

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.06.014

3D 打印技术在脊柱肿瘤诊疗中的应用*

苏 鹏¹ 综述 孟纯阳^{2,3△} 审校(¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁医学院附属医院, 济宁 272029; ³ 济宁医学院脊神经疼痛研究所, 济宁 272013)

摘 要 脊柱肿瘤是临床中的多发病, 由于脊柱本身结构的特殊性和复杂性, 脊柱肿瘤在手术方案制定和手术操作方面的难度也较大, 全脊椎整块切除术是其外科治疗的根本。随着医学影像、计算机辅助设计与制造、快速数字化成型等技术的迅速发展, 3D 打印技术已初步应用于临床医学领域, 并实现了对患者的个体化治疗, 术中做到精准、完整地切除肿瘤, 从而有效缩短手术时间, 减少出血量, 提高肿瘤切除的安全性和置钉准确率, 且明显改善患者预后及生活质量。本文将对 3D 打印技术在脊柱肿瘤疾病的治疗进展作一综述。

关键词 3D 打印; 人工椎体; 脊柱肿瘤; 全脊椎整块切除术

中图分类号: R687.3 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2019)12-436-05

Application of 3D printing technology on the diagnosis and treatment of spinal tumors

SU Peng, MENG Chunyang

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China;

Spinal pain institute of Jining Medical University, Jining 272013, China)

Abstract: Spinal tumors are a frequently-occurring disease in the clinic. Due to the particularity and complexity of the spine itself, spinal tumors are more difficult in terms of surgical planning and surgical procedures. Whole-spine resection is the basis of surgical treatment. With the rapid development of technologies such as medical imaging, computer-aided design and manufacturing, and rapid digital forming, 3D printing technology have been initially applied in the field of clinical medicine, and individualized treatments for patients have been realized. The tumor can be accurately and completely removed during operation, thereby effectively shortening the operation time, reducing the amount of bleeding, improving the safety of tumor resection and the accuracy of nail placement, and significantly improving the prognosis and quality of life of patients. This article will review the progress in the treatment of spinal tumor diseases with 3D printing technology.

Keywords: 3D printing; Artificial vertebral body; Spinal tumor; Total spinal resection

3D 打印(three dimensional printing)也称为增材制造(additive manufacturing)或快速原型制作(rapid prototyping),在各行业的现代化科技生产中发挥着重要作用。自 1980 年将 3D 打印引入医疗领域以来,其在多个医学领域中都得到了迅速的应用和发展^[1]。由于脊柱肿瘤容易压迫及侵犯邻近部位神经、脊髓、椎体等重要脏器,严重破坏脊柱稳

定性并出现疼痛、麻木、瘫痪等症状;同时,瘤体周围血供丰富可造成手术难度大、耗时长、出血多^[2-3]。因此,在术中尽量减少正常椎体结构破坏的情况下完整、精准地切除肿瘤,准确置钉重建脊柱稳定性,是预防肿瘤局部复发、改善患者生存质量及提高生存率的关键。3D 打印技术通过结合医学成像技术[如计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)],并根据患者个体化数据分析,应用金属或生物材料等进行逐层印刷从而精确生成三维

* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81572205)

△ [通信作者] 孟纯阳, E-mail: chunyangmeng16@163.com

模型,不仅可以更好地还原人体结构,同时还可获得与机体拟合度更高的特异性植入物(PSI)。目前,其疗效在脊柱肿瘤的临床实践中已获得肯定,具有广阔的应用前景^[1]。

1 脊柱肿瘤

随着社会老龄化和诊疗技术的发展,脊柱肿瘤的发病率呈上升趋势。原发性脊柱肿瘤非常罕见^[4],良性肿瘤比例高于恶性,男性患者多于女性^[5]。其中良性肿瘤以颈椎居多,恶性肿瘤以骶椎居多。而转移性脊柱肿瘤最常见的受累位置为胸椎(70%),其次是腰椎和颈椎^[6]。转移性脊柱肿瘤的预后相对较差,一项对患有转移性脊柱肿瘤并接受手术治疗的 732 名患者回顾性分析显示其 90d 和 1 年死亡率分别为 25.1% 和 54.3%^[7]。

