



Carmine Zoccali¹ (foto)
Alessandro Luzzati²
Simone Di Bella³
Dario Attala¹
Silvio Demitri⁴
Umberto Orsini⁵
Andrea Angelini⁶
Bruno Magnan⁷
Biagio Moretti⁵
Pietro Ruggeri⁶
Roberto Biagini¹

¹ UOC Ortopedia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma; ² UOC Chirurgia Oncologica Ortopedica e Ricostruttiva del Rachide, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano; ³ Ingegnere Progettista, Specialista in Additive Manufacturing, MT Ortho srl, Aci Sant'Antonio (CT); ⁴ SOC Ortopedia e Traumatologia, AOUD- S.M. della Misericordia, Udine; ⁵ Clinica Ortopedica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Bari; ⁶ Clinica Ortopedica e Oncologia Ortopedica, Università di Padova, UOC Clinica Ortopedica Azienda Ospedaliera di Padova; ⁷ Clinica Ortopedica, Università di Verona

Indirizzo per la corrispondenza:

Carmine Zoccali

UOC Ortopedia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena
via Elio Chianesi, 53
00144 Roma

E-mail: carminezoccali@libero.it

La stampa 3D in ortopedia: indicazioni e limiti

3D printing products in orthopedics: indications and limits

Riassunto

Introduzione. Negli ultimi decenni, lo sviluppo delle tecniche e dei materiali ha permesso profondi passi avanti in diversi campi della tecnologia; la medicina, e in particolare l'ortopedia, è tra i settori che ne hanno maggiormente giovato. Sebbene la tecnologia di stampa 3D sia disponibile da diversi decenni, le elevate spese di gestione e i risultati insufficienti ne avevano ridotto l'applicazione solo in campo industriale e meccanico; negli ultimi anni, grazie anche alla riduzione dei prezzi, si è verificata una netta diffusione della stampa 3D anche in campo medico e in particolar modo ortopedico. La stampa tridimensionale permette il passaggio da un modello tridimensionale computerizzato a un manufatto reale, "stampato" da apposite stampanti 3D. Tale processo si basa sulla sovrapposizione progressiva di strati di spessore e materiali variabili, quali polimeri plastici o metalli, secondo uno schema preciso e computerizzato, che viene detto "additivo" per contrapposizione alle tecniche di produzione tradizionali che prevedono la sottrazione di materiale in eccesso da un volume di partenza per la produzione del manufatto definitivo.

Materiali e metodi. Sono stati valutati i principali campi di applicazione della stampa 3D in ortopedia, analizzando il processo che porta all'impianto di una protesi custom-made in titanio, stampata con tecnologia 3D.

Risultati. Possiamo identificare sette principali usi in ortopedia: uso didattico, planning operatorio, informazione del paziente, produzione di protesi custom-made, produzione di strumenti chirurgici anche dedicati al singolo paziente, template per spaziatori in cemento antibiotato, produzione di ortesi esterne e tutori personalizzati. La corretta interazione tra ortopedico e ingegnere è alla base della riuscita del prodotto custom-made; una volta raggiunto un accordo, saranno necessari circa 30 giorni per avere il prodotto impiantabile.

Conclusioni. La tecnologia di stampa 3D è da considerarsi oggi una valida arma nelle mani dell'ortopedico per la risoluzione di casi difficili. I limiti più importanti sono oggi costituiti dal rischio di infezione e dall'osteointegrazione. Altri sviluppi e indicazioni probabilmente si avranno parallelamente all'ulteriore sviluppo tecnologico.

Parole chiave: stampante tridimensionale, protesi custom-made, megaprotesi, revisione protesica

Summary

Introduction. In recent decades, technical developments have brought an evident progress in several scientific areas; medicine, and in particular orthopedics, is probably one of the sectors which has most benefited from them. In fact, although 3D-printing technology has been available for several years, the high costs and the insufficient results reduced its application only to the industrial and mechanical field; in recent times, thanks to progress of technique and materials, 3D-printing is obtaining more importance in medicine also, and particularly in orthopedics. 3D-printing allows the transition from a computerized three-dimensional model to a real artifact, "printed" by special 3D-printers. This process is based on the gradual superposition of layers of variable materials, such as plastic polymers or metals, according to a precise computerized pattern.

Materials and methods. The main orthopedic applications of 3D printing were evaluated, analyzing the process that leads to the production of a custom-made titanium prosthesis, printed with 3D technology.

Results. We identified seven main uses in orthopedics: educational use, operative planning, patient education, production of custom-made prosthesis, production of surgical instruments also dedicated to the individual patient, template for spacers in concrete antibiotic, production of external orthoses and braces. The proper interaction between the orthopedic surgeon and the engineer is the basis of the success of the custom-made product; once reached an agreement, about 30 days are required to receive the product.

Conclusion. 3D printing technology is now considered a valuable weapon for solving difficult cases in the hands of an orthopedists. The most important limits consist of the risk of infection and osteointegration. Other indications will probably be found with the further development of techniques and materials.

