



RÉSZLETES KUTATÁSI TERV

„Diagnosztikus, prediktív és prognosztikus biomarkerek azonosítása rosszindulatú daganatos megbetegedésekben” című kutatáshoz

1. A vizsgálat célja:

Célul tűztük ki a Semmelweis Egyetem (SE) klinikáinak ambulanciáin és fekvőbeteg osztályain kezelt, rosszindulatú daganatos megbetegedésekben szenvedő betegek biológiai mintáinak (tumor és normál szövet, vér, széklet, orr-garat váladék) gyűjtését és tárolását, valamint klinikai adatainak hosszútávú gyűjtését, amellyel a kórlefolyásról és túlélésről kaphatunk információt. Szöveti mintavétel minden esetben csak a daganat eltávolításának céljából történik, a Semmelweis Onkobank ezeket a mintákat formalin-fixált, paraffinba-ágyazott (FFPE) formában vagy krioprezervált preparátumként kapja meg. A vérminták beküldése történhet natív, anti-koagulánst vagy pro-koagulánst tartalmazó vérvételi csövekben is, amelyekből plazma, szérum vagy buffy-coat kerül elkülönítésre. A székletminták rezerváló oldatban, feliratozott széklettartályokban kerülnek beküldésre. Az orr-garat váladék minták Vírus Transzport Medium (VTM) oldatban, feliratozott mintavételi csövekben kerülnek beküldésre. Az Onkobankba érkezett mintákból DNS, RNS és fehérje kerül izolálásra, amelyeket genomikai, transzkriptomikai és proteomikai vizsgálatokhoz használunk fel. Az így kapott adatok elemzése által a daganatképződéssel együttjáró mutációs,- génexpressziós,- és fehérjeexpressziós profilokat állíthatunk fel, amelyekkel diagnosztikus, prediktív és prognosztikus biomarkereket azonosíthatunk be. A biomarkerek, illetve a túlélési adatok ismeretében lehetőségünk nyílik olyan egyéni, “omikai” kombinációk feltárására, amelyek a betegek korai, pontosabb diagnózisát, betegségük lefolyását, illetve a terápiás válaszukat befolyásolhatják.

A Bioinformatika Tanszék végső célja tehát egy olyan újgenerációs onkológiai egység, a Semmelweis Onkobank (Semmelweis Onkológiai Szövetbank), létrehozása és működtetése, amely Európában egyedülállóan dolgoz fel és tárol rosszindulatú daganatos megbetegedésekben szenvedő egyének vér, illetve szövetmintáit és az azokhoz tartozó klinikai-, genomikai, transzkriptomikai- és proteomikai adatokat. A minták tárolása - stabilitásuk, érzékenységük és a tárolási idejük függvényében - történhet szobahőmérsékleten, 4°C-on, -20°C-on, -80°C-on vagy -196°C-on.

2. A vizsgálat elrendezése:



Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Bioinformatika Tanszék, Semmelweis Onkológiai Szövetbank
Részletes kutatási terv

A mintegy 25 évre tervezett kutatási időszakot (2021. 05. 01.-től kezdődően) a betegek túlélésének monitorozására használjuk (utánkövetés) a gyűjtött adatok függvényében. A betegbörzés korra és nemre való tekintet nélkül megvalósulhat. A kutatásba való bevonás elengedhetetlen feltétele a beteg tájékozott hozzájárulása a vizsgálatokhoz a “Betegtájékoztató” és a “Betegbeleegyező nyilatkozat” aláírásával. A nyilatkozat bármikor, hátrányos következmények nélkül visszavonható a “Betegbeleegyező nyilatkozat visszavonása” c. dokumentum aláírásával. A kritériumrendszerek részletes leírása a “Kutatási engedélykérelem” c. dokumentumban olvasható.

A fenti feladathoz a megfelelő infrastruktúrát és a személyi feltételeket a Semmelweis Onkobank biztosítja, a betegek biológiai mintáit pedig az intézet megbízott orvosai, szakasszisztensei szolgáltatják részünkre. Munkatársaink, szakembereink szakmájukra hivatásként tekintenek, munkájukat pedig ennek szellemében, a lehető legkörültekintőbben végzik el. Az Semmelweis Onkobank vezetése biztosítja, hogy munkatársai a minőségirányítási rendszeréhez tartozó dokumentumokat megismerjék, munkájuk során alkalmazzák és a fenti tevékenységeket az MSZ EN ISO 9001:2015 szabványoknak megfelelően végezzék el.

