri importanti: velocità di stampa (a parità di dimensioni dell'oggetto in stampa, un ugello più grande estrude più materiale, permettendo di finire la lavorazione più velocemente) e la precisione con cui viene depositato il materiale (un ugello più piccolo permette di ottenere forme più precise). [11]
La tecnologia FDM ha la capacità di produrre costruzioni rapidamente, con accuratezza dimensionale ed eccellenti proprietà meccaniche. Perciò, è ampiamente usato per la prototipazione nell'industria. In medicina, viene utilizzato per fabbricare dispositivi medici specifici per il paziente (impianti, protesi, modelli anatomici e guide chirurgiche).

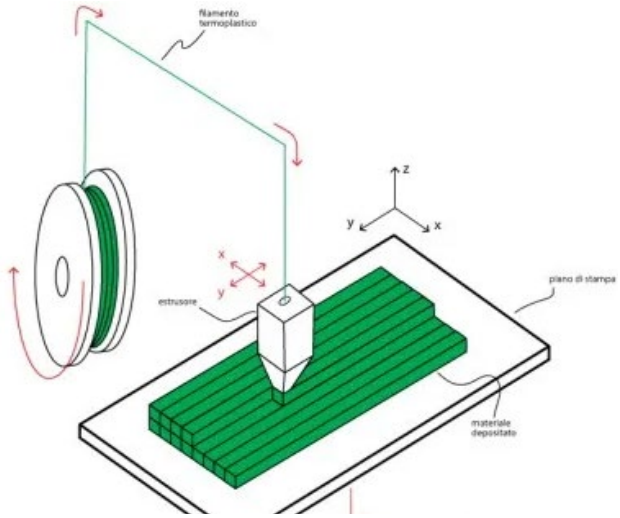


Figura 5. Metodo di stampa FDM. Su un piano di stampa viene depositato materiale strato su strato. Il polimero usato nella fase di stampa passa in un filamento termoplastico dove viene portato ad una temperatura che ne permette l'estrusione attraverso un ugello che ne regola la velocità e la precisione richiesta. [9]

1.3.3 **DLP – *Digital Light Processing*: STAMPANTE 3D A RESINA**

Utilizza un fascio di luce proveniente da proiettori o schermi LCD (*Liquid Crystal Display*). Il processo prevede la fotopolimerizzazione di una resina fotosensibile, inizialmente allo stato liquido.

Al centro della tecnologia DLP troviamo un dispositivo digitale a microspecchi (DMD – *Digital Micromirror Device*) che corrisponde ad un meccanismo di modulazione della luce e permette di coprire in modo dinamico un'ampia area di superficie. La precisione di questo sistema di specchi permette di arrivare a qualità di stampa notevoli, pari circa a 30 micron.

La stampante 3D a resina solidifica uno strato intero alla volta, proiettando un fascio di luce su tutta la superficie da lavorare. Il tempo impiegato per solidificare gli strati dipende dalla potenza della fonte luminosa e dalla dispersione di luce, che è bene avvenga il meno possibile per garantire una buona riuscita di stampa. Le stampanti DLP possono utilizzare un'ampia gamma di materiali, anche morbidi e flessibili.

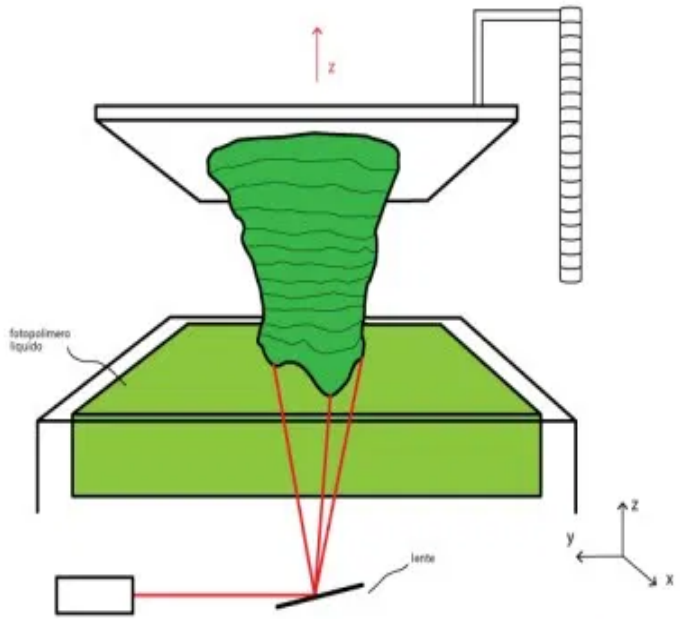


Figura 6. Metodo di stampa DLP. Si ha una vasca piena di fotopolimero liquido al di sotto della quale si trova una sorgente laser con un sistema digitale a microspecchi che modula la luce nello spazio e permette di ricoprire in modo dinamico l'area della superficie. I raggi permettono al fotopolimero di solidificare strato dopo strato. [9]

1.3.4 **SLS – *Selective Laser Sintering*: STAMPANTI 3D A POLVERI**

Permette di ottenere elementi compatti partendo da materiali polverulenti. Sfrutta una luce laser che va a colpire uno strato di polvere, solitamente polimerica, accolta all'interno di una vasca, e che sinterizza tra loro le particelle interessate. La costruzione degli oggetti avviene sinterizzando uno strato di polvere sull'altro: alla fine sarà necessario rimuovere l'oggetto dalla vasca in cui è stato prodotto e pulirlo dalle polveri circostanti, non colpite dal raggio laser.

L'altezza degli strati di stampa può arrivare a grandezze nell'ordine dei 20 micron.

Utilizzando una stampante 3D SLS non servono i supporti all'oggetto in stampa poiché, il materiale che non viene sinterizzato, fa da supporto agli strati successivi. Inoltre, il materiale che, all'interno di una sessione di stampa, non viene impiegato sarà utilizzabile nuovamente.

Con tale tecnologia si usano principalmente polimeri, come polistirene o nylon (puro o in combinazione con fibre di vetro o di carbonio), metalli, tra cui acciaio, titanio e varie leghe, compositi e polveri di arenaria.

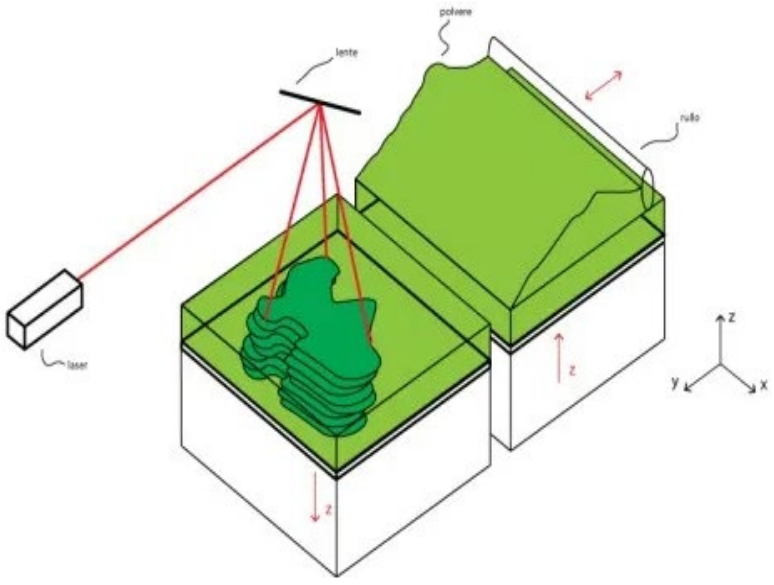


Figura 7. Metodo di stampa SLS. Sfrutta la presenza di una vasca contenente materiali polverulenti i quali vengono colpiti da un raggio laser riflesso sulla lente posta sopra il banco da lavoro comportando una sinterizzazione tra le particelle interessate. Vengono a costituirsi uno strato sopra l'altro e la polvere non coinvolta funge da supporto. [9]

Processi	Principi
Stampa ad estrusione	
Modellazione a deposizione fusa (FDM)	Un materiale termoplastico viene fuso e posizionato sulla piattaforma di costruzione strato per strato, fino a quando l'oggetto non si forma.
	Materiali: acrilonitrile butadiene stirene (ABS), acido polilattico (PLA), nylon
Bioprinting	I materiali biologici vengono estrusi attraverso un ugello sotto pressione per depositare i materiali in strati sequenziali fino alla costruzione dell'impalcatura.
	Materiali: alginato, chitosano, gelatina, collagene, fibrina
Sinterizzazione del materiale	
Sinterizzazione laser selettiva (SLS)	Un raggio laser ad alta potenza fonde i materiali in polvere secondo uno schema strato per strato per formare un oggetto.
	Materiali: nylon, poliammide
Produzione di fascio di elettroni (EBM)	EBM è simile a SLS, ad eccezione del fascio di elettroni ad alta potenza utilizzato per fondere le particelle in polvere.
	Materiali: titanio, lega cobalto-cromo
Stereolitografia (SLA)	Un raggio laser UV indurisce selettivamente la resina fotopolimerica a strati. Ogni strato viene solidificato e costruito sopra il successivo finché l'oggetto non si forma.
	Materiali: fotopolimeri
Produzione continua di *Liquid Interface* (CLIP)	CLIP è simile a SLA, tranne per il fatto che il raggio UV viene fatto passare attraverso una finestra trasparente nella parte inferiore della resina e la piattaforma di costruzione si solleva verso l'alto tenendo l'oggetto stampato in 3D.
	Materiali: fotopolimeri
Rilegatura materiale	
Binder Jetting / Inkjet	Un materiale legante liquido viene selettivamente fatto cadere nel letto di polvere in strati alternativi di liquido-polvere legante la polvere, fino a formare l'oggetto finale.
	Materiali: amido o gesso (letto in polvere) e acqua (legante)
Polyjet	La stampa Polyjet è simile al getto d'inchiostro, ma invece degli agenti leganti, il liquido fotopolimerico viene spruzzato a strati sulla piattaforma di costruzione e viene polimerizzato istantaneamente utilizzando la luce UV.
	Materiali: polipropilene, polistirolo, policarbonato
Laminazione	
Produzione di oggetti laminati (LOM)	Strati di materiale rivestito con adesivo vengono successivamente incollati insieme e tagliati nelle forme richieste utilizzando un laser.
	Materiali: fogli di carta sottili, plastica di polivinil caprolattame (PVC) o laminati metallici

Tabella 3. Riassunto delle tipologie di stampa 3D con il loro funzionamento ed i materiali opportuni.

1.4 - Materiali del modello stampato in ambito medico

I materiali sono il nodo centrale della stampa 3D nel settore medicale e dipendono strettamente dalle applicazioni. Quando si tratta di fabbricare componenti che non sono a diretto contatto con il paziente, per esempio il modello di un cuore stampato unicamente per pianificazione chirurgica, non è ovviamente necessario che abbiamo caratteristiche di biocompatibilità. Quando però sono destinati all'impianto definitivo nel corpo umano, come nel caso di una placca cranica che sostituisce un osso danneggiato, oppure utilizzati esternamente ma a contatto con il corpo (per esempio una protesi acustica), i materiali impiegati devono essere assolutamente biocompatibili e rispondere ai requisiti fissati da specifiche normative internazionali.
Chi produce o stampa in 3D dispositivi medici deve effettuare test che tengano conto della risposta dei materiali nelle diverse condizioni di esposizione, natura, frequenza, tipologia e durata del contatto del dispositivo con il paziente.
Tra i materiali metallici, la lega di titanio Ti6Al4v, conosciuta anche come Titanio Grado 5 o lega 6-4, è la più utilizzata. (Tabella 4)
In particolare, il titanio ha proprietà di osteointegrazione e grazie alla struttura trabecolare, realizzabile con la stampa 3D, simula il comportamento meccanico dell'osso. Le parti prodotte in titanio Ti6Al4v possono essere lavorate, sottoposte a processo di elettroerosione a filo, saldate, levigate e verniciate, qualora necessario.
Alternativa meno costosa è l'acciaio inossidabile, che in diverse formulazioni viene di solito impiegato per dispositivi medicali e ortopedici, ma anche per strumenti chirurgici (è sterilizzabile) che devono resistere all'azione di acidi e alla corrosione in genere. Tra le applicazioni possibili troviamo i dispositivi temporanei di osteosintesi, come i chiodi omerali e gli stabilizzatori esterni modulari (SEM).
Nella manifattura additiva di parti medicali sono molto apprezzate anche le leghe di cobalto. La più diffusa è la Co28Cr6Mo, che contiene il 28% di cromo e il 6% di molibdeno, utilizzata principalmente per la fabbricazione di protesi articolari. [12]

Passando ai polimeri, il materiale principe tra le plastiche è la poliammide. Ha buone proprietà meccaniche, per la resistenza al calore e l'eccellente inerzia agli agenti chimici, viene generalmente utilizzato per la produzione di protesi. (Tabella 4)

La ricerca dei componenti da utilizzare per il 3D printing in ambito medico è in continua fase di studio per cercare di identificare un materiale idoneo e senza rischi soprattutto per quanto concerne il discorso delle componenti impiantabili.

Genere	Vantaggi	Svantaggi	Applicazioni
Metalli e leghe metalliche (ad esempio: oro, platino, titanio, acciaio, cromo, cobalto)	Elevata resistenza, Facile da fabbricare e sterilizzare	Corrosivo, Allentamento asettico, Modulo elastico eccessivo	Impianti ortopedici; viti; perni e placche
Ceramica e composti di carbonio (ad esempio: sali di fosfato di calcio (HA), vetro, ossidi di alluminio e titanio)	Elevata resistenza, Biocompatibilità, Resistenza alla corrosione	Difficile da modellare, Modulo elastico eccessivo	Impianti ortopedici bioattivi; Impianti dentali; Apparecchi acustici artificiali
Polimeri (ad esempio: PMMA (poli metil metacrilato), policaprolattone (PCL), PLA, policarbonati, poliuretani)	Biodegradabile, Biocompatibile, Facilmente modellabile e prontamente disponibile, Resistenza meccanica adeguata	Si dissolve parzialmente nei fluidi corporei, Difficile da sterilizzare	Impianti ortopedici e dentali; Protesi; Ponteggi di ingegneria dei tessuti; Sistemi di somministrazione di farmaci
Compositi (ad esempio: compositi per otturazioni dentali, cemento osseo metilmetacrilato rinforzato con fibra di carbonio + polietilene ad altissimo peso molecolare)	Eccellenti proprietà meccaniche, Resistente alla corrosione	Costoso, Metodi di produzione laboriosi	Impianti ortopedici porosi; Otturazioni dentali; Cateteri e guanti di gomma

Tabella 4. Classificazione dei biomateriali con i loro vantaggi, svantaggi ed applicazioni.

1.5 - **Utilizzi 3D printing nei diversi settori produttivi**

Il 3D Printing è sempre più utilizzato nei vari settori. Alcuni esempi del suo impiego sono nel:

1.5.1 **Settore nautico**

La stampa 3D nel settore nautico può significare una vera e propria svolta nei processi di produzione/costruzione. Con questa tecnologia i vantaggi potrebbero essere molteplici, dall'abbattere i costi di magazzino (producendo i pezzi di ricambio per le navi direttamente sul posto, quando serve, permette di tagliare i costi di stoccaggio e di spedizione), riduzione nel tempo di produzione dei pezzi, personalizzazione e maggiore efficienza energetica (meno sprechi e consumo di carburante).

L'Università del Maine ha costruito in un unico pezzo, tra il 19 e il 22 settembre 2019, la barca stampata in 3D più grande al mondo, il 3Dirigo, partendo da un composto di plastica e cellulosa. È lunga 7,62 metri, pesa 2.268 kg e ad oggi è il più grande oggetto stampato in 3D. [13]

1.5.2 **Industria Manifatturiera**

Il 3D printing nel settore manifatturiero è divenuto ormai un elemento essenziale nell'Industria 4.0 e l'evolversi della tecnologia ha portato le stampanti 3D ad ottenere un ROI (*return on investment*) più elevato rispetto alle tecniche di produzione convenzionali. Il nuovo panorama industriale, infatti, è un misto tra i metodi di manifattura tradizionale e le nuove tecnologie. Il 3D printing ha già diversi ruoli nel processo di produzione. La progettazione e la prototipazione rapida sono due dei principali processi che traggono vantaggio dalla stampa 3D, permettendo di ridurre i tempi e i costi necessari per ottenere un prodotto valido. Utilizzando la stampa 3D, è così possibile creare diverse iterazioni di vari progetti per testare e raccogliere feedback, consentendo alle aziende di determinare in anticipo quale sia il modello migliore. In passato, questo tipo di pratica sarebbe stata costosa e probabilmente insostenibile anche per le società più redditizie. Oggi è alla portata di quasi tutte le imprese. [14]

1.5.3 **Aerospaziale & Difesa**

La NASA utilizza il 3D printing in più ambiti, da componenti del motore dei razzi a piccoli satelliti. L'astronave di nuova generazione Orion (destinata a trasportare passeggeri su Marte) utilizzerà oltre 100 parti stampate in 3D, create in un materiale adatto allo spazio. [15][16]

1.5.4 **Industria Materie Plastiche**

Alcuni tra i principali materiali utilizzati per il settore delle materie plastiche sono: ABS (plastica comunemente utilizzata nella carrozzeria di auto, elettrodomestici e custodie per telefoni cellulari. È flessibile e resistente agli urti.), PEEK (polimero termoplastico semicristallino), CARBON PEEK (ha un'eccellente rigidità e stabilità termica), Poliammide, Carbon PA, polipropilene. Questi materiali possono essere usati tramite due tecniche di stampa: FDM oppure la Multi Jet Fusion. [17]

1.5.5 **Gioielleria**

Il settore orafo, è stato uno dei pionieri nell'utilizzo del 3D printing. Sin da subito, infatti, sono stati riscontrati importanti vantaggi nella riduzione dei tempi di produzione e nel superamento dei limiti geometrici. Permette inoltre di abbattere i costi di realizzazione. Le resine usate per la gioielleria sono: *Castable Wax* (ha dettagli netti e fusione pulita con cera al 20%. Permette una fusione affidabile e di ottenere superfici lisce. Ideale per prototipi di gioielli personalizzati e fusioni a cera persa), *Castable* (è un polimero puro che richiede un processo di combustione diverso dai soliti processi a cera. Questo materiale è basato sulla formula originale per la fusione a cera persa diretta), Opaca standard (disponibile nei colori bianco, nero e grigio, la resina standard ha una finitura opaca che mette in risalto i dettagli, caratteristica che la rende ideale per una prototipazione rapida ed economica della gioielleria. Questo materiale è perfetto per le prove personalizzate a costi contenuti). [18]

1.5.6 **Automotive** [19]

I vantaggi del 3D printing nel settore automotive sono: ripetibilità delle parti, ottimizzazione topografica (permette di gestire geometrie complesse col minimo scarto, utilizzando materiali leggeri ed al tempo stesso è possibile ottenere ottima resistenza), ottenere parti finite leggere (un'auto più leggera consuma meno carburante, il che la rende anche più rispettosa dell'ambiente), costi più bassi (con la manifattura additiva è possibile realizzare lotti di piccole dimensioni a costi più bassi), riduzione del numero di parti necessarie (è possibile realizzare un unico pezzo stampato, anziché combinare varie parti, ciò permette di ridurre i tempi totali), riduzione degli scarti, personalizzazione, sostituzione veloce delle parti di ricambio per auto.

