



Özlem ÜÇER<sup>1, a</sup>  
Nevin KOCAMAN<sup>2, b</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Histoloji Embriyoloji  
Anabilim Dalı  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>a</sup> ORCID: 0000-0003-1877-7267

<sup>b</sup> ORCID: 0000-0002-6682-6345

## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.  
2022; 36 (2): 156 - 160  
http://www.fusabil.org

### Bazal Hücreli Karsinomu Trikblastomdan Ayırmak İçin Yeni Bir Biyobelirteç Adayı; DARS2

**Amaç:** Bu çalışma ile bazal hücreli karsinomu trikblastom (TB)'undan ayırmak için yeni bir biyobelirteç olan DARS2 proteininin faydasının incelenmesi amaçlandı. Bazal hücreli karsinom (BHK), derinin en yaygın görülen malign neoplazmi olup histolojik ve morfolojik olarak TB ile benzerlik göstermektedir. Tedavi yaklaşımları ve prognozu farklı olduğu için TB'yi BHK'den ayırt etmek önemlidir. Çünkü biri tipik olarak iyi huyludur, diğeri ise genellikle kötü huylu davranış sergiler. Her iki tümörü ayırt etmek, prognozu tahmin etmek ve BHK'de alternatif tıbbi tedavi yöntemleri geliştirmek için çeşitli histokimyasal ve immünohistokimyasal parametreler kullanılmıştır. Ancak güvenilir bir şekilde kullanılacak spesifik antikorlar yoktur. DARS2 mitokondrial bir proteindir ve mitokondrial işlev bozuklukları ile tümörjenez arasındaki ilişki, bu yöndeki çalışmalara hız kazandırmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 21 adet BHK ve 15 adet de TB olgusu dahil edildi. Hastalar, patolojik bir veri tabanının gözden geçirilmesiyle geriye dönük olarak tanımlandı. Patolojik veriler hastane tıbbi arşivlerinden ve patoloji raporlarından elde edildi.

**Bulgular:** DARS2 proteini BHK ve TB için reaktif olup BHK de anlamlı derecede yüksek bulundu.

**Sonuç:** DARS2 proteininin BHK ve TB ayrımı için potansiyel bir biyobelirleyici olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** DARS, bazal hücreli karsinom, trikblastom, biyobelirteç, immünohistokimya

### A New Biomarker Candidate to Differentiate Basal Cell Carcinoma From Trichoblastoma; DARS2

**Objective** The aim of this study was to examine the utility of DARS2 protein, a new biomarker, to differentiate basal cell carcinoma from trichoblastoma. Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignant neoplasm of the skin and is histologically and morphologically similar to trichoblastoma (TRC). It is important to distinguish TB from BCC, as treatment approaches and prognosis differ. That's because one is typically benign, while the other often exhibits malignant behavior. Various histochemical and immunohistochemical parameters were used to differentiate both tumors, predict prognosis, and develop alternative medical treatment modalities in BCC. However, there are no specific antibodies that can be used reliably. DARS2 is a mitochondrial protein and the relationship between mitochondrial dysfunctions and tumorigenesis has accelerated studies in this direction.

**Materials and Methods:** 21 BCC and 15 TRC cases were included in this study. Patients were identified retrospectively by reviewing a pathological database. Pathological data were obtained from hospital medical archives and pathology reports.

**Results:** DARS2 protein was reactive for BCC and TRC and was found to be significantly higher in BCC.

**Conclusion:** It was concluded that the DARS2 protein could be a potential biomarker for the differentiation of BCC and TB.

**Key Words:** DARS, basal cell carcinoma, trichoblastoma, biomarker, immunohistochemistry

Geliş Tarihi : 28.04.2022

Kabul Tarihi : 28.05.2022

#### Yazışma Adresi Correspondence

Nevin KOCAMAN  
Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Histoloji Embriyoloji  
Anabilim Dalı,  
Elazığ - TÜRKİYE

drnkocaman@gmail.com

#### Giriş

BHK, derinin en yaygın görülen malign neoplazmidir ve tüm deri kanserlerinin %75'ini oluşturur (1). Epiderminin bazal tabakasındaki hücrelerden ve deri eklerinden kaynaklandığı düşünülen BHK'nin görülme sıklığı her yıl %10 oranında artmaktadır. BHK'nin metastaz potansiyeli çok düşük olmasına rağmen, tedavi edilmediği takdirde büyüyüp lokal invazyon ve yıkım yoluyla deri altı doku hasarına neden olarak fonksiyon kaybına ve kozmetik hasara yol açabileceğinden tümörün erken dönemde teşhisi önemlidir (2, 3).

