

[2023 동계 분자폐암연구회 임상연구 워크숍]

비소세포폐암 진단 보조를 위한 AptoDetect™-Lung의 임상적 유효성 정보 수집을 위한 다기관 임상 연구 [Apto_RADs]

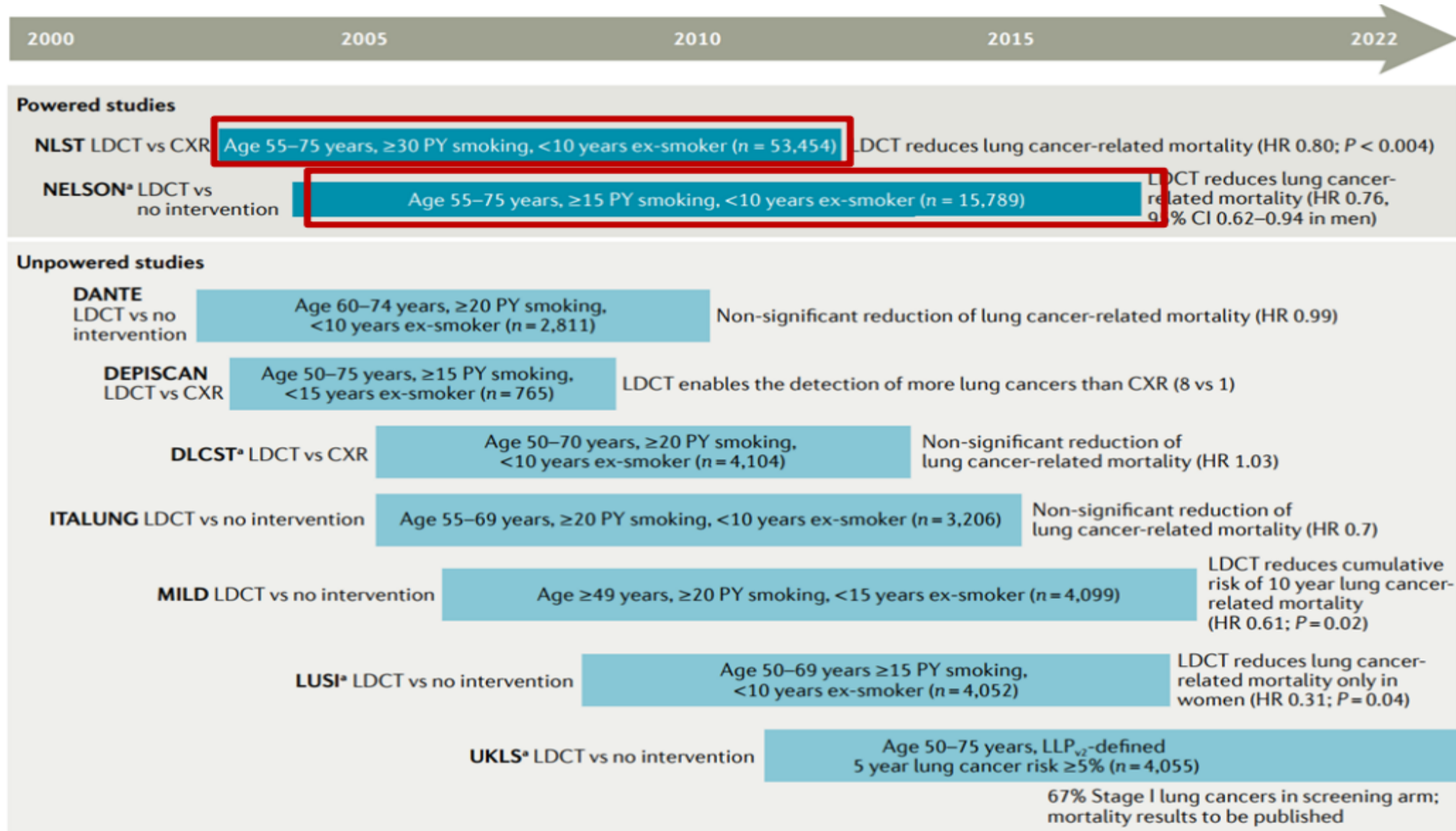
Multicenter clinical evaluation study of clinical effectivity of AptoDetect™-Lung for Auxiliary diagnostics of Non-Small Cell Lung Cancer [Apto_RADs]

경희대학교병원 호흡기내과 이승현

차례

1. 연구 배경
2. 연구진행과정 및 대상자수 산출
3. IRB심의 결과에 따른 연구계획 변경
4. 맺음말

Evidence of LDCT screening; randomized trials



NLST (2011)



Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening

The National Lung Screening Trial Research Team*

- 55-74 YO
- > 30 PY
- Current or quit \leq 15 years ago
- LDCT vs CXR
- baseline, year 1, year 2 (annual)
- Largest nodular diameter
- Median f/u: 6.5 yrs
- 20% reduction of lung cancer-related mortality (p=0.004)

NELSON (2020)



Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial

- 50-74 YO
- >15 cigarettes/d for >25yrs or > 10 c/d for >30yrs
- Current or quit \leq 10 years ago
- Nodular volume (semi-automated software) ^{IoT}
- baseline, year 1, year 3, year 5.5
- Volume CT vs no screening
- N=15,789 (M:F= 13,195: 2,594)
- lung cancer-related mortality at 10 years in male: RR 0.76 (p=0.01)

Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force

Daniel E. Jonas, MD, MPH; Daniel S. Reuland, MD, MPH; Shivani M. Reddy, MD, MSc; Max Nagle, MD, MPH;
Stephen D. Clark, MD, MPH; Rachel Palmieri Weber, PhD; Chineme Enyioha, MD, MPH; Teri L. Malo, PhD, MPH;
Alison T. Brenner, PhD, MPH; Charli Armstrong, BA; Manny Coker-Schwimmer, MPH;
Jennifer Cook Middleton, PhD; Christiane Voisin, MSLS; Russell P. Harris, MD, MPH

- Reviewed 223 articles on LDCT lung cancer screening
- **False-positive leading to unnecessary tests:** Number needed to screen (NNS) to prevent 1 lung cancer deaths: 323 over 6.5 years in NLST; 130 over 10 years in NELSON
For every 1000 persons screened in the NLST, false (+) results led to 17 invasive procedures
- **Overdiagnosis:** 0%-67% chance that a lung cancer was overdiagnosed.
- **Radiation exposure:** Lifetime risk of cancer from radiation of 10 annual LDCTs: 0.26 ~ 0.81 major cancers for every 1000 people screened.

