
Agradecimientos

Introducción

De acuerdo a las estimaciones de la Agencia Internacional para la investigación sobre el Cáncer, IARC por sus siglas en inglés, en 2012 se contabilizaron 14.1 millón de nuevos casos de cáncer y 8.2 millones de muertes debido a esta enfermedad a nivel mundial. Durante 2012, en centroamérica se registraron 197 600 nuevos casos de cáncer, mientras que 110 700 personas fallecieron debido a este padecimiento. Para 2030, se espera que el índice global crezca a 21.7 millones de nuevos casos de cáncer y 13 millones de muertes por este mal debido al crecimiento y envejecimiento de la población [12].

Existen varios factores que pueden causar cáncer, hay de dos tipos: externo e interno. En el caso de los factores externos encontramos el estilo de vida e infecciones; mientras que los internos son debidos a la genética. Además, pueden llegar a pasar muchos años entre la exposición a factores externos y la detección del cáncer [3].

Afortunadamente existen varios tratamientos, como la cirugía, la radiación, quimioterapia, terapia con hormonas, terapia inmune, y terapias dirigidas (drogas que interfieren con el crecimiento celular cancerígeno utilizando como objetivos moléculas específicas).

Por otra parte, ha habido numerosos intentos por parte de los investigadores, durante décadas, para aprovechar al sistema inmune como herramienta para destruir el cáncer. Algunos avances en el campo de la inmunología han producido resultados que nos llevan a un mejor entendimiento de cómo trabajan las defensas en el cuerpo humano. La terapia con anticuerpos monoclonales, radioinmunoterapia y las vacunas contra el cáncer son algunos tipos de inmunoterapias. Estas terapias resultan generalmente en efectos secundarios menos severos a corto plazo que la quimioterapia [10].

En el caso de la terapia con células T-CAR (Receptor de Antígeno Quimérico por sus siglas en inglés), se encarga de equipar al paciente con células T que tienen la habilidad de detectar y destruir células malignas mediante la combinación de la especificidad de un anticuerpo monoclonal con las capacidades citotóxicas y de memoria de las células T endógenas. Esta terapia es usada para el tratamiento de neoplasias de células B, múltiples pruebas clínicas han sido hechas para distintos tipos de neoplasias, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda de células B (B-LLA), los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mieloide aguda y el mieloma múltiple [11].

Sin embargo, se siguen realizando estudios para evaluar la seguridad y eficacia, además de efectos adversos que la implementación de esta terapia pudiera llevar a cabo. Para ayudar en la investigación de las terapias inmunológicas, la biología y la medicina se han hecho de otras herramientas como lo son las matemáticas y la computación, las cuales han permitido obtener un mayor conocimiento del desarrollo, crecimiento y expansión del cáncer, esto gracias a la creación de modelos matemáticos que simulan el comportamiento de algunos procesos del cáncer que pueden llegar a ser muy complejos [14].

0.0.1. Planteamiento del Problema

La leucemia es un tipo de cáncer que se presenta en la sangre y la médula ósea, existen distintos tipos de leucemia, como la leucemia linfoblástica aguda (LLA). En adultos, la LLA es un cáncer que afecta a la médula ósea haciendo que crezca en gran cantidad el número de linfocitos, además esta leucemia puede afectar otras células como los glóbulos rojos, glóbulos blancos y las plaquetas.

Según el Insituto Nacional del Cáncer (NIH), se estima que para 2018 se den 60 300 nuevos casos de leucemia (de todos los tipos) en Estados Unidos, mientras que se estiman 24 370 muertes debidas a este padecimiento. Para la LLA, se estiman 5 960 nuevos casos y 1 470 muertes, es decir, 9.9 % de los casos nuevos de leucemia son del tipo LLA y se espera que el 6.1 % de las muertes sean debidas a este mal [16].

