KHẢO SÁT CÁC KIỂU TÁI SẮP XẾP GEN IGH TRÊN MẪU HUYẾT TƯƠNG CHỨA DNA TỰ DO (cfDNA) CỦA NGƯỜI BỆNH U LYMPHO TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA

Cao Sỹ Luân[1,3], Đỗ Nguyễn Thùy Uyển[1], Đinh Gia Khánh[1,2], Phù Chí Dũng[1], Phan Thị Xinh[1,2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định các kiểu tái sắp xếp (TSX) gen *IGH* đơn dòng đặc trưng trên mẫu huyết tương chứa DNA tự do (cell-free DNA – cfDNA) ở người bệnh u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 31 người bệnh DLBCL được chẩn đoán xác định tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM từ tháng 10/2024 đến tháng 9/2025. Huyết tương được tách từ mẫu máu ngoại vi lấy tại thời điểm chẩn đoán, trước điều trị, để ly trích cfDNA. TSX gen *IGH* được khảo sát bằng Multiplex F-PCR với mồi đặc hiệu vùng VH (FR1/FR2/FR3)-JH và điện di trên gel agarose 2%. Các trường hợp có TSX được điện di mao quản để xác định đơn dòng hoặc đa dòng; các trường hợp đơn dòng được giải trình tự Sanger để xác định trình tự VH–DH–JH đặc trưng.

Kết quả: Có 22/31 trường hợp (71%) có TSX gen *IGH* trên cfDNA khi khảo sát đồng thời ba vùng VH (FR1/FR2/FR3); 11/31 trường hợp (35,5%) đơn dòng trên điện di mao quản và 10/31 trường hợp (32,2%) xác định được kiểu TSX VH–DH–JH đặc trưng bằng giải trình tự Sanger. Họ VH3 (50%) và VH4 (30%) chiếm ưu thế; DH6 (50%), JH1 (30%), JH5 (30%) và JH6 (30%) có tỷ lệ cao nhất.

Kết luận: Có thể phát hiện TSX gen *IGH* đơn dòng trên huyết tương chứa cfDNA của người bệnh DLBCL bằng Multiplex F-PCR kết hợp điện di mao quản và giải trình tự Sanger, bước đầu chứng minh tính khả thi và tiềm năng của cfDNA như dấu ấn phân tử hỗ trợ chẩn đoán phân biệt và theo dõi bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD) sau điều trị ở người bệnh DLBCL.

Từ khoá: U lympho tế bào B lớn lan tỏa, tái sắp xếp gen IGH, giải trình tự Sanger.

SUMMARY

DETECTION OF CLONAL *IGH* GENE REARRANGEMENT IN PLASMA CELL-FREE DNA (cfDNA) IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA BY SANGER SEQUENCING

Objective: To identify monoclonal immunoglobulin heavy chain (*IGH*) gene rearrangements in plasma cell-free DNA (cfDNA) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Methods: A cross-sectional descriptive study of 31 patients diagnosed with DLBCL at the Blood Transfusion Hematology Hospital, Ho Chi Minh City, from October 2024 to September 2025. Peripheral blood collected at diagnosis, before treatment, was used for plasma separation and cfDNA extraction. *IGH* gene rearrangements were analyzed by multiplex fluorescent PCR with primers targeting the VH (FR1/FR2/FR3) and JH regions, followed by 2% agarose gel electrophoresis. Positive samples underwent capillary electrophoresis to determine clonality (monoclonal or polyclonal), and monoclonal cases were analyzed by Sanger sequencing to determine the characteristic VH–DH–JH patterns.

Results: *IGH* gene rearrangements were detected in 22/31 cases (71%) when all three VH regions (FR1/FR2/FR3) were analyzed simultaneously, and capillary electrophoresis identified monoclonal *IGH* rearrangements in 11/31 cases (35.5%). Sanger sequencing characterized specific VH–DH–JH rearrangements in 10/31 cases (32.2%); VH3 (50%) and VH4 (30%) were the predominant VH families, while DH6 (50%), JH1 (30%), JH5 (30%), and JH6 (30%) were the most frequent DH and JH segments.

