

栓塞微球的临床应用和临床评价相关思考

刘菁, 郭佳莹

引用本文:

刘菁, 郭佳莹. 栓塞微球的临床应用和临床评价相关思考[J]. 中国医疗器械杂志, 2024, 48(6): 694–698.

LIU Jing, GUO Jiaying. Clinical Application and Clinical Evaluation Concerns of Embolization Microspheres[J]. *Chinese Journal of Medical Instrumentation*, 2024, 48(6): 694–698.

<https://doi.org/10.12455/j.issn.1671-7104.240205>

收稿日期: 2024-04-18

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

浅析个性化基台及基台冠桥产品临床评价关注点

Brief Analysis of Clinical Evaluation Concerns of Personalized Abutments and Abutment Crown Bridge Products

中国医疗器械杂志. 2024, 48(2): 217–220 <http://doi.org/10.12455/j.issn.1671-7104.230388>

美国上市影像类人工智能辅助诊断软件临床评价的研究与思考

Study on the Clinical Evaluation of Image-based Artificial Intelligence Aided Diagnosis Software Approved in the United States

中国医疗器械杂志. 2019, 43(5): 379–383 <http://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7104.2019.05.019>

博鳌乐城先行区真实世界数据支持医疗器械上市前临床评价的应用探讨

Discuss Application of Real-world Data from the Boao Lecheng Pilot Zone to Support Premarket Clinical Evaluation of Medical Device

中国医疗器械杂志. 2023, 47(1): 83–88 <http://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7104.2023.01.015>

浅析牙科种植体（系统）类产品临床评价关注点

Analysis on Focus of Clinical Evaluation of Dental Implants (Systems)

中国医疗器械杂志. 2022, 46(1): 84–87 <http://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7104.2022.01.017>

12导联心电图机自动诊断功能临床评价规范

Clinical Evaluation Criteria for Automatic Diagnosis of 12-lead Electrocardiograph

中国医疗器械杂志. 2021, 45(5): 563–567 <http://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7104.2021.05.020>

体外诊断试剂临床评价常用统计学方法概述

Summary of Statistical Methods Commonly Used in Clinical Evaluation of *in Vitro* Diagnostic Reagents

中国医疗器械杂志. 2021, 45(4): 438–441 <http://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7104.2021.04.019>



微信公众号



网站二维码

文章编号: 1671-7104(2024)06-0694-05

栓塞微球的临床应用和临床评价相关思考

【作者】刘菁, 郭佳莹

国家药品监督管理局医疗器械技术审评检查长三角分中心, 上海市, 201210

【摘要】栓塞微球可通过血管栓塞的方法使富血管型实质型器官恶性肿瘤发生缺血性坏死, 也可作为外科手术辅助治疗的方法, 通过术前肿瘤血管内栓塞减少围手术期出血。该研究总结了与栓塞微球临床应用有关的临床指南和共识, 并介绍了美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布的关于栓塞微球的指南文件。该研究还总结了作者对于栓塞微球临床评价的一些思考, 以期为该类产品的临床评价和技术审评提供思路。

【关键词】栓塞微球; 临床应用; 临床评价

【中图分类号】R318; F203

【文献标志码】A

doi: 10.12455/j.issn.1671-7104.240205

Clinical Application and Clinical Evaluation Concerns of Embolization Microspheres

【Authors】LIU Jing, GUO Jiaying

Yangtze River Delta Center for Medical Device Evaluation and Inspection, NMPA, Shanghai, 201210

【Abstract】Embolization microspheres can be used for the embolization of hypervascular malignant tumors of parenchymal organs. They can also be used as an adjuvant therapy for surgery to reduce perioperative bleeding through preoperative intravascular embolization of tumors. This study summarizes the clinical guidelines and consensus on embolization microspheres and introduces the guidance document for embolization microspheres issued by the Food and Drug Administration (FDA). Additionally, this study presents the authors' thoughts on clinical review of embolization microspheres, aiming to provide insights for the clinical evaluation and technical review of such products.

