



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

Rischio di altre lesioni nel paziente con insufficienza del legamento crociato anteriore

Candidato:

Dott. FT, Andrea Baldinotti

Relatore:

Dott. FT, OMPT, PGDip, Davide B. Albertoni

INDICE

Abstract.....	4
1. Introduzione.....	5
2. Materiali e metodi.....	7
2.1 Quesito di ricerca.....	7
2.2 Strategia di ricerca e identificazione degli studi.....	7
2.3 Valutazione validità interna.....	10
3. Risultati.....	13
4. Discussione.....	29
5. Conclusioni.....	33
6. Bibliografia.....	34

ABSTRACT

Introduzione: La lesione del legamento crociato anteriore (LCA) è un infortunio molto frequente fra gli sportivi. Una sua rottura può mettere a serio rischio la carriera di un atleta o influenzare negativamente la vita quotidiana di una persona. Negli ultimi anni si sono sviluppate tecniche chirurgiche sempre più performanti, giungendo a buoni risultati, ma ancora non si è arrivati a stabilire se l'approccio terapeutico più indicato sia la ricostruzione chirurgica o il trattamento conservativo, soprattutto se si considera anche la probabilità di sviluppare lesioni secondarie e/o un'osteoartrosi precoce.

Obiettivi: scopo di questa revisione è quello di confrontare l'incidenza delle lesioni intraarticolari secondarie e dell'osteoartrosi in pazienti sottoposti a ricostruzione del legamento crociato anteriore rispetto a quelli trattati con approccio conservativo.

Materiali e metodi: la ricerca è stata condotta tramite il motore di ricerca Pubmed sul database MEDLINE, utilizzando un'apposita stringa. Sono stati inclusi tutti gli studi primari che trattassero di pazienti sottoposti a chirurgia confrontati a pazienti trattati conservativamente, studi in cui fosse studiato il ruolo del tempo trascorso dall'infortunio all'intervento chirurgico e studi in cui si osservava la storia naturale dei pazienti privi del legamento. Sono stati esclusi gli articoli non in lingua inglese o italiana, studi su animale o cadavere e studi con full text non reperibile. La selezione dei risultati è stata condotta tramite lettura dei titoli, degli abstract e dei full text. Per la valutazione della validità interna degli studi, si è utilizzato lo STROBE statement per gli studi osservazionali e la ROB2 per gli RCT.

Risultati: la ricerca, condotta nel Marzo 2020, ha prodotto 948 risultati, i quali sono stati poi analizzati e ridotti a 24 studi inclusi nell'analisi critica. La qualità metodologica degli studi analizzati va da bassa a media.

Conclusioni: Confrontando approccio chirurgico e conservativo, il primo ha un ruolo protettivo relativamente a eventuali lesioni meniscali secondarie rispetto al secondo. I pazienti privi del legamento sono maggiormente esposti a sviluppare osteoartrosi ma solo se presentano lesioni associate e un aumento del tempo intercorso fra infortunio e intervento espone il paziente ad un maggior rischio di lesioni secondarie (meniscali e cartilaginee).

1. INTRODUZIONE

Il legamento crociato anteriore del ginocchio (LCA) ha un ruolo fondamentale nella stabilizzazione statica e dinamica dell'articolazione. Principalmente, si oppone alla traslazione anteriore della tibia rispetto al femore e contribuisce alla stabilità rotatoria [1].

Una sua lesione è molto frequente, soprattutto in atleti con età compresa tra i 18 e i 40 anni che competono in sport che comprendono scatti e cambi di direzione, come basket, calcio e pallavolo. Ogni anno, circa il 3% degli atleti amatoriali va incontro a questo infortunio, mentre per gli atleti d'élite questa percentuale sale al 15% [2]. Le femmine hanno una probabilità da due ad otto volte maggiore di lesione del LCA rispetto ai maschi, forse a causa di differenze anatomiche e neuromuscolari fra i sessi [2].

L'instabilità data dalla mancanza del legamento (Anterior Cruciate Ligament- Deficiency ACL-D) è ritenuta essere responsabile di molti problemi instabilità-correlati, come lesioni meniscali, lesioni cartilaginee, lesioni all'osso subcondrale e susseguente degenerazione articolare [3].

Le lesioni del LCA possono essere trattate sia chirurgicamente, sia con un approccio conservativo. L'obiettivo principale della ricostruzione chirurgica del legamento (ACL-R) è restaurare la corretta biomeccanica dell'articolazione al fine di garantire un pieno ritorno alle attività pre-infortunio del paziente e prevenire altre future lesioni o l'insorgenza precoce di osteoartrosi [4].

Le tecniche chirurgiche più utilizzate prevedono l'utilizzo di un graft, tendineo o legamentoso, fissato in fori ossei predisposti. I graft più comunemente usati sono di tre tipi: autologo (dal corpo del paziente stesso) - semitendinoso-gracile e bone-patellar-tendon-bone i più utilizzati da cadavere umano donatore oppure di natura sintetica [1].

L'approccio conservativo, invece, prevede l'esecuzione di un programma di trattamento mirato a controllare la fase infiammatoria, recuperare la mobilità articolare, la forza e il controllo neuromuscolare, tramite tecniche di mobilizzazione ed esercizi a difficoltà crescente. Entrambi i programmi di riabilitazione (quello conservativo e quello seguente all'intervento chirurgico) seguono regimi simili e si sviluppano generalmente su tre fasi: una fase acuta, mirata al contenimento della fase infiammatoria e al recupero della funzionalità articolare; una fase di recupero, di circa 3 settimane e che inizia solitamente a 3 settimane dal trauma o intervento chirurgico, il cui obiettivo è migliorare la stabilità funzionale e la forza dell'arto inferiore; una fase di ripresa funzionale, in genere dalla sesta

settimana in poi, che si pone come obiettivo quello di riportare il paziente al livello funzionale pre-infortunio [1].

Il trattamento chirurgico è tradizionalmente stato sempre considerato fondamentale per gli atleti, mentre il trattamento conservativo viene più spesso proposto nella popolazione generale [1].

Questa necessità di ricerca di strategie di trattamento sempre più adeguate nel trattamento della lesione del LCA la si vede ora anche nei bambini e negli adolescenti, dato il drammatico incremento dell'incidenza di tali lesioni all'interno di questa categoria di pazienti [5].

Recenti lavori presenti in letteratura hanno confrontato i due approcci in termini di incidenza di osteoartrosi (OA) e patient-reported outcome (PROMs) ma, al momento, i risultati non dimostrano una superiorità dell'approccio chirurgico rispetto a quello non-chirurgico [6].

Scopo di questo lavoro è stato condurre una ricerca della letteratura per analizzare, in termini di incidenza, nuove lesioni intraarticolari e sviluppo di osteoartrosi conseguenti alla lesione di LCA e le eventuali differenze di incidenza e altre lesioni tra il trattamento conservativo e il trattamento chirurgico di ricostruzione del LCA.

2. MATERIALI E METODI

- 2.1 Quesito di ricerca

L'obiettivo di questa revisione è verificare se pazienti con lesione del LCA trattati con approccio conservativo mostrano un maggior rischio di incorrere in lesioni secondarie e in una maggior incidenza di osteoartrosi rispetto ai pazienti trattati con ricostruzione chirurgica del legamento. In secondo luogo si intende studiare la storia naturale del paziente con ACL-D e il peso del tempo trascorso (TFI) dall'infortunio nei pazienti sottoposti ad ACL-R rispetto all'insorgenza di nuove lesioni

- 2.2 Strategia di ricerca e identificazione degli studi

La ricerca è stata condotta sul database MEDLINE tramite il motore di ricerca Pubmed, utilizzando la seguente stringa di ricerca:

("Anterior Cruciate Ligament"[Mesh] OR "Cartilage, Articular"[Mesh] OR "Medial Collateral Ligament, Knee"[Mesh] OR "Posterior Cruciate Ligament"[Mesh] OR ACL OR PCL OR MCL) AND (deficiency OR insufficiency OR laxity OR instability) AND (risk OR reinjury)

Gli studi sono stati selezionati in base ai seguenti criteri: studi primari in lingua inglese o italiana, studi condotti su umani, studi che confrontassero l'approccio conservativo della lesione LCA vs approccio chirurgico, studi che misurassero l'eventuale ruolo del tempo trascorso dall' infortunio (TFI) alla chirurgia sull'incidenza di lesioni secondarie, studi che osservassero la storia naturale dei pazienti con ACL-D in merito all'insorgenza o meno di nuove lesioni (**Figura. 1**).

La ricerca, condotta nel Marzo 2020, ha prodotto 948 items. Di questi, dopo il primo screening basato sulla lettura dei titoli, ne sono stati esclusi 816. Dei 132 rimanenti, altri 88 sono stati esclusi dopo la lettura degli abstract, e dei 44 studi rimanenti, altri 23 sono stati esclusi dopo la lettura dei full text, dei quali è stata consultata anche la bibliografia per individuare record utili. Si è quindi giunti ad un numero finale di 24 studi inclusi per l'analisi critica (**Figura. 2**).

