

<sup>1</sup>Centro di Referenza Nazionale per l'Oncologia Veterinaria e Comparata (CEROVEC), IZS-PLV, Genova; ASL 3 Genovese, Dip. Prevenzione.

<sup>2</sup>Centro di Referenza Nazionale per l'Oncologia Veterinaria e Comparata (CEROVEC), IZS-PLV, Genova.

## DESCRIZIONE DELLE PRINCIPALI NEOPLASIE DI CANE IN DUE DISTINTI TRIENNI

### SUMMARY

Veterinary comparative oncology is a discipline with potential implication in prevention and certainly with an evident outcome in Veterinary clinical practice. Since last sixties, several Animal Tumor Registries have been worldwide set up to collect and describe epidemiology and biology of tumors in domestic animals, with particular attention to pets. The CEROVEC canine cases are briefly illustrated; neoplasms are well represented in the whole body (female 2256, male 1102), with large prevalence in both sex of cutaneous and soft tissue tumors (175 vs 270 and 198 vs 228) and, in females, of tumors of the mammary gland. (1495). Remarkable are some differences in tumors of the mouth (55 vs 116) and bones (16 vs 33). The presence of lesions in organs like pancreas or brain, certainly underestimated, make the CEROVEC Oncology Program a stimulating field of activity, with the goal of a full description of tumor in dogs and cats.

**Key words:** tumors, canine, animal tumor registry

### INTRODUZIONE

A partire dalla fine degli anni '60, con il lavoro pionieristico di Dorn e coll., l'osservazione delle neoplasie spontanee degli animali domestici ha assunto un significato di peso via via crescente.<sup>(1,4,10,17,18)</sup>

Esse, infatti, rappresentano una fonte di informazioni fruibili sia a fini statistico/epidemiologici, in base al postulato che l'animale domestico potrebbe anticipare, almeno per selezionati tipi di cancro, linee di tendenza, sia a fini biologici, in quanto potrebbero svelare analogie o differenze interspecifiche utili a fini comparativi.<sup>(3,13,16,19,20)</sup>

Il Centro di Referenza Nazionale per l'Oncologia Veterinaria e Comparata (CEROVEC) ha pertanto avviato e mantenuto negli anni un Registro Tumori Animali ed una rete di collaborazioni con Università, Istituti Zootecnici ed il settore della Veterinaria operante sul territorio per disporre di una casistica, la più ampia possibile, finalizzata ad un utilizzo polimorfo, sia di tipo statistico, per il potenziale ruolo di sentinella ambientale dell'animale, sia di tipo biologico relativamente al cancro animale, con evidenti ricadute culturali sotto il profilo della ricerca di base e traslazionale in riferimento alla Medicina Veterinaria di tipo clinico.<sup>(11,12)</sup>

Queste pagine descrivono la casistica neoplastica canina pervenuta al registro nel triennio 1990-1992, che rappresenta l'inizio del consolidamento delle interazioni con la Veterinaria operante sul territorio e nel

triennio 2003-2005, periodo in cui la clinica veterinaria è caratterizzata da un'evoluzione sotto il profilo diagnostico. Vengono illustrati:

- la casistica generale, con riferimento al rapporto fra tumori benigni e maligni;
- le principali razze rappresentate;
- la distribuzione per organo, età e sesso;
- i tumori più frequenti e le sedi maggiormente interessate.

Infine, nell'ambito del Comune di Genova, vengono valutate le tendenze che descrivono diacronicamente la patologia neoplastica nel cane in due momenti diversi della pratica veterinaria.

### Materiali

È stata valutata la casistica di cane del Registro Tumori Animali, pervenuta come descritto ed archiviata con software relazionale disegnato ad hoc, con particolare riferimento ai periodi 1990-1992 e 2003-2005. Organi/tessuti e diagnosi relative a ciascun caso sono stati codificati secondo ICD-O<sup>(21)</sup>, topografia e morfologia sulla base di tavole di classificazione/codificazione precedentemente illustrate.<sup>(2)</sup>

A seconda dei codici attribuiti, ciascun caso è indicizzato in modo tale da poter discriminare tra casistica non neoplastica, neoplastica benigna e maligna. Qualora nell'ambito del caso siano state formulate più diagnosi (perché presenti più organi e/o più campioni), il codice attribuito è quello di malignità maggiore.