Key words: 3D-printer, custom-made prosthesis, megaprosthesis, revision prosthesis

Introduzione

Negli ultimi decenni, lo sviluppo delle tecniche e dei materiali ha permesso profondi passi avanti in diversi campi della tecnologia. Tra questi la medicina ne ha forse giovato maggiormente.

Sebbene la tecnologia di stampa 3D sia disponibile da diversi decenni, le elevate spese di gestione e i risultati insufficienti ne avevano ridotto l'applicazione solo in campo industriale e meccanico; negli ultimi anni, grazie anche alla diminuzione dei prezzi, si è verificata una netta diffusione della stampa 3D anche in campo medico e in particolar modo ortopedico ^{1,2}.

Che cosa è?

La stampa tridimensionale permette il passaggio da un modello tridimensionale computerizzato a un manufatto reale, "stampato" da apposite stampanti 3D ³.

Tale processo si basa sulla sovrapposizione progressiva di strati di spessore e materiali variabili, quali polimeri plastici o metalli, secondo uno schema preciso e computerizzato (Fig. 1), che viene detto "additivo" per contrapposizione

alle tecniche di produzione tradizionali che prevedono la sottrazione di materiale in eccesso da un volume di partenza per la produzione del manufatto definitivo (processi per asportazione di truciolo) ⁴.

Ciò garantisce dei vantaggi "industriali" consistenti ³:

- una riduzione del "time to market" grazie al minor tempo necessario tra la progettazione e realizzazione dei pezzi;
- la possibilità di creare geometrie estremamente complesse e precise, dalla struttura compatta o più o meno porosa, in grado di rispondere ad esigenze biomeccaniche diverse, con spessori delle slice dell'ordine dei 20 micron;
- diminuzione del peso delle componenti;
- riduzione degli scarti di lavorazione all'1%.

Le indicazioni

Possiamo identificare sette principali usi in ortopedia:

1. *Usò didattico* ⁵: la stampa tridimensionale, in materiale plastico, di modelli anatomici si applica sia all'anatomia normale sia all'anatomia patologica. Ciò è di

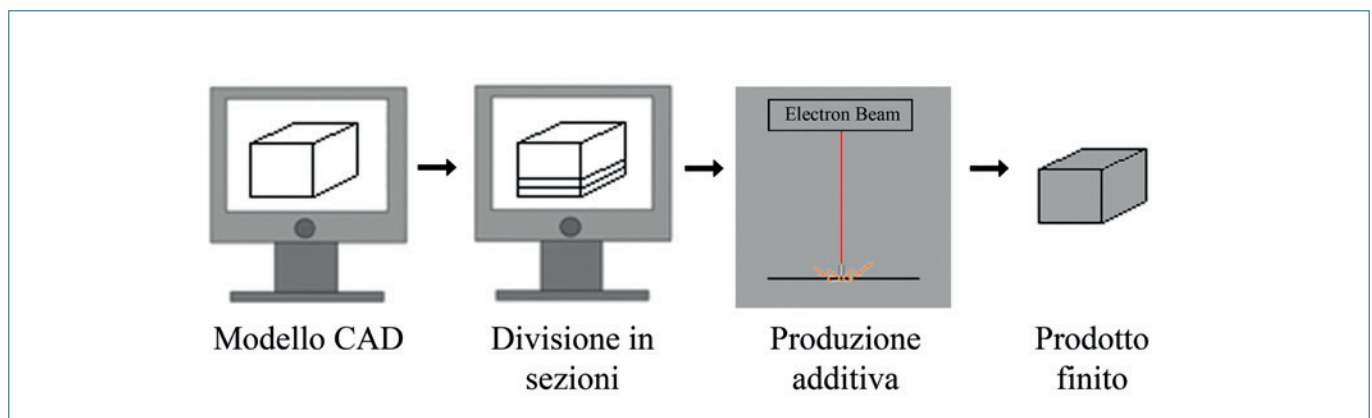


Figura 1. Il processo di stampa prevede il passaggio da un modello 3D computerizzato (modello CAD) a un manufatto reale, attraverso un processo di smembramento computerizzato (slicing) e riassetto (Layer-wise assembly) a opera della stampante 3D.

aiuto sia per gli studenti di medicina sia per gli specializzandi e giovani ortopedici che hanno modo di “vedere tridimensionalmente” la patologia in generale e ortopedica in particolare che poi si affronterà nella realtà (Fig. 2). La stampa 3D permetterebbe quindi alle diverse Scuole lo sviluppo di supporti anatomici specifici per il proprio percorso di studio e per i propri obiettivi.

2. *Planning operatorio*⁵⁻⁷: lo sviluppo della TC e la possibilità di eseguire delle ricostruzioni tridimensionali dei segmenti anatomici scansionati, ha aumentato la capacità di comprensione del caso specifico da affrontare; in traumatologia, la TC-3D permette una migliore comprensione delle fratture complesse e della scomposizione dei frammenti; in ortopedia, invece, le de-



Figura 2. Modello prodotto con stampante 3D di patologia artrosica del polso.

formità congenite o acquisite sono diventate maggiormente comprensibili. La possibilità di avere dei modelli tridimensionali estremamente accurati della patologia da trattare, che essa sia una frattura o una deformità, permette ancora di più all'ortopedico di identificare il migliore piano chirurgico. Si pensi al vantaggio di conoscere la perfetta posizione dei frammenti di una frattura pluriframmentata di calcagno in previsione di una riduzione mininvasiva o di potere identificare e adattare preventivamente i mezzi di sintesi da utilizzare successivamente in sala operatoria, o anche alla possibilità di valutare tridimensionalmente l'entità delle osteotomie necessarie per correggere una deformità vertebrale.

