

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**ENXERTO BOVINO: UMA ALTERNATIVA EFICAZ APÓS CURETAGEM DE TUMORES
ÓSSEOS BENIGNOS**

Priscilla Montanhini

Porto Alegre, 2022

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**ENXERTO BOVINO: UMA ALTERNATIVA EFICAZ APÓS CURETAGEM DE TUMORES
ÓSSEOS BENIGNOS**

Priscilla Montanhini

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Galia

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre no Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Cirúrgicas, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Montanhini, Priscilla
ENXERTO BOVINO: UMA ALTERNATIVA EFICAZ APÓS
CURETAGEM DE TUMORES ÓSSEOS BENIGNOS / Priscilla
Montanhini. -- 2022.
34 f.
Orientador: Carlos Roberto Galia.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Enxerto ósseo. 2. Materiais biocompatíveis. 3.
Substituto ósseo. 4. Xenoenxerto. 5. Tumores ósseos.
I. Galia, Carlos Roberto, orient. II. Título.

PRISCILLA MONTANHINI

**ENXERTO BOVINO: UMA ALTERNATIVA EFICAZ APÓS CURETAGEM DE TUMORES
ÓSSEOS BENIGNOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Ciências Cirúrgicas da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título
de Mestre em Medicina.

Aprovado em: 28 de dezembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA



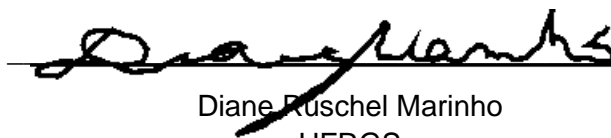
Gilberto Bráulio

UFRGS



Marcelo Teodoro Ezequiel Guerra

ULBRA



Diane Ruschel Marinho

UFRGS

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Roberto Galia, pela acolhida e exemplo como professor e profissional na jornada destes dois anos de mestranda e ortopedista em Porto Alegre.

Agradeço ao Dr. Ricardo Gehrke Becker pelos estímulos e apoios como co-autor e idealizador deste projeto. Por fim, mas não menos importante, agradeço ao meu maior exemplo e incentivador na carreira acadêmica e profissional, meu marido Bruno Pereira Antunes, que muito contribuiu neste trabalho e tantos outros projetos profissionais.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	9
REVISÃO DA LITERATURA	10
JUSTIFICATIVA	15
HIPÓTESES	16
OBJETIVOS	17
Principal	17
Secundários	17
REFERÊNCIAS	18
ARTIGO EM INGLÊS	22
CONCLUSÃO	22
ANEXOS	32

RESUMO

Introdução: Estudos de biomateriais descreveram a biocompatibilidade, características histológicas e força compressiva dos enxertos ósseos bovinos em procedimentos ortopédicos e odontológicos. Analisamos pacientes com tumores ósseos benignos tratados por curetagem e preenchimento com enxerto bovino liofilizado.

Objetivos: Identificar características relacionadas à qualidade de integração do enxerto, tempo de cura e possíveis complicações.

Métodos: Foram analisados retrospectivamente 28 pacientes com tumores ósseos benignos ou pseudotumores submetidos à curetagem e preenchimento com enxerto ósseo bovino liofilizado Orthogen® (Baumer S/A, São Paulo, Brasil). Características gerais, volume (cm³) e tamanho do tumor (cm), sítio anatômico, complicações, percentual de preenchimento e qualidade da cicatrização aos 6 e 12 meses foram avaliados por meio de radiografias.

Resultados: Foram incluídos 15 mulheres e 13 homens (média de idade 20,5 [4,7-75,1] anos). O tipo de lesão mais comum foi o cisto ósseo simples (12) e os locais mais comuns foram a tíbia (7) e o úmero (7). Ocorreram 2 casos (7,1%) de drenagem de secreção através da ferida, que foram resolvidos antes do 21º dia pós-operatório. Não houve fraturas patológicas. O volume médio da cavidade foi de 20,98 cm³ (2,73 a 101,42 cm³). Aos 6 e 12 meses, 75% e 77,8% das cavidades, respectivamente, apresentaram integração completa (Neer I). Aos 12 meses, 81% das radiografias apresentavam preenchimento > 90% das cavidades, contra apenas 19% com < 90% de preenchimento (p=0,108).

Conclusões: O preenchimento com enxerto ósseo bovino liofilizado resultou em poucas complicações e excelente estado cicatricial após curetagem de tumores ósseos benignos ou pseudotumores. A cicatrização completa ocorreu na maioria dos casos aos 12 meses. As cavidades com maior percentual de preenchimento apresentaram tendência à incorporação óssea superior.

Palavras-chave: enxerto ósseo; materiais biocompatíveis; substituto ósseo; xenoenxertos; neoplasias ósseas; cistos ósseos.

ABSTRACT

Introduction: Biomaterial studies have described the biocompatibility, histological characteristics, and compressive strength of bovine bone grafts in orthopedic and dental procedures. We analyzed patients with benign bone tumors treated by curettage and filling with bovine freeze-dried bone graft.

Objectives: To identify characteristics related to graft healing quality, healing time, and possible complications.

Methods: We retrospectively analyzed 28 patients with benign bone tumors or pseudotumors who underwent curettage and filling with freeze-dried bovine bone graft Orthogen® (Baumer S/A, São Paulo, Brazil). General characteristics, volume (cm³) and tumor size (cm), anatomical site, complications, percent filled, and healing quality at 6 and 12 months were assessed through radiographs.

Results: Fifteen women and 13 men (mean age 20.5 [4.7-75.1] years) were included. The most common lesion type was simple bone cyst (12) and the most common sites were the tibia (7/28) and humerus (7/28). There were no postoperative pathological fractures. Two cases (7.1%) had serous fluid leakage through the wound. The mean cavity volume was 20.98 cm³ (2.73 to 101.42 cm³). At 6 and 12 months, 75% and 77.8% of the cavities, respectively, showed complete bone healing (Neer I). At 12 months, 81% of the radiographs of cavities filled > 90% showed complete bone healing vs. only 19% of those filled < 90% (p=0.108).

Conclusions: Filling with bovine freeze-dried bone graft resulted in few complications and excellent healing status after curettage of benign bone tumors or pseudotumors. Complete healing occurred in most cases by 12 months. Cavities with a higher percentage of filling showed a trend toward superior bone incorporation.

Keywords: bone grafting; biocompatible materials; bone substitute; xenografts; bone neoplasms; bone cysts.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os substitutos ósseos tornaram-se cada vez mais comuns em cirurgias ortopédicas e odontológicas. Houve também um aumento do uso dos enxertos ósseos heterólogos, chamados xenoenxertos, que são derivados de fontes bovinas, suínas, corais, crustáceos ou sericulturais¹⁻⁴. Xenoenxertos bovinos têm sido o tipo mais comum em cirurgias ortopédicas devido à sua semelhança física e química com o osso humano. Para reduzir a antigenicidade, preservar a estrutura e prolongar a vida útil, o componente proteico do enxerto bovino é parcial ou completamente removido. Alguns autores têm expressado preocupação com o potencial antigênico e a contaminação por príons, mas a preparação e fabricação desse tipo de enxerto em escala industrial tem mitigado esses riscos⁵⁻⁹.

Os enxertos bovinos podem ser quimicamente desproteinizados, mantendo o componente inorgânico do osso, ou podem ser tratados por processos físico-químicos que mantêm sua matriz proteica-mineral. Em ambos os métodos, o objetivo é manter a estrutura óssea, reduzir a imunogenicidade e proporcionar um ambiente favorável à osteocondução, osteointegração e, em alguns casos, à osteoindução. As características biológicas dos enxertos bovinos tornam este biomaterial adequado para o preenchimento de cavidades ósseas após curetagem de tumores benignos ou pseudotumores^{4,10}.