Figura 1. **Criteri di inclusione ed esclusione degli studi**

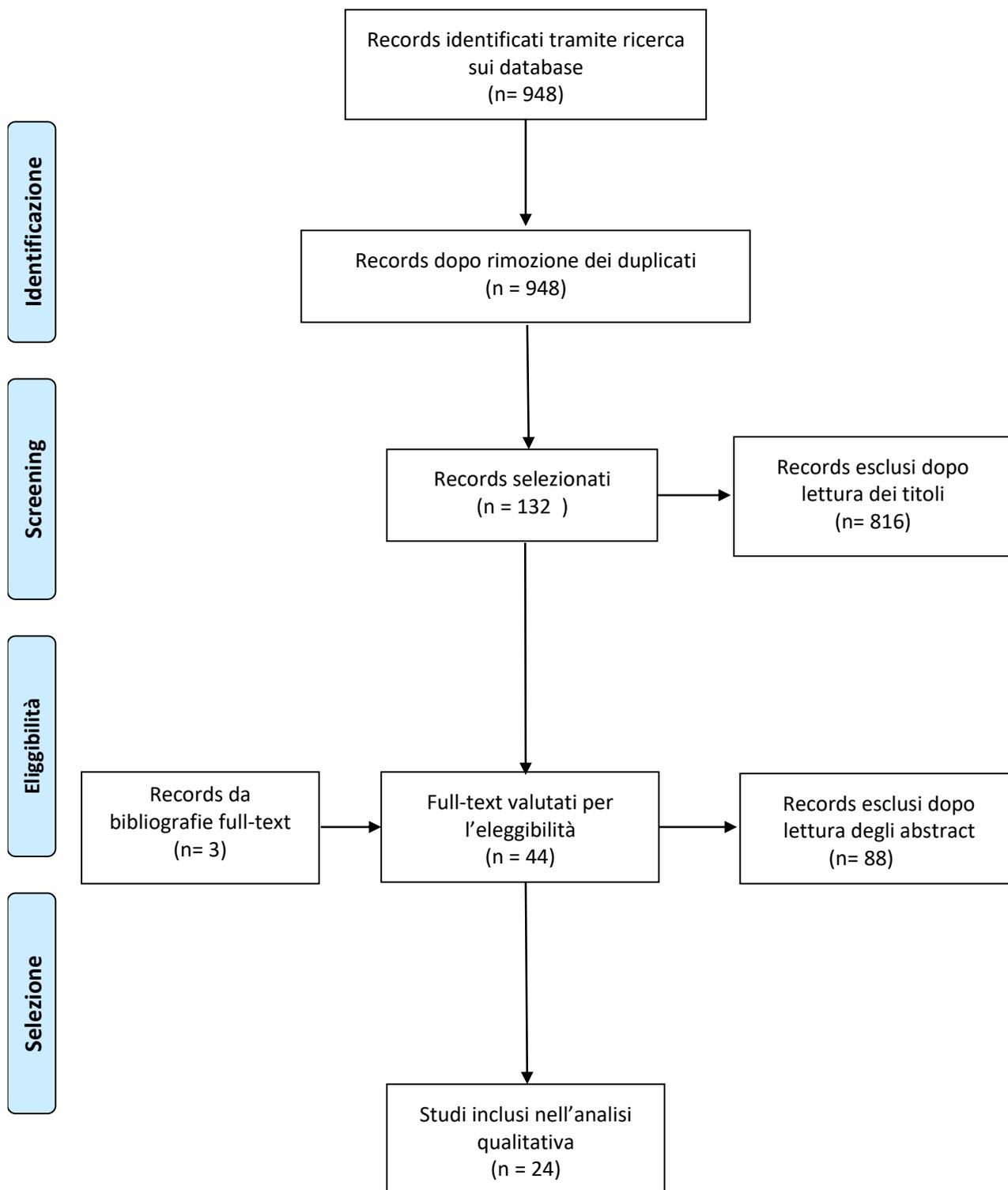
Criteri di inclusione:

- studi in lingua italiana o inglese
- studi che confrontano, in termini di outcome, l'approccio chirurgico con quello conservativo delle lesioni del LCA
- studi in cui si descrive la storia naturale del paziente con ACL-D e lo sviluppo di lesioni intraarticolari secondarie
- studi in cui si considera l'eventuale peso del TFI rispetto allo sviluppo di lesioni secondarie prima dell'intervento chirurgico

Criteri di esclusione:

- studi il cui full text non sia reperibile
- studi non in lingua inglese o italiana
- studi riguardanti la biomeccanica del ginocchio privo di LCA
- studi su animale o cadavere
- revisioni sistematiche o narrative

Figura 2. Flow chart di selezione degli studi



- 2.3 Valutazione validità interna

La validità interna degli studi utilizzati nell'analisi critica è stata condotta utilizzando le seguenti scale (**Tabella 1. Tabella 2.**)

- Revised Cochrane risk-of-bias (ROB2) per i trial clinici randomizzati (<https://methods.cochrane.org>)
- STROBE statement per gli studi osservazionali (studi prospettici, caso-controllo e cross-sectional) <https://strobe-statement.org>

L'unico studio a non essere stato valutato per la qualità metodologica è stato l'expected-value decision analysis di Seng et al. in quanto non rientrante in nessuna delle due categorie di studi sopracitati.

Tabella 1. valutazione degli studi osservazionali (STROBE statement)

	Titolo e abstract		Introduzione			Materiali e metodi								Risultati					Discussione			Altre informazioni	
	Cr1a	Cr1b	Cr2	Cr3	Cr4	Cr5	Cr6	Cr7	Cr8	Cr9	Cr10	Cr11	Cr12	Cr13	Cr14	Cr15	Cr16	Cr17	Cr18	Cr19	Cr20	Cr21	Cr22
Hagmeijer, 2019	V	V	V	V	V	V	V	X	V	X	X	V	V	V	V	V	X	X	V	V	V	X	X
Joshi, 2019	V	V	V	V	X	V	V	V	X	V	V	V	V	V	V	V	X	V	V	X	X	V	X
Sommerfeldt, 2018	V	X	V	V	V	X	V	X	X	V	X	X	V	V	X	X	V	V	X	V	V	V	X
Gfoeller, 2018	X	V	V	V	X	V	V	V	X	V	V	X	X	X	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Senorsky, 2018	V	X	V	V	V	V	X	V	V	V	X	V	X	V	V	X	V	V	V	V	V	X	V
Wellsandt, 2018	V	V	V	V	X	V	X	X	V	V	X	V	V	X	X	X	V	V	V	V	V	V	X
Van Meer, 2016	V	V	V	V	V	V	V	V	X	V	V	X	X	V	V	V	V	V	X	V	X	V	V
Tsoukas, 2016	V	V	X	V	V	V	X	V	V	X	V	V	V	X	V	V	X	V	V	V	V	V	V
Krustsch, 2015	V	X	V	V	V	X	V	V	V	V	V	V	X	V	V	V	X	V	X	V	X	V	X
Brambilla, 2015	V	V	V	V	V	V	X	V	X	V	X	V	V	V	V	X	V	V	V	V	X	V	V
Ralles, 2015	V	V	X	V	X	V	V	V	V	V	V	X	V	V	X	V	V	X	V	V	V	V	X
Hyun Ahn, 2015	V	V	V	V	V	X	X	X	V	X	V	X	X	X	V	V	V	V	V	V	X	V	V
Anderson, 2014	V	X	V	V	V	V	X	V	V	X	X	V	V	V	V	V	V	V	V	X	V	V	V
Chhadia, 2011	V	V	V	V	V	V	X	V	X	V	V	V	V	V	V	V	V	X	V	V	V	V	X
Meuffels, 2009	V	V	V	V	X	X	V	V	V	X	X	V	V	X	V	X	V	V	V	V	V	X	X
Tayton, 2008	X	V	V	V	V	V	X	V	X	V	V	V	X	V	V	V	V	X	V	V	V	V	X
Kessler, 2008	V	V	V	X	V	V	V	V	V	V	X	V	V	X	X	V	V	V	V	X	V	V	X
Nebelung, 2005	V	V	V	V	V	X	X	V	V	V	V	V	V	V	X	V	X	V	V	V	V	V	V
Fink, 2000	X	V	V	V	X	V	V	V	V	V	V	X	V	V	V	V	V	V	X	V	X	V	V

Oates, 1999	X	V	V	V	V	V	V	X	V	V	X	V	V	V	V	X	V	V	V	V	X	V	V
Buss, 1995	X	V	V	V	X	V	V	V	X	X	V	V	V	V	V	V	V	X	V	V	V	X	X

Tabella 2. valutazione trial clinici randomizzati (ROB2)

STUDIO	Risk of bias arising from randomization process	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (<i>effect of assignment to intervention</i>)	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (<i>effect of adhering to intervention</i>)	Missing outcome data	Risk of bias in measurement of the outcome	Risk of bias in selection of the reported result	OVERALL RISK
Frobell et al. 2010	Low risk	Some concerns	High risk	Low risk	Some concerns	Some concerns	Some concerns
Meunier et al. 2007	High risk	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns

3. RISULTATI

La ricerca ha portato ad includere 24 studi per l'analisi critica della revisione; Nella **Tabella 3**, viene presentata una sintesi dei risultati di tutti gli studi raggruppati per: autore ed anno di pubblicazione, popolazione presa in esame, misure di outcome, tempo del follow up e risultati.

3.1 Sintesi dei risultati

I risultati degli studi inclusi nell'analisi critica sono stati suddivisi, secondo la proposta del nostro studio, in base a tre criteri principali: studi che confrontano l'approccio conservativo e l'approccio chirurgico nelle lesioni del LCA; studi che analizzano, in termini di rischio l'incidenza di nuove lesioni e il ruolo del TFI; studi che valutano la storia naturale del paziente con ACL-D e il relativo ipotetico maggior rischio di ulteriori lesioni.

3.1.a Approccio chirurgico VS conservativo

Hagmeijer et al. [3] hanno osservato l'incidenza di nuove lesioni meniscali e la loro morfologia, in pazienti trattati con ACL-R in fase acuta, in fase ritardata o con approccio conservativo. Su 1398 soggetti con rottura del LCA, 217 hanno sviluppato lesioni meniscali secondarie, all'interno dei quali sono stati raccolti dati da 196 di questi, poiché 21 sono stati esclusi a causa di scarsa documentazione inerente la modalità di trattamento delle suddette lesioni. Il tasso medio di incidenza delle lesioni meniscali secondarie è stato del 16% (95% CI, 14-18%) a un tempo medio di follow up di 7.9 +/- 5.1 anni. L' ACL-R eseguita in fase acuta (entro 6 mesi) ha dimostrato una minor incidenza statisticamente significativa ($p < 0.01$) di lesioni meniscali rispetto al trattamento conservativo (7% vs 19%), il quale ha mostrato a sua volta un'incidenza minore di lesioni meniscali ($p < 0.01$) rispetto all' ACL-R in fase ritardata (19% vs 33%). Il menisco mediale è risultato essere quello più colpito (57%) rispetto al menisco laterale (23%) o alla concomitante lesione di entrambi (20%). Allo stesso modo è coinvolto maggiormente il corno posteriore (64%). Di tutte le lesioni meniscali secondarie, il 18% erano semplici (orizzontali, verticali longitudinali e piccole), il 12% lesioni a manico di secchio, il 55.3% lesioni complesse (combinata su più piani, flap, oblique, a becco di pappagallo e degenerative) e il restante 15% altre lesioni. Le lesioni complesse a carico del menisco mediale si sono presentate maggiormente ($p = 0.49$) nei gruppi ACL-R < 6 mesi (64%) e non-operative (61%) rispetto al gruppo ACL-R > 6 mesi (49%). Stessa cosa è stata osservata a livello del menisco laterale (ACL-R < 6 mesi 60%, non-operative 57%, ACL-R > 6 mesi 47%, $p = 0.01$). La modalità di trattamento

più utilizzata per le lesioni meniscali secondarie è stata la meniscectomia (72.8%) rispetto alla riparazione (11.5%) o al trattamento conservativo (15.7%). La tecnica di riparazione è stata maggiormente utilizzata nei gruppi ACL-R (12% nel gruppo <6mesi e 10% nel gruppo >6 mesi) rispetto al gruppo trattamento conservativo (3%).