3. *Informazione del paziente*^{8,9}: il modello tridimensionale dello specifico caso permette di meglio illustrare il problema in essere al paziente, rendendolo più partecipe e cosciente del processo diagnostico-terapeutico. Ciò si traduce in un consenso informato più efficace con un probabile diretto beneficio sulla riduzione del contenzioso.
4. *Produzione di protesi custom-made*¹⁰⁻¹²: è in questo campo, e in particolar modo in ortopedia oncologica e nelle complesse ricostruzioni protesiche con perdita di sostanza che, attualmente, la tecnologia di stampa tridimensionale trova maggiore applicazione. 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, non sono disponibili delle protesi modulari veramente efficaci per cui occorre ricorrere all'utilizzo di protesi composite, cioè derivanti dall'assemblamento di un innesto osseo omologo massivo e una protesi, oppure a protesi custom made. Sebbene ancora non esistano in letteratura studi prospettici randomizzati, è verosimile pensare che le protesi custom made possano permettere un carico precoce, e una maggiore durata nel tempo non andando incontro ai processi di riassorbimento tipici degli innesti (Fig. 3). Ulteriori indicazioni, sono presenti in traumatologia, dove le protesi custom made possono essere utilizzate per la correzione di esiti fatturativi deformanti, come quelli derivanti dalle fratture da scoppio delle ossa tarsali^{13,14}.
5. *Produzione di strumenti chirurgici anche dedicati al singolo paziente*¹⁵⁻¹⁷: più di una vera e propria indicazione si tratta di una opportunità che ci viene fornita

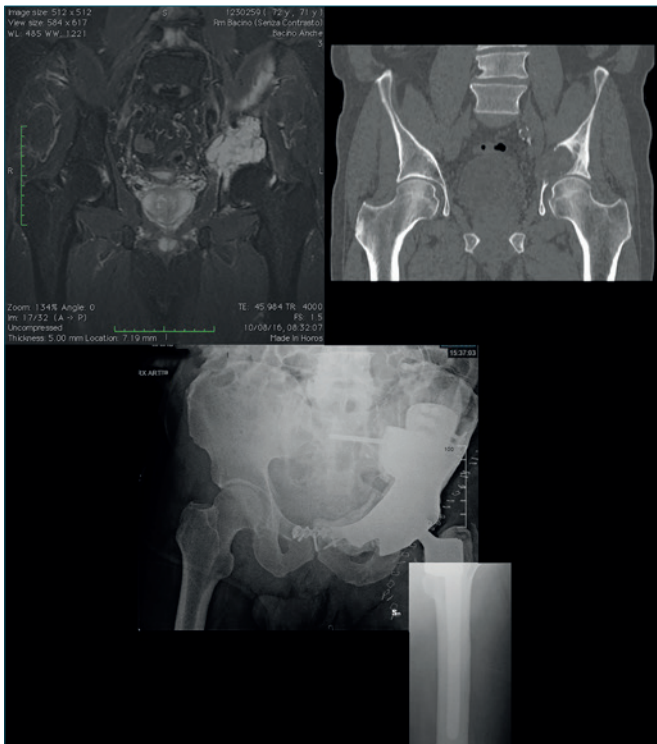


Figura 3. Paziente affetto da condrosarcoma G2 dell'acetabolo sinistro; nei riquadri superiori è possibile verificare la compromissione intra-articolare dell'anca. È stata eseguita una resezione di emibacino sinistro con anca inclusa e ricostruzione con protesi custom made in titanio stampata con tecnologia 3D e protesi modulare di femore.

dalla tecnologia di stampa tridimensionale e dalla relativa disponibilità di utilizzo. È di esperienza comune la necessità di strumenti che aiuterebbero il chirurgo ortopedico nella risoluzione di un singolo caso; nel caso seguente (Fig. 4), la stampa di frese cave in titanio, ha permesso la rimozione con margine ampio di un sospetto condrosarcoma della regione Intercondiloidea del ginocchio dopo l'asportazione di un condrosarcoma più superficiale. La navigazione computerizzata ci ha guidato nella corretta esecuzione del gesto chirurgico. Ovviamente tale tecnica permette anche la produzione di strumentari chirurgici tradizionali come ad esempio i divaricatori.

