



Localizador: 17066

Melanoma cutáneo

Cutaneous Melanoma

Fernando M. Stengel*

El melanoma es el tumor de piel de mayor morbimortalidad con tasas de incidencia muy variables que dependen principalmente de factores genético-poblacionales, geográficos y de conductas.¹ A pesar de los esfuerzos de concientización poblacional con campañas de prevención primaria y secundaria, su incidencia y mortalidad continúa aumentando, con algunas excepciones puntuales.²

La aparición de nuevas tecnologías, la adquisición de conocimientos sobre la biología del melanoma³ y el desarrollo de nuevos medicamentos han revolucionado nuestra comprensión y tratamiento del melanoma.⁴ La aprobación de nuevas opciones terapéuticas a partir del año 2011 ha permitido presentar un panorama de sobrevida global y/o sobrevida libre de enfermedad más optimista para pacientes cuyo pronóstico era sombrío a corto plazo.⁵ Persisten, no obstante, respuestas terapéuticas muy heterogéneas y no siempre durables. Se necesitan marcadores biológicos de respuesta tumoral; estimular la respuesta inmunitaria; optimizar la eficacia, los tiempos y secuencia de administración de medicamentos; reconocer las combinaciones terapéuticas más eficaces y controlar la aparición de resistencia y las toxicidades asociadas. Las evidencias indican que en 2017 podemos alterar el curso del melanoma avanzado en 50%+ de los casos.

Prevención y diagnóstico precoz: «la prevención es mejor que cualquier terapéutica actual»

Prevención primaria: los protectores solares actuales son altamente eficaces en su acción filtrante de RUV. Su mayor limitación es la aplicación incorrecta del producto y el concepto erróneo de la población sobre sus efectos.⁶ Afir-
mar otros efectos (antioxidantes; anti-IR-A) sería prematuro y con escasa base científica.⁷ Tam-

poco hay reglamentaciones ni metodologías de medición aprobadas. Se están investigando nanopartículas de plata (AgNP-N)⁸ y filtros UV naturales (aminoácidos simil-micosporina) para reemplazar algunos agentes filtrantes actuales y reducir la contaminación ambiental. El uso de nuevas técnicas de secuenciación genómica para detectar mutaciones promotoras significativas en la prevención primaria llevará tiempo.⁹ Hay consenso en cuanto al aporte positivo de las campañas de fotoeducación-modelo australiano, se reconocen sus resultados variables según las metodologías aplicadas y la incidencia regional del melanoma.

Prevención secundaria: se procura hacer énfasis en el reconocimiento precoz del melanoma cutáneo, en particular sus formas de crecimiento rápido (nodular) y las formas «atípicas» (amelanótico; desmoplásico; acral).¹⁰ No hay consenso universal sobre la eficacia de las campañas poblacionales de detección de tumores («screening»). La situación es diferente si se trata de poblaciones de riesgo. La gran importancia de la dermatoscopia en el diagnóstico precoz de las lesiones melanocíticas es hoy indiscutible. A ello se agrega el mapeo digital y técnicas de mayor definición celular como la microscopia confocal. Un punto de inflexión para el diagnóstico dermatológico es el uso de algoritmos aplicados a redes neuronales de computación. Se han utilizado para el reconocimiento y clasificación de tumores queratinocíticos versus queratosis seborreicas y melanomas versus nevos melanocíticos.¹¹ El sistema fue probado contra un jurado de 21 dermatólogos y demostró un nivel de competencia comparable con el de los dermatólogos. El software puede instalarse en aparatos de telefonía móvil que en 2021 contará con 6,300 millones de suscripciones. Es posible imaginar el potencial para proveer diagnósticos vitales en forma universal y a menor costo. La biopsia

* Director Buenos Aires
Skin - Fundación del Cáncer
de Piel - Argentina.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
12/Diciembre/2017.
Aceptado:
14/Diciembre/2017.



no invasiva mediante un parche adhesivo basado en la expresión genética de LINC /PRAME- «pigmented lesion assay» permite mejorar la especificidad diagnóstica por biopsia hecha por dermatólogos de 32.1% a 56.9%¹² y la sensibilidad de 95.0 a 98.9%. Ésta y otras tecnologías similares intentan reducir el número de biopsias de lesiones melanocíticas benignas sin sacrificar la especificidad. La FDA (EUA) notificó (7/2016) una posible asociación entre el sildenafil-tadalafil y el melanoma. Un metaanálisis descarta esta sospecha.¹³

Tratamiento del tumor primario: cirugía como opción indiscutible. Márgenes: ¿está todo dicho?