Algunos tratamientos para la LLA son: quimioterapia, radioterapia, quimioterapia con transplante de células madre y terapia dirigida. Otros tratamientos que han sido probados en ensayos clínicos son las terapias biológicas y las inmunoterapias, en el

caso de la leucemia se ha probado con la terapia con células T-CAR. Esta terapia amplifica la habilidad que tiene el sistema inmune humano para detectar y destruir las células cancerosas, para que esto ocurra, las células citotóxicas T deben reconocer primero a las células cancerosas como peligrosas. Por lo que las células T deben ser activadas, proliferar y matar efectivamente a las células cancerosas. Los CARs son receptores de la superficie celular diseñados genéticamente para equipar a las células T con la habilidad de unirse a los antígenos encontrados en las células tumorales [11].

A pesar de que se llevan a cabo los ensayos clínicos, estos son de gran costo e implican mucho tiempo de investigación, es aquí donde las matemáticas y la computación se unen para ayudar a entender y desarrollar herramientas que nos permitan entender y controlar en el futuro distintos tipos de cáncer y otros padecimientos.

0.0.2. Objetivo

El objetivo de este trabajo de tesis es simular la dinámica entre la leucemia y la terapia con Células T-CAR mediante un modelo matemático, con la finalidad de conocer la efectividad de esta inmunoterapia mediante la simulación del modelo en contra de la leucemia, además de estudiar algunos efectos secundarios que esta terapia tiene como consecuencias.

Objetivos Específicos

- Desarrollar un sistema de ecuaciones diferenciales que modelan la interacción entre la leucemia y la terapia aplicada.
- Resolver el sistema de ecuaciones diferenciales mediante algún método numérico.
- Comprobar que el modelo arroja resultados cercanos a los obtenidos en la experimentación con seres vivos.

Índice general

Agradecimientos	1
Introducción	2
0.0.1. Planteamiento del Problema	3
0.0.2. Objetivo	4
1. Marco Teórico	8
1.0.1. Cáncer	8
1.0.2. Sistema Inmune	11
1.0.3. Terapias Inmulógicas	14
2. Modelación Matemática	19
3. Modelo	20
4. Resultados	21
5. Conclusiones	22
Bibliografía	23

Índice de figuras

1.1. Desarrollo de una célula sanguínea [6].	9
1.2. Respuesta Innata y Adaptativa [1]	11
1.3. Tipos de Respuesta Adaptativa [1].	13
1.4. Tipos de Linfocitos [1].	13
1.5. Estructura de un Receptor de Antígeno Quimérico (CAR) [9].	17
1.6. Proceso de la Terapia con células T-CAR [9].	18

Índice de cuadros

Capítulo 1

Marco Teórico

1.0.1. Cáncer

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por un crecimiento descontrolado de células anormales. El cáncer puede comenzar en cualquier parte del cuerpo, las células crecen y se dividen para formar nuevas células cuando el cuerpo las necesita, cuando éstas envejecen o se dañan, tienen que morir para ser reemplazadas por células nuevas. Sin embargo, cuando el cáncer comienza a desarrollarse, este proceso es descontinuado, las células pasan a ser anormales por lo que las células viejas y dañadas sobreviven, dividiéndose sin parar mientras crecen en población y forman los **tumores** [7]. Muchos tipos de cáncer forman tumores sólidos, los cuales son masas dentro de los tejidos, mientras que algunos cánceres de la sangre como la leucemia no se encuentran en forma sólida. Las razones por las cuales algunos cánceres se desarrollan aún permanecen desconocidas, particularmente para los que son adquiridos durante la niñez [17].

Cuando el cáncer se esparce a otros sitios distintos del cuerpo a donde comenzó, es de tipo metastático, mientras que al proceso por el cual el cáncer se esparce a otros órganos o tejidos se le conoce como metástasis. Este tipo de cáncer tiene el mismo nombre y el mismo tipo de células que el cáncer original, es decir, si el cáncer es de mama y se esparce para formar un tumor metastático en el pulmón, es cáncer metastático de mama y no de pulmón [7].