脊柱肿瘤在椎体内或脊柱周围生长、侵犯、压迫脊髓及周围神经组织,从而可导致疼痛及功能丧失等并发症,严重影响患者生活质量,成为亟待解决的问题。目前肿瘤边界外整块切除受累病椎的全脊椎整块切除术(total en bloc spondylectomy, TES)是临床根治脊柱肿瘤的常规手术方式^[8]。但该手术具有出血多、难度大、风险高等特点,而 3D 打印技术的应用,使得手术不断走向成熟^[9]。脊柱具有支持躯干的功能,由于 TES 切除范围广,完全破坏了脊柱前中后柱的稳定性。因此,为确保机体的正常活动,必须完成其功能的重建^[10]。

2 3D 打印技术与脊柱肿瘤

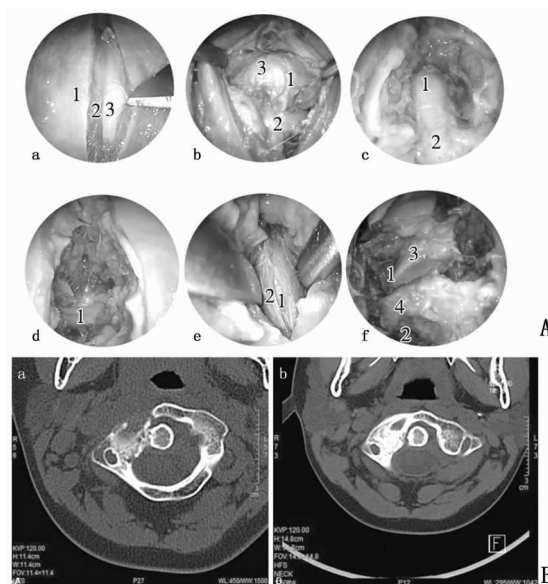
2.1 脊柱肿瘤诊断

脊柱解剖结构极为复杂,与众多神经、血管毗邻,脊柱肿瘤的明确诊断也存在一定的局限性。传统上,脊柱肿瘤的诊断依靠 X 线、CT 及 MRI 等术前影像资料,要求手术医生具有丰富的经验及空间想象能力,对外科医生临床素养和经验要求极高。3D 打印技术可根据每个患者的解剖结构(肿瘤形状、大小与浸润程度),制作与实体病灶区域 1:1 大小的脊柱三维模型,外科医生可参考 3D 打印模型更清晰、直观地全面认识脊柱肿瘤并作出明确诊断,确定肿瘤的具体临床分期以指导进一步治疗^[1]。

2.2 手术入路选择

3D 打印技术可以直观、全面地显示脊柱病灶区域的解剖毗邻关系,术者能够提前熟悉病灶,从

而制定切实可行的手术方案,尽可能避免重要神经、血管的损伤,并模拟手术操作过程,选择最佳的手术入路。Guenette 等^[11]利用可视化软件模型规划和模拟手术安全通路,经皮超声引导冷冻消融术成功治疗椎弓根类骨质瘤和椎板成骨细胞瘤患者。Zhou 等^[12]通过对尸体标本进行了寰枢关节的详细解剖测量,并对标本进行了经口内镜联合入路模拟手术(图 1A)。术前采用 3D 重建打印模型,术中经口内镜联合入路切除患者颈椎良性肿瘤。术后随访 12 个月,寰枢椎椎体骨基本修复,颈椎未见复发(图 1B)。经口内镜联合入路切除颈椎肿瘤具有安全有效、操作相对简单、疗效可靠、并发症少等优点^[12]。外科医生 Mobbs 开发了 3D 计算机辅助设计软件,并将医学成像数据与一脊索瘤患者脊柱的 3D 塑料模型相关联,制作了适于该患者的三维模型,参考打印模型,制定手术方案,模拟手术操作过程指导治疗。术中做到了精确、完整地切除病灶区域。术后 9 个月 X 线复查,可见内置物位置良好,未见松动、移位^[13]。由此可见,3D 打印可以协助临床医生选择最佳手术入路,有效改善患者预后,值得在临床工作中推广。



