

原 著

当院における *BRCA* 遺伝学的検査の実施状況と課題

田野島 美 城¹⁾, 黒 田 晋之介¹⁾, 進 藤 亮 輔¹⁾, 岩 間 一 浩¹⁾,
 保 坂 千 秋¹⁾, 浜之上 はるか²⁾, 山 本 晋 也³⁾, 成 井 一 隆³⁾,
 最 上 多 恵⁴⁾, 三 好 康 秀⁵⁾, 上 村 博 司⁵⁾, 杉 森 慎^{6, 7)},
 杉 森 一 哉⁷⁾, 國 崎 主 税^{6, 7)}, 宮 城 悦 子⁸⁾

¹⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター 遺伝子診療科

²⁾横浜市立大学附属病院 遺伝子診療科

³⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター 乳腺・甲状腺外科

⁴⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター 婦人科

⁵⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター 泌尿器・腎移植科

⁶⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター がんゲノム診療科

⁷⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター 消化器病センター

⁸⁾横浜市立大学医学部 産婦人科学

要 旨: 背景: 近年, 遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) を含めた各種遺伝学的検査の保険診療が拡充している中で, 2020年4月から当院に遺伝子診療科が新設された。これまで各診療科で対応していた*BRCA* 遺伝学的検査に対し, 2021年4月から検査前から遺伝カウンセリングを行う体制とした。遺伝子診療科開設前後の*BRCA* 遺伝学的検査実施体制についてまとめ, 問題点や今後の課題について考察した。

対象と方法: 2018年8月~2022年2月に当院で*BRCA* 遺伝学的検査実施検討症例について, 診療録をもとに後方視的に検討した。

結果: *BRCA* 遺伝学的検査実施症例は173例, *BRCA* 変異陽性は18例 (10.4%), 陰性153例 (88.4%), variant of uncertain significance (VUS) 2例 (1.2%) であった。遺伝子診療科開設後は全例自施設で検査後カウンセリングが実施できていたが, サーベイランスに結びついている症例は5例, 家系員の検査実施は2例のみであった。また多遺伝子パネル検査を推奨する症例25例 (80.6%) にも, 適切な遺伝カウンセリングが実施できていた。

結語: 検査前遺伝カウンセリングは重要であるが, HBOCと診断された家系員の検査の受検率の向上や, 他の遺伝性腫瘍が疑われる患者への介入, 遺伝カウンセリングの継続のタイミングなど, 今後とも検討が必要である。

Key words: 遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer, HBOC), *BRCA* 遺伝学的検査 (*BRCA* genetic testing), 遺伝性腫瘍 (Hereditary Cancer Syndrome), 遺伝カウンセリング (genetic counseling)

緒 言

遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer, HBOC) は*BRCA1*, *BRCA2*の生殖細胞系

列の病的バリエントを原因とする常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 形式をとる代表的な遺伝性腫瘍の一つであり, リスクがある患者や家系員には適切な遺伝カウンセリングや遺伝学的検査の実施, サーベイランスなどの健康管

田野島美城, 横浜市南区浦舟町4-57 (〒232-0024) 横浜市立大学附属市民総合医療センター 遺伝子診療科
 (原稿受付 2022年7月25日/改訂原稿受付 2022年9月20日/受理 2022年11月8日)

理を行うことが推奨¹⁾されている。わが国では乳がん患者の1.45%に*BRCA1*, 2.71%に*BRCA2*病的バリエント²⁾, また卵巣癌患者の11.8%に*BRCA*病的バリエントを認める³⁾と報告されている。

以前は、*BRCA* 遺伝学的検査はすべて自費診療で行われていたが、2018年7月に「がん化学療法歴のある*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳がん」、2019年6月に「*BRCA* 変異陽性の卵巣がんにおける初回化学療法後の維持療法」にpoly adenosine diphosphate-ribose polymerase (PARP) 阻害薬が保険適用となった際に、*BRCA* 遺伝学的検査もコンパニオン診断として保険取載となった。さらには2020年4月には一定の条件を満たした乳がん、卵巣がん患者に対するHBOC診断を目的とした*BRCA* 遺伝学的検査が保険取載された。また2020年12月に「遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺がん」、「治癒切除不能膵臓がん」の薬剤選択に対するコンパニオン診断としての*BRCA* 遺伝学的検査にも保険取載された。保険取載により適切なカウンセリングを広く行うことができるようになった一方で、検査前後の遺伝カウンセリングを含めた体制整備について課題点も指摘されている⁴⁻⁶⁾。

