



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사 학위논문

환자 맞춤형 3차원 프린팅
뇌종양 모델 제작 시스템의
신경외과 수술에의 적용

2021년 8월

서울대학교 대학원

의학과 중개의학 전공

도윤식

환자 맞춤형 3차원 프린팅 뇌종양 모델 제작 시스템의 신경외과 수술에의 적용

지도교수 박철기

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함
2021년 4월

서울대학교 대학원
의학과 중개의학 전공
도윤식

도윤식의 의학박사 학위논문을 인준함
2021년 7월

위원장 _____

부위원장 _____

위원 _____

위원 _____

위원 _____

목 차

제 1 장 서 론	1
제 2 장 재료 및 방법	4
제 3 장 결 과	14
제 4 장 결론 및 고찰	19
참고문헌.....	58
Abstract.....	62

표 목차

[Table 1]	26
[Table 2]	27
[Table 3]	28

그림 목차

[Figure 1]	29
[Figure 2]	32
[Figure 3]	38
[Figure 4]	40
[Figure 5]	44
[Figure 6]	47

[Figure 7] 49

제 1 장 서 론

3차원 (3-Dimensional, 3D) 프린팅 기술이 약 25년 전에 과학 분야에 소개된 이후, 점진적인 기술 발전으로 3D 프린팅 기술에 대한 접근성이 좋아지고 정밀한 구현이 가능해지면서, 개인 맞춤형 3D 프린팅 질병 모델은 그 효용성을 인정받아 현재 많은 의료 분야에서 사용이 되고 있다.[1-4] 특히 수술 분야에서의 사용은 환자 개개인마다 다른 해부학적 구조물을 실제 크기 그대로 정확히 모사하고 병변을 정밀하게 구현하기에 수술 계획을 세우고 모의 수술 (surgical simulation)을 시행해 볼 때 많은 도움을 주며, 이러한 모델을 실제 수술 시에 사용을 하게 되면 실시간으로 환자의 해부학적인 특성을 확인하면서 수술을 할 수 있다는 장점도 있다.[5-7] 이미 환자 맞춤형 정형외과 보철물, 심혈관 질환 모델, 악안면 재건 수술 등에 환자 맞춤형 3D 프린팅 기술이 사용이 되고 있고 신경외과 영역에서는 두개성형술, 환자 맞춤형 척추 기구, 뇌동맥류, 뇌종양에 3D 프린팅을 적용한 연구가 다수 보고되었다.[8-14]

신경외과 뇌종양 수술의 경우, 종양의 전절제를 최우선으로 고려해야 하지만, 뇌의 해부학적인 복잡성과 각 부위마다 기능을 가지는 장기라는 특성을 고려할 때, 수술로 인한 환자의 신경학적 결손의 발생 여부, 종양 제거를 위해 종양 부위로 접근할 때 종양과 중요한 기능을 가진 해부학적 구조물 (eloquent area, cranial nerve, vessel)과의 상관 관계 및 해부학적 구조물의 보존을 고려하여 수술 계획 및 병변으로의 접근법

(surgical approach)을 결정해야 한다. 뇌항해 기법 (Neuro-navigation) 혹은 가상현실 (virtual reality, VR), 증강현실 (augmented reality, AR) 등의 보조 장비들을 사용할 수 있지만, 기존의 경우 신경외과 의사가 본인의 경험을 바탕으로 Computed Tomography (CT) 와 Magnetic Resonance Imaging (MRI)의 2차원 이미지를 수술 계획 내에서 3차원화 시킨 후 최종 수술 계획을 결정하여 수술을 진행하는 경우가 대부분이다.[15-19] 근무 시간이 통제되는 현재의 전공의 수련 환경에서는 이러한 과정을 구체화할 수 있는 경험 및 기회가 줄어든 것이 사실이다.[20] 이러한 상황에서 환자 맞춤형 3D 프린팅 기술은 이러한 과정을 일부 대체해주고 보완해 줄 수 있는 좋은 도구가 될 수 있을 것이다.[19,21,22] 또한 신경외과 수술의 경우 그 복잡성으로 인해 환자와 보호자들에게 수술에 대한 이해를 시키기가 쉽지 않은 경우가 많은데, 3D 프린팅 모델을 이용하면 종양의 해부학적 구조에 대해 직관적인 이해가 가능해지므로 환자에게 개두술 및 절제 범위, 수술적 접근법 (surgical approach)에 대해 충분한 이해를 시키고 수술을 진행할 수 있을 것이다.[23,24]

기존에 다수 보고되었던 뇌혈관 3D 프린팅 모델에 비하여 뇌종양 3D 프린팅 모델을 만드는 것은 그 해부학적 복잡성과 더불어 영상 분할 추출 (image segmentation)을 위해 필요한 영상 원천 데이터 (image source data)의 선정의 어려움이 있고, 종양과 종양 주변 구조물의 섬세한 구현을 위해 수준 높은 3D 프린팅 제작 (manufacturing) 기술이 필요하여 쉽지 않은 것으로 인식되어 왔다.[25-28] 특히 수술

일정이 급박하게 결정되는 뇌종양 수술의 특성 상 수술이 결정이 되고 수술 일정에 맞추어서 단기간에 비교적 높은 정밀도를 가지는 3차원 뇌종양 모델을 만드는 것이 임상 분야 적용을 위해 넘어야 할 hurdle이었다. 최근 영상 분할 추출 및 컴퓨터 지원 설계 (computer aided design, CAD) 기술의 발달과 더불어 3D 프린팅 제작 기술의 발달로 정밀도를 충족시키는 뇌종양 3D 프린팅 모델을 만드는 것이 가능해져 종양과 함께 주변의 신경 및 혈관이 구현된 비교적 정밀한 뇌종양 3D 프린팅 모델 제작에 대한 보고가 있었다.[25-30]

현재 전세계의 많은 의료 기기 회사 및 의료 스타트업 회사 (medical startup company)들이 다양한 분야의 임상질환 3D 프린팅 모델을 제작하는 서비스를 제공하고 있으며, 점차 그 범위와 분야는 확대되고 있다.[4] 신경외과 영역에서 환자 맞춤형 뇌질환 3D 프린팅 모델은 3D 프린팅 기술의 발달로 인해 모델의 정밀도가 높아짐에 따라 응용할 수 있는 범위가 확장되었고 이를 바탕으로 수련의 교육용, 환자 교육용, 수술 계획 및 모의 수술 (surgical simulation)용의 용도로 여러 연구들이 발표되었다. 이를 통해 환자 맞춤형 뇌종양 3D 프린팅 모델은 환자 교육과 수술 계획 및 모의 수술의 용도로서의 효용성이 이미 인정받고 있다.[25,27,29,30] 하지만 실제 임상 상황 및 수술에 환자 맞춤형 뇌종양 3D 프린팅 모델이 상용화되어 사용되려면, 그 적절한 비용과 수술 일정에 맞춘 제작 기간, 신경외과 의사의 요구를 만족시키는 정밀함이 요구되며, 이러한 과정은 표준화 및 체계화가 되어야 한다. 이러한 이유로 아직까지 상용화된 환자 맞춤형 뇌종양 3D

프린팅 모델이 제작 가능한 체계적인 플랫폼 (platform)은 없는 상황이며, 아울러 환자 맞춤형 뇌종양 3D 프린팅 모델이 정식 의료 기술로는 인정받지 못한 상황이다. 이러한 상황에서 본 연구는 뇌종양 환자에게 수술에 적용하기 위한 환자 맞춤형 뇌종양 3D 프린팅 모델을 개발하고, 제작 과정을 체계화하여 뇌종양 3D 프린팅 모델 제작을 위한 플랫폼을 구축하여 이러한 시스템을 바탕으로 제작된 뇌종양 3D 프린팅 모델이 수술 계획을 세우는데 도움이 되는지 모의 임상 검증 (simulated clinical validation)을 통해 검증한 후, 이를 실제 임상 진료 및 수술에 적용이 가능하도록 상용화하는 것을 목표로 진행되었다.

제 2 장 재료 및 방법

1. 환자 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델 제작을 플랫폼 구축

가. 뇌종양 영상 분할 추출

플랫폼 구축은 크게 영상 분할 추출 (image segmentation) 프로그램 제작, 영상 분할 추출을 통해 구현한 가상 3D 모델 수정을 위한 3D 모델 공유 시스템 구축, 이를 바탕으로 한 환자 맞춤형 뇌종양 3D 프린팅 모델 제작의 3단계로 이루어졌다. 그 첫 번째는 뇌종양 및 뇌의 해부학적 구조물 (뇌혈관, 뇌신경, 뇌이랑, 뇌고랑, 뇌실, 기저핵, 시상, 시상하부 등)을 구분하여 정밀하게 영상 분할 추출을 할 수 있는 프로그램을 만드는 것이었다. 기존의 연구에서는 뇌를 영상 분할

추출하는 경우에는 그 복잡성으로 인해 신호 강도의 기준점 (threshold) 차이를 이용하여 수동으로 그리는 (manual drawing)하는 방식이 주를 이루었으나 우리는 기계 학습 기반의 threshold, region growing, graph-cut 알고리즘을 이용하여 영상 분할 추출 과정을 대부분 자동화하였고 영상 분할 추출을 위한 재구성 (reconstruction) 및 구현 (rendering) 프로그램 (MEDIP, <http://medicalip.com/shop/medip.php>, MEDICALIP, Seoul, Republic of Korea)을 제작하였다. MEDIP의 원리 및 영상 분할 추출 과정은 다음과 같다. MEDIP에 환자의 MRI 및 CT Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) 데이터를 등록하면 본격적인 분할작업 전에 의료영상에 필연적으로 생성되는 잡음을 제거하여 화질 개선을 위한 전처리 작업을 하게 된다. 이후 사용자가 관심영역 (Region of interest, ROI)를 지정하면, 지정된 ROI를 seed 정보로 치환한 후 MEDIP의 핵심 알고리즘인 Graph-cut 알고리즘 (Figure 1A)을 이용하여 지정된 ROI와 같은 seed 정보를 가지는 영역에 대해 분할 추출이 이루어진다. Graph-cut 알고리즘은 각 화소를 모두 그래프의 교차점 (node)로 구성하여 이들 간의 에너지 (유량)의 차이를 이용해 전경과 배경을 구분하는 알고리즘으로서, 사용자가 지정한 시드 지점 (seed point)를 기점으로 퍼져 나가며 분할 추출을 시행하는 방식이다. 마우스 등의 입력장치를 통해 연필로 실선을 그리는 방법 (Sketch), 좌표 클릭을 통해 다각형을 생성하고 그 내부를 채우는 방식 (Polygon), 자유형식으로 내부를 채우는 방식 (Freedraw) 등을

이용하여 전경과 배경을 사용자가 직접 지정할 수 있다. 이 기술은 미국에서 특허로 인정되었다.[31] 다만, 3D 의료 영상은 각 화소 간의 실제 거리 (spacing) 내부 및 제한된 화소 및 해상도 정보 내에서 분할 추출을 수행해야 하기 때문에, 실제 프로그램 (MEDIP) 상에서는 이 점을 고려하여 최적화 작업이 수행되었다. 영상 분할 추출은 MEDIP 상에서는 드로우 컷 (draw cut)이라고 명명된 기능으로 수행되며 이를 통해 반자동 영상 분할 추출 (semi-automated image segmentation)을 진행하였다. MEDIP 상에서 다중 평면 재구성 (Multi Planar Reconstruction, MPR) 기능 (Figure 1B)을 이용하여 뇌종양 3D 모델과 실제 MRI 영상을 사용자가 원하는 기준점에서 교차시키면서 겹쳐볼 수 있어 정확히 영상 분할 추출이 되었는지 확인하면서 진행을 할 수 있다. 영상 분할 추출을 위한 원천 영상 (source image)로는 MRI의 T1 조영증강, T2, T2 fluid attenuated inversion recover (FLAIR) 영상기법이 복합적으로 사용되었다. 모든 MRI 영상은 GE Discovery MRI system (GE Healthcare)의 3.0-T 자기장 (magnet)을 이용하여 촬영되었고, 영상은 1.0 mm 간격으로 촬영되었다. 1.0 mm 간격의 원천영상 신호 강도 차이(signal difference)를 최대한 활용하여 정밀하게 뇌종양과 함께 뇌의 해부학적 구조물을 3차원으로 구현하는 것을 목적으로 하였다.

