University of Thi-Qar Journal Of Science (UTsci)
Website: http://jsci.utq.edu.iq **Email: utjsci@utq.edu.iq**
Volume 6, Number 1, December 2016

العلاقة بين تواجد فيروس ابشتاين- بار(Epstein-Barr virus(EBV ونسبة انتشار سرطان الثدي في محافظة ذي قار

نور فالح السعداوي ستار عبود فارس حميد نعيم موسى
جامعة ذي قار- كلية التربية

الخلاصة

سرطان الثدي هو مشكلة صحية خطيرة و متزايدة في جميع أنحاء العالم وخاصة في البلدان النامية هو عادة مرض قاتل يتسبب في زيادة معدل الوفيات. وقد صممت هذه الدراسة لمعرفة العلاقة بين Epstein-Barr virus(EBV) وتطور مرض سرطان الثدي في محافظة ذي قار.

جمعت (146) عينة نسيج ورمي من العمليات الجراحية وخزعات الثدي لمرضى سرطان الثدي بأعمار تتراوح بين (21- 70) سنة, و(52)عينة لأورام الثدي الحميدة بنفس الفئات العمرية للمقارنة بين نسبة تواجد فيروس (EBV) في كلا المجموعتين بواسطة تقنية الكيمياء النسيجية المناعية Immunohistochemistry(IHC).

بينت النتائج أن اعلى اصابة لفيروسEBV كانت ضمن مجموعة الأورام الخبيثة بمعدل 42.00 اصابة مقارنة مع مجموعة الأورام الحميدة التي كانت جميعها سلبية لهذا الفايروس كما اظهرت النتائج ان اعلى نسبة وجودEBV تقع ضمن الفئة العمرية (41- 50) سنة وبمعدل 5.00. كذلك اظهرت النتائج ان اعلى وجودEBV يقع الدرجة الثانية للورم (G2) وبمعدل 22.00. كما بينت نتائج الدراسة الحالية تواجدEBV عندما يكون حجم الورم اكبر من 2 واقل من 5 سم (T3) وبمعدل 16.00.

Abstract

Breast cancer is a serious health problem and increasingly around the word, especially in developing countries is usually a killer disease cause an increase in the death rate.

The study was designed to determine the relationship between Epstein-Barr virus (EBV) and the development of breast cancer in the province of Thi-Qar.

Total specimens were (146) collected tissue sample and throw surgeries and breast biopsies for breast cancer patients ages ranging between(21-70) years, collected(52) sample of breast benign tumors same age groups to compare the ratio of the presence of virus(EBV) in both groups by immunohistochemistry(IHC).

The result showed that the highest in fiction virus (EBV) were among malignant tumors group a rate of 42.00 cases. Compared with benign tumors that were all negative for this virus. The results showed that the highest percentage of the presence of EBV within the age groups (41-50) years and a rate of 5.00. The results al so showed that the tumorous grade (G2) at a rate of 22.00. The results of the tumors size are greater than 2 and less than 5 cm (T3) and at arte of 16.00.

University of Thi-Qar Journal Of Science (UTsci)
Website: http://jsci.utq.edu.iq Email: utjsci@utq.edu.iq
Volume 6, Number 1, December 2016