Need for risk prediction model or biomarkers!

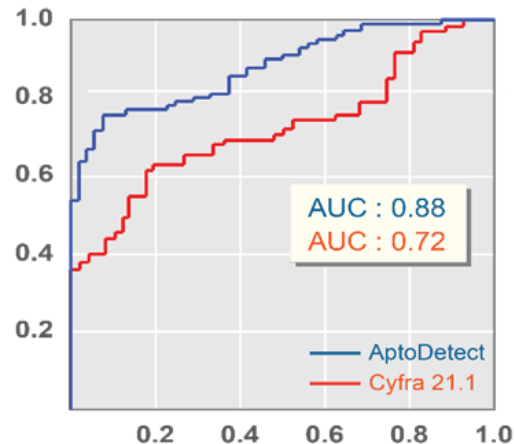
AptoDetect™-Lung; 개발 및 임상시험

- 한국인 대상 폐암 진단 7가지 단백질 분류기 개발

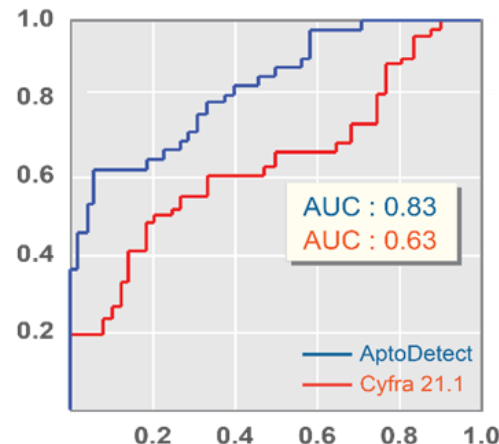
Protein	EGFR1	MMP7	CA6	KIT	CRP	C9	SERPINA3
Function	Cell proliferation	Cell proliferation	Cell proliferation	Cell proliferation	Immune reaction	Immune reaction	Immune reaction
Direction	Down	Up	Down	Down	Up	Up	Up

- 한국인 200명의 샘플 테스트 결과 기존 검사보다 우수한 성능을 보임

Benign nodule control VS Total case



Benign nodule control VS Stage I ~ II



Score $\geq 5 \rightarrow$ high risk

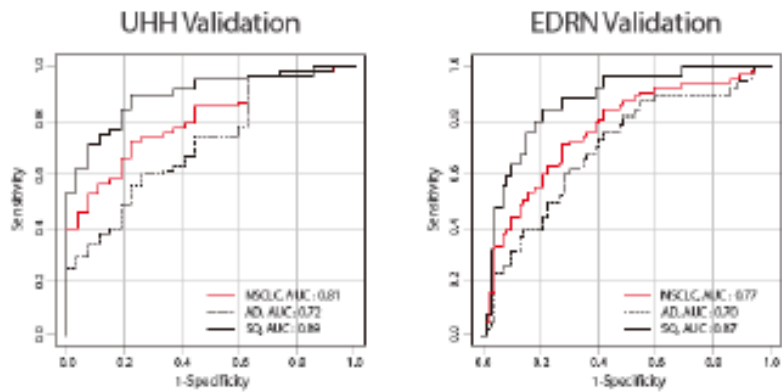
Score $< 5 \rightarrow$ low risk

Development of a Protein Biomarker Panel to Detect Non-Small-Cell Lung Cancer in Korea, Clinical Lung Cancer (2016), CM Choi et al

AptoDetect™-Lung; 탐색 및 확증 임상시험

Exploratory (USA)

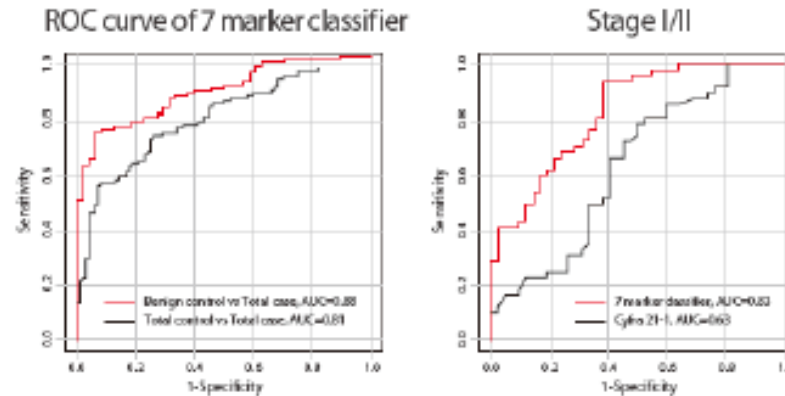
- N=636, retrospective
- Identified candidate markers
- Verified with USA samples



Validation of a blood protein signature for non-small cell lung cancer, Clinical Proteomics (2014), M R Mehan et al

Exploratory (KOR)

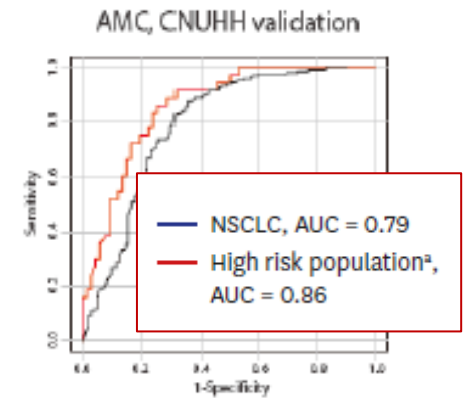
- N=200, retrospective
- Developed 7 biomarker classifier
- Verified with Korean samples



Development of a Protein Biomarker Panel to Detect Non-Small-Cell Lung Cancer in Korea, Clinical Lung Cancer (2016), YJ Jung et al

Confirmative (KOR)

- N=400, retrospective
- Clinical validation study
- **KFDA approval (Sep. 2017)**