Para el melanoma *in situ*, 0.5 cm de margen de piel clínicamente sana, algunos expertos¹⁴ sugieren un margen > de 9 mm para curar 97% de los melanomas *in situ* de tronco y extremidades proximales, especialmente en pacientes con fotodaño significativo y con lesiones ≥ 2 cm. El estudio reveló 17% de márgenes positivos con 0.5 cm, cifra coincidente con los porcentajes de recurrencias publicados (7%-20%). Para el lentigo maligno lo ideal es la cirugía micrográfica de Mohs (inclusión en parafina e inmunohistoquímica). Otra opción es la técnica «spaghetti» en dos pasos.¹⁵ El imiquimod tópico se reserva para casos con contraindicaciones a la cirugía, con seguimiento estrecho. Para tumores Breslow ≤ 1 mm: margen de 1 cm; de 1.01 a 2 mm: margen de 1 a 2 cm; tumores > de 2 mm: margen de 2 cm. La afirmación «menos es más», con excepciones puntuales (cabeza y cuello-acrales; uña; desmoplasia y/o neurotropismo), es la tendencia en cirugía del melanoma.²¹ La extirpación debe incluir el tejido celular subcutáneo sin

fascia muscular subyacente. La radioterapia adyuvante se reserva para casos particulares (invasión neural-vascular).

Ganglio centinela-linfadenectomía radical: protagonista en el pronóstico-no modifica la sobrevida global

A pesar de no haber aportado mayor sobrevida a los pacientes con metástasis microscópicas ganglionares mediante una linfadenectomía terapéutica precoz^{22,23} la técnica de ganglio centinela (GC) continúa vigente y es la base de la categoría N, metástasis «clínicamente ocultas». Ha tenido un papel importante en el desarrollo de los conceptos biológicos de micrometástasis y continúa siendo un factor pronóstico esencial. Con la aprobación de las nuevas terapias para estadio III, su protagonismo ha aumentado. La linfadenectomía radical está indicada en casos de metástasis evidentes detectadas por ecografía u otras imágenes. En pacientes con GC positivo-metástasis clínicamente ocultas ha sido ampliamente cuestionada (*World Congress of Melanoma, Brisbane-2017*). Respecto a los estadios IIIA y IIIB, la opción es seguir a estos pacientes con ecografía, técnica de escasa experiencia en muchas regiones. La carga tumoral ganglionar, el grupo ganglionar potencialmente comprometido, las posibilidades de seguimiento estricto del paciente y la edad del caso problema son factores no considerados por su valor estadístico, pero que deben pesar en las decisiones finales. Los nuevos tratamientos no quirúrgicos para el melanoma influirán también en las decisiones quirúrgicas ganglionares convencionales. La morbilidad de la linfadenectomía radical, aceptable cuando es realizada por

Tabla 1.

Agente	Mecanismo	Indicación
Terapias blanco		
Vemurafenib	Inhibidor BRAF	Monoterapia. En combinación con cobimetinib. Para <i>BRAF V600E/K</i> +
Dabrafenib	Inhibidor BRAF	Monoterapia. En combinación con trametinib. Para <i>BRAF V600E/K</i> +
Trametinib	Inhibidor MEK	Monoterapia. En combinación con dabrafenib. Para <i>BRAF V600E/K</i> +
Cobimetinib	Inhibidor MEK	Monoterapia. En combinación con vemurafenib. Para <i>BRAF V600E/K</i> +
Inmunoterapias		
Ipilimumab	Ac anti-CTLA4	Monoterapia. En combinación con nivolumab
Pembrolizumab	Ac anti-PD-1	Monoterapia. En combinación con T Vec; con dabrafenib + trametinib
Nivolumab	Ac anti-PD-1	Monoterapia. En combinación con ipilimumab
Terapia oncolítica viral		
Talimogene laherparepvec	Virus herpes oncolítico modif.	Monoterapia. Combinado con Ipilimumab, con pembrolizumab

Adaptado de: Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14 (8): 463-482. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.43.³

expertos no siempre accesibles, es otro factor a considerar. Un vaciamiento ganglionar no complicado y con baja carga tumoral debe contraponerse a la morbilidad y a los costos mayores de las disecciones radicales sistemáticas en pacientes GC positivo con micrometástasis.²⁴ Acaso ampliaremos a cuatro o cinco ganglios la técnica de GC, a fin de poder estadificar con más precisión sin recurrir a un vaciamiento radical.

