

## **Paziente con recidiva ossea triplo negativa di carcinoma mammario lobulare esordito come malattia HR+/HER2-: controllo duraturo di malattia con sacituzumab govitecan in seconda linea**

**FILIPPO MERLONI<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Medical Oncology, Breast & GYN Unit, Irccs Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola (Forlì-Cesena).

*Pervenuto il 23 marzo 2026. Accettato il 31 marzo 2026.*

**Riassunto.** Viene descritto il caso clinico di una paziente postmenopausa inizialmente sottoposta a quadrantectomia destra per un carcinoma mammario lobulare stadio pT1c (m) pN0 (sn 0/2), con bioprofilo: ER 100%, PgR 0%, Ki-67 15%, HER2 non amplificato. Seguivano radioterapia complementare e terapia endocrina adiuvante con anastrozolo per 7 anni. A quasi 3 anni dal termine della terapia endocrina si manifestava recidiva di malattia al femore destro per cui eseguiva biopsia ossea che rivelava la presenza di metastasi da carcinoma mammario lobulare con bioprofilo triplo-negativo. A seguire, per frattura patologica del femore, la paziente si sottoponeva a intervento di osteosintesi con chiodo endomidollare. La stadiazione eseguita con TC total-body (TC TB) non mostrava ulteriori lesioni secondarie, tuttavia la risonanza magnetica whole-body (RM-WB) richiesta a completamento di stadiazione evidenziava la presenza di altre metastasi ossee. In considerazione della negatività di PD-L1, BRCA wild type, del carico di malattia e delle condizioni cliniche (ECOG 2), la paziente iniziava una prima linea di trattamento con nab-paclitaxel in associazione a denosumab 120 mg 1 fl sottocute ogni 28 giorni. Alla seconda rivalutazione di malattia (dopo circa 6 mesi), la TC TB mostrava stabilità di malattia, mentre la RM-WB mostrava progressione ossea. Si sospendeva pertanto nab-paclitaxel a favore di una seconda linea di terapia con sacituzumab govitecan associato a G-CSF di profilassi alla luce degli episodi di neutropenia registrati durante il precedente trattamento chemioterapico e delle condizioni cliniche (ECOG 2). Alla prima rivalutazione di malattia effettuata dopo 3 mesi di trattamento, si evidenziava controllo della malattia sia alla TC TB sia alla RM-WB; quest'ultima mostrava tuttavia progressione di una singola lesione ossea a livello di L4. La paziente veniva sottoposta a radioterapia stereotassica della suddetta lesione e veniva candidata a proseguire con sacituzumab govitecan alla medesima dose. Dopo circa 10 mesi di trattamento la paziente prosegue ancora sacituzumab govitecan con buona tolleranza e gli esami strumentali testimoniano una stabilità di malattia.

**Parole chiave.** Carcinoma mammario lobulare, discordanza fenotipica, oligoprogressione, risonanza magnetica whole body, sacituzumab govitecan, triplo-negativo.

*A patient with a triple-negative bone recurrence of lobular breast cancer that initially presented as HR+/HER2- disease: sustained disease control with sacituzumab govitecan in the second-line setting.*