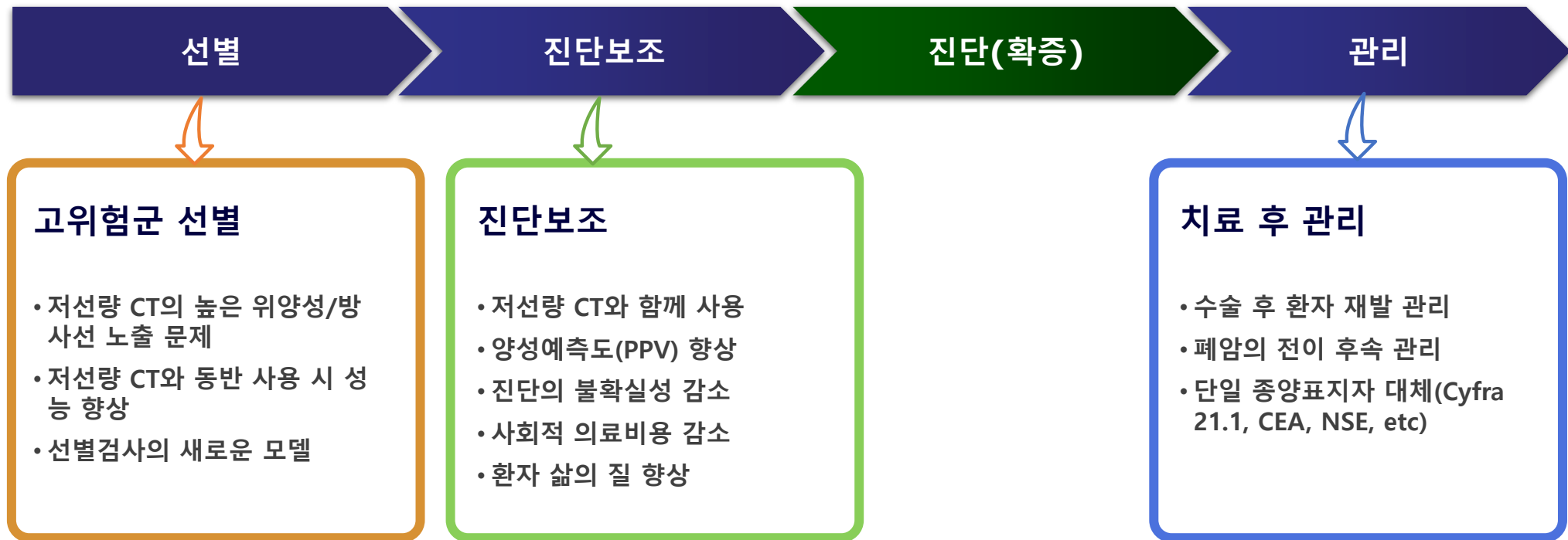
Clinical Validation of a Protein Biomarker Panel for Non-Small Cell Lung Cancer J Korean Med Sci. (2018), YJ Jung et al

Comparison among different biomarker panels

Product	EarlyCDT-Lung	Epi-prolung®	AptoDetect™-Lung
Company	Oncimmune (UK)	Epigenomics (GER)	Aptamer Sciences (KOR)
Principle	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA type detection (7 AutoAbs) • Low throughput (≤10 samples / 96-well kit) 	<ul style="list-style-type: none"> • Real-Time PCR (2 Gene Methylation) • Middle throughput (32 samples / 96-well kit) 	<ul style="list-style-type: none"> • Luminex-based detection (7 protein markers) • High throughput (88 samples / 96-well kit)
Sensitivity /specificity	41% / 91%	67% / 90%	75% / 92%
Specimen amount	20 ul (serum, plasma)	3.5 mL (plasma)	5 ul (serum)
Regulatory	<ul style="list-style-type: none"> • LDT Service (USA 2012) • CE Mark (Early 2018) 	<ul style="list-style-type: none"> • CE Mark 	<ul style="list-style-type: none"> • KFDA approval (Sep. 2017) • CE Mark (Aug. 2018)