A Semmelweis Onkobank résztvevő tagintézményei:

1. Gyermekgyógyászati Klinika – Tűzoltó utcai részleg
2. Asklepios Kliniken Hamburg GmbH
3. Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet
4. Belgyógyászati és Onkológiai Klinika
5. Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
6. Energiatudományi Kutatóközpont
7. Észak-budai Szent János Centrumkórház
8. Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika
9. Laboratóriumi Medicina Intézet
10. Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet
11. Orvosi Képzőközpont
12. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet
13. Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet
14. Pest megyei Flór Ferenc Kórház
15. Pulmonológiai Klinika
16. Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika
17. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
18. Urológiai Klinika.



Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Bioinformatika Tanszék, Semmelweis Onkológiai Szövetbank
Részletes kutatási terv

A Semmelweis Onkobank megvalósításában közreműködő munkatársak:

- a Semmelweis Onkobank tudományos irányítója,
- a Semmelweis Onkobank koordinátora,
- a mintavételt végző orvosok,
- a diagnosztikai véleményt alkotó patológusok,
- a szövettani feldolgozást végző asszisztensek,
- a vérvételben és adatrögzítésben szerepet játszó nővérek és asszisztensek,
- a laboratóriumi orvos,
- a laboratóriumi munkatársak (mintagyűjtés, - feldolgozás...),
- a Semmelweis Onkobank adatbázisának felelőse,
- illetve egyetemi hallgatók,

akik feladatukat állandó- vagy megbízási szerződések alapján végzik.

3. A vizsgálat módszertana, megszervezése:

3.1. Tájékoztatás

Vizsgálataink alapvetően két szintéren zajlanak. Az első szakasz egy klinikai szakasz, ahol orvosaink megállapítják a betegek alkalmasságát és megfelelő tájékoztatás után megszerzik a beteg beleegyezést a mintavételezéshez. A kezelőorvos a beteget szóban tájékoztatja az Onkobank célkitűzéseiről, a mintavételről és a beteget megillető jogokról, ezt követően a beteg aláírásával igazolja, hogy elolvasta és ismeri a Betegtájékoztatóban foglaltakat. A Betegbeleegyező nyilatkozat aláírásával a beteg (vagy törvényes képviselője) és a tájékoztatást végző orvos igazolja a mintagyűjtéshez és tároláshoz való hozzájárulást. Ezen dokumentumok beteg általi megismerése és aláírása nélkül a Semmelweis Onkobank nem jogosult mintavételezésre, illetve a betegről származó mintákhoz való hozzáféréshez. A alkalmasság megállapítása, a betegtájékoztatás és a betegbeleegyezés megszerzése összegezve a betegtoborzás folyamata. Cselekvőképességében korlátolt személy esetében a tájékoztatást és a beleegyező nyilatkozat aláírását a törvényes képviselő felé szükséges irányozni. Amennyiben a beteg vagy törvényes képviselője olvasni nem tud, a beteg (vagy törvényes képviselőjének) aláírásától el lehet tekinteni, ilyenkor két független tanú írásos nyilatkozata is elégséges. Hasonlóképpen kell eljárni, ha a beteg - állapotából kifolyólag – nem tud aláírni és nincs jelen (vagy nem ismert) törvényes képviselője, de szóbeli beleegyezését adja a kutatásban való részvételhez.



Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Bioinformatika Tanszék, Semmelweis Onkológiai Szövetbank
Részletes kutatási terv

A beleegyező nyilatkozaton szerepelnie kell a tájékoztatást adó szakember nevének, beosztásának és aláírásának (orvosi pecsétjének), a beteg nevének, a beteg aláírásának és az aláírás dátumának is. A tájékoztatást és a beleegyezést külön íven kell írásba foglalni. A beleegyező nyilatkozat és az írásos tájékoztató egy-egy eredeti példányát a vizsgálati dokumentációban kell megőrizni, egy-egy eredeti példányát pedig a vizsgálati alanynak kell átadni. Ezen okból kifolyólag, a biológiai mintával együtt az aláírt Betegtájékoztató és Betegbeleegyező nyilatkozatoknak is meg kell érkezniük a Semmelweis Onkobankba. Ezt követően a beleegyező nyilatkozat szkennelt formátumát az adatbázisba (REDCap) fel kell tölteni és az eredeti nyilatkozatokat a biológiai mintáktól elkülönített helyiségben kell tárolni.