المقدمة واستعراض المراجع

سرطان الثدي Breast Carcinoma (BC):- ورم خبيث ينشا من النمو غير المنتظم وغير الطبيعي في خلايا الثدي, وعادة ما يصيب الانسجة المسؤولة عن افراز الحليب مثل الاقنية والفصيصات. وهو الورم الاكثر شيوعا عند النساء, ولايزال واحدا من اكثر الامراض خطورة التي تواجه النساء في جميع انحاء العالم (Althwani and Najm a,2011). تعتبر الفايروسات احد المسببات لبعض انوع السرطانات ومنها سرطان الثدي, كما كانت هنالك محاولات جادة لتحديد الفايروسات التي قد يكون لها دور في حدوثه والذي يترافق مع تطور التقنيات الحديثة التي اكدت تحديد بعض الفايروسات مثل فيروس الورم الحليمي البشري Human Papilloma virus(HPV) وفيروس ابشتاين بار Epstein–Barr virus (EBV) وفيروس اورام الفئران الثدية Mammary Tumor Virus(MM TV) Mouse وفايروس سرطان الدم البقري Leukemia Virus(BLV) Bovine قد يكون لها دور في حدوث سرطان الثدي عند الانسان (Lawson and Heng,2010). اشارت الدراسات الحديثة ان هنالك مجموعة من الفايروسات من اهمها HPV و EBV لها علاقة بحدوث هذا المرض كما انها تشكل احد عوامل الضراوة المسببة له (AL Mansour *et al*,2012). يعد فيروس ابشتاين بار(EBV) هو احد فايروسات الهربس البشري (Herpesviridae) وموجود في كل مكان بين البشر يصاب به حوالي 90 –95% من الناس وعادة في مرحلة الطفولة والمراهقة المبكرة مع مظاهر مختلفة (Schooiey *et al*.,1995), كما انه يعد احد الفايروسات التي تمتلك جوانب غامضه ومثيرة للجدل في قدرته على تطوير بعض الاورام (Thornhillcher,2008). وقد اشير الى انه احد المسببات المحتملة لحدوث سرطان الثدي البشري الذي يمثل اكثر انواع السرطانات شيوعاً(Fadavi.,2013).

الفايروسات وسرطان الثدي

اشارات بعض الدراسات الى الدور الذي تسببه بعض الفيروسات وعلاقتها بسرطان الثدي اكد ذلك في عام 1936م من قبل John Bittner وزملاؤه في مختبرات Jackson في ولاية Maine (Bittner,1993). وتعد الفيروسات واحده من العوامل ذات المخاطر العالية المرتبطة ارتباطا وثيقا بهذا المرض. ومع ذلك، لا تزال هناك دراسات لتوضيح هذا الارتباط حول علاقة الفايروسات بهذا المرض. واهمها فايروسات الحامض النووي، مثل أنواع معينة من الورم الحليمي البشري(HPV)،فايروس ابشتاين بار(EBV) الفايروس المضخم للخلايا البشرية (HCMV)،فايروس الهربس البسيط (HSV) (Di Leonardo *et al*.,1992).

فايروس ابشتاين– بار

يصيب هذا الفايروس جميع السكان البالغين في العالم وباستمرار ومدى الحياة. ويكون له دور وسبب في سرطان الغدد الليمفاوية وسرطان الخلايا الظهارية بما في ذلك سرطان البلعوم (Mahy et al.,1998). تظهر تأثيرات الجينات المسرطنة من العدوى EBV خلال حياة الاشخاص البالغين اوفي سن المراهقة أو الشباب تكون ذات مخاطر عالية في الدول الغربية للإصابة بسرطان الثدي، لتكون أكبر من العدوى به والتي تحدث أثناء الطفولة أو في مرحلة الطفولة المبكرة(Yasui et al.,2001).ان مسببات وتطور سرطان الثدي لاتزال غير مفهومة تماما, لكن ركز الاهتمام مؤخرا حول EBV وذلك لأنه من فايروسات الهربس التي يصيب 90% من البشر , وعادة ما يتم مدى الحياة باعتبارها عدوى عديمة الاعراض(Arbach et al.,2008).

المواد وطرائق العمل

جمع العينات

جمعت(146)عينة انسجة المثبتة بالفور مالين والمطمورة بالبراقين من مرضى مستشفى الامام الحسين التعليمي وكذلك من العينات المتواجدة في مختبرات خاصة منها مختبر ابن البيطار ونور الحسين في محافظة ذي قار ضمن الفترة من شهر ايلول2014 الى شهر تموز2015 ومن الجدير بالذكر ان مجمل العينات كانت مشخصة مسبقا لأصابتها بسرطان الثدي وهذه تمثل عينات الدراسة. اما عينات السيطرة فقد تم جمع(52)من الحالات الحميدة لأنسجة سرطان الثدي من المرضى الخاضعين لخزعة الثدي لأمراض اخرى تعتبر كمجموعة مراقبة من نفس الفئه العمرية وقد تمت كل خطوه لمجموعة السيطرة بالتوازي مع مجموعة الدراسة.