当院ではこのような遺伝医療の変遷の中、2020年4月に遺伝子診療科が新設された。遺伝子診療科の新設により、従来各診療科で実施してきた*BRCA* 遺伝学的検査を、2021年4月から臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラー[®]が検査前後で遺伝カウンセリングを行う体制に変更した。遺伝医療の変遷の中、*BRCA* 遺伝学的検査前の遺伝カウンセリングについて、課題点は指摘されている⁴⁻⁶⁾が、実態は明らかではない。本稿では当院の*BRCA* 遺伝学的検査実施症例の現状をまとめ、検査前後の遺伝カウンセリングに伴う問題点や今後の課題について考察した。

対象と方法

2018年8月～2022年2月に当院で*BRCA* 遺伝学的検査を実施または検査対象となり検査前遺伝カウンセリングに来談した176症例を対象とした。診療録をもとに、年齢、性別、がん種、家族歴、*BRCA* 遺伝学的検査の実施、*BRCA* 遺伝学的検査結果、カウンセリング状況、*BRCA* 陽性例についてはサーベイランス実施状況、家系員への遺伝カウンセリング、家系員の遺伝学的検査実施状況について情報収集した。遺伝子診療科開設前後の遺伝カウンセリングの対応、検査受検の有無、患者のサーベイランスや家系員への介入について検討した。また全米総合がんセンターネットワーク (National Cancer Center Network: NCCN) ガイドライン⁷⁾に示されている乳がん易罹患性多遺伝子パネル検査の推奨する基準を満たす患者に対する遺伝カウンセリングの実施状況についても検討した。

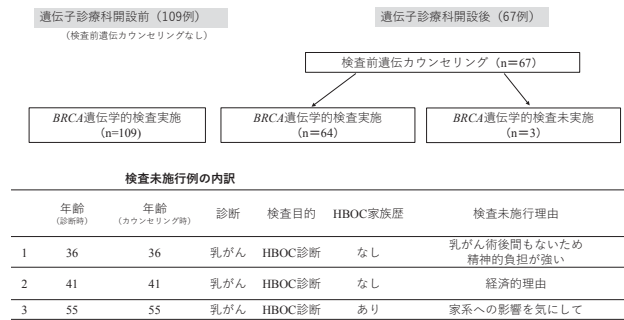


図1 *BRCA* 遺伝学的検査実施状況

本研究は横浜市立大学の人を対象とする生命科学・医学系研究倫理委員会で承認 (承認番号F220300012) を得て行った。

遺伝学的検査前カウンセリング体制について

遺伝子診療科開設以前は、各診療科で*BRCA* 遺伝学的検査の対象患者に対して、主治医から検査の必要性を説明し検査を実施していた。2021年4月以降は、*BRCA* 遺伝学的検査の対象患者に対して主治医から検査の必要性を説明したのち遺伝子診療科に紹介受診し、臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラー[®]が詳細な家族歴を聴取し、検査前遺伝カウンセリングを実施している。検査前遺伝カウンセリングの内容としては、家族背景を踏まえた*BRCA* 遺伝学的検査の陽性率、HBOCの疾患説明、遺伝形式、HBOCと診断された際の今後の治療、予防・早期発見のためのサーベイランス、遺伝学的検査に伴う心理社会的なデメリット、支援体制などについてである。また、家族歴を聴取した際に、HBOC以外の遺伝性腫瘍が疑われる症例に関しては、*BRCA* 遺伝子以外の遺伝性腫瘍の可能性についても情報提供を行っている。また検査目的が、コンパニオン診断目的など今後の治療方針に影響する症例には、遺伝的側面が強調されすぎないように配慮している。