Vários estudos em ortopedia e biomateriais descreveram a biocompatibilidade, características histológicas e força compressiva de enxertos bovinos integrais e seu uso em artroplastias de quadril, osteotomias de joelho e artrodeses no pé^{5,7,8,11-17}. Na mesma linha, foram analisados uma coorte de pacientes com tumores ósseos benignos ou pseudotumores tratados com curetagem, um adjuvante local (quando necessário) e preenchimento com enxerto bovino mineralizado. O objetivo deste estudo foi identificar características de tratamento relacionadas à qualidade da integração do enxerto após ressecção tumoral, tempo de cura e complicações pós-operatórias.

REVISÃO DA LITERATURA

Os defeitos ósseos que necessitam reconstrução com enxerto ósseo na ortopedia e traumatologia são um desafio na prática dessa área, sendo os casos de tumores e infecções ósseas as maiores causas de defeitos ósseos. Ossos são o segundo tecido mais transplantado, após o sangue, e dados dos EUA e Europa mostram que mais de meio milhão de pacientes necessitam anualmente de tratamento cirúrgico para correção de defeitos ósseos com um custo estimado em mais de 3 milhões de dólares¹.

O tratamento cirúrgico através de enxertia óssea de deficiências causadas por tumores e lesões pseudotumorais nos segmentos apendiculares e axiais são bem conhecidos. Diversas alternativas de substitutos ósseos foram desenvolvidas e adaptadas ao tratamento de deficiências causadas por tumores ósseos. O enxerto ósseo pode ser aplicado para o simples preenchimento cavitário de uma lesão osteolítica, ou até mesmo para fornecer estrutura a falhas de segmentos ósseos^{2,3}.

A aplicação de substitutos ósseos após a curetagem tem mostrado taxas mais baixas de fraturas pós-operatórias do que as cavidades não preenchidas⁴, uma vez que reforçam a estrutura óssea com diferentes tipos de biomateriais. Curetagem permite que o osso recupere lentamente sua força original, e o substituto, de acordo com suas características intrínsecas, fornece rigidez e acelera a cicatrização. Uma revisão sistemática de 2.555 pacientes⁴, constatou que a prevalência de fratura após curetagem foi de 6,62% em cavidades não preenchidas, 2,12% após aloenxerto, 2,07% após substitutos ósseos, 1,65% após autoenxerto e 0% após xenoenxerto. Em outro estudo, os resultados favoreceram o preenchimento da cavidade, mas constataram que não havia correlação entre tipo de enxerto e tempo de cura⁵.

A qualidade dos enxertos ósseos pode ser avaliada de acordo com a neoformação óssea desencadeada. Os eventos biológicos responsáveis pela osteointegração e consolidação óssea são:

- osteogênese: capacidade de neoformação óssea, sendo dependente de células vivas progenitoras, como os osteoblastos. Só é encontrada osteogênese em enxertos autólogos e em transplante de medula óssea;

- osteoindução: neoformação de osso a partir de células mesenquimais do receptor que se diferenciarão em osteoblastos. Proteínas ósseas morfogênicas e matriz óssea desmineralizada são capazes de produzir a osteoindução;
- osteocondução: capacidade de permitir aposição de tecido ósseo novo e formação de neovascularização a partir de osso pré-existente no enxerto, requerendo a presença de tecido ósseo ou células progenitoras. Pode-se encontrar propriedades osteocondutoras em enxertos esponjosos de autoenxertos ou aloenxertos, matriz óssea desmineralizada, hidroxiapatita, colágeno e fosfato de cálcio^{6,7}.

Os enxertos ósseos são divididos por tipos de acordo com sua origem em autólogos, homólogos e os heterólogos. Os autólogos são enxertos retirados e doados a um mesmo indivíduo. Apresentam alta capacidade de osteointegração e mínimo, se não nulo, potencial antigênico. Por outro lado, pacientes que usam enxertos autólogos precisam ser submetidos à sua retirada, o que agrega maior morbidade do sítio doador e maior tempo cirúrgico⁸.

Os enxertos ósseos homólogos são tecidos provenientes de indivíduos diferentes dentro da mesma espécie. O aloenxerto congelado de cadáver é o mais usado na prática ortopédica. Este material é retirado em condições estéreis do doador cadáver e armazenado em bancos de tecidos musculoesqueléticos. Apesar de disponível em grande quantidade, existe a necessidade de cadastro dos centros e dos profissionais para realização dos transplantes ósseos, bem como transporte do mesmo para o local do receptor. Além disso, questões culturais e religiosas também dificultam seu uso. Os aloenxertos ósseos podem ser esponjosos, corticais, osteocondrais, córtico-esponjosos, entre outros⁹.

O tecido ósseo humano é constituído em sua maior parte por uma matriz mineral que corresponde a 65 %, sendo a hidroxiapatita o principal constituinte; e 25% é basicamente matriz orgânica de colágeno tipo I contendo proteoglicanos de baixo peso molecular e proteínas não colágenas, e por último 10% de água⁶. Análises físico-químicas mostraram resultados composicionais bastante similares entre ossos humanos e bovinos liofilizados⁶. A disponibilidade praticamente ilimitada torna este tipo de enxerto uma excelente alternativa em cirurgias ortopédicas, apesar de limitações quanto à doação e disponibilidade de bancos de tecidos.

Os enxertos ósseos heterólogos, também conhecidos como xenoenxertos, são produtos retirados de espécies diferentes. Entre as opções de enxertos ósseos heterólogos (xenoenxertos), encontra-se o enxerto bovino liofilizado. Este biomaterial apresenta características semelhantes ao osso humano, grande disponibilidade e fácil obtenção para procedimentos. As características químicas, de porosidade e comportamento biológico semelhantes ao osso humano favorecem a osteocondução e o suporte provisório no preenchimento de lesões ósseas. Além disso, são compostos por alto conteúdo de fósforo e cálcio, o que auxilia na neoformação óssea. A antigenicidade do xenoenxerto bovino para uso em humanos é reduzida significativamente após lavagem, descelularização, retirada da gordura e desidratação. Desse modo, o tecido restante mantém a matriz proteico-mineral necessária para a condução dos osteócitos¹⁰.

A análise microscópica do enxerto bovino liofilizado revelou estrutura típica de osso medular após os processos aos quais é submetido para sua fabricação, com presença de poros e manutenção da estrutura cristalina trabeculada do osso. Essas características são fundamentais para a deposição de células osteoprogenitoras, reabsorção óssea do enxerto e neoformação óssea. Além disso, a composição química do enxerto bovino liofilizado perante estudo de difração de raios-x, indicou manutenção da fase mineral característica do tecido ósseo¹¹.

No Brasil, a produção industrial do enxerto bovino liofilizado facilitou ainda mais o acesso a este biomaterial. Áreas da saúde como odontologia e ortopedia beneficiaram-se do aumento da oferta. A partir disso, a aplicação de tecido ósseo semelhante ao humano e facilmente encontrado entrou de vez no arsenal terapêutico dos cirurgiões e beneficiou inúmeros pacientes. Na mesma linha, a oncologia ortopédica, área responsável por tratar tumores ósseos, iniciou o uso do enxerto bovino liofilizado para preenchimento de deficiências ósseas causadas por lesões ósseas benignas e pseudotumores ósseos¹².

Estudos sobre o enxerto bovino liofilizado têm sido publicados desde a década de 90 em revistas nacionais e estrangeiras para utilização em cirurgias ortopédicas e odontológicas¹³. Está descrito o uso em artroplastias de quadril, osteotomias de joelho e artrodeses no pé^{10,14-21} e o número de casos tratados tem resultado em uma linha de pesquisa consistente e frequentes publicações¹². Vários tipos de xenoenxertos

surgiram como alternativas no mercado, desde enxertos bovinos e suínos até seda, crustáceos e corais marinhos. Além disso, diferentes apresentações de produtos estão disponíveis, como matriz óssea bovina desmineralizada, enxerto ósseo bovino inteiro e predominância de carbonato de cálcio de corais marinhos. Entre essas apresentações, os enxertos bovinos se assemelham mais à estrutura do osso humano. A arquitetura porosa do tecido bovino, além de ser rica em hidroxiapatita, também fornece suporte mecânico e permite a osteocondução e a migração dos vasos sanguíneos para o interior através da neoangiogênese²²⁻²⁵.