La Jaguar ha utilizzato la scansione 3D per ricreare il classico modello XKSS del 1957. La riproduzione completa ha richiesto 18 mesi. L'AUDI invece, nel 2017, ha inaugurato un centro di stampa 3D a Ingolstadt e collabora con SLM Solutions Group AG, azienda specializzata nella produzione di additivi metallici, per la produzione di prototipi e pezzi di ricambio. [20]

1.5.7 **Elettronica di Consumo**

Il 3D printing ha permesso nel campo dell'elettronica di consumo una maggiore personalizzazione, maggiore libertà di design, *time-to-market* (tempo che intercorre dall'ideazione di un prodotto alla sua effettiva commercializzazione) più veloce, riduzione dello spreco di materiale, *supply chain* (gestione della catena di distribuzione) efficienti. [21]

1.5.8 **Design & Architettura** [22][23]

3D printing di modelli architettonici consente di ridurre il numero di passaggi e di migliorare i tempi di progettazione, nonché di mantenere l'elevato livello di dettaglio del modello architettonico finale. L'utilizzo del CAD 3D in ingegneria e architettura permette di stampare il modello complessivo o di singoli elementi sulla stampante 3D, con la stessa semplicità della stampa su carta. Non solo, per

costruire modelli architettonici si è iniziato anche a costruire tramite il 3D printing. Ciò è dimostrato da alcuni progetti già portati a termine come il ponte pedonale di Alcobendas, inaugurato il 14 dicembre 2016, presso il parco urbano di Castilla-La Mancha. È stato progettato dall'Istituto di Architettura Avanzata della Catalogna (IAAC); ha una lunghezza complessiva di 12 metri e una larghezza di 1,75 metri ed è formato da strati di polvere di cemento microrinforzata con polipropilene. La struttura è composta da 8 blocchi, tutti riprodotti con la tecnica del 3D printing.

1.5.9 **Armi**

Oltre ai grandi vantaggi d'impiego che il 3D printing ha già apportato nei vari settori, c'è però la paura che possa diffondersi per scopi illeciti come avvenuto il 9 ottobre 2019 quando, un uomo ha cercato di massacrare i sostenitori di Yom Kippur in una sinagoga di Halle, in Germania. L'uomo armato di pistole le cui componenti erano state fabbricate in casa tramite stampante in 3D ha ucciso nell'attacco terroristico due persone. [24]

La prima pistola stampata in 3D, la Liberator, risale al 2013 ad opera di Cody Wilson. Egli mise l'*upload* del progetto digitale della Liberator in rete, reso disponibile gratuitamente a tutto il mondo ed in soli due giorni fu scaricato oltre 100.000 volte. La nascita della Liberator ha subito messo in moto il governo americano, che ha reso illegale manifattura, vendita, acquisto e possesso di armi stampate in 3D. Ciò che preoccupa però è il fatto che qualsiasi malintenzionato possa avere facilmente accesso alla tecnologia necessaria per produrre una pistola, stando comodamente seduto sul divano di casa propria. [25] Il Ministero dell'Interno austriaco ha sperimentato i colpi di quest'arma contro alcuni blocchi di gelatina con densità simile a quella del corpo umano. Karl-Heinz Grundböck, portavoce del Ministero, ha dichiarato che la realizzazione dell'arma è un procedimento alla portata di chiunque e che il risultato è a tutti gli effetti letale. Le forze dell'ordine sono allarmate per due fattori: la difficoltà di individuazione (essendo in plastica non vengono rilevati dai metal detector, rendendola l'arma perfetta per attacchi terroristici o tentativi di omicidio) e la facilità di acquisto. Potrebbero mettere in difficoltà le indagini sui crimini compiuti data la facilità con

cui ci si può liberare di un oggetto di plastica, semplicemente sciogliendolo e cancellando così ogni prova della sua esistenza.

Anche risalire all'arma del delitto partendo dal proiettile risulterebbe inefficace, dal momento che una pistola come la Liberator è virtualmente compatibile con ogni tipo di munizione. Il colpevole può anche facilmente rimuovere ogni sua traccia digitale relativa alla fabbricazione dell'arma (cancellando la cronologia dei *download*, utilizzando un *browser* con navigazione anonima come Tor). [25][26]



Figura 8. Liberator di Cody Wilson, 2013. Pistola monouso, composta in totale da 16 parti, 15 delle quali stampabili in 3D. L'unica sezione in metallo è il percussore, ossia la punta che colpisce il proiettile per far esplodere la polvere da sparo contenuta al suo interno. Per questo scopo è necessario utilizzare un chiodo metallico, comunemente reperibile in ferramenta. Per rendere la pistola "in regola" con le norme americane (e quindi rintracciabile dai metal detector) Wilson aveva previsto nella prima versione un'ulteriore componente in ferro nell'impugnatura dell'arma. Successivamente fu rimossa, in quanto non necessaria al funzionamento dell'arma. Il costo totale per la realizzazione della pistola è di circa 1500 dollari: 1400 per l'acquisto di una stampante 3D e meno di 100 per procurarsi la plastica necessaria. Il tempo richiesto per stampare ed assemblare è inferiore alle 30 ore. [25]

1.6 - **Utilizzi 3D printing nel settore medico**

L'idea del 3D printing nacque da Chuck Hull nel 1986, all'inizio degli anni 2000 è stata introdotta nella pratica clinica per protesi e impianti dentali personalizzati. [27] Nel 2000 Curodeau nel suo articolo ha presentato il nuovo metodo di fabbricazione della stampa 3D per la produzione di protesi ortopediche. Purtroppo, questa nuova procedura avrebbe avuto ancora bisogno di diversi miglioramenti. [28] Oggi le applicazioni del 3D printing in ambito medico sono aumentate, grazie alla scadenza, nel 2009, del brevetto 5.121.326 sulla tecnologia FDM, che ha permesso il calo considerevole del prezzo delle stampanti 3D, rendendole economicamente accessibili alle piccole e medie imprese e favorendone l'ingresso in tutte le realtà [29] ed alla semplificazione delle tecnologie, anche se miglioramento e sviluppo sono ancora necessari. [30]

L'utilizzo della stampa 3D per fini medici, sia reali che potenziali, possono essere racchiusi in diverse grandi categorie: creazione di protesi, impianti e modelli anatomici personalizzati, la ricerca farmaceutica per quanto riguarda il dosaggio dei farmaci, le forme di somministrazione e la scoperta di nuove molecole, fabbricazione di tessuti e organi. [31]

Settori medici:

1.6.1 **Settore odontoiatrico**

La stampa 3D trova applicazione per creazione di modelli per: corone e ponti, allineatori trasparenti e *retainer*, diagnostica, dime chirurgiche, bite occlusali, fusione e stampaggio, protesi dentali con 4 tonalità per la base e 6 per i denti. Col 3D printing, realizzare applicazioni dentali è semplice, veloce e conveniente, riduce i costi ed aumenta la soddisfazione dei pazienti.

Formlabs ha da poco presentato due nuove resine per protesi dentali, biocompatibili a lungo termine, la *Denture Base* e la *Denture Teeth A2*, che potranno essere utilizzate solo sulla stampante 3D Form 3B (ultima introdotta, ha volume di stampa di 14,5 × 14,5 × 18,5 cm, ciò permette risparmio di tempo).

La resina *Denture Base* permetterà di stampare in 3D le basi protesiche e protesi di prova in colorazione rosa chiaro, simulando il colore della gengiva in quattro tonalità.

La resina *Denture Teeth A2* permetterà di stampare in 3D protesi dentali provvisorie, simulando il colore in 6 diverse tonalità. [32]

1.6.2 **Cardiochirurgia**

Il 3D printing, permette di ottenere componenti cardiache funzionali, anatomicamente fedeli e capaci di fornire performance fluidodinamiche soddisfacenti. È possibile basare sulla stampa 3D la progettazione di modelli patologici realistici, ad esempio per lo studio di malformazioni cardiache, al fine di poter valutare durante il *training* pre-operatorio l'efficienza e l'efficacia di una terapia. La stampa 3D permette anche di creare *device* personalizzati come protesi valvolari biocompatibili e perfettamente adattate al cuore del paziente.

Un cuore realizzato con una stampante 3D ha aiutato un chirurgo di Louisville, nel Kentucky, a salvare la vita di un bimbo di 14 mesi. Il modello è risultato indispensabile per decidere come operare. Roland, il piccolo paziente, era nato con quattro diverse malformazioni congenite al cuore. "Mentre pianificavo l'intervento - racconta Erle Austin, il capo del team chirurgico - ho mostrato le immagini del cuore ad altri tre colleghi, ottenendo però opinioni contrastanti sul da farsi". Per riuscire a capire come procedere allora Austin si è rivolto all'università di Louisville, che tramite un software in grado di tradurre le immagini TC, in 20 ore e con 600 dollari di materiali ha realizzato un modello 3D del cuore di Roland in tre parti, uguale all'originale ma grande il doppio. "Il modello mi ha aiutato ad effettuare l'intervento con una procedura che non mi sarebbe mai venuta in mente - spiega il chirurgo - con una grande riduzione dei tagli e delle suture necessarie e quindi del tempo di intervento". [33]

Il 3D printing può servire anche per testare nuovi *device* medicali, ad esempio per pianificare l'inserimento di stent endovascolari e sperimentare i modelli di flusso del sangue. All'Università di Stanford (California), alcuni ricercatori stanno perfezionando dei cateteri cardiovascolari personalizzati che servono per mappare l'attività elettrica del cuore e descrivere eventuali anomalie, come la fibrillazione atriale, una delle aritmie più diffuse. [34]

L'ultima innovazione in questo campo è la stampa di valvole cardiache, realizzate partendo da TC o RM, che permettono di stampare un oggetto in silicone, flessibile e biocompatibile, che si adatta perfettamente al cuore del paziente.

Queste nuove valvole presentano numerosi vantaggi rispetto a quelle attuali, meccaniche o derivate da animali: possono essere realizzate in circa un'ora e mezza, con un notevole risparmio di tempo e sono più facili da collegare al tessuto cardiaco,

evitando di fatto il rischio di dover ricorrere per molto tempo (se non a vita) a terapie antirigetto molto pesanti per l'organismo. Il nuovo approccio potrà aiutare a far fronte al progressivo invecchiamento della popolazione mondiale: si stima, che nel 2050 circa 850.000 persone avranno bisogno di sostituire una delle proprie valvole cardiache. Queste valvole sono ancora in fase di sperimentazione e i ricercatori chiariscono che ci vorranno ancora 10 anni circa prima che siano disponibili. [35]

1.6.3 Chirurgia addominale, urologia e vascolare: preparazione di modelli per lo studio di tumori e malformazioni

Per quanto riguarda la chirurgia addominale, il 3D printing sta divenendo sempre più importante come dimostra il numero crescente dei lavori di ricerca pubblicati negli ultimi anni. Si ritrovano articoli del 3D printing per la chirurgia addominale del tratto gastrointestinale, utero, milza, vasi addominali, pancreas, fegato e rene.

Un esempio dell'applicazione del 3D printing in urologia può essere fornito nella procedura di puntura percutanea del rene durante intervento di nefrolitotrissia per calcolosi renale che normalmente viene eseguita dopo lo studio di immagini TC con fase urografica, utilizzando ecografia addominale intraoperatoria e c'è la possibilità di inserire mdc (mezzo di contrasto) nel rene tramite catetere ureterale posizionato per via retrograda.

Partendo da immagini TC con mdc in fase urografica, è stata eseguita una ricostruzione 3D virtuale delle regioni anatomiche interessate (parenchima renale, vie escretrici, calcoli). Poi dal modello virtuale è stato realizzato un modello fisico in resina colorata. Il chirurgo prima dell'intervento ha così analizzato la ricostruzione virtuale e manipolato direttamente il modello fisico 3D al fine di migliorare la conoscenza dell'anatomia specifica del singolo paziente e facilitare la puntura percutanea del calice corretto. Ne è risultato che la ricostruzione virtuale ed il modello fisico 3D possono contribuire a ridurre il tasso di complicanze, il tempo d'intervento e migliorare la curva dell'apprendimento. [36]

In uno studio condotto tra il 2006 ed il 2009 su 295 pazienti, tutti sottoposti a EVAR (*EndoVascular Aneurysms Repair*) infrarenale si è voluto confrontare tutte le complicanze postoperatorie, i successivi interventi ed i tassi di mortalità seguendo i due gruppi in studio per un periodo di 2 anni dopo l'EVAR.

Nel gruppo 1 (149 pazienti), il dimensionamento dell'endograft veniva eseguito mediante interrogazione di immagini assiali angiografiche con TC.

Nel gruppo 2 (146 pazienti), il dimensionamento dell'endograft è stato eseguito di routine utilizzando una workstation 3D (Aquarius, Terarecon), consentendo la ricostruzione multiplanare e l'analisi della linea centrale. I dati pre, peri-, postoperatori e di follow-up sono stati inseriti prospetticamente in un database elettronico. L'analisi dei risultati al termine dello studio ha mostrato che l'uso di postazioni di lavoro 3D per la pianificazione EVAR riduce significativamente il tasso di endoleak di tipo 1 (passaggio di sangue tra endoprotesi e sistema vascolare nativo) e, quindi, il tasso di interventi secondari correlati. [38]

1.6.4 **Maxillo e Neurochirurgia: guide di taglio, navigatori, *phantom***

L'applicazione del 3D printing in chirurgia maxillo-facciale permette di ottenere modelli di prototipi anatomici altamente accurati per facilitare la pianificazione preoperatoria e migliorare la simmetria del contorno del viso postoperatorio, ad esempio nella ricostruzione della mandibola, della mascella e delle orbite. Questo può aiutare i medici ad ispezionare l'anatomia prima dell'intervento, a praticare diverse tecniche e, di conseguenza, a ridurre i tempi di intervento e a ridurre al minimo gli errori. Permette quindi di pianificare l'intervento in modo accurato e di poter creare guide di taglio per semplificarlo. È possibile creare protesi ad alta precisione che migliorano lo stato estetico e psicologico dei pazienti. [39]

In neurochirurgia il 3D printing, grazie ai modelli 3D stampati ha permesso di ottenere accuratezza, realismo e feedback tattile con quella che è la situazione anatomica e patologica del paziente.

Uno studio ha dimostrato come l'uso di modelli di lesioni intracraniche stampate in 3D per la neurochirurgia complessa aumenti il tasso di successo degli interventi chirurgici attraverso la pratica in ambulatori simulati. [38] Sono state raccolte le immagini TC/RM da pazienti con tumore intracranico o aneurisma, si è provveduto alla ricostruzione dell'immagine multimodale e alla creazione di un modello stampato in 3D con la base del cranio, le arterie cerebrali e il tumore al cervello o aneurisma. Quarantanove interventi chirurgici simulati sono stati eseguiti al microscopio sul modello e l'intervento vero e proprio è stato eseguito dopo la convalida e l'accumulo di

esperienza. I modelli di tumore cerebrale stampati in 3D sono stati utilizzati per progettare il percorso chirurgico, per simulare la resezione frammentaria dei tumori attraverso l'approccio del buco della serratura e per verificare l'entità della resezione del tumore. Un trapano è stato utilizzato per la rimozione della porzione ossea e la fresatura di strutture ossee come il processo clinoideo anteriore, il tubercolo sellae, l'apice petroso e il meato acustico interno. I tumori sono stati rimossi mediante *laser knife* ed aspirazione ad ultrasuoni cavitron.

I modelli di aneurisma stampati in 3D sono stati utilizzati per valutare la fattibilità di diversi approcci del buco della serratura e per selezionare la clip dell'aneurisma.