Conclusions: Monoclonal *IGH* gene rearrangements can be detected in plasma cfDNA from patients with DLBCL using multiplex F-PCR combined with capillary electrophoresis and Sanger sequencing. These findings suggest the feasibility and potential of cfDNA as a molecular marker for supporting differential diagnosis and monitoring minimal residual disease (MRD) after treatment in patients with DLBCL.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma, IGH gene rearrangement, Sanger sequencing.

[1]Bệnh viện Truyền máu Huyết học
[2]Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
[3]Đại học Cửu Long
Tác giả chịu trách nhiệm chính: Cao Sỹ Luân
Email: luancs@bth.org.vn
Mã bài: HHTM-51
Ngày nhận bài: 27/8/2026
Ngày phản biện khoa học: 20/8/2026
Ngày duyệt bài: 10/10/2026

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) là bệnh lý ác tính phổ biến trong nhóm huyết học ác tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh đơn dòng không kiểm soát của tế bào lympho B, chiếm khoảng 30–40% u lympho không Hodgkin (NHL) ở người trưởng thành. Người bệnh thường có khối u phát triển nhanh tại hạch hoặc ngoài hạch (1). Hiện nay, mặc dù đã có phác đồ R-CHOP, vẫn còn khoảng 40% người bệnh tái phát/kháng trị (2). Vì vậy, việc xác định các dấu ấn phân tử có giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị là cần thiết.

Trong quá trình biệt hóa tế bào lympho B, vùng V(D)J của gen *IGH* trải qua TSX, tạo nên kiểu TSX đặc trưng cho từng dòng tế bào. Ở các bệnh lý tăng sinh ác tính dòng lympho B, toàn bộ tế bào u có nguồn gốc từ một tế bào ác tính ban đầu nên mang cùng một kiểu TSX gen *IGH*. Vì vậy, TSX gen *IGH* đơn dòng có thể là dấu ấn phân tử đặc hiệu để chẩn đoán phân biệt tăng sinh dòng tế bào lympho lành tính và ác tính, tiềm năng ứng dụng trong theo dõi MRD ở người bệnh DLBCL (3).

Sinh thiết mô vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán ung thư mô đặc nhưng có tính xâm lấn và phản ánh không đầy đủ tính không đồng nhất của khối u (4). Gần đây, sinh thiết lỏng dựa trên phân tích cfDNA trong huyết tương hoặc các dịch tiết của cơ thể nổi lên như phương pháp ít xâm lấn, cung cấp chỉ dấu về sự tồn tại của tế bào ác tính và hiểu biết mới về tính không đồng nhất của khối u (4). Ở người bệnh DLBCL, cfDNA có thể mang các đặc điểm di truyền của tế bào u, gồm TSX gen *IGH* đơn dòng, giúp chẩn đoán và theo dõi điều trị chính xác hơn (5).

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu xác định TSX gen *IGH* trên mẫu DNA từ mô hoặc tủy xương trong các bệnh lý huyết học ác tính, nhưng chưa có nghiên cứu trên mẫu huyết tương chứa cfDNA ở người bệnh DLBCL. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm xác định các kiểu TSX gen *IGH* đơn dòng, qua đó đánh giá tiềm năng ứng dụng cfDNA như dấu ấn phân tử trong hỗ trợ chẩn đoán và theo dõi điều trị, đặc biệt là theo dõi MRD.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh mới được chẩn đoán xác định DLBCL, chưa tiếp nhận điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 10/2024 đến tháng 9/2025.

2.1. Phương pháp nghiên cứu:

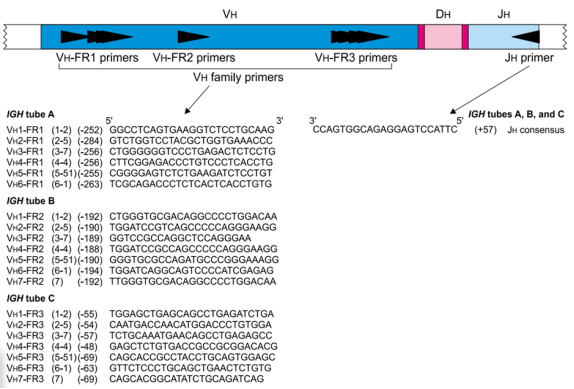
Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Phương pháp tiến hành:

Thu thập mẫu máu ngoại vi: 10 mL máu ngoại vi của người bệnh DLBCL được lấy vào chất chống đông EDTA, ly tâm tách huyết tương trong vòng 4 giờ sau khi thu thập và bảo quản ở -80°C.