Genellikle yaşamın dördüncü on yılından sonra ortaya çıkar. En sık etkilenen bölgeler yüz, kafa derisi, boyun, kulak kepçeleri, göğüs ve sırttır. Klinik görünümü polimorfik olup orta derecede pullanma ile eritemli bir plaktan, değişken hiperpigmentasyonlu ülsere ekzofitik tümöre ve küçük inci lezyonların varlığına kadar değişir. BHK infiltratif varyantı dışında derin dokuyu invaze etmeyen genellikle yüzeysel, yaygın büyüme gösteren bir karsinomdur (4). TB ise folliküler germinatif (bazaloid) hücrelerin varlığı ile karakterize, nadir görülen benign bir kutanöz lezyondur (5). TB'nin

olağan klinik görünümü, tipik olarak yüzde veya kafa derisinde bulunan, cilt renginde, yavaş büyüyen bir papül veya nodüldür. Histolojik olarak, TB simetrik, keskin bir sınırla çevreden ayrılmış, az mitotik aktiviteye sahip monomorfik hücreler içeren ve pallsadik bir şekilde düzenlenmiş oval şekilli hücrelerden oluşur (6).

Bazal hücreli karsinom, histolojik ve morfolojik olarak TB ile benzerlik göstermektedir. Benzerliğin nedeni, her iki tümörün de kıl folikülünden kaynaklanmasıdır (7).

Her iki kutanöz lezyon, bazaloid hücre yuvalarından oluşur ve bu nedenle, benzerlikleri nedeniyle histolojik ayırıcı tanıları karmaşıktır (8). Ayrıca her ikisi de hem klinik hem de dermoskopik olarak örtüşen özelliklere sahiptir

BHK tanısında yardımcı olan histolojik özellikler epitel ve stroma arasında yarıklanmanın varlığı, tümörün periferindeki epitelde palizatlanma, tek hücre nekrozları ve mitozdur (9). TB'ler ise tümör nodüllerinin ana hatlarını çizen ve tümör epitelini dermisten ayıran tümörle ilişkili özelleşmiş stroma içerir. İyi huylu trikoblastik neoplazmalarda ayrıca, "papiller mezenkimal cisimcikler" olarak adlandırılan ilkel saç ampullerine benzeyen karmaşık epitelyal-mezenkimal etkileşimler görülür. Buna karşılık, BHK özelleşmiş mezenkimal bileşenden yoksundur ve tümör epiteli ile retiküler dermis arasında yarıklanma içerir (1). Bu karakteristik mikroskobik özelliklerin eksizyonel biyopsilerde tanınması genellikle kolay olsa da, küçük numunelerde belirli mimari özellikleri ve stromal mezenkimal etkileşimleri anlamak zor olabilir (10).

Tedavi yaklaşımları ve prognozu farklı olduğu için TB'yi BHK'den ayırt etmek önemlidir. Çünkü biri tipik olarak iyi huyludur, diğeri ise genellikle kötü huylu davranış sergiler. Bu nedenle, her ikisi için yönetim ve prognoz büyük ölçüde farklıdır (5). Yine TB basit eksizyon gibi konservatif yöntemlerle tedavi edilirken, BHK lokal agresif bir neoplazmdır ve nüks olabileceğinden negatif sınırla cerrahi eksizyon gereklidir (11). Patologlar günümüzde punch biyopsi gibi daha küçük biyopsilerle karşılaştıklarında sıklıkla immünohistokimyasal inceleme gibi yardımcı yöntemlere başvururlar. Bu amaçla BHK'yi benign trikoblastik neoplazmlardan ayırt edebilecek yardımcı tanı araçlarını değerlendirmek için bir dizi çalışma yapılmıştır. Son zamanlarda, her iki tümörü ayırt etmek ve prognozu tahmin etmek ve BHK'de alternatif tıbbi tedavi yöntemleri geliştirmek için çeşitli histokimyasal ve immünohistokimyasal parametreler kullanılmıştır (7). Birkaç grup, TB ve BHK'nin ayırıcı tanısını kolaylaştıran immünohistokimyasal belirteç önermekle birlikte güvenilir bir şekilde kullanılabilecek spesifik antikorlar yoktur (8).