나. 가상 3D 모델 공유 및 수정

영상 분할 추출을 통해 1차적으로 구현된 가상 3D 뇌종양 모델은

웹(web)에 업로드 된 Uniform Resource Locator (URL)을 에게 발송하는 방식으로 모바일 (mobile) MEDIP (MODIP, MEDICALIP, Seoul, Republic of Korea)을 통해서 제작을 요청한 신경외과 의사와 공유되게 된다. MODIP

(http://147.47.229.147:8080/STLRendering/190513_brain.html)은

신경외과 의사와 제작자가 실시간으로 소통을 하기 위한 도구로서, 이를 통해 구현된 원형 (prototype)의 가상 3D 모델을 공유하게 된다. 신경외과 의사는 공유된 모델의 제작 결과를 확인하고 스마트폰이나 컴퓨터를 이용하여 텍스트를 입력하거나 그림을 그리는 방식으로 수정사항을 요구할 수 있다. MODIP은 3D 모델을 모든 방향으로 회전시키는 기능, 크기 조정 기능을 갖추고 있어 여러 방향에서 세밀하게 제작의 정확도를 확인할 수 있게 하였다. 종양 및 각각의 해부학적 구조물을 다른 색깔로 표현하여 해부학적 구조를 명확하게 확인할 수 있게 하였으며, 주석 (annotation)을 달거나, 색상 변경, 각 구조물을 더하고 빼는 등의 커스터마이징 (customizing) 기능이 있어 신경외과 의사가 수정을 원하는 부분에 수정에 대한 내용을 기술하거나 그림을 그리는 방식으로 수정을 가능하게 하였으며, 원하는 뇌 내부 구조물 (종양 주변의 혈관 혹은 신경, 두개저 구조물)을 추가하거나 제거해 볼 수 있고 구조물의 색깔을 바꾼다거나 색의 투명도를 조절할 수 있도록 하였다. 종양이 두개저에 위치해 있다면 종양에 인접한 부위의 두개저 구조물을 일정부분 선택하도록 하여 원하는 범위 만큼 맞춤으로 제작할 수 있게 하였다. MODIP 상에서 신경외과 의사가

본인이 원하는대로 원형 (prototype)의 가상 3D 모델을 수정하고 최종적으로 확인하면 그 결과물을 가지고 환자 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델이 제작되게 된다.

다. 환자 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델의 제작

3차원으로 구현된 가상 3D 모델을 3D 프린터를 이용하여 정밀하게 출력하는 것은 기술적으로 아주 어려운 일은 아니었으나, 우리는 이 모델을 단순히 정밀하게 출력하는 것을 목적에 두고 만든 것이 아니라, 모의 수술 (surgical simulation)을 포함하여 실제 수술에 적용하는 것을 염두에 두고 만들었기 때문에 3D 프린터만으로 구현을 하였을 때 임상적 적용에 최적화하기 힘든 부분은 수작업을 포함한 후가공을 통해 이루어졌다. 환자 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델의 제작은 3D 프린팅을 위한 출력 (Stereolithography, STL) 파일을 제작하고 3D 프린터를 이용하여 출력을 한 후 후가공을 하는 3단계로 이루어졌다. 뇌와 유사한 질감을 가진 투명한 실리콘 재료를 사용하여 축내 종양의 뇌이랑과 뇌고랑을 실감나게 구현한 것은 우리 모델의 핵심 특징이다. (Figure 2A, 2D) 먼저 뇌실질의 뇌이랑 및 뇌고랑 형태의 주형 (molding) 및 종양과 뇌 내부 구조물을 각각 출력하였다. 신경외과 의사가 최종 확인한 가상 3D 모델의 양쪽 뇌 반구의 뇌실질 외부 주형 및 각각의 brain structure 들을 겹치는 부분이 없도록 슬라이싱 (slicing) 프로그램을 이용하여 차집합 작업을 한 후 각각의 STL 파일로 추출하여 뇌실질 외부 모양의 주형과 종양 및 각각의 구조물을

독립적으로 원하는 재질과 색상으로 출력하였다. 양쪽 뇌 반구의 뇌실질 외부 주형은 FlashPrint program (FlashForge; No.518 XianYuan Road, Jinhua City,ZheJiang Province, China)을 이용하여 slicing을 한 후 Fused Deposition Modeling 방식의 프린터 (Guider2 [FlashForge; No.518 XianYuan Road, Jinhua City,ZheJiang Province, China]) 로 ABS (acrylonitrile butadiene styrene copolymers)를 소재로 하여 출력하였고 종양 및 각각의 구조물은 Grab CAD program (Stratasys; 7665 Commerce Way Eden Prairie, MN 55344, USA)을 이용하여 slicing 한 후 Polyjet 방식의 프린터 (J750 [Stratasys; 7665 Commerce Way Eden Prairie, MN 55344, USA]) 로 photovoltaic resin을 소재로 하여 출력하였다. 출력 후 출력물에 붙어있는 서포터를 제거한 후 뇌실질 외부의 주형은 표면을 매끄럽게 하기 위해 훈증 작업을 하였다. 가상 3D 모델의 구조를 바탕으로 한쪽만의 뇌실질 외부 모양 주형과 종양 및 뇌 내부 구조물을 위치에 맞추어 조립한 후 투명하면서 굳었을 때 뇌와 비슷한 물성을 가지도록 만든 실리콘 소재를 주형 내에 주입한 후 건조하였다. 그리고 반대쪽 뇌실질 외부 주형을 붙여준 후 주형 상단에 투명 실리콘 주입을 위한 구멍을 뚫고 실리콘을 주입한 후 건조하였다. 투명 실리콘이 완전히 건조된 후 주형을 제거하고 표면을 균일하게 하기 위한 작업을 거치면 3D 프린팅 뇌종양 모델이 완성된다. 추가적으로 3D 프린팅 뇌종양 모델의 뇌이랑과 뇌고랑으로 인한 난반사를 최소화하여 내부의 종양을 잘 볼 수 있도록 모델을 물 속에 넣고 관찰 가능할 수 있는 구조 (Figure 2B)를

제작하였고, 수술에서 사용하는 두부 고정대와 유사하게 뇌종양 모델을 고정하여 여러 각도로 돌려볼 수 있는 고정대 (Figure 2C, Figure 7)를 제작하였다.

2. 임상적 유용성 검증

환자 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델의 임상적 효용성을 검증하고 사용자가 될 신경외과 의사들의 피드백 (feedback)을 받기 위해 모의 임상 검증 (simulated clinical validation)을 시행하였다. 다방면에서의 검증을 위해 종양의 종류, 위치, 깊이가 다양하게 포함되도록 10례의 뇌종양이 3D 프린팅 뇌종양 모델 제작을 위해 선정되었다. 10례의 3D 프린팅 뇌종양 모델이 이미 수술을 받은 환자들의 수술 전 MRI를 바탕으로 후향적으로 제작되었으며 (Table 1), 이를 바탕으로 한 모의 임상 검증이 제59차 대한신경외과학회에서 이루어졌다. (<http://2019.kns-neurosurgery.or.kr>) 이러한 과정은 3D 프린팅 뇌종양 모델 제작을 위해 환자의 MRI 및 임상 정보가 사용된 두 기관의 IRB 승인 (Seoul National University Hospital IRB No. 1811-040-986, Chungbuk National University Hospital IRB No. 2019-06-015-001) 하에 이루어졌다. 제작된 10례의 환자 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델의 임상적인 특징은 Table 1에 기술되어 있으며, 종양의 깊이 및 종류에 따라 환자 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델이 수술 계획을 세우는데 얼마나 도움이 되는지 평가하기 위해 종양의 깊이에 따라 대뇌피질 (cortex), 중간 (intermediate) 깊이 (대뇌피질에서

종양의 깊이<2cm), 깊음(deep) (2cm≤ 대뇌피질에서 종양의 깊이 <4cm), 아주 깊음 (very deep) (4cm≤ 대뇌피질에서 종양의 깊이)의 4 그룹 및 축내, 축외 종양으로 분류하여 모의 임상 검증을 시행하였다. 32명의 신경외과 의사 (교원 14 명, 임상강사 11 명, 전공의 7 명)가 2일동안 자발적으로 참여하였다. 이들을 대상으로 10례의 증례 중 2개의 증례가 임의적으로 균일한 빈도로 선정되게 하여 3D 프린팅 뇌종양 모델 제작에 사용된 MRI에 기초한 수술 계획과 3D 프린팅 뇌종양 모델을 바탕으로 한 수술 계획을 비교하는 방식으로 임상적 유용성 검증을 진행하였으며, 주변이 조용하며 칸막이로 구분된 독립된 테이블에서 MRI와 3D 프린팅 뇌종양 모델을 제시해줄 1명의 진행 보조요원의 도움 하에 검증이 진행되었다. 참여자들은 미리 준비된 MRI (T1 조영증상, T2, T2 FLAIR 영상 기법의 축상면 (axial), 관상면 (coronal), 시상면 (sagittal) 영상)와 모든 방향으로 회전이 가능하고 투명한 실리콘 재질로 되어 있으며 뇌와 비슷한 물성을 가진 3D 프린팅 뇌종양 모델 (난반사 없이 내부 관찰을 할 수 있도록 구조를 준비하였고 고정 후 여러 각도로 회전해 볼 수 있도록 고정대를 제공하였다.)을 바탕으로 전자 설문지 (<http://147.47.229.147:9090/brain/index.php>)에 응답하는 방식으로 가상의 수술 계획을 세웠다. (Figure 3) 동일한 증례에 대해 먼저 MRI를 바탕으로 한 수술 체위, 두부 회전 방향 및 정도, 개두술의 위치 및 범위, 수술 계획을 세울 때 도움이 되는 정도, 종양 제거의 목표에 대해 응답을 하게 한 후 동일한 설문을 3D 프린팅 뇌종양 모델을

바탕으로 시행하였다. 수술 체위는 양와위 (supine), 복와위 (prone), 측와위 (lateral) 중에서 선택하도록 하였고, 두부 회전의 방향 및 정도는 오른쪽/왼쪽을 정한 후 0, 10, 30, 45, 60, 90, 100도를 선택지로 주어 선택하도록 하였다. 개두술의 위치 및 범위는 두부 회전 및 방향에 선택에 따른 두개골 그림 (skull image)을 제시해 주고 그림 위에 직접 그리는 방식으로 표현하도록 하였다. 각각의 가상 수술 계획을 세울 때 충분히 생각할 시간을 주기 위해 시간 제한은 두지 않았다. MRI와 3D 프린팅 뇌종양 모델 각각을 바탕으로 한 수술 계획을 세울 때 수술 자세 (양와위, 복와위, 측와위)의 변화가 있는지 및 두부 회전 방향 및 정도에 대한 결정에 변화 (두부 회전 정도에 변화가 없었을 때, 30도 미만의 변화를 보였을 때, 30도 이상의 변화 혹은 반대방향으로의 변화를 보였을 때)가 있는지를 참여한 신경외과 의사들의 직위와 그들이 경험한 수술 증례 수에 따라, 종양의 깊이에 따라, 축내/축외 종양 여부에 따라 조사하고 그룹 간에 통계적인 차이가 있는지 분석하였다. 또한 응답자들에게 MRI와 3D 프린팅 뇌종양 모델 각각을 바탕으로 개두술 계획을 두개골 그림 위에 그리게 하여 개두술의 크기와 위치 변화의 정도를 점수화 (scoring)하여 신경외과 의사들의 직위와 그들이 경험한 수술 증례 수에 따라, 종양의 깊이에 따라, 축내/축외 종양 여부에 따라 통계적인 차이가 있는지 분석하였다. 개두술의 크기 및 위치변화에 따른 점수는 개두술 크기 변화의 경우 0-3점 (0-25%: 0, 25-50%: 1, 50%-75%: 2, 75-100% 3), 개두술 위치 변화의 경우 0-2점 (이전 개두술과 90%이상 일치: 0, 50%이상 겹쳐짐: 1, 50%

미만 겹쳐짐: 2)으로 점수화 하였다. 개두술의 크기는 Image J software (<https://imagej.nih.gov/ij/download.html>)를 이용하여 그 절대값을 측정 후 비교하는 방법으로 점수를 부여하였고, 위치의 겹쳐짐은 3D 프린팅 모델을 이용한 개두술 계획의 디자인을 MRI를 이용한 계획의 디자인에 겹친 후 겹쳐지는 부위를 Image J software를 이용하여 측정하는 방법으로 점수화 하였다. 추가적으로 5개의 질문으로 MRI에 기초한 수술 계획과 3D 프린팅 뇌종양 모델을 바탕으로 한 수술 계획 중 어떠한 것이 수술 계획을 세우는데 더 도움이 되는지를 점수화 하여 비교하고 통계적인 차이가 있는지를 확인하였으며, 각 수술 계획에 따라 종양 제거 정도의 목표에 영향을 주는지에 대해 조사하였다. 3D 프린팅 뇌종양 모델의 상용화 가능성에 대해 평가하고 사용 의사를 묻기 위해 제작 비용이 얼마이면 사용 의사가 있는지, 수술 일정이 모델 제작까지 얼마 만에 제작이 완료되어야 실제 수술에 원활하게 적용할 수 있을지를 추가로 조사하였다.

3. 통계학적 분석

위에서 언급한 요소들을 통계적으로 분석하기 위해 chi-square test, Fisher's exact test, two sample t-test and ANOVA test를 사용하였다. 통계 프로그램으로는 R을 사용하였다. (R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.) P 값이 0.05보다 작은 경우 통계적으로

유의한 것으로 정의하였다.

