



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**“ASOCIACION ENTRE EL CANCER VESICAL Y EL VIRUS DE PAPILOMA  
HUMANO EN LA POBLACION MEXICANA EN EL HOSPITAL JUAREZ  
DE MEXICO”**

## **TESIS DE POSGRADO**

**Que presenta el  
DR. ABNER GONZALEZ CORTES**

**Para obtener el Diploma de  
ESPECIALITA EN UROLOGIA**

**DR. JUAN ANTONIO LUGO GARCIA  
Asesor de Tesis**

**México, DF**

**Agosto del 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACION DE TESIS**

**ACADEMICO DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS**

**Jefe de la división de Enseñanza**

**Hospital Juárez de México**

**ACADEMICO DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS**

**Profesor Titular del Curso**

**Universitario de Especialización en Urología**

**DR. JUAN ANTONIO LUGO GARCIA**

**Director de Tesis**

**Profesor Adjunto del Curso**

**Universitario de Especialización en Urología**

**Número de registro de Protocolo: HJM1879/10.07.13-R**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi padre Antonio y a mi madre Crispina,  
Por ser mis ejemplos, confiar en mí y guiarme sin claudicar.

A mi esposa Delia y a mi hija Dafne  
Por el amor incondicional, apoyo y comprensión.

A mis hermanos Isai y Eliezer  
Por alentarme a seguir adelante.

A mis maestros  
Por transmitir sus experiencias y enseñanzas  
en el arte de la cirugía

**DR ABNER GONZALEZ CORTES**

## INDICE

APARTADO	PAGINA
AUTORIZACION	2
AGRADECIMIENTOS	3
INDICE	4
ANTECEDENTES	5
DELIMITACION DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACION	12
OBJETIVO GENERAL	12
OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS	12
TAMAÑO DE MUESTRA	12
DISEÑO DEL ESTUDIO	12
MATERIAL Y METODO	13
CRITERIOS	13
DEFINICION DE VARIABLES	13
RESULTADOS	16
DISCUSION	18
CONCLUSION	20
BIBLIOGRAFIA	21

## ANTECEDENTES

El carcinoma de vejiga es la malignidad más común del tracto urinario<sup>1</sup>. En hombres es la cuarta causa más común de cáncer después del de próstata, pulmón y colorrectal, en la mujeres es la novena causa. Con una relación hombre: mujer de 3:1; el promedio de diagnóstico en hombres y en mujeres es de 69 años y 71 años respectivamente, se ha presentado un incremento de casos desde 1985, la incidencia se incrementa con la edad atribuido a cambios de hábitos, exposición a carcinógenos industriales y ambientales; es la novena causa de muerte por cáncer, la mortalidad es más alta en pacientes más jóvenes<sup>2</sup>.

De todos los tumores vesicales malignos, el carcinoma de células transicionales representa el 90 % y el carcinoma de células escamosa un 5%<sup>3</sup>. Aproximadamente el 75 – 85% de los pacientes con cáncer de vejiga la enfermedad está confinada a la mucosa o submucosa (estadio Ta, CIS y estadio T1) <sup>1</sup>.

Para la clasificación del cáncer de vejiga se usa el sistema TNM siguientes:

T- Tumor primario

Tx Tumor primario desconocido

T0 Sin evidencia de tumor primario

Ta Carcinoma papilar no invasivo

Tis Carcinoma “in situ”

T1 Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial

T2 Tumor que invade el músculo detrusor

T2a Tumor que invade el músculo superficial.

T2b Tumor que invade el músculo profundo del detrusor

T3 Tumor que invade el tejido perivesical

T3a Microscópicamente

T3b Macroscópicamente (masa extravesical)

T4 Tumor que invade una de las siguientes: próstata, útero, vagina, pared pélvica y abdominal

T4a Tumor que invade próstata, útero o vagina

T4b tumor que invade la pared pélvica o abdominal

N- Nódulos linfáticos

Nx Nódulos linfáticos desconocidos

N0 Sin nódulos linfáticos regionales metastásico

N1 Metástasis en un nódulo linfático regional menores de 2 centímetros

N2 metástasis en un nódulos linfático regional de 2 a 5 centímetros o múltiples ganglios linfáticos menores de 5 centímetros

N3 metástasis en un o mas nódulos linfáticos mayor de 5 centímetros

M- Metástasis a distancia

Mx metástasis distante desconocida

M0 sin metástasis distante

M1 Metástasis distante

La gradación histológica más actual del 2004 del tumor vesical no musculo invasivo es:

Papiloma urotelial

Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno (NUPBPM)

Carcinoma urotelial papilar de bajo grado

Carcinoma urotelial papilar de alto grado <sup>1</sup>.