Bu amaca yönelik biyobelirteç arayışları devam etmektedir. DARS2 mitokondrial bir proteindir. Mitokondri, fizyolojik işlevleri sürdürmek için hayati öneme sahip bir organel olup mitokondrial işlev bozuklukları ile tümörjenez ilişkisi olduğuna yönelik çalışmalar bulunmaktadır (12).

Normalde mitokondrial aminoasil-tRNA sentetazları bir grup katalitik enzimdir ve yeni oluşan polipeptit zincirine aminoasitler vererek protein translasyonunda önemli rol oynarlar. Ayrıca protein sentezi ve oksidatif fosforilasyon enzimlerinin işlevlerine de katkıda bulunurlar. 19 adet mitokondrial aminoasil-tRNA sentetaz geni vardır. Bunlardan biri de DARS2'dir (13).

Bu çalışmada, DARS2 proteininin BHK ile TB ayırımı için yeni bir biyobelirleyici olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

**Araştırma ve Yayın Etiği:** Çalışma Fırat Üniversitesi yerel etik kurulu tarafından onaylandı (Approval No: 21.04.2022/06-13). Bu çalışmaya 21adet BHK ve 15 adet de TB olgusu dahil edildi. Hastalar, patolojik bir veri tabanının gözden geçirilmesiyle geriye dönük olarak tanımlandı. Patolojik veriler hastane tıbbi arşivlerinden ve patoloji raporlarından elde edildi.

**İmmünohistokimyasal Çalışma:** Parafin bloklardan 4-6 µm kalınlığında alınan kesitler lamlara alınıp deparafinize edildi. Ardından alkol serilerinden geçirilen kesitler sitrat tampon solüsyonunda pH: 6'da mikrodalga fırında (750W) 12 dakika kaynatıldı. Kaynatmanın ardından soğutmak için oda ısısında bekletilen dokular fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) ile yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesinin engellenmesi için 6 dakika hidrojen peroksid solüsyonu uygulandı. PBS ile 3x5 dakika yıkanana dokulara 5 dakika blok solüsyonu uygulandıktan sonra 1/250 oranında dilue edildi ve anti asp antibody (Sc-166535; Santa Cruz Biotechnology, Oregon, USA) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra primer antikor ile uyumlu sekonder antikor ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkanıp streptavidin ile 40 dakika oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) substrat+AEC kromojen solüsyonu damlatılıp ışık mikroskobunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak tüm gruplar PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zit boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek su bazlı kapatma solüsyonu ile kapatıldı. Preparatlar zeiss axio (Scope A1 Berlin, Almanya) mikroskobu altında değerlendirildi ve fotoğraflandı. Gruplar kendi aralarında DARS2 ifadesi açısından karşılaştırıldı (p<0.05) Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı ve şiddeti esas alınarak (Histoskor= yaygınlık x Şiddet) histoskor oluşturuldu.

**İstatistiksel Yöntem:** Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 22 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Verinin tanımlayıcı istatistikleri, sürekli verilerde normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (minimum-

maksimum) olarak ve kategorik değişkenler için frekans, yüzde [n(%)] olarak belirtildi. Normal dağılan sürekli veri için, bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, normal dağılmayan sürekli veri için, bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı ve anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak belirlendi.

## Bulgular

**Demografik Bulgular:** Çalışmaya alınan BHK ve TB grubundan toplam 36 hasta değerlendirildi,

çalışmada hastalar arasında cinsiyet ve yaş farkı saptanmadı (Tablo1).

## İmmünohistokimyasal Bulgular

**DARS2 immünreaktivitesi:** DARS2 immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu;

TB grubu ile kıyaslandığında BHK grubunda DARS2 immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak izlendi (Şekil 1) (Tablo2).