**Summary.** A postmenopausal woman was initially diagnosed with right-sided invasive lobular breast carcinoma and underwent quadrantectomy. Final pathology revealed stage pT1c (m) pN0 (sn 0/2) disease with the following biological profile: ER 100%, PgR 0%, Ki-67 15%, HER2 non-amplified. She received adjuvant radiotherapy followed by 7 years of adjuvant endocrine therapy with anastrozole. Approximately three years after completion of endocrine therapy, the patient developed a disease recurrence in the right femur. A bone biopsy was performed, revealing metastasis from lobular breast carcinoma with a triple-negative biological profile. Subsequently, due to a pathological femoral fracture, the patient underwent surgical fixation with an intramedullary nail. A total-body CT scan did not reveal additional metastatic sites; however, whole-body MRI demonstrated additional bone metastases. Given PD-L1 negativity, BRCA wild type, disease burden, and an ECOG performance status of 2, first-line systemic therapy with nab-paclitaxel was initiated in combination with denosumab 120 mg subcutaneously every 28 days. At the second radiological reassessment (after 6 months), a total-body CT scan showed stable disease, whereas a whole-body MRI documented bone progression. Nab-paclitaxel was therefore discontinued and second-line treatment with sacituzumab govitecan was started, with prophylactic G-CSF due to previous neutropenia and ECOG 2 performance status. After three months, imaging demonstrated overall disease control on both CT and whole-body MRI, with progression of a single bone lesion at the L4 vertebral level. The patient underwent stereotactic radiotherapy to the L4 lesion and continued sacituzumab govitecan at the same dose. After approximately 10 months of treatment, the patient remains on sacituzumab govitecan with good tolerability and sustained radiologically stable disease.

**Key words.** Lobular breast cancer, oligoprogression, phenotypic discordance, sacituzumab govitecan, triple-negative, whole-body magnetic resonance imaging.

## Introduzione

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) rappresenta circa il 10-15% di tutti i casi di tumore mammario, è solitamente più aggressivo e determina una sopravvivenza globale (OS) inferiore rispetto agli altri sottotipi.

Storicamente la chemioterapia ha rappresentato l'unica opzione terapeutica per il TNBC metastatico (mTNBC), senza riuscire a garantire risposte durature che potessero influenzare in maniera significativa la sopravvivenza di queste pazienti<sup>1</sup>.

Negli ultimi anni l'orizzonte terapeutico di tale sottotipo si è tuttavia ampliato. Gli studi IMPASSION130 e KEYNOTE 355 hanno portato all'approvazione del trattamento combinato di chemioterapia e inibitori dei checkpoint immunitari (rispettivamente atezolizumab e pembrolizumab) nella prima linea di trattamento delle pazienti con positività di PD-L1<sup>2,3</sup>.

Gli studi OlympiAD ed Embraca hanno affermato il ruolo dei PARP inibitori (rispettivamente olaparib e talazoparib) nelle pazienti con mutazioni germinali di BRCA1/2, pre-trattate con antraciclina e taxano in setting (neo)adiuvante o metastatico (a meno che fossero state considerate non eleggibili per questi trattamenti) dimostrando che tali farmaci portano a un beneficio in sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioterapia standard<sup>4,5</sup>.

In epoca più recente il TNBC ha iniziato a beneficiare della nuova classe farmacologica degli anticorpi farmaco coniugati (ADC), in particolare del trastuzumab deruxtecan (in caso di malattia HER2-low) e del sacituzumab govitecan (SG).

Quest'ultimo è un ADC costituito da un anticorpo diretto contro Trop-2 (antigene di superficie cellulare del trofoblasto 2, un antigene epiteliale sovraespresso nell'80-90% di tutti i TNBC) coniugato al farmaco citotossico SN-38 tramite un linker proprietario idrolizzabile<sup>6,7</sup>.

Mentre il trastuzumab deruxtecan è stato approvato in questo sottogruppo di pazienti sulla base dei risultati statisticamente e clinicamente significativi di uno studio (Destiny Breast 04) in cui tuttavia solo una minoranza delle pazienti aveva un tumore triplo negativo (110 pazienti, considerando anche quelli con un'espressione del recettore per gli estrogeni tra 1 e 10%)<sup>8</sup>, l'utilizzo di SG è al contrario supportato da uno studio totalmente dedicato alle pazienti con malattia triplo-negativa (ASCENT), trial clinico di fase III, randomizzato che ha dimostrato una superiorità statisticamente e clinicamente significativa di SG in confronto alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore sia in PFS (mPFS 4,8 vs 1,7 mesi) sia in termini di OS (mOS 11,8 vs 6,9 mesi). SG ha mostrato un profilo di sicurezza gestibile, con ≤5% di interruzioni del trattamento correlate a eventi avversi<sup>9</sup>.