Alguns autores criticaram inicialmente o enxerto bovino por possíveis reações imunológicas, risco de infecção, grande reabsorção e taxas mais altas de não consolidação²⁶⁻²⁹. Por outro lado, estudos recentes em cirurgias craniofaciais demonstraram que a encefalopatia espongiiforme não é transmitida. Outros estudos confirmaram altas taxas de integração na área enxertada em procedimentos ortopédicos^{16,18,26,27}. Apesar da controvérsia, o osso bovino tem excelente aplicabilidade na prática cirúrgica devido à sua ampla disponibilidade, longa vida útil, baixo custo em comparação com substitutos sintéticos e osteointegração.

Sabe-se que a integração do enxerto ósseo é muito semelhante ao processo de consolidação óssea. Diferencia-se deste por ocorrer uma necrose do enxerto ósseo que lentamente é substituído por osso novo e viável. Esta incorporação pode ser chamada de “substituição rastejante”, onde as células mesenquimais são substituídas por osteoblastos em volta dos núcleos de osso necrótico, resultando na integração do enxerto ósseo⁷.

O processo de consolidação óssea dos enxertos ósseos assemelha-se ao processo da consolidação das fraturas em ossos longos. Esses processos são a osteogênese, a osteoindução e a osteocondução, que também servem para descrever as características fisiológicas e o potencial funcional dos enxertos ósseos²⁸. A consolidação óssea tem fases metabólicas e biológicas que se sobrepõem, sendo na primeira inclusas as fases anabólica e catabólica da consolidação e na segunda, as etapas inflamatória, formação óssea endocondral e de remodelação óssea²⁹. A fase inflamatória se inicia nas primeiras horas e dias, com formação de um hematoma local de tecido de granulação, neoangiogênese e migração de células mesenquimais. Com a progressão da neoangiogênese, a matriz de colágeno é depositada e os osteóides

são secretados e mineralizados, levando a formação de calo mole. O calo mole é ainda pouco resistente e persiste nas primeiras 4 a 6 semanas. Iniciada a ossificação deste calo uma ponte óssea é formada criando maior resistência. A remodelação óssea finaliza esse ciclo devolvendo ao osso suas características originais de forma, resistência mecânica e estrutura. A força adequada deste calo ósseo geralmente é reestabelecida em 3 a 6 meses⁷.

JUSTIFICATIVA

A necessidade de tecido ósseo ou substitutos para tratamento de deficiências causadas após ressecção de tumores ósseos é rotina na oncologia ortopédica. Apesar de já existirem boas opções como enxerto autólogo e aloenxerto, vemos no enxerto bovino liofilizado uma alternativa segura, eficaz, de grande disponibilidade, fácil acesso e menor custo. Existem poucos estudos sobre enxerto bovino liofilizado em tumores ósseos benignos e pseudotumores. Nosso objetivo é demonstrar as características deste tratamento relacionadas à osteointegração do enxerto bovino liofilizado, tempo de cura e complicações pós-operatórias nos tumores ósseos benignos e nas lesões ósseas pseudotumorais.

HIPÓTESES

H0: não ocorre osteointegração em tumores ósseos benignos e lesões ósseas pseudotumorais tratados com enxerto bovino liofilizado.

H1: ocorre osteointegração em tumores ósseos benignos e lesões ósseas pseudotumorais tratados com enxerto bovino liofilizado.

OBJETIVOS

Principal

Avaliar características clínicas e radiológicas da osteointegração de pacientes com tumores ósseos benignos e lesões ósseas pseudotumorais tratados com enxerto bovino liofilizado.

Secundários

Avaliar o tempo de osteointegração e complicações pós-operatórias.

REFERÊNCIAS

1. Rupp M, Klute L, Baertl S, et al. The clinical use of bone graft substitutes in orthopedic surgery in Germany—A 10-years survey from 2008 to 2018 of 1,090,167 surgical interventions. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2022;110(2):350-357. doi:10.1002/jbm.b.34911
2. Giannoudis P v, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. Published online 2005. doi:10.1016/j.injury.2005.07.029
3. Shibuya N, Jupiter DC. Bone Graft Substitute: Allograft and Xenograft. *Clin Podiatr Med Surg*. Published online 2015. doi:10.1016/j.cpm.2014.09.011
4. Gava NF, Engel EE. Treatment alternatives and clinical outcomes of bone filling after benign tumour curettage. A systematic review. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*. Published online 2021. doi:10.1016/j.otsr.2021.102966
5. Wu PK, Chen CF, Chen CM, et al. Grafting for bone defects after curettage of benign bone tumor – Analysis of factors influencing the bone healing. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018;81(7):643-648. doi:10.1016/j.jcma.2017.08.024
6. Cardoso de OLIVEIRA Cristina Miguel SICCA R, Lopes da SILVA T, Tostes OLIVEIRA D, Afonso Rabelo BUZALAF Rumio TAGA Eulázio Mikio TAGA José Mauro GRANJEIRO M. Effect of deproteinization temperature on the preparation of microgranular bovine cortical bone: microscopic and biochemical analysis in rat subcutaneous tissue. *Rev Fac Odontol Bauru* . 1999;7(3/4):85-93.
7. Kalfas IH. Principles of bone healing. *Neurosurgical Focus FOC*. 2001;10(4):1-4. doi:10.3171/foc.2001.10.4.2
8. Delloye C, Cornu O, Druetz V, Barbier O. Bone allografts. What they can offer and what they cannot. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*. Published online 2007. doi:10.1302/0301-620X.89B5.19039

9. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials: An overview of the basic science. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.* ; 2000. doi:10.1097/00003086-200002000-00003
10. Galia CR, Luca G de, Ávila LM, Rosito R, Macedo CAS. Bovine lyophilized graft (BLG): Histological analysis on behavior in humans after 49 months. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. Published online 2012. doi:10.1590/S0102-36162012000600017
11. Roberto Galia C, Luis Lourenço A, Rosito R, et al. PHYSICOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF LYOPHILIZED BOVINE BONE GRAFTS. *Rev Bras Ortop*. Published online 2011;46(4):444-51.
12. Kummoona R. *Bone Grafting - Recent Advances with Special References to Cranio-Maxillofacial Surgery*. IntechOpen; 2018. doi:10.5772/intechopen.73956
13. Campana V, Milano G, Pagano E, et al. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *J Mater Sci Mater Med*. Published online 2014. doi:10.1007/s10856-014-5240-2
14. Galia CR, Pagnussato F, Ribeiro TA, Moreira LF. Biology of Bone Graft and the Use of Bovine Bone for Revision of Total Hip Arthroplasty with Acetabular Reconstruction. *Bone Grafting - Recent Advances with Special References to Cranio-Maxillofacial Surgery*. Published online 2018. doi:10.5772/intechopen.79485
15. Galia CR, Macedo CA, Rosito R, Mello TM de, Camargo LMAQ, Moreira LF. In vitro and in vivo evaluation of lyophilized bovine bone biocompatibility. *Clinics*. Published online 2008. doi:10.1590/S1807-59322008000600016
16. Henning C, Pogliа G, Leie MA, Galia CR. Comparative study of subtalar arthrodesis after calcaneal fracture malunion with autologous bone graft or freeze-dried xenograft. *J Exp Orthop*. Published online 2015. doi:10.1186/s40634-015-0024-2
17. Macedo CADS, Galia CR, Silva ALB da, et al. Compressive resistance of deep frozen and lyophilized bovine bone: Comparative study. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. Published online 1999.