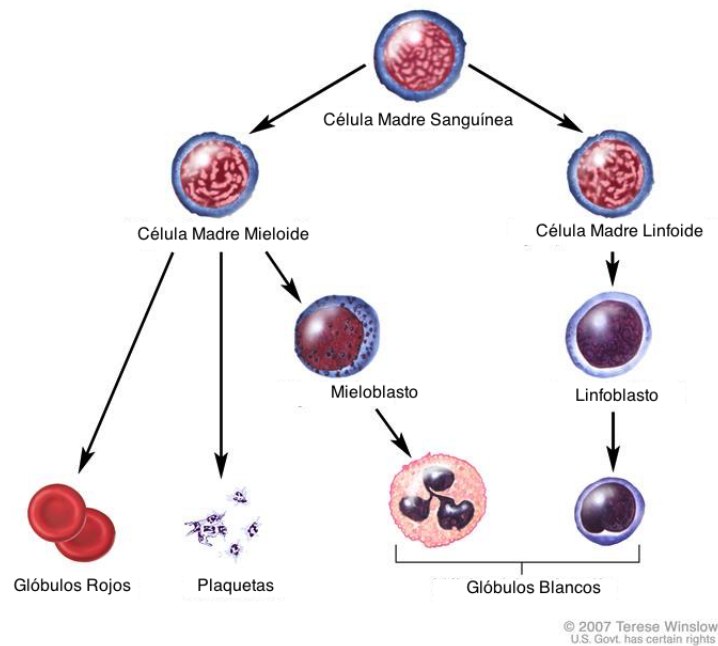


Figura 1.1: Desarrollo de una célula sanguínea [6].

Leucemia

La leucemia engloba los diferentes tipos de cáncer de las células sanguíneas, éstas se pueden clasificar por el tipo de célula sanguínea que se vuelve cancerosa y si se desarrolla de forma rápida o lentamente. La leucemia ocurre comunmente en adultos mayores de 55 años, sin embargo también es el cáncer más común entre los niños y los adolescentes menores de 15 años [6].

La leucemia se presenta en la sangre y la médula ósea, las células madre sanguíneas (células inmaduras) nacen en la médula ósea y se convierten en células sanguíneas de dos tipos: mieloides ó linfoides. En la Fig. 1.1 se presenta un esquema donde podemos ver una célula madre sanguínea, ésta se convierte en una célula madre mieloides, que a su vez puede convertirse en glóbulos rojos, plaquetas o granulocitos; mientras que la célula madre sanguínea puede también pasar a ser una célula madre linfoides, luego ésta se puede convertir en un linfocito T, linfocito B ó una célula NK (Natural Killer por sus siglas en inglés) [6].

Como habíamos mencionado antes, la leucemia también se clasifica por el tiempo

en el que tarde en desarrollarse, es decir, la leucemia puede ser aguda o crónica. Una leucemia aguda se desarrolla de manera rápida y abrupta, mientras que la leucemia crónica se desarrolla de forma lenta, además, es más común en los adultos.

Entonces, las leucemias se clasifican como mieloides y linfoides, además ambas pueden desarrollarse de forma aguda o crónica, algunos tipos de leucemia son:

- Leucemia linfoblástica aguda
- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia linfoblástica crónica
- Leucemia mieloide crónica

Las anteriores son las leucemias más comunes, sin embargo también existen otros tipos como el linfoma de Hodgkin, el linfoma de no-Hodgkin y el mieloma múltiple.

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

Las células madre sanguíneas crecen y se dividen para hacer nuevas células como los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas según el cuerpo las requiera. Cuando las células envejecen ó se dañan, éstas están programadas para morir y ser reemplazadas por nuevas células, sin embargo en el caso de la LLA, se crean demasiados linfocitos, habiendo un exceso de estos.

Una causa por la que los linfocitos se vuelven células cancerosas es debido a las mutaciones, es decir, los cambios en los genes. Dentro de las células existen instrucciones codificadas para construir nuevas células y controlar su comportamiento. Podemos definir a estas instrucciones como los genes. Los genes son parte del ADN, el cual está conformado de pequeñas cadenas a las cuales se les conoce como cromosomas. Los cambios en los genes, osea, las mutaciones, son las causantes de que los linfoblastos se vuelvan células cancerígenas [5, 15].

Los tipos principales de linfocitos son los B y T, estos tienen funciones como crear anticuerpos para defenderse de los patógenos que invaden el cuerpo, alertar a otras células de la presencia de estos organismos y eliminarlos, respectivamente.

