

Osservatorio Epidemiologico della Difesa

Bollettino Epidemiologico della Difesa #2



L'epidemiologia nella Sanità Militare

Epidemiology in Military Health

Roberto Biselli *

Considerazioni storiche

Circa quindici anni fa, negli ultimi mesi dell'anno 2000, veniva segnalata, nei militari italiani che avevano preso parte alle operazioni di *peacekeeping* nell'ex-Jugoslavia, la possibile esistenza di una "sindrome dei Balcani", ed in particolare un eccesso di casi di neoplasie maligne potenzialmente attribuibili all'esposizione ad uranio impoverito (1). Tale rilievo indusse il Ministero della Difesa ad istituire una Commissione scientifica, presieduta dal Prof. Mandelli, che nella relazione finale evidenziò:

- che tra i 43.058 militari italiani che tra il 1995 e il 2001 avevano svolto missioni nelle zone operative in argomento, l'incidenza dei tumori, considerati globalmente, risultava significativamente inferiore all'attesa sulla base delle stime dei tassi nazionali mentre, considerando le singole tipologie di neoplasie, emergeva un "eccesso statisticamente significativo" dei casi di linfoma di Hodgkin (2, 3);

- che i risultati dell'indagine a campione, svolta sui militari italiani impiegati in Bosnia e in Kosovo, non avevano evidenziato la presenza di contaminazione da uranio impoverito, in accordo con quanto rilevato peraltro in studi successivi svolti su militari a livello internazionale.

In nessuno studio riportato nella letteratura, infatti, è stato evidenziato un incremento significativo del rischio di linfoma di Hodgkin, in particolare né nello studio condotto in Danimarca su 13.982 militari impegnati nei Balcani nel periodo 1992-2001 (4), né in quello effettuato in Svezia su 8.780 soggetti impiegati nei Balcani nel periodo 1989-1999 (5), né in quelli condotti negli USA sui veterani impegnati nella prima Guerra del Golfo (6-8), né in quelli dei Canadesi sui 5.117 soggetti che avevano partecipato alla Guerra del Golfo nel 1990-1991 (9-11), né in quelli effettuati in Olanda rispettivamente su 19.167 e 18.175 militari impiegati nei Balcani tra il 1993 e il 2001 (12, 13), né nello studio effettuato sul personale dell'Esercito Italiano impiegato nel periodo 1996-2007

in Bosnia e Kosovo (14), né, infine, nello studio condotto in Norvegia su 6076 veterani impegnati nei Balcani tra il 1999 e il 2011 (15). I contenuti di buona parte di questi dati sono stati ribaditi in una pubblicazione del 2008 dell'Istituto Superiore di Sanità (16) che confermava quanto riportato nella relazione finale della "Commissione Mandelli", e cioè che pur considerando la difficoltà ad effettuare una valutazione obiettiva delle esposizioni a uranio impoverito e ad altri potenziali fattori di rischio cancerogeno sperimentate nei teatri operativi considerati, e ben consci che un periodo di follow-up compreso tra 1 e 13 anni poteva essere breve in relazione alla latenza della neoplasia di interesse, non era possibile stabilire una diretta associazione tra il servizio nei teatri operativi balcanici e il rischio di tumori maligni totali, né individuare, al momento attuale, le cause dell'eccesso di linfomi di Hodgkin riscontrato dalla Commissione Mandelli. A tale riguardo, le cause e i fattori predisponenti all'insorgenza di questa neoplasia sono tuttora ancora solo ipotetici, e la stessa

* Col. CSA rn - Direttore Osservatorio Epidemiologico della Sanità Militare - Igesan - Roma.

relazione del Comitato Scientifico delle Nazioni Unite su “Effetti delle Radiazioni Ionizzanti”, edito nel 2008, afferma che, sulla base dei dati attuali, non è possibile poter associare l'esposizione a fonti radioattive ad un eccesso di linfoma di Hodgkin (17).

Il problema delle neoplasie maligne nel personale militare è stato negli anni risollevato numerose volte, sia nel corso di interrogazioni parlamentari che di Commissioni di inchiesta parlamentari come quelle istituite negli anni 2004, 2006 e 2010 e presiedute, rispettivamente, dai senatori *Paolo Franco*, *Brisca Menapace* e *Giorgio R. Costa* (18-20). La relazione finale dell'ultima Commissione, quella presieduta dal senatore *Costa* conferma quanto già riportato dalle precedenti Commissioni nelle passate Legislature, circa l'impossibilità di stabilire con certezza un nesso causale tra l'esposizione ad uranio impoverito/nanoparticelle e l'insorgenza di neoplasie maligne.