La chirurgia effettiva si è basata sui risultati della chirurgia simulata. La revisione delle immagini RM postoperatorie ha mostrato che l'84% (21/25) dei pazienti aveva resezione totale del tumore e il 16% (4/25) resezione subtotale. I modelli craniocerebrali stampati in 3D forniscono condizioni chirurgiche simulate efficaci per interventi chirurgici a buco di serratura di tumori cerebrali complessi o aneurismi ed aiutano nella progettazione chirurgica preoperatoria, nell'accumulo di esperienza chirurgica e nella convalida dei risultati chirurgici. [40]

1.6.5 **Fabbricazione di tessuti e organi: *Bioprinting***

L'insufficienza di tessuti e organi dovuta ad invecchiamento, malattie, incidenti e malformazioni congenite è da sempre un problema critico per la medicina. L'attuale soluzione all'insufficienza d'organo si basa principalmente sui trapianti di organi da donatori viventi o deceduti. [41] Tuttavia, resta la carenza cronica di organi umani anche perchè per render possibile il trapianto è richiesta la compatibilità col donatore. [31] Questo problema potrebbe essere risolto utilizzando cellule prelevate dal corpo del paziente stesso per costruire un organo sostitutivo. Ciò ridurrebbe al minimo il rischio di rigetto dei tessuti, così come la necessità di assumere immunosoppressori per tutta la vita. [31][41] La strategia di ingegneria dei tessuti consiste nell'isolare cellule staminali da piccoli campioni di tessuto, mescolarle con fattori di crescita (PDGF, βFGF, hTGFβ1), in modo da moltiplicarle e seminarle su *scaffold* che dirigono la proliferazione cellulare in vitro e la differenziazione in tessuti funzionanti. [42][43] Sebbene sia ancora agli inizi, il 3D *bioprinting* (tecnica più comune quella a getto d’inchiostro) offre importanti vantaggi oltre a quello rigenerativo tradizionale come ad

esempio: posizionamento cellulare altamente preciso e controllo digitale molto accurato di velocità, risoluzione, concentrazione cellulare, volume della goccia e diametro di celle stampate. [44][45] La stampa di organi sfrutta la tecnologia 3D printing per produrre cellule, biomateriali e biomateriali carichi di cellule, strato per strato, creando direttamente strutture 3D simili a tessuti. [42] Sono disponibili vari materiali per costruire gli *scaffold*, a seconda della resistenza, della porosità e del tipo di tessuto desiderati, con idrogel (materiale tridimensionale capace di assorbire e conservare grandi quantità di acqua) generalmente considerati i più adatti per la produzione di tessuti molli. [43] Questo metodo deposita "*bioink*", goccioline di cellule viventi o biomateriali, su un substrato secondo le istruzioni digitali per riprodurre tessuti o organi umani. È possibile utilizzare più testine di stampa per depositare diversi tipi di cellule (organo-specifici, vasi sanguigni, cellule muscolari), una caratteristica necessaria per la fabbricazione di interi tessuti e organi eterocellulari.[42]

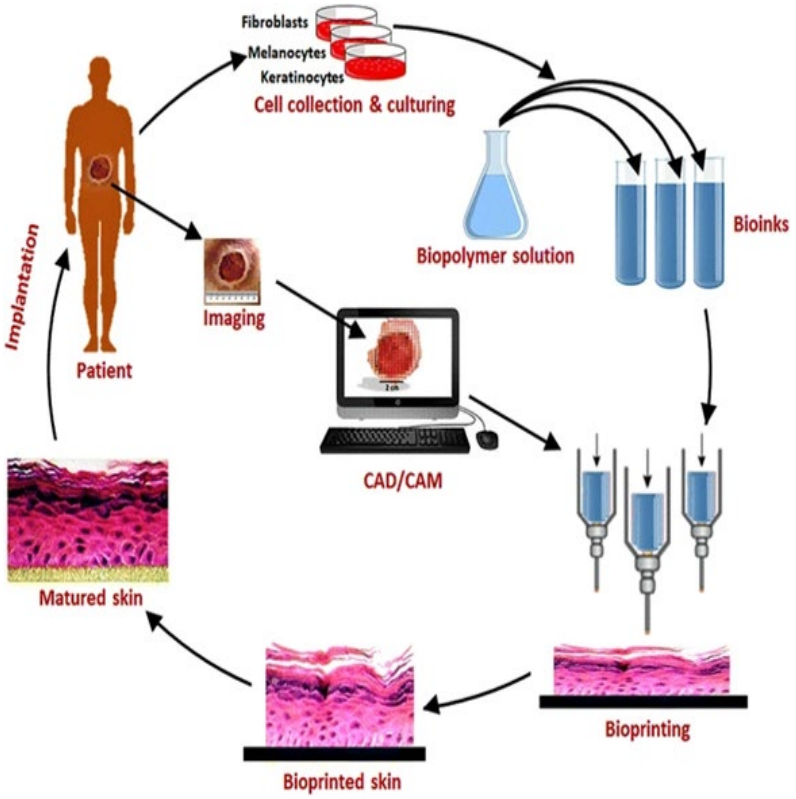


Figura 9. Fasi nella fabbricazione della pelle tramite *bioprinting*. Varie cellule come cheratinociti, fibroblasti e melanociti vengono raccolte dal paziente e fatte crescere e moltiplicare in coltura cellulare insieme a fattori di crescita. Un biopolimero adatto viene miscelato con le cellule e il *bioink* formato viene alimentato al sistema di *bioprinting*. Le caratteristiche della ferita vengono acquisite e una struttura 3D viene ricostruita utilizzando approcci CAD / CAM. Il tessuto della ferita verrà ricostruito secondo modello 3D, permettendo poi la maturazione in vitro e reimpianto nel paziente. [46]

Uno studio condotto da ricercatori dell'Università di Pavia ha cercato di sfruttare il 3D *bioprinting*, con il *bioink* CELLINK ® FIBRIN, per modellare le fibre muscolari in 3D e studiare la differenziazione e la fisiologia delle cellule. Lo scopo era cercare di costruire una giunzione neuromuscolare che permetta in futuro di trattare le malattie neurodegenerative.

I mioblasti C2C12 caricati in CELLINK FIBRIN *bioink* sono stati bioprintati utilizzando CELLINK INKREDIBLE + *bioprinter* 3D. La cartuccia *bioink* è stata collegata a un ugello da 22 G (0,41 mm) e posizionata nella testina di stampa. La pressione e la velocità di stampa sono state impostate rispettivamente a 13 kPa e 600 mm/min. I costrutti stampati in 3D sono stati reticolati con una soluzione di $CaCl_2$ per 5 minuti. La vitalità e la differenziazione delle cellule C2C12 sono state analizzate in diversi momenti. È stato dimostrato che CELLINK FIBRIN bioink è biocompatibile, ha stampabilità ottimale e consente la sopravvivenza e la proliferazione di C2C12 fino a 21 giorni. Inoltre, i mioblasti possono differenziare formando miotubi. L'analisi dell'immunofluorescenza dopo 27 giorni di differenziazione mostra una buona formazione sia del filamento di actina che di miosina. Infine, l'espressione di due importanti geni regolatori legati alla differenziazione muscolare (MyOD e MCK) evidenzia un effetto positivo del costrutto 3D sul processo di differenziazione. [47]

Un altro studio, si è concentrato sulla rigenerazione dell'orecchio, parte complessa del corpo umano. Si è utilizzato il 3D *bioprinting* per rigenerare sia la cartilagine auricolare che il tessuto adiposo. La parte principale è stata stampata con poli-caprolattone (PCL) e idrogel carico di cellule. Allo stesso tempo, è stato anche depositato polietilenglicole (PEG) come strato sacrificale per supportare la struttura principale. Dopo la fabbricazione completa, il PEG può essere facilmente rimosso con soluzioni acquose e la procedura non ha alcun effetto sulla vitalità cellulare. Per la fabbricazione di tessuti compositi, condrociti e adipociti (differenziati dalle cellule stromali) sono stati incapsulati in idrogel per esser dispensati rispettivamente nelle regioni della cartilagine e del grasso. Infine, è stata fabbricata la struttura composita per i test di fattibilità, soddisfacendo le aspettative sia per la geometria che per l'anatomia dell'orecchio nativo. Si sono effettuati saggi in vitro per valutare la condrogenesi e l'adipogenesi della struttura. È stata dimostrata la possibilità di rigenerar l'orecchio utilizzando il *bioprinting* che ha consentito la formazione di tessuto dai condrociti e dagli adipociti stampati separatamente. [48]

1.6.6 **Ricerca farmaceutica**

Diverse aziende biotecnologiche si sono concentrate sulla creazione di tessuti e organi per la ricerca medica. [43] Potrebbe essere possibile vagliare rapidamente nuovi potenziali farmaci terapeutici sui tessuti dei pazienti, riducendo notevolmente i costi e i tempi di ricerca. [31] Un organo creato dalle cellule staminali di un paziente potrebbe anche essere utilizzato per selezionare i trattamenti per determinare se un farmaco sarà efficace per quell'individuo. [29]

Al momento esistono alcuni esempi di utilizzi del 3D printing nel campo dell'industria farmaceutica. La FDA (Food and Drug Administration) ha approvato nel 2015 il primo farmaco stampato in 3D. La Aprecia Pharmaceuticals (Pennsylvania, USA) ha messo a punto un processo per la realizzazione di compresse orosolubili di Spritam® (levetiracetam), farmaco contro l'epilessia, mediante l'utilizzo della stampa 3D. Questo processo di stampa, brevettato con il nome di tecnologia ZipDose®, permette di inglobare più strati di farmaco in polvere in una matrice porosa e solubile, che si disintegra molto rapidamente a contatto con l'acqua rendendo il farmaco disponibile. [49]

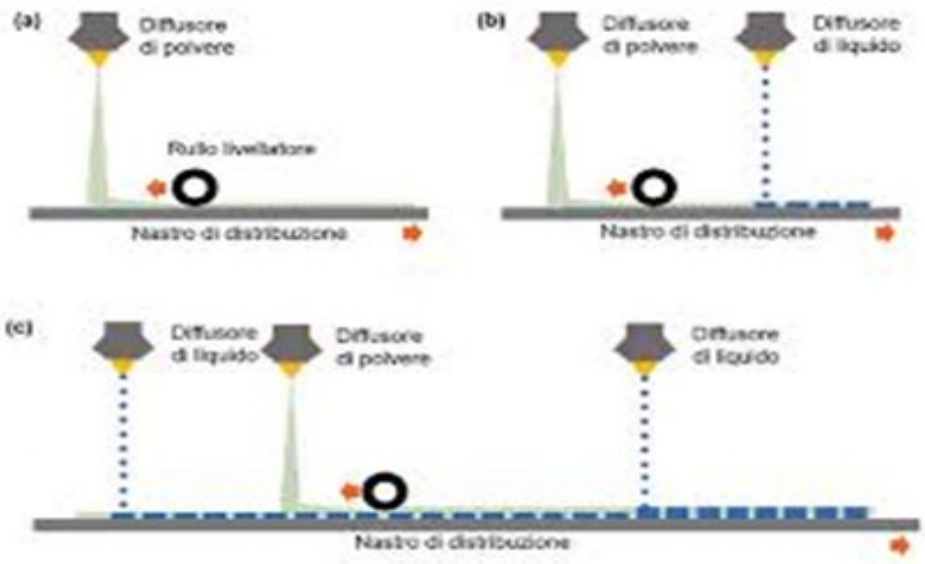


Figura 10. Questa tecnica prevede per prima cosa la deposizione di una miscela di polveri, tra cui il principio attivo, in un singolo strato (Fig. a); a questo viene poi applicato in maniera molto precisa un liquido che fa da legante acquoso (Fig. b) per permettere ad un secondo strato di polveri di aderire allo strato sottostante. Questo processo viene ripetuto più volte per produrre formulazioni solide ma altamente porose (Fig. c); le compresse generate contengono i principi attivi perfettamente dispersi all'interno dei singoli strati e risultano essere molto solubili. Queste, in presenza di un piccolo quantitativo di acqua, si dissolvono velocemente rendendo il principio attivo disponibile. [49]

1.6.7 **Fabbricazione di valvole per respiratori e DPI (dispositivi di protezione individuale) durante emergenza Covid-19**

Il 12 marzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha classificato il COVID-19 come pandemia.

L'intera sanità globale si è trovata sotto pressione soprattutto a causa delle gravi carenze di posti letto negli ospedali ed attrezzature mediche. I pazienti affetti, specialmente se presentano comorbilità, sono a rischio di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e una frazione ha necessità di un supporto respiratorio di alto livello per sopravvivere. Inoltre, si è venuto a creare il problema del deficit di forniture di dispositivi di protezione individuale utili per proteggere gli operatori sanitari e per prevenire l'ulteriore diffusione del virus. [50]

La produzione di questi beni è stata notevolmente implementata negli ultimi mesi ma la necessità di averli a disposizione nel minor tempo possibile ed in numero adeguato ha comportato delle difficoltà che in parte sono state risolte grazie alla stampa 3D. Alcuni esempi delle parti prodotte tramite 3D printing sono:

1.6.7.1 - **Apparecchio di supporto respiratorio ospedaliero**:

Il COVID-19 ha causato carenze regionali di attrezzature chiave, comprese maschere e cappucci per la ventilazione non invasiva nel supporto respiratorio CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) / PEEP (*Positive end-expiratory pressure*). Le valvole Venturi, componenti chiave di tali apparecchiature di supporto respiratorio si sono rivelate difficili da riprodurre o sostituire nel contesto di queste carenze. Sebbene il design della valvola Venturi sia soggetto a copyright e coperte da brevetti, alcune emergenze che portano a decisioni di vita o di morte possono giustificare il pieno utilizzo nel contesto clinico appropriato. Questa richiesta critica ha portato la comunità di stampa 3D di medici e ingegneri di una startup italiana locale, Isinnova, a sviluppare con successo metodi per la produzione di queste valvole per rafforzare l'offerta locale.



Figura 11. Alcune valvole di Venturi realizzate con la stampante 3D. [51]

Ulteriori metodi per rafforzare la fornitura di ventilatori includono l'uso di un unico ventilatore per più pazienti con uno splitter per ventilatore stampato in 3D. [51]

1.6.7.2 - **Dispositivi di protezione individuale (DPI)**:

I membri della comunità globale di stampa 3D hanno progettato dispositivi di protezione individuale riutilizzabili con filtri inseribili, prodotti principalmente utilizzando stampanti desktop a basso costo per estrusione di filamenti. I DPI necessari includono schermi per il viso a prova di schizzi, maschere chirurgiche, maschere N95, maschere N90, cappe per respiratori con purificazione dell'aria (PAPR) e cappe per respiratori con purificazione dell'aria controllata (CAPR). [52]

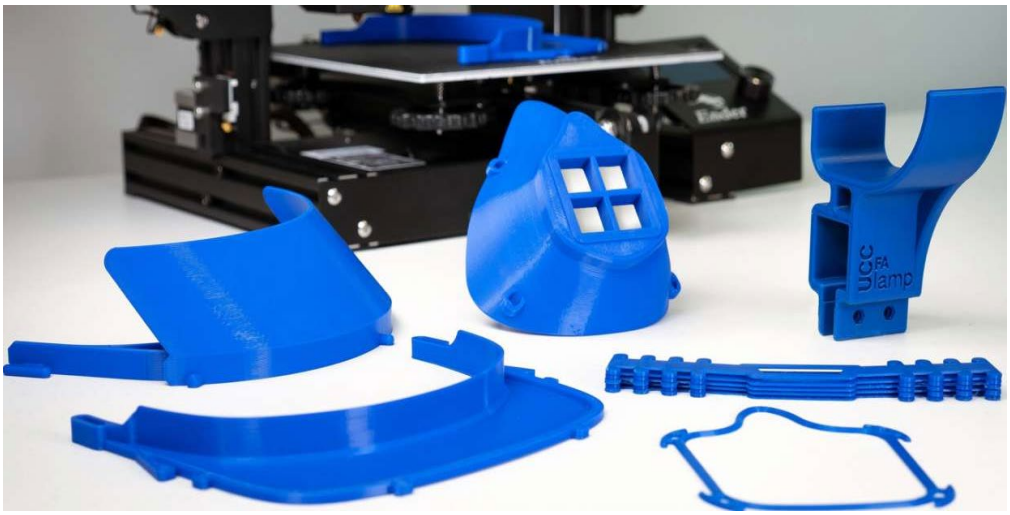


Figura 12. Alcuni componenti dei DPI stampati mediante stampante 3D.

1.7 - Focus in campo ortopedico

In ambito ortopedico la tecnica del 3D printing è già in parte usata e prenderà sempre più campo considerando gli innumerevoli effetti positivi.

Essa infatti apporta numerosi vantaggi:

1.7.1 **Creazione di modelli utilizzabili per la formazione di studenti di Medicina e Chirurgia e medici specializzandi**.

L'uso di modelli stampati in 3D per la formazione chirurgica è preferibile anche alla formazione su cadaveri, che presentano problemi di disponibilità e costi. [29] Inoltre spesso, anche i cadaveri mancano della patologia appropriata, quindi forniscono più una lezione di anatomia che una rappresentazione di un paziente chirurgico.

Ad esempio, l'EndoCAS, centro di eccellenza dell'Università di Pisa, costituito da un team multidisciplinare, mira a divenire uno dei centri di riferimento in Italia per la formazione di specializzandi in chirurgia, chirurghi e studenti di medicina in procedure di chirurgia mininvasiva attraverso la simulazione. Offre infatti un'esperienza di apprendimento unica in Italia, combinando i simulatori di ultima generazione con esperti di formazione in chirurgia di livello internazionale. Tramite un progetto del 2011, e-SPres3D, è in grado di offrire manichini e simulatori medici/chirurgici progettati ad hoc. Nel Phantom LAB è possibile selezionare da libreria casi chirurgici reali, tarare il livello della simulazione, creare un campo chirurgico verosimile e poter operare con la reale strumentazione di sala eseguendo un addestramento al di fuori dei blocchi operatori.

1.7.2 **Pianificare un intervento operatorio (planning preoperatorio) e valutare l'anatomia del paziente**.