注:A.模拟手术入路(a)在内窥镜下对咽软组织作纵向切口(1.咽后黏膜,2.肌肉,3.椎前筋膜);(b)暴露寰枢椎骨,寰枢前弓和前结节(1.寰枢前弓,2.椎体,3.前结节);(c)侧块暴露(1.齿状突2.椎骨);(d)暴露寰枢横韧带(1.寰枢横韧带);(e)暴露硬脊膜(1.硬脊膜,2.椎间韧带);(f)寰枢椎外侧关节和椎动脉暴露(1、2.椎动脉,3.侧椎体肿块,4.轴向关节突);

B. (a)在术后3个月的随访中,轴位颈椎CT增强显示人工植骨无坏死,部分与寰枢椎融合,肿瘤无复发迹象;(b)术后12个月随访,寰枢椎骨大部分修复,肿瘤无复发

图1 模拟手术入路及随访^[12]

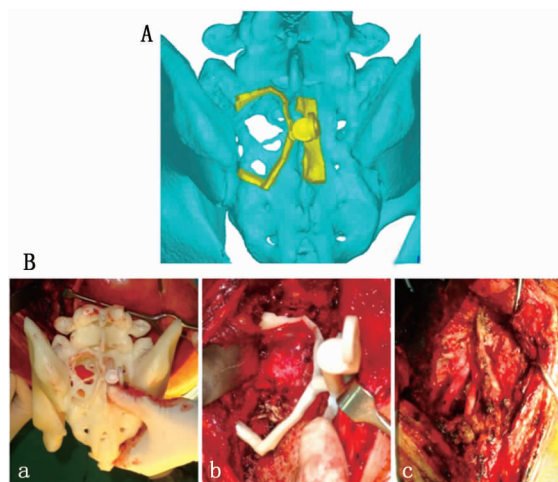
2.3 指导人工椎体制作

使用 3D 打印制作人工椎体的优点很多,包括能够制造复杂的几何图形、设计植入物孔隙率等^[14]。一项基础研究显示具有多巴胺涂层钛的种植体可明显改善细胞黏附性,促进早期成骨,其多孔表面可诱导骨向内生长并可增强稳定性,具有良好的理化性能和生物相容性、成骨活性^[15-16]。人工椎体的制作材料主要包括金属、陶瓷、高分子复合材料和含有活体细胞的水凝胶等,其中金属以钛合金为主。Girolami 等^[17]对 13 例使用 3D 打印钛椎体重建术后患者随访,发现除 1 例由于局部复发被移除和 1 例为进行性远端交界性后凸畸形被修复,其他患者人工椎体均未发生移动、破损或下沉到相邻椎体等并发症,表明 3D 打印钛椎体可以有效地用于重建。碳纤维作为新兴材料逐渐受到重视,特别是在肿瘤病例中,由于碳的低原子序数特性,使其在术后成像的散射达到最小化。此外,碳纤维具有很好的骨融合作用,可以长期随访^[18]。Choy 等^[19]对由破坏性原发骨肿瘤导致的病理性骨折与进行性脊柱后凸畸形的患者进行 3D 打印重建特异性植入物,通过矫正后凸角度以恢复矢状平衡,恢复脊柱的稳定性。由于特异性植入物的可定制特征,术前可设计好前柱构造附接到后椎弓根螺钉构造,通过可视化虚拟模型可以对假体进一步改进。由于脊椎肿瘤侵蚀使骨质流失,可导致椎体塌陷或压缩性骨折,因此,在人工椎体打印制作过程中,应调整相应参数,使假体大于预计切除病灶范围,以便更好地恢复脊柱形状及原始高度。

2.4 在术中导航中的作用

传统徒手置钉方法存在着钉道偏离、穿透椎弓根、损伤风险高等缺点,而 3D 打印可为复杂的脊柱重建提供额外的选择。利用 3D 打印个体化椎弓根导板辅助螺钉置入,可使导板与脊柱表面完全贴合,螺钉的大小、植入深度、角度均可得到科学计算,从而可有效避免对重要血管和神经的损伤^[20-21]。由于 3D 打印在复杂的重建中具有突出的作用,因而特别适用于颈椎手术,该部位复杂且相对较小的骨骼解剖结构以及重要的神经血管均与手术部位相邻^[22]。Li 等^[23]对一名甲状腺乳头状癌并多层颈椎(C2-C4)转移性病变的女性患者行肿瘤切除和多层颈椎(C2-C4)重建,采用 3D 打印技术为患者行椎弓根螺钉内固定术,术后放射性碘治疗,术后 1 年内的随访中未发现植入物移位或