**Tablo 1. Hastaların klinik verilerinin özeti**

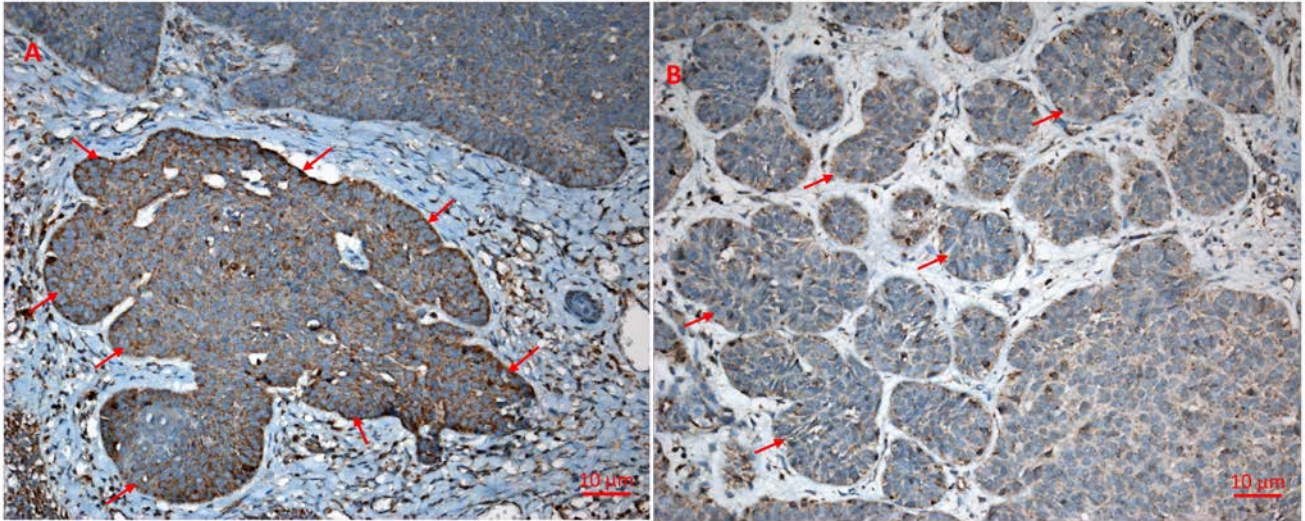
Karakteristik	BHK	TB
Cinsiyet (n%)		
Kadın	71.4%	46.7%
Erkek	28.6%	53.3%
Ortalama Yaş	46	42

BHK (Basal Hücreli Karsinom), TB (Trikoblastom). BHK ve TB gruplarının karşılaştırılması ( $p < 0.05$ ). Tanımlayıcılar medyan (min-maks) olarak ifade edilmiştir.

**Tablo 2. DARS2 histoskoru**

DARS2	BHK	TB	P Değeri
DARS2 medyan (min-maks)	1.8 (min1.2- maks 1.8)	0.45 (min0.3- maks0.6)	<sup>a</sup> 0.001

BHK (Basal Hücreli Karsinoma), TB (Trikoblastom). <sup>a</sup>BHK ve TB gruplarının karşılaştırılması ( $p < 0.05$ ). Tanımlayıcılar medyan (min-maks) olarak ifade edilmiştir.



**Şekil 1.** Gruplar arası DARS immünreaktivitesi A: Bazal hücreli karsinom, B: Trikoblastom. İmmün pozitif hücreler (Kırmızı ok)

## Tartışma

BHK kıl follikülü hücrelerinden köken alan en yaygın görülen malign kutanöz neoplazmdir. Eritematöz plaktan ülserasyonlu ekzofitik tümöre kadar değişen klinik görünümde olabilir (14). TB ise foliküler germinatif hücrelerden kaynaklanan nadir bir deri neoplazmidir (15). Her iki kutanöz lezyon da bazaloid hücrelerden geliştiği için histolojik tanıları zordur (16).