18. Rosito R, Galia CR, de Souza Macedo CA, Quaresma LMAC, Moreira LF. Mid-term follow-up of acetabular reconstruction using bovine freeze-dried bone graft and reinforcement device. *Rev Col Bras Cir*. Published online 2009. doi:10.1590/s0100-69912009000300009
19. Macedo CADS, Galia CR, Valin MR, Rosito R, Timm H, Muller LM. Use of acetabular reinforcement in total hip arthroplasty. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. Published online 1998.
20. Rosito R, Galia CR, Macedo CAS, Moreira LF, Quaresma LMAC, Palma HM. Acetabular reconstruction with human and bovine freeze-dried bone grafts and a reinforcement device. *Clinics*. Published online 2008. doi:10.1590/S1807-59322008000400016
21. Galia CR, MacEdo CADS, Rosito R, Camargo LMAQ, Marinho DR, Moreira LF. Femoral and acetabular revision using impacted nondemineralized freeze-dried bone allografts. *Journal of Orthopaedic Science*. Published online 2009. doi:10.1007/s00776-009-1322-2
22. Yahia L. Natural Coral as a Biomaterial Revisited. *Am J Biomed Sci Res*. 2021;13(6):667-686. doi:10.34297/ajbsr.2021.13.001936
23. Sheehy EJ, Lemoine M, Clarke D, Vazquez AG, O'Brien FJ. The incorporation of marine coral microparticles into collagen-based scaffolds promotes osteogenesis of human mesenchymal stromal cells via calcium ion signalling. *Mar Drugs*. 2020;18(2). doi:10.3390/md18020074
24. Boffano M, Ratto N, Conti A, et al. A preliminary study on the mechanical reliability and regeneration capability of artificial bone grafts in oncologic cases, with and without osteosynthesis. *J Clin Med*. 2020;9(5). doi:10.3390/jcm9051388
25. Zhao R, Yang R, Cooper PR, Khurshid Z, Shavandi A, Ratnayake J. Bone grafts and substitutes in dentistry: A review of current trends and developments. *Molecules*. 2021;26(10). doi:10.3390/molecules26103007
26. Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol*. 2019;46(S21):92-102. doi:10.1111/jcpe.13058

27. Scabbia A, Trombelli L. A comparative study on the use of a HA/collagen/chondroitin sulphate biomaterial (Biostite®) and a bovine-derived HA xenograft (Bio-Oss®) in the treatment of deep intra-osseous defects. *J Clin Periodontol.* 2004;31(5):348-355. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00483.x>
28. Schmidt AH. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? *Injury.* 2021;52:S18-S22. doi:10.1016/j.injury.2021.01.043
29. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: Mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(1):45-54. doi:10.1038/nrrheum.2014.164



Communication

Bovine Grafting: An Effective Alternative after Curettage of Benign Bone Tumors

Priscilla Montanhini ^{1,2}, Bruno P. Antunes ^{1,2}, Julie Francine Cerutti Pestilho ³ , Carlos Roberto Galia ^{1,2}, Alex Guedes ⁴ and Ricardo Gehrke Becker ^{1,2,3,*}

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre 90035-903, RS, Brazil

² Hospital Moinhos de Vento (HMV), Rua Ramiro Barcelos, 910, Porto Alegre 90035-000, RS, Brazil

³ Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul, Rua São Manoel, 850, Porto Alegre 90620-110, RS, Brazil

⁴ Hospital Santa Izabel, Praça Conselheiro Almeida Couto, 500, Salvador 40050-410, BA, Brazil

* Correspondence: rbecker@hcpa.edu.br; Tel.: +55-51-99805-5644

Abstract: We retrospectively reviewed 28 patients (15 women and 13 men) with benign bone tumors or pseudotumors treated with curettage and filling with freeze-dried bovine bone graft Orthogen (Baumer S/A, São Paulo, Brazil). The aim of the study was to evaluate the rate of incorporation of Orthogen into the host bone, as well as to describe the outcomes of bone healing (quality, time, and complications). General characteristics, tumor volume, size, site, complications, percent filled, and healing quality at 6 and 12 months were assessed through radiographs. Mean patient age was 20.5 (range 4.7–75.1) years. The most common lesion type was simple bone cyst (12/28), and the most common sites were the tibia (7/28) and humerus (7/28). There were no postoperative pathologic fractures. Two cases (7.1%) of serous fluid leakage through the wound occurred. Mean cavity volume was 20.1 (range 2.7–101.4) cm³. At 6 and 12 months, 75% and 77.8% of cavities, respectively, showed complete bone healing. At 12 months, 81% of cavities filled >90% with graft showed complete bone healing vs. only 19% of those filled <90%. Filling with bovine bone graft resulted in few complications and excellent healing after curettage of benign bone tumors or pseudotumors. Complete healing occurred in most cases by 12 months. Cavities with a higher percentage of filling had a higher rate of complete radiographic incorporation.

Keywords: bone grafting; biocompatible materials; bone substitute; xenografts; bone neoplasms; bone cysts



Citation: Montanhini, P.; Antunes, B.P.; Pestilho, J.F.C.; Galia, C.R.; Guedes, A.; Becker, R.G. Bovine Grafting: An Effective Alternative after Curettage of Benign Bone Tumors. *Life* **2023**, *13*, 789. <https://doi.org/10.3390/life13030789>

Academic Editors: Xueqin Gao, Arvydas Usas and Hongshuai Li

Received: 23 February 2023

Revised: 11 March 2023

Accepted: 12 March 2023

Published: 15 March 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

In recent decades, bone substitutes have become increasingly common in orthopedic and dental surgery. There has also been an increase in heterologous bone grafts, called xenografts, which are derived from bovine, porcine, coral, crustacean, or sericultural sources [1–3]. Among them, bovine bone grafts have been the most common type due to their physical and chemical similarity to human bone. In addition, they are widely available in the market, have a long storage time, and are easy to handle in the operating theater. Some authors have expressed concern about antigenic potential and contamination by prions, but preparation and manufacture of this type of graft on an industrial scale have mitigated these risks [4–8].

Bovine bone grafts can be distributed as deproteinized, maintaining the inorganic phase of the natural bone, or demineralized, maintaining the organic phase of the natural bone, or partially deproteinized. The final product is obtained by physical–chemical processing, aiming to maintain bone structure, reduce immunogenicity, and provide a favorable environment for cell adhesion and new bone formation. The biological characteristics of bovine bone grafts make this biomaterial suitable for filling bone cavities made by curettage of benign bone tumors or pseudotumors [3,9].

Several studies in orthopedics and biomaterial science have described the biocompatibility, the histological characteristics of the newly formed bone after implantation, the compressive strength of bovine bone grafts, and their successful use in hip arthroplasties, knee osteotomies, and foot arthrodesis [4,6,7,10–15]. We, therefore, reviewed a series of patients with benign bone tumors or pseudotumors treated with curettage, a local adjuvant (when necessary), and filling with freeze-dried bovine bone graft. We aimed to evaluate whether Orthogen bovine bone graft presents good rates of incorporation into the host bone after curettage of benign bone tumors, describe the radiographic healing characteristics after cavity filling, and assess postoperative complications.

2. Materials and Methods

This study was approved by the institutional research ethics committee, and all participants or their legal guardians provided written informed consent prior to inclusion.

The medical records of 28 patients with benign nonaggressive bone tumors or pseudotumors treated consecutively by 2 orthopedic surgeons (RGB and BPA) through curettage and filling with freeze-dried bovine bone graft were reviewed. Other types of bone grafts (autograft, synthetic hydroxyapatite, or no filling) were not included in this sample; as well, there were no case controls due to the small number of patients. The variables extracted from the medical records were the volume (cm^3) and size (cm) of the tumor, the number of graft units used, anatomical site, histological diagnosis, percent of the cavity filled, and quality of healing assessed radiographically, as described below. Preoperative and immediate postoperative radiographs of the bone lesions were digitally measured in Enterprise Imaging 8.1.2 SP7.1 (Agfa HealthCare, Mortsel, Belgium) (Figures 1A–C, 2A,B and 3A,B). The volumes of cylindrical and spherical cavities were calculated, respectively, using the formulas $ABC \times 0.785$ and $ABC \times 0.52$ (A = width, B = depth, and C = height). Immediate postoperative cavity filling was measured as $>90\%$ or $<90\%$, with $>90\%$ as the treatment goal (Figures 1C, 2B and 3B). Cavities filled with $<90\%$ occurred due to limited amount of graft available (1 patient) or poor impaction (7 patients). After surgery, radiographs were taken at 6, 12, and 24 months to assess graft healing (Figures 1D–E, 2C–E and 3C–E). The quality of graft healing was evaluated using a modified Neer classification for bone cysts. The classification is based on 4 categories: I—healed cavity filled with new bone, with radiolucent areas <10 mm; II—healed with radiolucent areas $<50\%$ of the bone diameter; III—persistent radiolucent areas $>50\%$ of the bone diameter; and IV—recurrent cavity in a previously healed area [16]. The Neer classification was chosen because of the similar behavior of tumors in our sample with simple bone cysts.