## RISULTATI

La casistica di cane relativa ai trienni 1990-1992 e 2003-2005 riporta 7951 casi (Fig.1), per un totale di 8646 organi/tessuti (93% dei casi ad un organo;

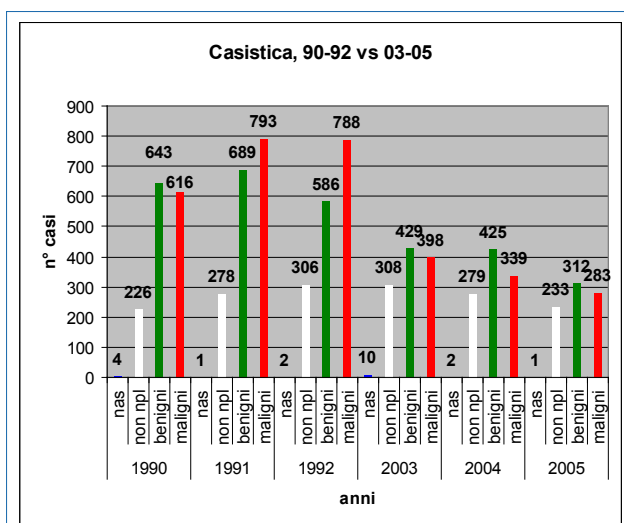


Fig. 1. Casistica stratificata per anno, con dettaglio di tipologia. Nas= non altrimenti specificato

3% a due organi; 1% a 3-8 organi). Da questi sono stati prelevati complessivamente 10210 campioni, di cui 3818 risultati maligni.

La casistica neoplastica maligna sul totale rappresenta nel primo triennio il 45% ca. e, nel secondo, il 34% ca. (2197 su 4932 e 1020 su 3019 rispettivamente). La casistica neoplastica maligna su tutti i tumori diagnosticati (benigni e maligni) costituisce, nei due trienni, il 53% ed il 46% ca. (2197 su 4115 e 1020 su 2186). Le razze più rappresentate sono illustrate in Tabella 1.

Razza	femmina	maschio
Meticcio	653	300
Pastore Tedesco	318	129
Cocker	119	47
Setter	131	70
Boxer	97	99
Epagneul breton	73	14
Yorkshire Terrier	72	26
Pointer	43	16
Barboncino	78	13
Doberman	39	20
Segugio	34	12
Siberian Husky	20	16
Labrador Retriever	11	17
Schnauzer	17	15

Tab. 1. Principali razze rappresentate in banca dati per il periodo considerato

Nel maschio più della metà dei casi è costituita da patologia benigna, mentre nella femmina quella maligna è preponderante ed è in relazione alla elevata frequenza dei tumori mammari. Considerata infatti la patologia d'organo ed esclusa la mammella, anche nella femmina il rapporto tra benigni e maligni è a favore della neoplasia benigna.

In generale, la neoplasia maligna insorge ad un'età mediana di 10 anni in entrambi i sessi, con un minimo di 7 anni per il rene ed un massimo di 13 per gengiva, labbro, rinofaringe ed intestino tenue nella femmina e, nel maschio, da un minimo di 5 anni per retto e rene ed un massimo di 12 anni per la gengiva. La sede femminile maggiormente colpita è la mammella, seguita da sottocute e cute, con mediane di 10, 9 e 10 anni, rispettivamente. Nel maschio le sedi più frequenti sono cute e sottocute, con mediane di 9 e 11 anni. Per i distretti più frequenti, alcuni dettagli sono illustrati in Tab.2. Nell'ambito della patologia d'organo, il mas-

chio rispetto alla femmina descrive età di insorgenza mediana diverse per tenue (8 vs 13), labbro (11 vs 13), orofaringe (8 vs 10), cavità nasali, fegato e vescica (9 vs 11) e rene (5 vs 7), gengiva (12 vs 13), sistema emopoietico (9 vs 10), tiroide e pancreas (10 vs 9), stomaco, cute e mammella (11 vs 10). Nella femmina inoltre alcune patologie d'organo sono assenti (lingua e ghiandole salivari), oppure nettamente inferiori al maschio (gengiva, bocca, tenue, ossa, rene).