AptoDetect™-Lung; 대규모 전향적 연구의 필요성

- '신의료기술 평가유예*' 대상 선정 (2022.7)
- 대규모 전향적, 연구자 주도 다기관 연구를 계획함



*1회에 한하여 2년간 유예하여 임상 의료현장에서 사용 가능한 의료기술
→ 비급여로 임상에서 처방/사용가능

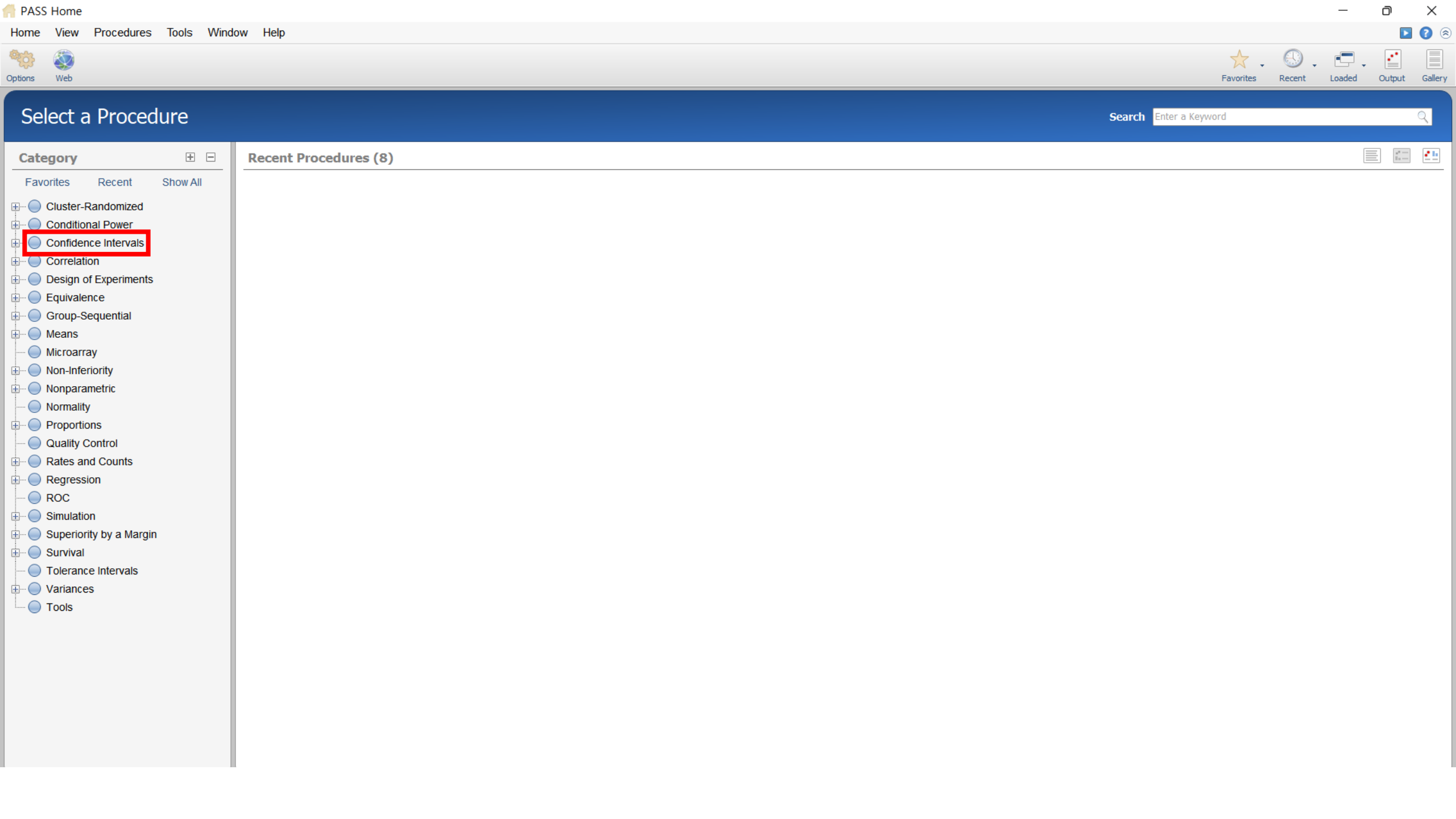
Apto_RADS: 연구개요

- **연구목적:** 흉부 CT 상 Lung-RADS 범주 3~4의 폐결절이 발견된 환자에서 폐암의 위험도를 예측하는데 있어 AptoDetect-Lung의 임상적 유효성을 평가
- **총 연구 기간:** IRB 승인일 ~ 2025년 9월 30일
 - ✓ 대상자 등록 기간: 약 1년
 - ✓ 대상자 추적 관찰: 마지막 대상자 등록 후 약 2년
- **선정기준:** 1) 본 연구 참여에 서면으로 동의한 자
2) 만 19세 이상의 성인 남녀
3) Lung-RADS® version 1.1 범주 3 ~ 4에 해당되는 고형 또는 부분고형 결절이 있는 환자
- **유효성 평가기준:** 민감도, 특이도, 양성/음성 예측도

Apto_RADS; 목표 대상자 수 산출

- Lung-RADS 범주 3-4에서 AptoDetect-Lung의 유효성을 평가한 연구는 없음.
- 기존연구에서 나이, 흡연유무, 금연기간 및 chest CT를 통한 폐암의 예측력은 AUC 0.772 (95% CI: 0.742-0.799) (JAMA Netw Open. 2019 Mar 1;2(3):e190204.)
- lung-RADS 범주 3-4 에 대한 AptoDetect-Lung의 AUC 진단력이 0.8이고, lung cancer는 20% 정도라고 가정.
- Two-sided confidence interval for ROC curve's AUC를 계산, CI width 0.05이내의 검정력을 가지는 연구를 계획함.
- 대상자수 산출 프로그램:





Select a Procedure

Search

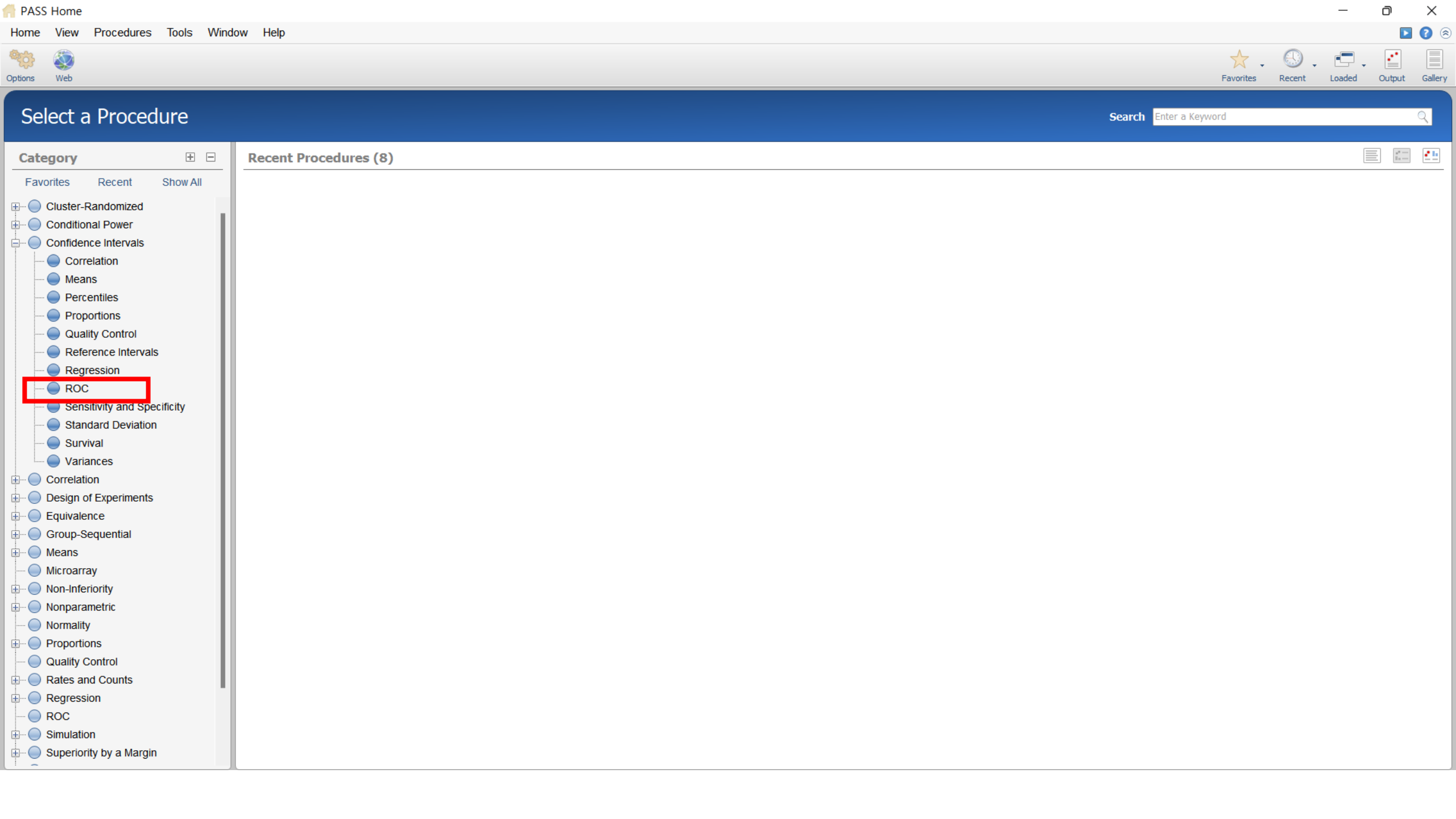
Category + -

[Favorites](#) [Recent](#) [Show All](#)