Pseudotumor lesions were curetted and grafted, whereas benign neoplasms received intraoperative adjuvant treatment (drilling, fulguration, or ethanol) before grafting. Lesions that presented with a pathologic fracture were filled through the fracture before surgical reduction and fixed with orthopedic implants. In cases of imminent fracture, curettage was performed, the lesions filled by opening a bone window, and the periosteum was opposed. All lesions were filled with Orthogen (Baumer S/A, São Paulo, Brazil) bovine bone graft, which has a mixed structure composed of an organic portion (25–30% collagenous proteins) and a mineral portion (65–70% hydroxyapatite) (Figure 4). The $10 \times 20 \times 30$ mm blocks were hydrated, chopped, and mechanically compacted in the cavity created by the curettage. No autologous bone graft or bone marrow aspirate was added to the bovine graft. All caution was taken to avoid leaving remnants of bone graft on the soft tissues.



Figure 1. (A,B) Preoperative radiograph, anteroposterior, and lateral views. Volume measurement in a unicameral bone cyst of the proximal femur. Application of the volume formula $ABC \times 0.785 = 52.25 \text{ cm}^3$ (cylindrical defect). (C) Immediate postoperative radiograph after curettage, grafting, and plate fixation. Bone graft homogeneously distributed in the cavity with >90% filling. (D) Postoperative 6-month follow-up radiograph showing cortical thickening and partial graft incorporation. (E,F) Radiographs at 12- and 24-month follow-up, showing complete graft incorporation (Neer I) and bone remodeling.

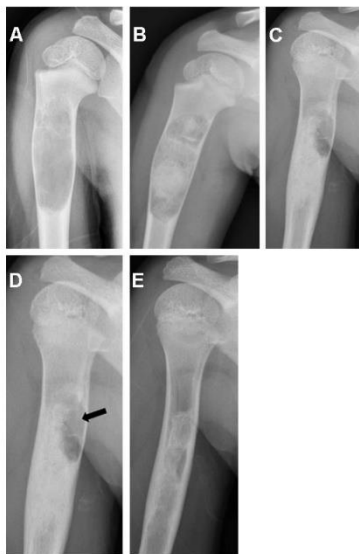


Figure 2. (A) Preoperative radiograph of a unicameral bone cyst of the humerus. (B) Immediate postoperative radiograph after curettage and bone graft filling <90% of the cavity. (C,D) Postoperative 6- and 12-month follow-up radiographs showing radiolucent area <50% (arrow) of the bone diameter (Neer II). (E) Twenty-four-month follow-up radiograph showing cortical thickening, bone remodeling, and small intramedullary cystic remnants.

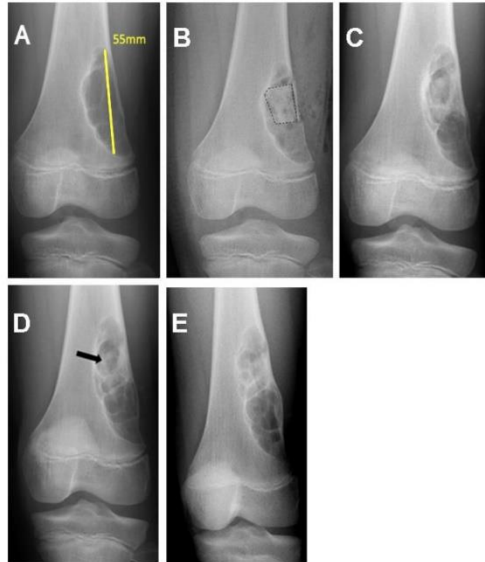


Figure 3. (A) Preoperative radiograph of a nonossifying fibroma of the distal femur. (B) Immediate postoperative radiograph after curettage showing poor cavity filling with bone graft. Dashed lines delimit the grafted area. (C) Postoperative 6-month follow-up radiograph showing persistent radiolucent areas > 50% of the bone diameter (Neer III) and (D) 12-month follow-up radiograph with remnants of the graft in the proximal region of the cavity (arrow). (E) Twenty-four-month follow-up radiograph showing persistent cystic areas and complete resorption of the bone graft.

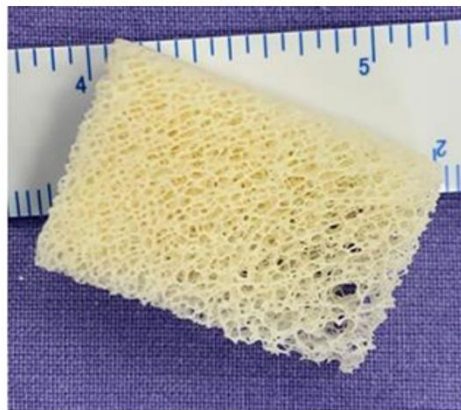


Figure 4. Orthogen bone graft block (10 × 20 × 30 mm).

Quantitative variables were described as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). Qualitative variables were described as absolute and relative frequencies.

3. Results

The patient and tumor characteristics are summarized in Table 1. A total of 15 women and 13 men with a mean age of 20.5 (range 4.7–75.1) years were followed up for a minimum and maximum of 8 and 30 months, respectively. The most common lesions were simple bone cysts (12/28), cartilaginous tumors (5/28), osteofibrous dysplasia (4/28), and aneurysmal bone cysts (3/28). Most were located in the tibia (7/28), the proximal metaphyseal segment of the humerus (7/28), or the distal (4/28) and proximal (4/28) femur. The mean lesion volume was 21.0 (range 2.7–101.4) cm³.

Table 1. Patient and tumor characteristics.

Patient Registry/Sex/Age (Years)	Tumor Location	Pathological Diagnosis	Tumor Volume (cm ³)
1/F/14	Calcaneus	Simple bone cyst	5.82
2/F/8	Humerus	Simple bone cyst	4.12
3/M/5	Proximal femur	Simple bone cyst	7.05
4/F/28	Calcaneus	Simple bone cyst	8.53
5/M/75	Proximal tibia	Ganglion cyst	21.84
6/M/7	Distal femur	Simple bone cyst	62.96
7/M/45	Phalanx (foot)	Gouty tophi	8.24
8/F/40	Phalanx (foot)	Enchondroma	4.71
9/M/17	Humerus	Fibrous dysplasia	16.28
10/F/32	Phalanx (hand)	Epithelial bone cyst	8.24
11/F/10	Tibia	Nonossifying fibroma	23.55
12/F/11	Tibia	Chondromyxoid fibroma	14.87
13/F/29	Proximal femur	Simple bone cyst	7.63
14/M/9	Tibia	Aneurysmal bone cyst	26.82
15/F/9	Humerus	Simple bone cyst	70.2
16/M/5	Humerus	Aneurysmal bone cyst	3.6
17/M/11	Distal femur	Nonossifying fibroma	7.11
18/M/16	Fibula	Chondromyxoid fibroma	27.66
19/F/15	Proximal femur	Simple bone cyst	52.25
20/M/4	Humerus	Simple bone cyst	14.49
21/F/4	Tibia	Aneurysmal bone cyst	12.35
22/F/12	Humerus	Simple bone cyst	8.22
23/F/8	Tibia	Nonossifying fibroma	9.36
24/M/38	Proximal femur	Simple bone cyst	101.42
25/F/24	Pelvis	Ganglion cyst	2.73
26/F/24	Distal femur	Chondroblastoma	5.61
27/M/9	Humerus	Simple bone cyst	37.28
28/M/46	Distal femur	Enchondroma	14.62

Healing quality was assessed through radiographs using the Neer classification system. At 6 months, 21 of 28 patients (75%) were classified as Neer I, 5 (17.9%) as Neer II, 2 (7.1%) as Neer III, and 0 as Neer IV. A total of 27 patients completed 12 months of follow-up, and all of them attained the quality assessed at 6 months (Table 2). At the 12-month radiographic evaluation, complete healing occurred in 81% (17/21) of patients when >90% of the cavity was filled. Conversely, complete healing occurred in only 19% (4/21) when <90% of the cavity was filled (Table 3).