Le pazienti arruolate sono pazienti con mTNBC recidivato o refrattario ad almeno due precedenti

regimi standard di chemioterapia (senza un limite massimo) per malattia localmente avanzata non resecabile o metastatica.

Sulla base di tale studio, sacituzumab è attualmente rimborsato in monoterapia per le pazienti che hanno ricevuto almeno due terapie sistemiche precedenti, di cui almeno una per la malattia avanzata/metastatica.

## Caso clinico

Si descrive il caso di una paziente di 68 anni. In anamnesi vengono riferiti: episodio di fibrillazione atriale cardiovertita, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, gastrite ed ernia iatale, prolasso della valvola mitralica, frattura omero sinistro e malleolo destro per caduta accidentale nel 2010.

Come terapia in atto a domicilio si segnala: edoxaban 30 mg/die, flecainide acetato 50 mg/die, olmesartan + amlodipina 20/5 mg/die, omeprazolo 20 mg la mattina, allopurinolo 300 mg/die, vitamina D 10000 UI 30 gtt a settimana, atorvastatina 20 mg/die.

In data 20/04/2014 la paziente aveva eseguito un intervento di quadrantectomia destra con biopsia del linfonodo sentinella per neoplasia infiltrante bifocale. Entrambi i noduli (rispettivamente di 20 mm e 5 mm) risultavano essere carcinoma lobulare infiltrante a varietà classica di grado 2 con il seguente bioprofilo: ER 100%, PgR 0%, Ki-67 15%, HER2 non amplificato. Lo stadio di malattia era: pT1c (m) pN0 (sn 0/2), assenza di invasione linfovaskolare, margini negativi.

Seguivano trattamento radioterapico complementare e terapia endocrina con anastrozolo che proseguiva fino a luglio 2021 per un totale di 7 anni di terapia adjuvante.

A giugno 2024, per comparsa di dolore all'arto inferiore destro eseguiva approfondimenti tra cui una TC del femore, che mostrava un'area di lisi della struttura scheletrica a livello del terzo medio della diafisi femorale estesa per 6 cm con coinvolgimento della corticale posteriore, e una RM della coscia, che mostrava esiti di frattura composta al terzo diafisario prossimale del femore dx con estesa area disomogenea lungo la diafisi medio prossimale caratterizzata da segnale elevato nelle sequenze a TR elevato con diffuso enhancement post contrastografico estesa longitudinalmente per 9,2 cm.

Effettuava pertanto anche TC total-body (TC TB) di stadiazione che non mostrava altri reperti di significato oncologico.

In data 27/06/2024 effettuava biopsia del femore destro con evidenza di metastasi ossea da carcinoma lobulare mammario. Bioprofilo: ER 0%, PgR 0%, Ki-67 40%, HER2 0. PD-L1 CPS score: <5 (0). Non è stato possibile richiedere il test Ventana (Sp142), in quanto non valutabile su osso.

In data 05/07/2024 a seguito di caduta con frattura scomposta del femore destro, la paziente veniva sot-

toposta a intervento ortopedico di riduzione e osteosintesi con chiodo endomidollare.

Alla luce delle caratteristiche di malattia, che deponevano per TNBC, tenuto conto della limitata estensione di malattia (singola voluminosa lesione ossea), delle condizioni cliniche (ECOG PS 2) condizionate dal recente intervento ortopedico, vista la negatività di PD-L1 in paziente con BRCA wild type, si proponeva chemioterapia di prima linea con nab-paclitaxel 125 mg/mq giorni 1,8,15 ogni 28 giorni in associazione a denosumab 120 mg 1 fl sottocute ogni 28 giorni. Iniziava i suddetti trattamenti ad agosto 2024.