Para el caso de la LLA, tenemos un cáncer que se desarrolla con rapidez y las células

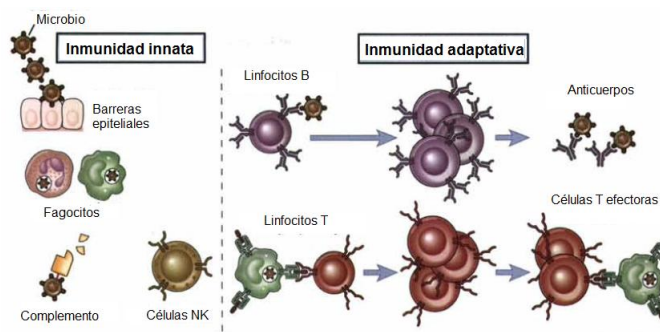


Figura 1.2: Respuesta Innata y Adaptativa [1]

cancerosas son los linfocitos, el tipo más común de LLA es el de células B. Los linfocitos B que son considerados como las células malignas, presentan principalmente en su superficie una proteína conocida como CD19, esto ocurre para la mayoría de los casos. También se pueden presentar otras proteínas en la superficie de las células malignas como CD20, CD22 y ROR1.

1.0.2. Sistema Inmune

El conjunto de células y moléculas que se encargan de proteger y hacer frente a una enfermedad, especialmente infecciosa se le conoce como sistema inmune. La respuesta inmune es una respuesta global, que se lleva a cabo cuando entra un organismo externo a nuestro cuerpo.

Los seres humanos tenemos distintos mecanismos de defensa, dentro del sistema inmune podemos encontrar dos tipos de mecanismos: la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa. La respuesta inmune innata se compone de tres líneas de defensa, la primera es una barrera física (como la piel, uñas, fluidos, etc.), la segunda son las proteínas sanguíneas que actúan como agentes de la inflamación y la última línea son las células fagocitos y algunos leucocitos. En cambio la respuesta inmune adaptativa actúa frente a la exposición de agentes infecciosos externos y cuya capacidad para defender al cuerpo evoluciona según la exposición a estos patógenos, en la Fig. 1.2 mostramos un esquema donde aparecen los actores principales de cada tipo de respuesta.

Respuesta Inmune Adaptativa

Algunas características de la respuesta inmune adaptativa son: la especificidad que tiene para reconocer algunas moléculas; su especialización para responder a distintos tipos de patógenos de forma singular; y su capacidad de memoria y respuesta reforzada ante la exposición repetida de un microorganismo [1]. La respuesta adaptativa se desarrolla frente a la presencia de una infección y existen dos tipos de respuesta:

- Respuesta humoral
- Respuesta mediada por células

En la respuesta humoral participan moléculas de la sangre que son las encargadas de eliminar a los patógenos, se les conoce como anticuerpos y son secretadas por los linfocitos B a través de plasma o suero.

Para la respuesta mediada por células tenemos que los principales actores son los linfocitos T. Existen dos tipos de linfocitos T, las células T auxiliares (T_h) y las células T citotóxicas (T_c). Cada una tiene funciones distintas, las células T_h se encargan de hacerles saber a otras células del sistema inmune que están bajo el ataque de una infección o de cualquier microorganismo externo al cuerpo, para que este proceso ocurra la célula T_h debe ser activada para que pueda dividirse en dos células, una efectora y otra de memoria, la célula efectora acciona la alarma, mientras que la célula de memoria se queda en el cuerpo y estará presente en el cuerpo por algún tiempo en caso de que el microorganismo o la infección vuelva a aparecer. Las células T_h se encargan de eliminar a los invasores, o incluso a las células defectuosas (como las cancerígenas) mediante la secreción de ciertas moléculas que perforan la superficie celular del objetivo, una vez abierta la pared celular se liberan unas proteínas las cuales le indicarán a la célula dañada que se autodestruya. Al igual que las T_h , las células T_c al ser activadas se dividen en dos, las efectoras y de memoria, una se encarga del proceso de destrucción y la de memoria se queda en el cuerpo por un tiempo para combatir de nuevo si es que se vuelve a presentar la amenaza. En la Fig. 1.3 se presenta un esquema general de la respuesta inmune adaptativa, mientras que en la Fig. 1.4 se detallan las funciones más importantes de los linfocitos B y T.