Los tumores vesicales no musculo invasivo abarcan los estadios Ta y T1; los tumores músculo invasivos es cualquier estadiaje superior a T2a <sup>1</sup>.

La etiología del carcinoma de células transicionales no es clara; los carcinomas de células escamosas se asocian a algunos factores de riesgo como litos urinarios e infecciones prolongadas <sup>3</sup>. Algunos factores de riesgo para los tumores vesicales son en su mayoría de tipo ocupacionales relacionado a carcinógenos uroteliales como exposición a químicos, ingesta de analgésicos, infección viral, parasitaria y bacteriana y fúngica y en quienes reciben quimioterapia genotóxica. El tabaquismo es un factor que triplicifica el riesgo de cáncer vesical <sup>1,2</sup>.



Los carcinógenos producen lesión en el ADN de las células blanco, iniciando y propagando el proceso de tumorigénesis <sup>2</sup>.

Los oncogenes asociados a cáncer vesical son de la familia RAS, en especial el oncogén P21RAS el cual traduce señales de la membrana celular al núcleo, afectando la proliferación y diferenciación celular, se ha relacionado en un 50% el TCC con mutación RAS <sup>2</sup>.

La selección o inactivación de genes que codifican las proteínas que regulan el crecimiento pueden estimular un crecimiento irregular o fracaso de la apoptosis, resultando una proliferación incontrolada de clones alterados genéticamente <sup>2</sup>.

El gen TP 53 es el gen más frecuente alterado en el cáncer humano; la proteína normal de TP53 actúa como factor de transcripción que suprime la proliferación celular, contribuye a reparar el daño al ADN; ocasiona un comportamiento más agresivo del tumor vesical <sup>2</sup>. La sobreexpresión de la proteína p53 o mutación del gen p53 es encontrada en alto porcentaje en paciente con cáncer vesical <sup>2,4</sup>.

La inactivación del gen RB permite a las células ir de G1 a S más fácilmente, estimulando la proliferación celular <sup>2</sup>.

La infección por Virus de Papiloma Humano está presente en el tejido de cáncer vesical humano en un 2 a 75%. El VPH juega un rol en la génesis tumoral en pacientes inmunocomprometidos <sup>2</sup>. La inactivación del gen supresor tumoral pRB por la oncoproteína E7 del VPH es el mecanismo por el cual se promueve el crecimiento celular <sup>3</sup>.

El VPH es un virus pequeño no envolvente con una cápside icosaédrica; dividida en 2 regiones: Early (E) y Late (L). La región E codifica proteína E de 1 a 7; de las cuales la E5, E6 y E7 son oncoproteínas <sup>5</sup>. Las proteínas E6 y E7 del VPH 16 causan amplificación del centrosoma y alarga cromosomas durante la mitosis, produciendo inestabilidad cromosomal <sup>3</sup>. El VPH juega un rol en la progresión de CCT de alto estadio o grado por inactivación de supresores tumorales o mecanismos desconocidos <sup>3</sup>.

Los VPH conocidos son aproximadamente 90 tipos, de los cuales 35 tipos tienen tropismo por el tracto genitourinario masculino y femenino <sup>6</sup>. Se han clasificado en 2 grupos dependiendo del riesgo para cáncer, los tipos alto riesgo son el 16, 18 y 33 <sup>4</sup>.

Kamel y colaboradores analizaron 47 muestras de carcinoma de vejiga con la técnica de Hibridación In Situ (HIS), encontrando ADN de HPV en el 57% de los casos con CCT, los tipos más comunes encontrados de HPV fueron el 6, 11, 16, 18, 31 y 33. <sup>3</sup>. El HPV presente con acumulación de proteína anormal p53 en 18 de 47 casos. El VPH 18 fue el tipo más frecuente en un 81% de todos los casos <sup>3</sup>.