Table 2. Radiographic assessment status at 6, 12, and 24 months after curettage and grafting.

Radiological Evaluation	6 Months n (%)	12 Months n (%)	24 Months n (%)
	(n = 28)	(n = 27)	(n = 16)
Neer * I (healed cavity)	21 (75.0)	21 (77.8)	12 (75.0)
Neer II (healed with defects)	5 (17.9)	5 (18.5)	1 (6.3)
Neer III (persistent lesion)	2 (7.1)	1 (3.7)	3 (18.8)
Neer IV (recurring lesion)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

* Neer classification for healing status.

Table 3. Healing status and cavity filling percentage at 12-month follow-up.

	(Neer I) n (%)	(Neer II, III, IV) n (%)
Percentage of cavity filled		
<90%	4 (19.0)	4 (66.7)
>90%	17 (81.0)	2 (33.3)

Two patients (7%) had complications within 30 days postoperatively, both of whom had serous drainage between days 6 and 12 with mild hyperemia that was resolved through dressings and oral antibiotics (cephalosporin) before postoperative day 21. Local recurrence occurred in two patients (7%) after 24 and 36 months postoperatively (case numbers 17 and 3). Both were resolved after curettage and re-grafting with Orthogen. No pathologic fractures occurred postoperatively.

4. Discussion

Applying bone substitutes after curettage has shown lower rates of postoperative fractures than unfilled cavities [17]. Curettage allows the bone to slowly regain its original strength, and the substitute, according to its intrinsic characteristics, provides stiffness and accelerates healing. In a systematic review of 2555 patients, Gava et al. [17] found that the fracture prevalence after curettage was 6.6% in unfilled cavities, 2.1% after allograft, 2.0% after bone substitutes, 1.7% after autograft, and 0% after xenograft. Although the results favored cavity filling, there was no statistical correlation between graft type and healing time [17].

Currently used biomaterials include synthetic bone substitutes (hydroxyapatite, as beta-tricalcium phosphate ceramics, calcium sulfate, polymers, bioactive glass, and composites), autografts, allografts, xenografts (bovine, chitosan, and silk), cement, and bone substitutes with growth factors [9]. The advantages and disadvantages of substitutes, as well as the characteristics of the recipient area, determine the choice of biomaterial and healing time. Autografts, for example, have the best biological characteristics and require the shortest time for bone incorporation. However, in orthopedic surgery, autograft reconstructions are limited by the graft volume and morbidity in the donor area. Likewise, allografts (industrialized or frozen) have good histocompatibility, adequate mechanical resistance, and an abundant supply. On the other hand, logistical and regulatory difficulties, immunogenicity, the risk of viral transmission, and expiration of the material can hamper their use. Similarly, although synthetic bone substitutes are widely available, they are also limited by high cost, lower osteoinductive capacity, and lower mechanical strength, depending on the material [1,8].

In the last two decades, bone xenografts have been used more frequently in orthopedic and dental surgery [18]. Several types have emerged as alternatives in the market, from bovine and porcine grafts to silk and crustaceans. In addition, different product presentations are available, such as bovine-derived organic (Orthogen, Hypro-Oss) or inorganic (GenoxInorgânico, Bio-Oss, Bonefill) bone grafts and calcium phosphate ceramics from marine corals (CoreBone, BoneMedik). Among these presentations, bovine bone grafts

most closely resemble the structure of human bone. The porous architecture of bovine bone tissue, in addition to being rich in hydroxyapatite, also provides relative mechanical support and allows osteoconduction and the migration of blood vessels to the interior through neoangiogenesis [3]. Galia et al. [19] demonstrated in vitro that Orthogen bovine bone graft presented a medullary bone structure with interconnected pores and a trabecular crystal structure that favors the deposition of osteoprogenitor cells, physiological resorption, and osteoid apposition.

Bracey et al. [20] conducted a historical analysis of studies on bone xenografts in orthopedic surgery. Almost 50% of the studies were based on spinal procedures, and unfavorable results were found in 47% of all studies, leading the author to discourage the use of bone xenograft. Charalambides et al. [21] and Shibuya and Jupiter [8] have criticized bovine bone graft due to poorer graft incorporation outcomes, lower rates of spine and foot fusion, and higher rates of inflammatory reactions than autogenous bone graft. Kim et al. [22] and Laurencin and El-Amin [23] cited the concern expressed in international studies with the risk of nondetectable pathogen transmission into humans after xenograft transplantation.

On the other hand, Hugen et al. [9] conducted a review of the properties of “ideal” bone graft substitutes in craniofacial and periodontal applications. Similar incorporation outcomes to other bone sources were found after bovine bone grafting. Likewise, there were no reports of transmissible spongiform encephalopathy or bovine spongiform encephalopathy. In 2009, Rosito et al. [11] described a series of 25 patients with severe acetabular defects treated with bovine bone graft in revision total hip arthroplasty. Eighteen patients (72%) presented good or very good radiographic incorporation of the bovine bone graft with minor graft-related complications. Henning et al. [10] evaluated the rate of union after subtalar arthrodesis with autologous (6) and freeze-dried bovine bone graft (6). Solid union was achieved in all patients except one in the xenograft group.

Despite the controversy, bovine bone graft has excellent applicability in surgical practice due to its availability, acceptable incorporation rate and time, lower cost than synthetic substitutes, and long storage time [24]. Our results were similar to those of previous papers using different sources of bone grafts for bone cavities secondary to curettage [16,17,25]. According to our findings, the highest percentage of cavity filling showed a trend toward better bone graft incorporation and healing. Based on our clinical practice, the use of a meticulous impaction technique has a considerable effect on the results. Furthermore, the porosity scaffold of the bovine bone graft applied to a well-vascularized host cavity seems to corroborate our clinical outcomes. In addition, the low complication rate and excellent healing allow Orthogen bovine bone graft to be safely used after curettage of benign bone tumors and pseudotumors.

5. Conclusions

Orthogen bovine bone graft after curettage of benign bone tumors resulted in few complications and an excellent healing rate at 6 and 12 months. Complete bone graft incorporation occurred in most cases. Cavities filled >90% were more likely to exhibit full graft incorporation.

Author Contributions: Conceptualization, R.G.B., P.M., B.P.A. and C.R.G.; data curation, R.G.B., P.M., B.P.A., J.F.C.P., A.G. and C.R.G.; formal analysis, R.G.B., J.F.C.P. and P.M.; funding acquisition, R.G.B.; investigation, R.G.B., P.M., B.P.A. and J.F.C.P.; methodology, R.G.B., P.M., B.P.A. and J.F.C.P.; project administration, R.G.B. and J.F.C.P.; resources, R.G.B.; software, R.G.B., P.M., B.P.A. and J.F.C.P.; supervision, R.G.B.; validation, R.G.B., P.M., B.P.A., J.F.C.P., A.G. and C.R.G.; visualization, R.G.B., P.M., B.P.A., J.F.C.P., A.G. and C.R.G.; writing—original draft, R.G.B. and P.M.; writing—review and editing, R.G.B. and A.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The project received support from Baumer S.A. through the donation of Orthogen blocks, as well as funding of 8000 USD to cover expenses for ethical approval, data collection, translation, specialized scientific review and payment of publication fees.

Institutional Review Board Statement: This study was approved by the institutional research ethics committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (IRB39768620.1.1001.5327; date: 21 January 2021), and all participants or their legal guardians provided written informed consent prior to inclusion.

Informed Consent Statement: This study was approved by the institutional research ethics committee, and all participants or their legal guardians provided written informed consent prior to inclusion.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare that this study received funding from Baumer S.A., São Paulo, Brazil. The funder was not involved in the study design, collection, analysis, interpretation of data, the writing of this article or the decision to submit it for publication.