Tách chiết cfDNA: cfDNA được tách chiết từ huyết tương bằng bộ kit AmoyDx® Circulating DNA Kit theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nồng độ và độ tinh sạch được đánh giá bằng máy đo quang phổ Ultrospec 5300 pro tại bước sóng 260 nm và 280 nm, với tỷ lệ OD260/280 trong khoảng 1,8–2,0.

2.2. Thực hiện phản ứng Multiplex F-PCR: Các vùng VH (FR1, FR2, FR3) và JH của gen *IGH* được khuếch đại bằng Multiplex fluorescent PCR (F-PCR) với mồi đặc hiệu tham khảo từ bộ mồi chuẩn BIOMED-2 (Hình 1), chia thành ba ống phản ứng VH-FR1, VH-FR2 và VH-FR3, mỗi ống kết hợp với mồi JH consensus. Mỗi phản ứng dùng 50 ng cfDNA, thực hiện trên máy luân nhiệt theo chu kỳ nhiệt đã tối ưu hóa (6). Sản phẩm được điện di trên gel agarose 2% và quan sát dưới tia UV để xác định sự hiện diện của TSX gen *IGH*.



Hình 1: Vị trí thiết kế các đoạn mồi khảo sát các kiểu TSX gen IGH (7)

2.3. Điện di mao quản sản phẩm F-PCR: Sản phẩm F-PCR được pha loãng (1:10) với nước Nanopure, trộn với Hi-Di formamide và ILS500, biến tính ở 96°C trong 3 phút, làm lạnh nhanh rồi điện di trên hệ thống ABI 3500 Genetic Analyzer (polymer POP-7, capillary 50 cm). Kết quả được phân tích

bằng phần mềm GeneMapper® để xác định TSX gen *IGH* đơn dòng hay đa dòng, kích thước sản phẩm và cường độ tín hiệu huỳnh quang theo chiều cao đỉnh sóng tại vị trí mục tiêu. Mẫu được xem là đơn dòng nếu chiều cao đỉnh sóng tại vị trí tương ứng với kích thước sản phẩm F-PCR của kiểu TSX khảo sát cao hơn 2,5 lần so với các đỉnh tín hiệu nền (6).

2.4. Giải trình tự Sanger: Các mẫu có TSX gen *IGH* đơn dòng được khuếch đại lại bằng PCR với mồi đặc hiệu không gắn huỳnh quang; sản phẩm được điện di kiểm tra, tinh sạch và giải trình tự trên hệ thống ABI 3500 Genetic Analyzer. Trình tự được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench và đối chiếu với cơ sở dữ liệu IMGT/V-QUEST để xác định kiểu TSX VH–DH–JH. Lần giải trình tự thứ nhất dùng mồi ngược JH để xác định kiểu VH; lần thứ hai dùng mồi xuôi VH tương ứng, giúp thu được đầy đủ kiểu TSX VH–DH–JH.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và sinh học

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng và sinh học

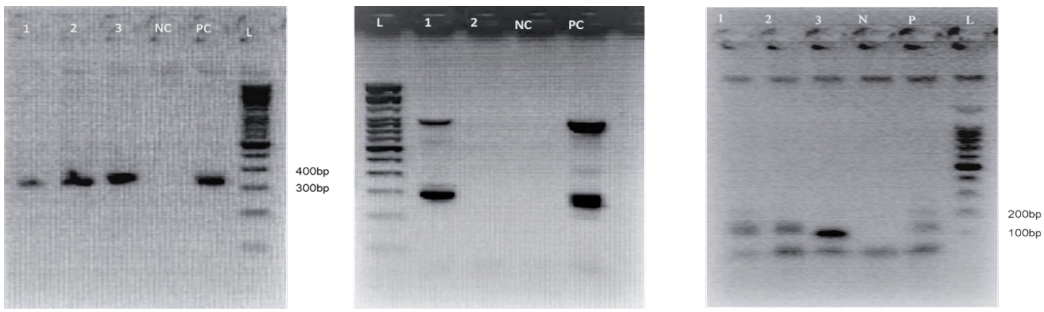
Đặc điểm		Người bệnh (n = 31)	Tỷ lệ
Tuổi lúc chẩn đoán (tuổi)		57 (29-82)	
Giới tính	Nam	10	32,26%
	Nữ	21	67,74%
Vị trí tổn thương (vị trí)		Hạch cổ, vòm họng, nách, bẹn, tủy xương, tủy sống, dạ dày, trung thất, não, lách, hỗng tràng, đại tràng, ổ bụng, phổi, tuyến thượng thận, túi mật, hốc mũi, amidan	
Thiếu máu (Hb < 10g/dL)		12	38,7%
Tủy đồ	Bình thường	15	48,3%
	Hiện tượng thực bào	6	19,4%
	Tế bào lympho ác tính thâm nhiễm tủy	10	32,3%
LDH	Tăng (> 240 U/L)	20	64,5%
	Bình thường	11	35,5%
Beta2-microglobulin	Tăng (≥ 3 mg/L)	13	41,9%
	Bình thường	18	58%
Giai đoạn bệnh	I	9	29%
	II	4	12,9%
	III	3	9,7%
	IV	15	48,4%