下沉。此外,3D 打印技术还可帮助外科医生在术中完整、精确地切除肿瘤。Lin 等^[24]利用 3D 打印机在骨表面生成的参考区域形状,设计定制了截骨导向块 C 形截骨引导工具(图 2a),成功切除了一例巨大骶神经鞘瘤(图 2b),缩短了手术时间,结合术中冰冻切片,更准确地定位肿瘤切除边缘,提高了切除面积的准确性。



注:A.C 形截骨导向块指导切除区域;B.(a)骨模型复合体,指导后续切除;(b)C 形截骨导向块紧贴骶骨正中,以保精确定位;(c)肿瘤切除后 S1-S3 神经根完整

图 2 3D 打印 C 形截骨导向块指导肿瘤切除^[24]

2.5 与植入性抗肿瘤药物联合使用

3D 打印材料聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)可作为局部药物的递送工具。将抗生素与 PMMA 混合后,联合 3D 打印技术制作人工椎体,可以在进行脊柱功能重建的同时,提供持续和局部浓度的多种抗生素(例如妥布霉素),同时将这些药物的全身暴露降至最低^[25]。将聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)骨水泥与甲氨蝶呤(MTX)或盐酸表柔比星(EPI)混合时不会影响抗肿瘤药物的药物活性和理化性质,可以持久稳定地抑制肿瘤细胞增殖^[26]。此外,最近的一项研究调查了唑来膦酸盐的局部递送可以治疗骨恶性肿瘤。在这项研究中,将唑来膦酸盐装入羟磷灰石和聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)骨水泥中,发现含有唑来膦酸盐的水泥降低了肿瘤细胞的生存能力^[27]。因此,将植入性抗肿瘤药物等特殊打印材料应用于 3D 打印技术,可使这些材料充当治疗性储库,持续释放药物,作为全身治疗的替代药物,促进脊柱肿瘤的治疗和预后^[28-29]。

3 3D 打印技术对脊柱肿瘤手术应用的局限性

虽然 3D 打印技术相较于传统治疗手段优势

显著,但在临床中的应用目前仍处于探索的初期阶段,技术不完全成熟,术前计划消耗时间长,花费较高,还存在相关伦理问题需要克服^[30]。3D 打印假体制作要求高,须确保三维重建时数据保存完好,因松质骨成像与软组织结构在 CT 显影中很难彻底分离,若三维重建时数据有所损失,制作出的假体则与人体无法完全契合。

4 小结与展望

3D 打印技术根据患者的个体化数据制作人工椎体,还原人体正常结构,拟合度更好,具有更好的结构稳定性,并且具有可重复性。不仅为骨科医师提供了更为合理的术前手术方案,还实现了更为直观的术前模拟,减少了术中透视次数,保护了医护人员,提高了手术效率,实现了更为优良的功能重建。目前,3D 打印技术应用还未发挥最大价值,相信随着技术的发展以及相关制度的完善,这项技术在脊柱肿瘤的个体化精准治疗方面必将发挥无可替代的作用。

参考文献:

- [1] Vijayavenkataraman S, Yan WC, Lu WF, et al. 3D bio-printing of tissues and organs for regenerative medicine [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 132:296-332. DOI:10.1016/j.addr.2018.07.004.
- [2] Strickland BA, Mccutcheon IE, Chakrabarti I, et al. The surgical treatment of metastatic spine tumors within the intramedullary compartment [J]. *J Neurosurg Spine*, 2018, 28 (1): 79-87. DOI: 10. 3171/2017. 5. SPINE161161.
- [3] Liu T, Liu H, Zhang JN, et al. Surgical strategy for spinal dumbbell tumors: a new classification and surgical outcomes [J]. *Spine*, 2017, 42 (12): E748-E754.
- [4] Torregrossa F, Landi A, Grasso G. Revision Surgery for Primary Spinal Tumor: Too Little Too Late [J]. *World Neurosurg*, 2017, 100:690-691. DOI:10.1016/j.wneu.2017.01.035.
- [5] 鲁亚杰,李明辉,龙作尧,等.国人脊柱原发肿瘤流行病学特征的 Meta 分析 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28 (1): 62-72.
- [6] Barzilai O, Laufer I, Yamada Y, et al. Integrating evidence-based medicine for treatment of spinal metastases into a decision framework: neurologic, oncologic, mechanicals stability, and systemic disease [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (21): 2419-2427. DOI: 10. 1200/JCO. 2017. 72. 7362.
- [7] Karhade AV, Thio Q, Ogink PT, et al. Predicting 90-day and 1-year mortality in spinal metastatic disease: development and internal validation [J]. *Neurosurgery*, 2019, 85 (4): E671-E681. DOI:10.1093/neuros/nyz070.
- [8] 林红,董健.全脊椎整块切除术 (TES) 手术教程 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2017, 27 (09): 861-864.
- [9] Wang ZP, Liu L, Xue W, et al. Application of total en bloc spondylectomy in spinal tumors [J]. *Zhongguo Gu Shang*, 2018, 31 (7): 674-678. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-0034. 2018. 07. 017.
- [10] Wright E, Ricciardi F, Arts M, et al. Metastatic spine tumor epidemiology: comparison of trends in surgery across two decades and three continents [J]. *World Neurosurg*, 2018, 114: e809-e817.
- [11] Guenette JP, Himes N, Giannopoulos AA, et al. Computer-based vertebral tumor cryoablation planning and procedure simulation involving two cases using MRI-visible 3D printing and advanced visualization [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 207 (5): 1128-1131. DOI: 10. 2214/ AJR. 16. 16059.
- [12] Zhou J, Lu YT, Lu FY. Combined transoral and endoscopic approach for cervical spine tumor resection [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (22): e15822. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000015822.
- [13] Mobbs RJ, Coughlan M, Thompson R, et al. The utility of 3D printing for surgical planning and patient-specific implant design for complex spinal pathologies: case report [J]. *J Neurosurg Spine*, 2017, 26 (4): 513-518. DOI: 10. 3171/2016. 9. SPINE16371.
- [14] Jammalamadaka U, Tappa K. Recent advances in biomaterials for 3D printing and tissue engineering [J]. *J Funct Biomater*, 2018, 9 (1). pii: E22. DOI: 10. 3390/ jfb9010022.
- [15] Li L, Li Y, Yang L, et al. Polydopamine coating promotes early osteogenesis in 3D printing porous Ti6Al4V scaffolds [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7 (11): 240. DOI: 10. 21037/atm. 2019. 04. 79.
- [16] Wei R, Guo W, Ji T, et al. One-step reconstruction with a 3D-printed, custom-made prosthesis after total en bloc sacrectomy: a technical note [J]. *Eur Spine J*, 2017, 26 (7): 1902-1909. DOI: 10. 1007/s00586-016-4871-z.
- [17] Girolami M, Boriani S, Bandiera S, et al. Biomimetic 3D-printed custom-made prosthesis for anterior column reconstruction in the thoracolumbar spine: a tailored option following en bloc resection for spinal tumors: Preliminary results on a case-series of 13 patients [J]. *Eur Spine J*, 2018, 27 (12): 3073-3083. DOI: 10. 1007/s00586-018-5708-8.
- [18] Cuzzocrea F, Ghiara M, Gaeta M, et al. Carbon fiber