A jogszabályoknak megfelelően, a beteg a beleegyezését bármikor visszavonhatja, akár szóban, akár írásban indoklás és hátrányos következmények nélkül. Ehhez rendelkezésre áll a „Betegbeleegyező nyilatkozat visszavonása” c. dokumentum, amit a betegnek az orvosától kell igényelnie. Ez esetben az archivált gyűjteményben tárolt mintáit, valamint klinikai- és személyes adatait a Semmelweis Onkobank tudományos irányítója vagy eseti megbízottja 7 napon belül megsemmisíti.

Kutatásaink alapvetően nem terjednek ki az öröklődő, csíravonalat érintő mutációk vizsgálatára. Mivel ezen adatok a beteg és elsőfokú rokonait érintő bizalmas és nagy körütekintést érintő információk, más jogszabályok vonatkoznak az öröklődő tumorok vizsgálatára (2008. évi XXI. törvény a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól). Amennyiben mégis csíravonalat érintő vizsgálatok elvégzése válik szükségessé, a törvényben leírtak szerint, a beteg utólagos beleegyezését kérjük az „Utólagos betegbeleegyező” nyilatkozat aláírásával, klinikai genetikussal történő konzultációt követően.

3.2. Mintagyűjtés

A minták az eredeti kezelések és beavatkozások keretein belül kerülnek vételezésre. Egyes esetekben a betegbeleegyezés megszerzését követően az orvosi vizsgálathoz fel nem használt és klinikai rutin megsemmisítésre ítélt vérminták kerülnek begyűjtésre a Semmelweis Onkobank részére vagy a beteg dönthet úgy, hogy vérvétel során számunkra is szolgáltat mintát.

A daganatokból származó minta, tartósítási módszertől függően, kétféle lehet: fagyasztva tartósított (krioprezervált) minta vagy formalin-fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) szövet.

A sebészeti műtét során eltávolított tumor csak a mintavétel elsődleges céljának teljesítése (diagnózis felállítása) mellett bocsátható a rendelkezésünkre. Amennyiben erre lehetőség van, a frissen kimetszett tumorból a műtét alatt/ után a megbízott patológus egy kb. borsónyi nagyságú szövetet az Onkobank számára elkülönít. Amennyiben az azonnali mintakimetszés és fagyasztás



Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Bioinformatika Tanszék, Semmelweis Onkológiai Szövetbank
Részletes kutatási terv

nem lehetséges, a hagyományos munkafolyamat után kerül hozzánk a minta: a műtét után a patológiai laboratórium dolgozza fel és konzerválja a mintát.

A feladatok ellátása közben észlelt bármilyen probléma esetén a Semmelweis Onkobank tudományos irányítóját kell értesíteni és az esetet rögzíteni kell az adatbázis megfelelő rovatában. Az esetek kimenetelének függvényében a tudományos irányító (esetleg a tudományos koordinátor) intézkedik a további teendőkről. A Semmelweis Onkobank hatás- és feladatkörét meghaladó problémák, hibák esetén az egyetemi minőségirányítási eljárás rendelkezéseit kell követni.

Betegségcsoportok, melyekben a biológiai minta gyűjtése történik:

Minden daganatos megbetegedésben szenvedő (beteg csoport) vagy ismerten daganatos megbetegedésben nem szenvedő egyén (kontroll csoport), aki a résztvevő intézetekben járó- vagy fekvőbeteg ellátásban részesül, és ő vagy törvényes képviselője megismeri a Betegtájékoztatóban foglaltakat, majd aláírja a Betegbeleegyező nyilatkozatot, amely kiter a mintavételre, mintatárolásra és a minta kutatási célból történő felhasználására is. A mintaszolgáltatás korra és nemre való tekintet nélkül megvalósulhat.