El estudio de Tekin y el reporte de Mvula no encontraron que el VPH tenga un rol etiológico en carcinogénesis vesical <sup>3</sup>.

Barghi en su estudio de 59 especímenes de tejido en parafina con diagnóstico de Carcinoma de Células Transicionales utilizando la técnica por PCR, detectó ADN de Virus de Papiloma Humano en un 35.6% de las muestras y en el grupo control solo un 5%. El VPH 18 representó el 81% de los casos <sup>3</sup>.

En el estudio de Gaetani y cols, la técnica de HIS tuvo éxito en identificar VPH en muestras de cáncer vesical, detectado 39.5% de VPH en 101 muestras de cáncer vesical, aunque la rebiopsia y el seguimiento aumento la sensibilidad. Los VPH 31, 33 y 35 fueron los tipos más encontrados en un 60%; mientras que los tipos 16 y 18 solo se encontraron en un 24% de todos los casos, la infección por VPH probablemente influencia un comportamiento clínico más agresivo del cáncer vesical en termino de progresión tumoral y sobrevivencia <sup>6</sup>.

Para Lopez-Beltran y escudero la infección de VPH en paciente con cáncer vesical está asociado a un alto grado y alto estadio del tumor, reduce la sobrevivencia y alto grado de recurrencia. Esto implica que el virus favorece progresión de la enfermedad en sujetos con inmunidad reducida <sup>4,6,7</sup>. Muchos pacientes con cáncer vesical se asocio con ADN de VPH en un 71.4%, con estadio patológico de alto grado y estadio y murieron en 9 a 13 meses. Y el VPH tipo 16 solo estuvo presente en el 9.1 de los CCT <sup>7</sup>.

Larue y colaboradores reporto que la sensibilidad en la detección de VPH es dependiente de factores técnicos, fijación del tejido, preparación del ADN y condiciones de amplificación. El uso de tejido fresco o cortes congelados del material probablemente incremente la sensibilidad. El VPH 16 y 18 producen sinergismo <sup>3</sup>.

Existen varias técnicas para la identificación de VPH en los tejidos de Cáncer de Células Transicionales; se cuenta con la inmunohistoquímica (HIS), reacción de cadena de polimerasa (PCR) y Southern blot hybridisation (SBH); los cuales

proporcionan resultados diferentes en el momento de su aplicación. El estudio con más sensibilidad es la PCR <sup>8</sup>. La prueba de PCR con microarreglos tiene una sensibilidad del 90 al 96% y especificidad de 92%. La disparidad en la prevalencia del VPH sugiere que la asociación entre VPH y el CCT depende de la localización geográfica <sup>7,9</sup>.

El VPH tipo 18 se ha encontrado en el 60% y 30% de los casos de papiloma invertido y CCT tipo papilar con la técnica de PCR. El método PCR se ha seleccionado porque la especificidad y sensibilidad es más alta y puede usarse en muestras de tejido pequeñas fijadas en parafina. Además de la diferencia geográfica en la incidencia de VPH y CCT; y el tipo de método seleccionado; se ha sugerido que el estadiaje del CCT juega un rol importante en la identificación del VPH <sup>9</sup>.

Para Gopalkrishna y colaboradores el ADN del VPH 16 fue detectado en el 10% y 20% de 10 casos de CCT utilizando la técnica de hibridación in situ y PCR respectivamente, con prevalencia menor a otros estudios <sup>10</sup>.

Existe evidencia contradictoria en cuanto a la relación de VPH y Cáncer vesical; aunque en su mayoría los artículos demuestran una relación significativa; pero los reportes son muy escasos <sup>11</sup>.

## **DELIMITACION DEL PROBLEMA**

Actualmente hay investigaciones que demuestran una asociación entre el cáncer vesical y el Virus de Papiloma Humano, con una incidencia que va de un 2.5% a un 62% que es dependiendo de la delimitaciones geográficas. En México no se conoce cuál es la prevalencia de asociación entre el cáncer vesical y el VPH

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

En la población mexicana cuál es la prevalencia de asociación entre el cáncer vesical y el Virus de Papiloma Humano?.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la asociación entre el cáncer vesical y el Virus de Papiloma Humano en la población mexicana

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Identificar el tipo de VPH mas relacionado con cáncer de vejiga.