Nghiên cứu gồm 31 người bệnh DLBCL, tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 57 tuổi (29–82), nữ chiếm ưu thế (21 trường hợp, 67,74%; nam 10 trường hợp, 32,26%). Vị trí tổn thương đa dạng, gồm cả hạch và ngoài hạch (Bảng 1). Thiếu máu (Hb < 10 g/dL) gặp ở 12/31 trường hợp (38,7%). Tủy đồ bình thường ở 15 trường hợp (48,3%), có hiện tượng thực bào ở 6 (19,4%) và thâm nhiễm tế bào lympho ác tính ở 10 (32,3%). LDH tăng (> 240 U/L) ở 20/31 trường hợp (64,5%) và beta-2 microglobulin tăng (≥ 3 mg/L) ở 13/31 (41,9%). Phần lớn người bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển, trong đó giai đoạn IV chiếm cao nhất (15/31, 48,4%). Các giai đoạn I, II, III lần lượt chiếm 29%, 12,9% và 9,7%.

3.2. Đặc điểm cfDNA thu nhận từ huyết tương

Nồng độ cfDNA trong huyết tương dao động từ 6,65 đến 270,5 ng/µL, với tỷ lệ OD 260/280 chủ yếu trong khoảng 1,8–2,0, cho thấy cfDNA có độ tinh sạch tốt và phù hợp cho PCR và giải trình tự Sanger.

Tỷ lệ biểu hiện TSX gen *IGH* (điện di sản phẩm Multiplex F-PCR trên thạch agarose 2%)



Hình 2. Kết quả điện di sản phẩm Multiplex F-PCR khảo sát các kiểu TSX gen IGH trên gel agarose 2% với (a) tổ hợp mồi FR1; (b) tổ hợp mồi FR2; (c) tổ hợp mồi FR3.

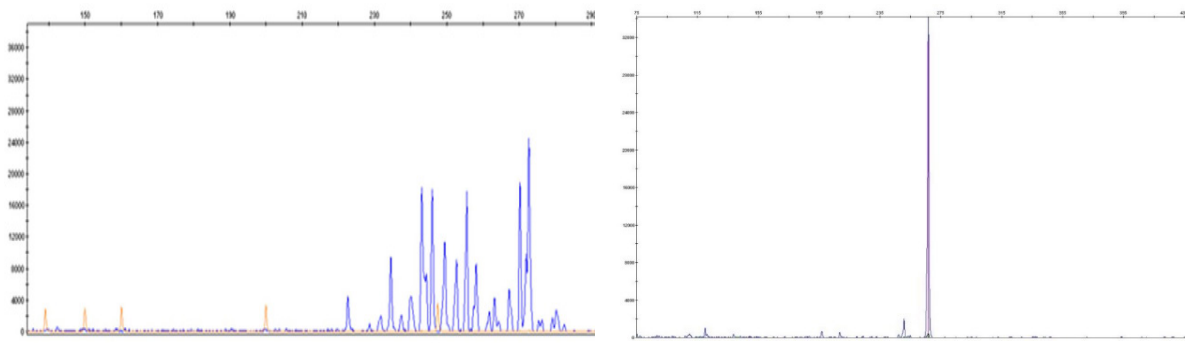
(1, 2, 3: mẫu NB, P: chứng dương, N: chứng âm, L: thang 100bp)