	femmina			maschio		
	mal.	ben.	tot.	mal.	ben.	tot.
labbra cavità orale e faringe	55	36	91	116	46	162
apparato digerente e peritoneo	67	10	77	78	15	93
app. respiratorio ed organi intratoracici	29		29	29	2	31
sistemi emopoietico e reticoloendoteliale	37	8	45	48	9	57
ossa, articolazioni e cartilagini articolari	16	6	22	33	5	38
tessuto connettivo, sottocutaneo e altre parti molli	198	232	430	228	226	454
cute	175	435	610	270	989	1259
mammella	1495	717	2212	28	17	45
organi genitourinari	77	134	211	171	272	443
occhio e ghiandola lacrimale	18	14	32	24	22	46
sistema nervoso	1		1	1	1	2
ghiandole endocrine	13	1	14	8	3	11
altre sedi mal definite	8	4	12	8	3	11
linfonodi	57	1	58	58		58
nas	7		7	2	3	5
<b>Totale</b>	<b>2253</b>	<b>1598</b>	<b>3851</b>	<b>1102</b>	<b>1613</b>	<b>2715</b>

Tab. 2. Distribuzione delle neoplasie per organo/apparato, con dettaglio relativo a sesso e malignità

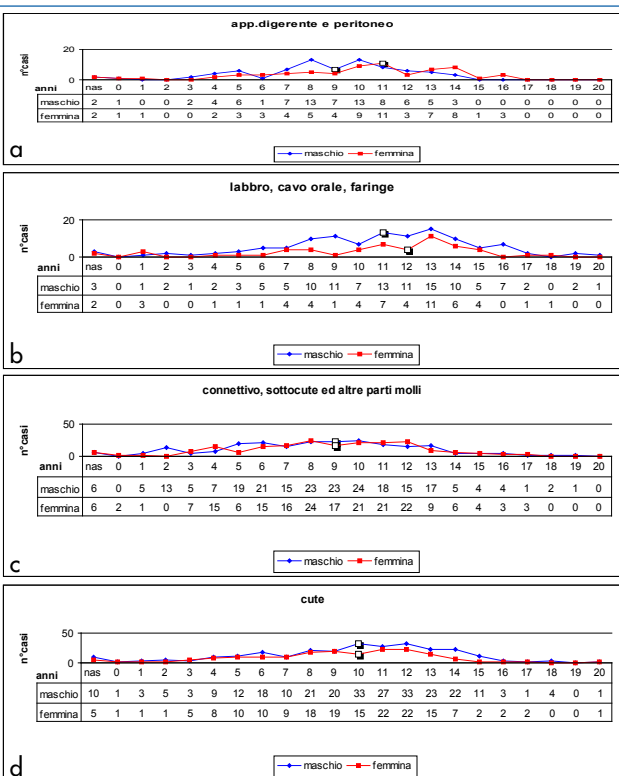


Fig. 2. Comparazione tra maschio e femmina con dettaglio per classi di età. La classe di età di insorgenza mediana viene evidenziata con riquadro bianco. Il distretto illustrato in a) comprende i codici ICD-O 140-149, quello illustrato in b) comprende i codici 150-159. In c) e d) sono illustrati i distretti ICD-O 171 e 173, rispettivamente

Nell'ambito della patologia d'organo, alcuni morfotipi sono maggiormente rappresentati di altri. I tumori più frequenti, raggruppati per gruppi morfologici e sede topografica (per i quali non è qui possibile una descrizione esaustiva), sono illustrati in Fig.3.