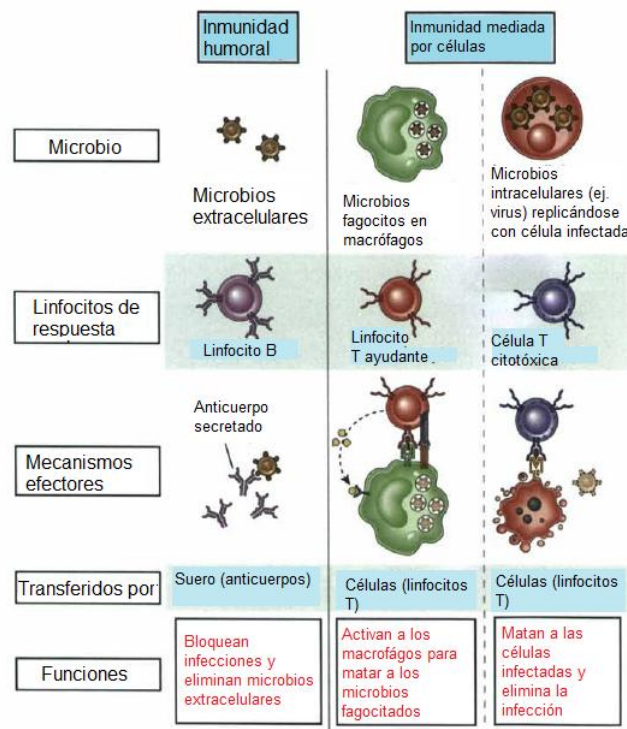


Figura 1.3: Tipos de Respuesta Adaptativa [1].

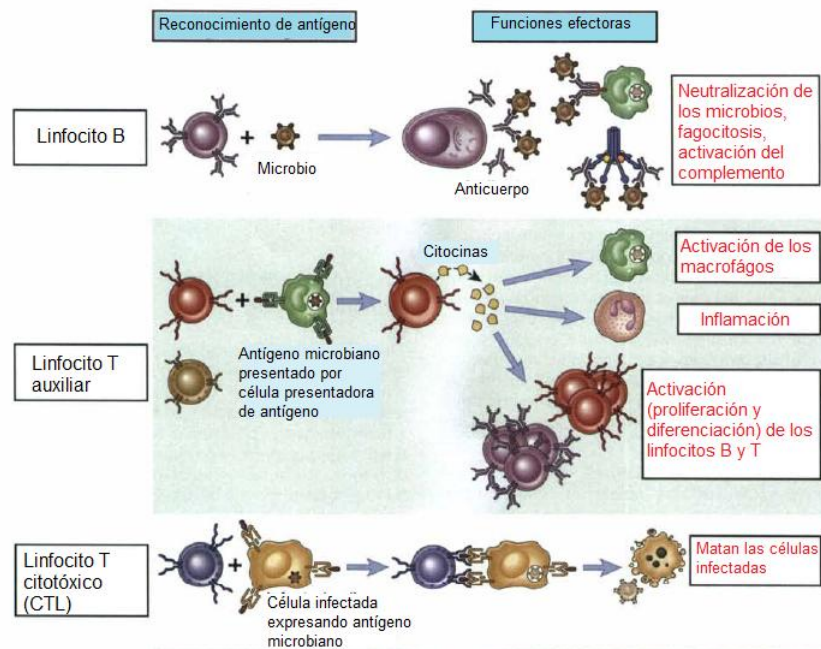


Figura 1.4: Tipos de Linfocitos [1].