¡Clasificación-estadificación: un trabajo cooperativo ejemplar... continuará!

A partir del 01 de enero de 2018 se implementará la octava versión de la clasificación y estadificación del melanoma cutáneo (TNM), *American Joint Commission on Cancer* (AJCC).²⁵ Respecto a la medición del espesor de Breslow se utilizarán mediciones decimales (0.1 mm), no centesimales (0.01 mm), con aproximación al 0.1 mm más cercano.

En la **categoría T** desaparece el ítem «mitosis», aunque se reconoce su importancia pronóstica y se aconseja que se incluya en el informe. T1 sigue con medidas ≤ 1 mm, pero se agregan las subcategorías T1a ≤ 0.8 mm sin ulceración y T1b ≤ 0.8 mm con ulceración y 0.8 mm-1.0 mm con o sin ulceración. Se pretende diferenciar con mayor precisión los melanomas «finos» de mejor pronóstico-T1a, de los T1b de peor pronóstico. Los melanomas T1 no requieren estudio de ganglio centinela; hay que realizar palpación y/o ecografía (AJCC). Algunos casos T1b pueden ser candidatos a GC. T2 incluye tumores Breslow < 1 mm-2.0 mm; T3 > 3 mm-4.0 mm y T4 > 4 mm. Los tres grupos con subcategorización (a) sin ulceración y (b) con ulceración.

En la **categoría N** las descripciones «metástasis microscópicas» y «macroscópicas» se reemplazan por «clínicamente ocultas» y «clínicamente evidentes» respectivamente. Los grupos pronósticos en N se basan en criterios N y criterios T (espesor de Breslow y ulceración) y se aumenta de tres a cuatro grupos (estadios patológicos IIIA-IIID). Se agrega una tabla didáctica para determinar rápidamente los subgrupos A, B, C y D del estadio patológico III que presentan una sobrevida específica por melanoma muy variable (estadio IIIA: 93% y IIID: 32%).

La carga ganglionar tumoral no está incluida en la clasificación, pero se aconseja mencionarla, así como la ubicación de las metástasis (medida transversal de metástasis; sitio extracapsular; subcapsular). La subcategorización N1, N2 y N3 se realiza según el número de ganglios comprometidos, si son clínicamente ocultos o evidentes y por la presencia o ausencia de metástasis en tránsito, satélites o microsatélites. La subcategoría N1c se reserva para casos sin compromiso ganglionar, pero con metástasis en tránsito, satélites o microsatélites. Los casos de metástasis ganglionar sin tumor primario conocido no fueron incluidos en el análisis de la octava versión, deben clasificarse en la categoría N, igual que los casos de tumor primario conocido.

La categoría M se divide ahora en cuatro subcategorías de acuerdo con el sitio de las metástasis. Se agrega M1d para metástasis del sistema nervioso central. Cada subcategoría tiene designación (0) o (1) para definir LDH normal o elevada, respectivamente. Estas modificaciones mejorarán las estimaciones de pronóstico y contribuirán a facilitar una estratificación más adecuada para la inclusión de pacientes en los protocolos de tratamiento.

Tabla 2. Melanoma 2017. Ciclo celular y blancos terapéuticos potenciales: mirando al futuro.

Reconocimiento tumoral	Activación inmunitaria	Traslado al blanco	Destrucción del blanco
a) Presencia de antígeno b) Células presentadoras de Ag	Células T Células NK	Estroma «permisivo» Otras células inmunitarias Fibroblastos	Ausencia de inhibidores a) Celulares: (Tregs; mieloides; tumor) b) Químicos: citoquinas; IDO
c) Procesamiento/presentación Ag d) Ausencia de inhibidores Opciones terapéuticas 1) Radioterapia	Células Treg's Células mieloides Opciones terapéuticas Anti-CTLA-4	Angiogénesis Opciones terapéuticas Inhibidor CSF1R-asoc. a anti-BRAF	Opciones terapéuticas Anti-PD-1-PD-1L
2) TVec ¹⁹	Agonista CD137	(Colony stimulating factor 1Rec)	Inhibidor TIM-3 (T cell Ig Mucin) ²⁰
3) Vacunas - «teracunas» ¹⁶ 4) IL-12	Agonista OX40 Agonista CD40	Inhibidor de mid-kine ¹⁷	Inhibidor IDO ¹⁸ Transferencia adaptativa de células T
5) TLR9	Agonista GITR	(Mediador de linfangiogénesis)	Inhibidor TIGIT - Inhibidor LAG3