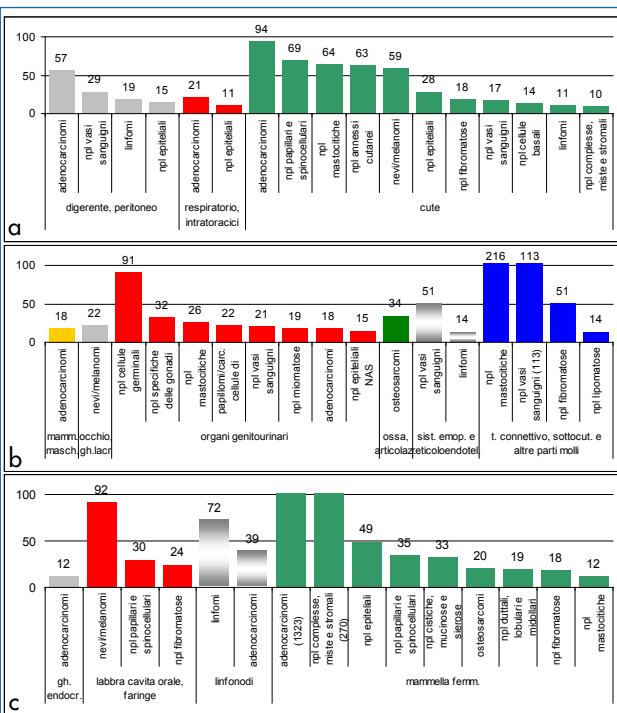


Fig. 3. Principali gruppi morfologici stratificati per organo/apparato. Il sistema di codificazione di riferimento<sup>21</sup> ICD-O, a cui si rinvia per maggiori dettagli, raggruppa separatamente gli adenocarcinomi, in cui viene mantenuta l'evidenza della derivazione ghiandolare, e le neoplasie epiteliali non altrimenti specificate, in cui la derivazione evidente è solo quella epiteliale; nella nostra stratificazione, i carcinomi sono classificati come npl epiteliali, tranne i carcinomi squamosi, registrati come neoplasie papillari e spinocellulari. Tra le neoplasie duttali, lobulari e midollari a carico della mammella femminile sono registrate quelle a carico del dotto papillare. ICD-O inoltre indica come tumori specifici delle gonadi quelli relativi a cellule di Leydig, di Sertoli e cellule della granulosa, mentre classifica come tumori della linea germinale i seminomi, i teratomi, i carcinomi embrionali etc. Tra le neoplasie cutanee, i carcinomi squamosi sono codificati come npl papillari e spinocellulari ed i carcinomi come npl epiteliali. Gli istiocitomi giovanili sono classificati come tumori benigni e pertanto non compaiono nella statistica; gli istiocitomi fibrosi maligni vengono classificati tra le neoplasie complesse miste e stromali

La patologia d'organo relativa al Comune di Genova (Fig.4) stratificata in relazione alla topografia ed all'anno, rivela un netto calo dei tumori alla mammella femminile, che passa da 134 a 55 casi/anno sulla media triennale ( $\mu_3$ ). Una limitata riduzione dei tumori è osservata inoltre per labbro, cavità orale e faringe, apparato respiratorio ed organi intratoracici, mammella maschile, occhio e ghiandola lacrimale; una riduzione maggiore è quella relativa alle sedi mal definite.

Sistema emopoietico e reticoloendoteliale, osso, sottocute, cute ed organi genitourinari manifestano invece un aumento nel secondo triennio rispetto al

primo.

Si segnala inoltre la sporadica presenza (invariata) di neoplasie a carico del sistema nervoso.