Le singole variazioni e complessità del corpo umano rendono l'uso di modelli stampati in 3D ideali per la preparazione chirurgica. [43] Per un medico, avere un modello disponibile tangibile dell'anatomia di un paziente, da studiare od utilizzare per simulare un intervento chirurgico, è preferibile rispetto al far affidamento esclusivamente su scansioni RM o TC, che non sono così istruttive poiché vengono visualizzate in 2D su uno schermo piatto. [53]

Un intervento chirurgico eseguito male, un inadeguato adattamento della protesi e il relativo allentamento degli impianti possono avere gravi implicazioni per il paziente. [54][55] Pertanto, la pianificazione preoperatoria nell'artroprotesi dell'anca, ad esempio, è un passo cruciale verso una sostituzione di successo. [54] Per questi motivi, la radiografia e la TC sono spesso utilizzate prima dell'artroprotesi, al fine di scegliere gli impianti migliori per replicare l'anatomia articolare del paziente. [55][56] Il 3D printing ha acquisito importanti implicazioni nelle pratiche mediche e cliniche, [27][57][58][59] essendo utile per la comprensione anatomica e patologica. [53][59][60][61][62]

La produzione di un modello stampato in 3D potrebbe ridurre il tempo dell'operazione dando al chirurgo una spinta rilevante nella comprensione della reale situazione anatomica prima dell'intervento. [53][59][63][64] Sta diventando utile soprattutto nei casi più complessi, come nelle malattie congenite, nelle infezioni, nei traumi e nelle malattie reumatiche. [60]

Purtroppo, la produzione di modelli stampati in 3D non sembra sempre di facile applicazione. A volte è necessario assegnare il progetto a società esterne con conseguente aumento dei costi di produzione. [61] La corretta interpretazione della TC ossea potrebbe non essere sempre facile, a causa della presenza dei tessuti circostanti, così come del rimodellamento osseo nelle malattie osteoartritiche e osteoporotiche, [65][66] che può aumentare l'imprecisione del modello 3D. [67]

Sono in fase di sviluppo studi sull'accuratezza e la riproducibilità dei modelli medici stampati in 3D; finora non tutti i modelli 3D proposti sono stati convalidati. [67][68][69][70][71][72]

1.7.3 **Facilitare e migliorare il colloquio medico-paziente (consenso informato)**

Il professionista, avvalendosi dei modelli anatomici può spiegare con chiarezza e facilità al paziente l'intervento a cui lo sottoporrà permettendo così al paziente di avere una panoramica dettagliata sulle sue condizioni cliniche e sulle procedure terapeutiche che il medico gli propone eliminando anche eventuali fraintendimenti ed eccessive paure.

Per valutare l'effetto della stampa 3D nelle fratture trimalleolari e il suo ruolo nella comunicazione medico-paziente, trenta pazienti con fratture trimalleolari sono stati

suddivisi casualmente nel gruppo di operazioni di progettazione assistita con 3D printing (Gruppo A) e progettazione assistita senza 3D printing (Gruppo B).

Nel gruppo A, la stampa 3D è stata utilizzata dai chirurghi per produrre un prototipo della frattura effettiva per guidare il trattamento chirurgico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a riduzione a cielo aperto e fissazione interna. È stato progettato un questionario per medici e pazienti per verificare la verosimiglianza e l'efficacia del prototipo stampato in 3D. Nel frattempo, il tempo dell'operazione e la perdita di sangue intraoperatoria sono stati confrontati tra i due gruppi. I prototipi di frattura sono stati stampati accuratamente, e il punteggio medio complessivo della verosimiglianza e dell'efficacia dei prototipi stampati in 3D era relativamente alto. Sia il tempo di intervento che la perdita di sangue intraoperatoria nel gruppo A erano inferiori a quelli nel gruppo B ($p < 0,05$). La soddisfazione del paziente utilizzando il prototipo stampato in 3D e il punteggio di comunicazione erano $9,3 \pm 0,6$ punti. Un prototipo stampato in 3D può riflettere fedelmente l'anatomia del sito della frattura; può aiutare efficacemente i medici a pianificare l'intervento e rappresentare un efficace strumento di comunicazione medico-paziente. [73]

1.7.4 **Eseguire guide di taglio e guide chirurgiche**.

Le guide di taglio personalizzate, costruite in 3D printing e progettate a stampo sull'osso virtuale del paziente, permettono di intervenire e rimuovere solo l'esatta parte di cartilagine e osso accessori, risparmiando il tessuto osseo necessario per ospitare le componenti protesiche.

Uno studio condotto nel 2019, mostra come l'intervento chirurgico di correzione della deformità di revisione di una colonna vertebrale pediatrica, è un compito arduo per il paziente e per il medico curante. L'anatomia nativa oscurata in presenza di fili sublaminari rappresenta una sfida intraoperatoria per un chirurgo per il posizionamento sicuro delle viti peduncolari in modo da evitare lesioni neurologiche e vascolari. L'incidenza delle complicanze correlate all'impianto nella chirurgia di revisione della colonna vertebrale nei pazienti pediatrici è del 7,5-12,5%. La difficoltà negli interventi di revisione è soprattutto dovuta agli artefatti metallici nell'imaging e perdita ossea dovuta ai precedenti interventi chirurgici.

Lo studio si è incentrato sulla tecnica per realizzare modelli 3D stampati specifici per il paziente per il posizionamento sicuro delle viti peduncolari in pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia di cifoscoliosi di revisione con fili sublaminari in situ. Le mascherine per viti peduncolari specifiche del paziente sono risultate molto utili negli interventi chirurgici di correzione della deformità pediatrica di revisione, specialmente quando l'anatomia ossea nativa oscurata rende pericoloso l'inserimento a mano libera della vite peduncolare. I modelli sono stati realizzati utilizzando materiale poliuretanico. Pertanto, possono essere sterilizzati e utilizzati durante l'intervento per creare il tratto per il posizionamento appropriato delle viti peduncolari poiché i punti di riferimento ossei per inserire le viti peduncolari con tecnica a mano libera erano oscurati. [74]



Figura 12. Modello di colonna vertebrale stampato 3D con impianti separati (immagine a sinistra). Modelli di viti peduncolari progettati per adattarsi alla colonna vertebrale patologica (immagine al centro). Modelli stampati in 3D utilizzati durante l'intervento (immagine a destra). [74]

Hanno riscontrato inoltre che i modelli di viti peduncolari stampati in 3D sono più accurati rispetto alla tecnica a mano libera (93,8% contro 78,8%) per l'inserimento di viti peduncolari nella colonna vertebrale toracica in pazienti con scoliosi rigida. [75]

1.7.5 **Utilizzo in ambito protesico/mezzi di sintesi *custom made*.**

In questo campo, in particolar modo in ortopedia oncologica e nelle complesse ricostruzioni protesiche con perdita di sostanza, attualmente, la tecnologia di stampa tridimensionale trova maggiore applicazione. [76] Da diversi anni sono presenti in commercio sistemi di ricostruzione protesica che permettono il riempimento dei gap dopo resezione di tumori primitivi e secondari dell'apparato scheletrico. Tali sistemi sono estremamente efficaci negli arti, dove grazie alla modularità riescono a riprodurre

la maggior parte delle possibili varianti anatomiche. In segmenti anatomicamente più complessi, quali il bacino e la scapola o le ossa/articolazioni del tarso e del carpo, creare delle protesi modulari veramente efficaci è difficile per cui occorre ricorrere all'utilizzo di protesi composite, cioè derivanti dall'assembramento di un innesto osseo omologo massivo e una protesi, oppure a protesi custom made. [77]

Al Rizzoli di Bologna, lo scorso 9 ottobre 2019 è stato eseguito l'impianto di protesi articolare customizzata sulla caviglia di un paziente di 57 anni, che aveva perso la funzionalità articolare in seguito a un incidente stradale. L'applicazione di una protesi articolare in situazioni come queste era resa complessa dal fatto che le componenti protesiche standard sono progettate per articolazioni anatomicamente regolari, con danni artrosici solo a livello della cartilagine. Gli esiti di gravi traumi e di fratture, modificando notevolmente la forma articolare, rendono l'intervento di sostituzione protesica classica possibile solo in pochi casi, lasciando gli altri pazienti privi dell'articolazione a causa delle alterazioni dell'anatomia determinate dal trauma. Unica soluzione in questi casi per ridurre il dolore è l'artrodesi, che consiste però nella fusione dei due capi articolari con la conseguente perdita totale di movimento e sovraccarico alle altre articolazioni del piede. [78]

La procedura si è svolta in due tempi: il paziente ha eseguito qualche settimana prima dell'intervento un esame TC della caviglia, in posizione eretta. Da questo esame, un'attenta ricostruzione 3D ha permesso di ricavare un modello tridimensionale della gamba e del piede del paziente, tramite software. Chirurghi ortopedici e ingegneri biomedici hanno simulato l'intervento chirurgico al computer, lavorando su forma e dimensione di ogni componente protesica per venire incontro alle caratteristiche anatomiche specifiche del paziente, fino a trovare la combinazione ottimale delle componenti di astragalo e tibia. Una volta stabilita la geometria della protesi e il suo posizionamento ideale, è stato prodotto un corrispondente modello osseo e protesico in stampa 3D in materiale plastico, per le prove manuali finali. Raggiunto e verificato il risultato più soddisfacente, la protesi vera e propria per l'impianto finale è stata stampata in una lega di Cromo-Cobalto-Molibdeno con la tecnologia EBM (un fascio di elettroni fonde strato per strato la polvere metallica in base al file fornito). [78][79]

1.7.6 **Ortesi (tramite scansioni con laser esterno)** [80][81]

Le fasi di realizzazione in 3D printing dell'ortesi generativa riguardano la scansione dell'arto del paziente, la generazione del modello 3D di ortesi e la costruzione in fabbricazione additiva.

La scansione corporea del paziente è eseguita attraverso sensori a infrarossi o a luce strutturata. La scansione avviene nell'ambulatorio medico, grazie alla portabilità del sensore e alla sua facilità di utilizzo. Questa fase è progettata per essere veloce, di facile gestione per il medico ed economica. La generazione di un modello 3D di ortesi consente al designer di differenziare la morfologia dell'oggetto di paziente in paziente, gestendo specifiche esigenze di performance oltre che l'adattamento all'anatomia personale. È possibile creare dispositivi con diversi equilibri di rigidezza e flessibilità, consentire alcuni movimenti ed inibirne altri, integrare caratteristiche morfologiche nuove a questa categoria di prodotto, quali porosità e articolazione superficiale. [82]

Un progetto terapeutico assistenziale in ambito pediatrico, eseguito presso l'AORN Santobono ha attuato un sistema che sostituisce il tradizionale "gesso" con un esoscheletro su misura stampato in 3D. I vantaggi offerti da questo nuovo metodo di immobilizzazione sono numerosi: personalizzazione, possibilità di monitorare stato della cute (ferite, ematomi) mediante la trama forata, è lavabile, ergonomico, leggero (circa 100g) ed eseguito con materiale riciclabile. [69]



Figura 13. Ortesi di avambraccio customizzata, ricostruita in 3D partendo da scansione dell'arto, per immobilizzare la parte fratturata al posto del tradizionale gesso.

1.8 - **Vantaggi 3D printing in ambito medico**

L'applicazione del 3D printing in medicina può fornire molti vantaggi, tra cui:

- **Customizzazione e personalizzazione**

Il più grande vantaggio che le stampanti 3D offrono nelle applicazioni mediche è la libertà di produrre prodotti e apparecchiature medicali su misura. Ad esempio, l'uso della stampa 3D per personalizzare protesi ed impianti può fornire un grande valore sia ai pazienti che ai medici. [29] Con la stampa 3D si possono produrre maschere e dispositivi su ordinazione da utilizzare nelle sale operatorie. Gli impianti, le fixture e gli strumenti chirurgici personalizzati possono avere un impatto positivo in termini di tempo richiesto per l'intervento chirurgico, tempo di recupero del paziente e successo dell'intervento o dell'impianto. [83] Si prevede inoltre che le tecnologie di stampa 3D finiranno per consentire forme di dosaggio del farmaco, profili di rilascio, e la dispensazione di esse, personalizzate per ogni paziente.

- **Produttività migliorata**

La tecnologia di stampa 3D risulta molto più veloce rispetto ai metodi tradizionali per la realizzazione di oggetti come protesi ed impianti, che richiedono fresatura, forgiatura e tempi di consegna lunghi. Va sottolineato anche che la stampante 3D una volta impostata, può lavorare 24 ore al giorno. Oltre alla velocità, stanno migliorando anche altre qualità, come la risoluzione, l'accuratezza, l'affidabilità e la ripetibilità delle tecnologie di stampa 3D. [29]

- **Democratizzazione design e della produzione e migliore collaborazione**

Una crescente gamma di materiali sta diventando disponibile per l'uso in stampa 3D e col tempo grazie alla continua ricerca aumenteranno sempre di più. Inoltre, stanno diminuendo i costi delle stampanti e dei materiali di stampa. Ciò permette ad numero sempre maggiore di persone, di utilizzare una stampante 3D e la loro immaginazione per progettare e

produrre nuovi prodotti per uso personale o commerciale. [83] Offre anche un'opportunità di condivisione tra i ricercatori che possono accedere ai file ".stl" scaricabili, disponibili nei *database open source*. In questo modo, possono utilizzare una stampante 3D per creare una replica esatta di un modello o dispositivo medico, consentendo la condivisione precisa dei progetti. [84]

- **Riduzione del tempo operatorio e semplificazione delle procedure chirurgiche**

Avendo a disposizione un modello 3D accurato della realtà, il chirurgo può programmare l'intervento nel modo migliore e studiare le eventuali anomalie anatomiche o qualunque cosa sfugga dall'imaging avendo così un quadro più chiaro dell'intervento che si troverà ad effettuare. Ciò permette, oltre alla migliore comprensione e programmazione, la riduzione dei tempi operatori e di conseguenza anche dei rischi/complicanze che potrebbero presentarsi rendendo così la branca chirurgica più semplice e sicura. [85]

- **Formazione degli studenti/specializzandi in medicina**

Tramite la stampa 3D è possibile andare a ricreare/replicare reali condizioni patologiche permettendo così non solo al chirurgo di pianificare un intervento nel migliore dei modi ma dando una chance di apprendimento e sperimentazione chirurgica, al di fuori dai blocchi operatori, per studenti e specializzandi in medicina.

1.9 - Criticità del 3D printing in medicina

Nonostante i recenti progressi medici, significativi ed entusiasmanti, che riguardano il 3D printing, rimangono notevoli sfide scientifiche e legislative da affrontare e le applicazioni più trasformative di questa tecnologia avranno bisogno di tempo per evolversi. [29][86]

Restano perciò delle criticità da risolvere come:

- **Costi ancora elevati**

Comprendono il costo del lavoro, delle macchine, dei materiali e di alcuni software professionali (ne esistono anche di gratuiti come già ricordato ma più complessi da utilizzare). Per quanto concerne i costi legati al funzionamento delle macchine, le stampanti 3D più piccole utilizzano la stessa quantità di energia di un computer portatile, mentre le stampanti professionali consumano grandi quantità di energia, ma producono i beni in una sola fase. Per quanto riguarda le materie prime, i costi di queste ultime variano a seconda del tipo di stampante che viene scelta e del tipo di oggetto da produrre. È difficile paragonare i costi della produzione additiva con quelli sostenuti in caso di produzione tradizionale. Ci si aspetta che con l'entrata sempre più marcata di questa tecnologia nel settore medico i costi vadano via via limitandosi come già avvenuto parzialmente per quanto riguarda le stampanti 3D.

- **Richiesto personale formato capace di usare software per ricostruzione di modelli 3D virtuale**

Ovviamente non è così scontato che un medico sia capace di usare questi programmi di ricostruzione dei modelli 3D virtuali. Occorrerà investire tempo e risorse per la formazione dei medici riguardo alla conoscenza ed all'utilizzo di questi software.

Alcuni casi più complicati da ricostruire potrebbero richiedere la necessità di commissionare il lavoro a società esterne esperte nel settore.

- **Mancanza di una chiara legislazione**

Nonostante la produzione additiva offra un grande potenziale per la produzione, i prodotti del 3D printing non hanno uno status legale adeguato che li definisce, sia per i dispositivi impiantabili che per quelli non impiantabili. Tutti i prodotti stampati in 3D sono classificati come dispositivi su misura ai sensi del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017. [45]

Sono definiti come segue: " qualsiasi dispositivo specificamente realizzato in conformità con una prescrizione scritta di una persona autorizzata dalla legislazione nazionale in virtù delle qualifiche professionali di tale persona che fornisce, sotto la sua responsabilità, caratteristiche di progettazione specifiche ed è destinato all'uso esclusivo di un determinato paziente esclusivamente per soddisfare le loro condizioni e bisogni individuali". Diversamente per i dispositivi prodotti in serie " che devono essere adattati per soddisfare i requisiti specifici di qualsiasi utente professionale e i dispositivi che sono prodotti in serie mediante processi di fabbricazione industriale in conformità con le prescrizioni scritte di qualsiasi persona autorizzata non sono considerati dispositivi su misura". [87]

Gli impianti su misura, definiti come qualsiasi dispositivo destinato ad essere introdotto nel corpo umano o quelli per sostituire una superficie epiteliale o la superficie dell'orecchio, compresi quelli che sono parzialmente o totalmente assorbiti, richiedono la marcatura CE per garantirne la sicurezza e per essere commercializzati. L'UE (Unione Europea) lavora da molti anni all'aggiornamento della direttiva sui dispositivi medici. Questa legislazione proposta ha molti attributi nobili oltre a superare le lacune dell'attuale direttiva sui dispositivi medici, come il sostegno alla tecnologia e all'innovazione scientifica, rafforzando al contempo la sicurezza dei pazienti. Tuttavia, l'attuale versione del progetto di regolamento manca di una certa profondità che è obbligatoria per salvaguardare l'uso sicuro della tecnologia di stampa 3D e, quindi, consentire la sua crescente prevalenza ed utilizzo in medicina.