Tratamiento sistémico: tiempos de optimismo... y de reflexión sobre el camino largo a recorrer

Helen Davies (2002) reportó la mutación del gen BRAF en 66% de los melanomas que analizó.²⁶ Nueve años después, la FDA (EUA) aprobó el vemurafenib para el tratamiento de pacientes con la mutación BRAF V600E. En los seis años subsiguientes se aprobaron siete agentes más, con muchos otros medicamentos y combinaciones de los mismos, hoy en ensayos avanzados (Tabla 1).⁵

Este cuadro no refleja la variedad de nuevas combinaciones entre éstas y los nuevos medicamentos aún no aprobados. Tampoco revela otras combinaciones terapéuticas como la radioterapia asociada a la inmunoterapia en la búsqueda de un efecto abscopal²⁷ nuevos blancos terapéuticos: Indolamina 2-3 Dioxigenasa (IDO);²⁸ la triple combinación de drogas: dabrafenib + trametinib + pembrolizumab (ASCO 2017) y cobimetinib + vemurafenib + atezolizumab (BRAF mutados) o cobimetinib + atezolizumab (BRAF salvaje)-ASCO 2017.

Los objetivos terapéuticos actuales del melanoma avanzado son: 1) una respuesta clínica perdurable para una gran minoría, 2) un control eficaz de la enfermedad y/o paliación para la mayoría, 3) reducir/controlar mejor los efectos adversos, 4) identificar marcadores biológicos que permitan predecir la respuesta tumoral individual, 5) reconocer y neutralizar los mecanismos de resistencia primaria y adquirida tumoral y 6) identificar nuevos blancos terapéuticos en las diferentes etapas del ciclo tumoral inmunitario (Tabla 2).

Foco en 2017: «destacados». En la terapia sistémica del melanoma, «más es más». La combinación de medicamentos aporta mayor eficacia y una tasa de efectos adversos menor o de menor gravedad. Algunos ejemplos:

- a) Dabrafenib + trametinib versus placebo en melanoma-estadios III A, B y C, con una media de seguimiento de 2.8 años mostró una sobrevida libre de recurrencias al cabo de tres años de 58 versus 39% en placebo y una sobrevida global a tres años de 86 versus 77% en placebo.²⁹
- b) Estudio Checkmate 238 en curso actualmente,³⁰ incluye estadios III B y C y IV y muestra una sobrevida libre de recurrencia a favor de Nivolumab de 66 versus 53% en ipilimumab al cabo de 18 meses.
- c) Dos estudios sobre metástasis cerebrales, sitio que clásicamente excluía al paciente de un protocolo.^{31,32} Nivo + IPI: tasa de respuesta de 46% considerando a todos los pacientes incluidos; tasa de respuesta de 56% en pacientes virgen de tratamiento. Las respuestas para nivolumab fueron de 20 y 21% respectivamente. Checkmate 204 ratifica el nivel de eficacia de Nivo + IPI con una tasa de respuesta de 55%. Respecto a la sobrevida libre de progresión intracranial, a partir del sexto mes 53% de los pacientes con Nivo + IPI entran en una meseta que se prolonga en el tiempo.
- d) Biopsia líquida para el diagnóstico, pronóstico y evaluación terapéutica.³³

Un homenaje a quienes nos precedieron en la dura lucha contra el melanoma.

«El éxito consiste en ir de fracaso en fracaso, sin perder el entusiasmo».

Winston Spencer Churchill.

Correspondencia:

Fernando M. Stengel

E-mail: fernando@stengeldermato.com.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. En: <http://globocan.iarc.fr>
2. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol.* 2016; 136 (6): 1161-1171.
3. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2014; 9: 239-271.
4. Ascierto PA, Agarwala SS, Ciliberto G, Demaria S, Dummer R, Duong CPM et al. Future perspectives in melanoma research "melanoma Bridge", Napoli, November 30th-3rd December 2016. *J Transl Med.* 2017; 15 (1): 236.
5. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017; 14 (8): 463-482.
6. Garbutcheon-Singh KB, Dixit S, Lee A, Brown P, Smith SD. Assessment of attitudes towards sun-protective behaviour in Australians: A cross-sectional study. *Australas J Dermatol.* 2016; 57 (2): 102-107.
7. Diffey B, Cadars B. An appraisal of the need for infrared radiation protection in sunscreens. *Photochem Photobiol Sci.* 2016; 15 (3): 361-364.
8. Tyagi N, Srivastava SK, Arora S, Omar Y, Ijaz ZM, Al-Ghadhban A et al. Comparative analysis of the relative potential of silver, Zinc-oxide and titanium-dioxide nanoparticles against UVB-induced DNA damage for the prevention of skin carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2016; 383 (1): 53-61.
9. Reddy BY, Miller DM, Tsao H. Somatic driver mutations in melanoma. *Cancer.* 2017; 123 (S11): 2104-2117.