References

1. Roberts, T.T.; Rosenbaum, A.J. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis* **2012**, *8*, 114–124. [CrossRef] [PubMed]
2. Fernandez de Grado, G.; Keller, L.; Idoux-Gillet, Y.; Wagner, Q.; Musset, A.M.; Benkirane-Jessel, N.; Bornert, F.; Offner, D. Bone substitutes: A review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J. Tissue Eng.* **2018**, *9*, 2041731418776819. [CrossRef] [PubMed]
3. Zhao, R.; Yang, R.; Cooper, P.R.; Khurshid, Z.; Shavandi, A.; Ratnayake, J. Bone grafts and substitutes in dentistry: A review of current trends and developments. *Molecules* **2021**, *26*, 3007. [CrossRef]
4. Galia, C.R.; de Luca, G.; Ávila, L.M.; Rosito, R.; Macedo, C.A.S. Bovine lyophilized graft (BLG): Histological analysis on behavior in humans after 49 months. *Rev. Bras. Ortop.* **2015**, *47*, 770–775. [CrossRef] [PubMed]
5. Giannoudis, P.V.; Dinopoulos, H.; Tsiridis, E. Bone substitutes: An update. *Injury* **2005**, *36*, S20–S27. [CrossRef] [PubMed]
6. Galia, C.R.; Pagnussato, F.; Ribeiro, T.A.; Moreira, L. Biology of bone graft and the use of bovine bone for revision of total hip arthroplasty with acetabular reconstruction. In *Bone Grafting*; Kummoona, R., Ed.; IntechOpen: London, UK, 2018; Available online: <https://www.intechopen.com/chapters/62749> (accessed on 1 March 2022).
7. Galia, C.R.; Macedo, C.A.; Rosito, R.; de Mello, T.M.; Camargo, L.M.A.Q.; Moreira, L.F. In vitro and in vivo evaluation of lyophilized bovine bone biocompatibility. *Clinics* **2008**, *63*, 801–806. [CrossRef]
8. Shibuya, N.; Jupiter, D.C. Bone graft substitute: Allograft and xenograft. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* **2015**, *32*, 21–34. [CrossRef] [PubMed]
9. Haugen, H.J.; Lyngstadaas, S.P.; Rossi, F.; Perale, G. Bone grafts: Which is the ideal biomaterial? *J. Clin. Periodontol.* **2019**, *46*, 92–102. [CrossRef]
10. Henning, C.; Poglia, G.; Leie, M.A.; Galia, C.R. Comparative study of subtalar arthrodesis after calcaneal fracture malunion with autologous bone graft or freeze-dried xenograft. *J. Exp. Orthop.* **2015**, *2*, 10. [CrossRef]
11. Rosito, R.; Galia, C.R.; Macedo, C.A.S.; Quaresma, L.M.A.C.; Moreira, L.F. Mid-term follow-up of acetabular reconstruction using bovine freeze-dried bone graft and reinforcement device. *Rev. Col. Bras. Cir.* **2009**, *36*, 230–235. [CrossRef]
12. De Souza Macedo, C.A.; Galia, C.R.; Valin, M.R.; Rosito, R.; Timm, H.; Muller, L.M. Use of acetabular reinforcement in total hip arthroplasty. *Rev. Bras. Ortop.* **1998**, *33*, 307–314.
13. Rosito, R.; Galia, C.R.; Macedo, C.A.S.; Moreira, L.F.; Quaresma, L.M.A.C.; Palma, H.M. Acetabular reconstruction with human and bovine freeze-dried bone grafts and a reinforcement device. *Clinics* **2008**, *63*, 509–514. [CrossRef] [PubMed]
14. Galia, C.R.; de Souza Macedo, C.A.; Rosito, R.; Camargo, L.M.A.Q.; Marinho, D.R.; Moreira, L.F. Femoral and acetabular revision using impacted nondemineralized freeze-dried bone allografts. *J. Orthop. Sci.* **2009**, *14*, 259–265. [CrossRef] [PubMed]
15. De Souza Macedo, C.A.; Galia, C.R.; da Silva, A.L.B.; Sanches, P.C.; César, P.C.; Sanches, P.R.S.; Duarte, L.S. Compressive resistance of deep frozen and lyophilized bovine bone: Comparative study. *Rev. Bras. Ortop.* **1999**, *34*, 529–534.
16. Wu, P.K.; Chen, C.F.; Chen, C.M.; Tsai, S.W.; Cheng, Y.C.; Chang, M.C.; Chen, W.-M. Grafting for bone defects after curettage of benign bone tumor—Analysis of factors influencing the bone healing. *J. Chin. Med. Assoc.* **2018**, *81*, 643–648. [CrossRef]
17. Gava, N.F.; Engel, E.E. Treatment alternatives and clinical outcomes of bone filling after benign tumour curettage. A systematic review. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* **2022**, *108*, 102966. [CrossRef]
18. Campana, V.; Milano, G.; Pagano, E.; Barba, M.; Cicione, C.; Salonna, G.; Lattanzi, W.; Logroscino, G. Bone substitutes in orthopaedic surgery: From basic science to clinical practice. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2014**, *25*, 2445–2461. [CrossRef] [PubMed]
19. Galia, C.R.; Lourenço, A.L.; Rosito, R.; Macedo, C.A.S.; Camargo, L.M.A. Caracterização físico-química do enxerto de osso bovino liofilizado. *Rev. Bras. Ortop.* **2011**, *46*, 444–451. [CrossRef]
20. Bracey, D.; Cignetti, N.E.; Jinnah, A.H.; Stone, A.V.; Gyr, B.M.; Whitlock, P.W.; Scott, A.T. Bone xenotransplantation: A review of the history, orthopedic clinical literature, and a single-center case-series. *Xenotransplantation* **2020**, *27*, e12600. [CrossRef]
21. Charalambides, C.; Beer, M.; Cobb, A.G. Poor results after augmenting autograft with xenograft (Surgibone) in hip revision surgery: A report of 27 cases. *Acta Orthop.* **2005**, *76*, 544–549. [CrossRef] [PubMed]
22. Kim, Y.; Nowzari, H.; Rich, S.K. Risk of prion disease transmission through bovine-derived bone substitutes: A systematic review. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* **2013**, *15*, 645–653. [CrossRef] [PubMed]

23. Laurencin, C.T.; El-Amin, S.F. Xenotransplantation in orthopaedic surgery. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **2008**, *16*, 4–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Newswire, P.R. Dental Bone Graft Substitutes and Other Biomaterials Market (Natural, Ceramic, Composite And Polymer). Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast 2014–2020. Available online: <https://www.transparencymarketresearch.com/dental-bone-graft-substitutes-biomaterials.html> (accessed on 21 October 2022).
25. Boffano, M.; Ratto, N.; Conti, A.; Pellegrino, P.; Rossi, L.; Perale, G.; Piana, R. A preliminary study on the mechanical reliability and regeneration capability of artificial bone grafts in oncologic cases, with and without osteosynthesis. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1388. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

CONCLUSÃO

Enxertos bovinos liofilizados têm baixas taxas de complicações e boa integração após o preenchimento de cavidades ósseas secundárias à curetagem de tumores ósseos benignos ou pseudotumores. Aos 6 e 12 meses, a integração completa ocorreu na maioria dos casos. Cavidades mais completamente preenchidas tendiam a ter melhor osteointegração.

Como trabalho inédito a demonstrar o uso do xenoenxerto bovino liofilizado na área da oncologia ortopédica nacional é extremamente relevante ao difundir este tipo de enxerto que possui biodisponibilidade e menor custo relacionado. Maiores estudos são necessários para consolidar o uso do enxerto bovino liofilizado na oncologia ortopédica aumentando o número de casos descritos e tempo de seguimento dos casos.

ANEXOS

FIGURES

Figure 1. (A,B) Preoperative radiograph, anteroposterior, and lateral views. Volume measurement in a unicameral bone cyst of the proximal femur. Application of the volume formula $ABC \times 0.785 = 52.25 \text{ cm}^3$ (cylindrical defect). (C) Immediate postoperative radiograph after curettage, grafting, and plate fixation. Bone graft homogeneously distributed in the cavity with >90% filling. (D) Postoperative 6-month follow-up radiograph showing cortical thickening and partial graft incorporation. (E,F) Radiographs at 12- and 24-month follow-up, showing complete graft incorporation (Neer I) and bone remodeling.