제 3 장 결 과

3D 프린팅 뇌종양 모델의 임상적 유용성

제작된 10례의 3D 프린팅 뇌종양 모델을 바탕으로 32명의 신경외과 의사가 2 증례씩 모의 임상 검증을 시행하여 64 증례에 대해 가상의 수술 계획 설정 및 설문 응답이 이루어졌다. MRI와 3D 프린팅 뇌종양 모델로 각각 가상의 수술 계획을 세웠을 때 64례 중 54례에서 동일한 수술 자세를 선택하였으며 10례 (15.6%)에서는 MRI와 3D 프린팅 뇌종양 모델을 바탕으로 한 수술 자세 결정에 다른 결과를 보였다. (Figure 4A) 수술 체위 변경 여부가 응답자 들의 직위, 경험한 수술 증례 수에 따라 차이를 보이는지 분석하였을 때 경험한 수술 증례 수에 따라 통계적인 차이를 보였다. ($p=0.0212$) 특히 수술 증례 수가 10례 미만인 그룹의 경우 14명의 응답자 중 6명 (42.9%)의 응답자가 각각의 수술 계획에서 다른 수술 자세를 선택하였다. 경험한 수술 증례 수 100례를 기준으로 그룹을 나누어서 분석하였을 때 100례 이하인 그룹 (8/28, 28.6%)에서 100례를 초과하는 그룹 (2/36, 5.6%)에 비해 통계적인 차이를 보이며 많은 비율의 체위 변경을 보였다. ($p=0.0147$) (Figure 4A 및 Table 2) 종양의 깊이, 축내-축외 종양 여부에 따라서는 체위 변경에 통계적인 차이를 보이지 않았다. 두부 회전의 경우는 MRI와 3D 프린팅 뇌종양 모델로 각각 수술 계획을 세웠을 때

총 64례 중 25례 (39.1 %)에서 두부 회전 정도가 변경되었으며 (Figure 4B) 이러한 변화는 응답자들의 직위, 경험한 수술 증례 수와 연관성이 없었다. (Table 2) 개두술의 경우는 그 크기와 위치 변화에 따라 각각 점수화(scoring)을 하였고 그 크기와 위치 변화의 정도를 응답자들의 직위, 경험한 수술 증례 수, 종양의 깊이, 축내-축외 종양 여부에 따라 분석하였다. 개두술의 크기 변화 정도는 응답자들의 직위에 따라 통계적인 차이를 보이지 않았지만, 개두술의 위치 변화 정도는 응답자들의 직위에 따라 통계적인 차이를 보였으며 ($p<0.001$), 개두술의 크기와 위치 변화를 종합하여 응답자들의 직위에 따라 평가하였을 때 (전공의: 2.36 ± 1.45 , 임상강사: 1.91 ± 1.38 , 교원: 1.00 ± 1.33), 교원군이 가장 개두술 계획에서 가장 적은 변화를 보이며 이는 통계적인 차이를 보였다. ($p=0.0072$) 마찬가지로 교원군과 비교원군을 비교하여 비교하였을 때에도 교원군이 비교원군에 비해 더 적은 변화를 보였다. ($p=0.0026$) (Figure 4C 및 Table 2) 경험한 수술 증례 수가 많을수록 (100례 기준), 종양의 깊이 (deep/non-deep lesion)가 얕을수록 개두술 계획에서 적은 변화를 보였으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 종양의 깊이, 축내-축외 종양여부는 수술 체위 변경, 두부 회전 정도 변화, 개두술 계획 변화의 정도에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 3)

MRI와 3D 프린팅 뇌종양 모델로 수술 계획을 세울 때 각 계획에 따라 종양 제거 정도의 목표가 달라지는지 분석하였을 때 3D 프린팅 뇌종양 모델 그룹에서 전절제 (Gross total resection including Supra total

resection)을 선택한 비율이 60.9% 정도로 MRI에 기초한 그룹 (53.1%)에 비해 약간 더 높았지만 통계적인 차이는 없었다. 두 그룹간 종양 제거 목표가 변한 경우는 전체 64례 중 12례 (18.8%)에서 있었다. (Figure 5A) 12례중 4례는 종양 제거 목표가 축소되었고 8례는 오히려 3D 프린팅 뇌종양 모델로 수술 계획을 수립하였을 때 종양 제거 목표가 확대되었다. MRI와 3D 프린팅 뇌종양 모델로 수술 계획을 세울 때 어떠한 것이 수술 계획을 세우는데 더 유용성이 있는지 각각 5개의 설문 (질문1: 개두술 위치와 범위를 결정할 때의 유용성 (craniotomy design), 질문2: 두부 회전의 정도를 결정할 때의 유용성 (approach), 질문3: 종양 절제 범위를 결정할 때의 유용성 (goal), 질문4: 수술 자세를 결정할 때의 유용성 (position), 질문5: 수술 전체 과정을 예측할 때의 유용성 (plan))을 시행하였고 그 점수를 비교하였다. 모든 설문에서 3D 프린팅 뇌종양 모델이 MRI에 기초한 수술 계획보다 통계적인 차이를 보이면서 평균적으로 더 높은 점수를 획득하였다. ($p < 0.001$) (Figure 5B) 3D 프린팅 뇌종양 모델 사용 의사에 대해 응답자들은 모델의 가격이 평균 1106.3 ± 838.2 United States dollar (USD) (median 1000 USD)라면 사용할 의사가 있다고 응답하였고 수술에 안정적으로 사용하려면 수술 일정이 잡힌 후 평균 6.14 ± 5.25 (median 7) 일 이내에 모델 제작이 완료되어야 한다고 응답하였다.

3D 프린팅 뇌종양 모델의 임상 적용

우리는 환자 등록부터 병원까지 병원으로의 배송까지 4일 이내에

가능한 환자 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델 제작 시스템을 구축하였고 그 임상 적용 과정은 다음과 같다. (Figure 6) 이는 가상 3D 모델 제작을 위한 대화형 온라인 시스템과 표준화된 3D 프린팅 모델 제작 과정을 통해서 가능할 수 있었다. 외래에서 뇌종양 수술에 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델을 적용해야 할 환자가 있으면 신경외과 의사가 환자에게 사용 목적을 설명하고 동의를 얻은 후 환자를 등록한다. 환자 등록 후 MEDIP에 환자 영상 DICOM 데이터를 업로드(upload)함으로써 제작이 시작되고 영상 분할 추출 후 클라우드(cloud) 기반 시스템인 MODIP을 통해 공유된 가상 3D 모델을 신경외과 의사와 제작자가 온라인 상에서 공유 및 조정 후 최종 확인하면 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델을 제작하여 완성품이 배송되게 된다. MEDIP을 이용한 영상 분할 추출에 약 1일, MODIP을 통한 커스터마이징(customizing)에 약 1일, 그 이후의 3D 프린팅 및 후가공 과정에 약 2일이 소모되어 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델을 제작하는데 약 4일의 시간이 걸렸다.

수술 전에 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델을 이용하여 신경외과 의사는 수술 계획을 세워보고 모의 수술을 해볼 수 있으며 환자에게 수술 설명을 할 때 사용할 수 있다. (Figure 6) 수술 계획을 세우는 경우 종양의 위치와 깊이를 확인한 후 개두술의 범위와 종양의 절제 범위를 결정할 수 있으며, 종양과 뇌이랑 및 뇌고랑의 상관 관계를 확인하여 종양으로의 적절한 접근법을 계획할 수 있다. 대뇌 피질로부터 깊이 위치한 종양 모델의 경우 종양을 확인할 때 투명하게 구현된 뇌이랑과

뇌고랑의 굴곡으로 인해 난반사가 발생할 수 있는데 이를 보완하기 위해 회전이 가능한 수조를 제작하였고 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델을 수조를 이용해 물 속에 넣고 관찰하면 난반사 없이 종양 내부 구조물을 자세히 관찰할 수 있다. (Figure 2B) 추가적으로 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델을 원하는 방향 및 각도로 고정 후 수술 시뮬레이션을 해볼 수 있게 하기 위해 고정대를 제작하였다. (Figure 2C) 고정대는 3D 프린팅 모델을 5개의 핀을 사용하여 고정 및 거치한 후 360도 회전이 가능하도록, 모델의 수평과 수직 방향으로 180도 회전이 가능하도록 설계되었다. 각도를 1도 단위로 조절할 수 있도록 표시하여 미세한 각도 조절을 가능하게 하였다. 아울러 수술장에서 환자의 머리 높이와 동일 높이에 모델을 두고 수술 시뮬레이션이 가능하도록 하기 위해 고정대용 삼각대도 제작하였다. (Figure 7) 모델을 고정대에 고정하면 모델을 모든 방향으로 회전하면서 두부 회전 각도에 따른 수술적 접근법 (approach)을 확인할 수 있다. 뇌와 비슷한 물성을 가지면서 섬세하게 구현된 뇌이랑과 뇌고랑을 절개하고 파내어 보며 실제 종양에 접근하기 위해 제거해야 하는 뇌실질 부위를 결정할 수 있으며 제거 과정에서 손상될 수 있는 뇌의 중요 부위와 뇌혈관, 뇌신경 등을 확인할 수 있다. (Figure 2D, 2E) 두개저 부위는 종양과 인접한 뼈 구조물을 선택적으로 구현하여 실제 수술에 사용하는 드릴을 이용하여 실제 두개저 부위로 접근할 때를 그대로 시뮬레이션 할 수 있게 하였다.

수술 시에는 수술장에서 3D 프린팅 모델을 수술 시의 머리 회전 각도 및 자세 대로 설치하여 수술 계획을 확인하거나 변경하는데 사용할 수

있으며, 수술을 진행하면서 해부학적 참고용 (anatomical reference)으로 사용할 수 있다. (Supplementary figure 1) 수술 후에는 수술장에서 병동으로 3D 프린팅 모델을 회수 후 환자가 원하면 환자에게 제공할 수 있다.

제 4 장 결론 및 고찰

Spottiswoode et al.이 최초의 3D 프린팅 뇌종양 모델을 발표한 이후에 지속적으로 3D 프린팅 뇌종양 모델 개발을 위한 시도가 있었다.[26] 이러한 모델들은 수련의 교육 목적, 수술 시뮬레이션, 수술 계획 수립 시에 사용할 목적으로 제작되었다.[21,25,26,29,30,32-34] 모델들은 초기의 종양 부위만을 간략히 구현한 모델로 시작되어 종양과 주변의 신경과 혈관까지 구현한 최근의 모델까지 그 정밀도가 높아졌고, 종양의 위치도 대뇌, 뇌하수체, 소뇌, 뇌간 부위의 종양까지 다양하게 제작되었다.[21,25,29,30,34] 초기의 모델은 주로 주변 해부학적 구조물 없이 종양 부위만을 제작하였기에 수술 계획을 세우기에는 부족한 점이 있었다. 최근의 모델들은 주변의 신경 및 혈관 구조물들을 일부 포함하여 제작되었지만 뇌 실질 전체와 함께 제작되지 않아서 완전한 수술 계획을 세우기에는 여전히 부족함이 있고 특히, 측내 종양의 경우는 더욱 그러한 부분이 더욱 부각된다.

기존의 연구 목적의 모델과는 다르게 우리는 3D 프린팅 뇌종양 모델의 1회성 제작을 목표로 하지 않고 신경외과 의사가 의료 영상만을

제시하면 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델을 제작하여 수술에 적용할 수 있게 하는 플랫폼을 만들고 이를 검증하여 의료 기술화 하는 것을 목표로 본 연구를 진행하였다. (Supplementary figure 2) 3D 프린팅 뇌종양 모델을 제작할 수 있는 체계화된 플랫폼을 만드는 것은 최초의 시도였다.[25-27,29,30] 3D 프린팅 뇌종양 모델의 원활한 임상 적용을 위해서는 제작과정에 대한 표준화와 실제 수술 적용을 위한 제작 기간의 최소화 및 신경외과 의사 및 환자가 쉽게 사용할 수 있도록 제작비용의 절감이 필요하다고 생각하였고 이를 플랫폼을 통해 구현하였다.[8,28,29] 더 나아가 신경외과 의사의 쉬운 접근이 가능하게 하는 영상 분할 추출 프로그램과 영상 분할 추출 결과로 제작된 3D 모델에 대해 신경외과 의사와 제작자가 공유 및 수정할 수 시스템이 상용화의 필수 조건이라 판단하여 이를 제작하였다.[28,29] 이러한 부분들이 기존의 모델들에 비해 우리 모델이 가지는 차이점이다. 쉽게 사용 가능하면서 짧은 시간 내에 정밀한 영상 분할 추출이 가능한 시스템 구축은 본 연구에서 가장 많은 노력이 들어간 부분이다. 신경외과 의사가 편의성을 가지도록 MEDIP에 영상 정보 (DICOM data) 만을 올리면 화질개선의 전처리와 전경/배경 seed 설정 및 seed를 바탕으로 한 그래프 구성, 이후의 그래프 컷 (Graph-cut) 영상 분할 추출 과정이 전반적으로 반자동화 되어 이루어지며 아주 정밀한 해부학적 구조물의 영상 분할 추출을 단시간 내에 해낼 수 있다는 점이 기존 연구와의 가장 큰 차이점이며, 이를 바탕으로 제작 기간을 단축시킴으로써 3D 프린팅 모델을 수술에 적용할 수 있게 하여 의료

기술화 할 수 있는 기반을 만들었다. MODIP 은 신경외과 의사가 구현된 가상 3D 모델을 즉시 편리하게 확인할 수 있게 하고 제작자와의 소통을 통해 커스터마이징 (customizing)과 수정을 단시간에 가능하게 하여 제작 시간을 줄여서 수술에 적절한 시점에 사용될 수 있도록 하는데 있다. 이는 특별한 프로그램의 설치 없이 가상 3D 모델에 대해 다수의 사용자가 실시간으로 상호 소통하며 의견을 제시하는 것을 가능하게 하였다.