A résztvevő számára a kutatással összefüggő kár bekövetkezése, illetve személyiségi jog megsértése esetén nyújtandó kezelés, kártérítés és sérelemdíj esetén az Allianz Hungária Zrt. (1087 Bp. Könyves Kálmán Krt. 48-52.) a Semmelweis Egyetem felelősségbiztosítója.

3.3. Mintatárolás

A mintákat a Gyermekgyógyászati Klinika Tűzoltó utcai részlegének területén lévő Semmelweis Onkobank helyiségében, illetve Kutatólaboratóriumában (tároljuk stabilitásuk, érzékenységük és a tárolási idő függvényében szobahőmérsékleten (pl. FFPE), 4°C-on (pl. frissen beérkezett vérminták), -20°C-on (pl. DNS), -80°C-on (pl. RNS) vagy -196°C-on (pl. krioprezervált szövetminta hosszútávú tárolása). Székletminta esetében a tárolás az Orvosi Mikrobiológiai Intézet Mikrobiom Laboratóriumában történik - 20°C-on.

A mintatároló edényeken csak az adott beteghez/ mintához tartozó QR-kód és/ vagy vonalkód látható (kódolt mintatárolás). A laboratóriumi munkatárs vonalkódleolvasóval (szkenner) rögzíti és az adatbázisba vezeti fel a csövek helyzetét a mintatartó dobozban, valamint a tartódoboz pozícióját a tárolókanna állványain (rack) belül. Az adatbázisban ezáltal a beteghez tartozó minden minta és izolátum pontos helye összehangoltan lesz tárolva.

A tárolt mintatípusok:



Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Bioinformatika Tanszék, Semmelweis Onkológiai Szövetbank
Részletes kutatási terv

- Krioprezervált tumor preparátumok (friss fagyasztásokból)
- Formalin-fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) szövetek
- Vérminták (natív csövekben, antikoaguláns, - vagy alvadást segítő vérvételi csövekben)
- Vér alakos elemek
- Vérplazma
- Szérum
- Széklet
- Orr-garat váladék
- A kutatás során a feldolgozott mintákból származó DNS, RNS, fehérje.

Post mortem anyagoknál a minták intézetben belül használt kódját, a post mortem időt, az elhunyt személy nemét, korát, a mintavétel és tárolás időpontját, módját meg lehet adni. Az elhunyt személyazonosító adatait külső felhasználó nem kaphatja meg.

Biológiai minta gyűjtésének és tárolásának megvalósulási feltételei

- A biológiai minta gyűjtése és tárolása teljes egészében a Helsinkai Deklaráció alapelveinek megfelelően és annak szellemében történik.
- A beteg vagy hozzátartozójának megfelelő tájékoztatása a kezelőorvos által az egyéb rutin diagnosztikus eljárásokhoz hasonlóan történik szóban és írásban.
- A részletes tájékoztatás után a beteg vagy törvényes képviselője a Betegbeleegyező és Betegtájékoztató nyilatkozat aláírásával tanúsítja részvételi szándékát, amelyet bármikor, hátrányos következmények nélkül visszavonhat. Csírvonalat érintő vizsgálatok esetén klinikai genetikussal történő konzultációt követően az Utólagos betegbeleegyező nyilatkozat aláírása szükséges.
- A mintából származó információ nem közölhető a beteg után érdeklődő hozzátartozóval, barátal, kizárólag az adott egyénnel vagy azokkal a személyekkel, akiket az egyén írásban megjelöl a Betegbeleegyező nyilatkozatában). Elhunyt egyén esetén az elhunyt hozzátartozója kaphat információt.
- Kutatási célból külföldre minta csak olyan országba szállítható, amely országnak legalább Magyarországon hatályos vagy annál szigorúbb adatvédelmi szabályozása áll fenn. A minták külföldre történő szállítása engedélyköteles, elfogadott kutatási terv mellett.