## CONCLUSIONI

Il Registro nasce nel 1985 e presuppone, per disporre di una casistica la più ampia possibile ed utile a fini epidemiologici, l'assenza di un filtro economico, in base al quale viene stabilita la gratuità degli esami e la presenza di un filtro clinico, in base al quale deve essere valutata solo la neoplasia maligna. Ciò nonostante, la patologia non maligna è preponderante e indica la necessità, per i veterinari clinici, di un servizio di istopatologia fruibile per finalità routinarie, non finalizzato unicamente all'oncologia. La casistica neoplastica dei due trienni considerati, sostanzialmente si rivela invariata sotto il profilo quali/quantitativo e, in riferimento a quella illustrata da Dorn e coll. nel 1968, rivela una analoga composizione, pur trattandosi di territori e periodi diversi, con prevalenza di neoplasie a carico di cute, sottocute e mammella femminile. Da notare la presenza di neoplasie del sistema emopoietico e reticoloendoteliale e quella, di significato qualitativo, a carico di distretti difficilmente indagabili (pancreas, encefalo, etc). Nel contesto della patologia maligna, alcune razze sembrano più interessate di altre; ad esempio il boxer, già proposto come possibile modello positivo per lo studio dell'oncologia spontanea.<sup>(4)</sup>

In mancanza di descrizioni di popolazione attendibili non siamo attualmente in condizioni di accettare o confutare ipotesi di questo tipo. Tra le neoplasie ben rappresentate, considerando tutto il gruppo senza distinzione geografica (comune di Genova), quelle del sottocute si presentano alla stessa età<sup>(9)</sup> ed in quantità simile tra maschio e femmina. Alcune differenze invece potrebbero esistere, oltre a quelle correlate al sesso (mammella, utero, etc); per le neoplasie cutanee, che si manifestano prima nella femmina che nel maschio (10 vs 11), ma che nel maschio sono più frequenti (270 vs 175). Altre neoplasie suggeriscono interessanti differenze, ma richiedono una casistica più numerosa per essere confermate: la neoplasia del distretto orale sembra colpire il maschio più della femmina e più precocemente (ICD-O 140-149: 116 vs 55, 11 anni vs 12), così come più frequenti sembrano, nel maschio, quella a carico dell'osso (ICD-O 170: 33 vs 16; 9 anni per entrambi i sessi). Alcuni distretti corporei sembrano interessati precocemente rispetto ad altri; ad esempio, il tumore del rene e degli organi genitourinari si osserva ad un'età mediana di 5 anni nel maschio e di 7 nella femmina. Nella femmina, i tumori di gengiva, labbro e tenue si osservano ad un'età mediana di 13 anni, contro i 12, 11 e 8 anni del maschio. Occorre sottolineare comunque come una ragionevole certezza