Contestualmente, vista l'istologia lobulare e la singola lesione ossea, veniva richiesto completamento di stazione con RM-WB, eseguita prima dell'avvio della chemioterapia, che rivelava la presenza di alcune piccole alterazioni focali del segnale riferibili in prima istanza a localizzazioni di malattia alla teca cranica, D12, L3, L5 e bacino.

Nell'agosto 2024 veniva avviato il suddetto trattamento di prima linea. Si effettuava inoltre radioterapia (dose totale 8Gy in singola seduta) sul femore destro.

A fine marzo 2025, alla seconda rivalutazione radiologica, la TC TB mostrava stabilità di malattia. La

RM-WB mostrava stabilità delle lesioni ossee note, ma comparsa di nuove lesioni a livello di S1, L4 e a carico di alcune coste di destra (figura 1).

La paziente presentava inoltre una neuropatia sensitivo-motoria di grado 2 e ripetuti episodi di neutropenia G2-3.

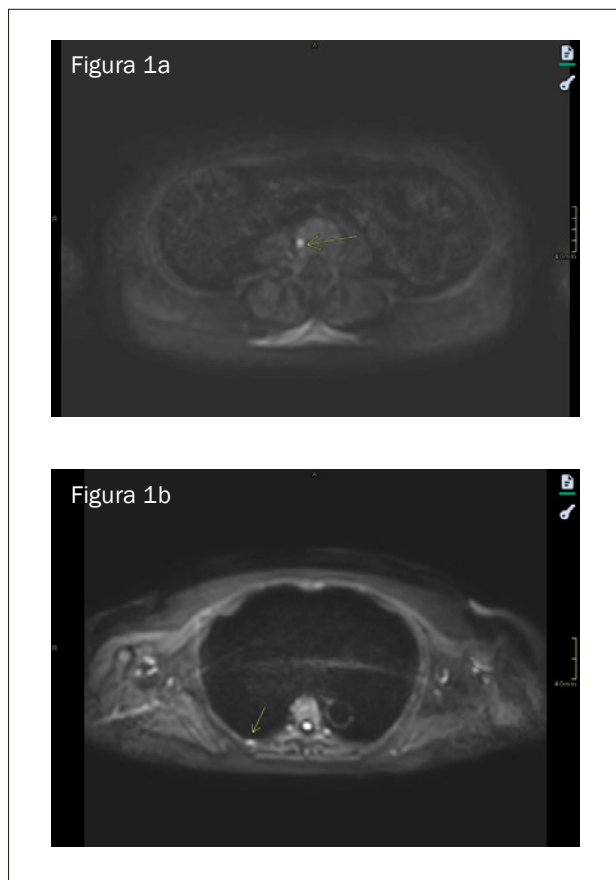
Alla luce della progressione ossea di malattia e della tossicità imputabile a nab-paclitaxel, si decideva di sospendere tale trattamento.

Si proponeva avvio di terapia di seconda linea con SG 10 mg/kg giorno 1 e giorno 8 ogni 21 giorni.