Histolojik olarak, TB nadiren nekroz, mitotik aktivite veya lenfositik infiltrasyon ile kendini göstermesine rağmen BHK'de bunlar sık görülen özelliklerdir. TB genellikle bol miktarda stromal hücre ile sınırlandırılırken, BHK'nin mezenkimal çevresi daha az hücre içerir ve az miktardadır. Ayrıca neoplastik hücreler düzensiz trabeküller oluştururlar ve kendilerini tipik olarak TB'de görülen periferde palizatlar şeklinde düzenlerler. BHK'de, genellikle rutin doku takip işlemlerinden kaynaklanan ve artefakt olarak adlandırılan optik olarak boş yarıklar mevcuttur (17). BHK ve TB'ler morfolojik olarak aynı spektrumdadır ve ayırıcı tanı her zaman kolay değildir (18).

Lezyonların farklı yönetimi nedeniyle TB ve BHK arasındaki ayırım çok önemlidir. TB iyi huylu bir adneksiyal lezyon olduğundan cerrahi tedavi zorunluluğu yoktur (19). TB tanısı doğrulandıktan sonra, küçük bir sağlıklı doku sınırı bırakılıp lezyon çıkarılarak tedavi edilebilmesine rağmen BCC de lezyonun 3-4 mm'lik negatif cerrahi sınırlarla eksise edilmesi gerekir (11).

TB ve BHK arasındaki ayırıcı tanı, histolojik kriterlere dayanılarak kolayca yapılsa da bazen bu iki antite arasındaki ince morfolojik farklılıklar ve/veya lezyonun boyutu nedeniyle zor olabilir. İmmünohistokimya (IHK), TB ve BHK arasındaki ayırıcı tanıda sıklıkla kullanılan bir yöntem olmuştur (20). IHK ayrıca birçok iyi huylu neoplazmin ve cilt kanserinin tanısında, ayırıcı tanısında ve prognozunda hayati bir öneme sahiptir (21). Bu amaçla daha önceki çalışmalarda da, T-hücre ölümlüyle ilişkili gen 51 (TDAG51), nestin, CD34, bcl-2, androjen reseptörü (AR), ki-67, p53, p21, Ber-EP4 ve nörofilament gibi birçok belirteç çalışılmıştır (22-25). Bunlar içerisinde en kullanışlılarının CD10, AR ve sitokeratin 20 (CK20) olduğu bildirilmiştir (26-28). Yine Kocaman ve ark. (29)'nin yaptıkları çalışmada Asprosin ve meteorin like peptid immünreaktivitesinin kontrol ve TB'ye kıyasla BHK örneklerinde anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

DARS2 yeni keşfedilmiş mitokondrial bir proteindir. Bizim çalışmamızda DARS2 ekspresyonu tüm gruplarda

tespit edildi ancak BHK' li dokularda anlamlı derecede yüksek bulundu.

Normalde mitokondri kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik bozukluklar ve metabolizma bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkili olan biyoenerjetik, biosentetik ve sinyalleşmenin karmaşık organelleridir (30, 31). Bununla birlikte son zamanlarda mitokondrinin, tümör oluşumu ve ilerlemesi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (32- 34).

Tümör oluşumuna etkisi olan mitokondrial mekanizmalar incelenmekte olup bazı spesifik nükleer mitokondriyal genlerin yeni nesil kanser terapötiklerinin geliştirilmesi için potansiyel hedefler olabileceği düşünülmektedir (35). Mitokondriyal tDNA, tümü oksidatif fosforilasyonun temel bileşenleri olan toplam 13 proteini kodlayan, 16.5 kb çift sarmallı dairesel DNA olan memeli mitokondrisinin kendi genomudur. Bununla birlikte, kalan tüm mitokondriyal fonksiyon proteinleri nükleer DNA tarafından kodlanmıştır (36, 37). Bu nedenle, mitokondriyal fonksiyon hem nükleer hem de mitokondriyal genomlar arası işbirliğini gerektirir. Mitokondriyal genom kararsızlığı ve mitokondriyal işlev bozukluğu, kanser patofizyolojisinde yeni hedeflerdir. Konu ile ilgili yapılan bir çalışma sigara veya diğer faktörlerin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyonun, başta akciğer kanseri olmak üzere birçok kanserin oluşum mekanizmasında rol oynadığını göstermiştir (38-40).