Nonostante la preoccupazione espressa da parte di taluni circa l'eventualità di un mancato monitoraggio della morbilità per neoplasie maligne nei reduci dei Balcani (21, 22), in realtà il *follow-up* dell'incidenza di tumori è stato effettuato sin dal 2001 in poi, anno in cui fu fondato, presso la Difesa, il Gruppo Operativo Interforze (GOI) con lo scopo di monitorare il personale che aveva operato in Bosnia-Herzegovina e in Kosovo. Il lavoro del GOI, a partire dal marzo 2006, è stato rilevato dall'Osservatorio Epidemiologico della Difesa (OED), inserito organicamente nella ex-Direzione Generale della Sanità Militare, che ne ha di fatto ereditato ed ampliato i compiti con il monitoraggio esteso a tutto il personale militare (non solo quindi a quello impegnato nei Balcani).

Parallelamente a questo sistema di sorveglianza messo in atto dalla Difesa, a seguito delle raccomandazioni riportate nella relazione finale della “*Commissione Mandelli*”, nel 2001 fu approvata la legge n. 27 (28 febbraio 2001, art. 4-bis) che prevedeva una campagna di monitoraggio delle condizioni sanitarie dei militari italiani che avessero partecipato a missioni di pace nei territori della Bosnia-Herzegovina e del Kosovo a partire dal 1994. L'attività di questo monitoraggio, spesso indicato più semplicemente come “*Monitoraggio Mandelli*”, basato assolutamente su una adesione volontaria, prevede l'esecuzione di una visita medica e di una serie di test ematochimici, per un periodo di cinque anni dopo il termine della missione nell'area balcanica, e precisamente un controllo ogni 4 mesi per i primi 3 anni e ogni anno per gli ultimi due anni.

Sempre nell'ambito del “*Monitoraggio Mandelli*”, sulla base di un accordo di collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS)-Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) per il Ministero della Salute e l'OED per la Difesa, sono stati programmati due studi retrospettivi sulla coorte dei militari inviati in missione nei Balcani (71.146 persone) dal 1994 al 2004, uno sulla mortalità e uno sulla morbilità per neoplasie maligne.

Lo scopo di queste due indagini era quello di superare, rispetto al lavoro della *Commissione Mandelli*, due *bias* derivanti da: a) il fatto che il confronto con la sola popolazione civile può portare ad una sottostima del fenomeno a causa del cosiddetto “*healthy worker effect*”, che nel caso specifico è più corretto chiamare “*healthy soldier effect*”, cioè al fatto che i militari essendo una popolazione selezionata sono genericamente meno inclini

ad ammalarsi rispetto alla popolazione generale; b) la sottotifica legata al fatto che una volta congedato il personale militare transita sotto la gestione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e quindi l'insorgenza eventuale di patologie neoplastiche può sfuggire al sistema di sorveglianza dell'OED.

Il primo punto è stato affrontato confrontando la coorte dei militari inviati in missione nei Balcani, oltre che con la popolazione generale italiana con analogo distribuzione per sesso, età e periodo di calendario, anche con quella di altri militari dell'Arma dei Carabinieri (114.267 persone) che invece nello stesso periodo non avevano svolto missioni all'estero, appaiandoli per sesso, età, arma e grado. Il secondo aspetto è stato superato confrontando il data-base con i dati delle due coorti di militari con quello dell'ISTAT (che, come noto, possiede le informazioni sull'eventuale decesso e della relativa causa di morte di tutti i cittadini italiani) per lo studio di mortalità, e con quello delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) del Ministero della Salute (da cui risultano tutti i ricoveri presso gli ospedali italiani afferenti al SSN) per lo studio di morbilità.

Mentre lo studio di morbilità tramite analisi dello SDO è ancora in fase di realizzazione, quello sulla mortalità si è da poco concluso e vengono di seguito riportati i risultati più rilevanti.

“Studio di mortalità sulla coorte impegnata nei Balcani”

La finalità di questo studio retrospettivo è stata quella di valutare la mortalità della coorte dei militari inviati in missione nei Balcani (71.146 persone) dal 1994 al 2008, confrontandola con quella della popolazione generale

italiana con analoga distribuzione per sesso, età e periodo di calendario e con quella di altri militari dell'Arma dei Carabinieri (114.267 persone) che invece nello stesso periodo non avevano svolto missioni all'estero, appaiandoli per sesso, età, arma e grado.

Confronto con la popolazione generale

Una prima valutazione della mortalità complessiva e per causa della coorte militare è basata sul confronto tra numero di decessi osservati nella coorte e il numero di decessi attesi nella coorte Balcani calcolati applicando i tassi di mortalità della popolazione generale (stratificati per genere, età, periodo di calendario e macro-area di residenza) ai corrispondenti anni persona della coorte¹.

Il confronto tra decessi osservati e decessi attesi è stato sintetizzato per l'intero periodo 1999-2008 con il rapporto di mortalità standardizzato (SMR), calcolato dividendo gli eventi osservati nella coorte Balcani per gli eventi attesi in quella stessa coorte nell'ipotesi che la mortalità sia pari a quella della popolazione generale a parità di genere, età e macroarea di residenza. Il numeratore (casi osservati) è ottenuto semplicemente sommando il numero di eventi (morti) nella coorte per ciascun strato d'età, sesso, anno di calendario e macroarea geografica, mentre il denominatore (casi attesi) si ottiene moltiplicando in ogni strato i tassi di mortalità della popolazione di riferimento per il corrispondente numero di anni-persona osservati nella coorte Balcani.