3.4. Adatrögzítés



Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Bioinformatika Tanszék, Semmelweis Onkológiai Szövetbank
Részletes kutatási terv

A mintagyűjtést irányító orvos a beteg kórlapja,- valamint az egészségügyi adatbázis alapján, a Semmelweis Onkobank kutatómunkájához kapcsolódó személyi és egészségügyi adatokat a Semmelweis Onkobank rendelkezésére bocsátja a mintavételt megelőző, és az azt követő időszakból (utánkövetés). A begyűjtött személyi- és egészségügyi adatokat, a minták adatait, valamint a kutatólaboratóriumban zajló vizsgálatokból származó adatokat a Semmelweis Onkobank arra megbízott munkatársai egy biztonságos, online elérhető adatbázisban rögzítik. A HIPAA,- GDPR,- FISMA,- és 21 CFR Part-11 megfelelésekkel rendelkező, National Institute of Health (NIH) által támogatott és kifejezetten hosszútávú, biztonságos, klinikai adatgyűjtésre fejlesztett REDCap (Research Electronic Data Capture) adatbázist használjuk. Az Onkobankban minden beteg egyedi azonosítót kap. A számozás AA001-től kezdődik. A REDCap-ből történő exportálás személyazonosító adatok nélkül megvalósítható, így a későbbiekben a beteg azonosítása ezzel a kóddal történik.

A betegtájékoztatóban foglaltak szerint a továbbiakban a mintaadók személyi és egészségügyi adatait a hatályos adatvédelmi jogszabályok (1997. évi XLVII. törvény) betartása mellett kezeljük és használjuk fel kutatási célokra.

A Semmelweis Onkobank kutatási célból a következő egészségügyi (klinikai) adatokat gyűjti:

- nem, életkor
- epidemiológiai adatok (dohányzás, vírusfertőzés...)
- a vételezett minta vagy minták jellege (vér- vagy daganatból származó szövetminta)
- diagnózisok dátummal (betegség megnevezése vagy kontroll)
- patológiai diagnosztika, amennyiben releváns (szöveti eredet, szövettan, stage, grade, TNM)
- laboratóriumi és radiológiai diagnosztikai tesztek eredményei
- a kezelt daganatos megbetegedés ismert molekuláris illetve sejtbiológiai jellemzői
- sebészeti, radiológiai és gyógyszeres kezelések
- utánkövetés (kontrollok ideje)
- relapszusmentes és teljes túlélés hossza

Minőségbiztosítási célból az adatok integritását a laboratórium orvosa ellenőrzi a mintavevő orvostól függetlenül a MEDSOL adatok és az adatbázis összehasonlításával.

Az adatbázist csak az arra jogosult személyek használhatják. Az adatbázis-felelős (admin) felhasználói jogosultságokat beállítva tudja szabályozni, hogy melyik munkatárs milyen adatokat, funkciókat érhet el a REDCap felületén, biztosítva az adatok konzisztenciáját és biztonságát. Az adatbázis szoftveres fejlesztését is a Semmelweis Onkobank adatbázis-felelős munkatársa végzi.

3.5. A tárolt biológiai minták felhasználása



Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Bioinformatika Tanszék, Semmelweis Onkológiai Szövetbank
Részletes kutatási terv

A kutatólaboratóriumban dolgozó munkatársak a minták feldolgozását és adatbázisban rögzítését követően megkezdik a kutatómunka megszervezését, elvégzését a tumor típusától, az irodalmi adatok és az alkalmazni kívánt vizsgálat függvényében. A kutatáshoz az alábbi eljárásokat használhatjuk:

- Irodalomkutatás
- DNS-szekvenálás (teljes exom szekvenálás (WES), célzott szekvenálás)
- RNS-szekvenálás
- qPCR
- Tömegspektrometria (MS/MS)
- Adatfeldolgozás, kiértékelés - többek között - Galaxy platform (Afgan és mtsai., Nucleic Acids Research, 2018. doi:10.1093/nar/gky379) vagy RStudio (RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL) alkalmazásával.

Céljaink között szerepel:

- A betegség patogenezisére vonatkozó, genomikai, transzkriptomikai és proteomikai alapkutatások
- Diagnosztikus, prediktív és prognosztikus biomarkerek identifikációja
- Túlélésre vonatkozó vizsgálatok

A Semmelweis Onkobank kutatólaboratóriumába beérkező vér-, széklet-, orr-garat váladék, illetve tumorminták feldolgozásának része, hogy DNS-t és RNS-t, valamint fehérjét izolálunk belőlük. Az izolálást a reagensek gyártóinak ajánlása szerint végezzük el. Az izolátumok a kutatólaboratórium fagyasztóiban, ultramélyhűtőjében, illetve folyékony nitrogén tárolójában kerülnek tárolásra. A kutatómunka során a daganatképződéssel összefüggésbe hozható mutációkat (DNS) keresünk, valamint gén- és fehérjeexpressziós adatokat nyerünk ki (RNS- és fehérjeminták) genomikai, transzkriptomikai és proteomikai eljárások által.