Bu çalışmada DARS2 ekspresyonunun özellikle BHK'li dokularda anlamlı derecede yüksek olması, DARS2 nin BHK'de karsinogenez üzerinde etkili olduğunu ve TB den ayırım için kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak DARS2 yeni keşfedilmiş bir molekül olduğu için konu ile ilgili literatür bilgisi yetersizdir. Bizim çalışmamız DARS2 ile BHK ve TB ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma olması sebebiyle elde ettiğimiz verilere dayanarak bunun kesin bir sonuç olduğunu söyleyemeyiz.

Sonuç olarak, literatürdeki tüm bu verileri bir araya getirip değerlendirdiğimizde DARS2 proteininin henüz keşfedilmemiş pekçok değişikene bağlı olarak değişebileceği ve BHK ile ilişkilerinin belirlenmesine yönelik hücre sel sinyal yollarının araştırıldığı ileri çalışmalar yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

**Finansal Destek:** Bu araştırma hiçbir kurum tarafından desteklenmemiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

## Kaynaklar

- Goto MY, Kai Y, Arakawa S, et al. Analysis of 256 cases of basal cell carcinoma after one-stage or two-stage surgery in a Japanese institution. *Journal of Dermatology* 2012; 39: 68-71.
- Yu-Fen L, Yun-Ting C, Han-Nan L. Differentiating basal cell carcinoma from trichoepithelioma using androgen receptor expression. *Dermatol Sin* 2009; 27: 154-60.
- Hauschild AH, Breuninger H, Kaufmann R, et al. S2k guidelines - Basal cell carcinoma of the skin. *Journal of the German Dermatology Association* 2013; 3: 10-15.
- Christian MM, Moy RL, WagnerMoore RA. Relationship between alpha smooth muscle actin and invasion in micronodular basal cell carcinoma. *Dermatology Surgery* 2001; 27: 441-445.