임상 적용을 위한 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델을 구상할 때 최우선적으로 고려하였던 부분은 가능한 한 실제와 유사하게 해부학적 구조물을 생생하게 모사해야 한다는 것이었다. 이전의 3차원 뇌종양 모델들은 종양 부위를 세밀하게 모사하였지만 비용과, 기술적인 문제, 그 연구 목적을 이유로 종양 부위만을 구현한 종양 부분 모델이었고, 전체 뇌실질과 함께 구현한 모델은 없었다.[25,27,29,30] 우리는 수술 시뮬레이션을 위해 뇌종양 모델을 전체 뇌와 함께 3D로 구현 (3D brain tumor model with 3D whole brain parenchyma) 하는 것이 중요하다고 생각하였다. 뇌 실질을 실제로 절단하고 파내어 보는 등의 수술 시뮬레이션을 해보기 위해 뇌와 비슷한 물성을 가지는 소재로 제작을 하여야 한다고 생각하였고 병변 부위만을 제작하였던 기존의 모델에서 확인 가능한 정도와 비슷한 정도로 뇌의 내부 구조를 외부에서도 육안으로 확인할 수 있게 투명한 소재로 뇌실질을 표현하는 것이 중요하다고 생각하였다.[27,35,36] 이를 위해 투명하면서 굳었을 때 뇌와 비슷한 물성을 가지는 실리콘 소재를 개발하였다. 뇌이랑과

뇌고랑을 실제 뇌와 유사하게 구현하는 것 또한 쉽지 않은 일이었다. 뇌와 비슷한 물성을 가지도록 하면서 뇌이랑과 고랑을 직접 3D 프린터를 이용하여 출력하는 것은 제작물의 무게로 인해서 출력 중에 형태가 무너지는 문제가 있었다. 외부 주형을 만들고 이 주형에 투명 실리콘 소재를 주입하는 것이 더 섬세하게 뇌이랑과 뇌고랑을 구현하고 우리가 개발한 소재를 적절하게 사용하여 뇌와 비슷한 물성을 구현하는데 더 좋은 방법임을 시행착오를 통해 알게 되었고 또한 제작 시간과 비용을 줄이는 방법이라는 것도 확인하였다. 이를 바탕으로 가능해진 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델의 박리해 볼 수 있는 점과 고정대에 고정 후 회전해 볼 수 있는 점은 이전의 3D 뇌종양 모델에서는 찾아보기 힘든 특성으로, 종양과 뇌실질의 관계를 실제 뇌와 유사하게 구현함으로써 정밀한 수술 시뮬레이션이 가능하게 했다는 점이 기존의 모델과 가장 큰 차이점이다.[25,27,29,30] 3D 프린팅 과정에서도 제작 기간을 최소화하고 내부 구조물을 섬세하게 표현하기 위한 노력이 이루어졌다. 원형 (Prototype) 모델을 제작할 때에는 단일 노즐로 인해 하나의 물성으로만 출력이 가능한 Fused Deposition Modeling (FDM) 방식의 3D 프린터를 사용하였는데, 투명한 내부 구조나 겹쳐진 형태의 뇌구조물을 표현해야 하는 경우 각 구조물을 개별적으로 출력하고 수작업으로 서포터 제거 및 표면처리 작업을 한 후 조립을 하는 방식으로 후가공 작업을 제작을 해야 하여 제작시간이 길어졌다. 하지만, 재료를 분사하여 고체화시키는 방식의 Polyjet (Photopolymer + Jetting) 장비를 사용하게 되면서 다중 노즐로 여러

물성의 소재를 동시 출력하는 것이 가능하게 되었고, 이로서 각 내부 구조물의 투명도 및 물성을 구별하여 지정한 후 조립된 형태로 출력하게 되었고, 서포터 제거 및 표면 작업도 Water-jet 장비를 이용하여 하게 되면서 제작 시간을 단축시키고 정밀도를 높일 수 있었다. 우리 모델을 포함하여 기존의 3차원 프린팅 종양 모델은 기술적인 한계로 종양과 신경, 혈관 등의 주변 구조물을 고정된 형태로만 제작할 수 있는데 추후 종양과 주변의 구조물을 박리 가능한 형태로 만들 수 있다면 이는 조금 더 실물에 가까운 “Phantom model”로서 수술 시뮬레이션에 사용할 수 있을 것이다.[3,35] 우리는 3D 프린팅 종양 모델을 보완하기 위해 실제와 유사한 방식의 박리(dissection)가 가능한 모델로 만들기 위한 소재 개발 및 3D printing 방법 개발을 지속할 것이다.

모의 임상 검증에서 수술 체위와 개두술 계획이 경험이 적은 그룹에서 더 많은 변화를 보인 것은 다양한 수술 계획을 구상하게 하고 간접 경험을 하게 한다는 점에서 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델의 효용성을 검증한 것으로 볼 수 있겠다. 수술 계획을 위한 도구로 MRI와 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델을 비교하는 5개의 질문 모두에서 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델이 더 높은 점수를 얻었다는 것 또한 효용성을 입증한 것이 되겠다. 3D 프린팅 뇌종양 모델을 사용한 경우 MRI에 기반한 계획에 비해 종양 제거 목표의 변화가 전체의 18.8%에서 발생하였고 MRI와 더불어 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델을 사용할 때 종양 제거 범위를 다르게 설정할 수 있다는 것을 보여주며 이는 결국 수술 계획 다변화로 인해 환자의 수술 결과에 영향을 줄 수 있다는 것을

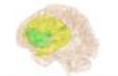
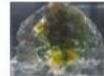
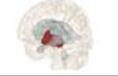
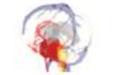
뜻한다. 임상 시험 참여자들의 반응은 우리가 모델을 구상할 때 목표하였던 수술 계획 및 모의 수술의 용도로 적합하다는 의견이 다수였고 이는 우리가 기대한 바와 유사하였다. 임상시험 참여자들은 3D 프린팅 뇌종양 모델에 대해 고정대에 고정 후 여러 방향으로 움직여 볼 수 있고 파내어 볼 수 있어 수술 계획을 결정하는데 도움이 되었으며, 실제로 만져 봄으로써 종양의 깊이를 직관적으로 알 수 있고 개두술의 범위를 더 작고 적절하게 설정할 수 있었으며, 뇌 심부에 위치한 종양 제거를 위해 창 (Window)을 만들 때 어느 쪽으로 궤적(trajecory)을 만들어야 할지 직관적으로 설정할 수 있다고 의견을 주었고, 특히 측내 종양의 경우 종양과 뇌이랑의 상관 관계에 대한 이해에 도움이 많이 되어 제거 범위를 설정하는데 도움이 될 것 같다는 의견도 있었다. 보완할 점으로는 Diffusion tensor imaging (DTI)을 이용한 Fiber tractography (FT)나 Functional MRI의 브로카 (Broca) 영역이나 epileptogenic zone을 추가할 수 있으면 더 나을 것 같다, 종양에 따라서 측내 종양의 경우 뇌피질 정맥 (cortical vein)을, 두개저 종양 (skull base tumor)의 경우 주변의 미세혈관 구조물을 더 상세히 구현할 수 있으면 좋겠다는 의견이 있었다. 그리고 뇌이랑과 뇌고랑의 섬세한 구현이 필요하지 않은 종양은 자세히 구현하지 않고 3D 프린팅 뇌종양 모델을 제작할 수 있는 옵션이 있으면 더 좋을 것 같다는 의견이 있었다. 아울러, 설문 참여자들은 이 모델에 대해 수술로 종양을 제거한 후에 다른 의사의 진료를 받을 때, 3D 프린팅 뇌종양 모델을 사용하여 진료를 보면 쉽게 종양의 위치와 특성을 파악할 수 있을 것 같아 수술

후에도 유용하게 사용할 수 있을 것이라는 의견을 주었다.

3D 프린팅 뇌종양 모델은 신경외과 의사에게 적합한 개두술, 신경학적 기능 보전 범위 내의 최대 종양 절제, 수술로 인한 신경학적 결손 발생의 최소화를 가능하게 함으로써 적절한 범위와 시간 내에 안전한 수술을 시행할 수 있게 할 것이다. 이는 결국 환자의 감염률 저하, 빠른 회복, 신경학적 결손 발생의 감소로 이어질 것이다. 모델을 이용하여 수술 과정에 대해 설명할 경우 그 이해도를 높여 환자의 심리적 안정과 의사와의 신뢰관계도 향상시킬 수 있을 것이다. 아울러, 3D 프린팅 뇌종양 모델을 수술 보조의, 간호사, 마취과 의사, 중환자실 의사와 공유할 경우 수술팀 전체의 수술에 대한 이해도를 높혀 환자 케어 (care)의 질을 높일 수 있을 것이며 이는 결국 환자의 빠른 회복으로 이어질 것이다.

본 연구를 통하여 신경외과 수술에 즉시 적용 가능한 환자 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델 제작 시스템을 구축하였다. 이는 안정적으로 구축된 Segmentation system 과 Rendering된 모델을 공유와 수정하기 위한 Cloud communication system, 표준화된 3D printing 모델 제작 과정으로 이루어졌다. 모의 임상 검증을 통해 본 모델이 수술 시뮬레이션을 하고 수술 계획을 세우는데 활용될 수 있으며 실제 수술에 도움이 된다는 것을 확인하였다. 이 시스템이 신경외과 영역에 널리 소개되어 미래 신경외과 수술로 한 발 더 나아갈 수 있게 하는 새로운 도구가 되기를 기원한다.

Table 1. 본 연구에서 제작된 10례의 환자 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델의 임상적인 특징

Model no.	Sex	Age	Diagnosis	Laterality	Location	Location depth	MRI	MEDIP/MODIP	3D printed model	Associated structures
1	M	71	Glioblastoma	left	temporal, insular	intermediate				non-enhancing tumor
2	F	66	Glioblastoma	Right	temporal, occipital	deep				ventricles
3	M	69	Meningioma	Right	intraventricular	deep				ventricles
4	F	55	Glioblastoma	Right/Left	parietal, temporal, thalamus	intermediate				ventricles, non-enhancing tumor
5	F	59	Anaplastic oligodendroglioma	Right	parietal, temporal, occipital	cortex				ventricles
6	M	22	Diffuse midline glioma	Left	thalamus	very deep				ventricles, putamen, caudate nucleus
7	F	26	Diffuse midline glioma	Left	thalamus	very deep				ventricles, putamen, caudate nucleus
8	F	25	Glioblastoma	Right	temporal, parietal	intermediate				ventricles, non-enhancing tumor
9	M	64	Meningioma	Right	petroclival	very deep				major arteries, major sinuses, ventricles, brain stem, tentorium
10	F	53	Glioblastoma	Left	temporal, thalamus, hippocampus	deep				ventricles, thalamus

Abbreviations: M, male; F, female; MRI, magnetic resonance image; 3D, 3-Dimensional

Table 2. 모의 임상 검증 응답자들의 특성에 따른 수술 계획의 변화

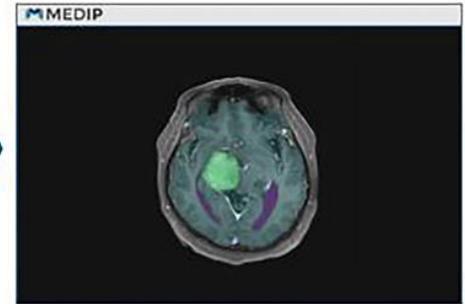
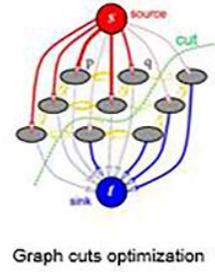
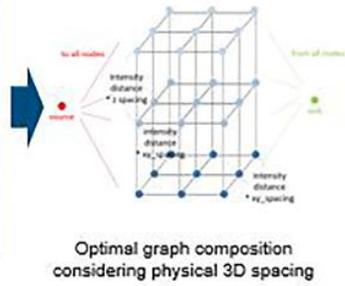
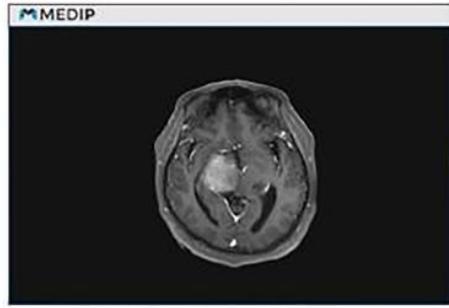
Respondent class			Surgical posture changes			Changes in degree of head rotation of surgical position				changes in craniotomy size		changes in craniotomy location		changes in craniotomy size and location	
Group	Class	No. of respondents	yes	no	p-value	No change	<30°	≥30° or direction change	p-value	score	p-value	score	p-value	score	p-value
Position	Faculty	14	2	26	0.1487	19	5	4	0.5063	0.46±0.74	0.108	0.54±0.74	0.0008*	1.00±1.33	0.0072*
	Fellow	11	6	16		13	2	7		0.95±0.79		0.95±0.72		1.91±1.38	
	Resident	7	2	12		7	3	4		0.86±1.10		1.50±0.76		2.36±1.45	
Training	Faculty	14	2	26	0.0993	19	5	4	0.3121	0.46±0.74	0.032*	0.54±0.74	0.0017*	1.00±1.33	0.0026*
	Fellow and Resident	18	8	28		20	5	11		0.92±0.91		1.17±0.77		2.08±1.4	
Number of cases experienced (brain tumor surgery cases)	≤10	7	6	8	0.0212*	7	1	6	0.2554	0.71±0.91	0.999	1.07±0.83	0.2434	1.79±1.42	0.4192
	11-50	5	1	9		5	3	2		0.9±0.99		1.7±0.88		2±1.63	
	51~100	2	1	3		2	0	2		0.75±0.5		1.25±0.5		2±0.82	
	101~500	14	1	27		21	4	3		0.75±0.93		0.82±0.82		1.57±1.57	
Number of cases experienced (100 brain tumor surgery cases)	≤500	4	1	7		4	2	2		0.38±0.52		0.38±0.74		0.75±1.04	
	more than 100 cases	14	8	20	0.0147*	14	4	10	0.1203	0.79±0.88	0.588	1.11±0.79	0.061	1.89±1.4	0.174
	100 cases	18	2	34		25	6	5		0.67±0.86		0.72±0.81		1.39±1.5	