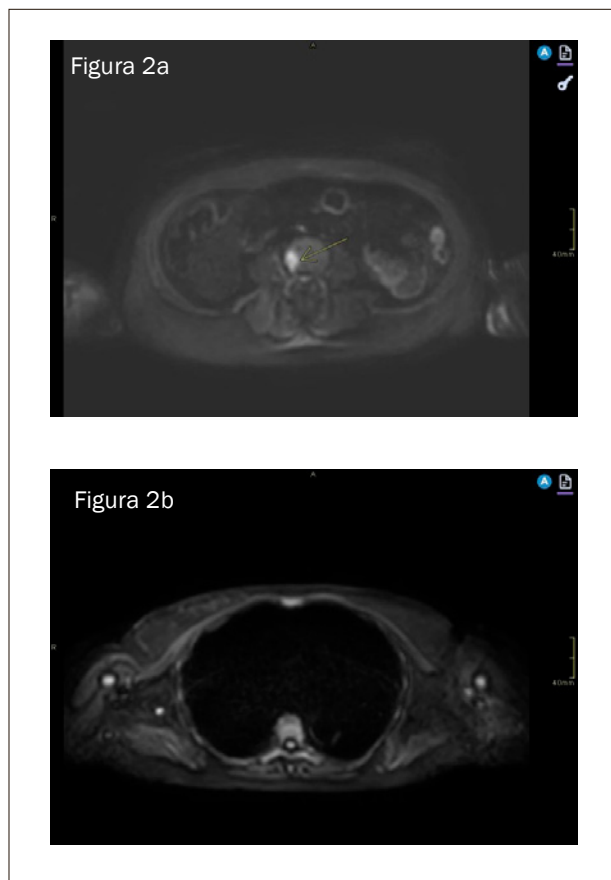
La paziente, all'avvio della terapia, presentava un ECOG PS 2. Si decideva, alla luce anche dei pregressi episodi di neutropenia in corso di nab-paclitaxel, di associare la profilassi con G-CSF (filgrastim) dal giorno +10 al +14 sin dal primo ciclo. Si impostava inoltre terapia preventiva dell'emesi ritardata indotta da terapia (desametasone 8 mg/die per 3 giorni, ondansetron 8 mg e metoclopramide 10 mg al bisogno).

Il trattamento con SG iniziava ad aprile 2025. Il trattamento risultava ben tollerato.

Prima rivalutazione di malattia a luglio 2025. La RM-WB mostrava progressione ossea di singola nota lesione del rachide lombosacrale (L4) (figura 2).



**Figura 1.** Whole body Magnetic resonance imaging (WB-MRI) di marzo 2025. *Figura 1a.* Immagine DWI relativa a lesione ossea a livello di L4; *Figura 1b.* Immagine DWI relativa a lesione costale posteriore.



**Figura 2.** Whole body Magnetic resonance imaging (WB-MRI) di luglio 2025. *Figura 2a.* Immagine DWI relativa a lesione ossea a livello di L4 in progressione; - *Figura 2b.* Immagine DWI relativa a lesione costale posteriore in risposta.

Risposta alle terapie a carico delle lesioni descritte in precedenza nell'emicostato dx e a S1. Mantenuta risposta alle terapie a carico delle restanti note localizzazioni di malattia in L5, L3, D12, ali iliache e teca cranica. La TC TB mostrava stabilità di malattia.

In considerazione dell'oligoprogressione ossea e della risposta a livello di tutti i restanti distretti ossei, tenuto conto dell'ottima tolleranza al trattamento, si poneva indicazione alla prosecuzione di sacituzumab-govitecan e si richiedeva valutazione radioterapica.

A settembre 2025 effettuava pertanto trattamento radioterapico 20 Gy in 5 frazioni su L4. A novembre 2025 e febbraio 2026 la rivalutazione strumentale con TC e RM-WB ha mostrato stabilità di malattia (figura 3). Le condizioni cliniche attuali della paziente corrispondono a un ECOG PS1.

SG ha garantito un controllo di malattia che al momento ammonta a 10 mesi.

---

## Discussione e conclusioni

Il primo spunto di discussione in relazione al caso clinico presentato riguarda il concetto di ricaratterizzazione di malattia in caso di malattia metastatica metacrona. Non ci sono indicazioni chiare in tal senso; infatti, in presenza di recidiva a distanza, si può proporre un trattamento basato sulle caratteristiche immunoistochimiche del tumore primitivo, oppure effettuare una biopsia del sito metastatico. Quest'ultima opzione consente sia di confermare la natura della metastasi che di selezionare il trattamento di prima linea con più precisione. Uno studio retrospettivo francese, che ha analizzato i casi di 1677 pazienti, ha confrontato il fenotipo della metastasi con quello del tumore primitivo, mostrando che, seppur sia generalmente più probabile una concordanza, la possibilità di una modifica delle caratteristiche immunoistochimiche è comune. Nel caso di tumore primitivo con luminale/HER2 negativo, si è evidenziato un cambiamento del fenotipo nel 16% dei casi, dovuto principalmente a una perdita di espressione dei recettori ormonali<sup>10</sup>.