Il confronto con la popolazione generale però non rappresenta il termine di confronto più adatto, dal momento che si ritiene che i militari siano in generale una popolazione selezionata (cosiddetto "*healthy workers effect*"), con uno stato di salute mediamente migliore di quello di individui confrontabili estratti dalla popolazione civile.

Confronto con la popolazione dei carabinieri

Una valutazione più appropriata della mortalità della coorte militare è stata svolta confrontando il profilo di mortalità della coorte Balcani con quello espresso da una coorte di controllo di militari (nella fattispecie dell'Arma dei carabinieri), certamente più vicina sotto il profilo della salute alla coorte militare, ma non esposta al fattore di rischio in esame (ovverossia l'aver effettuato missioni nei Balcani).

Tale coorte, costituita da 114.269 soggetti, dopo il lavoro preliminare di standardizzazione e pulizia delle variabili, è stata linkata con l'archivio di mortalità dell'ISTAT per individuare tutti i decessi verificatisi fino al 2008. Dai decessi individuati e dagli anni persona della coorte dei carabinieri sono stati calcolati i corrispondenti tassi di mortalità, stratificati per genere, età, anno di calendario e macroarea utilizzati al posto di quelli della popolazione generale ai fini della stima dei decessi attesi nella coorte Balcani.

Validazione della procedura di linkage dei dati forniti dall'OED con l'archivio ISTAT

Accanto all'aspetto epidemiologico-statistico di questo studio, è stato effettuato da parte dell'ISS-CNESPS anche un

accurato lavoro per verificare la qualità della procedura di linkage con l'archivio ISTAT, in quanto errori anche solo su una delle variabili indicate potrebbero ovviamente comportare mancati e/o falsi abbinamenti.

Risultati

I risultati della validazione della procedura di "linkage" tra il data-base dell'OED e i registri di mortalità dell'ISTAT hanno evidenziato una corrispondenza accettabile dal punto di vista statistico. In particolare, la proporzione di falsi positivi (cioè di soggetti vivi che risultavano deceduti per l'ISTAT) è risultato dello 0,3%, e in questo caso l'errore va chiaramente attribuito ai Registri ISTAT. La proporzione di falsi negativi, la probabilità, cioè, che soggetti deceduti non risultassero nel registro ISTAT, è stata invece calcolata corrispondere all'11,1%.

In **tabella** sono riportati i casi di decessi osservati nella coorte "Balcani" negli anni del follow-up previsti dallo studio. I decessi per tutte le cause sono 387 contro i 686 attesi sulla base del confronto con la popolazione civile (SMR of 0.56; 95% Intervallo di Confidenza 0.51-0.62). Questa differenza, statisticamente significativa, è presente, pur se in misura inferiore, anche quando il confronto è fatto con la popolazione di controllo dei carabinieri (440 decessi, pari a circa il 18% in più).

Per quanto riguarda i casi di morte per neoplasia maligna, nella coorte dei "Balcani" risultano pari ad 80, mentre gli attesi calcolati sulla popolazione generale sono 160 (con una differenza statisticamente significativa - SMR = 53,9%, CI 42,5-65,3%). Rispetto alla popolazione dei carabinieri, gli 80

¹ Per anni/persona si intende la somma di tutti i tempi di osservazione dei soggetti esposti ad un determinato rischio (quindi per ogni soggetto si calcola il periodo di esposizione dal primo giorno di partecipazione alla missione).

Tabella - Decessi osservati per tutte le cause e per neoplasia maligna nella coorte “Balciani” e il numero corrispondente di decessi attesi rispetto alla popolazione generale e alla coorte di controllo dei carabinieri mai impegnati in OFCN. I dati sono rappresentati per tutto il periodo di osservazione, dal 1995 al 2008; il SMR è calcolato sul confronto del totale dei casi osservati versus casi attesi, sia come valore normale sia con la correzione che tiene conto della probabilità di disallineamento della procedura del linkage.

Anno	Tutte le cause di morte			Morte per neoplasia maligna			Anno Persona
	Osservati (Coorte Balciani)	Attesi (popolazione generale)	Attesi (coorte di controllo)	Osservati (Coorte Balciani)	Attesi (popolazione generale)	Attesi (coorte di controllo)	
1995	1	0	1	0	0	0	465
1996	0	3	6	0	0	0	2,498
1997	2	8	9	0	1	0	6,708
1998	2	11	12	0	2	0	10,469
1999	13	16	16	0	2	1	15,195
2000	19	29	26	6	5	3	28,196
2001	41	43	27	2	8	3	41,810
2002	38	56	33	1	11	6	52,019
2003	36	66	45	7	14	7	60,877
2004	53	76	47	11	17	5	66,745
2005	42	78	43	7	18	7	71,330
2006	39	82	52	10	21	8	70,231
2007	49	85	43	17	23	19	70,923
2008	52	133	79	19	38	26	104,207
Totale	387	686	440	80	160	84	601,672
SMR Osservati/Attesi [CI]	0.56 [0.51-0.62]	0.88 [0.79-0.97]		0.50 [0.40-0.62]	0.95 [0.77-1.18]		
SMR corretto [CI]	0.62 [0.24-1.61]	0.87 [0.34-2.28]		0.56 [0.45-0.69]	0.95 [0.77-1.17]		

decessi osservati nella coorte “Balciani” sono comunque inferiori al numero degli attesi, che sarebbero per l'esattezza 84 (in questo caso ovviamente la differenza non è statisticamente significativa).