Attraverso una metodologia di lavoro simile allo studio di Hagmeijer et al. **van Meer et al. [7]** hanno studiato una coorte di 154 pazienti suddivisi in tre gruppi (gruppo ACL-R<6 mesi, gruppo ACL-R>6 mesi e gruppo conservativo) di cui sono state ricavate informazioni dalle immagini alla RMN tramite utilizzo della scala MOAKS a 2 anni dall'infortunio; per il follow-up finale sono stati disponibili dati da 143 soggetti. La scelta dell'intervento chirurgico era consigliata se non si riducevano gli episodi di instabilità nonostante la fisioterapia e la modifica delle attività. Una progressione del danno cartilagineo e/o degli osteofiti si è presentata nel 39.9% dei partecipanti, senza alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi di trattamento (per la progressione del danno cartilagineo, ODDS RATIO: gruppo ACL-R<6 mesi 1.17 comparto mediale, 0.53 comparto laterale e 0.64 entrambi i compartimenti; gruppo ACL-R>6 mesi 0.30 comparto mediale, 0.82 comparto laterale, 0.65 entrambi i compartimenti; $p>0.05$. Per gli osteofiti, ODDS RATIO: gruppo ACL-R<6 mesi 7.98, gruppo ACL-R>6 mesi 7.95; $p>0.05$).

Tsoukas et al. [8] in un gruppo di studio di 32 soggetti maschi, non hanno rilevato differenze nell'incidenza dell'osteoartrosi, ad un follow up di 10 anni, fra pazienti con ACL-R e ACL-D. Nessuna correlazione, inoltre, fra referti radiologici e intensità del dolore è stata osservata in entrambi i gruppi. Ci sono state, però, differenze di punteggio all'interno dei valori dell'IKDC a favore del gruppo ACL-R (punteggi medi IKDC: 86.7 gruppo surgery, 77.5 gruppo non-surgery, $p=0.04$). Nessun paziente ha necessitato di successivi interventi meniscali o interventi per instabilità ricorrente, mentre tutti sono tornati alle attività pre-infortunio sebbene non con lo stesso livello di competitività (punteggi medi Tegner scale: ACL-R 7 pre-infortunio e 7 post, $p= n.s$; ACL-D 7 pre-infortunio e 5 post, $p=0.0001$).

Particolare, invece, il lavoro (in forma di expected-value decision analysis) di **Seng et al. [9]** i quali hanno studiato una popolazione di 69 individui (da cui poi ne sono stati esclusi 31 per storia pregressa di chirurgia al ginocchio) di età superiore ai 40 anni (età media 53 anni) ed hanno rilevato che l'intervento chirurgico ha l'81% di possibilità di dare buoni risultati con un rischio di re-infortunio (re-infortunio definito come nuovo episodio traumatico associato a possibile dolore o versamento articolare, lesioni meniscali, necessità di nuovo intervento chirurgico) del 4%, rispetto al trattamento conservativo in cui questa percentuale è del 43% con un rischio di re-infortunio del 48%

Kessler et al. [10] Hanno osservato, durante un tempo di follow up di 11 anni, i risultati di pazienti trattati chirurgicamente e non. Dal campione iniziale di 194 pazienti, 58 sono stati esclusi perché non rientravano nei criteri di inclusione, mentre ulteriori 27 (8 del gruppo operative, 19 del gruppo non-operative) sono stati esclusi poiché si sono sottoposti, durante il periodo di follow up, ad interventi di chirurgici di revisione, principalmente a causa di lesioni meniscali. Nello specifico, nel gruppo operative si sono registrate 6 instabilità conseguenti a nuova rottura LCA e/o lesioni meniscali (totale di 8 pazienti, 12%), nel gruppo non-operative si sono registrate 18 lesioni meniscali con 12 concomitanti instabilità (totale di 19 pazienti, 28%); la differenza di incidenza di necessità di interventi di revisione fra i due gruppi ha raggiunto la significatività statistica ($p < 0.035$). Al follow up, i pazienti ACL-R hanno raggiunto punteggi migliori nell' IKDC rispetto al gruppo non-surgery ($p = 0,008$): nel dettaglio, il 53% (32 pazienti) del gruppo surgery ha raggiunto valori IKDC normali (A), mentre solo il 14% (7 pazienti) del gruppo non-surgery ha raggiunto i suddetti valori. Alla valutazione radiografica, invece, il gruppo non-surgery ha mostrato minor incidenza di osteoartrosi rispetto al gruppo surgery (24% vs 45%, $p = 0.03$, cut-off fra i gradi 1 e 2 della scala Kellgren-Lawrence.).

Nello studio di **Meunier et al. [4]**, invece, sono stati sempre paragonati i gruppi surgery e non-surgery ma, in questo caso, i pazienti sono stati ulteriormente suddivisi in altri sottogruppi, nello specifico: nel gruppo "surgery" sono stati divisi i pazienti in "augmented repair of ACL (Sar)" e pazienti "ACL repair without augmentation (Sr)"; nel gruppo "non-surgery" sono stati distinti pazienti "never-surgical treatment (NSns)" e pazienti "secondary ACL reconstruction (NSrec)". Durante un periodo di follow up di 15 anni, ci sono stati minori interventi per lesioni meniscali nel gruppo surgery rispetto al gruppo non-surgery ($5/42 = 12\%$ vs $18/52 = 35\%$, $p = 0,012$). In particolare, 3/5 dei pazienti del gruppo "surgery" che hanno sviluppato lesioni meniscali provenivano dal gruppo Sr, mentre all'interno del gruppo "non-surgery" si sono registrati più episodi di lesioni meniscali nel gruppo NSrec rispetto al NSns (8 vs 10 casi). Non si sono riscontrate differenze fra i gruppi, invece, per quanto riguarda i punteggi sulle scale KOOS, Lysholm, Tegner activity e sulla presenza di segni di osteoartrosi, mentre il gruppo surgery ha mostrato minore lassità legamentosa (misurazione manuale o strumentale)

Fink et al. [11] Non hanno trovato differenze statisticamente significative ($p > 0.05$) nell'incidenza di infortuni secondari fra un gruppo surgery (72 pazienti totali, 46 presentati al follow-up finale) e un gruppo non-surgery (41 pazienti totale, 25 al follow up finale ma 2 di questi non studiati perché si sono sottoposti ad ACL-R fra follow up intermedio e finale):

7 lesioni meniscali e 1 rottura del graft per il gruppo surgery, 4 lesioni meniscali e 1 lesione del collaterale mediale per il gruppo non-surgery. Le lesioni meniscali secondarie sono state tutte trattate con intervento artroscopico. Non si sono registrate differenze nemmeno riguardo lo sviluppo di cambiamenti artrosico-degenerativi. All' IKDC, invece, i pazienti del gruppo surgery che hanno raggiunto punteggi vicino al valore normale sono stati il 43,5% comparati con il 4,3% del gruppo non-surgery.

Guardando al lavoro di **Oates et al. [12]**, gli Autori hanno condotto uno studio comparativo su sciatori suddivisi in 3 gruppi (ACL-D, ACL-R, pazienti sani), in cui sono state individuate differenze sull'incidenza di lesioni secondarie sia fra il gruppo dei sani che ACL-R e ACL-D ($p < 0,001$), sia fra gruppo ACL-R che ACL-D ($p = 0,046$). Nello specifico, si sono riscontrati 196 nuovi infortuni su 4748 pazienti sani (2.1%), 18 su 138 pazienti ACL-D (13%) e 18 su 274 pazienti con ACL-R (6.6%). Inoltre, gli infortuni occorsi nel gruppo dei sani hanno avuto bisogno di minor ricorso alla chirurgia di quelli occorsi nei gruppi ACL-R e ACL-D (13% vs 39%, $p = 0,019$), mentre fra i gruppi ACL-R e ACL-D, da questo punto di vista, non ci sono state differenze (il 39% dei pazienti di entrambi i gruppi è dovuto ricorrere a chirurgia per lesioni secondarie, 7/18 vs 7/18).

Nello studio di intervento di **Frobell et al. [13]**, invece, gli Autori hanno condotto un RCT suddividendo i partecipanti in due gruppi: "early ACL-R", cioè entro 10 settimane dal trauma e composto di 62 persone, e "delayed/optional ACL-R", composto di 59 pazienti. Il tempo di follow up medio erano 2 anni dalla randomizzazione. Dei 59 soggetti del gruppo "delayed/optional ACL-R", 23 si sono sottoposti ad intervento dopo un tempo medio di 11.6 mesi. Non sono state rilevate differenze di punteggio sulla subscale KOOS (domini compresi: dolore, sintomi, difficoltà in sport e attività ricreative, qualità della vita) fra gruppo surgery e delayed/optional-surgery (punteggi medi 39.2 e 39.4). Non si sono trovate differenze nemmeno nei punteggi sulle scale SF-36 (punteggi medi gruppo "early ACL-R" vs "delayed/optional ACL-R": componente mentale 88.3 vs 83.8 $p = 0.17$; componente fisica 82.1 vs 78 $p = 0.11$), Tegner activity (mediana del punteggio: 6.5 "early ACL-R", 5 "delayed/optional ACL-R") e ritorno all'attività pre-infortunio (44% vs 36%, $p = 0.37$).