- screws in spinal tumor and metastasis: advantages in surgery, radio-diagnostic and hadrontherapy [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(4): 1265-1268.
- [19] Choy WJ, Mobbs RJ, Wilcox B, et al. Reconstruction of thoracic spine using a personalized 3D-printed vertebral body in adolescent with T9 primary bone tumor [J]. *World Neurosurg*, 2017, 105: 1013-1032. DOI: 10.1016/j.wneu. 2017. 05. 133.
- [20] Sun XY, Zhang XN, Hai Y. Percutaneous versus traditional and paraspinal posterior open approaches for treatment of thoracolumbar fractures without neurologic deficit: a meta-analysis [J]. *Eur Spine J*, 2017, 26(5): 1418-1431. DOI: 10.1007/s00586-016-4818-4.
- [21] 白博, 白雪岭, 赵小文, 等. 3D 打印在脊柱外科的应用现状与未来 [J]. *中国骨与关节杂志*, 2017, 6(5): 321-325.
- [22] Choy WJ, Parr W, Phan K, et al. 3-dimensional printing for anterior cervical surgery: a review [J]. *J Spine Surg*, 2018, 4(4): 757-769. DOI: 10.21037/jss. 2018. 12. 01.
- [23] Li X, Wang Y, Zhao Y, et al. Multilevel 3D printing implant for reconstructing cervical spine with metastatic papillary thyroid carcinoma [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2017, 42(22): E1326-E1330. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002229.
- [24] Lin CL, Fang JJ, Lin RM. Resection of giant invasive sacral schwannoma using image-based customized osteotomy tools [J]. *Eur Spine J*, 2016, 25(12): 4103-4107. DOI: 10.1007/s00586-016-4782-z.
- [25] Josefsson G, Gudmundsson G, Kolmert L, et al. Prophylaxis with systemic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A five-year survey of 1688 hips [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1990(253): 173-178.
- [26] 侯明明. 聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥作为化疗药物复合载体的研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2016.
- [27] Koto K, Murata H, Sawai Y, et al. Cytotoxic effects of zoledronic acid-loaded hydroxyapatite and bone cement in malignant tumors [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 1648-1656. DOI: 10.3892/ol. 2017. 6355.
- [28] Ahangar P, Aziz M, Rosenzweig DH, et al. Advances in personalized treatment of metastatic spine disease [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(10): 223. DOI: 10.21037/atm. 2019. 04. 41.
- [29] Talebian S, Foroughi J, Wade SJ, et al. Biopolymers for antitumor implantable drug delivery systems: recent advances and future outlook [J]. *Adv Mater*, 2018, 30(31): e1706665. DOI: 10.1002/adma. 201706665.
- [30] Pucci JU, Christophe BR, Sisti JA, et al. Three-dimensional printing: technologies, applications, and limitations in neurosurgery [J]. *Biotechnol Adv*, 2017, 35(5): 521-529. DOI: 10.1016/j.biotechadv. 2017. 05. 007.
- (收稿日期 2019-10-23)
(本文编辑: 石俊强)

(上接第 435 页)

- [19] Sun X, Yang X, Zhao Y, et al. Effects of 17 β -estradiol on mitophagy in the murine MC3T3-E1 osteoblast cell line is mediated via G protein-coupled estrogen receptor and the ERK1/2 signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 903-911. DOI: 10.12659/msm. 908705.
- [20] 谭小义. ERK5 信号通路在雌激素抑制 TNF- α 诱导成骨细胞凋亡中的作用及机制的实验研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [21] 郭淑娟, 王耀生, 李晓菁, 等. 雌激素对去卵巢大鼠牙槽骨组织结构和 MT1-MMP 表达的影响 [J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2009, 19(3): 132-135.
- [22] Fu J, Hao L, Tian Y, et al. miR-199a-3p is involved in estrogen-mediated autophagy through the IGF-1/mTOR pathway in osteocyte-like MLO-Y4 cells [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2292-2303. DOI: 10.1002/jcp. 26101.
- [23] Rashed L, Gharib DM, Hussein RE, et al. Combined effect of bone marrow derived mesenchymal stem cells and nitric oxide inducer on injured gastric mucosa in a rat model [J]. *Tissue Cell*, 2016, 48(6): 644-652. DOI: 10.1016/j.tice. 2016. 09. 006.
- [24] Ueda K, Karas RH. Emerging evidence of the importance of rapid, non-nuclear estrogen receptor signaling in the cardiovascular system [J]. *Steroids*, 2013, 78(6): 589-596. DOI: 10.1016/j.steroids. 2012. 12. 006.
- [25] Sonu Y, Avinash SS, Sreekantha, et al. Effect of oestrogen on altering the serum and urinary levels of calcium, phosphate and magnesium in hysterectomised women compared to natural menopausal south indian women: a case control study [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2016, 31(3): 326-331. DOI: 10.1007/s12291-015-0532-y.
- (收稿日期 2019-09-09)
(本文编辑: 石俊强)