*statistically significant

Table 3. 종양의 특성에 따른 수술 계획의 변화

Tumor factors			Surgical posture changes			Changes in degree of head rotation of surgical position			changes in craniotomy size		changes in craniotomy location		changes in craniotomy size and location		
Group	Class	No. of cases	yes	no	p-value	No change	<30°	≥30° or direction change	p-value	score	p-value	score	p-value	score	p-value
Depth of tumor location	cortex	1	2	4	<i>0.6156</i>	3	0	3	<i>0.6826</i>	1.67±1.21	<i>0.244</i>	1.17±0.75	<i>0.5494</i>	2.83±1.94	<i>0.3884</i>
	intermediate	3	3	22		17	4	4		1.08±0.91		1.32±0.75		2.4±1.22	
	deep	3	3	19		13	4	5		1.64±1		1.5±0.86		3.14±1.73	
	very deep	3	2	9		6	2	3		1.36±1.03		1.64±0.67		3±1.34	
Tumor type	intra-axial	8	8	43	<i>1.0</i>	31	8	2	<i>0.9988</i>	1.39±0.98	<i>0.788</i>	1.43±0.76	<i>0.8474</i>	2.82±1.47	<i>0.8019</i>
	extra-axial	2	2	11		8	2	3		1.31±1.11		1.38±0.87		2.69±1.7	

A



B

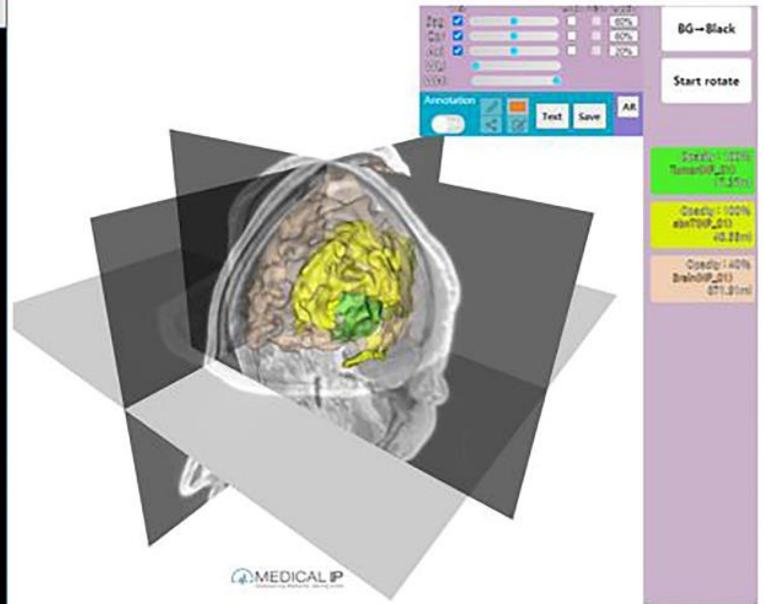
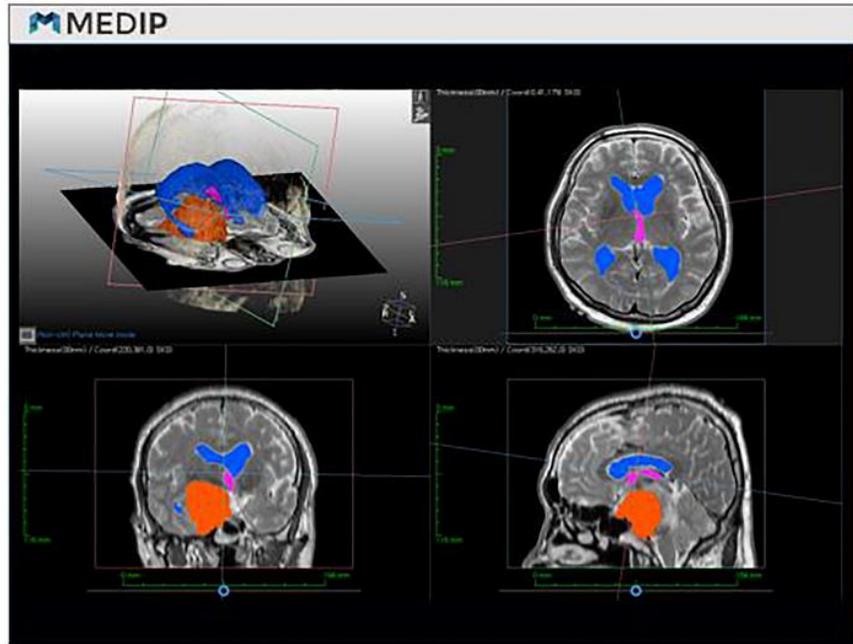


Figure 1. A. Graph-cut 알고리즘. Graph-cut 알고리즘은 각 화소를 모두 그래프의 교차점 (node)로 구성하여 이들 간의 에너지 (유량)의 차이를 이용해 전경과 배경을 구분하는 알고리즘이다. **B. 영상 분할 추출 과정에서의 다중 평면 재구성 (Multi Planar Reconstruction, MPR) 기능의 사용.** MPR 기능을 사용하여 영상 분할 추출된 뇌종양 3D 모델과 실제 MRI 영상을 사용자가 원하는 기준점에서 교차시키면서 겹쳐볼 수 있어 정확히 분할 추출이 되었는지 확인하면서 영상 분할 추출을 진행할 수 있다. 결과물을 다음 링크에서 확인할 수 있다. (http://medicalip.synology.me:8082/191011_NP01.html).







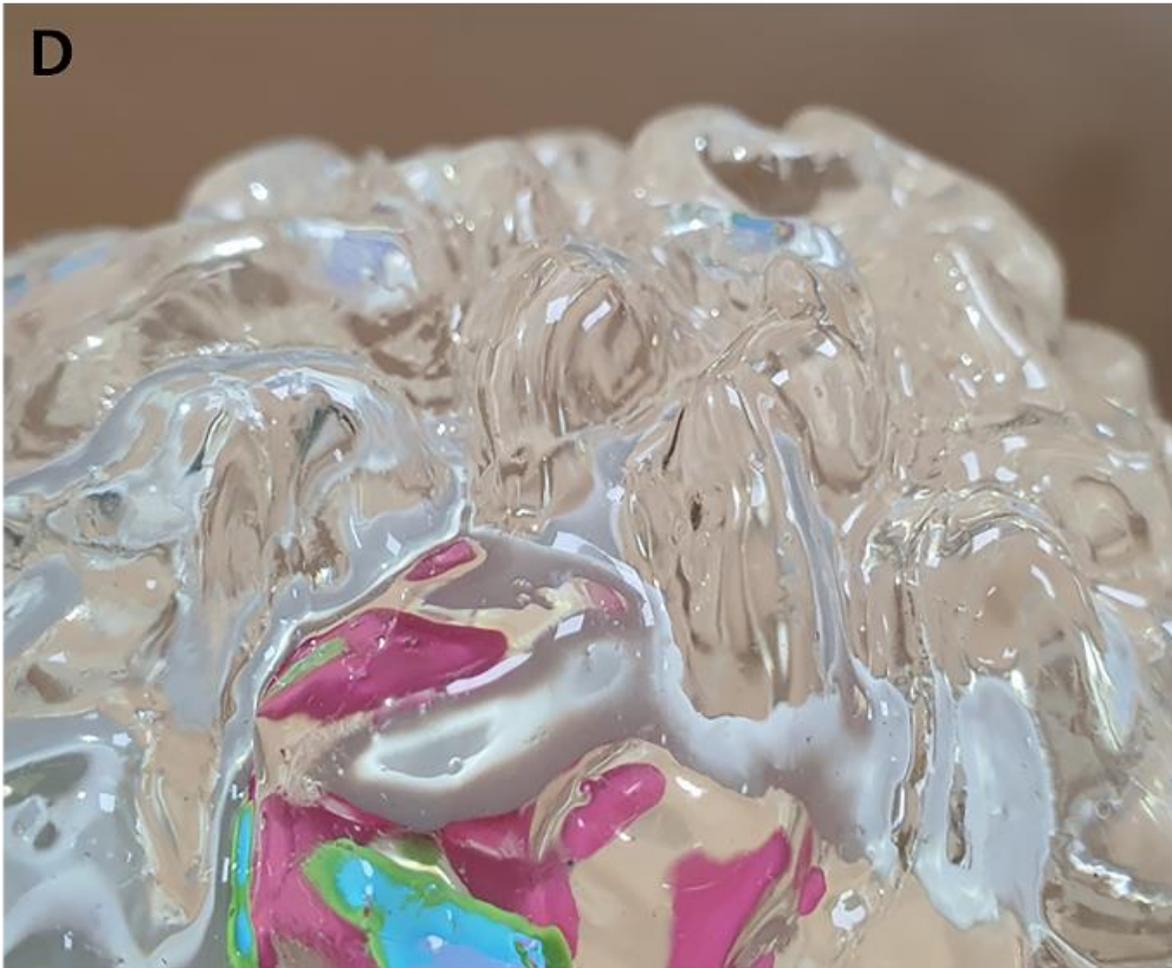




Figure 2. A. 완성된 오른쪽 섬엽 교종 (insular glioma)의 3D 프린팅 뇌종양 모델. 뇌실질은 뇌이랑과 뇌고랑을 표현하여 투명한 실리콘 재질로 제작되었다. 뇌종양은 붉은색으로, 뇌실은 회색으로, 꼬리핵 (caudate nucleus)은 노란색과 녹색으로, 시상 (thalamus)은 밝은 파란색으로, 정맥동은 파란색으로 제작되었다. 실제로 절단하고 파내어 보는 등의 수술 시뮬레이션을 가능하게 위해 뇌실질을 뇌와 비슷한 물성을 가지는 소재로 제작하였다 B. 3D 프린팅 뇌종양 모델의 난반사를 최소화하여 내부의 종양을 잘 볼 수 있도록 모델을 물 속에 넣고 관찰 가능할 수 있는 수조를 제작하였다. C. 실제 수술에서 사용하는 두부 고정대와 유사하게 뇌종양 모델을 고정하여 여러 각도로 돌려볼 수 있는 고정대를 제작하였다. D. 3D 프린팅

뇌종양 모델의 근접 사진. 섬세하게 구현된 뇌이랑과 뇌고랑을 확인할 수 있다. E. 뇌와 비슷한 물성을 바탕으로 제작된 뇌실질을 절단하고 파내어 보면서 수술 시뮬레이션을 하는 모습.