Inoltre, uno studio retrospettivo che ha valutato 91 pazienti con recidiva da carcinoma mammario lobulare ha evidenziato che, mentre solo un 6% dei tumori primitivi presenta un fenotipo triplo-negativo, questo valore aumenta fino al 16% nei siti metastatici<sup>11</sup>.

Il caso in oggetto rientra proprio in questa categoria, in quanto la biopsia della metastasi ossea ha mostrato una perdita dell'espressione del recettore per gli estrogeni con passaggio da fenotipo luminale/HER2 negativo a fenotipo triplo negativo (HER2 0).

Grazie a tale ricaratterizzazione è stata proposta alla paziente una prima linea chemioterapica e questa ha avuto la possibilità di accedere tempestivamente (in seconda linea) a SG sulla base dello studio

ASCENT. Da evidenziare che proprio in tale studio circa il 30% dei pazienti arruolati non presentava un tumore triplo negativo alla diagnosi iniziale, a riconferma dell'importanza di effettuare una ricaratterizzazione di malattia<sup>12</sup>.

Il secondo spunto di riflessione è legato alla stadiazione di malattia. Le metodiche di imaging standard come la TC e la scintigrafia ossea presentano molti limiti legati all'identificazione di metastasi ossee<sup>13</sup> e la PET non è considerata una metodica ottimale in presenza di istologia lobulare<sup>14</sup>. La RM-WB, una metodica di risonanza magnetica che consente la valutazione sistemica dell'intero organismo in un'unica seduta, mediante sequenze morfologiche e funzionali (in particolare DWI) e senza impiego di radiazioni ionizzanti, ha dimostrato grande potenziale nell'identificazione di metastasi ossea, così come nel monitoraggio della risposta di tali lesioni alle terapie oncologiche<sup>15</sup> e si è rivelata particolarmente utile in presenza di istologia lobulare<sup>16</sup>.

Il caso clinico è esemplificativo in tal senso in quanto l'utilizzo di RM-WB ha permesso di valutare correttamente il carico di malattia (singola metastasi vs malattia polimetastatica) e ha consentito di individuare la progressione di malattia precocemente rispetto alla TC, ottimizzando la gestione della paziente.

Il terzo spunto di riflessione riguarda il trattamento dell'oligoprogressione, definita empiricamente come la progressione di un numero minore di 5 lesioni in corso di trattamento sistemico. La gestione dell'oligoprogressione è una sfida comune in pratica clinica. Le opzioni terapeutiche includono la modifica del trattamento sistemico in corso oppure la prosecuzione dello stesso in combinazione con il trattamento locale dell'oligoprogressione. Non esistono linee guida a riguardo, ma sulla base delle limitate evidenze attualmente disponibili la presenza di fenotipo luminale/HER2 negativo o HER2 positivo, una lunga durata di risposta al trattamento in corso e l'assenza di progressione viscerale sembrano essere caratteristiche che suggeriscono un potenziale beneficio derivante dalla combinazione di trattamento locale delle sedi in progressione (per es., con radioterapia stereotassica) e prosecuzione della terapia sistemica in atto<sup>17</sup>. Per esempio, lo studio di fase II a braccio singolo AVATAR, che ha valutato e arruolato pazienti con malattia HR-positiva/HER2-negativa oligoprogressiva in corso di trattamento con terapia endocrina in associazione a un inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti 4/6 (CDK4/6i) da almeno 6 mesi, ha dimostrato che il trattamento dell'oligoprogressione con radioterapia ablativa in combinazione alla prosecuzione della medesima terapia sistemica ha garantito un'event-free survival >6 mesi nel 47% delle pazienti<sup>18</sup>.