Il gruppo di **Meuffels et al. [14]** non ha evidenziato differenze statisticamente significative ($p = 0,145$) fra gruppo surgery (25 pazienti) e non-surgery (25 pazienti), su un follow up di 10 anni, rispetto ai punteggi sulla scala Kellgren-Lawrence per la valutazione dell'osteoartrosi anche se era presente una incidenza tendenzialmente maggiore nel primo gruppo (48% vs 28% dei pazienti ha fatto registrare un punteggio K-L ≥ 2). Non hanno rilevato differenze di punteggio neanche sulle scale Tegner activity (mediana dei punteggi:

5 gruppo surgery, 6 gruppo non-surgery, $p=0.188$), Lysholm (mediana dei punteggi: 88 gruppo surgery, 85 gruppo non-surgery, $p=0.442$) e IKDC (mediana dei punteggi: 77.1 in entrambi i gruppi, $p=0.683$). Si è evidenziata, invece, una differenza di incidenza statisticamente significativa ($p=0.024$) riguardo alle meniscectomie secondarie occorse nei dieci anni di follow up fra gruppo surgery e non-surgery (12% vs 40%).

In ultimo, **Wellsandt et al. [15]** hanno selezionato 144 partecipanti da studiare per un periodo con follow up a 5 anni, al termine dei quali i dati sono stati raccolti su 105 pazienti (83 operative, 22 non-operative, 39 dropout). Sono state eseguite radiografie di 64 pazienti del gruppo operative e di 20 del gruppo non-operative, le quali sono state studiate utilizzando come riferimento la scala Kellgren-Lawrence e si è osservato che, nel 23,4% dei pazienti del gruppo surgery e nel 6% dei pazienti del gruppo non-surgery, erano presenti segni di osteoartrosi (definiti come punteggi ≥ 2 sulla scala K-L). Le differenze non hanno, comunque, raggiunto significatività statistica ($p=0.102$). 82 pazienti del gruppo operative e 22 del gruppo non-operative hanno completato i PROMs, con i seguenti risultati: Global Rating Scale of Perceived Function 94.5% gruppo operative, 87.2% gruppo non-operative ($p=0.001$); scala KOOS 85.9% gruppo operative, 77% gruppo non-operative ($p=0.090$); Tampa Scale for Kinesiophobia-11, 16.2 gruppo operative, 19.2 gruppo non-operative ($p=0.35$); VAS 0.6 gruppo operative, 1.5 gruppo non-operative ($p=0.010$).

3.1 b Studi sull'analisi del rischio legata al TFI

Joshi et al. [16] Hanno condotto un lavoro in cui hanno registrato, all'interno della coorte (108 pazienti nel campione finale dopo 29 dropout dal numero iniziale di 137), un rischio dieci volte superiori di contrarre lesioni meniscali a carico del menisco mediale nei pazienti che hanno riportato significativi episodi di instabilità rispetto a chi non ne aveva vissuti (ODDS 9.97, CI 4.08-24.34), adottando come cut-off temporale un TFI non inferiore ai 3 mesi. Un episodio significativo di instabilità è stato definito come caratterizzato da 4 parametri (caduta attribuita a movimento aberrante del ginocchio, versamento, bisogno di ricorrere ad analgesici e incapacità a camminare, perdita di ROM conseguentemente alla caduta) inseriti all'interno di uno Scoring System con punteggio da 0 a 6 e che ha poi permesso di suddividere i pazienti in due gruppi sulla base della presenza (punteggio ≥ 3) o meno (punteggio < 3) di uno o più di questi eventi nel tempo fra la diagnosi della rottura LCA e l'intervento chirurgico.

Sommerfeldt et al. [17], invece, hanno studiato retrospettivamente 860 pazienti con ACL-R (16 dropout per mancanza del TFI dal numero iniziale di 876 pazienti) e hanno osservato un'associazione significativa fra aumento del TFI (100-1100 settimane vs 0-36 settimane) e presenza di lesioni al menisco mediale (ODDS RATIO 3.86, $p < 0,001$), lesioni cartilaginee, definite come almeno grado 2 sulla scala della International Cartilage Repair Society (ICRS), del condilo femorale mediale (ODDS RATIO 3.42, $p < 0,001$) e lesioni osteoartrosiche, definite usando come cut-off un grado moderato sulla scala IKDC, (ODDS RATIO 22.03, $p < 0,001$).

In maniera simile **Senorski et al. [18]** hanno individuato, all'interno di un campione di 124 pazienti (inizialmente 147, 23 dropout) tutti trattati con ACL-R, il TFI >1 anno come fattore di rischio legato ad un maggior sviluppo di artrosi (definita come la presenza, all'RX, di un grado ≥ 2 tramite il punteggio Kellgren-Lawrence) ad un follow up medio di 16.1 anni (ODDS RATIO 2.25, $p = 0,046$). Inoltre, la metà dei pazienti (62) ha fatto registrare punteggi sufficienti per superare il cut-off PASS (patient-acceptable symptom scale, 75.9 punti) dell'IKDC.

Diversamente, invece, **Krutsch et al. [19]** su un campione di 233 pazienti sottoposti ad ACL-R, non hanno riscontrato differenze significative in termini di incidenza di lesioni meniscali fra ACL-R <6 mesi (86.3% dei totali,) e ACL-R fra 7-12 mesi (13.7% dei totali). Nel dettaglio, per quanto riguarda le lesioni a carico del menisco mediale ne sono state rilevate nel 39.3% dei pazienti del primo gruppo e nel 46.9% del secondo; il 28.4% dei pazienti del gruppo ACL-R <6 mesi e il 25% di quelli del gruppo ACL-R 7-12 mesi, hanno riportato lesioni sul menisco laterale. Tuttavia, nel primo gruppo, si sono registrate più lesioni meniscali riparabili rispetto al secondo gruppo (77.2% vs 46.7%, $p = 0,022$). L'incidenza di gravi lesioni cartilaginee, invece, definite come gradi 3-4 della scala ICRS, non ha mostrato un'incidenza diversa nei due gruppi (44.1% gruppo <6 mesi, 41.9% gruppo 7-12 mesi, $p > 0,05$).

Brambilla et al. [20], hanno studiato un campione di 988 pazienti sottoposti ad ACL-R, 611 dei quali (61.84%) hanno riportato una lesione meniscale e/o condrale associata alla rottura del LCA al momento dell'intervento. È stato, quindi, individuato un rischio di lesioni intraarticolari associate (definito come presenza di almeno una lesione meniscale e/o condrale) alla rottura del LCA crescente dello 0.6% per ogni mese di ritardo dell'intervento, con un incremento statisticamente significativo di tale rischio nei pazienti sottoposti ad ACL-R >12 mesi rispetto a quelli <12 mesi (ODDS RATIO 1.8, $p < 0,05$). Nello specifico, questa associazione si è resa evidente prendendo come riferimento le lesioni a carico del

menisco mediale (ODDS RATIO gruppo>12 mesi 1.806, $p<0.001$), lesioni condrali sul condilo femorale mediale (ODDS RATIO gruppo>12 mesi 2.347, $p<0.001$) e sul plateau tibiale mediale (ODDS RATIO gruppo>12 mesi 5.574, $p=0.002$).

Ralles et al. [21], hanno studiato retrospettivamente i dati di 1434 soggetti sottoposti ad ACL-R suddividendoli in 3 categorie: ACL-R<3 mesi (74%), ACL-R 4-12 mesi (19%), ACL-R>12 mesi (7%). È stato visto che un aumento del TFI, se confrontati i pazienti con ACL-R>12 mesi e quelli con ACL-R<3 mesi, è associato ($p<0.001$) con una maggior incidenza di lesioni cartilaginee a carico di troclea (+1.8%), condilo femorale laterale (+5.3%) e plateau tibiale mediale (+3.3%), così come per le lesioni a carico del menisco mediale (+7%). Inoltre, il gruppo in cui l'ACL-R era stato effettuato in un tempo >12 mesi aveva la più alta percentuale di lesioni, mentre il gruppo 0-3 mesi aveva la minore.

Prendendo come riferimento la popolazione pediatrico-adolescenziale, invece, **Anderson et al. [22]** hanno osservato, in un campione di età media di 14 anni (130 partecipanti per un totale di 135 ACL-R osservate), che un TFI>3 mesi era associato ad un tasso più alto di gravi lesioni del menisco laterale (ODDS RATIO 2.23, $p=0.31$), del menisco mediale (ODDS RATIO 3.51, $p=0.20$) e di lesioni condrali ($p=0,005$ fra i gruppi).

Chhadia et al. [23] hanno studiato un gruppo di 1252 pazienti (suddivisi in 4 gruppi sulla base del TFI: <3 mesi, 3-6 mesi, 6-12 mesi, >12 mesi) sottoposti ad ACL-R e hanno identificato un'associazione fra l'aumento del rischio di lesione del menisco mediale nei gruppi con TFI di 6-12 mesi e >12mesi rispetto a quello <3 mesi (OR 1.81, $p=0,001$; OR 2.19, $p=0,001$ rispettivamente), mentre la stessa associazione non è stata riscontrata nei confronti delle lesioni a carico del menisco laterale. Inoltre, il gruppo >12 mesi comparato al gruppo 0-3 mesi, aveva mostrato anche un'associazione maggiore con il rischio di lesioni condrali (OR 1.57, $p=0.009$). È stata rilevata anche un'associazione negativa fra aumento del TFI e incidenza delle lesioni del menisco mediale riparabili: nello specifico, sia il gruppo 3-6 mesi che quello >12 mesi, se comparati col gruppo <3 mesi, mostravano una diminuzione nell'incidenza delle suddette lesioni (ODDS RATIO 0.61, $p=0.05$; e ODDS RATIO 0.41, $p<0.001$ rispettivamente).

Con riferimenti temporali simili al precedente, **Tayton et al. [24]** hanno osservato che, su un campione di 205 pazienti, quando confrontati sullo stato di salute dei menischi 3 gruppi di partecipanti sottoposti ad intervento di artroscopia per ACL-R, i pazienti che si sottopongono all'intervento entro 6 mesi sono quelli che rischiano in misura minore il verificarsi di lesioni meniscali (se i menischi erano integri) o il loro progressivo aggravamento (se erano presenti lesioni meniscali al tempo della rottura di LCA). Nello

specifico: nel gruppo senza danno iniziale, 52 pazienti non hanno riportato lesioni meniscali al momento dell'ACL-R a 6 mesi, 21 pazienti a 11 mesi hanno riportato lesioni su un menisco, 4 pazienti hanno riportato lesioni su entrambi a 32 mesi; nel gruppo con lesione iniziale a carico del menisco mediale, 62 pazienti non hanno riportato ulteriore danno al tempo dell'ACL-R a 7,5 mesi, mentre 8 hanno mostrato danno progressivo a 8 mesi di TFI; nel gruppo con lesioni iniziali a carico del menisco laterale, a 8 mesi di TFI 46 pazienti non hanno riportato ulteriori danni, mentre 12 pazienti hanno fatto evidenziare lesioni aggravate a 6.5 mesi.