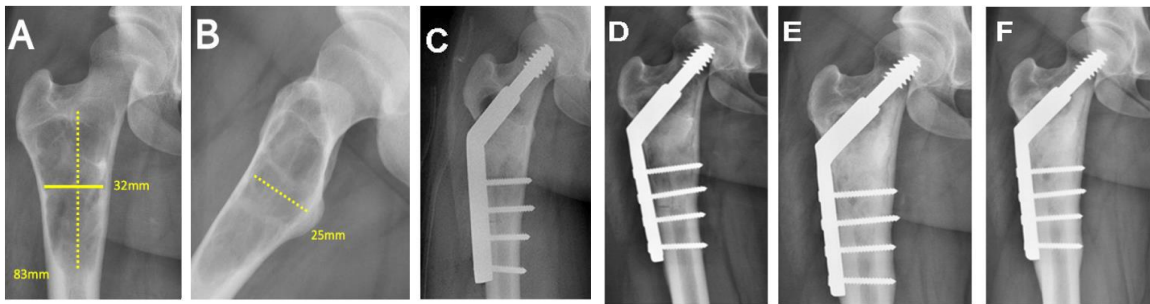


Figure 2. (A) Preoperative radiograph of a unicameral bone cyst of the humerus. (B) Immediate postoperative radiograph after curettage and bone graft filling <90% of the cavity. (C,D) Postoperative 6- and 12-month follow-up radiographs showing radiolucent area <50% (arrow) of the bone diameter (Neer II). (E) Twenty-four-month follow-up radiograph showing cortical thickening, bone remodeling, and small intramedullary cystic remnants.

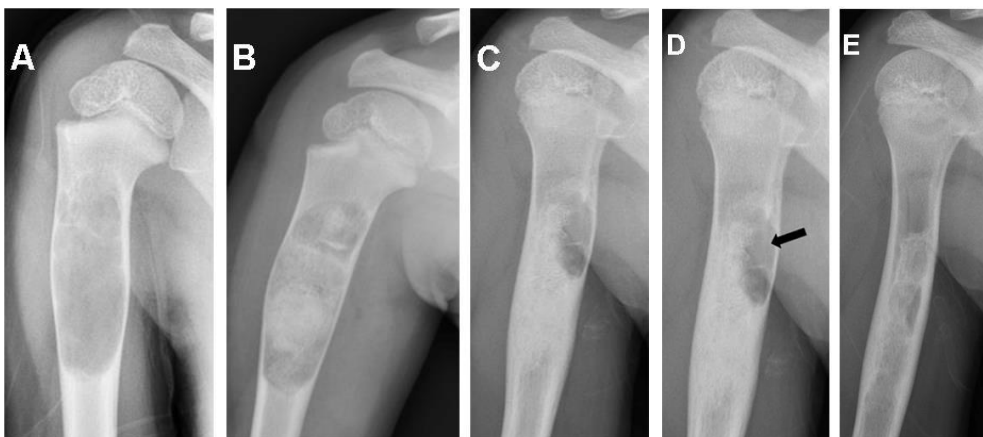


Figure 3. (A) Preoperative radiograph of a nonossifying fibroma of the distal femur. (B) Immediate postoperative radiograph after curettage showing poor cavity filling with bone graft. Dashed lines delimit the grafted area. (C) Postoperative 6-month follow-up radiograph showing persistent radiolucent areas > 50% of the bone diameter (Neer III) and (D) 12-month follow-up radiograph with remnants of the graft in the proximal region of the cavity (arrow). (E) Twenty-four-month follow-up radiograph showing persistent cystic areas and complete resorption of the bone graft.

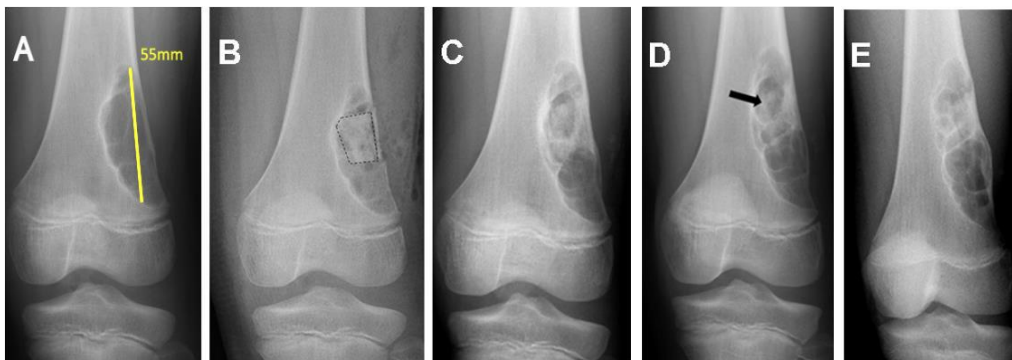


Figure 4. Orthogen bone graft block (10 x 20 x 30 mm).



TABLES

Table 1. Patient and tumor characteristics.

Patient Registry/Sex/Age (Years)	Tumor Location	Pathological Diagnosis	Tumor Volume (cm ³)
1/F/14	Calcaneus	Simple bone cyst	5.82
2/F/8	Humerus	Simple bone cyst	4.12
3/M/5	Proximal femur	Simple bone cyst	7.05
4/F/28	Calcaneus	Simple bone cyst	8.53
5/M/75	Proximal tibia	Ganglion cyst	21.84
6/M/7	Distal femur	Simple bone cyst	62.96
7/M/45	Phalanx (foot)	Gouty tophi	8.24
8/F/40	Phalanx (foot)	Enchondroma	4.71
9/M/17	Humerus	Fibrous dysplasia	16.28
10/F/32	Phalanx (hand)	Epithelial bone cyst	8.24
11/F/10	Tibia	Nonossifying fibroma	23.55
12/F/11	Tibia	Chondromyxoid fibroma	14.87
13/F/29	Proximal femur	Simple bone cyst	7.63
14/M/9	Tibia	Aneurysmal bone cyst	26.82
15/F/9	Humerus	Simple bone cyst	70.2
16/M/5	Humerus	Aneurysmal bone cyst	3.6
17/M/11	Distal femur	Nonossifying fibroma	7.11
18/M/16	Fibula	Chondromyxoid fibroma	27.66
19/F/15	Proximal femur	Simple bone cyst	52.25
20/M/4	Humerus	Simple bone cyst	14.49
21/F/4	Tibia	Aneurysmal bone cyst	12.35
22/F/12	Humerus	Simple bone cyst	8.22
23/F/8	Tibia	Nonossifying fibroma	9.36
24/M/38	Proximal femur	Simple bone cyst	101.42
25/F/24	Pelvis	Ganglion cyst	2.73
26/F/24	Distal femur	Chondroblastoma	5.61
27/M/9	Humerus	Simple bone cyst	37.28
28/M/46	Distal femur	Enchondroma	14.62

Table 2. Radiographic assessment status at 6, 12, and 24 months after curettage and grafting.

Radiological Evaluation	6 Months <i>n</i> (%)	12 Months <i>n</i> (%)	24 Months <i>n</i> (%)
	(<i>n</i> = 28)	(<i>n</i> = 27)	(<i>n</i> = 16)
Neer * I (healed cavity)	21 (75.0)	21 (77.8)	12 (75.0)
Neer II (healed with defects)	5 (17.9)	5 (18.5)	1 (6.3)
Neer III (persistent lesion)	2 (7.1)	1 (3.7)	3 (18.8)
Neer IV (recurring lesion)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

* Neer classification for healing status.

Table 3. Healing status and cavity filling percentage at 12-month follow-up.

	(Neer I) <i>n</i> (%)	(Neer II, III, IV) <i>n</i> (%)
Percentage of cavity filled		
<90%	4 (19.0)	4 (66.7)
>90%	17 (81.0)	2 (33.3)