結 果

全176例のがん診断時年齢は54.7±14.4歳、*BRCA* 遺伝学的検査時の患者年齢は58.7±14.0歳であった。男性41例 (23.3%)、女性135例 (76.7%)、がん種別頻度は乳がん119例 (67.6%)、卵巣・腹膜がん10例 (5.7%)、前立腺がん25例 (14.2%)、膵臓がん22例 (12.5%) であった。

図1に*BRCA* 遺伝学的検査実施の有無を示す。遺伝子診療科開設前は各診療科で検査前説明を実施していたため検査実施症例数であるが、遺伝子診療科開設後は、検査前遺伝カウンセリングを施行した67例のうち検査実施は64例 (95.5%)、3例 (4.5%) で検査未実施となっていた。検査未実施例3例はすべてHBOC診断目的とした

表1 BRCA 遺伝学的検査結果

	全期間 (n=176)	遺伝子診療科開設前 (n=109)	遺伝子診療科開設後 (n=64)
BRCA陽性	18 (10.4%)	13 (11.9%)	5 (7.8%)
乳癌	15	12	3
卵巣癌	2	1	1
前立腺癌	1	0	1
BRCA陰性	153 (88.4%)	95 (87.2%)	58 (90.6%)
VUS*	2 (1.2%)	1 (0.9%)	1 (1.6%)

VUS*: variant of uncertain significance

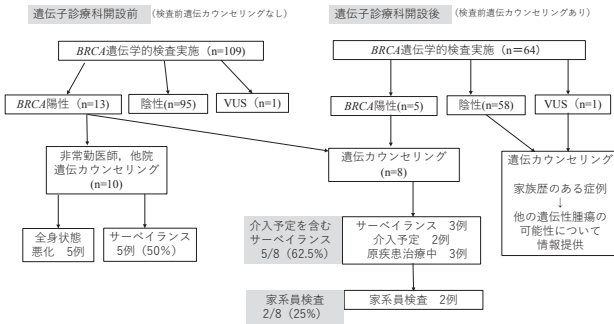


図2 検査後遺伝カウンセリング状況

BRCA 遺伝学的検査であったが、検査未実施理由としては精神的負担や経済的理由、家系への影響を考慮であった。

BRCA 遺伝学的検査結果を表1に示す。全期間ではBRCA 遺伝学的検査陽性は18例(10.4%)あり、陽性症例のがん種は、乳がん15例、卵巣がん2例、前立腺がん1例であった。BRCA 遺伝学的検査結果陰性は153例(88.4%)、Variant of Uncertain Significance (VUS) は2例(1.2%)であった。

図2に検査後遺伝カウンセリング実施状況を示す。BRCA 遺伝学的検査陽性となった18例の遺伝カウンセリングは、遺伝子診療科開設前の10例は非常勤医師または他院で遺伝カウンセリングが実施されており、このうちの5/10(50%)がその後のサーベイランスに結びついていた。サーベイランス実施とならなかった5症例は患者のがんの進行状況が影響していた。また遺伝子診療科開設後の8例は全例自施設で検査後の遺伝カウンセリングにも対応できており、サーベイランス介入予定症例を含め5/8(62.5%)がサーベイランスに結びついていた。サーベイランス介入となっていない3例は、原疾患治療中であった。またこの8例のうち2/8(25%)が1人以上の家系員への遺伝学的検査の実施に結びついていた。また陰性例、VUS例に対しては、遺伝子診療科開設前は検査後の遺伝カウンセリングはなされていなかったが、開設後は遺伝カウンセリングが実施されていた。

乳がん患者でBRCA 遺伝学的検査陰性症例のうち、NCCNガイドライン⁷⁾の乳がん易罹患者多遺伝子パネル

表2 NCCNガイドラインの多遺伝子パネル検査推奨基準該当例(乳がんBRCA陰性例)

	検査前遺伝カウンセリングなし (n=68)	検査前遺伝カウンセリングあり (n=31)
NCCNガイドライン ⁷⁾ の遺伝学的検査基準該当	39 (57.4%)	25 (80.6%)
45歳以下乳がん	28	17
60歳以下トリプルネガティブ乳がん	3*	3*
46-50歳以下の乳がん発症で以下のいずれかを満たす -2つ以上の原発性乳癌 -第3度近親者内に1人以上の乳癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌 -いずれかあり -家族歴不明	4	3
51歳以上で以下のいずれかを満たす -1人以上の第3度近親者内に乳癌(50歳以下)または男性乳癌、卵巣癌、膵癌、転移性ハイリスクグループの前立腺癌あり -本人または第3度近親者内に3回以上の乳癌の診断 -第3度近親者内に2人以上乳癌か前立腺癌あり	4	3
Chompretスクリーニング基準を満たす	2*	6*
他の遺伝性腫瘍の可能性についての情報提供	0	25
多遺伝子パネル検査受検	0	0