Infine, **Hyun Ahn et al. [25]**, studiando un campione di 131 pazienti (23 dropout dal numero iniziale di 153 per lost-to follow up e per precedenti lesioni legamentose), hanno individuato in un TFI >12 settimane un importante fattore di rischio per lo sviluppo di instabilità funzionale postoperatoria (ODDS RATIO; 2.22, $p=0.04$), con o senza lesione di grado ≥ 2 del legamento collaterale mediale (LCM/MCL).

3.1.c Studi sulla storia naturale dei pazienti ACL-D

Gfoeller et al. [26] Hanno osservato, con un follow up a 20 anni su un campione iniziale di 41 pazienti ridotto poi a 21 a causa dei dropout (per ACL-R o lesione ACL controlaterale), un aumento nei punteggi soggettivi dell'IKDC (punteggio medio 77.5 +/-18.8%) anche se nessuno dei partecipanti ha raggiunto i livelli di "normalità" nei punteggi oggettivi (1 paziente ha fatto registrare "quasi normale", il 76.2% invece ha mostrato punteggi anormali e il 19% molto anormali), mentre il livello di attività sportiva (su scala IKRS) è diminuito notevolmente rispetto al livello pre-infortunio: media del punteggio da 1.8 a 0.7, $p<0.001$. Allo studio delle radiografie, il 58.8% ha mostrato estesi cambiamenti osteoartrosici, il 17.6% cambiamenti moderati, il 5.9% pochi cambiamenti e il 17.6% nessun cambiamento. Inoltre, i punteggi Fairbank sono aumentati rispetto alla baseline da 0.4 a 2.2, $p<0.001$.

Nello studio prospettico di **Nebelung et al. [27]**, gli autori hanno concluso che, su un campione composto di 19 atleti di alto livello (2 dropout), il ritorno alle attività pre-infortunio con ACL-D comporta, su un follow up di 35 anni, nel 95% dei casi danni meniscali e/o cartilaginei, con un 50% di probabilità di doversi sottoporre a sostituzione protesica totale (TKA). Nello specifico, dopo i primi dieci anni il 79% dei soggetti si era sottoposto ad interventi di meniscectomia; nei secondi dieci anni, 3 su 4 dei pazienti che precedentemente non erano ricorsi ad interventi chirurgici hanno dovuto sottoporsi per

lesioni meniscali; infine, durante l'ultimo periodo di follow up, 26 interventi di artroscopia (abrasioni, sinoviectomie) sono stati condotti su 17 partecipanti.

Buss et al. [28] hanno osservato un campione di 55 partecipanti (6 dropout dal numero iniziale di pazienti selezionati) con basso livello di attività fisica, definita come occupazioni sedentarie e/o attività sportive di livello C (es. jogging, tennis doppio) o A (es. basket, calcio) o B (es. sci, football) ma queste ultime praticate solo occasionalmente. Al follow up il 43% del totale non riportava sintomi o episodi di instabilità, ma sono stati riportati sintomi dolorosi su 40 dei 55 pazienti; 12 pazienti (22%) hanno riportato episodi occasionali di versamento articolare mentre altri 2 hanno fatto riportato versamento persistente. Immagini radiografiche di 42 pazienti dei 55 totali sono state confrontate con quelle alla baseline e si è visto una diminuzione, alla "Hospital for Special Surgery knee radiographic rating system", del punteggio da 27.3 a 26.1 ($p=0.01$)

Tabella 3.a sintesi studi confronto surgery vs non-surgery

AUTORE E ANNO	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	OUTCOMES	FOLLOW-UP	RISULTATI
Hagmeijer et al. 2019	Studio di coorte	1398 pazienti con lesione LCA suddivisi in 3 gruppi: ACL-R (età media 25.2), D-ACL-R (età media 26.9) e Non-Op (età media 34.5); da questi 196 con lesione meniscale secondaria (50 in ACL-R, 83 in D-ACL-R, 63 in Non-Op)	Insorgenza nuove lesioni meniscali e morfologia delle lesioni stesse	7.9 +/- 5.2 anni (range 3 mesi – 22 anni e 9 mesi)	Tasso di nuove lesioni meniscali nei vari gruppi: 7% ACL-R, 33% D-ACL-R, 19% Non-Op; il gruppo ACL-R ha dimostrato rispetto al gruppo Non-Op un'incidenza minore di lesioni meniscali (p<0.01), mentre il gruppo Non-Op ha mostrato un'incidenza minore di lesioni meniscali rispetto al gruppo D-ACL-R (p<0.01); maggior prevalenza lesioni sul menisco mediale (57%) e sui corni posteriori; tali lesioni (e la meniscectomia come trattamento) sono maggiormente associate a insorgenza OA e TKA
Wellsandt et al. 2018	Studio di coorte	105 atleti con lesione LCA suddivisi in un gruppo surgery e un gruppo non-surgery (83 atleti e 22 atleti rispettivamente)	Immagini radiografiche (mediante uso di scala Kellgren-Lawrence), forza del quadricipite, sigle-leg-hop-tests, presenza di versamento articolare e PROMs	5 anni dopo l'infortunio	Incidenza di 5 volte maggiore (5% pazienti non-surgery vs 23% pazienti surgery) di osteoartrosi nel gruppo surgery ma differenza non statisticamente significativa; per la presenza di versamento articolare (p=0.016); no differenze statisticamente significative fra i gruppi per quanto riguarda la forza quadricipitale e i risultati agli hop tests; per quanto riguarda i punteggi sui questionari per i PROMs, il gruppo surgery ha evidenziato punteggi più alti per i livelli soggettivi di funzionalità del ginocchio e minore paura legata al ginocchio (p=0.035 alla TSK-11)
van Meer et al. 2016	Studio di coorte	143 pazienti fra 18 e 45 anni con diagnosi di rottura LCA divisi in 3 categorie: Non-Op, ACL-R <6 mesi e ACL-R >6 mesi	Cambiamenti degenerativi nell'articolazione visti alla RMN valutati secondo lo score MOAKS utilizzando i campi relativi alla cartilagine e agli osteofiti	RMN alla baseline, 1 e 2 anni dopo	In totale, progressioni di danno cartilagineo e osteofiti nel 39% dei pazienti; non sono state trovate differenze statisticamente significative fra i 3 gruppi relative ai cambiamenti degenerativi rilevati alla RMN
Tsoukas et al. 2016	Studio prospettico randomizzato	32 pazienti maschi suddivisi in due gruppi: 15 nel gruppo operative e 17 nel gruppo Non-Op	Segni di osteoartrosi alla RMN, punteggio IKDC, Tegner activity scale e Lysholm	Media 10.1 anni dopo l'inizio del trattamento	Non differenze fra i due gruppi rispetto all'incidenza di segni artrosici alla RMN; migliori invece i risultati in termini di punteggio IKDC (punteggi

					medi IKDC: 86.7 gruppo surgery, 77.5 gruppo non-surgery) e lassità nel gruppo operative (differenza statisticamente significativa)
Frobell et al. 2010	RCT	121 pazienti con lesione LCA suddivisi in due gruppi: gruppo early-surgery (<10 settimane dall'infortunio) e gruppo riabilitazione + dealed- surgery o non-surgery	Cambiamenti, nei 2 anni, di punteggio sulla scala KOOS, questionari SF-36 e TAS	3, 6, 12 e 24 mesi dopo la randomizzazione	No differenze di punteggio ai questionari (KOOS 39.2 vs 39.4, SF-36 88.3 vs 83.3 e 88.1 vs 78, Tegner activity scale 6.5 vs 5) fra i due gruppi di intervento; nei gruppi con intervento ritardato e opzionale c'è stata una maggior incidenza di lesioni meniscali ma non statisticamente significativa (p=0,20);
Meuffels et al. 2009	Studio di coorte	50 atleti di alto livello con lesione LCA 10 anni prima suddivisi in due coorti: trattamento conservativo e trattamento chirurgico	Immagini radiografiche (utilizzo scala Kellgren e Lawrence), lesioni meniscali, stabilità del ginocchio (KT-1000 e pivot shift test), livello di attività (Tegner activity) e punteggio oggettivi e soggettivi di funzionalità (questionari Lysholm e IKDC)	10 anni	Maggior incidenza di artrosi nel gruppo surgery (48% vs 28%, differenza non statisticamente significativa); minor incidenza di meniscectomie nel gruppo surgery (12% vs 40%, p=0.024); maggior stabilità nel gruppo surgery (p<0.001 al KT-1000 e p<0.002 al pivot shift test); no differenze nel livello di attività e nei punteggi soggettivi e oggettivi (p=0.442 scala Lysholm, p=0.683 IKDC)
Seng et al. 2008	Expected-value decision analysis	69 pazienti di età compresa fra 40 e 80 anni	Intervento riuscito, re-infortunio, complicazioni lievi, complicazioni moderate, complicazioni severe	Non specificato	Probabilità di outcome nel gruppo operative: 81% "ben riuscito", re-infortunio 4%, complicazioni lievi 4%, moderate 4% e severe 1%; per il gruppo non-operative: "ben riuscito" 43%, re-infortunio 48%, 0% complicazioni
Kessler et al. 2008	Studio di coorte	109 pazienti, 60 nel gruppo ACL-R e 49 nel gruppo trattamento conservativo	IKDC, KT-1000, Tegner activity, scala Kellgren e Lawrence per le alterazione radiografiche	11.1 anni di media (da 7.5 a 16.3 anni dopo l'inizio del trattamento)	Punteggi maggiori (p=0.008) sulla scala IKDC per i pazienti surgery rispetto ai non-surgery; valori inferiori di instabilità nel gruppo surgery al test del KT-1000 (p<0.05); minor incidenza di osteoartrosi nel gruppo conservativo (24% gruppo non-surgery vs 45% gruppo surgery, cut-off Grado1-2 su scala Kellgren-Lawrence, p=0.03); nessuna differenza statisticamente significativa di punteggi sulla scala Tegner (p=0.9)
Meunier et al. 2007	RCT	42 pazienti surgical (32	Necessità di chirurgia meniscale,	15 anni dall'inizio del trattamento	Minor incidenza di lesioni meniscali