2 MATERIALI E METODI

2.1 - Obiettivo dello studio

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'accuratezza dei modelli stampati in 3D partendo da immagini TC della testa femorale, confrontando tali modelli con quelli di scansione laser 3D dei campioni ossei. L'obiettivo è anche quello di superare il limite della TC nel rilevare lo spessore del tessuto cartilagineo attraverso il confronto tra lo spessore della cartilagine dei campioni ossei e la deviazione standard (rilevata dal confronto tra i modelli 3D TC ed i modelli di scansione laser 3D).

2.2 - Pazienti arruolati e criteri di inclusione/esclusione utilizzati per lo studio

Questo studio retrospettivo comprende 10 pazienti affetti da coxartrosi primitiva o secondaria oppure con fratture del collo di femore che sono stati sottoposti a TC preoperatoria e intervento di sostituzione protesica d'anca reclutati tra dicembre 2017 e giugno 2018.

Erano compresi solo pazienti che si sono sottoposti a TC preoperatoria del bacino con la TC Somatom Force (III generazione, Siemens Healthineers, Forcheim, Germania) e i cui dati grezzi erano ancora disponibili al momento di questo studio. I pazienti hanno dato il loro consenso informato all'utilizzo di campioni ossei derivati dalla chirurgia (testa del femore) e dei dati di imaging (TC preoperatoria del bacino) a fini di ricerca scientifica, mentre sono stati esclusi i pazienti che hanno avuto bisogno di un intervento di revisione dell'anca.

Hanno collaborato nel progetto la Clinica di Ortopedia Adulta e Pediatrica dell'Ospedale Riuniti di Ancona, il Dipartimento di ingegneria industriale e scienze matematiche Facoltà di Ingegneria Meccanica (UNIVPM), la SOD Radiologia Pediatrica e Specialistica e la SOD Fisica Sanitaria.

2.3 - **Procedimento dello studio**

Per studiare le differenze dimensionali tra le teste femorali ed i loro modelli stampati in 3D, la deviazione tra i modelli CAD 3D è stata studiata seguendo il flusso di lavoro della Figura 14. Sono stati applicati tre flussi di lavoro, ogni singolo passo potrebbe essere una fonte di "errore" e questo potrebbe ridurre la precisione dei modelli 3D.

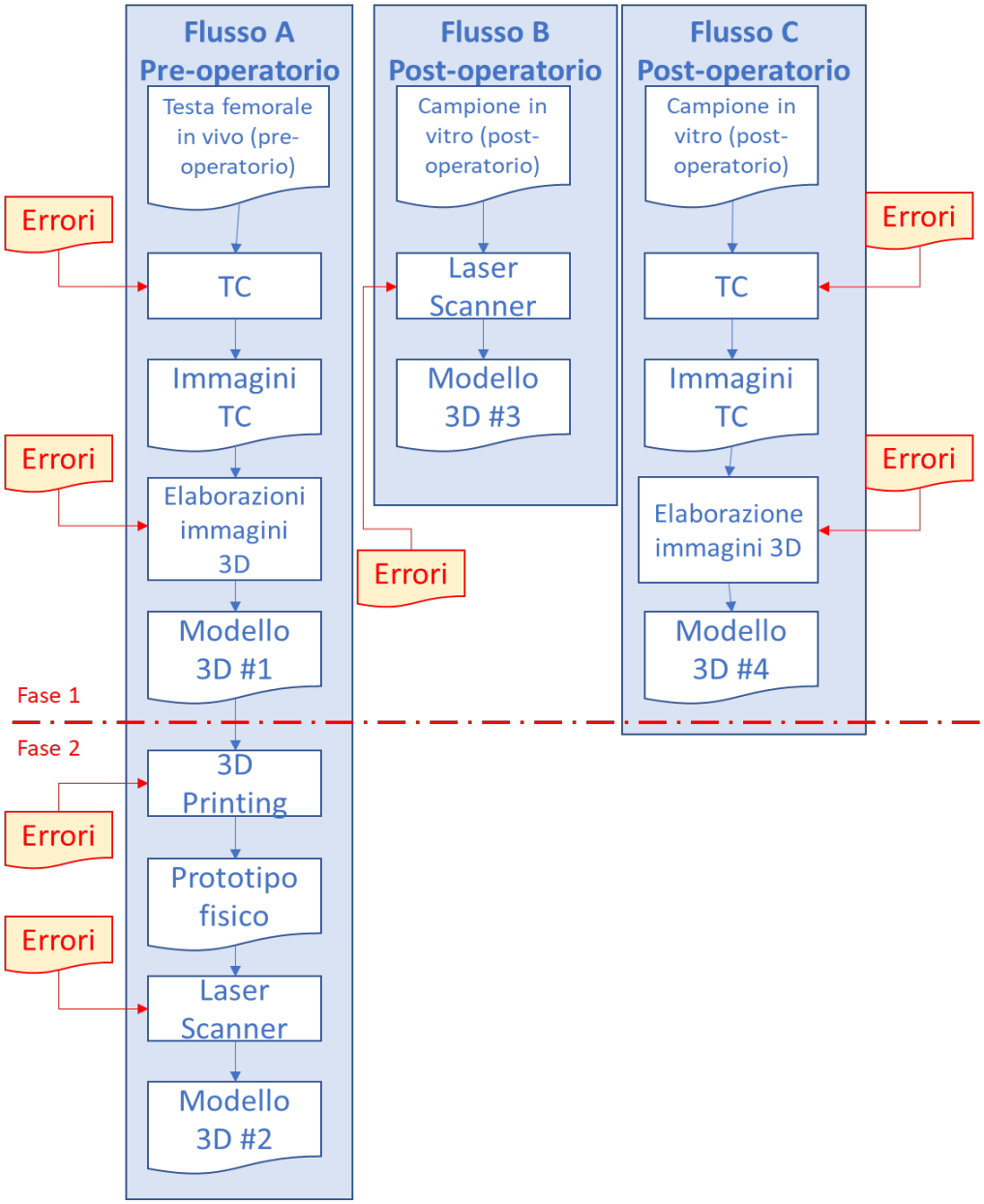


Figura 14. Flussi di lavoro seguiti nello studio e possibili errori durante i vari passaggi.

Nella prima fase la testa femorale in vivo è stata scansionata con la TC prima dell'intervento del paziente (Flusso A - modello #1). Il campione osseo riesumato in vitro è stato scansionato dopo l'intervento chirurgico con uno scanner laser 3D (Flusso B - modello #3) e TC (Flusso C - modello #4). In questo modo sono stati ottenuti tre diversi modelli 3D (#1, #3 e #4). Lo scopo della prima fase è stato quello di analizzare l'accuratezza dei modelli digitali 3D ricostruiti dalle immagini TC (#1 e #4) confrontandoli con il modello digitale 3D ricostruito dalle scannerizzazioni laser del campione osseo della testa femorale post-operatoria (#3). Il modello 3D #3 è stato assunto come *gold standard* di riferimento perchè la sua scansione laser è più accurata della TC (40µm vs 1250µm). Questa prima fase ha permesso di comprendere l'affidabilità dei modelli 3D ricostruiti a partire da immagini TC.

Nella seconda fase, il modello digitale 3D dei prototipi fisici, ottenuto mediante scansione laser (modello #2), è stato confrontato con il modello di riferimento #3 (campione osseo scansionato dopo l'intervento chirurgico con scanner 3D) al fine di valutare la deviazione tra il modello stampato 3D ed il campione osseo. È stato quindi effettuato il confronto tra il modello digitale 3D TC dei prototipi pre-chirurgici scansionati e stampati (#2) ed il modello digitale 3D del campione osseo scansionato (#3). Questa valutazione ha permesso di convalidare l'affidabilità delle ossa stampate in 3D per la pianificazione chirurgica. Inoltre, è stato effettuato un esame istologico del campione osseo, al fine di misurare lo spessore della cartilagine e di stimare la differenza tra i modelli digitali 3D ricostruiti dalla TC e quelli ottenuti dalle scansioni laser del campione osseo.

Numero del modello	Descrizione del modello
#1	Modello digitale 3D della testa femorale in vivo ottenuta dalle immagini TC prima dell'intervento del paziente
#2	Modello digitale 3D del prototipo fisico #1 (modello stampato 3D #1), ottenuto mediante scansione laser del modello stampato 3D #1
#3	Modello digitale 3D di un campione osseo riesumato in vitro scansionato dopo l'intervento chirurgico con scanner laser
#4	Modello digitale 3D di un campione osseo riesumato in vitro dopo l'intervento con TC

Tabella 5. Numero del modello e sua descrizione.

2.4 - **Produzione modelli TC**

Per produrre e stampare il modello #1 il quale è un modello digitale 3D di TC preoperatoria della testa del femore, è stata utilizzata una TC del bacino. Ai set di immagini TC è stata applicata una ricostruzione dedicata ad alta risoluzione. I modelli digitali 3D della testa del femore sono stati prodotti, con due specifici software clinici: Syngo.via Frontier (Siemens Healthineers, Forcheim, Germania) il quale è commerciale ed il 3D Slicer che invece è completamente gratuito. Ogni modello di TC pre-chirurgica (creato utilizzando il software Syngo.via Frontier), ha richiesto circa 40 minuti (da 30 a 50 minuti) mentre per le ricostruzioni tramite 3D Slicer è stato impiegato in media 45 minuti (da 40 a 50 minuti).

Numero step	**Step per produrre una testa femorale da TC preoperatoria in modello 3D (#1) con Syngo.via Frontier**	**Step per produrre una testa femorale da TC preoperatoria in modello 3D (#1) con 3D Slicer**
1	I file DICOM da TC del bacino preoperatoria sono stati importati nel software. Br 64, un kernel di convoluzione TC ad alta risoluzione è stato utilizzato per ricostruire le immagini.	I file DICOM da TC del bacino preoperatoria sono stati importati nel software. Sono state selezionate le sequenze *detail* TC per la ricostruzione.
2	Solo la testa del femore è stata inclusa nella regione di interesse (ROI).	Solo la testa del femore, escludendo il grande e piccolo trocantere, è stata inclusa nella regione di interesse (ROI).
3	L'identificazione dell'osso è stata effettuata mediante un processo di segmentazione a soglia selezionando oltre i 200 *Hounsfield Unit* (HU). La segmentazione manuale è stata effettuata da un ortopedico specializzato per separare la testa del femore dall'acetabolo. (Fig. 15A)	L'identificazione dell'osso è stata effettuata mediante un processo di segmentazione a soglia selezionando oltre i 200 *Hounsfield Unit* (HU). Non sono state apportate modifiche manualmente sull'epifisi prossimale del femore se non per staccare la testa femorale dall'acetabolo.
4	La superficie è stata levigata a livello 0,2 per ridurre la sua complessità e le irregolarità che possono creare problemi durante l'elaborazione della stampa	Utilizzando la funzione "*keep largest island*" è stato eliminato il rumore di fondo. In seguito, la superficie è stata levigata tramite "*smoothing effect*". Tali passaggi sono stati effettuati per eliminare le irregolarità nel modello finale stampato
5	Il modello 3D #1 è stato esportato per la stampa 3D in formato ".stl"	Il modello 3D #1 è stato salvato ed esportato per stampa 3D in formato ".stl"

Tabella 6. Flusso di lavoro per produzione di una testa femorale da TC preoperatoria al modello 3D-modello#1

Per produrre il modello #4, è stata utilizzata l'immagine della TC post-operatoria della testa femorale. I campioni ossei sono stati raccolti, puliti dai tessuti circostanti e sottoposti a TC utilizzando di nuovo la macchina Somatom Force, e una ricostruzione dedicata ad alta risoluzione è stata implementata nei set di immagini TC.

La tabella 7 mostra le fasi di produzione del modello 3D #4, che erano equivalenti a quelle del modello 3D #1. Il tempo di produzione dei modelli digitali 3D post-operatori di TC era di circa 10 minuti (da 8 a 15 minuti) per il software Syngo.via Frontier mentre con 3D Slicer si è impiegato circa 15 minuti (da 10 a 20 minuti).

Numero step	**Step per produrre da un campione osseo, tramite TC post-operatoria, un modello 3D (#4) con Syngo.via Frontier**	**Step per produrre da un campione osseo, tramite, TC post-operatoria, un modello 3D (#4) con 3D Slicer**
1	I file DICOM della TC della testa del femore post-operatorio sono stati importati sul software. Br 64, è stato utilizzato un kernel di convoluzione TC ad alta risoluzione.	I file DICOM da TC della testa del femore post-operatoria sono stati importati nel software. Sono state selezionate le sequenze *detail* TC per la ricostruzione
2	L'intera testa femorale è stata inclusa nella regione di interesse (ROI)	L'intera testa femorale è stata inclusa nella regione di interesse (ROI)
3	La segmentazione per soglia è stata eseguita selezionando un range superiore a 200 *Hounsfield Unit* (HU). Non è stata necessaria alcuna segmentazione manuale.	La segmentazione per soglia è stata eseguita selezionando un range superiore a 200 *Hounsfield Unit* (HU). Non è stata necessaria alcuna segmentazione manuale.
4	La funzione "lisciatura" è stata utilizzata a 0,2	Con la funzione "*keep largest island*" è stato eliminato il rumore di fondo. In seguito, la superficie è stata levigata tramite "*smoothing effect*".
5	È stato esportato il file ".stl" del modello 3D #4	È stato esportato il file ".stl" del modello 3D #4

Tabella 7. Flusso di lavoro per produrre dal campione osseo di TC post-operatorio un modello 3D - modello #4

2.5 - **3D Printing**

Il modello di stampante 3D a filamento, Fortus 250mc (Stratasys Ltd., Minnesota, America), è stata utilizzata per stampare i modelli di testa femorale #1 in scala reale (Figura 15B). Questa stampante 3D può produrre prototipi con uno spessore dello strato di 0,178 - 0,254 - 0,330 mm e una precisione di ± 0,241 mm. Il materiale utilizzato per costruire i prototipi, mediante la deposizione di strati dal basso verso l'alto, è stato l'Acrilonitrile Butadiene Stirene Plus (ABSplus - p430). Per evitare la deformazione dei materiali stampati dalla forma desiderata dovuta all'instabilità del filo viscoso o alle forze gravitazionali, è stato utilizzato un materiale di supporto solubile in polimero termoplastico sintetico SR-30. Dopo il processo di stampa, questo materiale di supporto è stato rimosso con la pulizia del supporto SCA - 1200HT (PADT Ltd, Tempe, Arizona, USA).

La durata media della stampa della testa del femore 3D è stata di 10,45 ore (da 6,02 a 15,27 ore). Sono stati impiegati circa 21,00 cm^3 (da 16,01 a 27,83 cm^3) di ABS plus e circa 24,00 cm^3 (da 13,57 a 32,41 cm^3) di materiale di supporto solubile. Il costo di ogni materiale stampato in 3D per le teste femorali è stato di circa 15,03 € (da 9,88 a 20,11 €).

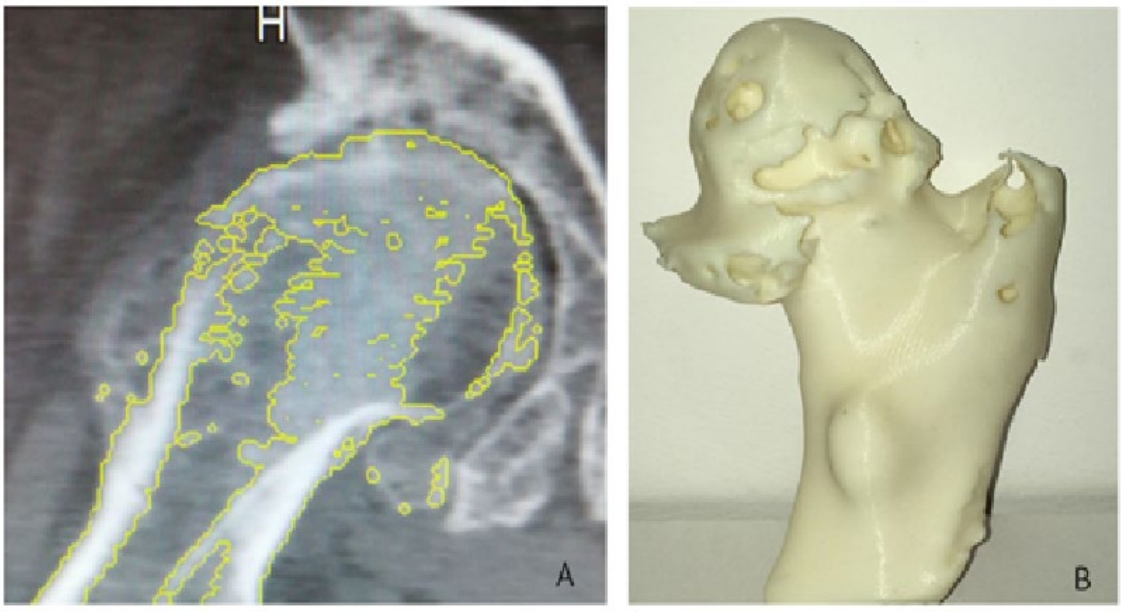


Figura 15A. Processo di segmentazione. La riduzione dello spazio articolare può aumentare il carico di lavoro che causa la correzione manuale nel processo di segmentazione; Figura 15B. Modello stampato in 3D.

2.6 - **Scansione Laser**

2.6.1 **Acquisizione dei dati**

La fase di acquisizione dei dati si basa sulla discretizzazione (processo di trasformazione di modelli matematici ed equazioni continue nelle controparti discrete) dell'oggetto fisico in punti contigui nello spazio che ne descrivono la forma per approssimazione. L'insieme dei punti campionati costituisce la nuvola di punti. Per essere visualizzati con appositi programmi di modellazione 3D, possono essere collegati fra loro mediante poligoni e il loro insieme forma una *mesh* che rappresenta per approssimazione l'oggetto di partenza. Maggiore sarà la densità dei punti, più la *mesh* si avvicinerà all'oggetto. Le nuvole di punti possono essere ottenute per contatto con un tastatore o scansione laser delle superfici. Possono anche essere utilizzati strumenti medicali quali macchine per ecografia digitale e macchine per risonanza magnetica.