Per quanto riguarda il linfoma di Hodgkin è stato riscontrato 1 caso nella coorte “Balciani” versus nessun caso atteso rispetto alla corte dei carabinieri, quindi di nessun significato statistico; rispetto alla popolazione civile era atteso un caso, quindi con un SMR=1.

Conclusioni

Lo studio retrospettivo sulla mortalità causa-specifica della intera coorte dei militari inviati in missione nei Balciani chiarisce in maniera definitiva, almeno per quanto concerne la mortalità, che essere stati in missione operativa in Bosnia o Kosovo non ha determinato un maggior rischio di decessi per patologia neoplastica maligna.

Questo si può affermare grazie al

fatto di aver eliminato: a) il problema della sottotifica, qualunque ne fosse la causa (avendo utilizzato il data-base dell'ISTAT che comprende i decessi di tutti i cittadini italiani); b) l’*“healthy soldier effect”*, grazie all'utilizzo del confronto con una coorte di militari paragonabili per sesso, età e provenienza geografica mai impegnati fuori dei confini nazionali; c) la concordanza con gli altri analoghi studi internazionali riportati in letteratura.

Bibliografia

1. **Tracking a deadly "Balkan Syndrome".** *Newsweek*, Jan 15, 2001. (<http://www.newsweek.com/2001/01/14/tracking-a-deadly-balkan-syndrome.html>).
2. **Mandelli F., Bigini C., Grandolfo M., Mele A., Onufrio G., Tricarico VA.:** *Seconda relazione della Commissione istituita dal Ministro della difesa sull'incidenza di neoplasie maligne tra i militari impiegati in Bosnia e Kosovo.* *Epidemiologia & Prevenzione* 2001, 25 (3): 105-112.
3. **Ministero della Difesa:** *Relazione finale della commissione istituita dal Ministro della Difesa sull'incidenza di neoplasie maligne tra i militari impiegati in Bosnia e Kosovo.* Roma, 11 giugno 2002.
4. **Storm HH, Jorgensen HO, Kejs AMT, Engholm G.:** *Depleted uranium and cancer in Danish balkan veterans deployed 1992-2001.* *European Journal of Cancer* 2006, 42, 2355-2358.
5. **Gustavsson P., Talback M., Lundin A., Lagercrantz B., Gyllestad PE, Fornell L.:** *Incidence of cancer among Swedish military and civil personnel involved in UN missions in the Balkans 1989-99.* *Occupational Environmental Medicine* 2004, 61, 171-173.
6. **Levine PH, Young HA, Simmens SJ, Rentz D, Vincent E, MAHAN CM, KANG HK.:** *Is testicular cancer related to Gulf war deployment? Evidence from a pilot population-based study of Gulf war era veterans and cancer registries.* *Military Medicine* 2005, 170, 149-153.
7. **Mcfarlane GJ, Hotopf M, Maconochie N, Blatchley N, Richards A, Lunt M.:** *Long-term mortality amongst Gulf war veterans: is there a relationship with experiences during deployment and subsequent morbidity?* *Int J Epidemiol* 2005; 34(6): 1403-1408.
8. **Kang HK, Bullman TA.:** *Mortality among U.S. veterans of the Persian Gulf War.* *N Engl J Med* 1996, 335: 1498-1504.
9. **Ough EA, Lewis BM, Andrews WS, Bennett IG, Hancock RC, Scott K.:** *An examination of uranium levels in Canadian Forces personnel who served in the Gulf War and Kosovo.* *Health Phys* 2002; 82 (4): 527-532.
10. **Statistics Canada. Canadian Persian Gulf Cohort Study: Detailed Report.** Ottawa, ON: Statistics Canada, prepared for the Gulf War Veterans Cohort Study Advisory Committee. 02 November 2005. Retrieved from http://www.veterans.gc.ca/pdf/pro_research/gulf-war-linkage-project.pdf
11. **Scientific Advisory Committee on Veterans's Health.** *Depleted uranium and Canadian veterans.* A review of potential exposure and health effects. January 2013.
12. **Schram-Bijkerk D.:** *Cancer incidence and cause-specific mortality following Balkan deployment.* National Institute for Public health and the Environment. Report 630450001/2011.
13. **Bogers RP, van Leeuwen FE, Grievink L, Shouten Lj Kiemenet LALM, Schram-Bijkerk D.:** *Cancer incidence in Dutch Balkan veterans.* *Can Epidem* 2013, 37: 550-555.
14. **Peragallo MS, Lista F, Sarnicola, G, Marmo F, Vecchione A. Cancer surveillance in Italian army peacekeeping troops deployed in Bosnia and Kosovo, 1996-2007: preliminary results.** *Cancer Epidemiology* 2010, 34: 47-54.