Frecuencia de VPH con cáncer vesical

## **PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS**

En la población mexicana existe asociación entre el cáncer vesical y el Virus de Papiloma Humano

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se ingresaron al estudio todos los pacientes con diagnóstico de primera vez de cáncer vesical de los servicio de urología y oncología, en quienes se realicen algún tipo de biopsia de tejido neoplásico, del 01 de julio del 2010 al 31 de mayo del 2011.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Descriptivo, prospectivo, transversal, no experimental y abierto

## **MATERIAL Y METODO.**

Se realizó el estudio en el Hospital Juárez de México a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer vesical por anatomopatología en los pacientes del servicio de Urología y Oncología; etapificación por estadio del cáncer vesical, identificación del Virus Papiloma Humano en la biopsia del cáncer vesical y el tipo de VPH.

## **CRITERIOS DE ENTRADA.**

Pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor vesical.

## **CRITERIOS DE SALIDA**

Tumor vesical benigno

Otro tipo de patología diferente a cáncer vesical

Pacientes que no acepten entrar al estudio

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES.**

-Sexo: masculino o femenino (cualitativa)

-Edad de los pacientes en años: 1, 2, 3, ... (Cuantitativa)

-Tipo de VPH: alto o bajo riesgo (Cualitativa)

-Número de tipo de VPH: 1-110. (Cuantitativa)

-Tipo histológico de cáncer vesical: Carcinoma de células transicionales (CCT), carcinoma de células escamosas (CCE) y otros tipos. (Cualitativa)

HOJAS DE CAPTACIÓN DE DATOS (anexar).

## TÉCNICAS.

Se realizara la toma de biopsia por sacabocado en cistoscopia, RTUV en quirófano bajo anestesia y/o de la pieza quirúrgica en caso de cistectomía radical. Se enviara una muestra fresca al servicio de laboratorio para el análisis del tejido y búsqueda del VPH con técnica de PCR con microarreglos.

## ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

El presente estudio no es terapéutico, es meramente descriptivo; la información obtenida podrá utilizarse para manejo terapéutico posterior en paciente con cáncer de células transicionales acompañado de ADN de VPH

## ESTUDIOS DE LABORATORIO

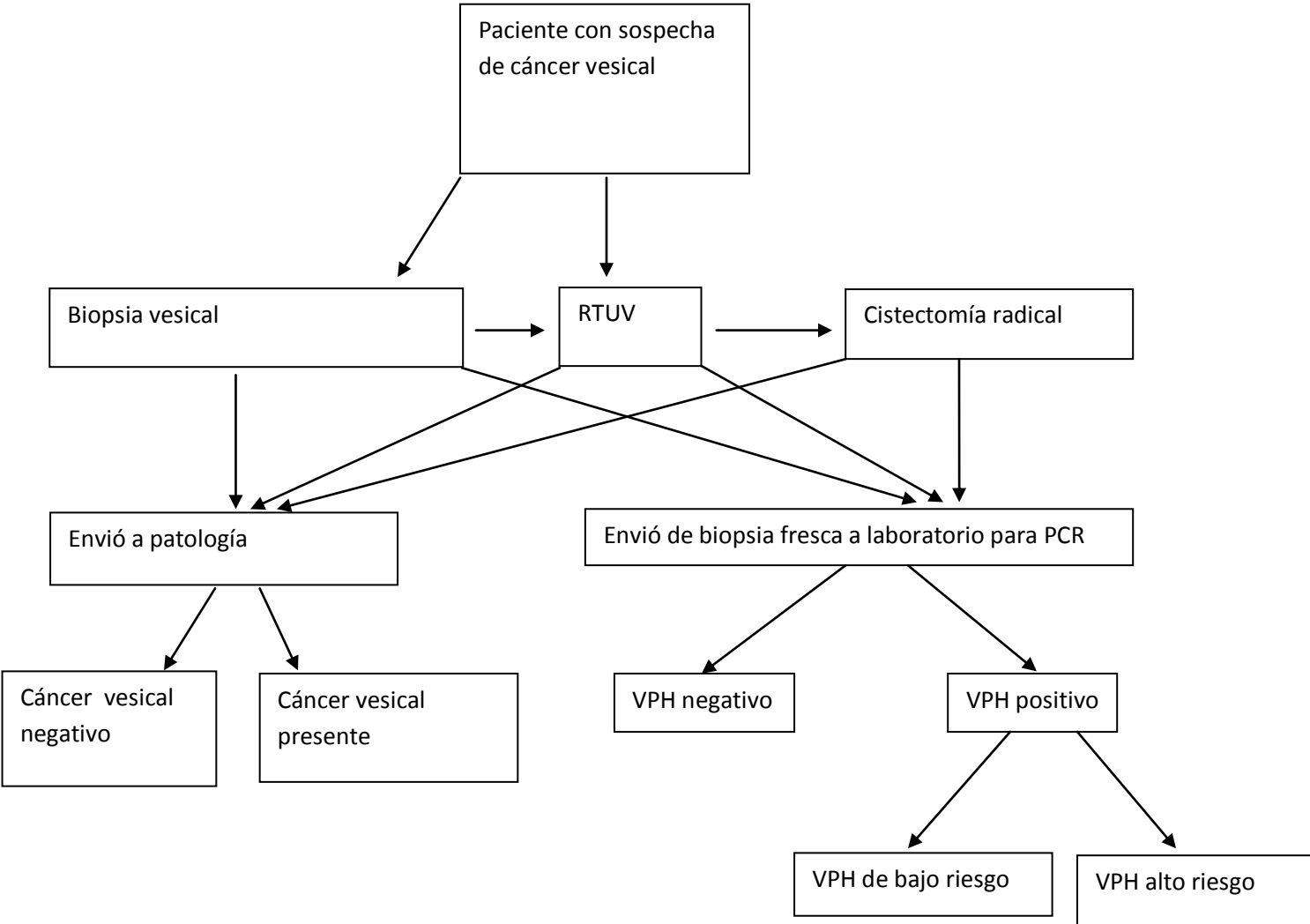
No amerita exámenes de laboratorio básicos.