Sebbene il nostro caso clinico non rispecchiasse pienamente le caratteristiche sopra descritte, si è deciso di candidare la paziente a radioterapia ablativa, in

quanto la presenza di progressione in una singola lesione ossea già nota non sarebbe stata sufficiente a giustificare una modifica del trattamento sistemico, tenuto conto anche delle limitate alternative terapeutiche.

È inoltre importante notare che SG ha garantito un controllo di malattia che attualmente ammonta a 10 mesi, superiore alla PFS mediana dello studio ASCENT, in cui la maggior parte delle pazienti aveva ricevuto 2 o 3 regimi chemioterapici precedenti. Nel nostro caso, la paziente era stata pretrattata con terapia endocrina e una sola linea chemioterapica, evidenziando che un utilizzo precoce del farmaco è vantaggioso e permette di ottenere un controllo di malattia simile a quello evidenziato nello studio ASCENT-03, in cui SG è stato valutato in prima linea<sup>19</sup>.

*Conflitto di interessi:* l'autore ha effettuato consulting/advisory per Novartis, Lilly, Daichi-Sankyo, Gilead e ricevuto travel reimbursement da Lilly, Gilead; ha inoltre percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico.

*Acknowledgment:* l'open access del documento è stato reso possibile grazie al contributo non condizionante di Gilead.

## Bibliografia

- Mo H, Xu B. Progress in systemic therapy for triple-negative breast cancer. *Front Med* 2021; 15: 1-10.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108-21.
- Cortes J, Rugo H, Cescon D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 217-26.
- Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523-33.
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753-63.
- Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget* 2018; 9: 28989-29006.
- Goldenberg DM, Sharkey RM. Sacituzumab govitecan, a novel, third-generation, antibody-drug conjugate (ADC) for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20: 871-85.
- Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 9-20.
- Bardia A, Rugo HS, Tolane SM, et al. Final results from the randomized phase III ASCENT clinical trial in metastatic triple-negative breast cancer and association of outcomes by human epidermal growth factor receptor 2 and trophoblast cell surface antigen 2 expression. *J Clin Oncol* 2024; 42: 1738-44.
- Grinda T, Joyon N, Lusque A, et al. Phenotypic discordance between primary and metastatic breast cancer in the large-scale real-life multicenter French ESME cohort. *NPJ Breast Canc* 2021; 7: 41.
- Trillo P, Sandoval J, Trapani D, et al. Evolution of biological features of invasive lobular breast cancer: comparison between primary tumour and metastases. *Eur J Cancer* 2023; 185: 119-30.
- Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-41.
- Lothar D, Robert M, Elwood E, et al. Imaging in metastatic breast cancer, CT, PET/CT, MRI, WB-DWI, CCA: review and new perspectives. *Cancer Imaging* 2023; 23: 53.
- Hogan MP, Goldman DA, Dashevsky B, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT for systemic staging of newly diagnosed invasive lobular carcinoma versus invasive ductal carcinoma. *J Nucl Med* 2015; 56: 1674-80.
- Murali S, Sz-Ying Lee W, Wei-En LH, et al. Exploring the accuracy of whole-body MRI in assessing treatment response in metastatic breast cancer: a narrative review. *Radiography* 2025; 31 Suppl 2: 103099.
- Bhaludin BN, Tunariu N, Koh DM, et al. A review on the added value of whole-body MRI in metastatic lobular breast cancer. *Eur Radiol* 2022; 32: 6514-25.
- Merloni F, Palleschi M, Gianni C, et al. Local treatment for oligoprogressive metastatic sites of breast cancer: efficacy, toxicities and future perspectives. *Clin Exp Metastasis* 2024; 41: 863-75.
- David S, Connolly E, Bressel M, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for oligoprogressive estrogen receptor-positive breast cancer (TROG 20.03 AVATAR): a phase II prospective multicenter trial. *JCO Oncol Adv* 2025; 2.
- Cortes J, Punie K, Barrios C, et al. Sacituzumab govitecan in untreated, advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2025; 393: 1912-25.