10. Mar VJ, Chamberlain AJ, Kelly JW, Murray WK, Thompson JF. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma: melanomas that lack classical clinical features. *Med J Aust.* 2017; 207 (8): 348-350.
11. Esteve A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017; 542 (7639): 115-118.
12. Ferris LK, Jansen B, Ho J, Busam KJ, Gross K, Hansen DD et al. Utility of a noninvasive 2-gene molecular assay for cutaneous melanoma and effect on the decision to biopsy. *JAMA Dermatol.* 2017; 153 (7): 675-680.
13. Loeb S, Ventimiglia E, Salonia A, Folkvaljon Y, Stattin P. Meta-analysis of the association between phosphodiesterase inhibitors (PDE5Is) and risk of melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109 (8). doi: 10.1093/jnci/djx086.
14. Stigall LE, Brodland DG, Zitelli JA. The use of Mohs micrographic surgery (MMS) for melanoma in situ (MIS) of the trunk and proximal extremities. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75 (5): 1015-1021.
15. Gaudy-Marqueste C, Perchenet AS, Taséi AM, Madjlessi N, Magalon G, Richard MA et al. The "spaghetti technique": an alternative to Mohs surgery or staged surgery for problematic lentiginous melanoma (lentigo maligna and acral lentiginous melanoma). *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64 (1): 113-118.
16. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature.* 2017; 547 (7662): 217-221.
17. Olmeda D, Cerezo-Wallis D, Riveiro-Falkenbach E, Pennacchi PC, Contreras-Alcalde M, Ibarz N et al. Whole-body imaging of lymphovascular niches identifies pre-metastatic roles of midkine. *Nature.* 2017; 546 (7660): 676-680.
18. Hamid O, Gajewski TF, Frankel AE, Bauer TM, Olszanski AJ, Luke JJ et al. Epcadostat plus pembrolizumab in patients with advanced melanoma: Phase 1 and 2 efficacy and safety results from ECHO-202/KEYNOTE-037. *Ann Oncol.* 2017; 28 Suppl 5: v428-v448.
19. Orloff M. Spotlight on talimogene laherparepvec for the treatment of melanoma lesions in the skin and lymph nodes. *Oncolytic Virother.* 2016; 5: 91-98.
20. Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan JM, Blazar BR, Kuchroo VK, Anderson AC. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J Exp Med.* 2010; 207 (10): 2187-2194.
21. G. Long. Abstracts. Final Conference. World Congress Of Melanoma. Brisbane, Australia, October 2017
22. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 376 (23): 2211-2222.
23. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (6): 757-767.
24. Moreno-Ramírez D, Vidal-Sicart S, Puig S, Malveyh J. ¿Debe abandonarse la disección ganglionar inmediata en el paciente con metástasis de melanoma en el ganglio centinela? *Med Clin (Barc).* 2017 [En prensa]. doi: org/10.1016/j.medcli.2017.08.013.
25. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67 (6): 472-492.
26. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417 (6892): 949-954.
27. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017; 14 (8): 463-482.
28. Brochez L, Chevolet I, Kruse V. The rationale of indoleamine 2,3-dioxygenase inhibition for cancer therapy. *Eur J Cancer.* 2017; 76: 167-182.
29. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377 (19): 1813-1823.
30. Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377 (19): 1824-1835.
31. Long GV, Atkinson V, Menzies AM, Guminski AD, Kaur SS, Brown MP et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol.* 2017; 35 (15 suppl): 9508.
32. Abdul-Hassan TH, Forsyth PA, Algazi AP, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: Results of the phase II study CheckMate 204. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (15 suppl): 9507.
33. Busser B, Lupo J, Sancey L, Mouret S, Faure P, Plumas J et al. Plasma circulating tumor DNA levels for the monitoring of melanoma patients: landscape of available technologies and clinical applications. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 5986129.