- Cluster-Randomized
- Conditional Power
- Confidence Intervals**
- Correlation
- Design of Experiments
- Equivalence
- Group-Sequential
- Means
- Microarray
- Non-Inferiority
- Nonparametric
- Normality
- Proportions
- Quality Control
- Rates and Counts
- Regression
- ROC
- Simulation
- Superiority by a Margin
- Survival
- Tolerance Intervals
- Variances
- Tools

Recent Procedures (8)





Select a Procedure

Search

Category + -

Favorites Recent Show All

- Cluster-Randomized
- Conditional Power
- Confidence Intervals
 - Correlation
 - Means
 - Percentiles
 - Proportions
 - Quality Control
 - Reference Intervals
 - Regression
 - ROC**
 - Sensitivity and Specificity
 - Standard Deviation
 - Survival
 - Variances
- Correlation
- Design of Experiments
- Equivalence
- Group-Sequential
- Means
- Microarray
- Non-Inferiority
- Nonparametric
- Normality
- Proportions
- Quality Control
- Rates and Counts
- Regression
- ROC
- Simulation
- Superiority by a Margin

Recent Procedures (8)



Select a Procedure

Search

Category



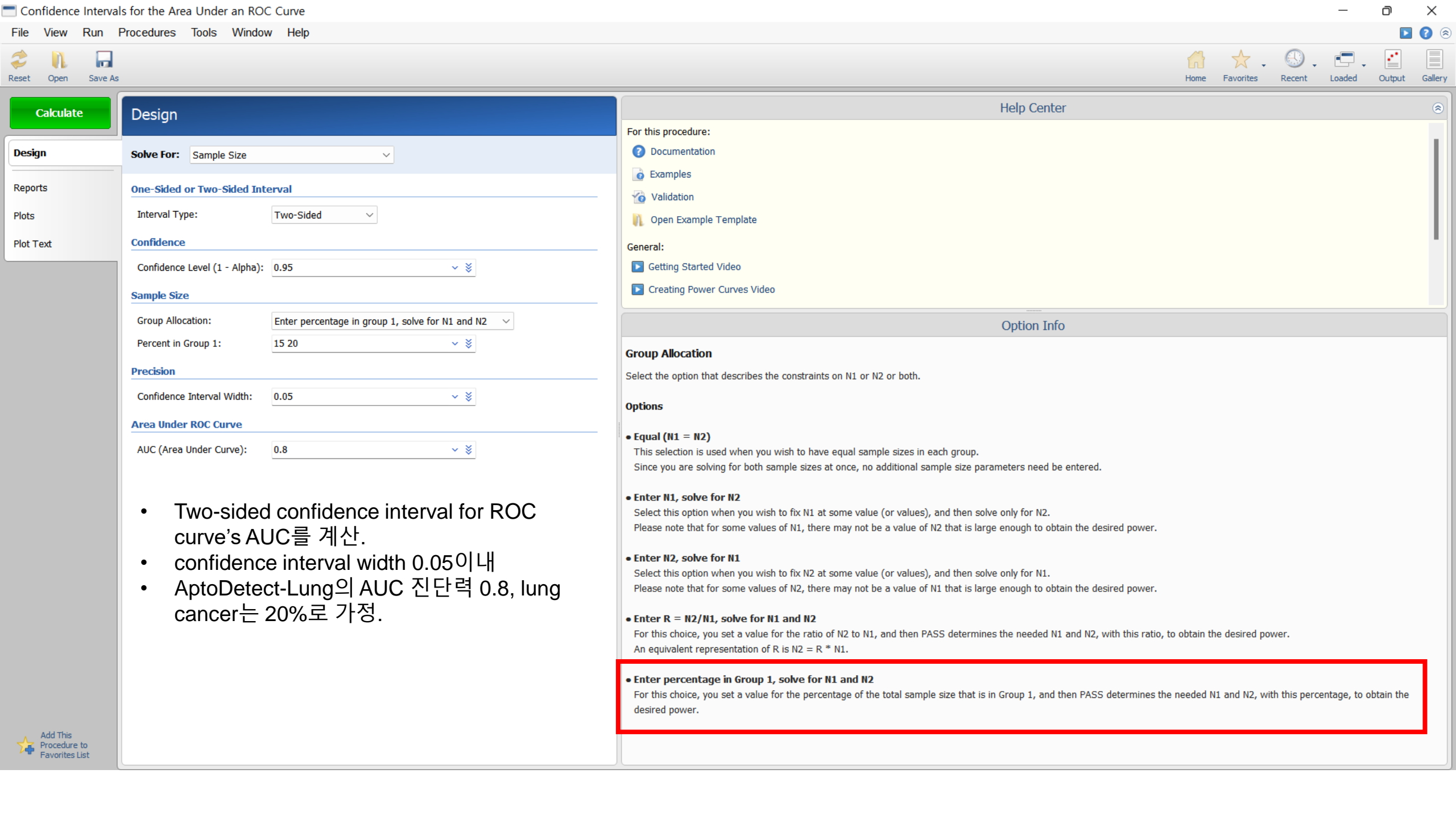
Favorites Recent Show All

- Cluster-Randomized
- Conditional Power
- Confidence Intervals
 - Correlation
 - Means
 - Percentiles
 - Proportions
 - Quality Control
 - Reference Intervals
 - Regression
 - ROC
 - Sensitivity and Specificity
 - Standard Deviation
 - Survival
 - Variations
- Correlation
- Design of Experiments
- Equivalence
- Group-Sequential
- Means
- Microarray
- Non-Inferiority
- Nonparametric
- Normality
- Proportions
- Quality Control
- Rates and Counts
- Regression
- ROC
- Simulation
- Superiority by a Margin

Confidence Intervals > ROC (1)



Confidence Intervals for the Area Under an ROC Curve



Calculate

Design
Reports
Plots
Plot Text

Design

Solve For: Sample Size

One-Sided or Two-Sided Interval

Interval Type: Two-Sided

Confidence

Confidence Level (1 - Alpha): 0.95

Sample Size

Group Allocation: Enter percentage in group 1, solve for N1 and N2

Percent in Group 1: 15.20

Precision

Confidence Interval Width: 0.05

Area Under ROC Curve

AUC (Area Under Curve): 0.8

- Two-sided confidence interval for ROC curve's AUC를 계산.
- confidence interval width 0.05이내
- AptoDetect-Lung의 AUC 진단력 0.8, lung cancer는 20%로 가정.