University of Thi-Qar Journal Of Science (UTsci)
Website: http://jsci.utq.edu.iq Email: utjsci@utq.edu.iq
Volume 6, Number 1, December 2016

طريقة عمل تقنية (IHC)

تم قياس دور(EBV) وتأثيرها بحدوث سرطان الثدي في عينات الانسجة باستخدام الاجسام المضادة (Anti-EBV code LR753)المنتجة من قبل شركة Dako الدنماركية باستخدام تقنية IHC لرؤية مستضدات الانسجة عن طريق تفاعل متسلسل من الأجسام المضادة المحددة (الأجسام المضادة الأولية) للمستضد المقابل في عينات الأنسجة. وقد تم القياس حسب طريقة عمل الشركة المجهزة وفق خطوات العمل المرفقة مع الكت.

التحليل الاحصائي

تم تحليل البيانات باستخدام برنامج SPSS (V.19) لمعرفة الفروق المعنوية بين الصفات المدروسة وفق تصميم القطاعات العشوائية الكاملة, وتمت المقارنة بين المتوسطات باستخدام اختبار Duncanتحت مستوى احتمال 0.05.

النتائج

حساب معدل وجود فيروس (EBV) في الأورام الحميدة والخبيثة لأنسجة الثدي.

يبين الجدول(1) اعداد مجموعتي مرضى الأمراض الخبيثة والحميدة للثدي حسب وجود فايروس ابشتاين- بار(EBV) في الاورام الخبيثة والحميدة لأنسجة الثدي, بينت النتائج أن أعلى اصابة لهذا الفيروس توجد في الأورام الخبيثة للثدي وبمعدل 42.00 وبفارق معنوي عن مجموعة مرضى الاورام الحميدة التي لم تظهر أي تعبير عن هذا الفيروس.

جدول (1) اعداد مجموعتي مرضى الأمراض الخبيثة والحميدة للثدي حسب معدل وجود فايروس ابشتاين- بار (EBV) في الاورام الخبيثة والحميدة لأنسجة الثدي

العينات	النتائج	Mean square
الأورام الحميدة	P	0.00[c]
	N	26.00[d]
الأورام الخبيثة	P	42.00[a]
	N	31.00[b]

الاحرف الممثلة تدل على وجود فروقات معنوية بنسبة احتمالية P≤ 0.05

P تمثل عينات انسجة مريضات سرطان الثدي المتواجد بها EBV (التعبير الايجابي)

N تمثل عينات انسجة مريضات سرطان الثدي التي لم تظهر تعبير EBV(التعبير السلبي)

حساب معدل وجود فيروس (EBV) حسب الفئات العمرية لمرضى سرطان الثدي.

يبين الجدول (2) وجود فايروس ابشتاين- بار حسب الفئات العمرية لمرضى سرطان الثدي,اذ بينت النتائج أن أعلى معدل لوجود هذا الفايروس تقع ضمن الفئة العمرية41-50عام وبمعدل 25.00 تليها المجموعتين51-60 و31-40 واقل معدل كان ضمن الفئة العمرية21-30 بمقدار 5.00.

جدول (2) معدل وجود فايروس ابشتاين- بار حسب الفئات العمرية لمرضى سرطان الثدي

الفئات /سنة	النتائج الايجابية	النتائج السلبية
30-21	5.00[c]	8.00[c]
40-31	15.00[b]	7.00[c]
50-41	25.00[a]	14.00[a]
60-51	18.00[b]	11.00[b]
70-61	6.00[c]	4.00[d]

الاحرف الممثلة تدل على وجود فروقات معنوية بنسبة احتمالية P≤ 0.05

حساب معدل وجود(EBV) تبعاً لدرجة الورم لمرضى سرطان الثدي.

يبين الجدول (3) معدل وجود فايروس ابشاين- بار تبعاً لدرجة الورم لمرضى سرطان الثدي, وبينت النتائج أن أعلى معدل وجود لهذا الفايروس تقع ضمن الدرجة الثانية للورم وبمعدل 22.00.