		augmented repair of ACL e 10 not Lysholm, KOOS, Tegner activity, augmented repair), 52 pazienti non-surgical (36 never surgical e 16 secondary ACL-R)	Lysholm, KOOS, Tegner activity, valutazione osteoartrosi radiografica e soddsifazione del paziente		nel gruppo surgery rispetto al non-surgery (surgery 12%, non-surgery 35%, p=0,015); sulla scala Lysholm, il gruppo augmented-surgery ha dimostrato punteggi migliori del gruppo never-surgery; non differenze nei 4 gruppi sulla scala KOOS, sulla scala Tegner activity e alla valutazione radiografica dei segni artrosici (quest'ultimo valore sembra essere legato soprattutto alla presenza o meno dei menischi integri)
Fink et al. 2000	Studio di coorte	113 pazienti assegnati a due gruppi: 72 nel gruppo ACL-R, 41 nel gruppo trattamento conservativo	Scala OAK, Lysholm, IKDC, KT-1000, radiografia anteroposteriore, Innsbruck Knee Sports Rating Scale e test isocinetico per valutare la forza muscolare; necessità di nuovi interventi chirurgici al ginocchio	Follow-up 1 (84.2 +/- 9.6 mesi); follow-up 2 (140 +/- 9.6 mesi)	No differenze fra i due gruppi per quanto riguarda l'incidenza di nuove lesioni (richiedenti o meno chirurgia); migliori punteggi del gruppo surgical in OAK, Lysholm e KT-1000 (p<0,05); no differenze ai test di forza isocinetica; entrambi i gruppi hanno ridotto la partecipazione in sport ad alto impatto, maggiormente quelli del gruppo non-operative (p<0,05, no differenze negli sport a basso impatto); no differenze radiografiche per quanto riguarda i segni di osteoartrosi
Oates et al. 1999	Studio di coorte	5346 sciatori suddivisi in 3 gruppi: pazienti senza storia di lesione LCA (4748), pazienti sottoposti a ACL-R (274), pazienti con LCA mancate (138)	Numero di nuovi infortuni nei tre gruppi	3 anni dall'inizio del reclutamento	Differenze statisticamente significative (p<0.001) sull'incidenza di nuove lesione nei gruppi lesionati (mancanti ACL o ACL-R)-non lesionati e fra ACL-R e D-ACL (p=0.046); gli infortuni occorsi nel gruppo dei mai-lesionati hanno avuto meno bisogno di chirurgia (3 volte di meno, p=0.019) rispetto ai pazienti ACL-R o ACL-D

Tabella 3.b sintesi studi storia naturale ACL-D

AUTORE E ANNO	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	OUTCOME	FOLLOW UP	RISULTATI
Gfoeller et al. 2018	Studio di coorte	21 pazienti di età media 53.1 anni trattati con approccio conservativo	RX (Fairbank score modificato), Innsbruck Knee Sports Rating Scale, IKDC, KT-1000 per la lassità e incidenza lesioni secondarie	5-7, 10-12 e 20-22 anni	Punteggio medio IKDC 77.5 +/- 18.8% (nessun paziente ha raggiunto valori normali; differenza nella lassità postero-anteriore di tibia rispetto al lato sano (p<0.001); diminuzione punteggio sulla scala Innsbruck rispetto al livello preinfortunio (p<0.001); incremento punteggi su scala Fairbank con maggior aumento (p=0.002) sul lato ACL-D rispetto al controlaterale
Nebelung et al. 2005	Studio di coorte	19 atleti di alto livello con lesione LCA trattati tutti con approccio conservativo	Immagini radiografiche e artroscopiche e "storia medica" del ginocchio infortunato durante il periodo di riabilitazione e nei successivi anni	10, 20 e 35 anni dopo l'infortunio	Gli atleti hanno tutti ripreso il loro livello pre-infortunio ma, da 1 a 4 anni dopo, tutti hanno interrotto la carriera per i problemi al ginocchio; il 95% dei partecipanti ha sperimentato, nei vari follow-up, sintomi al ginocchio e/o si è dovuto sottoporre ad interventi di meniscectomia (79% di queste durante il primo follow up) e/o ha presentato avanzati segni di danno cartilagineo e artrosici
Buss et al. 1995	Studio di coorte	55 pazienti con lesione LCA, età media 31 anni e con basso livello atletico, indirizzati al trattamento conservativo	Esame fisico, KT-1000 e esame radiografico (HSS score)	Media di 46 mesi post infortunio (range 26-91 mesi)	Tutti i pazienti hanno lamentato dolore o episodi di dolore al follow up; il 42% di essi non ha avuto episodi di giving way; il 15% ha deciso di sottoporsi ad ACL-R al follow up; 31 pazienti hanno avuto al KT-1000 una differenza side-to-side da 3 a 6 mm, senza correlazione però con sintomi o episodi di giving way; non sostanziali cambiamenti radiografici, forse dovuti alla brevità del follow up (punteggio medio HSS 71)

Tabella 3.c sintesi studi analisi TFI

AUTORE E ANNO	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	OUTCOMES	FOLLOW UP	RISULTATI
Joshi et al. 2019	Studio di coorte	108 pazienti, età media 29.34 anni, Episodi di instabilità e lesioni in cui è stato eseguito ACL-R in un meniscali nel TFI tempo non inferiore ai 3 mesi post-infortunio, suddivisi in due gruppi: instabilità significativa e instabilità non-significativa (cut-off: >1 episodio)		Non specificati	Il 57.41% dei pazienti ha fatto registrare almeno un significativo episodio di giving way; rischio di 10 volte superiore (ODDS RATIO 9.97) di sviluppare lesioni meniscali nei pazienti con almeno un significativo evento di instabilità, soprattutto a carico del menisco mediale (46 lesioni menisco mediale vs 12 menisco laterale); uno scoring system per predire gli episodi di instabilità può aiutare i clinici a programmare i tempi per l'intervento
Sommerfeldt et al. 2018	Studio cross-sectional	860 pazienti con ACL-R in cui fosse specificato almeno il TFI (età media 27 anni)	Età all'ACL-R, TFI, livello di attività sportiva, presenza radiografica di artrosi, presenza di lesioni meniscali e/o condrali	Non trattato	Associazione significativa fra aumento del TFI e presenza di lesioni al menisco mediale (ODD RATIO 3.86, p<0,001), lesioni cartilaginee del condilo femorale mediale (ODDS RATIO 3.42, p<0,001) e lesioni osteoartrosiche (ODDS RATIO 22.03, p<0,001); un aumento del TFI aumenta anche il rischio di riportare lesioni meniscali non riparabili.
Senorski et al. 2018	Studio prospettico comparativo di 2 RCT	147 pazienti estratti da due precedenti RCT	Punteggi IKDC, Kellgren-Lawrence scale e esame fisico	In media 16.4 anni dopo	Metà dei pazienti aveva punteggi superiori al cut-off accettabile stabilito nell'IKDC (punteggio medio 72.2); il 43% dei pazienti ha mostrato punteggi >2 nella scala Kellgren-Lawrence; lo sviluppo di punteggi alti nella scala era maggiormente presente nei pazienti più anziani e con maggior tempo trascorso (>1 anno) fra lesione e chirurgia (p=0.046)
Krutsch et al. 2015	Studio prospettico cross-sectional	233 pazienti di età media 30,5 anni con rottura ACL e sottoposti a chirurgia entro un anno suddivisi in 2 gruppi: early surgery (<6 mesi,	Lesioni concomitanti, durante l'intervento di artroscopia, di menischi e/o cartilagine	Non indicato	No differenze di incidenza lesioni fra early-surgery e delayed-surgery; maggiormente affetto il menisco mediale (40.3% rispetto al laterale

		201 pazienti) e delayed surgery (7-12 mesi, 32 pazienti)			27.9%); nel primo gruppo, le lesioni meniscali si sono mostrate più riparabili di quelle presente nell'altro gruppo (77.2% vs 46.7%, p=0.022), per cui si raccomanda l'intervento entro i 6 mesi se sono presenti concomitanti lesioni meniscali; le lesioni cartilaginee severe (grado 3 e 4) non hanno mostrato diversa prevalenza fra i due gruppi (39.9% <6 mesi vs 31.1% >6mesi)
Brambilla et al. 2015	Studio di coorte	988 pazienti, atleti e non atleti, sottoposti ad ACL-R	Presenza di lesioni meniscali, cartilaginee e TFI (basato su lista d'attesa o scelta del paziente)	Non indicato	Aumento del rischio di lesioni associate nei pazienti che fanno l'intervento dopo 12 mesi rispetto a quelli che lo fanno entro i 3 mesi dall'infortunio (p<0,05), con un aumento del rischio di lesione dello 0,6% per ogni mese che passa dalla lesione iniziale; il rischio aumenta per le lesioni al menisco mediale ma non per quello laterale (p<0.05); le lesioni condrali aumentano ma non con differenze statisticamente significative, forse perché il periodo di 12 mesi è troppo stretto per vedere risultati
Ralles et al. 2015	Studio di coorte	1434 pazienti sottoposti a ACL-R e suddivisi in tre gruppi in base al TFI: 0-3 mesi, 4-12 mesi e 12 mesi dopo l'infortuni	Presenza lesioni associate (meniscali e cartilaginee)	Non indicato	Associazione statisticamente significatvia (p<0,001) per aumento lesioni cartilaginee associate (su troclea, condilo femorale laterle e plateau tibiale mediale) e lesioni del menisco mediale con aumento del TFI;
Hyun Ahn et al. 2015	Studio case-control	131 pazienti sottoposti ad ACL-R con età media 39 anni, tempo medio infortunio-intervento 8 settimane; dopo l'intervento, sono stati suddivisi in due gruppi: side-to-side difference <5 mm e pivot shift grado 0-1, side-to-side-difference >5mm e pivot shift >grado 2	Instabilità post-operatoria valutata sia a livello radiologico, mediante Telos device, che con esame fisico (pivot shift test)	Tempo medio follow up 55 mesi (25-100 mesi)	E' stato osservato come fattore di rischio per un'instabilità post-intervento un tempo fra infortunio-intervento maggiore di 12 settimane (p<0,05)
Anderson et al. 2014	Studio di coorte	130 pazienti di età media 14 anni suddivisi in 3 categoria in base al tempo dell'intervento chirurgico rispetto all'infortunio: acute-	Presenza e tipologia di lesioni meniscali e condrali al momento dell'intervento; presenza e numero di episodi di instabilità nel	Non indicato	Correlazione fra ritardo dell'operazione + episodi di instabilità e aumento incidenza di lesioni del menisco laterale (OR 1.68 gruppo 6-