A

INTRO

AGREEMENT

SELECTION

CASE1

CASE2

QUESTIONNAIRE

SNUH

3차원 프린팅 뇌종양 모델을 이용한 수술 계획 수립 시스템의 임상적 효용성 평가

NeuroPhantom

Clinical Trial

연구책임자: 서울대학교병원 신경외과 박철기

후원: MedicalIP

Reset

Next

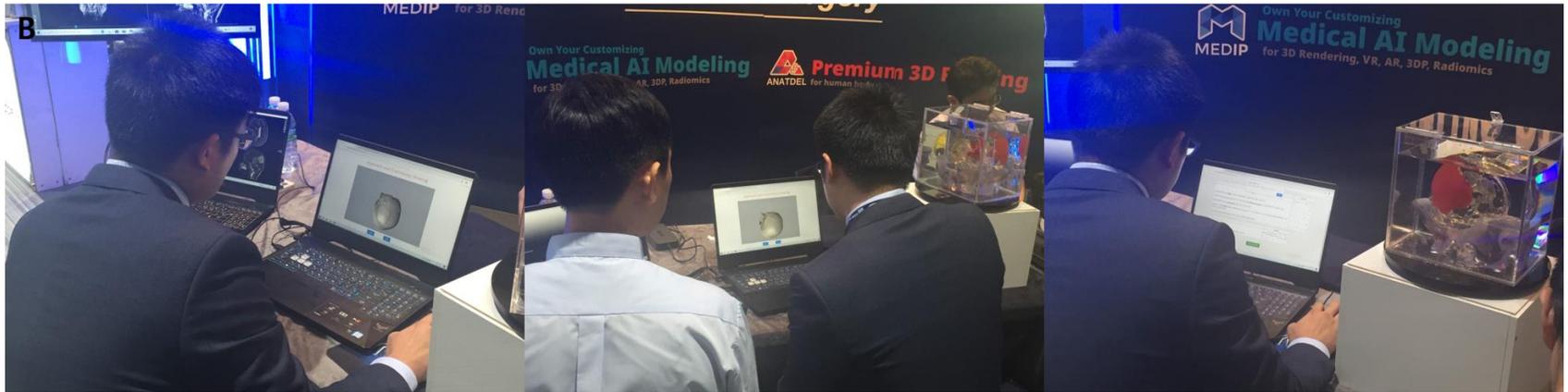
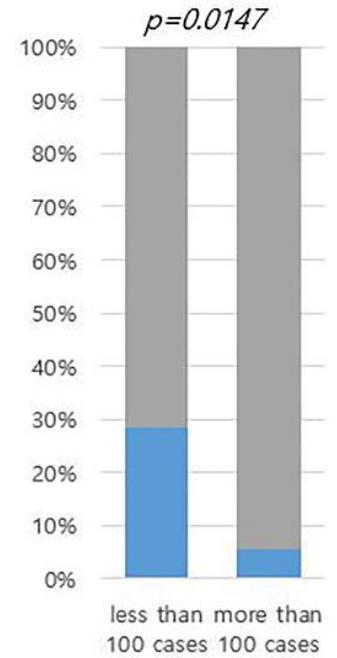
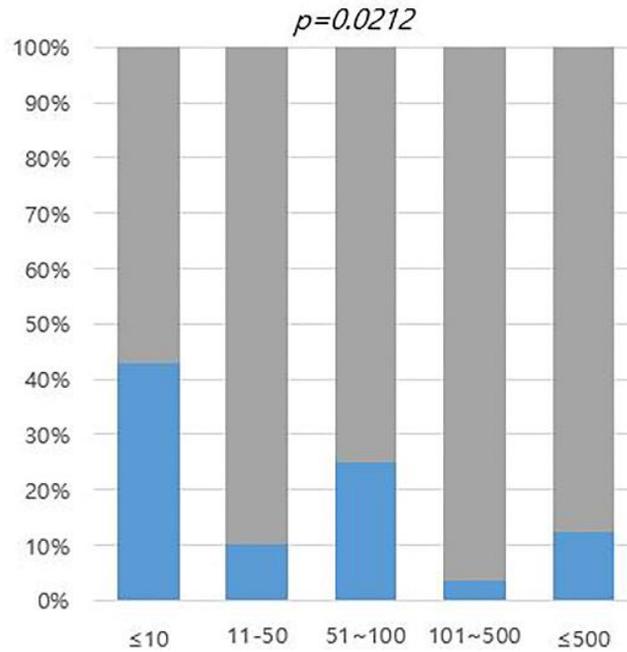
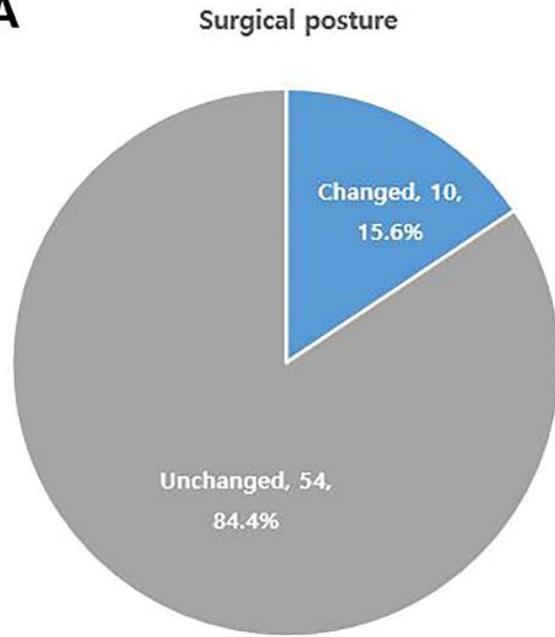


Figure 3. A. 모의 임상 검증을 위한 전자 설문지의 시작 화면 (<http://147.47.229.147:9090/brain/index.php>) B. 모의 임상 검증을 시행하는 모습. 모의 임상 검증은 제 59 차 대한신경외과학회에서 이루어졌으며, 참여자들은 MRI 영상과 3D 프린팅 뇌종양 모델을 바탕으로 전자 설문지에 응답하는 방식으로 가상의 수술 계획을 세웠다.

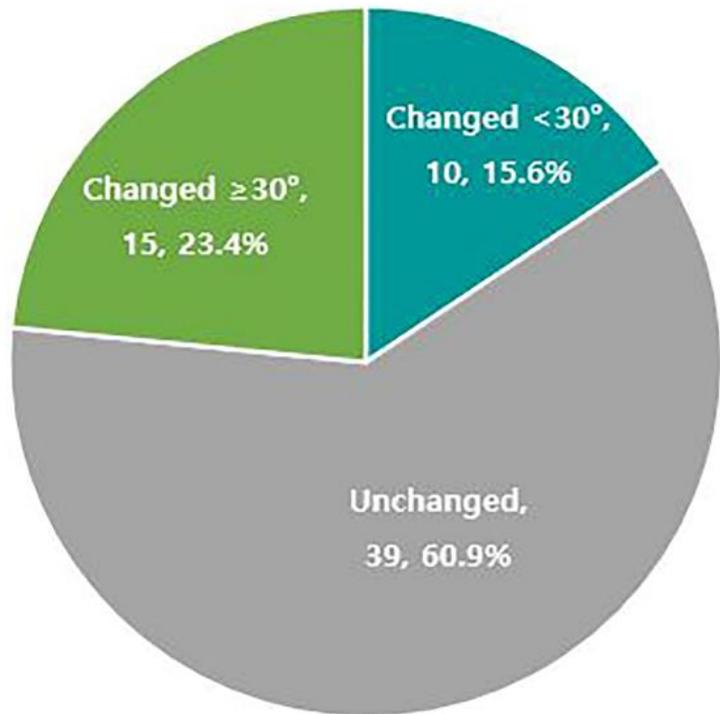
A



Surgical posture change according to Number of cases experienced

B

Head rotation degree



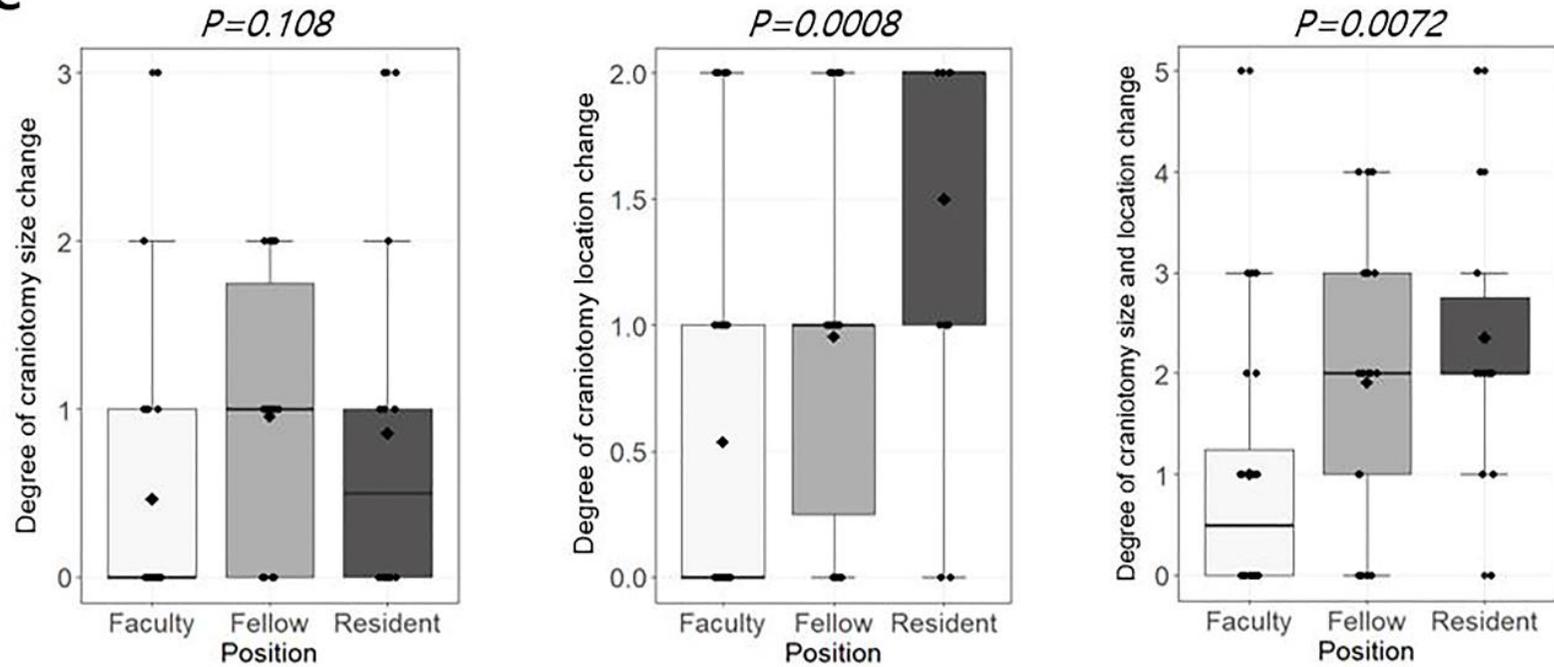
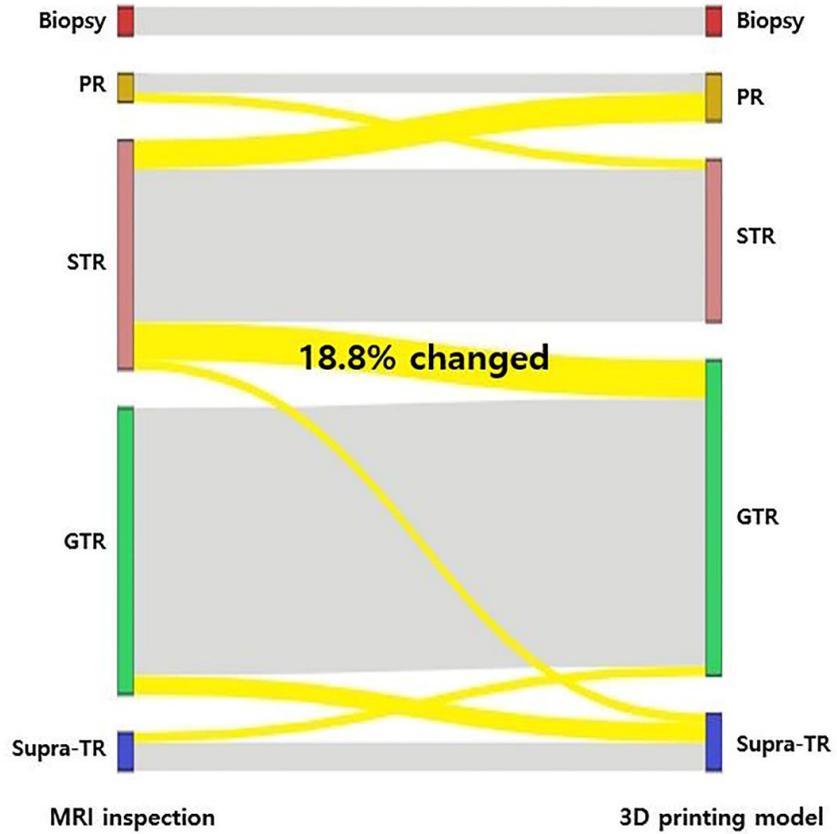
C

Figure 4. A. MRI 와 3D 프린팅 뇌종양 모델로 각각 수술 계획을 세웠을 때의 수술 체위의 변화. 응답자들의 경험한 수술 증례 수에 따라 수술 체위 변경의 비율은 통계적으로 유의한 차이를 보였다. B. MRI 와 3D 프린팅 뇌종양 모델로 각각 수술

계획을 세웠을 때의 두부 회전 정도의 변화 C. MRI 와 3D 프린팅 뇌종양 모델로 각각 수술 계획을 세웠을 때, 응답자들의 직위에 따른 개두술 크기 및 위치의 변화 정도