Tale fase è stata eseguita attraverso scansione con il laser scanner 3D Konica Minolta Range 7 e il relativo software Range Viewer 2.0.

Sono state eseguite scansioni multiple da diversi punti di vista spostando il prototipo di testa femorale 3D lentamente di 360° per catturare l'intera geometria, considerando il sistema di riferimento dei marcatori a terra che c'è da fissare su ogni scansione per ottenere un risultato migliore. L'esposizione automatica (AE) e la messa a fuoco automatica (AF) sono impostate di *default*, così come il *multifocus* disabilitato. Il rapporto di campionamento è impostato su 1/1.

Il prototipo fisico viene posizionato ad una distanza di circa 600mm dallo scanner, in questo modo è possibile controllare nella finestra di dialogo e monitorare la finestra FOV (campo visivo o area di misura). È possibile visualizzare un'anteprima dell'immagine di scansione, poi col tasto scan si può scansionare il lavoro in base alle impostazioni scelte.

Tutti i segnali durante la sessione di scansione devono essere visibili per far sì che il software li riconosca, evitando la mancata corrispondenza dei risultati.

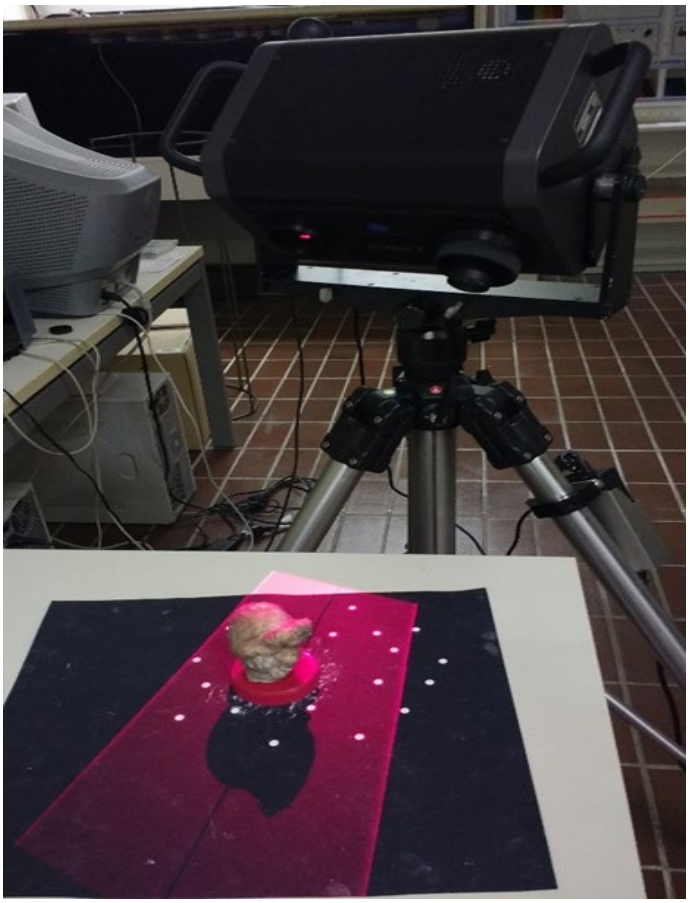


Figura 16. Nell’immagine si può vedere la testa di femore poggiata su un piano ad una distanza di circa 600mm dallo scanner laser durante la fase di acquisizione dei dati.

Una volta acquisita la scansione, è possibile modificare i dati 3D acquisiti utilizzando gli strumenti di *editing*, per selezionare solo le scansioni significative rimuovendo le ridondanti o i dati inutili.

I dati vengono infine salvati in formato .rvm, ed esportati in formato .stl, per essere utilizzati da altri software 3D per l'elaborazione di punti.

2.6.2 **Elaborazione dei punti**

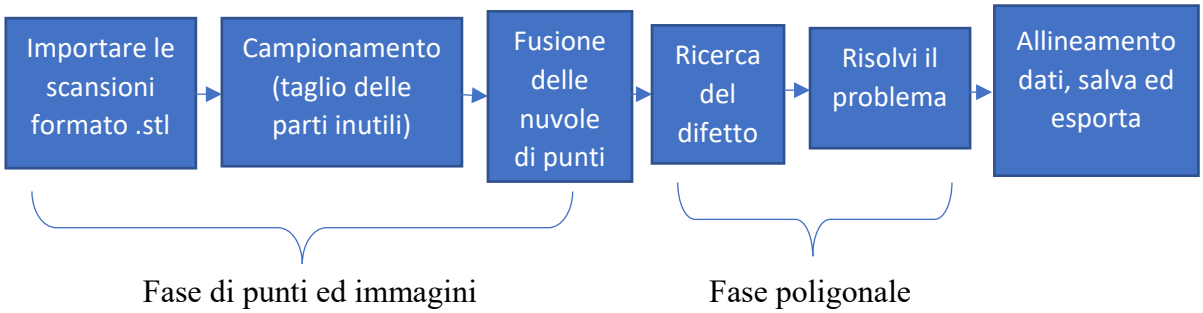
Abbiamo applicato il processo di *Reverse Engineering* (RE), noto come ingegneria inversa, ovvero il processo di ottenimento di un modello geometrico CAD da punti 3D acquisiti tramite scannerizzazione/digitalizzazione di parti/prodotti esistenti.

Dopo la fase di scansione, si è usato il software chiamato Rapidform XOR3 per combinare l'elaborazione dei dati di scansione 3D e la modellazione solida parametrica, consentendo di compiere il processo di trasformazione, creando così modelli CAD completamente parametrici a partire da nuvole di punti e mesh poligonali.

Il processo di trasformazione consiste appunto nella rielaborazione della nuvola di punti in superfici definibili matematicamente, le superfici NURBS (*Non Uniform Rational B-Splines*).

I risultati ottenibili dipendono primariamente dalle *mesh* di partenza. Eventuali rumori di fondo, distorsioni o discontinuità dei punti della nuvola, possono ridurre la precisione di approssimazione; comunque, possono essere ridotti sia nella fase di acquisizione dei dati, utilizzando software filtranti, sia in quella di trasformazione, mediante un'interpretazione soggettiva dell'oggetto.

Le stesse fasi della procedura vengono eseguite per entrambe le scansioni, sia quelle prese dal prototipo fisico 3D della testa del femore, sia quelle delle teste femorali vere e proprie.



Schema a blocchi del processo *Reverse Engineering* con Rapidform XOR3.

2.7 - **Istologia**

Le teste femorali sono state conservate in vasetti contenenti formalina e le loro immagini sono state confrontate con i modelli stampati in 3D delle teste femorali e con i modelli digitali 3D #1 e #4. È stato effettuato uno studio istologico per misurare lo spessore della cartilagine. I campioni sono stati decalcificati ed elaborati per l'inclusione in paraffina, mentre le sezioni sono state colorate con Ematossilina-Eosina e Safranina O. Infine, è stata eseguita una misura dello spessore della cartilagine per stimare la differenza tra la TC ed i modelli 3D di scansione utilizzando un microscopio (LAS 4.9, Leica Microsystems Ltd, Heerbrugg, Svizzera). Questa misura è stata essenziale, perché la cartilagine presente nei campioni ossei non può essere trovata nelle immagini TC. Le misure sono state quindi effettuate in una sezione accanto al legamento rotondo, nella parte mediale della testa del femore.



Figura 17. Teste di femore rimosse durante l'operazione, ripulite dai tessuti molli e conservate in paraffina per confrontarle con quelle stampate in 3D ed eseguire successivamente lo studio istologico.

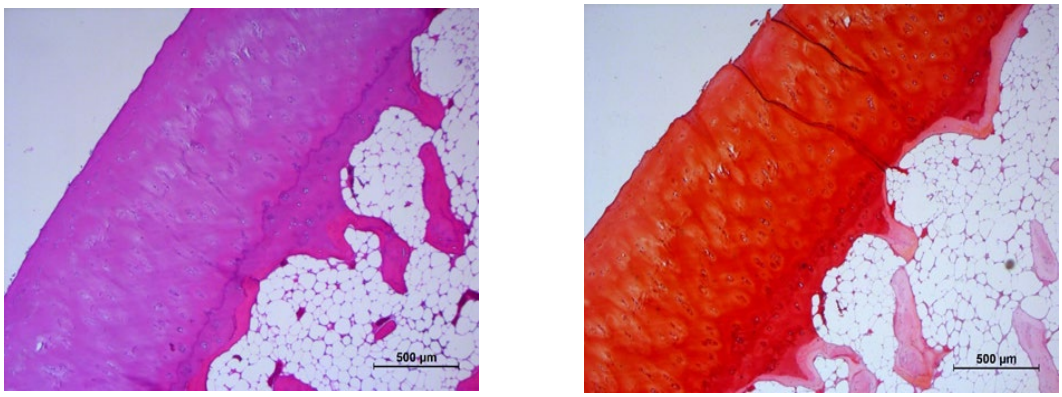


Figura 18. Ingrandimento 5X con colorazione EE (a sinistra) e con colorazione Safranina O (a destra).

3 RISULTATI

3.1 - **Processo di *reverse engineering* (RE) e comparazione**

Nella prima fase, il modello 3D #3 è nato dall'elaborazione della nuvola di punti acquisita attraverso la scansione laser (precisione di ±40 μm) di campioni ossei puliti. Il confronto tra i diversi modelli digitali 3D è stato effettuato, utilizzando il software Geometric Dimensioning and Tolerancing, Geomagic Qualify 12 (3D Systems, Rock Hill, South Carolina), sovrapponendo le geometrie 3D (cioè le superfici esterne delle teste femorali) e valutando la distanza punto a punto della superficie dei modelli di prova (#1 e #4) e quella di riferimento (#3).

Paziente	**Deviazione 3D Minima:Massima (mm)**	**Deviazione media 3D Minima:Massima (mm)**	**Deviazione Standard (mm)**
1	-2000:+1998	-0.526:+0.391	0.598
2	-2000:+1996	-0.752:+0.450	0.771
3	-2000:+1996	-0.545:+0.542	0.703
4	-2000:+1998	-0.656:+0.492	0.739
5	-1999:+1998	-0.488:+0.349	0.547
6	-2000:+1989	-0.477:+0.314	0.554
7	-1999:+2000	-0.502:+0.417	0.615
8	-1998:+1983	-0.506:+0.432	0.604
9	-1999:+2000	-0.588:+0.577	0.743

Tabella 8. Confronto della Deviazione Standard nei pazienti presi in esami.

I risultati sono stati rappresentati in una scala codificata a colori come mostrato ad esempio nella Fig. 19A (#3 - #1) e nella Fig. 19B (#3 - #4). È stata considerata una deviazione massima di 5mm per i modelli digitali 3D pre-chirurgici e di 3mm per quelli post-chirurgici.

La *colormap* risultante è l'immagine dell'oggetto di riferimento (modello 3D #3) i cui punti indicano la loro distanza dall'oggetto in esame (modelli 3D #1 e #4). Inoltre, sono state calcolate la distanza media positiva/negativa e la deviazione standard.

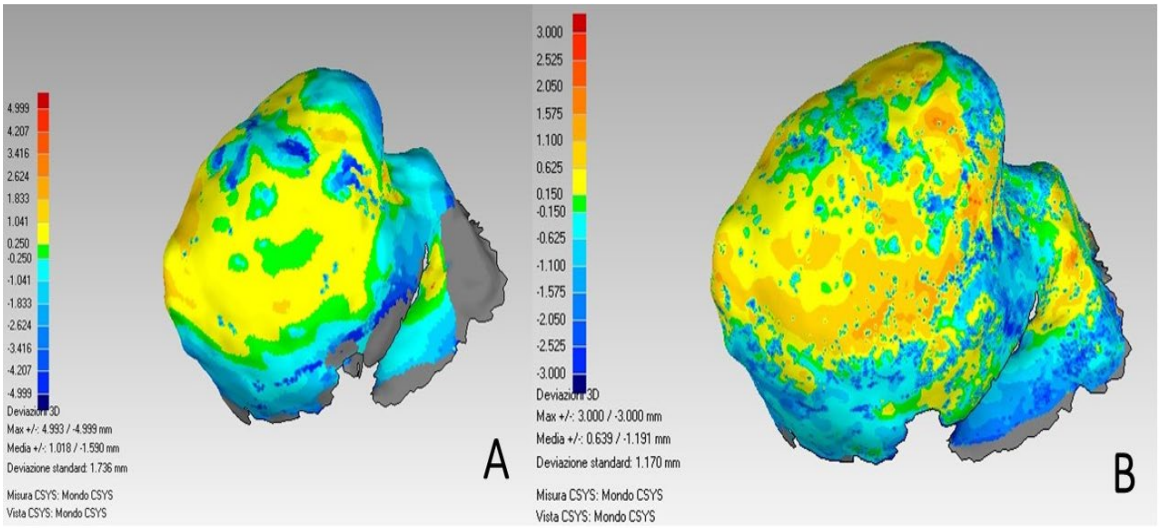


Figura 19A. Confronto tra la disposizione dei punti in scala codificata a colori (#3 - #1); 19B. Confronto tra la disposizione dei punti in scala codificata a colori (#3 - #4)

Nella seconda fase, le teste femorali stampate in 3D sono state scansionate attraverso il laser scanner Konica Minolta Range 7 e i dati acquisiti (modello 3D #2) sono stati elaborati e allineati con il modello 3D #3 in Rapidform XOR3 (3D Systems, Rock Hill, South Carolina) e infine valutati in Geomagic Qualify 12. Sono stati raccolti i valori di deviazione standard (mm) e di deviazione 3D (range) di ogni test. In questo caso è stata considerata una "Deviazione massima" di 2 mm. Se una qualsiasi regione dell'oggetto di prova (modello 3D #2) devia oltre questo massimo (sul modello 3D #3), non è presente alcun colore sulla mappa dei colori.

La media della deviazione standard tra i 10 modelli 3D #1 (modelli digitali 3D derivati da TC preoperatoria della testa del femore) e #3 (modelli digitali di scansione 3D post-operatori di campioni ossei) è stata pari a 1,812 mm, mentre la deviazione standard tra i 10 modelli 3D #4 (modelli digitali 3D derivati da TC post-operatoria della testa del femore) e #3 (modelli digitali 3D di scansione 3D post-operatori di campioni ossei) è stata pari a 1,055 mm. Inoltre, questo valore medio è diminuito (~0,8 mm) in corrispondenza delle superfici superiori delle teste del femore.

I valori di deviazione standard tra i modelli 3D #2 (modello di scansione digitale 3D della testa femorale 3D stampata) e #3 (modello di scansione digitale 3D post-operatorio di campioni ossei) erano tutti inferiori a 1 mm e la loro media era pari a 0,651 mm. La Figura 20 mostra la mappa dei colori e la distribuzione delle deviazioni tra i modelli 3D #2 e #3 di uno specifico paziente. Dagli istogrammi di distribuzione delle deviazioni, la maggior parte dei punti corrispondenti si trovano nell'intervallo di deviazione media centrale, il che significa un intervallo medio di -0,5 : +0,5 mm di deviazione 3D.

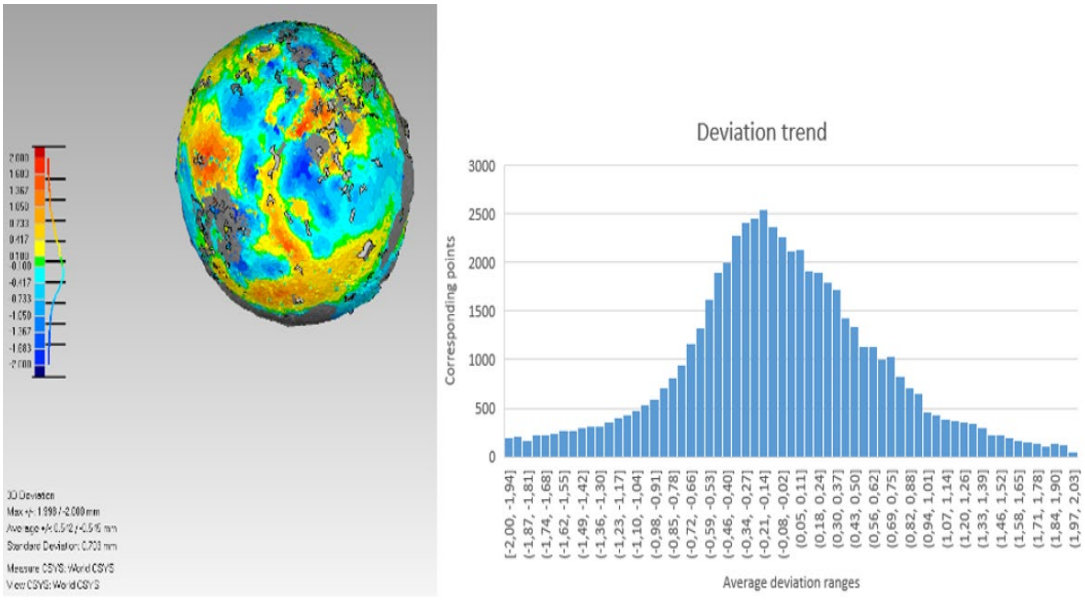


Figura 20. Mappa a colori e istogramma delle deviazioni tra i modelli 3D #2 e #3 di uno specifico paziente.

3.2 - **Istologia**

Analizzando i risultati ottenuti dall'esame istologico, con le colorazioni applicate (Ematossilina-Eosina e Safranina O), si è potuto constatare la presenza di alterazioni della struttura ossea in stadio avanzato.