## ESTUDIOS ESPECIALES

PCR con microarreglos

Diagnóstico histológico de cáncer de vejiga

METODOLOGÍA (diagrama de flujo).

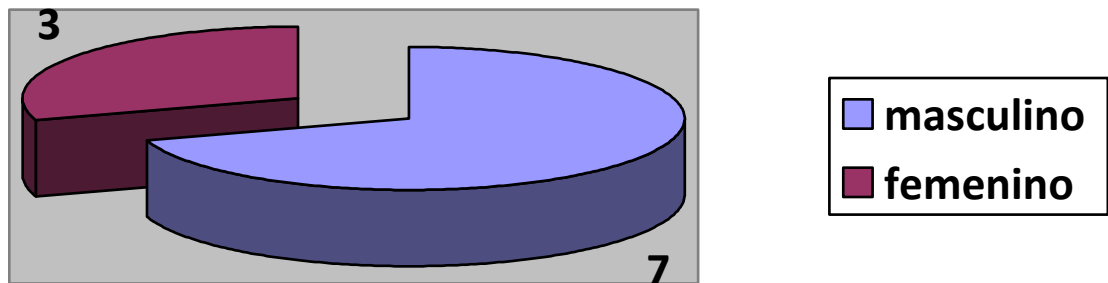




## RESULTADOS

Se ingresaron al estudio un total de 10 pacientes con diagnóstico final de Carcinoma de células transicionales a través de estudio histológico y simultáneamente se tomo muestra del mismo tejido para estudio de Virus de Papiloma Humano a través de la técnica de PCR de microarreglos, de los cuales 7 pacientes son sexo masculino y 3 pacientes son sexo femenino, con rango de edad de 21 a 75 años de edad, y media de edad de 46.5 años. Todas las muestras fueron obtenidas a través de resección transuretral de vejiga del cáncer vesical.