Bảng 2: Tỉ lệ biểu hiện TSX gen IGH (điện di sản phẩm PCR trên agarose 2%)

Vùng gen VH khảo sát	Mẫu cfDNA (n=31)	
	Số ca có biểu hiện TSX gen *IGH*	**Tỷ lệ**
VH (FR1)	10	10/31 (32,3%)
VH (FR1/2)	11	11/31 (35,5%)
VH (FR1/2/3)	22	22/31 (71%)

Chúng tôi khảo sát lần lượt các vùng VH (FR1/FR2/FR3) và JH của gen *IGH*. Với tổ hợp mồi VH(FR1)–JH, 10/31 trường hợp (32,3%) có TSX gen *IGH*; thêm vùng VH (FR2), con số tăng lên 11/31 (35,5%); khi khảo sát đồng thời cả ba vùng VH (FR1/FR2/FR3), có 22/31 trường hợp (71%) có TSX gen *IGH*.

Tỷ lệ biểu hiện TSX gen *IGH* đơn dòng (điện di mao quản)



Hình 3. Kết quả điện di mao quản của một trường hợp có kiểu TSX gen IGH đa dòng (a) và một trường hợp có TSX gen IGH đơn dòng (b)

Bảng 3: Tỉ lệ biểu hiện TSX gen IGH đơn dòng (kết quả điện di mao quản)

Vùng gen VH khảo sát	Mẫu cfDNA (n=31)	
	Số ca có biểu hiện kiểu TSX gen *IGH* đơn dòng	Tỷ lệ
VH (FR1)	7	7/31 (22,6%)
VH (FR1/2)	8	8/31 (25,8%)
VH (FR1/2/3)	11	11/31 (35,5%)

Điện di mao quản cho thấy 7/31 trường hợp (22,6%) có TSX gen *IGH* đơn dòng khi khảo sát vùng VH (FR1); thêm vùng VH (FR2), con số tăng lên 8/31 (25,8%); khi khảo sát đồng thời cả ba vùng VH (FR1/FR2/FR3), có 11/31 trường hợp (35,5%) đơn dòng.

Xác định kiểu TSX gen *IGH* đơn dòng (giải trình tự Sanger).

Bảng 4. Các kiểu TSX gen IGH đơn dòng (giải trình tự Sanger).

STT	Mã nghiên cứu	Vùng gen VH	Kết quả điện di mao quản	Kiểu TSX gen *IGH*
1	NB1	FR3	Mono/ 123,8 bp	VH3-20/DH4-17/JH5
2	NB2	FR1	Mono/ 346,7 bp	VH3-21/DH6-19/JH6
3	NB6	FR1	Mono/ 343,4 bp	VH4-34/DH6-13/JH3
4	NB7	FR2	Mono/ 287,3 bp	VH3-7/DH6-13/JH6
5	NB19	FR3	Mono/ 105,2 bp	VH4-34/D6-19/JH5
6	NB22	FR1	Mono/ 324,9 bp	VH1-3/DH3-3/JH5
7	NB23	FR1	Mono/ 305,3 bp	VH3-7/DH5-12/JH1
8	NB24	FR1	Mono/ 317,6 bp	VH3-23/DH5-12/JH1
9	NB28	FR1	Mono/ 335 bp	VH4-34/DH6-13/JH1
10	NB39	FR1	Mono/ 343,5 bp	VH5-51/DH5-18/JH6
11	NB42	FR3	Mono-in-poly/ 125,1 bp	Không xác định được kiểu TSX gen *IGH* (*)

(*) Mono-in-poly là sự hiện diện của một kiểu TSX gen IGH đơn dòng ưu thế trên nền đa dòng nên phần mềm IMGT/V-QUEST có thể không xác định được kiểu TSX gen IGH (8).

Các trường hợp có TSX gen *IGH* đơn dòng được giải trình tự Sanger: 10/31 trường hợp (32,3%) xác định được kiểu TSX với tổ hợp VH–DH–JH đặc trưng, 01 mẫu cfDNA không xác định được. Kích thước sản phẩm PCR từ 105,2 đến 346,7 bp, tương ứng các vùng FR1, FR2 và FR3. Vùng VH chủ yếu gồm VH1, VH3, VH4 và VH5, trong đó VH3 cao nhất (50%); vùng DH gồm DH3, DH4, DH5, DH6, trong đó DH6 cao nhất (50%); vùng JH gồm JH1, JH3, JH5, JH6.

