

Comprendere la diagnosi di LLC/SLL recidivata o refrattaria e/o le opzioni terapeutiche

L'obiettivo di questa risorsa è approfondire la conoscenza della leucemia linfatica cronica (LLC) e del linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL), con particolare attenzione alle situazioni in cui la malattia si ripresenta o non risponde più al trattamento. Questa condizione è definita malattia recidivante o refrattaria.

Una conoscenza più solida e consapevole consente di collaborare in modo più efficace con il team ematologico nel processo decisionale, favorendo così un percorso di cura realmente personalizzato e ottimale.

Che cos'è la LLC/il SLL?

Il termine "cronica", presente nella denominazione LLC, indica che nella maggior parte dei casi la malattia ha un decorso prolungato, che può estendersi per molti anni. Si tratta, infatti, di un tumore a crescita lenta.

La LLC è una neoplasia che interessa un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti. Esistono diverse tipologie di linfociti e, nella LLC, è un linfocita B a diventare tumorale. I linfociti B normali svolgono un ruolo fondamentale nella difesa dell'organismo dalle infezioni.

La malattia si sviluppa quando un linfocita B anomalo subisce un danno e inizia a proliferare in modo incontrollato, producendo numerose copie identiche di sé. Nella LLC, queste cellule tumorali si accumulano prevalentemente nel sangue e nel midollo osseo. Nella SLL, invece, si localizzano soprattutto nei linfonodi.

LLC e SLL rappresentano, in realtà, la stessa patologia dal momento che la cellula tumorale di insorgenza è identica. La differenza fra LLC e SLL dipende dalla sede delle cellule tumorali. Si parla di LLC qualora si osservino un cellule tumorali nel sangue circolante (leucemizzazione).

Ciò non implica la presenza di due tumori distinti: si tratta della stessa malattia, che viene trattata con le medesime strategie terapeutiche.

Si parla di LLC recidivata quando la malattia si ripresenta o progredisce dopo almeno sei mesi dall'ultima risposta al trattamento. Si definisce invece LLC refrattaria una forma di malattia che non risponde alla terapia oppure che peggiora entro sei mesi dall'inizio del trattamento. Sebbene queste situazioni possano apparire scoraggianti, è importante sapere che oggi sono disponibili numerose opzioni terapeutiche efficaci.

Nell'ultimo decennio il trattamento della LLC comprese le forme recidivate e refrattarie ha conosciuto un'evoluzione significativa. Se in passato la terapia si basava prevalentemente sulla chemioimmunoterapia, attualmente la maggior parte dei pazienti viene trattata con terapie mirate, generalmente più sicure ed efficaci.

È inoltre importante considerare che la maggior parte delle persone affette da LLC necessita, nel tempo, di più linee di trattamento. Nei casi di malattia recidivata o refrattaria, ulteriori esami possono risultare utili per orientare la scelta della terapia successiva. In base ai trattamenti precedenti e alla risposta ottenuta, i pazienti possono essere indirizzati verso altre opzioni terapeutiche, tra cui: gli inibitori della tirosin-chinasi di Bruton (BTK), gli inibitori di BCL-2, le terapie a base di anticorpi monoclonali.

Anche la partecipazione a sperimentazioni cliniche può offrire l'accesso a nuove strategie terapeutiche promettenti.

Di seguito è riportata una tabella con alcune delle terapie più comunemente utilizzate nella LLC/SLL recidivata o refrattaria.

Di seguito è riportata una tabella con alcune delle terapie più comuni finora utilizzate per la LLC/il SLL recidivata o refrattaria