		surgical (<6 settimane), subacute- surgery (6-12 settimane), dealedy- surgery (>12 settimane)	periodo pre-intervento			12 settimane, 2.23 gruppo >12 settimane), mediale (0.92 gruppo 6-12 settimane), 3.51 gruppo >12 settimane) e lesioni condrali (p=0.005)
Chhadia et al. 2011	Studio cross-sectional	1252 pazienti sottoposti ad ACL-R suddivisi in 4 gruppi in base al tempo dall'infortunio: 0-3 mesi, 3-6 mesi, 6-12 mesi, >12 mesi	Presenza di lesioni concomitanti (meniscali e/o condrali) al momento dell'intervento e relazione con il tempo dall'infortunio	Non specificato		Associazione significativa fra aumento del TFI e delle lesioni meniscali; p<0,05 per le lesioni al menisco mediale nei gruppi 6-12 mesi e >12 mesi rispetto al gruppo <3 mesi; no associazione statisticamente significativa con menisco laterale; aumento del rischio di lesioni cartilaginee (p<0,05) per tutti e tre i gruppi comparati al gruppo 0-3 mesi; aumento rischio lesioni meniscali irripetibili con aumento TFI (OR 0.61 gruppo 3-6 mesi, 0.41 gruppo >12 mesi, entrambi p<0.05)
Tayton et al. 2008	Studio di coorte	205 pazienti con lesioni LCA sottoposti a intervento suddivisi in 3 gruppi: no lesioni meniscali, lesione menisco mediale e lesione menisco laterale	Differenze alla RMN o per via artroscopica dello stato dei menischi al momento della diagnosi e a quello dell'intervento e confronto con TFI	Non indicati		Pazienti senza danno iniziale e senza danno meniscale al momento dell'intervento hanno mostrato TFI <6 mesi; pazienti senza danno iniziale e danno meniscale singolo hanno mostrato tempo medio di 11 mesi, mentre per danno ad entrambi i menischi tempo medio 32 mesi

4. DISCUSSIONE

Scopo di questa revisione è stato quello di condurre una ricerca che individuasse le differenze, in termini di outcome, fra approccio chirurgico e conservativo della lesione del LCA e del riscontro di un eventuale maggior rischio di incorrere in lesioni secondarie nei pazienti con ACL-D o con elevato TFI al tempo dell'intervento.

Per quanto riguarda il confronto fra approccio conservativo e approccio chirurgico al paziente con lesione del LCA, sono state raccolte diverse prove a favore del trattamento chirurgico [3, 4, 10, 12, 14] se si prende come riferimento il rischio di incorrere in lesioni secondarie, come ad esempio lesioni meniscali o cartilaginee. Anche il lavoro di Seng et al. [9] porta in questa direzione, ma è necessario evidenziare che in esso il risultato dell'expected-value decision era molto influenzato dalla paura del paziente di sviluppare instabilità funzionale qualora non si fosse optato per l'intervento chirurgico. Comunque, questi risultati sembrano confermare quelli di altri lavori proposti sul tema, come Lien-Iversen et al. [6] i quali, dopo l'analisi quantitativa dei dati, hanno riscontrato un decremento significativo della necessità di interventi di meniscectomia secondari dopo l'intervento di ACL-R (RR 0.34). Altre dati confermano queste osservazioni anche nella popolazione pediatrico-adolescenziale, come Ramski et al. [5] e Vavken et al. [29]. Infatti, i primi hanno evidenziato una probabilità del 67% di subire lesioni meniscali secondarie nei pazienti trattati conservativamente rispetto al 4% dei pazienti operati. I secondi, invece, hanno osservato che anche in pazienti in cui non si è raggiunta la maturità scheletrica, l'approccio conservativo aumenta il rischio di sviluppare instabilità sintomatica, lesioni meniscali e cartilaginee. Quindi, sembra esserci un ruolo protettivo dell'ACL-R quando si parla di lesioni meniscali secondarie alla lesione LCA, forse determinato dalla restaurata biomeccanica articolare. Stesso discorso non lo si può fare per quanto concerne lo sviluppo dell'osteoartrosi. Infatti, sebbene alcuni lavori [4, 7, 8, 11] non abbiano riscontrato differenze in termini di incidenza fra pazienti chirurgici e non chirurgici, altri [10, 14,15] hanno osservato un aumento del rischio nel gruppo chirurgico. Tra questi va però precisato che solo il lavoro di Kesslerr et al. [10] ha raggiunto differenze di punteggio statisticamente significative fra i gruppi ($p=0.03$). Comunque, la revisione sistematica di Lien-Iversen et al. [6] sembrerebbe confermare i risultati di questi ultimi lavori citati. Su questo aspetto, quindi, non c'è ancora accordo in letteratura. Stando a questi lavori, si potrebbe comunque affermare che l'intervento di ACL-R non necessariamente favorisca lo sviluppo dell'osteoartrosi, ma non è nemmeno possibile affermare che la ricostruzione

riduca il rischio di sviluppare osteoartrosi. Nei confronti della funzionalità e dei PROM, invece, nonostante spesso fra gli studi vengano usate scale di valutazione differenti, molti lavori mostrano una sovrapponibilità di risultati fra gruppi chirurgici e conservativi [4, 13, 14, 15], mentre altri si dimostrano favorevoli all'approccio chirurgico [8, 10], in linea con altri studi già presenti in letteratura [6]. La varietà di scale valutative utilizzate fra i vari studi, però, non permette di confrontare direttamente i risultati delle diverse ricerche e non permette di evidenziare con chiarezza l'eventuale superiorità o inferiorità dei diversi approcci. Inoltre, una delle scale più utilizzate che mostra una superiorità dell'approccio chirurgico è l'IKDC, il cui punteggio è però influenzato in maniera rilevante dalla lassità meccanica e come tale potrebbe determinare risultati maggiori nei gruppi chirurgici a parità di funzionalità con i gruppi conservativi. A chiosa del discorso, va detto inoltre che tutte le considerazioni fatte sin qui sono da prendersi con cautela dato che gli unici 2 RCT analizzati presentano un medio rischio di bias, mentre le altre fonti sono tutti studi osservazionali e, quindi, con un limitato livello qualitativo di evidenza.

Analizzando, invece, la storia naturale dei pazienti privi di LCA, notiamo che in letteratura sono già presenti diversi lavori che evidenziano il ruolo che l'infortunio al LCA riveste nel favorire l'insorgenza di osteoartrosi [30, 31] sia perché, in concomitanza ad esso, spesso si lesionano anche i menischi [31], sia perché un ginocchio con ACL-D è più esposto a lesioni condrali, le quali rappresentano l'anticamera dell'osteoartrosi [30]. Il lungo studio prospettico di Nebelung et al. [27] sembra inserirsi in questo filone di letteratura, ma bisogna evidenziare che il campione selezionato comprendeva solo atleti d'élite. Questo, infatti, è in contrasto con quanto affermato da Buss et al. [28] i quali giungevano alla conclusione che, in una popolazione senza elevate richieste fisico-lavorative e sportive (sport classificati come "Gruppo B", in cui vi fossero "moderate ACL-demand activities") la scelta del trattamento conservativo può essere raccomandata, tenendo conto dell'eventualità di sintomi o episodi di instabilità. Questi dati confortanti sono confermati anche dal lavoro di Gfoeller et al. [26] dove si evidenzia che, nonostante le alterazioni radiografiche di tipo degenerativo, la soddisfazione dei pazienti ai questionari era alta e molti, se avevano interrotto la propria attività fisica, lo avevano fatto non per sintomi al ginocchio ma per cambiamenti nello stile di vita. Inoltre, sempre in questo studio, il tipo di attività fisica non sembra essere un fattore di rischio strettamente correlato con una maggior incidenza di osteoartrosi, motivo per cui questi risultati possono costituire una mediazione fra quelli precedentemente citati [27, 28]. In aggiunta, è doveroso dire che in tutti e tre i lavori [26, 27, 28] è stato identificato come fattore di rischio per l'aumento del

rischio di OA una concomitante o secondaria lesione meniscale. Studiando lavori già presenti in letteratura come quello di Mehl et al. [32] si nota che l'aumento di lesioni meniscali e cartilaginee incrementa soprattutto dopo 6 e 12 mesi rispettivamente, soprattutto al menisco mediale se si registrano frequenti episodi di giving way [33]. Lo stato dei menischi, il coping, il grado di attività sportiva e la soddisfazione del paziente sono quindi elementi fondamentali da tenere in considerazione quando si sceglie di proporre un trattamento conservativo del LCA, onde prevenire complicanze, anche alla luce del fatto che, come visto da Duncan et al. [34], l'esercizio veste un ruolo ancora non chiaro sulla diminuzione degli episodi di instabilità e di prevenzione dell'osteoartrosi. Queste considerazioni, prima di essere prese come riferimento per proporre raccomandazioni, dovranno comunque essere corroborate da altri studi, dato il basso livello di evidenza dei lavori sopracitati.