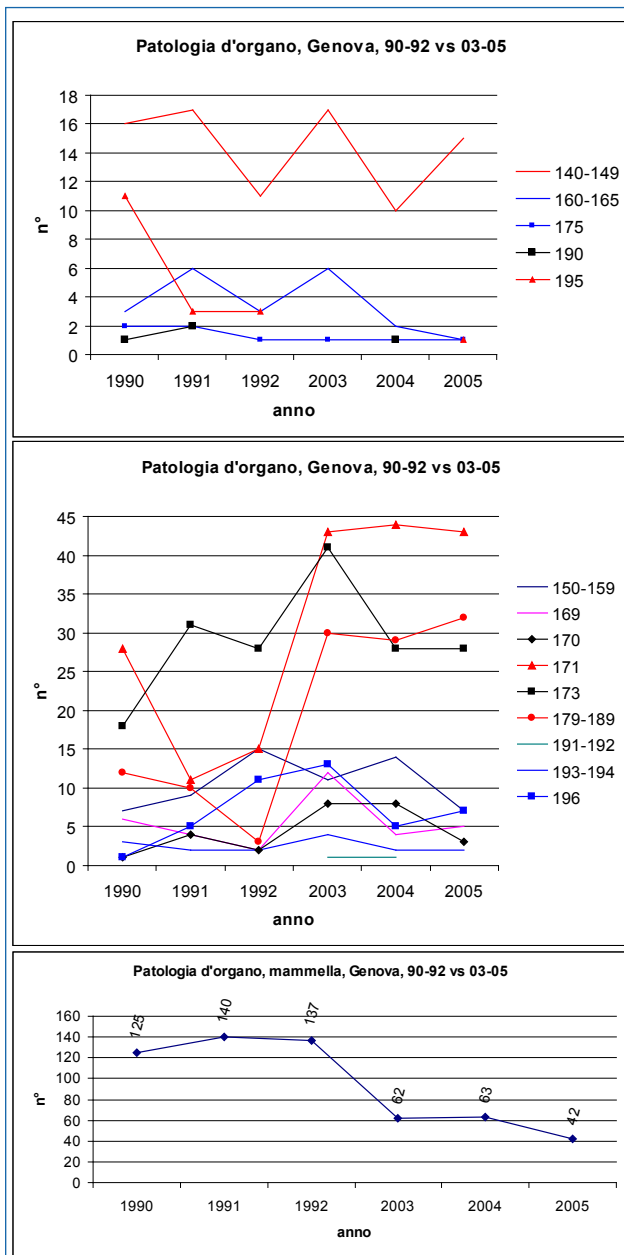


Fig. 4. Comparazione dei tumori tra primo e secondo triennio, con dettaglio di organo/apparato. I codici in legenda si riferiscono alla codificazione sec ICD-O: 140-149 labbra cavità orale e faringe, 150-159 apparato digerente e peritoneo, 160-165 apparato respiratorio ed organi intratoracici, 169 sistemi emopoietico e reticoloendoteliale, 170 ossa, articolazioni e cartilagini articolari, 171 tessuto connettivo, sottocutaneo e altre parti molli, 173 cute, 175 mammella maschile, 179-189 organi genitourinari, 190 occhio e ghiandola lacrimale, 191-192 sistema nervoso, 193-194 ghiandole endocrine, 195 altre sedi mal definite, 196 linfonodi. In a) sono riportati gli organi in cui la riduzione di  $\mu_3$  nel periodo 2003-2005 è pari od inferiore ad uno; in b) quelli in cui  $\mu_{3\ 03-05}$  risulta uguale od aumentata rispetto a  $\mu_{3\ 90-92}$ ; in c) viene descritta la mammella, in cui si assiste alla maggior riduzione della casistica ( $\mu_{90-92}=134,00$ ,  $\mu_{03-05}=55,67$ )

di descrivere la neoplasia nel cane si possa avere per casistica di un certo peso, mentre per quella episodica si possono suggerire ipotesi da verificare comunque con piani di osservazione mirati ai distretti di interesse. Con analoga cautela, si riporta la presenza della patologia neoplastica non solo in età adulta o senile; cani (femmine e maschi) in età giovanile (0-2 anni) infatti costituiscono l'1% ed il 4% della casistica, valore che sale al 13% ed al 20% ove si consideri l'età del giovane adulto, arbitrariamente posta fino a 6 anni. In termini generali, il primo triennio descrive un numero superiore di casistica neoplastica totale e maligna rispetto al secondo, a fronte di un inalterato numero di casistica non neoplastica (810 vs 820 rispettivamente). Il valore percentuale della casistica maligna è massimo nel 1992 (788 maligni -m- e 586 benigni -b-, m/b=1,3, m=57% della casistica neoplastica e 47% della casistica totale) e minimo nel 2004 (339 m e 425 b, m/b=0,8, 44% della casistica neoplastica e 32% della casistica totale) (Fig. 1).