6. *Template per spaziatori in cemento antibiotato:* in ortopedia oncologica, soprattutto per le lesioni localizzate nel bacino, sono eseguiti degli interventi estremamente complessi, che prevedono lunghe incisioni con importante devascularizzazione, lunga durata con conseguente rischio di infezione. L'infezione è una grave complicanza sia locale, per la sopravvivenza della protesi, sia in generale per la sopravvivenza

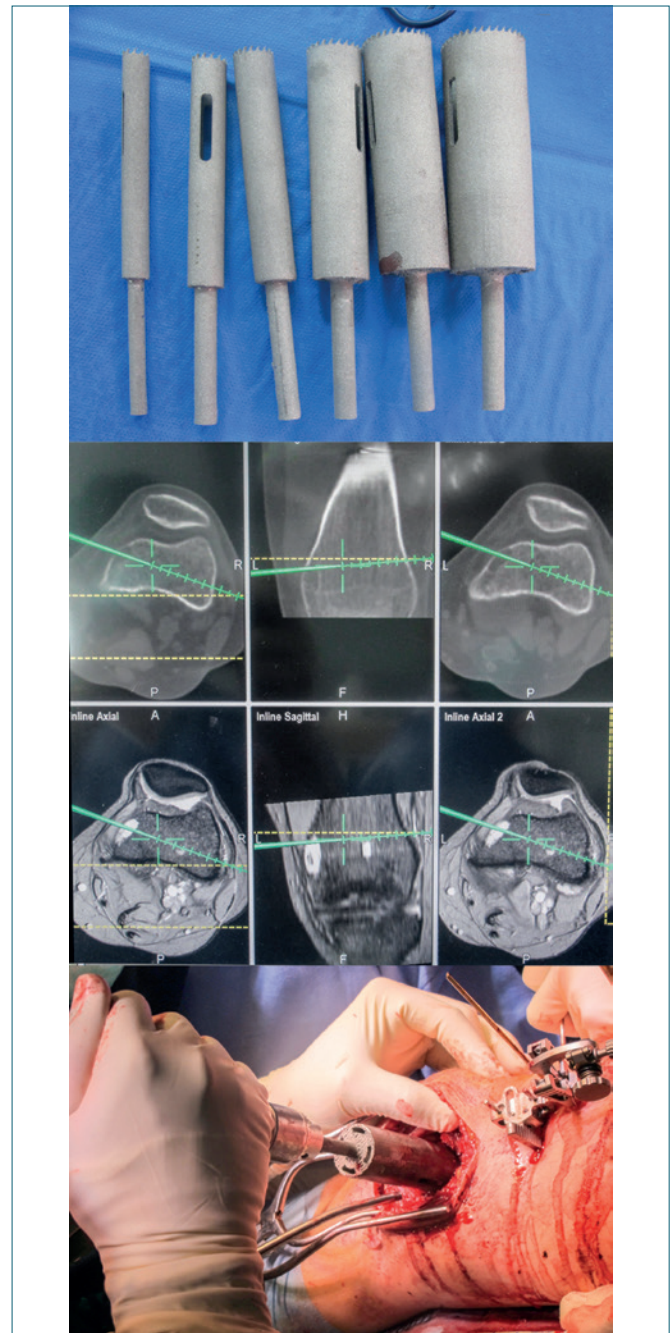


Figura 4. Paziente di 27 anni, affetta da condrosarcoma di basso grado dell'epicondilo mediale del femore istologicamente diagnosticato; si riscontra la presenza di ulteriore neoformazione intercondiloidea. La prima lesione è stata rimossa con un margine ampio di minima grazie all'utilizzo della degli scalpelli navigati, la seconda lesione è stata rimossa utilizzando una fresa in titanio, di dimensioni idonee, prodotta sulla base delle esigenze del chirurgo e del caso specifico con una stampante 3D. Con tale fresa si è asportato un cilindro osseo contenente la lesione. La procedura è stata totalmente guidata dalla navigazione computerizzata.

del paziente, che potrebbe dovere completare il trattamento con una chemioterapia. Per questo motivo, talora, si preferisce eseguire l'intervento chirurgico in due tempi: un primo intervento di resezione e ricostruzione temporanea con uno spaziatore antibiotato, successivo completamento terapeutico e quindi intervento di rimozione dello spaziatore e ricostruzione definitiva. La stampante tridimensionale permette, oltre alla produzione di una protesi custom-made, la produzione di uno stampo per lo spaziatore, da confezionare direttamente in sala operatoria perfettamente adattabile al gap derivante dalla resezione e delle stesse dimensioni della successiva protesi in titanio. Ovviamente, tale possibilità è compatibile con il confezionamento di qualunque spaziatore.

7. *Produzione di ortesi esterne e tutori personalizzati*¹⁸: esistono diverse ditte che si interessano della produzione di protesi esterne post-amputazione stampate tridimensionalmente. La stampa 3D con materiale plastico e/o metallico permette inoltre la produzione di ortesi e di tutori e busti conformati alle esigenze del singolo paziente.