*重複あり

検査を推奨する基準に該当する症例の割合、多遺伝子パネル実施状況を表2に示す。多遺伝子パネル検査が推奨される症例は、各診療科で検査前説明を行っていた検査前遺伝カウンセリングのない時期は39/68(57.4%)、検査前カウンセリング施行症例では25/31(80.6%)あった。各診療科で検査説明を行っていた時期はこれらの症例に他の遺伝性腫瘍の可能性についての情報提供はされていなかったが、検査前遺伝カウンセリング開始後は25例全例に他の遺伝性腫瘍の可能性についての遺伝カウンセリングが実施されていた。また自費の多遺伝子パネル検査を希望した症例はなかった。

考察

従来の遺伝性腫瘍に対する遺伝診療の流れは、がん診療の現場で病歴や家族歴を聴取し、遺伝リスクがある患者を拾い上げ、遺伝専門分野に紹介、遺伝カウンセリングや必要な遺伝学的検査が行われ、リスクに応じた医学管理を行うという流れであった。しかし、2018年7月乳がんのコンパニオン診断目的にBRCA 遺伝学的検査が保険収載となったことを始めに、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がんにも適用拡大され、また2020年4月には一定の条件を満たした乳がん、卵巣がん患者に対するHBOC診断を目的としたBRCA 遺伝学的検査が保険収載というようにHBOC診療は急激に変化している。このような遺伝医療の変遷の中で、検査の必要性から検査前遺伝カウンセリングがなく遺伝学的検査が実施され、検査後に遺伝カウンセリングが必要となる症例に遭遇する場面も増えている⁴⁻⁶⁾。遺伝学的検査について、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁸⁾には、すでに発症している患者の診断目的の遺伝学的検査の説明と同意は、原則主治医が実施、また必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングや意思決定のための支援を受けられるように配慮すると記載されている。またHBOC診療ガイドライン2021年版¹⁾にも遺伝学的検査の配慮面として、検査前の主治医からの説明や遺伝カウンセ

セリングを通じて、十分な情報提供と心理社会的支援を行うことが望ましいとされており、遺伝カウンセリングの施行時期としては、①遺伝学的検査前後、②リスク低減手術の前後、③家系員と情報共有する時が強く推奨されている。十分な情報提供と心理的支援があれば、検査前遺伝カウンセリングは必須ではない現在の医療体制であるが、当院の取り組みとして、BRCA 遺伝学的検査実施前から遺伝カウンセリングを実施する体制に変更した。

図2に示した今回の結果では、検査前遺伝カウンセリングの有無に関わらず、BRCA 遺伝学的検査陽性例すべてに検査後遺伝カウンセリングは実施されていた。またサーベイランスに関しては、遺伝子診療科開設前はBRCA 陽性例の50%、遺伝子診療科開設後は62.5%に実施できており、これも HBOC 患者に適切な遺伝医療の介入ができていていると考える。しかし検査前遺伝カウンセリング未施行のBRCA 陰性、VUS 症例には検査後遺伝カウンセリングは実施されておらず、VUS 症例はその解釈が将来変更になる可能性についての情報提供が必要なこと、またVUSや陰性例の中にも遺伝的背景を含めた遺伝カウンセリングが必要な症例が存在するため、検査前から遺伝カウンセリングを実施することでこれらの遺伝医療の必要となる患者への介入がスムーズに行えるメリットがあると考えられる。この遺伝カウンセリングが必要な症例としては、表2に示したBRCA 陰性例の乳がん患者の中には、NCCNガイドライン⁷⁾の多遺伝子パネル検査が推奨される患者が存在していることがあげられる。検査前遺伝カウンセリング施行群に比してカウンセリング未施行群ではこのNCCNガイドライン⁷⁾基準該当例が少ないが、これは診療録からの後方視的情報収集のみであるため、詳細な家族歴は聴取されておらず、全例が把握できていない可能性もある。多遺伝子パネル検査が推奨される症例は高頻度存在するため、検査前から遺伝医療部門が介入することは、遺伝医療が必要な症例への連携体制の構築に有意義であると考えられる。