1.0.3. Terapias Inmulógicas

Las inmunoterapias son tratamientos que utilizan el propio sistema inmunológico para combatir las células cancerígenas, estas terapias son un buen comienzo para lograr alcanzar una cura y no sólo buscar que se prolongue el tiempo de vida del paciente. Si tomamos en cuenta las terapias más comunes para tratar el cáncer como las quimioterapias, radioterapias, trasplantes, etc., ninguna de las anteriores garantiza una cura absoluta para el cáncer, a excepción de la cirugía, ya que esta remueve los tumores antes de que se propaguen, sin embargo no siempre se puede recurrir a ésta. Mientras tanto, las inmunoterapias abren una nueva ventana de oportunidades para tratar cánceres que antes era imposible tratar, además existe la posibilidad de prolongar la vida de los pacientes [8].

Las inmunoterapias usadas para combatir el cáncer pueden ayudar al sistema inmunológico directamente a atacar a las células malignas o pueden estimularlo en una forma más general. Algunos tipos de inmunoterapia que ayudan al sistema inmune a actuar directamente son [4]:

- Inhibidores de puntos de control
- Transferencia de células adaptativas
- Anticuerpos monoclonicos
- Vacunas

Y las terapias que mejoran las respuesta inmune del cuerpo para pelear contra el cáncer son [4]:

- Citocinas
- BCG (Bacillus Calmette-Guérin)

Las células cancerígenas se pueden ocultar del sistema inmune, algunas de las inmunoterapias ya mencionadas tienen el objetivo de marcar a las células cancerígenas para que le sea más fácil al sistema inmune localizarlas y destruirlas. Otras terapias estimulan al sistema inmune para que trabaje mejor contra el cáncer. Además, las inmunoterapias tienen efectos secundarios menos graves a los que se presentan en la implementación de otras terapias.

Terapia con Células T-CAR

La terapia con células T-CAR se basa en la idea de que las propias células T de un paciente pueden ser modificadas genéticamente para que su objetivo sea identificar ciertos antígenos expresados por las células tumorosas mediante la introducción de un gen CAR (receptor de antígeno quimérico), de esta forma la célula tiene la habilidad de detectar y destruir a las células malignas combinando la especificidad de un anticuerpo monoclonal con las capacidades citotóxicas y de memoria de las células T endógenas [2, 9].

La premisa general para el uso de las células T-CAR en las inmunoterapias se debe a la rápida generación de células T que evitan ciertos retrasos y aceleran la inmunización activa. Una vez expresadas las células T-CAR modificadas, éstas adquieren propiedades supra-fisiológicas y actúan como "drogas vivas" que pueden provocar efectos a corto o largo plazo [13].

Algunos aspectos a destacar de la terapia con células T-CAR son:

- Esta terapia obliga a isolar las células T del propio paciente, para que le sea transferido el gen CAR y se pueda expandir la población de células modificadas, para luego ser infundidas de vuelta en el paciente.
- Las CARs que han sido utilizadas en dos terapias ya aprobadas y en los ensayos clínicos más avanzados son utilizadas para encontrar la CD19, esta proteína es expresada en la superficie de la mayoría de las células B, incluyendo las células B malignas.
- Antes de la infusión de las células T-CAR es necesario hacer una quimioterapia "precondicionadora" para reducir los linfocitos endógenos.
- El grado de la expansión de las células T-CAR es un indicador de la eficacia de la terapia.
- La terapia está asociado con efectos secundarios que pueden llegar a ser severos, como el síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad, síndrome de activación de macrófagos y aplasia de células B, e incluso se han llegado a reportar muertes [9].

¿Cómo se manufactura un Receptor de Antígeno Quimérico (CAR)?

Para que las células T citotóxicas puedan eliminar a las células cancerígenas es necesario que éstas puedan reconocerlas como peligrosas, para esto primero deben ser activadas, deben proliferar y por último acabar con sus objetivos. Para esto son necesarios los CARs son receptores de la superficie de la célula que están genéticamente modificados, y equipan a las células T del paciente con la habilidad para reconocer y unirse a los antígenos (proteínas que están en la superficie de las células) que se encuentran en las células tumorales.