La procedura

Una volta posta indicazione a ricostruzione con protesi *custom-made* prodotta con stampa tridimensionale, occorre eseguire una TC del segmento in questione (Fig. 5). Tale esame deve essere ad alta risoluzione (spessore con-

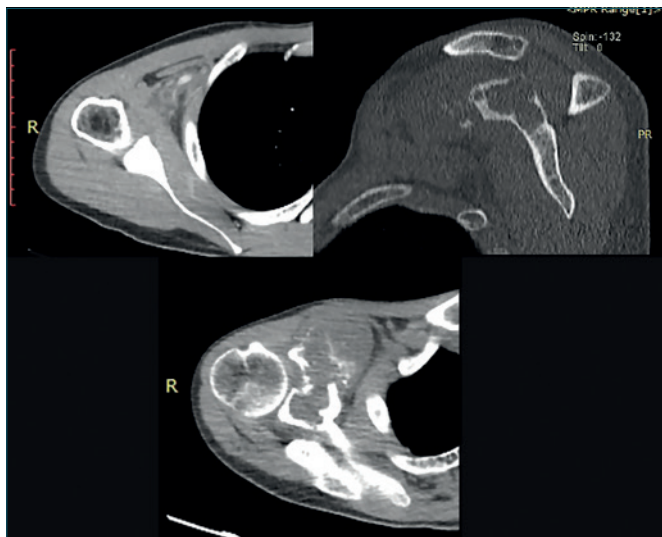


Figura 5. TC preoperatoria utilizzata nella sua interezza per la produzione di una protesi custom-made stampata con tecnica additiva in titanio. La paziente di 37 anni era affetta da condrosarcoma G2 del processo coracoideo della spalla destra.

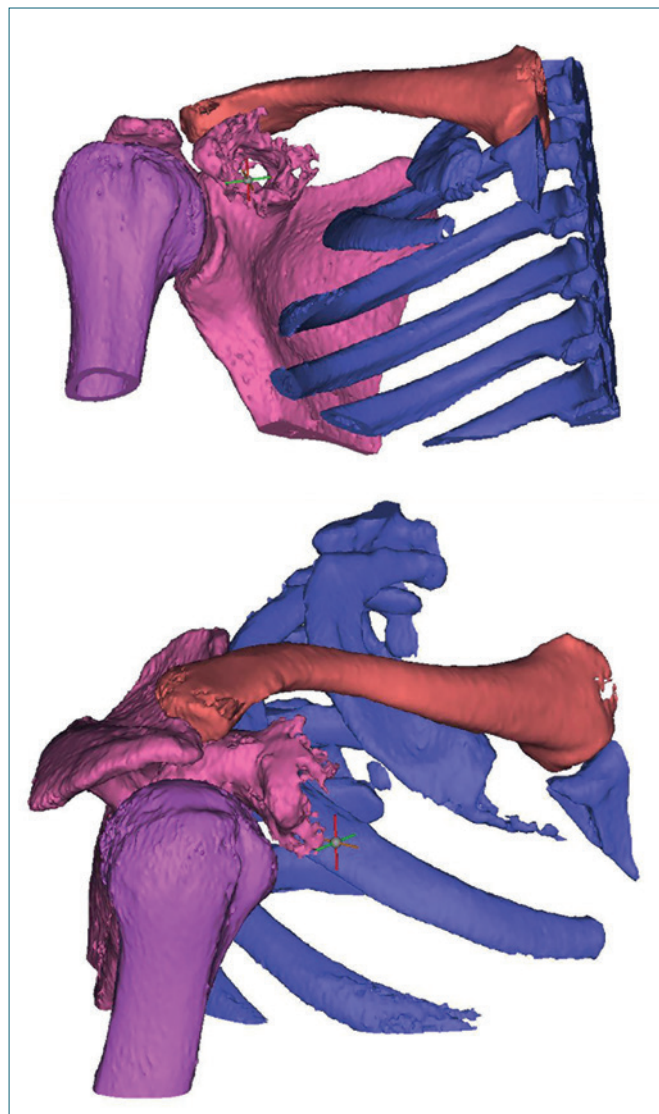


Figura 6. Modello tridimensionale del segmento affetto dal tumore; la ricostruzione è orientabile in tutte le dimensioni dello spazio, e su di essa l'ortopedico, sulla base della risonanza magnetica che permette una migliore identificazione dei limiti ossei della malattia, deciderà il posizionamento delle osteotomie di resezione.

sigliato da 0,6 mm a 1 mm) e il più possibile privo di artefatti. L'esame è inviato in formato *dicom* all'ingegnere del team che si occuperà della produzione della protesi. A partire dai singoli file verrà prodotto un modello tridimensionale del segmento affetto (Fig. 6).