Bảng 5. Bảng tỷ lệ các kiểu VH-DH-JH trong TSX gen IGH đơn dòng

Vùng gen *IGH*		Số ca	Tỷ lệ (%)
VH	VH1	1/10	10
	VH3	5/10	50
	VH4	3/10	30
	VH5	1/10	10

Vùng gen *IGH*		Số ca	Tỷ lệ (%)
DH	DH3	1/10	10
	DH4	1/10	10
	DH5	3/10	30
	DH6	5/10	50
JH	JH1	3/10	30
	JH3	1/10	10
	JH5	3/10	30
	JH6	3/10	30

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu khảo sát các kiểu TSX gen *IGH* trên mẫu huyết tương chứa cfDNA của người bệnh DLBCL nhằm đánh giá tiềm năng ứng dụng của cfDNA như dấu ấn phân tử hỗ trợ chẩn đoán, theo dõi điều trị, đặc biệt là MRD. Kết quả ghi nhận 22/31 trường hợp (71%) có TSX gen *IGH* khi khảo sát đồng thời ba vùng VH, trong đó 11/31 (35,5%) đơn dòng và 10/31 (32,2%) xác định được kiểu TSX VH–DH–JH đặc trưng.

Khảo sát đồng thời ba vùng VH (FR1/FR2/FR3) giúp tăng đáng kể tỷ lệ phát hiện TSX gen *IGH*, từ 32,3% khi chỉ khảo sát VH-FR1 lên 71%. Ở người bệnh DLBCL, siêu đột biến soma diễn ra mạnh tại vùng VH, đặc biệt ở các vùng VH-FR, có thể làm thay đổi vị trí gắn mồi và gây âm tính giả nếu chỉ khảo sát một vùng VH; do đó kết hợp ba vùng VH làm tăng khả năng phát hiện TSX gen *IGH* và dòng tế bào ác tính.

Tuy nhiên, tỷ lệ phát hiện TSX gen *IGH* đơn dòng trong nghiên cứu (35,5%) thấp hơn một số nghiên cứu trước đây; Zhong và cộng sự (2010), dùng semi-nested PCR khảo sát vùng CDRIII của gen *IGH*, ghi nhận tỷ lệ lên tới 88% trên mẫu cfDNA của bệnh nhân DLBCL (9). Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu còn hạn chế, khác biệt về đối tượng nghiên cứu và phương pháp kỹ thuật. Ngoài ra, chúng tôi chưa khảo sát vùng DH của gen *IGH*, là vùng ít chịu ảnh hưởng của siêu đột biến soma, nên có thể làm giảm khả năng phát hiện; nồng độ thấp và tính phân mảnh của cfDNA cũng ảnh hưởng đến hiệu quả của phản ứng PCR.

Kết quả giải trình tự Sanger cho thấy VH chủ yếu gồm VH1, VH3, VH4 và VH5, trong đó VH3 chiếm ưu thế (50%) và VH4 chiếm 30%; ở vùng DH và JH, các kiểu DH6 (50%), JH1 (30%), JH5 (30%) và JH6 (30%) có tỷ lệ cao. Tỷ lệ này phù hợp với đặc điểm TSX gen *IGH* trong các bệnh lý tăng sinh dòng lympho B đã được báo cáo (10).

Chúng tôi cũng ghi nhận một trường hợp không xác định được kiểu TSX gen *IGH* với kết quả điện di mao quản "mono-in-poly": dù có một đỉnh ưu thế trên nền đa dòng, kết quả giải trình tự Sanger xuất hiện nhiều sóng chồng lấp, phản ánh sự tồn tại đồng thời của nhiều mạch khuôn DNA khác nhau nên không đạt tiêu chuẩn phân tích bằng IMGT/V-QUEST. Điều này phản ánh hạn chế của giải trình tự Sanger đối với mẫu có nền DNA phức tạp.