5. Zeller KA, Billmire DF. Trichoblastoma: Treatment of a rare skin lesion. *J Pediatr Surgeon* 2012; 47: 250-252.
6. Dixon AY, Lee SH, McGregor DH. Histologic features predictive of basal cell carcinoma recurrence: Results of a multivariate analysis. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 137-142.
7. Yu DK, Joo YH, Cho KH. Trichoblastoma with Apocrine and Sebaceous Differentiation. *American Journal of Dermatopathology* 2005; 27: 6-8.
8. Cordoba A, Guerrero D, Larrinaga B, et al. Bcl-2 and CD10 expression in the differential diagnosis of trichoblastoma, basal cell carcinoma and basal cell carcinoma with follicular differentiation. *IntJ Dermatol* 2009; 48: 713-717.
9. Şengül D, Şengül I, Astarci MH, et al. Differential diagnosis of basal cell carcinoma and benign tumors of cutaneous extensions originating from hair follicles using CD34. *Asia Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1615-1619.
10. Misago N, Mori T, Narisawa N. Nestin expression in stromal cells of trichoblastoma and basal cell carcinoma. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1354-1358.
11. Votruba M, Collins CM, Harrad RA. Treatment of solitary trichoepithelioma versus basal cell carcinoma. *Eye (London)* 1998;12: 43-46.
12. Xiangwei Z, Wei D, Jishuai Z, et al. A Novel Mitochondrial-Related Nuclear Gene Signature Predicts Overall Survival of Lung Adenocarcinoma Patients. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 740487.
13. Aaisha AB, Diana M, Rebekah J, et al. Phenotypes and genotypes of mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetase deficiencies from a single neurometabolic clinic: Case Reports. *JIMD Rep* 2019; 51: 3-10.
14. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2008; 159: 35-48.
15. Vega Memije ME, Luna EM, Almeida OP, et al. Immunohistochemistry panel for differential diagnosis of basal cell carcinoma and trichoblastoma. *Int J Trichol* 2014; 6: 40-44.
16. Nadeen AM, Raja H, Mohammad AS, et al. Trichoblastoma mimicking basal cell carcinoma and approach to its treatment: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2021; 86: 106318.
17. Ghigliotti G, De Col E, Parodi A, et al. Trichoblastoma: A clinical or dermoscopic diagnosis is possible. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30:1978-1980.
18. Kazakov DV, Spagnolo DV, Kacerovska D, et al. Cutaneous type adnexal tumors outside the skin. *Am J Dermatopathol* 2011; 33: 303-315.
19. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod. Pathol* 2006; 127-147.
20. Kanitakis J, Bouchary D, Claudy A. Expression of CD10 antigen (neutral endopeptidase) by mesenchymal tumors of the skin. *Anticancer Res* 2000; 20: 3539-3544.
21. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, et al. Immunohistochemistry in dermatopathology: A review of the most commonly used antibodies (part II). *Actas Dermosifiliog* 2013; 104: 181-203.
22. Abdelsayed, RA, Guijarro-Rojas, M, Ibrahim, et al. Immunohistochemical evaluation of basal cell carcinoma and tricepithelioma using Bcl-2, Ki67, PCNA and P53. *J Kutan Pathol* 2000; 27: 169-175.
23. Sellheyer K, Nelson P. The follicular stem cell marker PHLDA1 (TDAG51) is superior to cytokeratin-20 in differentiating trichoepithelioma and basal cell carcinoma in small biopsy specimens. *J Kutan Pathol* 2011; 38: 542-550.
24. Misago N, Mori T, Narisawa Y. Nestin expression in stromal cells of trichoblastoma and basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1354-1358.
25. Swanson PE, Fitzpatrick MM, Ritter JH, et al. Immunohistological differential diagnosis of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and trichoepithelioma in small cutaneous biopsy specimens. *J Kutan Pathol* 1998; 25: 153-159.
26. Astarci HM, Gürbüz GA, Şengül D, et al. The importance of androgen receptor and CD10 expression in cutaneous basal cell carcinoma and trichoepithelioma. *Oncol Lett* 2015; 10: 3466-3470.
27. Şengül D, Şengül I, Astarci MH, et al. CD10 for the differential diagnosis of basal cell carcinoma and benign tumors of cutaneous appendages originating from the hair follicle. *Pol J Pathol* 2010; 61: 140-146.
28. Evangelista MT, North JP. Comparative analysis of cytokeratin 15, TDAG51, cytokeratin 20 and androgen receptor in sclerosing adnexal neoplasms and basal cell carcinoma variants. *J Kutan Pathol* 2015; 42: 824-831.
29. Kocaman N, Yuksel EI, Demir B, et al. Two novel biomarker candidates for differentiating basal cell carcinoma from trichoblastoma; asprosin and meteorine Like Peptide. *Tissue and Cell* 2022; 76: 101752.
30. Vyas S, Zaganjor E, Haigis MC. Mitochondria and cancer. *Cell* 2016; 166:555-566.
31. Genovese I, Vezzani B, Danese A, and al. Mitochondria as decision makers for cancer cell fate: From signaling pathways to therapeutic strategies. *Cell Calcium* 2020; 92: 102308.
32. Bonora M, Missiroli S, Perrone M, and al. Mitochondrial control of genomic instability in cancer. *Crabs (Basel)* 2021; 3: 1914.
33. Hsu CC, Tseng LM, Lee HC. The role of mitochondrial dysfunction in cancer progression. *Experience Biol Med (Maywood)* 2016; 241: 1281-1295.
34. Xiangwei Z, Wei D, Jishuai Z, et al. A Novel Mitochondrial-Related Nuclear Gene Signature Predicts Overall Survival of Lung Adenocarcinoma Patients. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 740487.
35. Su CY, Chang YC, Yang CJ, et al. The contrasting prognostic effect of NDUFS1 and NDUFS8 in lung cancer reflects the oncojanus role of the mitochondrial complex I. *Sci Rep* 2016; 6: 31357.
36. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and structure of the human mitochondrial gene. *Nature* 1981; 290: 457-465.
37. Schon EA, Przedborski S. Mitochondria: Next (neurode) generation. *Neuron* 2011; 70: 1033-1053.
38. Wang Z, Choi S, Lee J, et al. Mitochondrial variations in non-small cell lung cancer (NSCLC) survival. *Cancer Information* 2015; 14: 1-9.
39. Idaghdour Y, Hodgkinson A. Integrated genomic analysis of mitochondrial RNA processing in human cancers. *Genome Med* 2017; 9: 36.
40. Cloonan SM, Kim K, Esteves P, et al. Mitochondrial dysfunction in lung aging and disease. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 200165.