

Karboanhydráza IX je enzym, který je exprimován v odpovědi na hypoxii a je zodpovědný za acidifikaci tkáně žaludku a ledvin, tedy za normálních okolností ovlivňuje regulaci pH na buněčné úrovni v případě hypoxie. Jeho role je v konverzi oxidu uhličitého na bikarbonát a transportů iontů přes buněčnou membránu. V normálních tkáních je exprese prokazatelná v žaludeční sliznici, žlučových a pankreatu – expresi v normálních epiteliálních renálních buňkách blokuje právě VHL protein. Alteraci tohoto enzymu můžeme nalézt u celé řady maligních tumorů včetně renálního karcinomu. U nádorů plic, prsu a hlavy je zvýšená exprese karboanhydrázy IX spojena s vyšší agresivitou tumoru. U renálních karcinomů je exprimována téměř výlučně u světlobuněčného podtypu, spíše vzácně u ostatních subtypů RCC (25). Studie analyzující imunohistochemickými metodami preparáty po nefrektomii prokázaly zvýšenou agresivitu tumorů a horší přežívání pacientů s nízkou karboanhydrázy IX (30).

Ki-67 je akceptovaným markerem buněčné proliferace. Jeho zvýšená exprese v nádorové tkáni CCRCC koreluje s vyšším gradingem dle Fuhrmanové a horší prognózou. Dle novějších studií je tento marker použitelný i v predikci rekurence RCC po radikální nefrektomii u pacientů s lokalizovaným nádorem. Spolu s patologickým stadiem (pT1 vs. $\geq$ pT2) a přítomností mikrovaskulární invaze je zvýšená exprese Ki-67 považována za nezávislý prognostický faktor – v případě positivity jednoho, dvou nebo všech tří těchto faktorů je riziko rekurence 7,1 %, 24 % resp. 77 % (26).

P53 – tento gen je lokalizován na 17. chromozomu a jeho mutace provází více než 50 % maligních onemocnění, u karcinomů ledvin se s mutací genu p53 můžeme setkat ve 20–50 % v závislosti na histologickém typu nádoru, přičemž papilární renální karcinom má nejvyšší incidenci patologické exprese (26). Protein p53, který je produktem tohoto genu, je někdy také označován jako „strážce genomu“. Mutace mohou stabilizovat protein p53 a způsobit tak jeho jadernou akumulaci, což umožňuje jeho detekci. Pokud jde o jeho význam u renálních karcinomů, jsou výsledky nejednoznačné. Některé práce

hodnotí expresi p53 jako nezávislý prognostický faktor zhoršené prognózy, jiné práce však tato hodnocení nepotvrzují (26).

Pokud bylo hodnoceno přežití bez progresu pro jednotlivé histopatologické podtypy, signifikantní souvislost mezi přežitím bez progresu a expresí p53 byla zaznamenána pouze u pacientů se světlobuněčným renálním karcinomem (31).

CXCR 3 – receptor pro cytokiny indukované interferonem je považován za nezávislý prediktor intervalu do progresu po nefrektomii. Snížení exprese CXCR 3 je spojováno se snížením doby do progresu. Na základě multivariantních analýz je u pacientů se sníženou expresí CXCR 3 2,5× vyšší riziko progresu po nefrektomii (32).

Matrix metaloproteináza 2a, Matrix metaloproteináza 9 (MMP 2, MMP 9) – enzymy, které působí proteolyticky na bazální membránu endotelií a extracelulární matrix. Vytváří prostor pro nově vznikající cévy a svým působením tak usnadňují angiogenezi. Podporují také motilitu endotelií a invazi nádorových buněk do cévní stěny. Kromě angiogeneze se tak podílí i na vzniku metastatického šíření nádorů. Elevace MMP koreluje s agresivitou, gradem tumoru a dobou přežívání (33). MMP 2 a MMP 9 jsou často exprimovány spolu s CXCR 4 a zřejmě jsou spoluregulovány s pVHL a HIF (33).

Insulin-like růstový faktor II mRNA vázající protein (IMP 3) – zvýšená exprese tohoto faktoru byla detekována u většího množství solidních nádorů. U tumorů ledvin byla tato zvýšená exprese detekována v 17 % nádorů a je popisována korelace se stadiem tumoru a gradingem (30). Exprese IMP 3 je považována na základě multivariantních analýz za signifikantní nezávislý prediktor doby do diseminace a celkového přežití (33). Podle těchto údajů 85 % primárních nádorů, které byly IMP 3 pozitivní, bylo spojeno s metastatickým onemocněním v době nefrektomie, nebo krátce po ní. Z podskupiny pacientů, kteří měli patologicky lokalizované onemocnění, bylo 15 % IMP 3 pozitivní. Z této podskupiny 80 % pacientů progredovalo v průměru za 38 měsíců oproti 13 % progredujících pacientů IMP 3 negativních (34).