15. **Strand LA, Martinsen JI, Borud EK.:** *Cancer risk and all-cause mortality among Norwegian military United Nations peacekeepers deployed to Kosovo between 1999 and 2011.* *Cancer Epidemiol* 2014.
16. **Lagorio S, Grande E, Martina L.:** *Rassegna degli studi epidemiologici sul rischio di tumori tra i militari della Guerra del golfo e delle missioni nei Balcani.* *Epidemiologia & Prevenzione.* 2008, 32 (3), 145-154.
17. **Sources and effects of ionizing radiation. Report dell'UNSCEAR 2008 (United nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) all'Assemblea Generale nel 2008.** Volume II, Scientific Annexes C, D, and E. United Nations, New York 2011.
18. **"Commissione parlamentare d'inchiesta sui casi di morte e di gravi malattie che hanno colpito il personale italiano impiegato nelle missioni internazionali di pace, sulle condizioni della conservazione e sull'eventuale utilizzo di uranio impoverito nelle esercitazioni militari sul territorio nazionale". (Istituita con deliberazione del Senato del 17 novembre 2004.** *Atti Parlamentari del Senato della Repubblica – XIV Legislatura – Relatore: senatore Paolo FRANCO).*
19. **"Commissione Parlamentare di Inchiesta sui casi di morte e gravi malattie che hanno colpito il personale italiano impiegato nelle missioni militari all'estero, nei poligoni di tiro e nei siti in cui vengono stoccati munizionamenti, nonché le popolazioni civili nei teatri di conflitto e nelle zone adiacenti le basi militari sul territorio nazionale, con particolare attenzione agli effetti dell'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e della dispersione nell'ambiente di nano particelle di minerali pesanti prodotte dalle esplosioni di materiale bellico". (Istituita con deliberazione del Senato dell'11 ottobre 2006.** *Atti Parlamentari del Senato della Repubblica – XV Legislatura - Relatore: senatrice Lidia BRISCA MENAPACE).*
20. **"Commissione parlamentare d'inchiesta sui casi di morte e di gravi malattie che hanno colpito il personale italiano impiegato all'estero, nei poligoni di tiro e nei siti in cui vengono stoccati munizionamenti, in relazione all'esposizione a particolari fattori chimici, tossici e radiologici dal possibile effetto patogeno, con particolare attenzione agli effetti dell'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e della dispersione nell'ambiente di nanoparticelle di minerali pesanti prodotte dalle esplosioni di materiale bellico e a eventuali interazioni". (Istituita con deliberazione del Senato del 16 marzo 2010.** *Atti Parlamentari del Senato della Repubblica – XVI Legislatura - Relatore: senatore Giorgio Rosario COSTA).*
21. **Terracini B.:** *I veterani della guerra dei Balcani e l'uranio impoverito: ciò che gli epidemiologi italiani vorrebbero sapere.* *Epidemiologia & Prevenzione* 2006, 30, 214-215.
22. **Accame F.:** *Uranio impoverito: è tempo di condurre un serio studio epidemiologico.* *Epidemiologia & Prevenzione* 2009, 33, 194.

Epidemiological Observatory of the Ministry of Defence

Epidemiological Bulletin of the Ministry of Defence #2



Epidemiology in Military Health

Roberto Biselli

Historical observations

Approximately fifteen years ago - late 2000 - a trend was noticed in Italian military personnel deployed on peace-keeping operations in the former Yugoslavia, a possible “*Balkan Syndrome*” and in particular a high number of malignant neoplasm cases attributable to depleted uranium exposure (1). Such a relief provoked the establishment of a Scientific Committee - by the Ministry of Defence - headed by Prof. *Mandelli*. He stated in the final report as following:

- Among the 43.058 Italian military who were involved in the above mentioned areas in the period between 1995 - 2001 the incidence of cancer cases cancer was lower than expected. However, if considering the different types of neoplasm a “*statistically significant excess*” of Hodgkin’s disease emerged (2, 3);
- The results of the sample survey, performed on Italian military deployed in Bosnia and Kosovo, did not show the presence of depleted

uranium presence. This has been also confirmed by further surveys on military personnel performed internationally.