A

Surgical goal of tumor resection



B

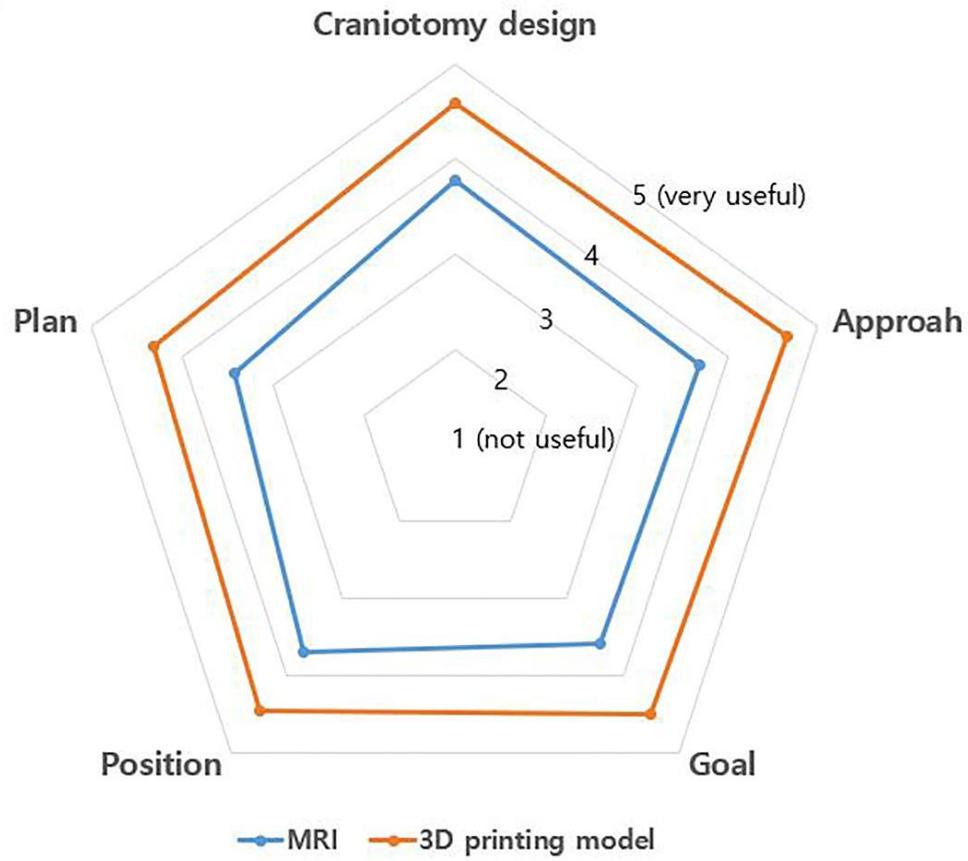


Figure 5. A. MRI 와 3D 프린팅 뇌종양 모델로 각각 수술 계획을 세웠을 때 종양 제거 목표가 변한 것을 Sankey diagram 을 통해 확인할 수 있다. 두 그룹간 종양 제거 목표가 변한 경우는 전체 64 례 중 12 례 (18.8%) 에서 있었다. (PR, partial resection; STR, subtotal resection; GTR, gross total resection; Supra-TR, supra-total resection) **B.** MRI 와 3D 프린팅 뇌종양 모델로 수술 계획을 세울 때 어떠한 것이 수술 계획을 세우는데 더 유용성이 있는지에 대한 설문 결과 (1 점(유용하지 않음)에서 5 점(매우 유용함)). 5 개의 설문 모두에서 3D 프린팅 뇌종양 모델이 MRI 보다 통계적인 차이를 보이면서 평균적으로 더 높은 점수를 획득하였다.

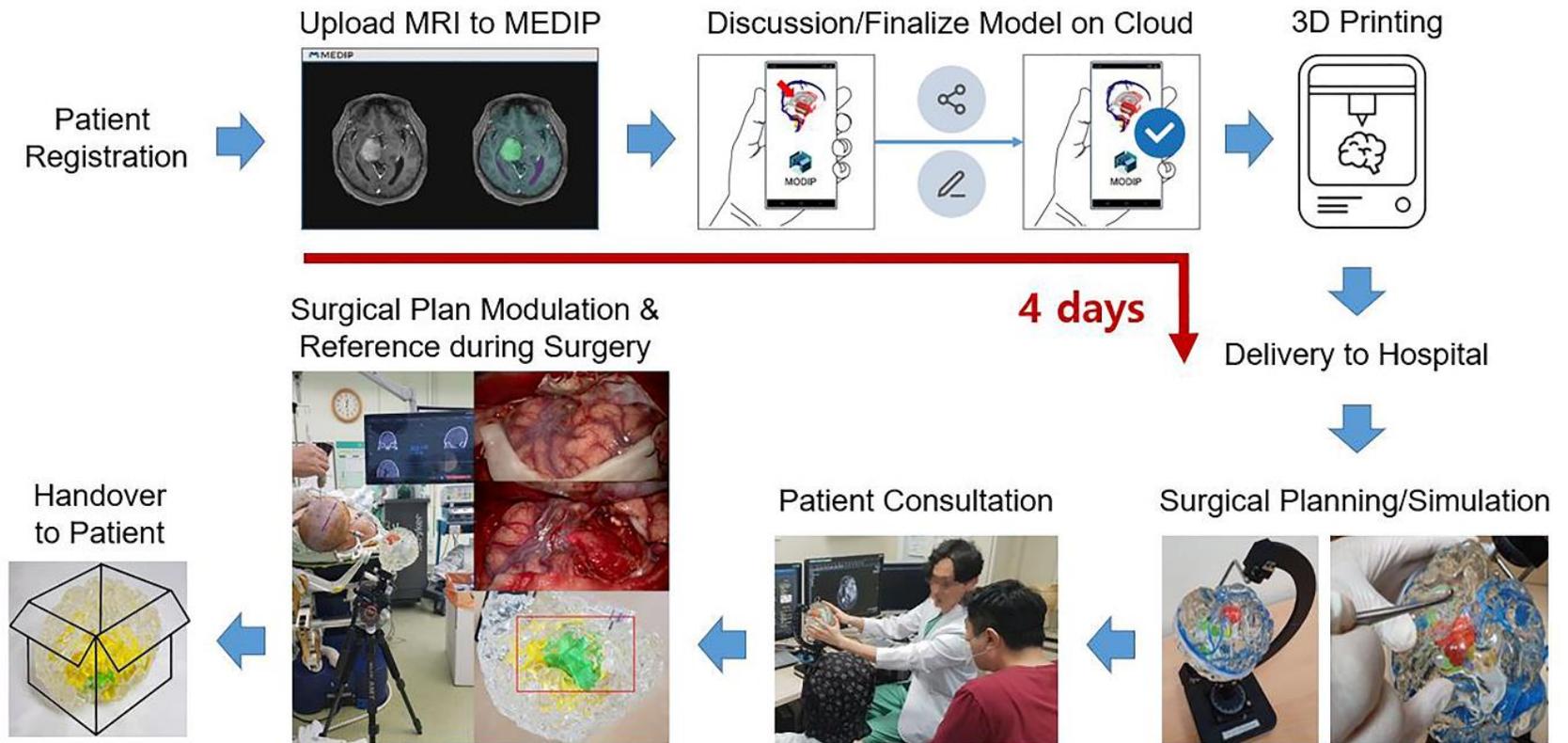
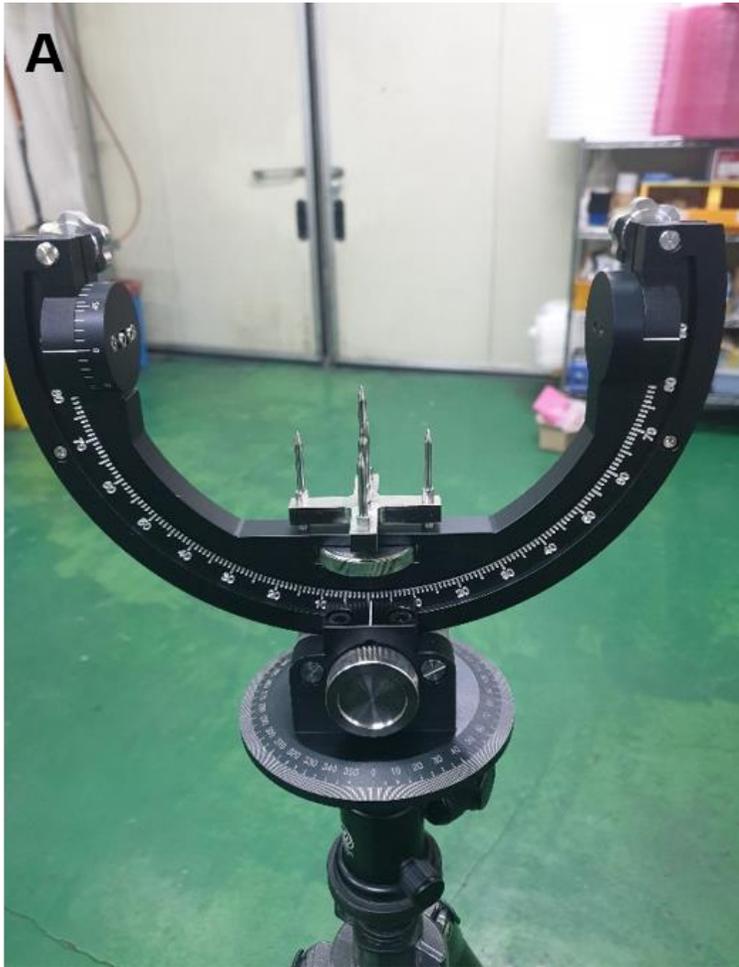


Figure 6. 3D 프린팅 뇌종양 모델의 임상 적용 흐름도. 이 시스템을 사용하여 신경외과 의사는 4일 이내에 환자 맞춤형 3D

프린팅 뇌종양 모델을 제작할 수 있다. 모델을 사용하여 수술 계획을 세워보고 모의 수술을 해볼 수 있으며 환자에게 수술 설명을 할 때 사용할 수 있다. 수술 시에는 모델을 수술 상황의 머리 회전 각도 및 자세 대로 설치하여 수술 계획을 확인하거나 변경하는데 사용할 수 있으며, 수술을 진행하면서 해부학적 참고용(anatomical reference)으로 사용할 수 있다.



C

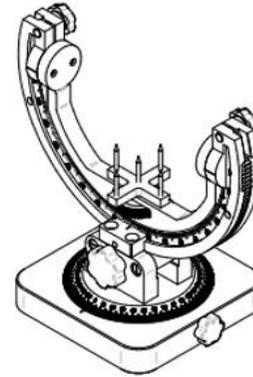
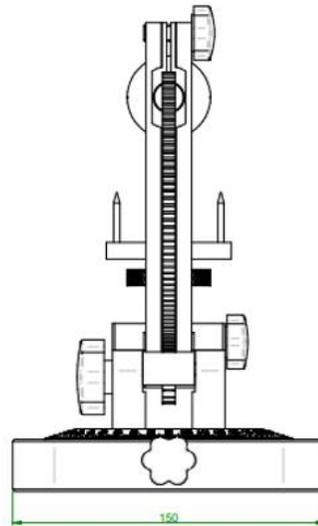
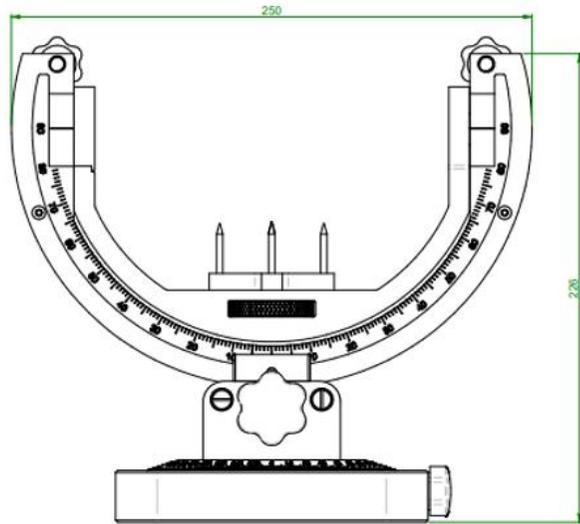
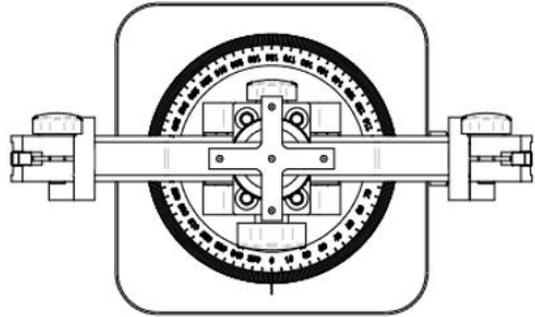
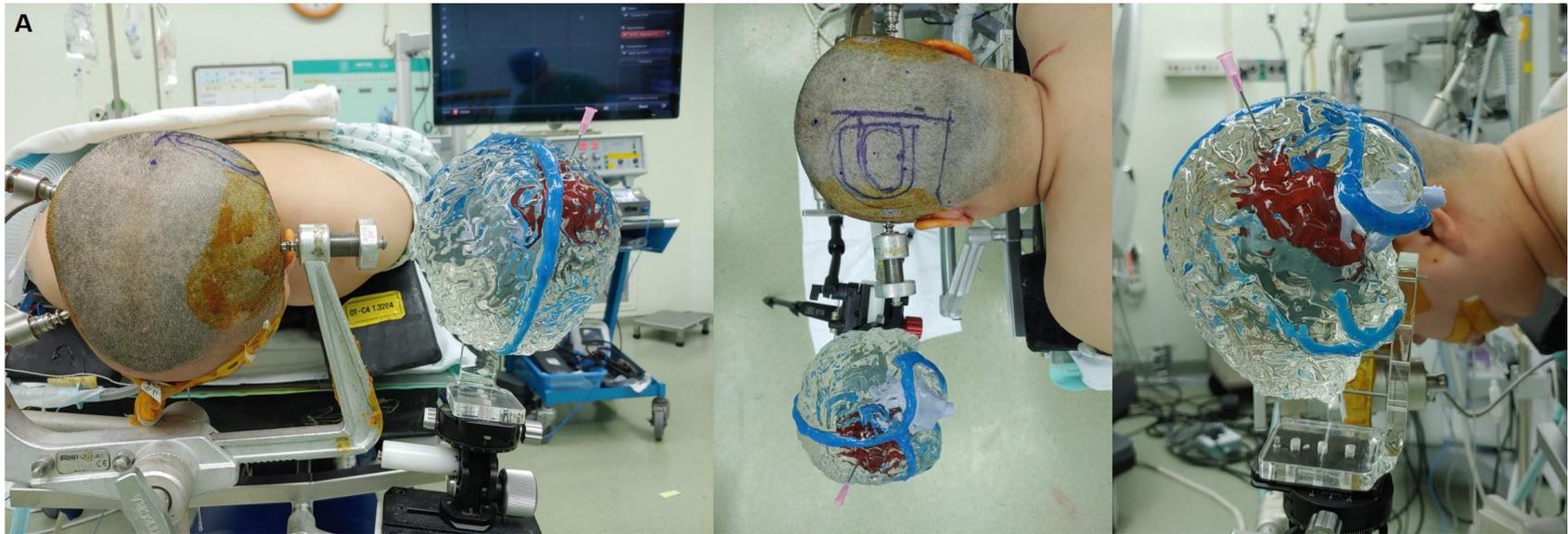