Help Center

For this procedure:

- Documentation
- Examples
- Validation
- Open Example Template

General:

- Getting Started Video
- Creating Power Curves Video

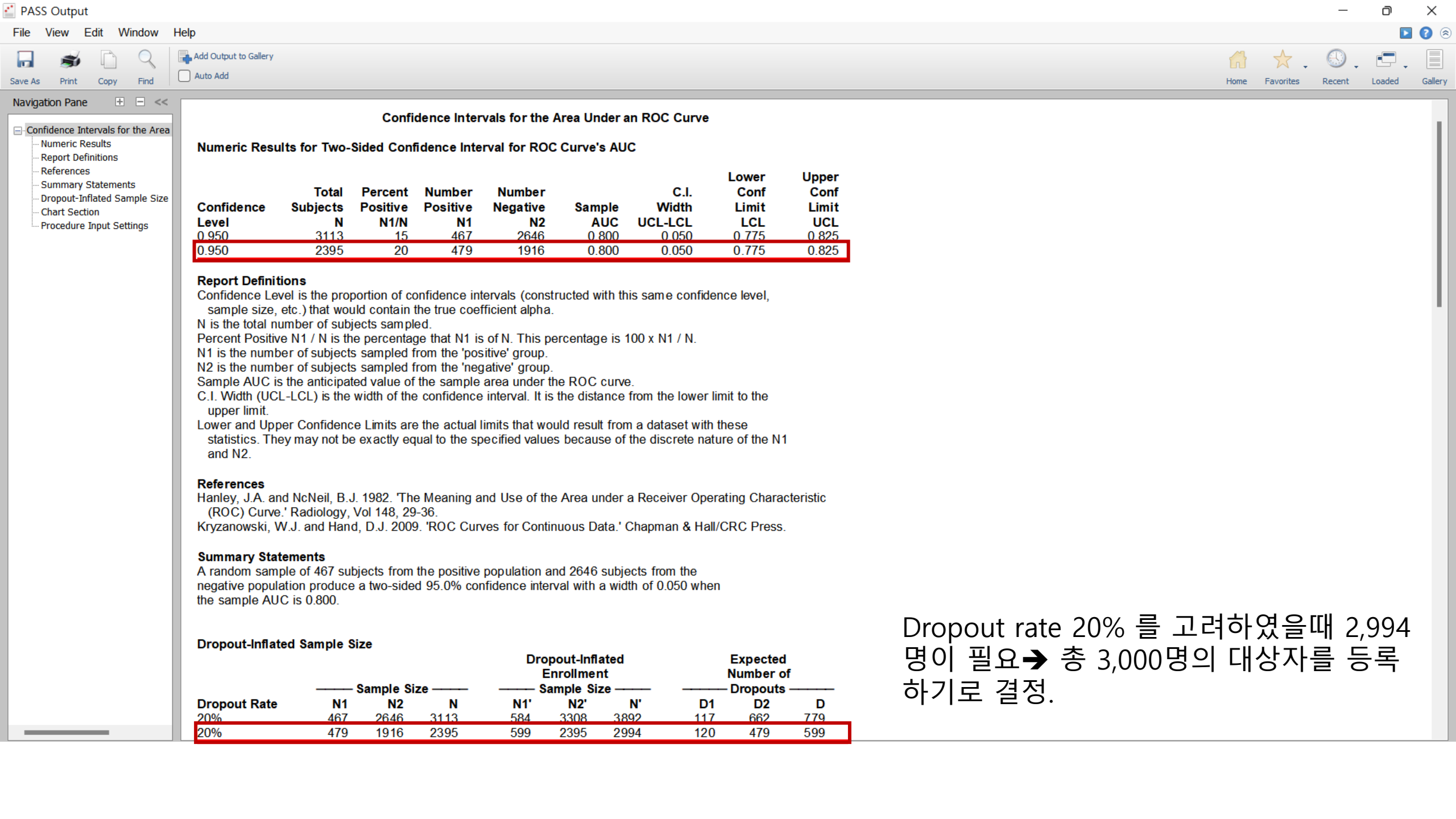
Option Info

Group Allocation

Select the option that describes the constraints on N1 or N2 or both.

Options

- **Equal (N1 = N2)**
This selection is used when you wish to have equal sample sizes in each group.
Since you are solving for both sample sizes at once, no additional sample size parameters need be entered.
- **Enter N1, solve for N2**
Select this option when you wish to fix N1 at some value (or values), and then solve only for N2.
Please note that for some values of N1, there may not be a value of N2 that is large enough to obtain the desired power.
- **Enter N2, solve for N1**
Select this option when you wish to fix N2 at some value (or values), and then solve only for N1.
Please note that for some values of N2, there may not be a value of N1 that is large enough to obtain the desired power.
- **Enter R = N2/N1, solve for N1 and N2**
For this choice, you set a value for the ratio of N2 to N1, and then PASS determines the needed N1 and N2, with this ratio, to obtain the desired power.
An equivalent representation of R is $N2 = R * N1$.
- **Enter percentage in Group 1, solve for N1 and N2**
For this choice, you set a value for the percentage of the total sample size that is in Group 1, and then PASS determines the needed N1 and N2, with this percentage, to obtain the desired power.