Indeed no survey recorded in the scientific literature showed a significant increase of the Hodgkin’s disease and in particular in the Danish studies - on 13.982 military personnel deployed in the Balkans in the period 1992- 2001 (4) - in Swedish studies - on 8.780 subjects deployed in the Balkans in the period 1989- 1999 (5) - in the US - conducted on first Gulf War veterans (6- 8) - in the Canadian - 5.117 subjects deployed in the Gulf War in the period 1990- 1991 (9- 11) - or in the one made by Netherlands on 19.167 and 18.175 soldiers deployed in the Balkans between (1993- 2001)(12,13), - or in the study performed on Italian Army personnel deployed in Bosnia and Kosovo in the period between 1996- 2007, none in the Norwegian survey made on 6.076 veterans deployed in the Balkans between 1999 and 2011 (15). This data has been confirmed - through

the “*Mandelli Commission*” final report - in the 2008 National Institute of Health booklet (16). The data has shown how it was not possible to establish a direct link between the deployment in the Balkans operational theatre and the risk of developing cancer to presently identify the causes of an increase in the number of Hodgkin’s disease spotted by *Mandelli Commission* even when considering the difficulty of an impartial evaluation of the exposure to the depleted uranium as well as other cancer- risk factors in the operational theatres mentioned above, and aware of the follow- up period (1-13 years) related to the latency of the neoplasm. In this regard, the tendency causes provoking the insurgence of such neoplasm are still hypothetical. The final relation of the UN Scientific Committee on the “*Ionizing radiations effect*”, published in 2008 states that based on the present data it is not possible to associate the exposure to radioactive sources with an increase in number of Hodgkin’s disease (17).

* Col. CSA rn - Chief of Epidemiological Observatory of Military Health - Igesan - Rome.

The issue related to the malignant neoplasm in the military personnel has been treated several times during the last years in both points of order and Parliamentary board of enquiry as the one established in the years 2004, 2006 and 2010 led by the senators *Paolo Franco*, *Brisca Menapace* and *Giorgio R. Costa* (18- 20). The last Commission - lead by Senator *Costa* - final report confirms what was already stated by the past Legislative Commissions about the impossibility to define a link between the exposure to the depleted uranium/nanoparticles and the outbreak of malignant neoplasm.

Although concern has been expressed by someone about the possibility of a lack of monitoring of the morbidity of malignant neoplasm in Balkan veterans (21, 22), actual follow-up of the incidence of cancer has been done since 2001. In that year the Operational Joint Group (GOI) was established with the aim of monitoring all personnel employed in Bosnia-Herzegovina and in Kosovo. Starting from March 2006, the GOI task has been taken over by the Defence Epidemiology Observatory(OED), part of the former General Directorate of Military Health which has basically inherited the tasks and extended the monitoring to all military personnel (and not only the personnel deployed to the Balkans).

Along with this supervision used by Defence as per the "*Mandelli Commission*" report recommendations, the law n. 27 (February 28, 2001, art. 4- bis) has been issued. The law made provisions for a monitoring campaign of Italian military personnel health conditions - deployed in Bosnia - Herzegovina and Kosovo from 1994. The monitoring activity,

the so called *Mandelli Monitoring*, is based on a voluntary subscription and involves a medical examination as well as haematochemical tests for five years - with a check every 4 months for the first 3 years by the end of the mission and after this period, every year - by the redeployment from Balkans area.

Based on a cooperation agreement between the National Institute of Health (ISS), the National Centre of Epidemiology, Surveillance and Health (CNESPS) promotion for the Ministry of Health as well as the Defence OED and part of the "*Mandelli Monitoring*", two retrospective surveys have been conducted on the cohort of military personnel deployed in the Balkans (71.146 people) over the period 1994- 2004. The surveys tasks were: the incidence of mortality and the morbidity of malignant neoplasm.

The aim of the surveys was to go beyond - in respect to the *Mandelli Commission* work - two *bias* coming from: a) the fact that a comparison with only the civilian population can lead throughout an underestimation of the phenomena because of the so-called "healthy worker effect", which in this particular case should be called "*healthy soldier effect*". This means that, being a kind of selected population, the military are less prone to contract diseases than the rest of the population; b) the under-notification related to the fact that when discharged, military personnel are subjected to the National Healthcare (SSN) so the outbreak of neoplastic pathologies can be eluded to by the OED surveillance system.

The first point has been faced by a comparison between the cohort of military personnel deployed in the

Balkans - besides the whole Italian population with same sex, age and calendar period - with the Carabinieri (114.267 people) who were not deployed abroad. They have been paired up according to gender, age, corps and weapon.

The second point has been overtaken through the data-base - data of the two military personnel cohorts - comparison with the Italian National Institute of Statistics data - as widely known, the institute collects all the data related to deceases and their reasons, of all Italian citizenships - on the mortality survey and with Hospital Discharge Cards released by the Ministry of Health - from which results of all of the hospitalisations under the National Healthcare system - for the morbidity survey.

While the study on the morbidity through the SDO examination is still due, the one on mortality has recently been completed. The mostly relevant outcomes of such study are reported below.

"Mortality Study on the cohort deployed in the Balkans"

The purpose of the present retrospective study is to evaluate the mortality rates in the cohort of military personnel deployed to the Balkans (71.146 people) over the period 1994 and 2008, by comparing it with the whole Italian population in the same age, gender and calendar period as well as with other military personnel (Carabinieri - 114.267 people) who have not been deployed abroad in the same period of time by pairing them according with gender, age, corps and rank.