جدول (3) معدل وجود فايروس ابشاين- بار تبعاً لدرجة الورم لمرضى سرطان الثدي

University of Thi-Qar Journal Of Science (UTsci)
Website: http://jsci.utq.edu.iq Email: utjsci@utq.edu.iq
Volume 6, Number 1, December 2016

درجة الورم	النتائج الايجابية	النتائج السلبية
G1	9.00[b]	17.00[b]
G2	22.00[a]	35.00[a]
G3	11.00[b]	21.00[b]

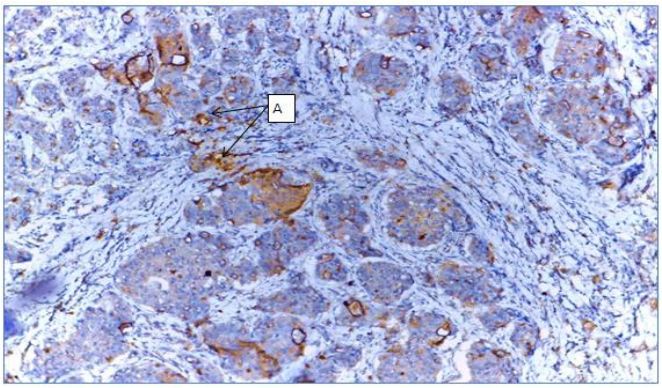
معدل وجودEBV تبعاً لحجم الورم في مرضى سرطان الثدي

يبين الجدول (4) معدل وجود فايروس ابشتاين– بار تبعاً لحجم الورم في مرضى سرطان الثدي, ووضحت النتائج ان اعلى معدل لوجود هذا الفايروس عندما يكون حجم الورم 5سم (T3) وبمعدل 16.00.

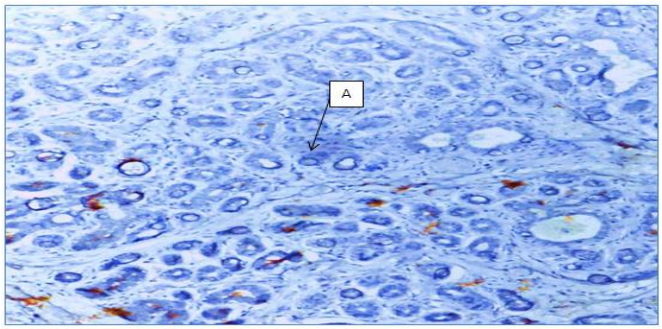
الجدول (4) معدل وجود فايروس ابشتاين– بار تبعاً لحجم الورم في مرضى سرطان الثدي

حجم الورم	النتائج الايجابية	النتائج السلبية
T1	9.0[b]	15.00[b,c]
T2	11.0[b]	19.00[b]
T3	16.00[a]	27.00[a]
T4	6.00[c]	12.00[c]

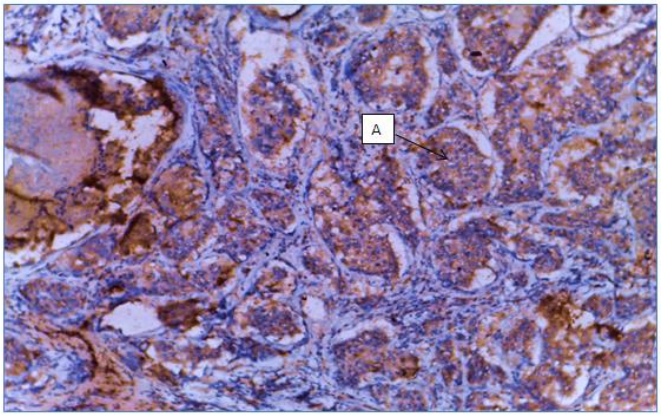
الاحرف الممثلة تدل على وجود فروقات معنوية بنسبة احتمالية $P \leq 0.05$



شكل (1) مقطع عرضي لنسيج ثدي انثى (الأنسان) يوضح: (A) وجودEBV في سيتوبلازم الانسجة الخبيثة لسرطان الثدي (الصبغات البنية اللون) بواسطة تقنية IHC (400x) باستخدام(H&DAB)



شكل (2) مقطع عرضي لنسيج ثدي انثى (الأنسان) يوضح (A) عدم وجودEBV في سيتوبلازم الانسجة الحميدة للثدي بواسطة تقنيةIHC (100x), باستخدام (H&DAB)