Los CARs consisten en un dominio extracelular que es capaz de unirse al antígeno de un tumor, fusionado a un dominio de señalización derivado en parte del receptor de células T (TCR por sus siglas en inglés). En la Fig. 1.5 se presenta la estructura del CAR, está dividido en dos partes: la intracelular y la extracelular. En la parte extracelular se encuentra el dominio de reconocimiento de tumor-antígeno (scFv) el cual consiste en un fragmento de un anticuerpo monoclonal específico para el objetivo deseado, *i.e.* presenta una parte (proteína) de la célula cancerígena para que pueda ser reconocida y atacada. Para la parte intracelular tenemos un dominio de señalización que está compuesto por una porción del dominio de señalización del receptor de células T (TCR) endógeno (CD3z) y un dominio coestimulador (CD28, 4-1BB, y OX40). El CAR es activado cuando el dominio extracelular se une al antígeno del tumor, esto resulta en la activación de las células T citotóxicas y termina en la destrucción de las células tumorales [9].

La terapia con células T-CAR tiene varios pasos, en la Fig. 1.6 se muestra un esquema que visualiza los pasos de forma más simplificada, sin embargo, a continuación se explican estos pasos para una mayor comprensión del esquema.

1. Los pacientes que se someten a la terapia con células T-CAR primero deben ser evaluados para determinar que la terapia es segura y apropiada. Además, se debe comprobar que los tumores sean positivos para los objetivos de los CAR (la proteína CD19, por ejemplo).
2. Una vez aprobada la terapia se puede entrar en un tratamiento que aumenta el número de células T funcionales, para después ser recolectadas.
3. Se recoge la sangre de los pacientes y se le hace una leucaféresis, es decir, se

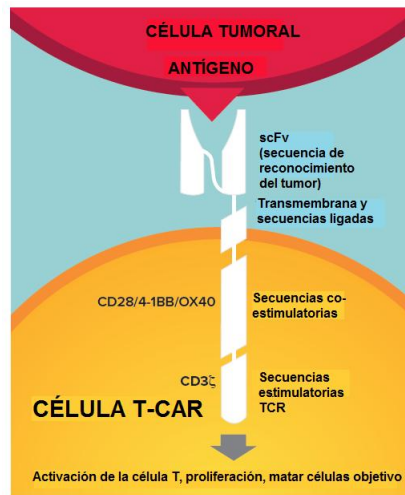


Figura 1.5: Estructura de un Receptor de Antígeno Quimérico (CAR) [9].

aislan las células T del resto de la sangre.

4. Las células T son activadas mediante un virus desarmado y se dejan crecer in vitro.
5. El gen CAR es introducido en las células T in vitro activadas.
6. Ahora que ya son células T-CAR se dejan expandir in vitro.
7. El paciente recibe una terapia precondicionadora para reducir los linfocitos endógenos, así se permite el injerto y expansión de las células T-CAR.
8. Las células T-CAR son infundidas de nueva cuenta en el paciente, estas células alcanzarán una población considerable dos semanas después de haber sido infundidas (aproximadamente, el tiempo puede variar).

Hay que recordar que el grado de expansión y persistencia de las células T-CAR son prueba de la eficacia de esta terapia [9].

A continuación se presenta una tabla con los marcadores más sobresalientes para la terapia con células T-CAR

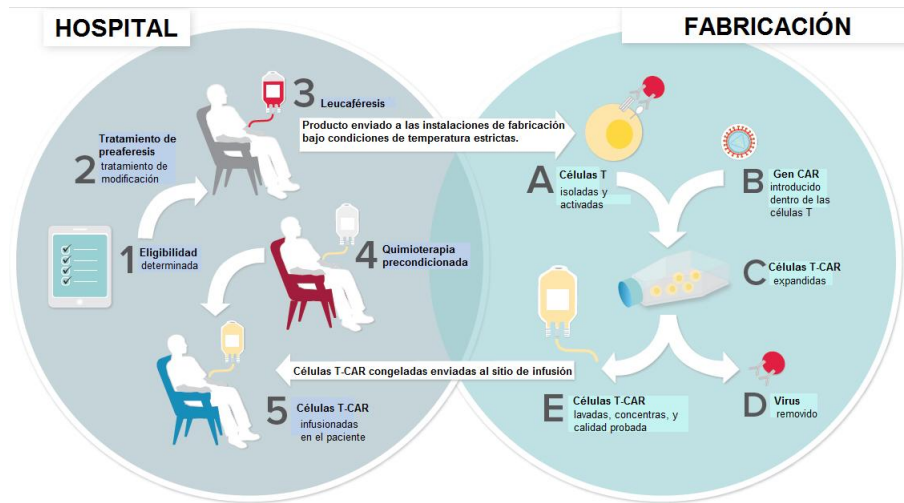


Figura 1.6: Proceso de la Terapia con células T-CAR [9].