Comparison with the whole population

The first evaluation of the whole mortality and because of the military cohort is based on the comparison of the number of deceased observed and the one expected in the Balkans cohort. Those values have been obtained by applying the general population rates of mortality (stratified on gender, age, calendar period and the residency macro- area) to the equivalent year person of the cohort¹.

The comparison between the observed and expected deceased has been summarised for the entire 1999-2008 period with a mortality standardised relation (SMR) obtained by dividing the observed Balkan cohort events for the expected events (based on the hypothesis that the mortality is the same in the whole population if considering the same age, gender and residency macro- area). The numerator (observed cases) is obtained by the sum of the events (death cases) in the cohort for each layer of gender, age, calendar year and geographic macro- area; the denominator (expected cases) is obtained by multiplying in each layer mortality rates of the referred population for the equivalent number of years/person observed in the Balkans cohort.

The comparison with the whole population does not represent the most suitable comparison as it is believed that military personnel are a select population (the so called “*healthy workers effect*”), with better than average health conditions compared with the civil population.

¹ Years/person is the sum of all of the observation periods of subjects exposed to a risk (for each subject it's calculated the exposure period from the first day of deployment).

Comparison with the Carabinieri population

A more appropriate evaluation of the military cohort mortality has been performed by comparing the Balkans cohort with the one expressed by a military supervision cohort (in particular by the carabinieri). It is certainly more similar if the health profile is considered nonetheless is not exposed to the risk factor examined (deployment in the Balkans).

Such a cohort made of 114.269 subjects has been linked - previous standardization and a variables clearing - with the mortality archives of the Italian National Institute of Statistics in order to obtain all of the decease rates occurred up to 2008. The following mortality rates - stratified by gender, age, calendar year and macro- area employed instead of the whole population one in order to estimate the expected deceases in the Balkan cohort - have been obtained from the identified deceased and the years/person of the carabinieri cohort.

Validation of the linkage procedure of the data provided by the OED with the National Institute of Statistics archives

Along with the epidemiologic - statistic aspect of the present study, it has been done by the ISS - CNESPS an accurate work in order to verify the quality of the linkage procedure with the ISTAT. This is because even small errors in the variables could cause a lack of or false pairing.

Outcomes

The outcomes of the “linkage” validation procedure between the OED data- base and the ISTAT registers of mortality, show an acceptable correspondence from a statistical point of view. In particular the proportion of type I error (subjects alive resulting deceased for the ISTAT) was 0,3%. In this case the errors have to be attributed to ISTAT Registers. The type II error proportion (the probability that the deceased subjects did not results in the ISTAT registry) was 11,1%.

The following *table* shows the observed deceased cases in the “Balkans” cohort in the years of follow-up foreseen by the study. The deceased due to all of the causes are 387 versus the expected 686 based on the comparison with the civilian population (SMR of 0.56; 95% Confidence Interval 0.51-0.62). Such a statistically significant difference is present even when the comparison is done with the carabinieri population (440 deceases, equal to 18% more).

To what concern malignant neoplasia death cases among the “Balkans” cohort they are 80, while the expected rates on the whole population are 160 (with a statistically significant difference - SMR = 53,9%, CI 42,5-65,3%). If compared with the carabinieri population, the 80 deceased of the “Balkan” cohort are lower than the 84 expected (obviously in this case the difference is not statistically significant).

To what concern the Hodgkin's disease 1 case has been noticed in the “Balkans” cohort versus no cases in the carabinieri cohort, so not statistically significant; it was expected a case respect to the civilian population which means SMR=1.

Table. Deceases observed for all of the causes and for the malignant neoplasm in the Balkans cohort and the correspondent number of death expected respect to the whole population and at the control cohort of carabinieri deployed abroad. Data are represented for the whole observation time (1995- 2008): the SMR has been obtained by comparing all of the observed cases with the expected cases for both, normal value and correction having into account the probability of misalignment of the linkage procedure.

Year	All Of The Death Causes			Malignant Neoplasm Death			Year Person
	Occurred (Balkans Cohort)	Expected (whole population)	Expected (control cohort)	Occurred (Balkans Cohort)	Expected (whole population)	Expected (control cohort)	
1995	1	0	1	0	0	0	465
1996	0	3	6	0	0	0	2,498
1997	2	8	9	0	1	0	6,708
1998	2	11	12	0	2	0	10,469
1999	13	16	16	0	2	1	15,195
2000	19	29	26	6	5	3	28,196
2001	41	43	27	2	8	3	41,810
2002	38	56	33	1	11	6	52,019
2003	36	66	45	7	14	7	60,877
2004	53	76	47	11	17	5	66,745
2005	42	78	43	7	18	7	71,330
2006	39	82	52	10	21	8	70,231
2007	49	85	43	17	23	19	70,923
2008	52	133	79	19	38	26	104,207
Total	387	686	440	80	160	84	601,672
SMR Occurred/ Expected [CI]	0.56 [0.51-0.62]	0.88 [0.79-0.97]		0.50 [0.40-0.62]	0.95 [0.77-1.18]		
SMR corrected [CI]	0.62 [0.24-1.61]	0.87 [0.34-2.28]		0.56 [0.45-0.69]	0.95 [0.77-1.17]		