	Meccanismo	Approvazione da parte dell'EMA	Somministrazione
Zanubrutinib	Inibitore BTK, covalente	Pazienti precedentemente trattati o non trattati	Capsule da assumere 1-2 volte al giorno ¹⁻⁷
Acalabrutinib	Inibitore BTK, covalente	Pazienti precedentemente trattati o non trattati; può essere utilizzato in combinazione con venetoclax e/o obinutuzumab nei pazienti non pretrattati	
Ibrutinib	Inibitore BTK, covalente	Pazienti precedentemente trattati o non trattati, con o senza delezione del cromosoma 17p. Può essere utilizzato in combinazione con venetoclax nei pazienti non pretrattati	
Pirtobrutinib	Inibitore BTK, non covalente	Pazienti precedentemente trattati con un inibitore BTK covalente	
Venetoclax	Inibitore BCL-2	Pazienti precedentemente non trattati (in combinazione con obinutuzumab) o precedentemente trattati in monoterapia o in combinazione con rituximab	
Idelalisib	Inibitore PI3K	Pazienti precedentemente trattati dopo almeno 2 terapie precedenti o, per idelalisib, in combinazione con rituximab	Infusione endovenosa ⁸
Duvelisib			
Obinutuzumab	Anticorpo anti-CD20 (un trattamento con anticorpi mirato a una molecola specifica sulla cellula B)	LLC non trattata in precedenza	
Rituximab	Anticorpo anti-CD20	In monoterapia o in combinazione con venetoclax nei pazienti pretrattati	

Sono disponibili ulteriori trattamenti, tra cui la chemioimmunoterapia (come fludarabina, ciclofosfamide, rituximab) o il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Anche le sperimentazioni cliniche possono rappresentare un'ottima opzione.

La tabella seguente include alcuni dei fattori chiave da considerare nelle diverse opzioni terapeutiche per la LLC.

Fattore	Impatto sulle decisioni terapeutiche
Somministrazione del trattamento (per via orale, endovenosa)	- Venetoclax si assume per via orale, ma di solito viene combinato con anticorpi anti-CD20, che vengono somministrati per via endovenosa - Gli inibitori BTK sono farmaci assunti per via orale - La terapia con cellule CAR T e molti trattamenti associati vengono somministrati per via endovenosa

Fattore	Impatto sulle decisioni terapeutiche
Durata del trattamento (per un periodo di tempo limitato oppure in modo continuativo fino a quando il farmaco non è più in grado di controllare la malattia)	• Venetoclax è raccomandato per 1 anno come trattamento di prima linea e per 2 anni come trattamento di seconda linea o di linee successive • Gli inibitori BTK vengono generalmente assunti in modo continuativo fino alla progressione della malattia o alla sospensione del farmaco per tossicità • Con alcuni inibitori BTK in combinazione con venetoclax, un regime di trattamento a durata fissa può rappresentare un'opzione
Effetti collaterali comuni dei diversi trattamenti	• I diversi regimi terapeutici presentano profili di effetti collaterali differenti; questi dovrebbero essere discussi con l'équipe medica prima di decidere il percorso di trattamento
Altre malattie (comorbidità) e farmaci	• Le altre patologie e gli altri farmaci assunti possono influire sulla scelta della terapia più sicura ed efficace
Terapie del futuro	• La maggior parte dei pazienti avrà bisogno di più di una terapia, quindi è importante capire in che modo una terapia possa influire sulle opzioni successive
Considerazioni finanziarie	• Il farmaco sarà coperto dall'assicurazione/dal sistema sanitario? Quali sono le spese a carico del paziente? Se la copertura è assente o parziale, esistono altri modi per ottenere il trattamento, ad esempio tramite programmi di assistenza per l'acquisto di farmaci?

Lavorare insieme: come individuare il trattamento più adatto

È fondamentale assicurarsi di ricevere la terapia più appropriata, sapendo di poter contare su diverse opzioni terapeutiche e su valide alternative qualora un determinato trattamento non si dimostri efficace. Negli ultimi anni, le possibilità di cura si sono notevolmente evolute: oggi è sempre più frequente ricorrere a terapie mirate in sostituzione della chemioimmunoterapia.

La LLC può essere monitorata nel tempo senza intervenire immediatamente; in molti casi, soprattutto nelle fasi iniziali e in assenza di sintomi, il trattamento potrebbe non essere necessario.

È altrettanto importante riflettere con attenzione sulle proprie aspettative, sui desideri e sulle speranze legate al percorso terapeutico, valutando anche l'impatto che questo potrà avere sulla vita quotidiana. Condividere apertamente con il medico le proprie preferenze consente di individuare insieme la soluzione più adatta alle proprie esigenze.

Di seguito è riportato un elenco di domande da porre all'ematologo/oncologo al momento della scelta del regime terapeutico.

Comprendere la propria diagnosi specifica:

☐ Sono un/a buon candidato/a per il trattamento? E se sì, quale tipo di trattamento è più adatto a me?