In questa fase assume particolare importanza l'interazione tra l'ingegnere responsabile e il chirurgo ortopedico operatore; quest'ultimo comunicherà, basandosi anche su di un esame RMN (Fig. 7), particolarmente idoneo all'identificazione dei limiti ossei della malattia, le osteotomie necessarie

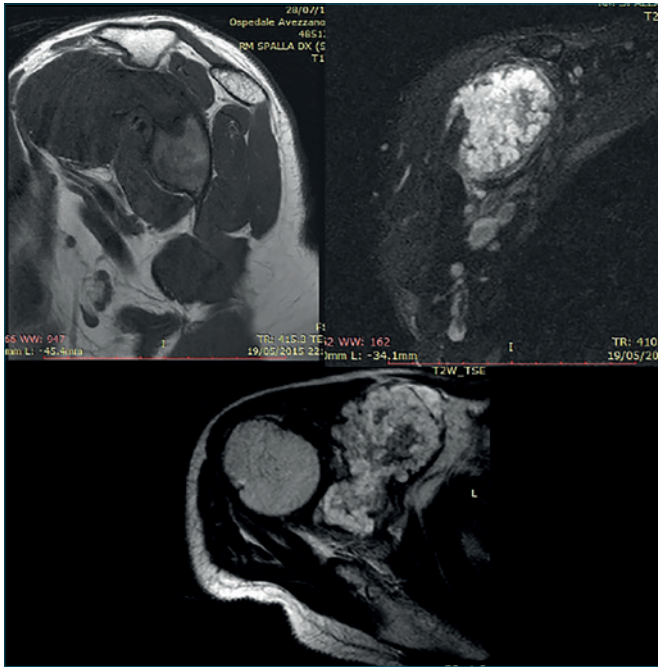


Figura 7. La RMN preoperatoria è estremamente importante per la corretta valutazione dei limiti ossei della malattia. In questo caso è particolarmente evidente il condrosarcoma originato verosimilmente dalla glena e cresciuto attraverso il processo coracoideo.

per asportare con margine ampio il tumore dal segmento in questione (Fig. 8). Durante tale fase occorre tenere conto della crescita del tumore durante il periodo di produzione della protesi. Si identificherà in questo modo la prima ipotesi di gap residuo da colmare con la protesi (Fig. 9).

Sulla base di questo incontro l'ingegnere produrrà un modello computerizzato tridimensionale che sottoporrà al giudizio del chirurgo ortopedico. In questa fase verranno analizzati anche i sistemi di fissaggio della protesi, che siano placche, viti, fittoni o altri sistemi. Nel successivo confronto il chirurgo ortopedico verificherà che quanto proposto dall'ingegnere corrisponda effettivamente alle sue esigenze, approverà il progetto, o ne richiederà ulteriori modifiche.

Una volta raggiunto il consensus sulla protesi, si passerà alla produzione delle guide di taglio necessarie affinché il chirurgo esegua in sala i tagli preventivati per garantire il perfetto adattamento della protesi prodotta al gap osseo. Le guide di taglio sono prodotte utilizzando delle stampanti che utilizzano un materiale polimerico noto come ABS invece che il titanio; materiale sterilizzabile per cui utilizzabile durante l'intervento chirurgico.

Occorre inoltre verificare che le aree di contatto tra le guide di taglio e l'osso siano perfettamente scheletrizzabili senza alterare il margine di resezione.

Da questo momento saranno necessari circa 30 giorni per la produzione e la sterilizzazione della protesi.

La produzione

La produzione della protesi avviene tramite la ripetizione di un ciclo che prevede la distribuzione di un letto di polvere di spessore pari a 50 μm di titanio, il preriscaldamento della camera di stampa e la fusione tramite un fascio di elettroni opportunamente direzionato.

L'energia è concessa attraverso un circuito elettrico di 60 kV creato tra un filamento di tungsteno e il piatto di fabbricazione. Il filamento, percorso dalla corrente elettrica, emette un fascio di elettroni opportunamente direzionato mediante una serie di lenti verso il letto di polvere. Durante l'impatto, l'energia elettrica viene trasformata in calore capace di fondere la polvere metallica. Dopo la fusione, il supporto di lavoro si abbassa esattamente della stessa dimensione del letto di polvere (50 μm).

Il susseguirsi degli strati secondo uno schema computerizzato permette la produzione della protesi, che verrà successivamente depurata da tutti i residui di lavorazione.

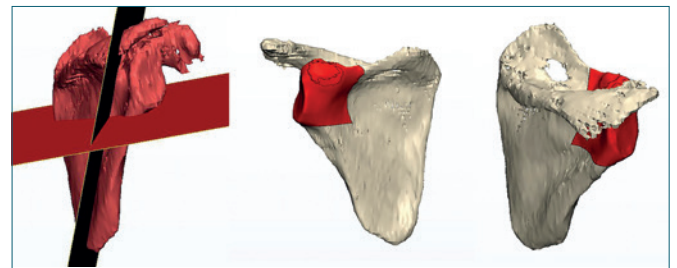


Figura 8. Sul modello tridimensionale prodotto sulla base della TC vengono stabiliti i piani di resezione.



Figura 9. Il team di ingegneri, sulla base delle esigenze del chirurgo, propone una protesi con i relativi sistemi di fissaggio; nel riquadro di sinistra è evidente il gap dopo asportazione ampia del tumore, nel riquadro di destra la protesi parziale di scapola proposta dagli ingegneri.