Lo spessore della cartilagine dei pazienti presi in esame è molto variabile. La media dei 10 pazienti analizzati è stata di circa 1,487 mm (da 0,153 mm a 2,523 mm) vicino al legamento rotondo, nella parte mediale della testa del femore.

Dalla tabella 9, che riporta i dati raccolti nello studio, è visibile come in ogni paziente lo spessore della cartilagine vada analizzato con attenzione vista la grande variabilità presente tra il punto di massimo spessore e quello di minimo dettata dalla condizione artrosica del paziente.

Paziente	**Spessore max (µm)**	**Spessore min (µm)**
1	1110,336	287,334
2	825,068	483,298
3	2523,363	994,201
4	851,597	260,961
5	1624,582	891,698
6	827,123	351,008
7	2069,556	1764,407
8	2497,051	611,968
9	1259,753	286,909
10	1287,657	153,291
Somma	14876,085	6085,075
Media	1487,609	608,507

Tabella 9. Misurazione dello spessore cartilagineo massimo e minimo in ogni paziente e valore medio.

4 DISCUSSIONE

Ci sono diversi studi sull'accuratezza dei modelli stampati in 3D che sono in fase di sviluppo [60][69][70][71][72][88][89] e sono necessari per permettere al chirurgo ortopedico di avere fiducia in questa nuova tecnica.

Barlotto et al. hanno dimostrato che gli oggetti di prova e le copie 3D si discostavano dello 0,55%, nonostante un *workflow* a basso costo basato su hardware e software libero. [89]

Sallent et al. hanno effettuato uno studio cadaverico per valutare l'accuratezza dei modelli 3D. Gli autori hanno confrontato le misurazioni effettuate su modelli 3D e su cadaveri, dimostrando così che non c'era discrepanza nei due gruppi ($p > 0,05$). [69]

De Lima Moreno et al. hanno studiato come i protocolli di acquisizione della TC possano essere rilevanti per l'accuratezza nella stampa 3D. Gli autori hanno acquisito immagini con tre scanner un Cone Beam CT (tomografia i-CAT) e un Fan Beam CT a 16 e 64 canali (Bright Speed GE e SOMATOM Sensation rispettivamente). I protocolli utilizzati erano tutti a 120 kV, per il Cone Beam (FOV 8.5x, mAs 30.89) i valori di risoluzione erano 0.2 mm, 0.25 mm e 0.3 mm (15.40 mAs); per il Fan Beam CT 16 canali (FOV 140 cm, mAs 100) i valori di risoluzione erano 0. 625 mm (passo 0,62), 1,25 mm (passo 0,6) e 2,5 mm (passo 1,25), e per il CT Fan Beam a 64 canali (FOV 140 cm, mAs 100) i valori di risoluzione erano 0,75 mm (passo 0,4), 1,0 mm (passo 0,5) e 1,5 mm (passo 0,7). [60]

Larguier et al. hanno valutato l'accuratezza e la precisione dei modelli stampati in 3D confrontando le misure rilevate sulle pelvi di 10 cani stampate e le relative immagini TC. Hanno dimostrato che i modelli stampati 3D sono accurati se confrontati con i dati TC. [88]

In base alle nostre conoscenze, questo è il primo studio che valuta l'accuratezza dei modelli stampati in 3D utilizzando la tecnica del *Reverse Engineering* e l'esame istologico partendo dalle teste femorali. I vantaggi del 3D printing sembrano essere evidenti e aumenteranno in futuro con l'ulteriore sviluppo delle tecniche di segmentazione e di stampa. Nello studio è stato proposto un flusso di lavoro per produrre un prototipo stampato in 3D per la pianificazione chirurgica senza una significativa alterazione del percorso effettivo del paziente.

La TC preoperatoria è pianificata almeno una settimana prima dell'intervento, in modo che il modello 3D possa essere prodotto (richiesta 1 ora) ed inviato alla stampa 3D (richiesto un giorno).

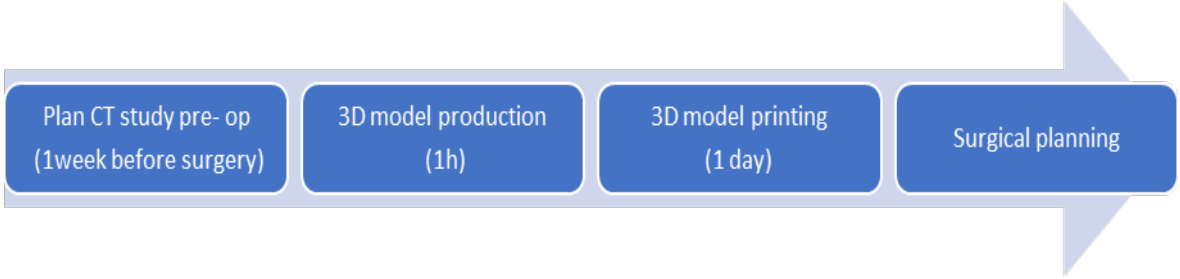


Figura 21. Workflow seguito nel nostro studio per passare dall'imaging TC al modello 3D stampato per programmare la chirurgia.

4.1 - **Produzione modelli TC**

La produzione di modelli 3D TC potrebbe diventare una procedura complessa a causa dei diversi passaggi richiesti. Il risultato finale dipende anche dalla risoluzione delle immagini diagnostiche, dal processo di segmentazione e dalle procedure di riduzione del rumore. Una risoluzione più alta delle immagini diagnostiche produrrà modelli 3D migliori, mentre tra gli svantaggi possono comportare una dose di radiazioni più elevata assorbita dal paziente [60][90] e l'aumento del carico di lavoro a causa dell'enorme numero di immagini. Un altro possibile aumento del carico di lavoro potrebbe essere dovuto alla correzione manuale nel processo di segmentazione. Ciò avviene quando la patologia del paziente compromette la selezione della soglia. [90] La segmentazione per la selezione della regione ossea può quindi includere il pixel di tale regione ambigua, che di conseguenza dà dimensioni ossee più grandi e causa difficoltà nel distinguere il confine della testa del femore da quello dell'acetabolo. Le procedure di "pulizia" del file ".stl" potrebbero essere fonte di errore anche nell'accuratezza delle immagini. [69] Il risultato della segmentazione dipende in parte dalla semplicità del software e dalla relativa curva di apprendimento. [69] Altre analisi statistiche potrebbero essere effettuate in seguito con un maggior numero di casi. Un ulteriore studio sulla tecnica di acquisizione e post-elaborazione della TC dedicata porterà, si spera, a miglioramenti dell'accuratezza dell'intero lavoro.

Anche la comparazione dei diversi software utilizzati nella produzione del modello 3D rappresenta un valido approfondimento di questo studio. Infatti, in letteratura sono riportati lavori che indagano su questo tema come la ricerca condotta sulla comparazione di diversi software semiautomatici e quello manuale (Mimics), riportato nell'introduzione, in merito all'accuratezza nella ricostruzione 3D della regione maxillo-facciale partendo da immagini TC. Valutando il confronto tra i volumi mandibolari ottenuti con il *rendering* 3D semiautomatico e la segmentazione manuale e mediante analisi di deviazione tra i due modelli mandibolari si sono analizzate le differenze anche minime per ogni singolo software utilizzato. [7]

Per quel che riguarda lo studio presentato invece sono stati utilizzati due software CAD per la ricostruzione del modello 3D virtuale. Dall'analisi condotta utilizzando Syngo.via Frontier (sofware commerciale che prevede costi) e 3D Slicer (software completamente gratuito, facilmente scaricabile online) abbiamo riscontrato delle differenze in termini di tempistiche e praticabilità nell'effettuare le ricostruzioni.

Syngo.via Frontier come la maggior parte dei software commerciali, è risultato più *user friendly* rispetto a 3D Slicer ciononostante anche quest'ultimo può esser considerato un ottimo software date le numerose possibilità e strumentazioni che offre. Procedendo con altre analisi sul confronto dei dati ricavati tramite i due software potremo indicare ulteriori differenze significative soprattutto in termini di risultato finale ed affidabilità.

4.2 **- 3D Printing**

La precisione delle stampanti 3D e dei software di elaborazione è essenziale per ottenere prodotti realistici, [69] potrebbero sorgere complicazioni: la patologia potrebbe produrre una geometria 3D complicata con la realizzazione di modelli 3D incrinati a causa di spessori troppo bassi in alcune aree. Anche le *mesh* aperte potrebbero rovinare il modello 3D, compromettendo l'intera stampa.

4.3 - **Processo di *Reverse Engineering* e comparazione**

La tecnica di misura eseguita in questo studio si è basata sul *Reverse Engineering* utilizzando modelli digitali 3D ottenuti dalle immagini TC e dati di scansione laser. Per la valutazione dei modelli 3D sono già state utilizzate diverse tecniche di *Reverse Engineering*. [71]

Hedelin et al. hanno proposto la valutazione dell'accuratezza dei modelli ossei stampati in 3D confrontando le immagini TC dei modelli stampati 3D preoperatori e post-operatori. [71] Tuttavia, l'accuratezza della TC è inferiore a quella della scansione laser.

Per quanto riguarda questo studio, confrontando i modelli digitali 3D della TC preoperatoria (#1) e post-operatoria (#4) con i modelli digitali 3D della scansione post-operatoria (#3), la deviazione standard di ogni test è risultata superiore tra #1 e #3 rispetto a quella tra #4 e #3. Questa condizione è stata ovviamente ottenuta dal fatto che nell'acquisizione pre-chirurgica della TC l'osso era ancora nella sua posizione circondato da tutti gli altri tessuti (pelle, muscoli, grasso, ecc.) mentre nell'acquisizione post-chirurgica la TC è stata eseguita sul campione osseo, con il risultato di una migliore qualità dell'immagine ricostruita (e di conseguenza una deviazione standard più bassa nel confronto con il modello ricostruito dalla scansione laser del campione osseo). Questi dati hanno mostrato che i tessuti molli che circondano le ossa alterano la ricostruzione 3D dei modelli della TC. Inoltre, le deformazioni e i buchi nei prototipi stampati in 3D (oltre a quelli delle ossa reali) potrebbero portare ad un confronto non del tutto affidabile tra i modelli 3D #2 e #3, per cui devono essere attentamente considerati. In tutti i confronti, la deviazione media 3D diminuisce in corrispondenza delle superfici superiori delle teste del femore. Questo studio ha fornito risultati incoraggianti e ha dimostrato che non ci sono differenze considerevoli tra i modelli ricostruiti con la scansione laser TC utilizzando la procedura RE.
Il limite di questo studio comprendeva il piccolo numero di soggetti presi in esame. L'analisi della corrispondenza errata ed un numero maggiore di soggetti consentirebbe una migliore comprensione delle fonti di errore durante la ricostruzione dei modelli 3D virtuali e nella stampa del modello fisico 3D.
Migliorando la ricostruzione delle ossa stampante, limitando gli errori, si potrà ottenere un modello accurato della realtà permettendo così una migliore pianificazione chirurgica.

4.4 - **Istologia**

Il confronto tra la testa femorale conservata ed i suoi modelli digitali e stampati in 3D TC (modelli 3D # 1 e # 4) ha mostrato correlazioni significative con le aree di alterazione della struttura ossea. I geodi e le alterazioni dovute alla cartilagine e alla degenerazione adiposa delle sezioni (Figura 22) sono riconoscibili nei modelli stampati 3D. La misurazione dello spessore della cartilagine (che non è visibile sulla TC) è stata di circa 1,487 mm considerando che i pezzi sono stati lavorati per la preparazione istologica e poi disidratati riducendo il loro volume. Il risultato potrebbe essere correlato con la deviazione standard che è stata rilevata dal confronto con i modelli TC e modelli di scansione.

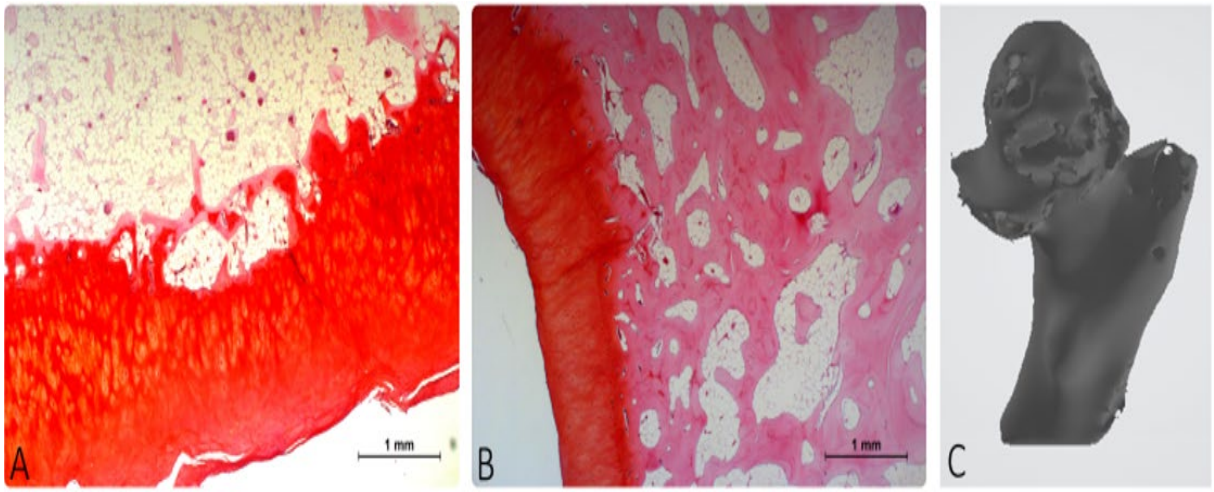


Figura 22. Confronto tra esame istologico e modello di testa femorale TC. Le immagini mostrano la correlazione tra istologia e modello TC: l'osteofita è ben rappresentato nel modello 3D perché è composto da tessuto osseo. La superficie articolare è piena di irregolarità nel modello 3D e all'esame istologico è composta solo da cartilagine e tessuto adiposo. A: sezione che mostra cartilagine e adipociti, B: sezione dell'osteofita con tessuto osseo, C: modello TC 3D preoperatorio (#1)

5 CONCLUSIONI

Questo studio ha fornito risultati molto incoraggianti, dimostrando che non vi è un'ampia discrepanza tra i prototipi stampati in 3D e le ossa reali. Inoltre, il confronto mostra una correlazione tra l'esame istologico ed i modelli 3D.

Pertanto, sulla base delle informazioni ricavate, i modelli 3D possono essere considerati affidabili e utilizzabili per la pianificazione chirurgica.

Fondamentale per lo studio è stato l'utilizzo dei software CAD per la ricostruzione del modello 3D virtuale. Dall'analisi condotta utilizzando i due software (Syngo.via Frontier e 3D Slicer) abbiamo riscontrato delle differenze in termini di tempistiche e praticabilità nell'effettuare le ricostruzioni. Syngo.via Frontier è risultato più *user friendly* ma è un software commerciale e quindi ha un suo costo mentre 3D Slicer è meno pratico, ha richiesto infatti maggior tempo per effettuare le ricostruzioni, ma può comunque esser considerato un ottimo software date le numerose possibilità e strumentazioni che offre.

Le tempistiche ed i risultati che abbiamo ottenuto tramite questi software sono ovviamente perfezionabili con la giusta preparazione. Occorrerà quindi migliorare la conoscenza dei software mediante corsi di formazione per il personale medico.

Da risolvere restano ancora molti problemi oltre a quello della formazione medica, c'è la necessità di abbattere i costi delle apparecchiature necessarie, il pericolo dell'utilizzo del 3D printing per fini illeciti (es: applicazioni funzionali al terrorismo) ed occorrerà far chiarezza sulle norme etico-giuridiche.

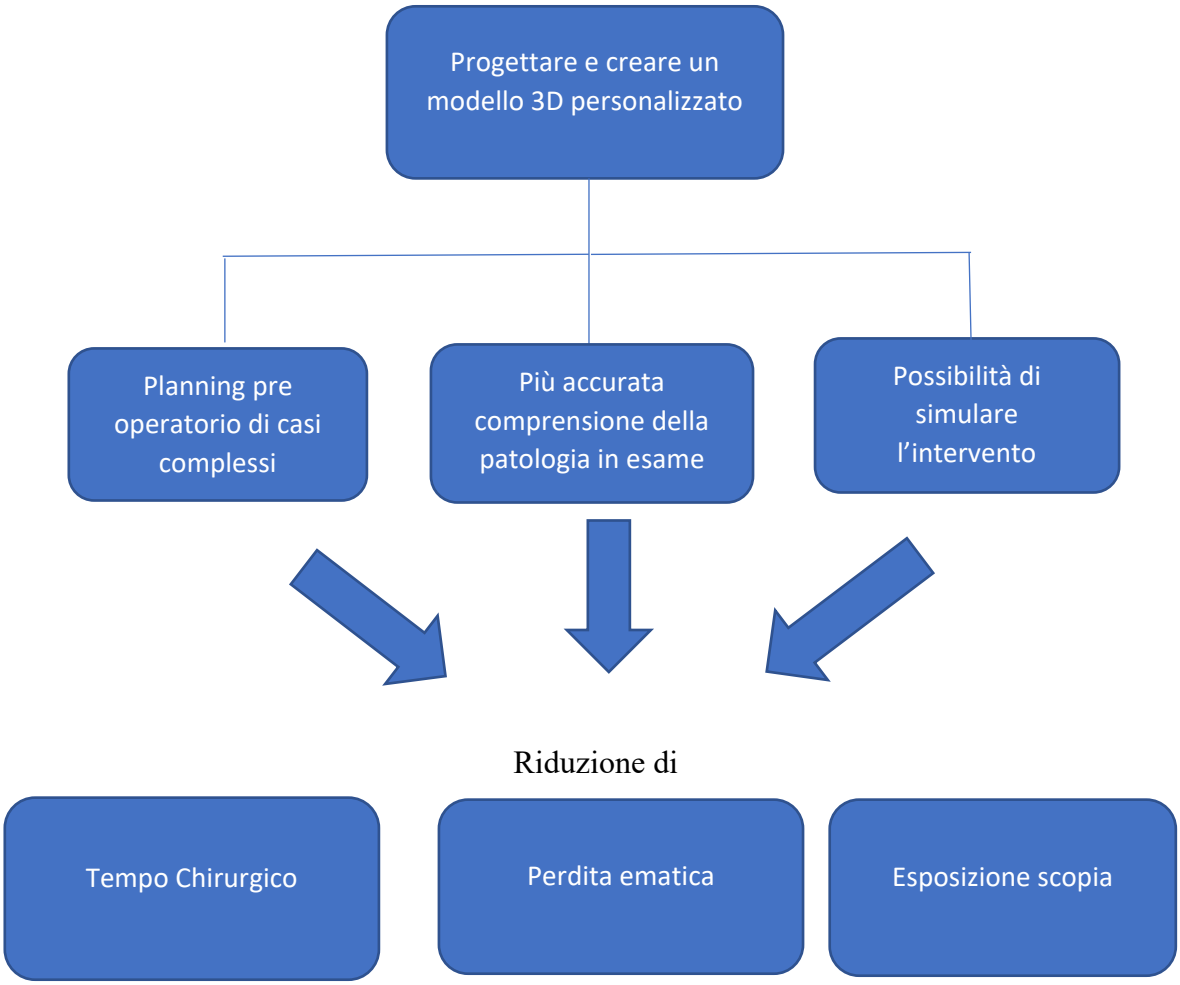
La complessità del quadro normativo riguardo l'utilizzo di biomateriali, la condivisione delle informazioni ed il trattamento dei dati sensibili del paziente, le responsabilità per eventuali errori/danni provocati dall'uso della stampa 3D e la mancanza di certificazioni sono ostacoli importati che occorre superare per poter implementare studi ed utilizzi di questa importante tecnologia in ambito medico.