Fra gli studi che, invece, hanno osservato la correlazione fra aumento del TFI e aumento del rischio di sviluppare lesioni secondarie, molti concordano sul fatto che un TFI prolungato possa condurre ad incrementare la probabilità di subire nuove lesioni meniscali [16, 17, 20, 21, 22, 23]. Nello specifico, alcuni lavori [16, 17, 20, 21, 23] concordano sull'attribuire ad un TFI maggiore, un rischio di lesione del menisco mediale maggiore. Chhadia et al. e Anderson et al. [23, 22] lo correlano anche al rischio per le lesioni a carico del menisco laterale, ma va precisato che il primo [23], in merito a questo outcome, non ha trovato differenze statisticamente significative fra i gruppi e stessa cosa si è registrata anche nel secondo [22] sul suo campione di pazienti pediatrici. Bisogna aggiungere che fra i vari autori non c'è accordo su quale sia il TFI limite oltre il quale questo rischio verso nuove lesioni meniscali diventi veramente significativo. Infatti, alcuni [16, 20, 21, 23] sembrano indicare come periodo a minor rischio quello inferiore ai 3 mesi. Su questa linea si inserisce anche il lavoro di Hyun Ahn et al. [25], il quale però è particolare perché correla un TFI >12 settimane ad un aumentato rischio di instabilità non pre- ma postoperatoria. Anderson et al. [22], invece, indicano come periodo "safe" un tempo <6 settimane ma, ricordiamo, che i loro dati non hanno raggiunto significatività statistica. Sommerfeldt et al. [17], invece, hanno individuato la minor incidenza di lesioni meniscali nel primo quartile (<36 settimane post infortunio). Altri lavori [19, 24] raccomandano l'intervento entro i 6 mesi, mentre altri [18] entro un anno. Per quanto riguarda, invece, l'incidenza delle lesioni sulla cartilagine articolare, il lavoro di Krusch et al. [19] non ha trovato differenze fra i gruppi, mentre altri [17, 21, 22] hanno evidenziato che un TFI prolungato espone a maggiori lesioni cartilaginee, sempre considerando i rispettivi tempi di

follow up. Anche Brambilla et al. [20] hanno individuato una correlazione, ma questa non ha raggiunto valori di $p < 0.05$. Alcuni studi [18, 17], inoltre, associano un TFI maggiore (rispettivamente di >1 anno e >36 settimane progressive) ad un aumento della presenza di segni radiografici di osteoartrosi. I due lavori, però, non hanno utilizzato le stesse scale di riferimento: quello di Senorski et al. [18] ha usato la Kellgren-Lawrence, mentre quello di Sommerfeldt et al. [17] l'IKDC. Come per gli altri due punti cardine della discussione, anche in questo caso non sembra possibile arrivare a conclusioni certe dato il basso livello di evidenza degli studi, la variabilità fra le scale di valutazione e i diversi tempi di follow up considerati nei vari lavori. Sembrerebbe, comunque, che ritardare l'intervento esponga il ginocchio a subire più lesioni sul menisco mediale, e questo in parte confermerebbe i dati a sostegno dell'ipotesi che l'ACL-R protegga il paziente da successivi interventi per meniscectomia. In aggiunta, un TFI superiore ad un anno sembrerebbe essere un fattore di rischio per lo sviluppo di lesioni cartilaginee.

5. CONCLUSIONI

I risultati di questa revisione sono da considerare con cautela data l'eterogeneità dei lavori analizzati e la loro qualità metodologica. Con tutte le limitazioni del caso, però, possiamo riassumere alcuni punti chiave, rispettando i filoni interpretativi degli studi mantenuti durante tutto l'elaborato:

- confrontando ACL-R con trattamento conservativo, sembra che il primo possa prevenire l'insorgenza di lesioni intraarticolari secondarie, soprattutto a carico dei menischi. Non ci sono, invece, evidenze di un ruolo protettivo dell' ACL-R nei confronti dello sviluppo di osteoartrosi né sembra che questo tipo di approccio sia superiore a quello conservativo in termini di PROM;
- i pazienti con ACL-D sembrano essere più esposti a sviluppare osteoartrosi rispetto ai pazienti sani ma solo se, al momento della rottura del LCA, si associano altre lesioni intraarticolari. Inoltre, il grado di attività (sportiva e lavorativa) sembra giocare un ruolo importante nello sviluppo di osteoartrosi;
- se confrontati pazienti sottoposti a ACL-R, un TFI maggiore sembra aumentare progressivamente l'incidenza di lesioni secondarie, in particolare quelle a carico del menisco mediale; il cut-off temporale preso come riferimento è quello dei 6 mesi dall'infortunio.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Monk et al. Surgical versus conservative interventions for treating anterior cruciate ligament injuries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 3;4:
2. van Melik et al. Evidence-based clinical practice update: practice guidelines for anterior cruciate ligament rehabilitation based on a systematic review and multidisciplinary consensus. *Br J Sports Med.* 2016 Dec;50(24):1506-1515.
3. Hagmeijer et al. Secondary Meniscal Tears in Patients With Anterior Cruciate Ligament Injury: Relationship Among Operative Management, Osteoarthritis, and Arthroplasty at 18-Year Mean Follow-up. *Am J Sports Med.* 2019 Jun;47(7):1583-1590.
4. Meunier et al. Long-term results after primary repair or non-surgical treatment of anterior cruciate ligament rupture: a randomized study with a 15-year follow-up. *Scand J Med Sci Sports.* 2007 Jun;17(3):230-7.
5. Ramski et al. Anterior cruciate ligament tears in children and adolescents: a meta-analysis of nonoperative versus operative treatment. *Am J Sports Med.* 2014 Nov;42(11):2769-76.
6. Lien-Iversen et al. Does surgery reduce knee osteoarthritis, meniscal injury and subsequent complications compared with non-surgery after ACL rupture with at least 10 years follow-up? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2020 May;54(10):592-598.
7. van Meer et al. Degenerative Changes in the Knee 2 Years After Anterior Cruciate Ligament Rupture and Related Risk Factors: A Prospective Observational Follow-up Study. *Am J Sports Med.* 2016 Jun;44(6):1524-33.
8. Tsoukas et al. No difference in osteoarthritis after surgical and non-surgical treatment of ACL-injured knees after 10 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Sep;24(9):2953-2959.
9. Seng et al. Operative versus nonoperative treatment of anterior cruciate ligament rupture in patients aged 40 years or older: an expected-value decision analysis. *Arthroscopy.* 2008 Aug;24(8):914-20.
10. Kessler et al. Function, osteoarthritis and activity after ACL-rupture: 11 years follow-up results of conservative versus reconstructive treatment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008 May;16(5):442-8.

11. Fink et al. Long-term Outcome of Operative or Nonoperative Treatment of Anterior Cruciate Ligament Rupture - Is Sports Activity a Determining Variable? *Int J Sports Med.* 2001 May;22(4):304-9.
12. Oates et al. Comparative injury rates of uninjured, anterior cruciate ligament-deficient, and reconstructed knees in a skiing population. *Am J Sports Med.* 1999 Sep-Oct;27(5):606-10.
13. Frobell et al. A randomized trial of treatment for acute anterior cruciate ligament tears. *N Engl J Med.* 2010 Jul 22;363(4):331-42.
14. Meuffels et al. Ten year follow-up study comparing conservative versus operative treatment of anterior cruciate ligament ruptures. A matched-pair analysis of high level athletes. *Br J Sports Med.* 2009 May;43(5):347-51.
15. Wellsandt et al. Does Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Improve Functional and Radiographic Outcomes Over Nonoperative Management 5 Years After Injury? *Am J Sports Med.* 2018 Jul;46(9):2103-2112.
16. Joshi et al. A Definition of Significant Instability and a Scoring System for Predicting Meniscal Tears in ACL-Deficient Knees. *Orthop J Sports Med.* 2019 Aug 29;7(8):
17. Sommerfeldt et al. (a) Relationship Between Time to ACL Reconstruction and Presence of Adverse Changes in the Knee at the Time of Reconstruction. *Orthop J Sports Med.* 2018 Dec 11;6(12):2325967118813917.
18. Senorsky et al. Preoperative and Intraoperative Predictors of Long-Term Acceptable Knee Function and Osteoarthritis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: An Analysis Based on 2 Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy.* 2019 Feb;35(2):489-499.
19. Krutsch et al. Timing of anterior cruciate ligament reconstruction within the first year after trauma and its influence on treatment of cartilage and meniscus pathology. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017 Feb;25(2):418-425.
20. Brambilla et al. Prevalence of Associated Lesions in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Correlation With Surgical Timing and With Patient Age, Sex, and Body Mass Index. *Am J Sports Med.* 2015 Dec;43(12):2966-73.
21. Ralles et al. Incidence of Secondary Intra-articular Injuries With Time to Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med.* 2015 Jun;43(6):1373-9.
22. Anderson et al. Correlation of meniscal and articular cartilage injuries in children and adolescents with timing of anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2015 Feb;43(2):275-81.

23. Chhadia et al. Are meniscus and cartilage injuries related to time to anterior cruciate ligament reconstruction? *Am J Sports Med.* 2011 Sep;39(9):1894-9.
24. Tayton et al. A correlation of time with meniscal tears in anterior cruciate ligament deficiency: stratifying the risk of surgical delay. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009 Jan;17(1):30-4.
25. Hyun Ahn et al. Risk factors for knee instability after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Sep;24(9):2936-2942.
26. Gfoeller et al. Non-operative treatment of ACL injury is associated with opposing subjective and objective outcomes over 20 years of follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019 Aug;27(8):2665-2671.
27. Nebelung et al. Thirty-five years of follow-up of anterior cruciate ligament-deficient knees in high-level athletes. *Arthroscopy.* 2005 Jun;21(6):696-702.
28. Buss et al. Nonoperative treatment of acute anterior cruciate ligament injuries in a selected group of patients. *Am J Sports Med.* 1995 Mar-Apr;23(2):160-5.
29. Vavken et al. Treating anterior cruciate ligament tears in skeletally immature patients. *Arthroscopy.* 2011 May;27(5):704-16.
30. Fithian et al. Fate of the anterior cruciate ligament-injured knee. *Orthop Clin North Am.* 2002 Oct;33(4):621-36.
31. Simon et al. The Relationship between Anterior Cruciate Ligament Injury and Osteoarthritis of the Knee. *Adv Orthop.* 2015;2015:928301.
32. The ACL-deficient knee and the prevalence of meniscus and cartilage lesions: a systematic review and meta-analysis (CRD42017076897). *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019 Jun;139(6):819-841.
33. Sommerfeldt et al. (b) Recurrent Instability Episodes and Meniscal or Cartilage Damage After Anterior Cruciate Ligament Injury: A Systematic Review. *Orthop J Sports Med.* 2018 Jul 24;6(7):2325967118786507.
34. Duncan et al. A systematic review to evaluate exercise for anterior cruciate ligament injuries: does this approach reduce the incidence of knee osteoarthritis? *Open Access Rheumatol.* 2016 Jan 8;8:1-16. eCollection 2016.