L'intervento chirurgico (Fig. 10)

La tecnica chirurgica non differisce particolarmente dalle tecniche tradizionali; in realtà, la possibilità di avere a disposizione delle guide di taglio rende l'osteotomia più

sicura e precisa rispetto a quella eseguita a mano libera. L'unica vera accortezza è quella di ottenere una perfetta scheletrizzazione delle superfici ossee su cui poi aderiranno in maniera univoca le guide di taglio. Errori durante

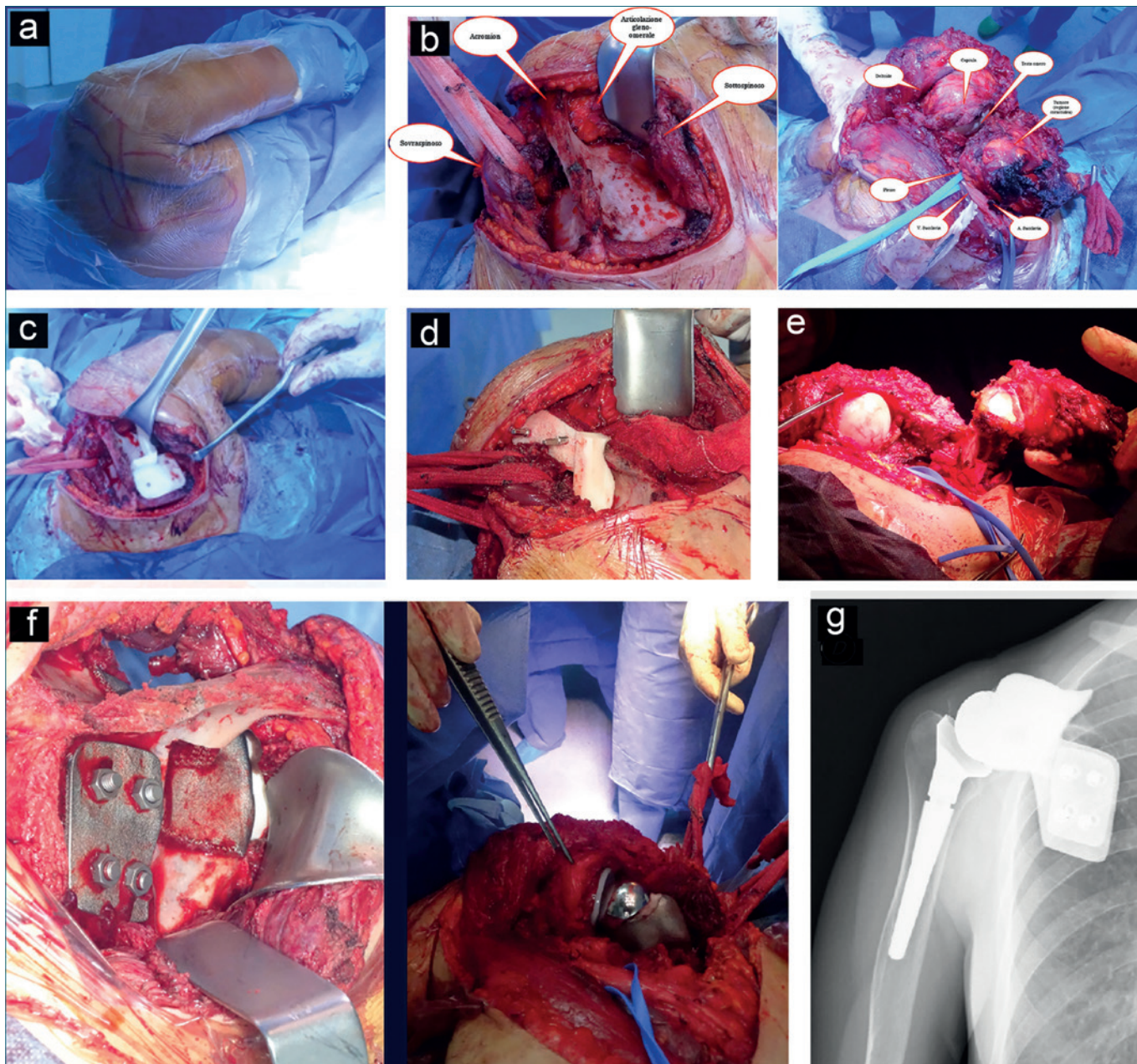


Figura 10. L'intervento chirurgico: a) l'intervento è eseguito con il paziente in posizione laterale, per permettere un'incisione "a spallina" sia sul versante anteriore sia posteriore della spalla; b) isolamento del tumore e di tutte le strutture sul versante posteriore e anteriore della spalla; c) posizionamento della guida di taglio nella fossa sotto spinosa della scapola per eseguire il taglio sagittale e il taglio assiale; d) posizionamento della guida di taglio nella fossa sovraspinoide della scapola per eseguire il taglio coronale; e) asportazione ampia del pezzo tumorale comprendente la glena e la coracoide; f) veduta posteriore e anteriore del campo operatorio dopo posizionamento della protesi custom-made di scapola interfacciata con una protesi inversa di spalla; g) radiografia di controllo a tre mesi dall'intervento chirurgico.

questo procedimento si ripercuoteranno inevitabilmente sulla resezione, sul margine e sull'adattabilità della protesi prodotta al gap residuo.