Figure 7. 환자 맞춤형 3차원 프린팅 뇌종양 모델 전용 고정대 A. 3D 프린팅 모델을 5개의 핀을 사용하여 고정 후 실제 수술 상황과 비슷하게 회전이 가능하도록 제작되었다. 각도를 1도 단위로 조절할 수 있어 미세한 각도 조절이 가능하다. B. 수술장에서 환자의 머리 높이와 동일 높이에 모델을 두고 수술 시뮬레이션이 가능하도록 하기 위해 제작된 고정대용 삼각대 C. 고정대의 설계도면

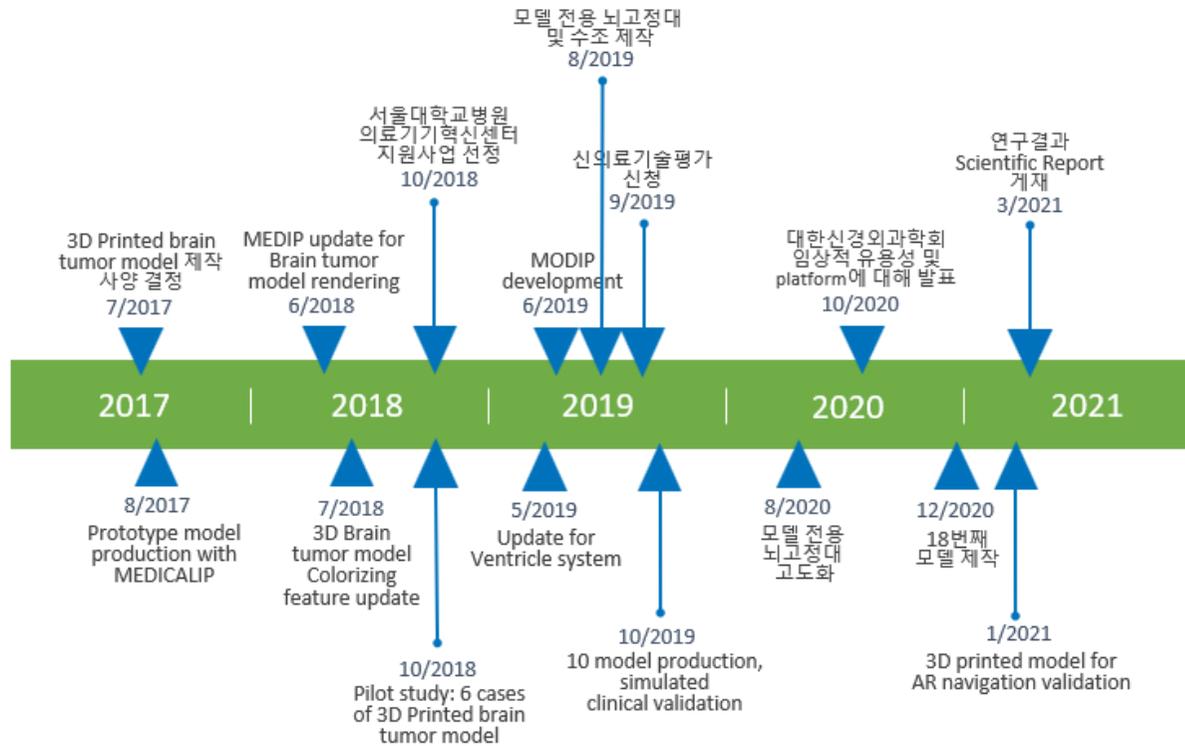






Supplementary figure 1. 환자 맞춤형 3D 프린팅 뇌종양 모델의 실제 수술 적용 모습 **A.** Lt. parieto-occipital brain tumor **B.** Rt. parietal brain tumor **C.** Lt. frontal operculum brain tumor

Developmental Timeline



Supplementary figure 2. 본 연구의 연구 개발 Timeline

참고 문헌

1. Jones NJN. Science in three dimensions: the print revolution. 2012;487(7405):22–23.
2. Berman BJBh. 3–D printing: The new industrial revolution. 2012;55(2):155–162.
3. Aoun RJN, Hamade YJ, Zammar SG, Patel NP, Bendok BRJWN. Futuristic three–dimensional printing and personalized neurosurgery. 2015;4(84):870–871.
4. Michalski MH, Ross JSJJ. The shape of things to come: 3D printing in medicine. 2014;312(21):2213–2214.
5. Ryan JR, Almefty KK, Nakaji P, Frakes DHJWn. Cerebral aneurysm clipping surgery simulation using patient–specific 3D printing and silicone casting. 2016;88:175–181.
6. Kimura T, Morita A, Nishimura K, et al. Simulation of and training for cerebral aneurysm clipping with 3–dimensional models. 2009;65(4):719–726.
7. Anderson JR, Thompson WL, Alkattan AK, et al. Three–dimensional printing of anatomically accurate, patient specific intracranial aneurysm models. 2016;8(5):517–520.
8. Evins AI, Dutton J, Imam SS, et al. On–demand intraoperative 3–dimensional printing of custom cranioplastic prostheses. 2018;15(3):341–349.
9. Mashiko T, Otani K, Kawano R, et al. Development of three–dimensional hollow elastic model for cerebral aneurysm clipping simulation enabling rapid and low cost prototyping. 2015;83(3):351–361.
10. Wang L, Ye X, Hao Q, et al. Comparison of two three–dimensional printed models of complex intracranial aneurysms for surgical simulation. 2017;103:671–679.
11. Rengier F, Mehndiratta A, Von Tengg–Kobligk H, et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications. 2010;5(4):335–341.

12. Opolski AC, Erban BO, Schio NA, et al. Experimental three-dimensional biomodel of complex aortic aneurysms by rapid prototyping technology. 2014;1(2):88–94.
13. Kim B–J, Hong K–S, Park K–J, Park D–H, Chung Y–G, Kang S–HJJoKNS. Customized cranioplasty implants using three-dimensional printers and polymethyl–methacrylate casting. 2012;52(6):541.
14. Cohen A, Laviv A, Berman P, Nashef R, Abu–Tair JJOS, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology,, Endodontology. Mandibular reconstruction using stereolithographic 3–dimensional printing modeling technology. 2009;108(5):661–666.
15. Galloway RL, Maciunas RJ, Edwards CJIToBE. Interactive image–guided neurosurgery. 1992;39(12):1226–1231.
16. Wendt M, Bani–Hashemi A, Sauer F. Intra–operative image–guided neurosurgery with augmented reality visualization. In: Google Patents; 2002.
17. Kockro RA, Stadie A, Schwandt E, et al. A collaborative virtual reality environment for neurosurgical planning and training. 2007;61(suppl_5):ONSE379–ONSE391.
18. Kikinis R, Gleason PL, Moriarty TM, et al. Computer–assisted interactive Three–dimensional planning neurosurgical procedures. 1996;38(4):640–651.
19. Ploch CC, Mansi CS, Jayamohan J, Kuhl EJWn. Using 3D printing to create personalized brain models for neurosurgical training and preoperative planning. 2016;90:668–674.
20. Jagannathan J, Vates GE, Pouratian N, et al. Impact of the Accreditation Council for Graduate Medical Education work–hour regulations on neurosurgical resident education and productivity: Special topic. 2009;110(5):820–827.
21. Vakharia VN, Vakharia NN, Hill CSJWn. Review of 3–dimensional printing on cranial neurosurgery simulation training. 2016;88:188–198.
22. Waran V, Narayanan V, Karupiah R, Owen SL, Aziz TJJon. Utility of multimaterial 3D printers in creating models with pathological entities to enhance the training experience of

neurosurgeons. 2014;120(2):489–492.

23. Kim PS, Choi CH, Han IH, Lee JH, Choi HJ, Lee JIJJoKNS. Obtaining informed consent using patient specific 3D printing cerebral aneurysm model. 2019;62(4):398.

24. Bernhard J–C, Isotani S, Matsugasumi T, et al. Personalized 3D printed model of kidney and tumor anatomy: a useful tool for patient education. 2016;34(3):337–345.

25. Lin J, Zhou Z, Guan J, et al. Using three–dimensional printing to create individualized cranial nerve models for skull base tumor surgery. 2018;120:e142–e152.

26. Spottiswoode B, Van den Heever D, Chang Y, et al. Preoperative three–dimensional model creation of magnetic resonance brain images as a tool to assist neurosurgical planning. 2013;91(3):162–169.

27. Kondo K, Harada N, Masuda H, et al. A neurosurgical simulation of skull base tumors using a 3D printed rapid prototyping model containing mesh structures. 2016;158(6):1213–1219.

28. Pucci JU, Christophe BR, Sisti JA, Connolly Jr ESJBA. Three–dimensional printing: technologies, applications, and limitations in neurosurgery. 2017;35(5):521–529.

29. Panesar SS, Magnetta M, Mukherjee D, et al. Patient–specific 3–dimensionally printed models for neurosurgical planning and education. 2019;47(6):E12.

30. Lau I, Squelch A, Wan YL, Wong AM–C, Ducke W, Sun ZJDM. Patient–specific 3D printed model in delineating brain glioma and surrounding structures in a pediatric patient. 2017;3(2):86.

31. Park SJ, Lee DH. Method and apparatus for segmenting medical images. In: Google Patents; 2019.

32. Waran V, Narayanan V, Karuppiyah R, et al. Injecting realism in surgical training—initial simulation experience with custom 3D models. 2014;71(2):193–197.

33. Thawani JP, Singh N, Pisapia JM, et al. Three–dimensional printed modeling of diffuse low–grade gliomas and associated white matter tract anatomy. 2017;80(4):635–645.

34. Randazzo M, Pisapia JM, Singh N, Thawani JPJSNI. 3D

printing in neurosurgery: a systematic review. 2016;7(Suppl 33):S801.

35. Moderator:, Trimmer B, Participants:, Lewis JA, Shepherd RF, Lipson HJSR. 3D printing soft materials: what is possible? 2015;2(1):3–6.

36. Budday S, Nay R, de Rooij R, et al. Mechanical properties of gray and white matter brain tissue by indentation. 2015;46:318–330.

Abstract

Clinical application of patient-specific 3D printing brain tumor model production system for neurosurgery

Yun-Sik Dho
Medicine, Translational Medicine
The Graduate School
Seoul National University

Purpose: The usefulness of 3-dimensional (3D)-printed disease models has been recognized in various medical fields. This study aims to introduce a production platform for patient-specific 3D-printed brain tumor model in clinical practice and evaluate its effectiveness.

Materials & Methods: A full-cycle platform was created for the clinical application of a 3D-printed brain tumor model (3D-printed model) production system. Essential elements included automated segmentation software, cloud-based interactive communication tools, customized brain models with exquisite expression of brain anatomy in transparent material, adjunctive devices for surgical simulation, and swift process cycles to meet practical needs. A simulated clinical usefulness validation was conducted in which neurosurgeons assessed the usefulness of the 3D-printed models in 10 cases.

Results: We successfully produced clinically applicable patient-specific models within 4 days using the established platform. The simulated clinical usefulness validation results revealed the significant superiority of the 3D-printed models in surgical planning regarding surgical posture ($p=0.0147$) and craniotomy design ($p=0.0072$) compared to conventional magnetic resonance images. The benefit was more noticeable for neurosurgeons with less experience.

Conclusion: We established a 3D-printed brain tumor model production system that is ready to use in daily clinical practice for neurosurgery.

Keywords : 3-Dimensional printing, brain tumor, surgical planning, surgical simulation, anatomical phantom

Student Number : 2019-31205