Confidence Intervals for the Area Under an ROC Curve

Numeric Results for Two-Sided Confidence Interval for ROC Curve's AUC

Confidence Level	Total Subjects	Percent Positive	Number Positive	Number Negative	Sample AUC	C.I. Width	Lower Conf Limit	Upper Conf Limit
	N	N1/N	N1	N2	AUC	UCL-LCL	LCL	UCL
0.950	3113	15	467	2646	0.800	0.050	0.775	0.825
0.950	2395	20	479	1916	0.800	0.050	0.775	0.825

Report Definitions

Confidence Level is the proportion of confidence intervals (constructed with this same confidence level, sample size, etc.) that would contain the true coefficient alpha.
 N is the total number of subjects sampled.
 Percent Positive N1 / N is the percentage that N1 is of N. This percentage is 100 x N1 / N.
 N1 is the number of subjects sampled from the 'positive' group.
 N2 is the number of subjects sampled from the 'negative' group.
 Sample AUC is the anticipated value of the sample area under the ROC curve.
 C.I. Width (UCL-LCL) is the width of the confidence interval. It is the distance from the lower limit to the upper limit.
 Lower and Upper Confidence Limits are the actual limits that would result from a dataset with these statistics. They may not be exactly equal to the specified values because of the discrete nature of the N1 and N2.

References

Hanley, J.A. and McNeil, B.J. 1982. 'The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve.' Radiology, Vol 148, 29-36.
 Kryzanowski, W.J. and Hand, D.J. 2009. 'ROC Curves for Continuous Data.' Chapman & Hall/CRC Press.

Summary Statements

A random sample of 467 subjects from the positive population and 2646 subjects from the negative population produce a two-sided 95.0% confidence interval with a width of 0.050 when the sample AUC is 0.800.

Dropout-Inflated Sample Size

Dropout Rate	Sample Size			Dropout-Inflated Enrollment Sample Size			Expected Number of Dropouts		
	N1	N2	N	N1'	N2'	N'	D1	D2	D
20%	467	2646	3113	584	3308	3892	117	662	779
20%	479	1916	2395	599	2395	2994	120	479	599

Dropout rate 20% 를 고려하였을때 2,994 명이 필요 → 총 3,000명의 대상자를 등록하기로 결정.

Apto_RADS; 참여기관 (총 8개 기관)

실시기관 및 책임연구자	실시기관명	책임연구자	소속과
	가톨릭대학교은평성모병원	여창동	호흡기내과
	강남세브란스병원	김치영	호흡기내과
	경희대학교병원	이승현	호흡기·알레르기내과
	부산대학교병원	엄중섭	호흡기·알레르기내과
	서울아산병원	지원준	호흡기내과
	양산부산대학교병원	윤성훈	호흡기내과
	영남대학교병원	안준홍	호흡기·알레르기내과
	인하대병원	임준혁	호흡기내과
	충남대학교병원	정재욱	호흡기내과
	한양대학교병원	박동원	호흡기·알레르기내과

- 기관별 200~900명의 환자등록 필요

연구진행을 위한 준비 (2): 검체 분석 및 수납

기존계획

- 1년동안 각기관당 최소 200~ 최대 900건의 검체 분석을 위해
 - 각기관에서 AptoDetect-Lung **비급여 처방코드** 생성
 - 진단검사 의학과 채혈 후 수탁분석기관인 (주)이원의료재단으로 검체 이송.
 - 또한 각기관의 연구비 후불제 시스템 이용
- ➔ 인체유래물연구 동의서 필요없음.

연구간호사 및 lab technician의 업무 로딩을 최소화 가능.

IRB심의 접수 및 심의결과

- 2022년 8월: 경희대병원과 서울아산병원 신규과제 제출
- 심의결과: 본 연구가 '임상적 성능시험'에 해당되는지 유무를 규제기관 (식약처)에 확인하도록 요청 받음.

법령에서의 '임상적 성능시험'의 정의

◆ 체외진단의료기기법 제 2조(정의) 제3호

1. "체외진단의료기기"란 사람이나 동물로부터 유래하는 검체를 체외에서 검사하기 위하여 단독 또는 조합하여 사용되는 시약, 대조·보정 물질, 기구·기계·장치, 소프트웨어 등 「의료기기법」 제2조제1항에 따른 의료기기로서 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 제품을 말한다.
 - 가. 생리학적 또는 병리학적 상태를 진단할 목적으로 사용되는 제품
 - 나. 질병의 소인(素因)을 판단하거나 질병의 예후를 관찰하기 위한 목적으로 사용되는 제품
 - 다. 선천적인 장애에 대한 정보 제공을 목적으로 사용되는 제품
 - 라. 혈액, 조직 등을 다른 사람에게 수혈하거나 이식하고자 할 때 안전성 및 적합성 판단에 필요한 정보 제공을 목적으로 사용되는 제품
 - 마. 치료 반응 및 치료 결과를 예측하기 위한 목적으로 사용되는 제품
 - 바. 치료 방법을 결정하거나 치료 효과 또는 부작용을 모니터링하기 위한 목적으로 사용되는 제품
2. "검체"란 인체 또는 동물로부터 수집하거나 채취한 조직·세포·혈액·체액·소변·분변 등과 이들로부터 분리된 혈청, 혈장, 염색체, DNA(Deoxyribonucleic acid), RNA(Ribonucleic acid), 단백질 등을 말한다.
3. "임상적 성능시험"이란 체외진단의료기기의 성능을 증명하기 위하여 검체를 분석하여 임상적·생리적·병리학적 상태와 관련된 결과를 확인하는 시험을 말한다.

임상적 성능시험에 대한 식약처의 답변

◆ 식약처 민원 답변(2022-09-26)

- ✓ 흉부 CT에서 폐결절이 발견되어 관찰 중인 환자의 혈청 분석을 통해 비소세포성 폐암 위험도를 제공하는 기기가 체외진단의료기기(체외 제허 17-748호)의 임상적 유효성을 기존 검사법(흉부 CT, 조직검사 등)과 비교하여 평가하는 시험으로서 체외진단의료기기법 제2조 제3호에 따른 임상적 성능시험에 해당될 것으로 판단됨.

기존계획

- AptoDetect-Lung **비급여 처방코드** 생성 → 채혈후 수탁분석기관으로 배송 및 분석.
- 인체유래물연구 동의서 필요없음.
- 연구간호사 및 lab technician의 업무 로딩을 최소화 가능.

변경계획

- 연구용 채혈 → 각 기관에서 처리 및 보관
→ 연구용 검체를 분석할 제3의 분석기관으로 주기적 배송.
- 인체유래물 연구 동의서 필요.
- 연구간호사 및 lab technician의 업무 증가 (검체 이송 및 보관).



- 계획서, 동의서, 연구비 책정을 처음부터 다시 시작.
- IRB 변경 제출 및 승인.
- 분석기관 섭외 및 검사 셋업 필요.
- 또한 임상적 성능시험 관리 규정에 따라...

임상적 성능시험으로 판정됨에 따라...