شكل (3) مقطع عرضي لنسيج ثدي انثى (الأنسان) يوضح : (A) وجودEBV في الانسجة الخبيثة لسرطان الثدي بواسطة تقنيةIHC (400x)

المناقشة

اوضحت المقاطع النسيجية لعينات المرضى وجود دلائل على فايروس ابشتاين – بار ضمن مجموعة الاورام الخبيثة للثدي, آما المقاطع النسيجية لمجوعة السيطرة (الاورام الحميدة للثدي) لم تظهر أي دلائل على وجود فايروس ابشتاين – بار باستخدام تقنية (IHC) دون أي تعبير لأنسجة الثدي الحميدة مع فارق كبير من الحالات الخبيثة. في الدراسة الحالية فقد أوضحت النتائج 42 من اصل146كانو يعبرون عن فايروس ابشتاين– بار(EBV) في سيتوبلازم الخلايا لأنسجة الثدي الخبيثة. ومع ذلك، أظهرت الحالات الخبيثة معدل 42.00 وجود فايروس ابشتاين–بار ضمن هذا النوع من الأنسجة وبفارق معنوي كبير

University of Thi-Qar Journal Of Science (UTsci)
Website: http://jsci.utq.edu.iq Email: utjsci@utq.edu.iq
Volume 6, Number 1, December 2016

مع عينات السيطرة(الأورام الحميدة) كانت جميع الحالات سلبية لفايروس ابشتاين- بار وبفرق معنوي كبير مقارنة مع الحالات الخبيثة لأنسجة الثدي .

ان وجود فايروس ابشتاين- بار(EBV) في الدراسة الحالية بمعدل (42.00) في عينات مرضى سرطان الثدي وهذا قليل مقارنة مع نتائج الباحث (Joshi et al,2009) اذ وجد حوالي 54% من حالات سرطان الثدي اظهرت التعبير في خلايا الورم عن طريق (IHC) في حين ان جميع عينات السيطرة كانت سلبية لهذا الفايروس مع امراض الثدي الحميدة واكثر من النتائج التي جاء بها الباحث (Lorenzetti et al,2010) نسبة وجودEBV في الاورام الخبيثة للثدي31%,مقارنة مع عينات السيطرة (الاورام الحميدة)كانت جميعها سلبية لهذا الفايروس.

واختلفت نتائج هذه الدراسة مع نتائج الباحثين(Herrmann and Niedobitek, 2003) لم يكن لفايروس ابشتاين- بار (EBV)أي دور في حدوث سرطان الثدي من خلال دراسة التي اشار بها بان سرطان الثدي ليست من الاورام المرتبطة بعدوى هذا الفايروس.

يمكن تفسيرها الى اختلاف حجم عينة الدراسة كذلك عدم وجود تقنيات موحدة المستخدمة في الكشف عن هذا الفايروس, كذلك نتيجة لحدوث الطفرات (Mutations) في الجينات.

كشفت نتائج التعبير عن EBV بواسطة تقنية IHC فيما يتعلق التوزيع العمري للمرضى أنه تم الكشف عن وجود فايروس ابشتاين- بارحيث ان اعلى معدل كانت ضمن الفئة العمرية (41- 50) وبمعدل 25.00 وبفارق معنوي عن الفئات العمرية(51-60) و(31-40) 18.00و15.00على التوالي وبفارق معنوي عن اقل اصابة كانت ضمن الفئات العمرية (21-30) و5.00(61-70) و6.00 على التوالي هذا ما جاء الباحث (Hanna et al,2011) في مدينة بغداد ان اعلى نسبة اصابة بهذا الفايروس تقع ضمن الفئة العمرية 40 - 49عام وبنسبة27.3% وهي مقاربة لنتائج الدراسة الحالية, واختلفت مع نتائج الباحث (Chu et al,2001) كانت اعلى اصابة تقع ضمن الفئة العمرية 60-69 عام ومع نتائج الباحث (Bonnet et al,1999) كانت اعلى اصابة ضمن نفس الفئة العمرية. يمكن تفسير اختلاف النتائج بسبب التغيرات الكبرى في مجتمعنا التي بدأت تحدث في السنوات الأخيرة قد يؤدي إلى زيادة فرص التعرض لهذه الفايروساتEBV إصابة في سن مبكرة. قد يكون الاختلاف الوبائي في العدوى EBV، مثل الفرق في العمر ووقت لاكتساب العدوى الأولية، وعدد السكان مع ارتفاع معدلات الإصابة بسرطان الثدي (Yasui et al,2001).