Un esempio sulla mancanza delle certificazioni CE è data dai software da noi utilizzati. Entrambi, sia Syngo.via Frontier sia 3D Slicer, mancano della certificazione per la ricostruzione 3D di parti anatomiche e dunque non sono al momento utilizzabili per finalità cliniche ma solo per ricerca ed uso personale. In generale, possiamo dire che i software *OpenSource* (gratuiti) non hanno ancora ottenuto queste certificazioni e perciò il loro utilizzo con finalità cliniche chirurgiche (impianto nel paziente, prototipazione di

dispositivi che vengono chirurgicamente a contatto con il paziente ecc...) espone ad una serie di conseguenze medico-legali che non possono essere sottovalutate. Esistono però anche software che hanno la certificazione CE come Mimics, certificato come dispositivo biomedico di Classe II, il quale ha però costi importanti. Tutto ciò, sta momentaneamente limitando il ricorso alla stampa 3D nel settore medico/odontoiatrico.

Considerando i risultati ottenuti nel presente studio e quelli già presenti in letteratura possiamo affermare che il 3D printing merita di essere considerato a tutti gli effetti come una tecnologia di rilievo per il futuro dell'ortopedia ed in generale di tutta la medicina.

L'obiettivo di valutare la possibilità di utilizzare questa tecnologia nel planning preoperatorio in ambito ortopedico è stato soddisfatto a pieno dando molti spunti per nuovi studi ed importanti certezze sui numerosi vantaggi che il 3D printing può riservare per il medico ed il paziente come riportato durante il trattato e riassunto nello schema sottostante.



BIBLIOGRAFIA

[1] Michalski MH, Ross JS. The shape of things to come:3D printing in medicine. JAMA. 2014;312:2213–4

[2] Charles W. Hull, Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography

[3] Gianluca G, Roberto P, Stefano B, Andrea F, Stefano C, Filippo Di L, Andrea G, Nicola M (2005) Accuratezza delle misurazioni del volume prostatico utilizzando l'ecografia tridimensionale multiplanare transrettale. Int J Urol 12: 936–93872

[4] Stampa3dform: Stampa 3D del feto permette a mamme non vedenti di “toccare” i loro bambini ancora in grembo

[5] Locker A 2019 Best 3D Slicer Software for 3D Printers in 2019 (Most are Free), https://all3dp.com/1/best-3d-slicer-software-3d-printer/ (accessed on Feb. 2019)

[6] Comparing the accuracy of 3D slicer software in printed enduse parts. M Šljivic, A Pavlovic, M Kraišnik and J Ilić

[7] One Step before 3D Printing-Evaluation of ImagingSoftware Accuracy for 3Dimensional Analysis of the Mandible: A Comparative Study Using a Surface-to-Surface Matching Technique, Antonino Lo Giudice, Vincenzo Ronsivalle, Cristina Grippaudo, Alessandra Lucchese, Simone Muraglie, Manuel O. Lagravère and Gaetano Isola.

[8] Fastuca, R.; Lorusso, P.; Lagravère, M.O.; Michelotti, A.; Portelli, M.; Zecca, P.; D’Antò, V.; Militi, A.; Nucera, R.; Caprioglio, A. Digital evaluation of nasal changes induced by rapid maxillary expansion with different anchorage and appliance design. BMC Oral Health 2017, 17, 113.

[9] https://www.stampa3d-forum.it/come-funziona-stampante-3d/

[10] Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses C. Lee Ventola, MS

[11] Chee Kai Chua, Kah Fai Leong, Chu Sing Lim,Rapid Prototyping,World Scientific,2003

[12] 3D Printing creative: A che punto è la stampa 3D nel medicale, dicembre 2018

[13] Barca da stampa 3D: 3Dirigo batte il record!, Briag Merlet, ottobre 2019

[14] How 3-D Printing Figures To Turn Web Worlds Real, Wall Street Journal Online, 12 dicembre 2007

[15] ESA - Building a lunar base with 3D printing

[16] N° 31–2013: Call for Media: Taking 3D printing into the metal age, Agenzia Spaziale Europea

[17] https://www.selltek.it/la-stampa-3d-per-lindustria-delle-materie-plastiche/

[18] https://www.3dprintingcreative.it/3d-systems-stampa-3d-gioielleria/

[19] https://www.eulerhermes.com/it_IT/eh-magazine/sezione-business/innovazione-digitale/componenti-per-automobili-e-prototipazione-rapida-con-le-stampanti-3d.html

[20] https://www.selltek.it/la-stampa-3d-nel-settore-automotive/

[21] https://www.selltek.it/la-stampa-3d-per-il-settore-dellelettronica-di-consumo/

[22] Stampa 3D e manifattura digitale – Il futuro del design è davvero qui?, su Inexhibit

[23] The Shaper, Contour Crafting: come stampare una casa in 3D, su theshaper.net, 20 gennaio 2014

[24] The Wall Strett Journal: Is 3-D Printing the Future of Terrorism?, Bruce Hoffman and Jacob Ware, ottobre 2019

[25] Il Sole 24 Ore – Armi Stampate in 3D, Come Funzionano e Quanto Sono Pericolose

[26] The Guardian – Meet Cody Wilson, Creator of the 3D-gun, Anarchist, Libertarian

[27] Ventola CL. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. P T 2014; 39: 704–711.

[28] Curodeau A, Sachs E, Caldarise S. Progettazione e realizzazione di impianti ortopedici fusi con texture di superficie a forma libera da un guscio di ceramica stampato in 3D. J Biomed Mater Res., 2000: 53(5):525-535

[29] Stampa 3D, opportunità e problemi di una possibile rivoluzione tecnologica febbraio, 2019

[30] Iobst CA. New Technologies in Pediatric Deformity Correction. Orthop Clin North Am., 2019: 50(1):77–85

[31] Schubert C, van Langeveld MC, Donoso LA. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. Br J Ophthalmol. 2014

[32] Stampante 3D per materiali biocompatibili Form 3B. Perfetta per il settore dentale. dicembre 12, 2019

[33] ANSA: Con un cuore stampato in 3D salvato un bimbo di 14 mesi, febbraio 2014

[34] 3D printing for heart valve disease: a systematic review, Volkan Tuncay and Peter M. A. van Ooijen, 2019

[35] Stampa 3D in medicina: arrivano le valvole cardiache su misura, luglio 2019

[36] La stampa 3D in aiuto dell'urologo: simulazione chirurgica

[37] The benefits of EVAR planning using a 3D workstation J Sobocinski, H Chenorhokian, B Maurel, M Midulla, A Hertault, M Le Roux, R Azzaoui, S Haulon, Oct 2013

[38] Klein GT, Lu Y, Wang MY. 3D printing and neurosurgery—ready for prime time? World Neurosurg. 2013

[39] Three-dimensional Printing in Maxillofacial Surgery: Hype versus Reality Alaa Aldaadaa, Nazanin Owji and Jonathan Knowles, Mar 2018

[40] Application of 3D-Printed Craniocerebral Model in Simulated Surgery for Complex Intracranial Lesions, Qing Lan, Qing Zhu, Liang Xu, Tao Xu, Feb 2020

[41] Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, et al. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. Anal Chem. 2014

[42] Cui X, Boland T, D'Lima DD, Lotz MK. Thermal inkjet printing in tissue engineering and regenerative medicine. Recent Pat Drug Deliv Formul. 2012

[43] Ozbolat IT, Yu Y. Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends. IEEE Trans Biomed Eng. 2013

[44] Bartlett S. Printing organs on demand. Lancet Respir Med. 2013

[45] Application of 3D printing in orthopedics: status quo and opportunities in China Hong Cai. 2015

[46] Skin bioprinting: a novel approach for creating artificial skin from synthetic and natural building blocks , Robin Augustine, maggio 2018

[47] Niente paura il braccio si ripara con la stampante, La Repubblica. 2017

[48] https://www.cellink.com/technology/collaborator-data/university-of-pavia-collaboration/

[49] Nuove tecnologie: Flow chemistry e 3D printing per la sintesi di prodotti ed intermedi di interesse farmaceutico, Alessandra Puglisi e Sergio Rossi, agosto 2018

[50] Applications of 3D Printing Technology to Address COVID-19-Related Supply Shortages, Stephanie Ishack, Shari R Lipner, Apr 2020

[51] COVID-19 and the role of 3D printing in medicine,Rance Tino, Ryan Moore, Sam Antoline, Prashanth Ravi, Nicole Wake, Ciprian N. Ionita, Jonathan M. Morris, Summer J. Decker, Adnan Sheikh, Frank J. Rybicki & Leonid L. Chepelev

[52] Ranney, ML, Griffeth V, Jha AK. Critical supply shortages — The need for ventilators and personal protective equipment during the covid-19 pandemic. N Engl J Med, accessed March 25, 2020.

[53] Bizzotto N, Sandri A, Regis D, et al. Three-Dimensional Printing of Bone Fractures: A New Tangible Realistic Way for Preoperative Planning and Education. Surg Innov 2015; 22: 548–551

[54] 3D printing of composite tissue with complex shape applied to ear regeneration Jung-Seob Lee, Jung Min Hong, Jin Woo Jung, Jin-Hyung Shim, Jeong-Hoon Oh and Dong-Woo Cho

[55] Handels H, Ehrhardt J, Plötz W, et al. Virtual planning of hip operations and individual adaption of endoprostheses in orthopaedic surgery. Int J Med Inform 2000; 58–59: 21–28.

[56] Xu D-F, Bi F-G, Ma C-Y, et al. A systematic review of undisplaced femoral neck fracture treatments for patients over 65 years of age, with a focus on union rates and avascular necrosis. J Orthop Surg Res 2017; 12: 28.

[57] Melvin JS, Matuszewski PE, Mataszewski P, et al. The role of computed tomography in the diagnosis and management of femoral neck fractures in the geriatric patient. Orthopedics 2011; 34: 87.

[58] Tack P, Victor J, Gemmel P, et al. 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. Biomed Eng Online 2016; 15: 115.

[59] Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A, et al. Medical 3D Printing for the Radiologist. Radiographics 2015; 35: 1965–1988.

[60] de Lima Moreno JJ, Liedke GS, Soler R, et al. Imaging Factors Impacting on Accuracy and Radiation Dose in 3D Printing. J Maxillofac Oral Surg 2018; 17: 582–587.

[61] Lei P-F, Su S-L, Kong L-Y, et al. Mixed Reality Combined with Three-Dimensional Printing Technology in Total Hip Arthroplasty: An Updated Review with a Preliminary Case Presentation. Orthop Surg 2019; 11: 914–920.

[62] Shuang F, Hu W, Shao Y, et al. Treatment of Intercondylar Humeral Fractures With 3D-Printed Osteosynthesis Plates. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e2461.

[63] Yang L, Shang X-W, Fan J-N, et al. Application of 3D Printing in the Surgical Planning of Trimalleolar Fracture and Doctor-Patient Communication. Biomed Res Int 2016; 2016: 2482086.

[64] Liu X, Zeng C-J, Lu J-S, et al. [Application of 3D printing and computer-assisted surgical simulation in preoperative planning for acetabular fracture]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2017; 37: 378–382.

[65] Frame M, Huntley JS. Rapid prototyping in orthopaedic surgery: a user's guide. ScientificWorldJournal 2012; 2012: 838575.

[66] Informatica A. Artrosi d'anca: cosa fare prima della protesi. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia, https://www.giot.it/article/artrosi-danca-cosa-fare-prima-della-protesi/ (accessed 14 June 2020).

[67] Yu P-A, Hsu W-H, Hsu W-B, et al. The effects of high impact exercise intervention on bone mineral density, physical fitness, and quality of life in postmenopausal women with osteopenia: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore) 2019; 98: e14898.

[68] Cho J, Park C-S, Kim Y-J, et al. Clinical Application of Solid Model Based on Trabecular Tibia Bone CT Images Created by 3D Printer. Healthc Inform Res 2015; 21: 201–205.

[69] George E, Liacouras P, Rybicki FJ, et al. Measuring and Establishing the Accuracy and Reproducibility of 3D Printed Medical Models. Radiographics 2017; 37: 1424–1450.

[70] Sallent A, Seijas R, Pérez-Bellmunt A, et al. Feasibility of 3D-printed models of the proximal femur to real bone: a cadaveric study. Hip Int 2019; 29: 452–455.

[71] Soodmand E, Kluess D, Varady PA, et al. Interlaboratory comparison of femur surface reconstruction from CT data compared to reference optical 3D scan. Biomed Eng Online 2018; 17: 29.

[72] Hedelin H, Swinkels CS, Laine T, et al. Using a 3D Printed Model as a Preoperative Tool for Pelvic Triple Osteotomy in Children: Proof of Concept and Evaluation of Geometric Accuracy. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev 2019; 3: e074.

[73] Application of 3D Printing in the Surgical Planning of Trimalleolar Fracture and Doctor-Patient Communication Long Yang, Xian-Wen Shang, Jian-Nan Fan, Zhi-Xu He, Jian-Ji Wang, Miao Liu, Yong Zhuang, Chuan Ye, Jul 2016

[74] A Technical Note on Making Patient-Specific Pedicle Screw Templates for Revision Pediatric Kyphoscoliosis Surgery with Sublaminar Wires In Situ, Akshay Gadiya, Kunal Shah, Premik Nagad and Abhay Nene, Feb 2019

[75] Preliminary application of a multi-level 3D printing drill guide template for pedicle screw placement in severe and rigid scoliosis. Liu K, Zhang Q, Li X, Zhao C, Quan X, Zhao R, Chen Z, Li Y Eur Spine J. 2017 Jun; 26(6):1684-1689

[76] Wong KC, Kumta SM, Geel NV, et al. One-step reconstruction with a 3D-printed, biomechanically evaluated custom implant after complex pelvic tumor resection. Comput Aided Surg 2015;20:14-23.

[77] Magnan B, Facci E, Bartolozzi P. Traumatic loss of the talus treated with a talar body prosthesis and total ankle arthroplasty. A case report. J Bone Joint Surg Am 2004;86-A:1778-82.

[78] Article 2, Comma 3 of the Regulation (EU) 2017/745.

[79] Al Rizzoli di Bologna per la prima volta al mondo ricostruita intera caviglia con protesi su misura stampata in 3D, Istituto Ortopedico Rizzoli

[80] https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-ricerca, 2020

[81] Comparing additive manufacturing technologies for customised wrist splints Abby Megan Paterson , Richard Bibb , R. Ian Campbell , Guy Bingham. 2015

[82] Fantini, M., et al. "Design and Rapid Manufacturing of a customized foot orthosis: a first methodological study." Advances on Mechanics, Design Engineering and Manufacturing. Springer, Cham, 2017. 457-467.

[83] Ursan I, Chiu L, Pierce A. Three-dimensional drug printing: a structured review. J Am Pharm Assoc. 2013

[84] Mertz L. Dream it, design it, print it in 3-D: What can 3-D printing do for you? IEEE Pulse. 2013

[85] Wong KC. 3D-printed patient-specific applications in orthopedics. Orthop Res Rev 2016; 8: 57–66.

[86] Banks J. Adding value in additive manufacturing: Researchers in the United Kingdom and Europe look to 3D printing for customization. IEEE Pulse. 2013

[87] Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directive 90/985/EEC and 93/42/EEC.

[88] Larguier L, Hespel AM, Jamet N, et al. Accuracy and precision of measurements performed on three-dimensional printed pelvises when compared to computed tomography measurements. J Vet Sci 2019; 20: e22.

[89] Bortolotto C, Eshja E, Peroni C, et al. 3D Printing of CT Dataset: Validation of an Open Source and Consumer-Available Workflow. J Digit Imaging 2016; 29: 14–21.

[90] Cai T, Rybicki FJ, Giannopoulos AA, et al. The residual STL volume as a metric to evaluate accuracy and reproducibility of anatomic models for 3D printing: application in the validation of 3D-printable models of maxillofacial bone from reduced radiation dose CT images. 3D Print Med 2015; 1: 2