Marcadores	Procedencia	Objetivo
IL-2	Producido normalmente por los linfocitos T CD4 ⁺ T	Regula las respuestas de las células T a través de sus acciones
IL-6	Monocitos, adipocitos, células mesangiales y osteoblastos	En las células B, hace que proliferen las células que producen anticuerpos
IL-10	Monocitos, macrófagos, células B, mastocitos, T _H 2 y células T regulatorias	Inhibe la producción de IL-12 y la expresión de coestimuladores y moléculas MHC de clase II
IFN-	Células T citotóxicas, células NK y T _H 1	Activación de macrófagos, inducción de la molécula de MHC y diferenciación de T _H 1
CRP	Macrófagos y células T	Se une a la lisofosfatidilcolina expresada en la superficie de las células muertas para activar el sistema del complemento a través de C1q.
GM-CSF	Macrófagos, células T, mastocitos, células NK, células endoteliales y fibroblastos	Estimula a las células madre para producir granulocitos y monocitos

Capítulo 2

Modelación Matemática

Capítulo 3

Modelo

Capítulo 4

Resultados

Capítulo 5

Conclusiones

Bibliografía

- [1] Jordan S. Pober Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. *Inmunología Celular y Molecular*. McGraw Hill, 3ra ed^{ón}., 2004.
- [2] Renier J. Brentjens. CARs and cancers: questions and answers. *Blood Journal*, 119(17):3872–3873, 2018.
- [3] Douglas Hanahan y Robert A Weinberg. The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1):57–70, 2000.
- [4] National Cancer Institute. Immunotherapy to treat cancer. Inf. téc., National Cancer Institute, 2017.
- [5] National Cancer Institute. Acute lymphoblastic leukemia treatment-adult version. Inf. téc., National Cancer Insitute, 2018.
- [6] National Cancer Institute. Cancer types: Leukemia overview. Inf. téc., National Cancer Insitute, 2018.
- [7] National Cancer Institute. Understanding cancer: What is cancer? Inf. téc., National Cancer Insitute, 2018.
- [8] Ann Van Gysel Lenny Van Steenhuyse, Jef Van der Borght. Immunotherapy: a cure for cancer. Inf. téc., Biovox, 2017.
- [9] Leukemia y Lynphoma Society. Facts about chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. Inf. téc., Leukemia and Lymphoma Society, 2017.
- [10] The Leukemia y Linfoma Society. Immunotherapy facts. Inf. téc., Leukemia and Linfoma Society, 2015.

-
- [11] The Leukemia y Linfoma Society. Facts about CAR-T cell therapy. Inf. téc., Leukemia and Linfoma Society, 2017.
 - [12] Rebecca Siegel y Ahmedin Jemal Lindsey Torre. Global cancer facts and figures. Inf. téc., American Cancer Society, 2012.
 - [13] Isabelle Riviere Michael Sadelein, Renier Brentjens. The basic principles of chimeric antigen receptor (CAR) design. *Cancer Discovery*, 3(4):388–398, 2013.
 - [14] Erandi Castillo Montiel. *Estudio de la dinámica de células canerosas utilizando oncología matemática*. Tesis Doctoral, Centro de Investigación en Computación, IPN, 2015.
 - [15] The Leukemia National Comprehensive Cancer Network y Linfoma Society. Acute lymphoblastic leukemia. Inf. téc., National Comprehensive Cancer Network Foundation, 2017.
 - [16] SEER Cancer Statistics Review. Cancer facts: Leukemia. Inf. téc., National Cancer Institute, 2018.
 - [17] American Cancer Society. Cancer facts and figures 2018. Inf. téc., American Cancer Society, 2018.