### Numero de pacientes por sexo

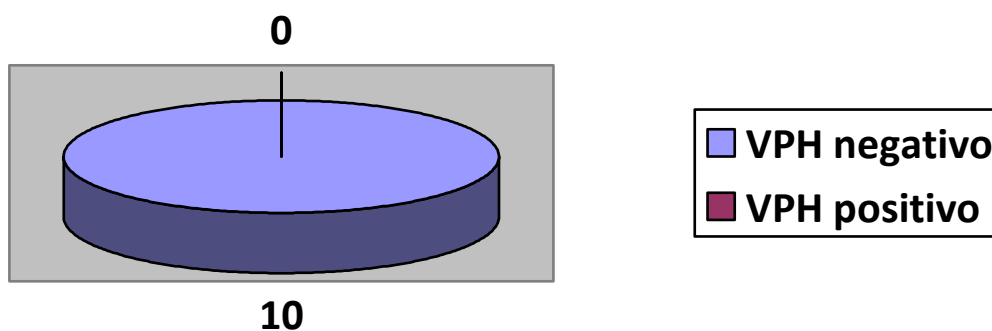


A los 10 pacientes se tomaron 2 muestras del tumor vesical, una para examen histológico y otra para el estudio de PCR con microarreglos para Virus de Papiloma Humano. Las muestras enviadas para PCR de microarreglos para Virus de Papiloma Humano todas fueron negativas y el resultado histológico reporto todos los pacientes con carcinoma de células transicionales; de los cuales 6 reportaron de bajo grado y 4 de alto grado.

#### Resultado de las muestras

Numero	Expediente	Edad	PCR para VPH	Examen Histológico	Grados Histológicos
1	76 46 40	46	Negativo	Carcinoma de células transicionales	Alto grado
2	38 12 17	75	Negativo	Carcinoma de células transicionales	Bajo Grado
3	75 05 72	48	Negativo	Carcinoma de células transicionales	Bajo Grado
4	77 73 79	54	Negativo	Carcinoma de células transicionales	Alto grado
5	81 05 65	74	Negativo	Carcinoma de células transicionales	Bajo Grado
6	82 99 86	21	Negativo	Carcinoma de células transicionales	Alto Grado
7	65 68 37	34	Negativo	Carcinoma de células transicionales	Bajo Grado
8	76 93 45	57	Negativo	Carcinoma de células transicionales	Bajo Grado
9	71 65 54	21	Negativo	Carcinoma de células transicionales	Alto Grado
10	65 63 08	35	Negativo	Carcinoma de células transicionales	Bajo Grado

## numero de pacientes con carcinoma de celulas transicionales y VPH



Las 10 muestras fueron obtenidas por resección transuretral de vejiga y no se obtuvo ninguna por biopsia de vejiga o pieza patológica de cistectomía radical o parcial.

### DISCUSION

Existen varias técnicas para la identificación de Virus de Papiloma Humano en los tejidos de Carcinoma de células transicionales; entre las que destacan la inmunohistoquímica (HIS), reacción de cadena de polimerasa (PCR) y Southern blot hybridisation (SBH); los cuales proporcionan resultados diferentes en el momento de su aplicación. El estudio con más sensibilidad es la PCR. La prueba de PCR con microarreglos tiene una sensibilidad del 90 al 96% y especificidad de 92%. La disparidad en la prevalencia del VPH sugería que la asociación entre

Virus de Papiloma Humano y el Carcinoma de células transicionales depende de la localización geográfica.

La infección por Virus de Papiloma Humano está presente en el tejido de carcinoma urotelial de un 2 a 75% en diferentes series y en diferentes tipos de estudios para su identificación; siendo conocido que el VPH tiene un papel en la génesis de varios tipos de cáncer, y más específicamente se ha sospechado que tiene un papel en la progresión de cáncer vesical de alto grado por la inactivación de supresores tumorales u otras vías desconocidas.

Barghi y colaboradores en un estudio de 59 especímenes de tejido en parafina con diagnóstico de cáncer vesical y utilizando la técnica de PCR, detecto ADN del VPH en un 35%.

En la serie de Kamel con un análisis de 47 pacientes con cáncer vesical y con la técnica de hibridación In Situ (HIS) encontró VPH en el 57% de los casos; el VPH más frecuente fue el numero 18 en un 81% de los casos. Por el contrario Gaetani y colaboradores detectaron 39.5% de VPH en 101 muestras con cáncer vesical y el VPH 31 fue el más frecuentes, encontrando además que la rebiopsia aumentaba la detección del virus.