연구 진행 동안에 아래의 사항들을 준수해야 함

- ✓ 본 연구의 참여 연구진(PI, Sub-I, CRC)들은 **매년 임상적 성능시험 종사자 교육을 8시간 이상** 이수 필요함.
- ✓ 본 연구를 진행하는 동안에는 체외진단의료기기 **임상적 성능시험 관리기준**(체외진단의료기기 임상적 성능시험 실시 및 관리에 관한 규정 제4조_별표3)을 준수해야 함.
- ✓ 임상적 성능시험용 기기(AptoDetect™-Lung)의 전반적인 관리(**인수·재고관리·사용수량, 반납** 등)에 대해서 모니터링 필요.
- ✓ 주관기관은 매년 2월 말일까지 식약처에 **임상적 성능시험 관리자료** (임상적 성능시험 심사위원회, 임상적 성능시험 관련 인력 또는 임상적 성능시험 실시 현황 등)를 제출해야 함.

사업소개

교육신청

자격시험

취업지원

알림·참여

기업관리

마이페이지

의무교육

모든 연구진(PI, Sub-I, CRC)들은 **매년 임상적 성능시험 종사자 교육을 8시간 이상** 이수 필요함!

🏠 > 교육신청 > 의무교육


품질책임자 교육 **체외진단 임상적 성능시험 종사자 교육** | GMP 심사원 교육 | 시험검사 인력 교육 | RA 자격증 보수교육_2022년

※자세한 접수 일정과 시간은 공지사항 확인 바랍니다.※
22년 7-8월 교육 접수는 6월 16일 10시부터 시작합니다.

접수 중 준비중 **접수마감**



소분류 전체 ▾

소분류	교육과정명	차수	교육비	교육방법	모집방법	교육신청일	교육일
보수교육	[다시보기] 임상적 성능시험 종사자 교육 심사자(모니터요원) 기본과정	8	무료	온라인	선발	2022-12-09 ~2022-12-09	2022-12-13 ~2022-12-20
시험책임자 및 담당자	[체외] 시험책임자 및 시험담당자 - 전문 6차	7	무료	라이브	선착순	2022-11-23 ~2022-12-15	2022-12-16 ~2022-12-16
보수교육	[상시온라인] 임상적 성능시험 종사자 교육(보수과정_7기)	7	무료	온라인	선착순	2022-11-21 ~2022-12-14	2022-12-15 ~2022-12-15
보수교육	[상시온라인] 임상적 성능시험 종사자 교육(보수과정_6기)	6	무료	온라인	선착순	2022-11-21 ~2022-11-30	2022-12-05 ~2022-12-05
시험책임자 및 담당자	[체외] 시험책임자 및 시험담당자 - 전문 5차	6	무료	라이브	선착순	2022-11-23 ~2022-11-28	2022-12-01 ~2022-12-01
시험책임자 및 담당자	[체외] 시험책임자 및 시험담당자 - 기본 6차	7	무료	라이브	선착순	2022-11-23 ~2022-12-07	2022-12-12 ~2022-12-12

☆ 체외진단의료기기 임상적 성능시험 실시 상황 보고서 관련하여 메일드립니다. 

+ 보낸사람 연구행정팀 <khcri@khmc.or.kr> 23.01.30 09:23 주소추가 | 수신차단

- 일반파일 1개 (15.5KB) 모두저장

  [별지 제12호서식] 체외진단의료기기 임상적 성능시험 실시상황 보고서(체외진단의료기기법 시행규칙).hwp 15.5KB | 미리보기

안녕하십니까? 경희대병원 IRB입니다.

다름 아니오라

현재 연구 중이신

- IRB File No. : 2022-10-033

- 연구제목 : 비소세포폐암 진단 보조를 위한 AptoDetectTM-Lung의 임상적 유효성 정보 수집을 위한 다기관 임상연구 [Apto_RADS]

- 시험책임자 : 호흡기내과 이승현 교수님

상기 체외진단의료기기 임상적 성능시험 관련하여 "체외진단의료기기법 시행규칙 제17조제1항제5호"에 따라

매년 2월말까지 "별지 제12호서식의 임상적 성능시험 실시상황 보고서"를 식약처 및 IRB에 제출하셔야 합니다. 제출 부탁드립니다.

IRB에는 변경신청서 기타 보고로 제출하여 주시면 되시고 첨부하여 드린 별지 제12호서식 첨부하여 제출 하시면 됩니다.

감사합니다.

IRB 드림

연구 milestone의 변경

1. IRB 변경 심의 준비중.
2. 검체 분석은 서울아산병원 (과거 탐색/확증 임상시험 시행) 에 시행하기로 결정.
3. 검사 셋팅 및 validation 후 연구 개시하기로 결정 (3개월정도 소요예정).

일정	예상 기간	비고
변경 계획서 V2.1 최종화	2023년 02월 예정	
각 기관에 변경 계획서 승인	2023년 03월 예정	
주관기관과 실시기관 계약체결	2023년 04월 예정	
AptoDetect™-Lung 검사 셋팅 완료	2023년 05월 예정	▪ 장비 구입 및 셋팅: 약 2.5~3.5 예상
첫 대상자 등록(FPI)	2023년 05월 예정	
중간분석	2023년 11월 예정	▪ 목표대상자 수 50% 등록 시 고려
마지막 대상자 등록(LPI)	2024년 04월 예정	▪ 대상자 등록 기간(약 12개월)
추적 관찰	2026년 04월 예정	▪ 마지막 대상자 등록 후 FU 2년
DB cleaning & DB Lock	2026년 05~06월 예정	▪ 2달 예상
자료 분석 및 논문	2026년 7월 이후	

맺음말

- 나이, 흡연력, LDCT를 이용한 현재의 폐암 스크리닝의 한계를 극복하기 위해서는 바이오마커 도입을 통한 고위험군의 예측이 필요함.
- “임상적 성능시험”으로 진행시, 임상적 성능시험 실시 및 관리에 관한 규정에 따라 종사자 교육, 관리자료의 주기적 제출, 인수·재고관리·사용수량, 반납 등에 대한 모니터링 등이 필요.
- 따라서 체외 진단 의료기기를 이용한 연구를 계획할 때, 단순 검체이용 연구인지 “임상적 성능시험”인지 확인하고 연구를 진행해야 함.

THANK YOU FOR YOUR ATTENTION !!



KHU Medical Center



humanmd04@hanmail.net