☐ C'è qualche aspetto della mia LLC che potrebbe rendere il tumore più difficile da trattare? Nello specifico, qual è lo stadio della mia malattia e quali sono le caratteristiche molecolari (IGHV e TP53/del[17p])?

Domande relative al trattamento:

- ☐ Con quale frequenza e per quanto tempo dovrò sottopormi al trattamento?

- ☐ È meglio combinare diverse terapie o sceglierne una sola?

- ☐ Come verrò monitorato/a durante la somministrazione della terapia?

- ☐ Quali sono i possibili effetti collaterali a breve e a lungo termine del trattamento?

- ☐ Quali effetti collaterali devo segnalare immediatamente? Se ciò dovesse accadere, devo chiamare il centro oncologico, il mio medico di base o andare al pronto soccorso?

- ☐ Come mi sentirò durante il trattamento?

Domande aggiuntive:

- ☐ Devo preoccuparmi del rischio di infezione? Cosa devo fare per proteggermi?

- ☐ Quale medico o quali medici gestiranno le mie cure?

- ☐ Quanto costa il trattamento? Il costo della terapia è coperto dall'assicurazione/finanziato dal sistema sanitario nazionale?

- ☐ Sono idoneo/a a qualche sperimentazione clinica?

- ☐ È disponibile un assistente sociale oncologico per fornire supporto e informazioni di natura finanziaria?

In caso di ulteriori domande, è utile annotarle prima dell'appuntamento e dare priorità a quelle più importanti.

Assicurarsi di avere un modo per annotare le risposte, come un quaderno, un tablet o il telefono. Valutare la possibilità di chiedere al professionista sanitario se è possibile registrare la conversazione in modo da poterla riascoltare in seguito.

Può essere opportuno farsi accompagnare da un familiare o da un amico/a all'appuntamento, in modo che sia presente un'altra persona durante la conversazione. Tale persona può aiutare a porre domande, prendere nota delle risposte e offrire supporto durante il colloquio.

Fonti di informazione

Si desidera comprendere meglio la propria malattia e le opzioni terapeutiche? È sempre possibile chiedere all'ematologo/oncologo o all'infermiere di reparto, ma esistono anche le associazioni di pazienti. Consultare le risorse elencate nella tabella seguente per rimanere aggiornati sulle ultime notizie relative alla LLC, scoprire di più sulle sperimentazioni cliniche o anche per entrare in contatto con altri pazienti affetti da LLC e ricevere supporto. Si desidera consultare l'elenco completo delle organizzazioni internazionali? Consultare le risorse della Lymphoma Coalition (Coalizione per il linfoma).

Organizzazione	Paese	Lingua
ASPA-LLC (Asociación de Pacientes con Leucemia Linfática Crónica)	Spagna	Spagnolo
AIL (Associazione Italiana Contro Leucemie Linfomi e Mieloma)	Italia	Italiano
Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe eV	Germania	Tedesco
ELLYE (Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir)	Francia	Francese
Blood Cancer United	USA	Inglese e spagnolo
CLL Society	USA	Inglese, cinese, francese, tedesco, italiano e spagnolo
Lymphoma Research Foundation	USA	Inglese e spagnolo

Riferimenti

1. Zanubrutinib [informazioni sul prodotto]. Schiphol, Paesi Bassi: BeOne Medicines I GmbH; 2025.
2. Acalabrutinib [informazioni sul prodotto]. Södertälje, Svezia: AstraZeneca AB; 2025.
3. Brutinib [informazioni sul prodotto]. Latina, Italia: Janssen-Cilag SpA; 2026.
4. Pirtobrutinib [informazioni sul prodotto]. Madrid, Spagna: Lilly S.A.; 2026.
5. Venetoclax [informazioni sul prodotto]. Campoverde di Aprilia (Latina), Italia: AbbVie S.r.l.; 2025.
6. Idelalisib [informazioni sul prodotto]. Contea di Cork, Irlanda: Gilead Sciences Ireland UC; 2024.
7. Duvelisib [informazioni sul prodotto]. Stamullen, Irlanda: Millmount Healthcare Limited; 2025.
8. Obinutuzumab [informazioni sul prodotto]. Grenzach-Wyhlen, Germania: Roche Pharma AG; 2026.
9. Rituximab [informazioni sul prodotto]. Grenzach-Wyhlen, Germania: Roche Pharma AG; 2025.