ただし、BRCA 遺伝学的検査実施目的がコンパニオン診断目的なのか、HBOC 診断目的なのかなど、対象者によって検査前遺伝カウンセリングに配慮が必要である。図1に示したように、遺伝カウンセリングにより検査実施を躊躇する症例はあるため、受検者に遺伝学的検査の特性を理解してもらうことは重要であるが、治療薬選択目的の検査の場合、遺伝カウンセリングで自己決定権を強調しすぎると、本来の目的の薬剤治療の選択肢を失う可能性があるため注意が必要である。がんに関する遺伝カウンセリングを受ける人の心理社会的問題点⁹⁾として、がんの病状に対する不安が背景にある中で、さらに遺伝性腫瘍のリスクと向き合う不安、検査結果の与える社会保険、就職などへの影響、家族・子供への影響といった心理社会的負担が増強する可能性がある遺伝学的検査の

特性を事前を知ることは重要であるが、治療選択の機会が失われることがないような配慮が必要である。今回の検査未実施となっている3例は、継続的に主治医と診療状況を確認し、また患者にもいつでも相談窓口がある事を提示しており、自己決定に難渋する症例では、主治医・遺伝医療部門との連携がより重要になってくると考える。本研究では遺伝学的検査の特性に伴う患者への心理社会的要因などの検討はできておらず、この点は今後の課題点である。

またHBOCの診断となった家系員への検査については、HBOCと診断された患者の15-57%で家系員が遺伝学的検査を受検^{10,11)}しているという報告がある。本研究の観察時間が短いため、2症例(25%)の家系員の検査が施行されたのみであったが、原疾患の治療が優先される中、遺伝医療が必要な家系員への遺伝カウンセリングにどのように介入していくか、遺伝カウンセリングの継続やタイミングも課題である。家系員の遺伝カウンセリング受診の障壁として、家系内のがん集積度や家系員のがんの転帰、原疾患の治療中など時間的、経済的、精神的余裕がないなど様々な要因がある^{11,12)}ため、これらの点についても今後検討が必要である。

臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー[®]がすべての症例に検査前から遺伝カウンセリング介入することは遺伝性腫瘍の拾い上げに重要な役割を担うと考えられるが、少ない人員の中で、すべての施設でこのような体制をとることは困難であるかもしれない。しかし遺伝医療の変遷の中、遺伝医療が必要な患者に確実に適切な医療を行うためにも、院内スタッフの教育なども含めて、適切な遺伝診療が実践できるような体制が構築できるよう今後も検討していく必要がある。

結 語

BRCA 遺伝学的検査における検査前後で臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー[®]が介入することはHBOC 以外の遺伝性腫瘍の拾い上げ、検査陽性例のその後の遺伝医療に大きく関与する可能性がある。HBOCと診断された家系員の検査の受検率の向上や、他の遺伝性腫瘍が疑われる患者への介入、遺伝カウンセリングの継続のタイミングなど、院内体制の構築には課題や問題点もあり、今後更なる検討が必要である。

文 献

- 1) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン2021年版. 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (編), 金原出