Si eseguono le osteotomie con tecnica variabile a seconda del caso, utilizzando la sega oscillante o anche gli osteotomi. Asportato il tumore e verificata l'integrità dei margini di resezione si posiziona la protesi custom-made e si procede al fissaggio tramite l'utilizzo di placche, controplacche e viti e/o steli endomidollari. È necessario ottenere una buona stabilità primaria e, per quanto possibile, la compressione tra la protesi e le superfici ossee.

Limiti attuali e sviluppi futuri

Il principale limite è oggi rappresentato dall'osteointegrazione e dal rischio di mobilizzazione. Questo è tanto più evidente quanto più l'interfaccia osso-protesi è verticale e sottoposta a carico come, ad esempio, nelle protesi utilizzate per la ricostruzione dopo le sezioni di tumori dell'area sacro-iliaca dove una delle osteotomie è spesso verticale e la fissazione al sacro sempre problematica. La possibilità di creare delle strutture composite bioingegnerizzate in modo da sfruttare la stabilità strutturale fornita dal titanio e l'osteointegrazione indotta da supporti bioattivi potrebbe rendere questa risorsa molto più interessante al lungo termine.

Altro limite importante, ma soprattutto evidente nelle grosse ricostruzioni di bacino, è l'infezione. Probabilmente, tale complicità rappresenta la principale causa di fallimento delle megaricostruzioni di bacino sia con protesi sia con innesti ossei massivi. Ciò assume molta più importanza se si considera che alcuni di questi pazienti dovranno completare il loro percorso terapeutico con un trattamento chemioterapico adiuvante. La possibilità di sviluppare delle superfici bioattive resistenti alla contaminazione è uno dei nuovi campi di ricerca specifica.

Altri punti rimangono invece aperti quali il tipo di struttura, se sia più efficiente ad esempio una struttura compatta o una struttura trabecolata, il tipo di mezzi di fissaggio da utilizzare, quali viti, viti e placche, i fittoni e il tipo di superficie, liscia, ruvida, argentata, bioattiva o rilasciante antibiotici.

Altri sviluppi e indicazioni probabilmente si avranno parallelamente all'ulteriore sviluppo delle tecniche e dei materiali.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di avere ricevuto sponsorizzazione per congressi ed eventi dalle seguenti ditte: Depuy-Synthes, Lepine, MT-Ortho, Stryker, Implant Cast.

Bibliografia

¹ Malik HH, Darwood AR, Shaunak S, et al. *Three-dimensional*

printing in surgery: a review of current surgical applications. J Surg Res 2015;199:512-22.

² AlAli AB, Griffin MF, Butler PE. *Three-dimensional printing surgical applications*. Eplasty 2015;15:e37.

³ Chua CK, Leong KF. *3D Printing and additive manufacturing: principles and applications*. IV ed. Singapore: World Scientific Publishing Co, 2014.

⁴ Rengier F, Mehndiratta A, von Tengg-Kobligh H, et al. *3D printing based on imaging data: review of medical applications*. Int J Comput Assist Radiol Surg 2010;5:335-41.

⁵ Eltorai AE, Nguyen E, Daniels AH. *Three-dimensional printing in orthopedic surgery*. Orthopedics 2015;38:684-7.

⁶ Park JH, Lee Y, Shon OJ, et al. *Surgical tips of intramedullary nailing in severely bowed femurs in atypical femur fractures: simulation with 3D printed model*. Injury 2016;47:1318-24.

⁷ Zheng YX, Yu DF, Zhao JG, et al. *3D Print out models vs. 3D-rendered images: which is better for preoperative planning?* J Surg Educ 2016;73:518-23.

⁸ 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;22:548-51.

⁹ Bizzotto N, Tami I, Tami A, et al. *3D Printed models of distal radius fractures*. Injury 2016;47:976-8.

¹⁰ 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.

¹¹ Li H, Qu X, Mao Y, et al. *Custom acetabular cages offer stable fixation and improved hip scores for revision total hip arthroplasty with severe bone defects*. Clin Orthop Relat Res 2016;474:731-40.

¹² Shuang F, Hu W, Shao Y, et al. *Treatment of intercondylar humeral fractures with 3d-printed osteosynthesis plates*. Medicine 2016;95:e2461.

¹³ 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.

¹⁴ Giannini S, Cadossi M, Mazzotti A, et al. *Custom-made total talonavicular replacement in a professional rock climber*. J Foot Ankle Surg 2016;55:1271-5.

¹⁵ George M, Aroom KR, Hawes HG, et al. *3d printed surgical instruments: the design and fabrication process*. World J Surg 2017;41:314-9.

¹⁶ Lee N. *The Lancet Technology: 3D printing for instruments, models, and organs?* Lancet 2016;388:1368.

¹⁷ Qiu B, Liu F, Tang B, et al. *Clinical study of 3d imaging and 3d printing technique for patient-specific instrumentation in total knee arthroplasty*. J Knee Surg 2017 doi: 10.1055/s-0036-1597980.

¹⁸ Ten Kate J, Smit G, Breedveld P. *3D-printed upper limb prostheses: a review*. Disabil Rehabil Assist Technol 2017;2:1-15.