Gopalkrishna y colaboradores en 10 pacientes con cáncer vesical encontró el ADN de VPH en el 10% de los casos utilizando la técnica de Hibridación In Situ y un 20% con la técnica de PCR

En el estudio de Tekin y el reporte de Mvula no encontraron relación entre el Virus de Papiloma humano y la carcinogénesis vesical

Los tipos VPH encontrados con mayor frecuencia en pacientes con cáncer vesical son el 16, 18 y 33

Para lopez-Beltran y Escudero la infección de VPH en pacientes con cáncer vesical favorecía la progresión de la enfermedad pero en pacientes inmunodeprimidos.

Para Larue y colaboradores reporto que la sensibilidad en la detección de VPH depende de factores técnicos, fijación del tejido, preparación del ADN y que el uso de tejido fresco aumentaba la sensibilidad.

En el presente estudio de 10 pacientes con diagnóstico de cáncer vesical y utilizando la técnica de PCR con microarreglos para Virus de Papiloma Humano en todas las muestras de tejido fresco no se encontró ADN del VPH; contrastando con el resto de los artículos en los cuales sugerían que existía relación entre cáncer urotelial y Virus de Papiloma Humano las cuales fueron estudiadas con otras técnicas para la detección de VPH.

## **CONCLUSION**

Utilizando tejido fresco de cáncer vesical y mediante la técnica de PCR con microarreglos la cual tiene mayor sensibilidad para la detección de ADN del Virus de Papiloma humano no se encontró relación entre Virus de Papiloma Humano; en todas las muestras no se identifico presencia de ADN del Virus de Papiloma Humano. Existe evidencia contradictoria de la relación de cáncer vesical y Virus de Papiloma Humano dependiendo del área geográfica, el tipo de tejido utilizado y técnica para la detección del VPH. Sugerimos utilizar una muestra con mayor cantidad de pacientes y con grupo control para corroborar estos resultados

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- European Association of urology 2008; Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer: 1-22.
- 2.- Wein AJ. Tumores uroteliales de la vejiga. Urología Campbell-Walsh tomo III, novena edición en español 2009, editorial medica panamericana SA,
- 3.- Bargui MR, Hajimohammadmehdiarbab A, Hosseini SSM, Kazemi B. Correlation between human papillomavirus infection and bladder transitional cell carcinoma. BMC Infectious Diseases 2005;5:102:1-5.
- 4.- Furihata M, Inoue K, Ohtsuki Y, Hashimoto H, Terao N, Fujita Y. High-Risk Human Papillomavirus Infections and Overexpression of p53 Protein as Prognostic Indicators in Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. Cancer Research 1993;53:4823-4827.
- 5.- Roperto S, Brun R, Paolini F, Urraro Ch, Russo V. Detection of bovine papillomavirus tipo 2 in the peripheral blood of cattle with urinary bladder tumors: posible biological role. Journal of General Virology 2008;89:3027-3033.
- 6.- De Gaetani C, Ferrari G, Righi E, Battelli S, Migaldi M, Ferrari P, Trentini G. Detection of human papillomavirus DNA in urinary bladder carcinoma by in situ hybridisation. J Clin Pathol 1999;52:103-106.
- 7.- Lopez-Beltran A, Escudero AL, Vicioso L, Muñoz E, Carrasco J. Human papillomavirus DNA as a factor determining the survival of bladder cancer patients. British Journal of Cancer 1996;73:124-127.
- 8.- Youshya S, Purdie K, Breuer J, Proby C, Sheaf M, Baithum S. Does human papillomavirus play a role in the development of bladder transitional cell carcinoma? A comparison of PCR and immunohistochemical analysis. J Clin Pathol 2005; 58:207-210.
- 9.- Chan KW, Wong KY, Srivastava. Prevalence of six types of human papillomavirus in inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of the bladder: an evaluation by polymerase chain reaction. J Clin Pathol 1997;50:1018-1021.
- 10.- Gopalkrishna V, Srivastava AN, Hedau S, Sharma JK, Das BC. Detection of human papillomavirus DNA sequences in cancer of the urinary bladder by in situ hybridisation and polymerase chain reaction. Genitourin Med 1995;71:231-233.
- 11.- Jiménez A, Martínez T, Arrabal M, Díaz de la Guardia V, López león V. Análisis estadístico de la influencia del virus de papiloma humano en el desarrollo del carcinoma vesical. Actas Urol Esp 2007; 31:469-476