Về mối liên hệ giữa khả năng phát hiện TSX gen *IGH* đơn dòng trên cfDNA với gánh nặng khối u, trong 31 người bệnh DLBCL, giai đoạn IV chiếm tỷ lệ cao nhất (48,4%), LDH tăng ở 64,5% và β2-microglobulin tăng ở 41,9%, cho thấy tỷ lệ đáng kể người bệnh ở giai đoạn tiến triển hoặc có chỉ dấu sinh học liên quan đến gánh nặng khối u. Theo y văn, khối u lớn hoặc phân bố nhiều vị trí có thể làm tăng lượng cfDNA phóng thích vào tuần hoàn, góp phần nâng cao khả năng phát hiện dấu ấn phân tử trong huyết tương (4). Tuy nhiên, mối liên hệ giữa khả năng phát hiện TSX gen *IGH* đơn dòng và từng đặc điểm lâm sàng, sinh học chưa được đánh giá trực tiếp trong nghiên cứu này và cần được làm rõ trong các nghiên cứu tiếp theo.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu khẳng định Multiplex F-PCR kết hợp điện di mao quản và giải trình tự Sanger có thể phát hiện TSX gen *IGH* đơn dòng trên mẫu huyết tương chứa cfDNA của người bệnh DLBCL, cho thấy

cfDNA là nguồn vật liệu có giá trị, phản ánh đặc điểm di truyền của tế bào ác tính. Việc xác định TSX gen *IGH* đơn dòng trên cfDNA có tiềm năng ứng dụng trong hỗ trợ chẩn đoán phân biệt tăng sinh dòng tế bào lympho lành tính và ác tính cũng như theo dõi đáp ứng điều trị. Cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và kỹ thuật nhạy hơn để nâng cao hiệu quả phát hiện và giá trị ứng dụng lâm sàng.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin cảm ơn Ban Giám đốc, Ban Phụ trách và kỹ thuật viên Khoa Di truyền học phân tử, Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã tạo điều kiện cho nghiên cứu. Nghiên cứu không nhận tài trợ từ tổ chức nào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Elisabeth Silkenstedt, Gilles Salles, Elias Campo, Martin Dreyling,** B-cell non-Hodgkin lymphomas, The Lancet, Volume 403, Issue 10438, 2024, Pages 1791-1807, ISSN 0140-6736.
2. **Poletto S, Novo M, Paruzzo L, Frascione PMM, Vitolo U.** Treatment strategies for patients with diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Treat Rev. 2022;110:102443.
3. **He J, Wu J, Jiao Y, Wagner-Johnston N.** "*IGH* gene rearrangements as plasma biomarkers in Non-Hodgkin's lymphoma patients". Oncotarget. 2011 Mar;2(3):178-85. doi: 10.18632/oncotarget.235. PMID: 21399237; PMCID: PMC3260819.
4. **Corcoran RB, Chabner BA.** Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. N Engl J Med. 2018 Nov 1;379(18):1754-1765. doi: 10.1056/NEJMra1706174. PMID: 30380390.
5. **Bo J, Sun L, Wang W, Ma C, Li H, Zhao Y.** Novel diagnostic biomarker for patients with Non-Hodgkin's Lymphoma by *IGH* gene rearrangement. J Cancer Res Ther. 2016;12(2):903-908. doi:10.4103/0973-1482.157345.
6. **Nguyễn Vũ Hải Sơn, Lai Kim Phương, Cao Sỹ Luân, Phan Thị Xinh,** "Khảo sát tái sắp xếp gen *IGH* trên NB đa u tuỷ xương tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học bằng kỹ thuật PCR," Y học Việt Nam 505 (2), pp. 235-239, 2021.
7. **Van Dongen JJM, Langerak AW, Brüggemann Monika, et al,** "DesIGn standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Acion BMH4-CT98-3936," Leukemia, 17 (12), pp. 2257-2317, 2003.
8. **Groenen, P.J.T.A., van Raaij, A., van Altena, M.C. et al.** A practical approach to diagnostic Ig/TCR clonality evaluation in clinical pathology. J Hematopathol 5, 17–25 (2012).
9. **Zhong L, Huang WF.** Better detection of IG heavy chain and TCRγ gene rearrangement in plasma cell-free DNA from patients with non-Hodgkin Lymphoma. Neoplasma. 2010;57(6):507-11. doi: 10.4149/neo_2010_06_507. PMID: 20845988
10. **Sebastián, E., Alcoceba, M., Balanzategui, A., et al** (2012). Molecular characterization of immunoglobulin gene rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma: antigen-driven origin and *IGHV*4-34 as a particular subgroup of the non-GCB subtype. The American journal of pathology, 181(5), 1879–1888.