كشف تحليل تقنية IHC ان وجود EBV 9.00 خلال الدرجة النسيجية الأولى سرطان الثدي، و22.00 في غضون الدرجة النسيجية الثانية لسرطان الثدي وبفارق معنوي كبيرعن الدرجتين الأولى والثالثة. في الدرجة الثالثة كشفت 11.00 منهم إيجابية داخل هذه الدرجة من الورم علماً بانه لم يكن هناك فرق معنوي بين هذه الدرجات الأولى والثالثة. وهذا ما جاء به الباحث (Mohammadizadeh et al,2014) ان اعلى نسبة للإصابة بهذا الفايروس تقع ضمن الدرجة الثانية للورم وبنسبة 10% حيث كانت نتائج الدراسة الحالية 22.00هي اعلى من نتائج هذا الباحث 10.00لكن جاءت ضمن نفس الدرجة الثانية من الورم, واختلفت نتائج هذه الدراسة مع نتائج الباحث (Joshi et al,2009) حيث كانت اعلى نسبة لوجود هذا الفايروس مع الدرجة الثالثة للورم وبنسبة 53.5%,كذلك مع نتائج الباحث (Murray et al,2003) كانت اعلى اصابة ضمن حجم الورم الثالث وبنسبة47%,واختلفت مع نتائج الباحث (Bonnet et al,1999) حيث ان اعلى اصابة بهذا الفايروس تقع ضمن الدرجة الثانية للورم وبنسبة 6%. يمكن تفسيرها ان حجم العينة صغير وهذه النتائج لا يمكن تعميمها على السكان الكلي.

وكشف التحليل بواسطة تقنية IHC ان نسبة وجود EBV في انسجة سرطان الثدي الخبيث لوحظ في 16.00 من T3اي عندما يكون حجم الورم 5سم وبفارق معنوي كبير عن كل من T2وT1بمعدل 11.00و6.00 على التوالي بينما كان اقل معدل 6.00 في T4 عندما يكون حجم الورم اكبر من 5 سم. وهذا ما جاء به الباحث (Joshi et al,2009) حيث كانت اعلى وجود لهذا الفايروس في T3 وبنسبة 42.8% وكذلك كانت نتائج الباحث (Chu et al,2001) مشابهة لنتائج الدراسة الحالية اعلى اصابة ضمن المرحلة الثالثة T3 و بنسبة 27% حيث يكون حجم الورم 5سم, واختلفت مع نتائج الباحث (Murray et al,2003) حيث كانت اعلى اصابة بفايروس ابشتاين- بار تقع ضمن المرحلة الرابعة للورم T4 وبنسبة 43% يمكن تفسير ذلك ان التشخيص المتأخر لسرطان الثدي في العراق بسبب قلة الوعي حول هذا المرض والاهتمام ببرامج الفحص والتشخيص المبكر مقارنة

Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus8. *Lyon:* IARC.

Idikio,A.H.(2010). Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology: contributions of protein life-cycle, use of evidence-based methods and data normalization on interpretation of immunohistochemical stainsInt *J* Clin Exp Pathol; 3(2):169-176.

Joshi D,Quadri M,Gangane N,JoshiR, Gangane N,(2009). Association of *Epstein Barr virus* infection with breast cancer in rural Indian women. PLoS One; 4:e8180.

Lester SC (2008). The breast. In: Kumar V, Abbas A , Fausto, N, and Aster, JC. (eds) Robins and cotran pathology basis of disease,8th edn.Saunders,Philadelphia,pp 1065- 1071.

Lorenzetti MA, Di Matteo EH Gass and Martinez Vasquez P. (2010). Characterization of *Epstein-Barr virus* latency pattern in Argentina breast cancer. *Plops* (10): 3599 -3603.