- 版, 2021.
- 2) Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, et al.: Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun*, **9**: 4083-4089, 2018.
 - 3) Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, et al: Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget*, **8**: 112258-112267, 2017.
 - 4) 小峯真理子, 川口莉佳, 高田史男: わが国における遺伝性乳癌卵巣癌総合診療の標準化へ向けた実態調査研究. *日本遺伝カウンセリング学会誌*, **40**: 173-181, 2020.
 - 5) 吉田玲子: HBOC 診療の現状と今後の展開 HBOC を含む遺伝性乳癌に対する現状と今後. *乳癌の臨床*, **37**: 53-59, 2022.
 - 6) 犬塚真由子: HBOC 診療の現状と今後の展開 HBOC 診療における遺伝カウンセリングの重要性. *乳癌の臨床*, **37**: 47-52, 2022.
 - 7) NCCN Guidelines Version 2.2022. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf (2022年7月16日 accessed)
 - 8) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf(2022年7月16日 accessed)
 - 9) Eijzenga W, Hahn DE, Aaronson NK, Kluijdt I, Bleiker EM.: Specific psychosocial issues of individuals undergoing genetic counseling for cancer - a literature review. *J Genet Couns*, **23**: 133-46, 2014.
 - 10) Menko FH, Ter Stege JA, van der Kolk LE, et al.: The uptake of presymptomatic genetic testing in hereditary breast-ovarian cancer and Lynch syndrome: a systematic review of the literature and implications for clinical practice. *Fam Cancer*, **18**:127-135, 2019.
 - 11) 大川 恵, 横山士郎, 渡邊知映, 他: 日本HBOCコンソーシアム登録委員会. 遺伝性乳がん卵巣がんにおける家系員の遺伝学的検査受検率および背景因子に関する分析 日本HBOCコンソーシアム登録事業における試験登録データより. *家族性腫瘍*, **19**: 60-65, 2020.
 - 12) 下川亜矢, 元島成信, 河村京子, 他: 遺伝性乳がん卵巣がん症候群における遺伝カウンセリング受診の要因. *家族性腫瘍*, **20**: 156-159, 2020.

Abstract

CURRENT STATUS OF AND ISSUES IN *BRCA* GENETIC TESTING:
THE ROLE OF GENETIC COUNSELING

Miki TANOSHIMA¹⁾, Sinnosuke KURODA¹⁾, Ryosuke SINDO¹⁾, Kazuhiro IWAMA¹⁾, Chiaki HOSAKA¹⁾, Haruka HAMANOUE²⁾, Shinya YAMAMOTO³⁾, Kazutaka NARUI³⁾, Tae MOGAMI⁴⁾, Yasuhide MIYOSHI⁵⁾, Hiroji UEMURA⁵⁾, Makoto SUGIMORI^{6,7)}, Kazuya SUGIMORI⁷⁾, Chikara KUNISAKI^{6,8)}, Etsuko MIYAGI⁹⁾

¹⁾ *Department of Clinical Genetics, Yokohama City University Medical Center*

²⁾ *Department of Clinical Genetics, Yokohama City University Hospital*

³⁾ *Department of Breast and Thyroid Surgery, Yokohama City University Medical Center*

⁴⁾ *Department of Gynecology, Yokohama City University Medical Center*

⁵⁾ *Departments of Urology and Renal Transplantation, Yokohama City University Medical Center*

⁶⁾ *Department of Cancer Genome Medicine, Yokohama City University Medical Center*

⁷⁾ *Department of Gastroenterology, Yokohama City University Medical Center*

⁸⁾ *Department of Surgery, Gastroenterological Center, Yokohama City University Medical Center*

⁹⁾ *Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University School of Medicine*

Recently, medical management of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC), including *BRCA* genetic testing, has developed. In addition, a new department of clinical genetics was established in our hospital since April 2020. Our genetic counseling service before and after *BRCA* genetic testing, which has been conducted by each department, started in April 2021.

A total of 173 patients who underwent *BRCA* genetic testing between August 2018 and February 2022 were reviewed. Eighteen (10.4%) were *BRCA* mutation-positive, 153 (88.4%) were *BRCA* mutation-negative, and 2 (1.2%) had a variant of uncertain significance (VUS). Genetic counseling was provided to all patients who were *BRCA* mutation-positive. After starting our genetic counseling service, surveillance proceeded in 5 patients, and 2 patients of a family member underwent genetic testing. Twenty-five (80.6%) of the breast cancer patients who were *BRCA* mutation-negative met the criteria for the recommendation of multigene panel testing in the NCCN guidelines, and appropriate genetic counseling was provided to them.

Our approach to genetic counseling before and after *BRCA* genetic testing plays a vital role in developing a decision-making strategy. Further studies should be considered to improve the rate of family member testing, to establish how to identify the patients suspected of other hereditary cancer syndromes, and to determine how to provide continuous genetic counseling.