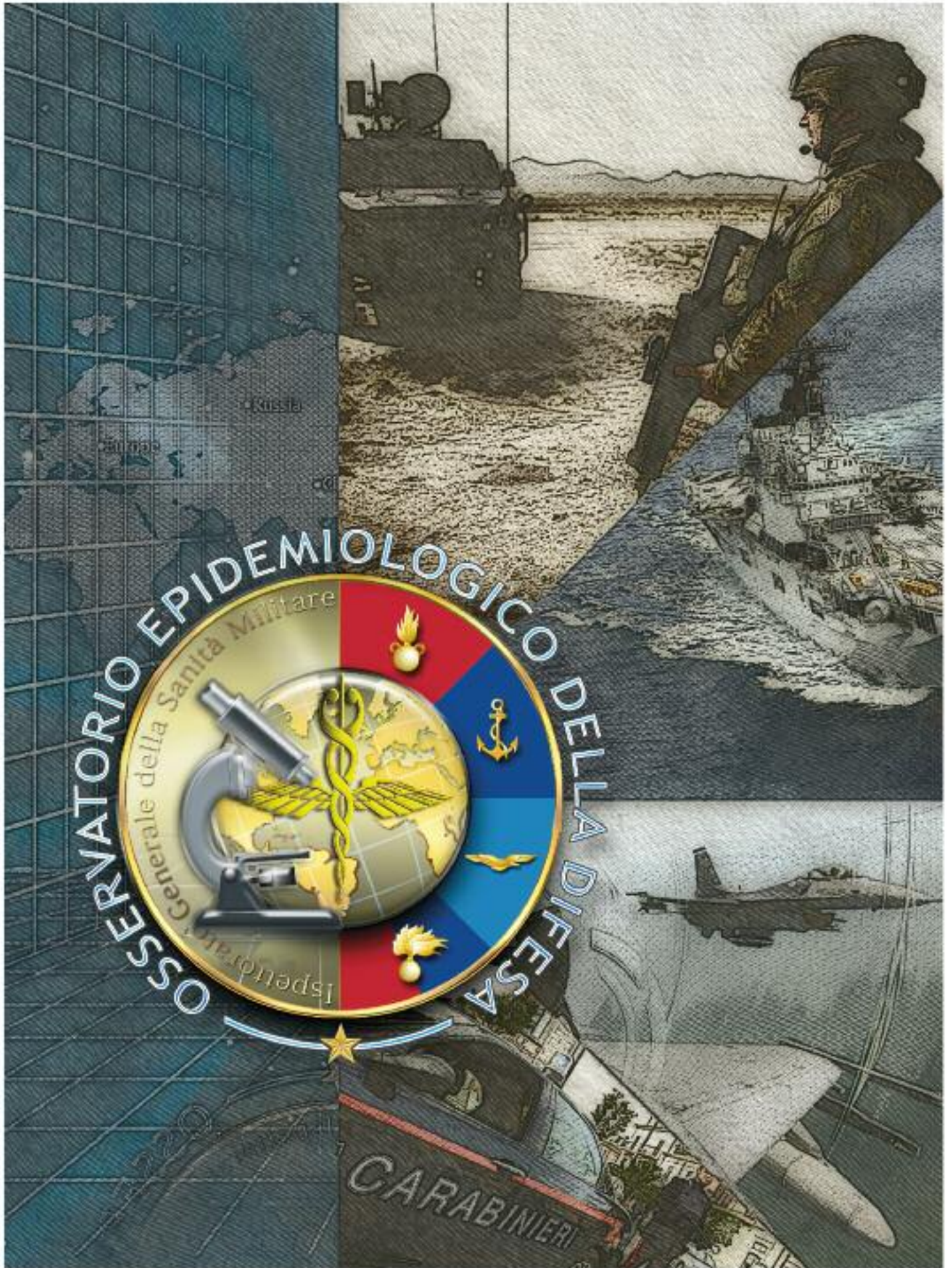
Conclusions

The retrospective study on the mortality from a specific cause of the whole military population deployed in the Balkan area explains definitively - to what concern the mortality - that being deployed in an operational

mission in Bosnia or Kosovo did not determined a higher risk of decease due to a malignant neoplastic pathology.

This can be stated because had been taken off the following issues: a) the under-notification issue, whenever was its reason (having used the ISTAT database which includes all the deceased of

the Italian population) b) the “*healthy soldier effect*”, thanks to the employment of a comparison with the cohort of military population which could be compared for gender, age and geographical origins who have never been deployed abroad; c) the matching with other international surveys on this topic.



OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO DELLA DIFESA



CARABINIERI