Lowson,J.S and Heng,B.(2010).Virus And Breast Cancer,Cancers,2(10):752-772.

Mohammadizadeh,F, Zarean,M and Abbasi,M.(2014), Association of *Epstein-Barr virus* with invasive breast carcinoma and its impact on well-known clinicopathologic parameters in Iranian women; *Adv Biomed Res*.; 3: 141.

Murray,P,G, Lissauer,D, Junying.J, Davies.G, Moore.S, Bell.A, Timms.J, Rowlands.D, Mcconkey.Ch, Reynolds,G.M, Ghataura.S, England.D, Caroll.R and Young,L.S,(2003). Reactivity with A Monoclonal Antibody to *Epstein-Barr* Virus (*EBV*) Nuclear Antigen 1 Defines a Subset of Aggressive Breast Cancers in the Absence of the EBV Genome.; *Cancer Research* 63, 2338–2343.

Schooley, R.T and Mandell, D.(1995) Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone. *Epstein-Barr virus* (infectious mononucleosis) pp. 1364–77.

Serraino, D.; Piselli, P and Scognamiglio, P. (2001) Viral infections and cancer: epidemiological aspects. J Biol Regul Homeost Agents 15: 224–228.

مع الدول الاخرى, كذلك طبيعة اعراض المرض حيث ان المراحل المبكرة من هذا المرض تكون غامضة في بدايته (Laster,2008).

References

Althwani, A. N and Najm, M.A. (2011). The Role of Interleukin-Loin Women with Metastatic Invasive Ductal Carcinoma.*Original Article*, 53(3):289-292.

Al-Mansour, A.A., Alobaidy, S.R. and Alouqaili, T.S.(2012).Detaction of Human Papilloma Virus in Iraqi Patients with Breast Cancer. The Iraqi postgraduate medical *J*, 11(4):471-478.

Arbach, H.; Viglasky, V and Lefeu, F. (2006): Epstein–Barr virus (EBV) genome and expression in breast cancer tissue: effect of EBV infection of breast cancer cells on resistance to paclitaxel (taxol). *J* Virol; 80(2):845–53.

Bittner, J.J(1993). Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. *Science, 84,* 162.

Bonnet, M.; Guinebretiere, J.M.; Kremmer, E.; Grunewald, V.; Benhamou, E and Contesso, G.; Joab, I (1999). Detection of Epstein-Barr virus in invasive breast cancer. *J*. Natl. Cancer Inst. 91, 1376–1381.

Chu, P.G, Chang, K.L, Chen, Y.Y, And Weiss, L.M.(2001), No Significant Association of *Epstein-Barr Virus* Infection with Invasive Breast Carcinoma,;*American Journal of Pathology*, Vol. 159, No. 2.

Di Lonardo, A.; Venuti, A and Marcante, M. L(1992). Human papillomavirus in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat, 21*, 95–100.

Fadavi, P.; Rostanmian, M.;Araskkia, A. and Shafaghi, B.(2013). *Epstein-barr virus* may not be associated with breast cancer in Iranian patients,*HOAJ*:**2052-6199**.

Hanna, B.J ; Manal Adnan Habib,M.A and Al-Mosawi,H.A,(2011). The Expression of *Epstein-Barr virus* in Breast cancer in relation to age.*; Al – Kindy*; 7 (1) p : 79-81.

Herrmann, K and Niedobitek,G,(2003) Lack of evidence for an association of *Epstein–Barr virus* infection with breast carcinoma. *Breast Cancer Res*, 5:R13-R17.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (1997).

Thornhill Cher(2008): *Epstein Barr virus* implicated in bladder 6. cancer progression. Int *J* Urol; 15: 429-434.

Yasui, Y.; Potter, J.D.; Stanford, J.L.; Rossing, M.A.; Winget, M.D.; Bronner, M and Daling, J. (2001) Breast cancer risk and "delayed" primary *Epstein-Barr virus* infection. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, *10*, 9–16.

Yasui Y, Potter JD and Stanford JL, (2001). Breast carcinoma risk and “delayed” primary *Epstein-Barr virus* infection. Carcinoma Epidemiol *Biomarkers Prev*.;10:9–16.