La casistica del Comune di Genova viene usata per una generica descrizione delle tendenze rilevate sulla frequenza della neoplasia nel cane. Non ci è possibile esprimere il dato quantitativamente nei corretti termini di tasso standardizzato, poiché considerazioni sul reale aumento o diminuzione dell'incidenza (in assenza di dati oggettivi sulla popolazione residente nel periodo) potrebbe essere fuorviante. Tuttavia la descrizione della casistica osservata fornisce un interessante elemento di tipo qualitativo. Il dato che maggiormente emerge è la consistente riduzione della patologia a carico della mammella femminile, pari al 75%. Viene inoltre descritta una trascurabile riduzione di neoplasie a carico della cavità orale e faringe, apparato respiratorio ed organi intratoracici, mammella maschile, occhio e ghiandola lacrimale. Un moderato o marcato aumento si rileva invece per altri distretti, ad esempio per i tumori del sistema emopoietico e reticoloendoteliale (4 vs 7 casi/anno), dell'osso (2,33 vs 6,33), sottocute (18,00 vs 43,33), cute (25,67 vs 32,33) ed organi genitourinari (8,33 vs 30,33). Il perfezionamento del flusso informativo dal territorio al Centro (a testimonianza di un maggior coinvolgimento del Clinico) è evidenziato dalla riduzione dei tumori delle sedi mal definite.

È attualmente difficile dare una corretta interpretazione delle tendenze rilevate; queste infatti risentono di una molteplicità di fattori, tra cui una reale variazione nel tempo che deve, a sua volta essere interpretata correttamente, soprattutto alla luce del rapido mutamento della pratica clinica veterinaria, la quale oggi più di

ieri ha la possibilità di documentare la propria casistica anche con verifiche istopatologiche. Complessivamente, comunque, i dati fanno della sorveglianza oncologica sul cane uno stimolante settore di ricerca che rende auspicabile una collaborazione ancor più stretta tra Registro e territorio, nonché tra Registri che, soprattutto se rivolti a realtà caratterizzate da elevata specializzazione quali le Università, potrebbero consentire valutazioni più accurate sulla panoramica generale della neoplasia di cane, da cui procedere con indagini di tipo biologico e di interpretazione del processo carcinogenetico in questa specie adottando opportune metodiche immunoistochimiche e/o biomolecolari.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brodey R.S. Adv.: Canine and feline neoplasia. *Veterinary Science Comparative Medicine*, 1970, 14, 309-354.
2. Cardellino U., Morello E., Molina F., Verlino C., Pellegrino C.: Proposta di gestione di un registro tumori animali. *Atti 52° Convegno Nazionale S.I.S.Vet*, 1998, 151, 151-152.
3. Cockerell G.L., MacCoy D.M.: Clinicopathological manifestations of selected neoplasms. *Cornell Veterinary*, 1978, 68, 133-150.
4. Cohen D., Reif J.S., Brodey R.S., Keiser H.: Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. *Cancer Research*, 1974, 34, 2859-2868.
5. Dorn C.R., Taylor D.O., Schneider R., Hibbard H.H., Klauber M.R.: Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *Journal of The National Cancer Institute*, 1968, 40, 307-318.
6. Dorn C.R., Taylor D.O., Frye F.L., Hibbard H.H.: Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. I. Methodology and description of cases. *Journal of The National Cancer Institute*, 1968, 40, 295-305.
7. Dorn C.R., Taylor D.O., Schneider R.: The epidemiology of canine leukemia and lymphoma. *Bibliotheca Haematologica*, 1970, 36, 403-415.
8. Dorn C.R., Schneider R.: Public health aspects of cancer in pet dogs and cats. *American Journal Public Health*, 1972, 62, 1460-1462.
9. Dorn C.R., Priester W.A.: Epidemiologic analysis of oral and pharyngeal cancer in dogs, cats, horses, and cattle. *Journal of The American Veterinary Medicine Association*, 1976, 1, 169, 1202-1206.
10. MacVean D.W., Monlux A.W., Anderson P.S., Silberg S.L., Roszel J.F.: Frequency of canine and feline tumors in a defined population. *Veterinary Pathology*, 1978, 15, 700-715.
11. Vail D.M., MacEwen E.G.: Spontaneously occurring tumors of companion animals