A Semmelweis Onkobankban tárolt minták és a hozzájuk tartozó adatok felhasználása tudományos kutatás céljából belső (klinikai), vagy külső kutatócsoportnak kizárólag a Semmelweis Onkobank vezetőjének engedélyével, engedélyezett kutatási projekt keretében lehetséges. A minták Onkobankból történő kivételére kizárólag a Semmelweis Onkobank tudományos irányítója jogosult, a minták átadása/átvétele írásos dokumentációban rögzítendő.

4. Publikációs elvek:

Munkánk egyik fő céljának a tudomány előmenetelének támogatását tekintjük, melynek egyik legfontosabb momentuma a résztvevők publikációs tevékenységének elősegítése és a



Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Bioinformatika Tanszék, Semmelweis Onkológiai Szövetbank
Részletes kutatási terv

Semmelweis Egyetem hírnevének öregbítése. A kutatómunka eredményeinek ismertetése szóbeli (előadás) és írásbeli (poszter, tudományos cikk, stb) publikációk formájában lehetséges.

A kutatás megalapozottságát alátámasztó, válogatott közlemények (a résztvevők teljes publikációs tevékenysége elérhető az MTMT adatbázisban):

- 1: Nagy, Á., Lánczky, A., Menyhárt, O., & Gyórfy, B. (2018). Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets. *Scientific reports*, 8(1), 1-9.
- 2: Gyórfy, B., Surowiak, P., Budczies, J., & Lánczky, A. (2013). Online survival analysis software to assess the prognostic value of biomarkers using transcriptomic data in non-small-cell lung cancer. *PLoS one*, 8(12), e82241.
- 3: Lánczky, A., Nagy, Á., Bottai, G., Munkácsy, G., Szabó, A., Santarpia, L., & Gyórfy, B. (2016). miRpower: a web-tool to validate survival-associated miRNAs utilizing expression data from 2178 breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*, 160(3), 439-446.
- 4: Nagy, Á., Munkácsy, G., & Gyórfy, B. (2021). Pancancer survival analysis of cancer hallmark genes. *Scientific reports*, 11(1), 1-10.
- 5: Bartha, Á., & Gyórfy, B. (2019). Comprehensive outline of whole exome sequencing data analysis tools available in clinical oncology. *Cancers*, 11(11), 1725.
- 6: Bartha, Á., & Gyórfy, B. (2021). TNMplot.com: a web tool for the comparison of gene expression in normal, tumor and metastatic tissues. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2622.
- 7: Munkácsy, G., Abdul-Ghani, R., Mihály, Z., Tegze, B., Tchernitsa, O., Surowiak, P., ... & Gyórfy, B. (2010). PSMB7 is associated with anthracycline resistance and is a prognostic biomarker in breast cancer. *British journal of cancer*, 102(2), 361-368.
- 8: Menyhárt, O., Nagy, Á., & Gyórfy, B. (2018). Determining consistent prognostic biomarkers of overall survival and vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Royal Society open science*, 5(12), 181006.
- 9: Gyórfy, B., Benke, Z., Lánczky, A., Balázs, B., Szállási, Z., Timár, J., & Schäfer, R. (2012). RecurrenceOnline: an online analysis tool to determine breast cancer recurrence and hormone receptor status using microarray data. *Breast cancer research and treatment*, 132(3), 1025-1034.
- 10: Gyórfy, B., Bottai, G., Fleischer, T., Munkácsy, G., Budczies, J., Paladini, L., ... & Santarpia, L. (2016). Aberrant DNA methylation impacts gene expression and prognosis in breast cancer subtypes. *International journal of cancer*, 138(1), 87-97.

Budapest, 2023.10.17.

.....
Prof. Dr. Gyórfy Balázs

Egyetemi tanár, az MTA doktora