- as models for human cancer. *Cancer Investigation*, 2000, 18, 781-792.
12. Ghisleni G., Roccabianca P., Ceruti R., Stefanello D., Bertazzolo W., Bonfanti U., Caniatti M.: Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 2006, 35, 24-30.
  13. Halliwell R.E.: Skin diseases of old dogs and cats. *Veterinary Records*, 1990, 21, 126, 389-394.
  14. Hammer A., Getzy D., Ogilvie G., Upton M., Klausner J., Kisseberth W.C.: Salivary gland neoplasia in the dog and cat: survival times and prognostic factors. *Journal of The American Animal Hospital Association*, 2001, 37, 478-482.
  15. Henry C.J., Brewer W.G. Jr, Whitley E.M., Tyler J.W., Ogilvie G.K., Norris A., Fox L.E., Morrison W.B., Hammer A., Vail D.M., Berg J.: Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG). Canine digital tumors: a veterinary cooperative oncology group retrospective study of 64 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2005, 19, 720-724.
  16. Labelle P., De Cock H.E.: Metastatic tumors to the adrenal glands in domestic animals. *Veterinary Pathology*, 2005, 42, 52-58.
  17. Priester W.A., Mantel N.: Occurrence of tumors in domestic animals. Data from 12 United States and Canadian colleges of veterinary medicine. *Journal of The National Cancer Institute*, 1971, 47, 1333-1344.
  18. Schneider R., Vaida M.L.: Survey of canine and feline populations: Alameda and Contra Costa Counties, California. *Journal of The American Veterinary Medical Association*, 1970, 1, 166, 481-486.
  19. Schneider R.: Comparison of age- and sex-specific incidence rate patterns of the leukemia complex in the cat and the dog. *Journal of The National Cancer Institute*, 1983, 70, 971-977.
  20. Weijer K., Head K.W., Misdorp W., Hampe J.F.: Feline malignant mammary tumors. I. Morphology and biology: some comparisons with human and canine mammary carcinomas. *Journal of The National Cancer Institute*, 1972, 49, 1697-1704.
  21. WHO 1976. ICD-O International Classification of Diseases for Oncology. WHO 1st edit.: 1-131.

## NORME PER GLI AUTORI

### Struttura degli articoli

Ogni lavoro deve essere redatto secondo il seguente schema:

- Titolo: breve, chiaro, conciso, facilmente classificabile in un indice analitico.
- Summary (circa 10 righe) e Key Words.
- Testo: il testo va scritto senza formattazione.
- Tabelle, grafici, disegni, schemi e fotografie: debbono essere numerati e corredati di didascalia esplicativa.

Impostazione per le didascalie di tabelle/figure:

- Tabella/Grafico/Schema

*Esempio*

Tab.1. + didascalia per esteso che termina senza il punto finale

- Foto/Figura/Disegno

*Esempio*

Fig. 1. + didascalia per esteso che termina senza il punto finale

Le diciture Fig. (Figg. se il riferimento è a più figure) e Tab. (Tabb. se il riferimento è a più tabelle) vanno inserite nel testo al termine del capoverso che ne fa riferimento seguite dal punto finale.

- Bibliografia: la bibliografia deve essere presentata in ordine alfabetico in base al cognome del primo autore, numerata e richiamata nel testo, come qui indicato.<sup>(1)</sup>

La bibliografia va compilata secondo i seguenti esempi:

- Riviste

*Esempio*

1. Bianchi M., Rossi A.: titolo del lavoro. *Rivista per esteso*, 2004, 54, 250 - 255.

- Testi

*Esempio*

1. Verdi G., Rossi A.: titolo del libro. Casa editrice, Milano, 2004, 250 - 255.

- Capitoli di testi

*Esempio*

1. Rossi M., Bianchi L.: nome capitolo. In: autore libro: titolo libro. Casa editrice, Milano, 2004, 250 - 255.

- Atti (proceedings) di congressi

*Esempio*

1. Rossi M.: titolo del lavoro. Proc (Atti), Nome congresso, 2004, 27, 210 - 214.

#### INVIO DEI LAVORI

Il materiale va inviato a:

Dott.ssa Barbara Simonazzi  
Dip. Salute Animale Università di Parma  
Via del Taglio 8 - 43100 Parma  
E mail: barbara.simonazzi@unipr.it