【Key words】embolization microspheres, clinical application, clinical evaluation

0 引言

经导管动脉栓塞 (transcatheter arterial embolization, TAE) 是指在目标动脉中放置导管并注射栓塞物质, 阻塞流向肿瘤的血管, 阻断肿瘤的血氧供给, 从而使肿瘤细胞缺血性坏死, 以达到预定治疗目的。使用抗肿瘤药物联合栓塞物质进行动脉内栓塞, 以达到对肿瘤进行定向治疗的目的, 这种方法称为经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)^[1]。临床上栓塞物质种类较多, 而栓塞微球是TAE和TACE中最常用的, 目前已上市的栓塞微球大多为不可降解高分子聚合物栓塞微球。微球的尺寸一般为微米级, 范围为40~1 200 μm , 通常按粒径范围划分规格。临床使用时, 医师会根据靶血管尺寸选择相应规格的微球^[2]。栓

塞微球一般具有良好的生物相容性、化学稳定性、可变弹性、尺寸均一性、输送性和抗压性^[3]。

1 栓塞微球的临床应用

微球制剂作为介入治疗中的动脉栓塞剂具有重要应用价值, 利用动脉栓塞术的靶向性把微球缓释到既定病区, 阻断其血供, 在临床上治疗中晚期恶性肿瘤已有多年应用。同时, 利用内科手段进行的介入栓塞止血在临床上也越来越受到重视。

1.1 用于富血管型实质型器官恶性肿瘤

TACE和TAE是肝癌局部治疗的常用方法^[4-6]。国家卫生健康委办公厅发布的《原发性肝癌诊疗指南 (2022年版)》提出^[7-8], TACE是肝癌常见的非手术治疗方法, 可用于不能或不愿进行手术切除或消融治疗的CNLC I a~II a期肝癌患者, 以及CNLC II b、III a和部分III b期肝癌患者 (肝功能Child-Pugh A/B级, ECOG PS评分为0~2)。TACE可作为辅助

收稿日期: 2024-04-18

作者简介: 刘菁, E-mail: liujing@cmde.org.cn

疗法,降低外科术后存在高危因素的患者的肝癌复发率,延长生存时间。TACE还可联合消融、放疗、外科手术、分子靶向治疗、免疫治疗和抗病毒治疗等疗法,提高疗效。中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会发布的《中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2023年版)》^[9-10]提出,TACE是治疗不可切除肝细胞癌的首选方法。根据《美国国立综合癌症网络临床实践指南:肝细胞癌》(2023,V2)^[11-12],对于不可切除且不在肝移植受体等候名单上的肝癌患者,动脉导向治疗与放疗和消融治疗均被列为局部治疗的可选疗法。

对于肝转移癌,《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023版)》^[13]提出,对于肝转移为主、肿瘤负荷较大且药物治疗效果不明显或药物难治或不能耐受系统治疗的结直肠癌患者,可在适当时机联合应用TACE,有助于延长无进展生存期。中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)在2023年发布的《肾癌诊疗指南(2023)》^[14]建议,若肾癌患者出现肝转移,应首先考虑接受全身性抗肿瘤治疗,如治疗无效,可考虑联合肝脏转移灶的局部治疗,如TACE等。2023年,中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会发表的《中国抗癌协会神经内分泌肿瘤整合诊治指南(精简版)》^[15]推荐,对于出现肝转移的神经内分泌肿瘤患者,当肝转移瘤不可切除时,局部治疗可考虑TAE和TACE。

栓塞微球治疗富血管型实质型恶性肿瘤除了应用在原发性肝癌和肝转移癌上,还可用于肾癌、肺癌、肝内胆管癌和胰腺癌。《肾癌诊疗指南(2023)》^[14]推荐,处于局部进展期、不耐受手术、血尿严重或腰痛症状明显的肾癌患者可考虑行肾动脉栓塞术以缓解症状。《美国国立综合癌症网络临床实践指南:非小细胞肺癌》(2024,V1)^[16]提出,对于局部复发或有症状的局部病灶伴严重咯血的非小细胞肺癌患者,可使用以下疗法进行联合治疗:放疗、手术、激光治疗或光动力治疗或栓塞。《美国国立综合癌症网络临床实践指南:胆管癌》(2023,V3)^[17]提出,局部治疗,例如射频消融、肝动脉化疗栓塞术等方法在一部分不可切除的肝内胆管癌患者中被证明是安全有效的。国家卫生健康委办公厅发布的《胰腺癌诊疗指南(2022年版)》^[18]中提出胰腺癌的介入治疗方式主要包括经动脉灌注化疗、消融治疗、经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous

transhepatic cholangial drainage, PTCD)、胆道支架植入等。CSCO在2022年发布的《胰腺癌诊疗指南》^[19]提出,临界可切除胰腺癌的治疗原则是:对于体能状态良好、可耐受手术治疗的胰腺癌患者,介入治疗为Ⅲ级专家推荐;对于体能状态较差、不能耐受手术治疗的胰腺癌患者,介入治疗为Ⅱ级专家推荐。《晚期胰腺癌介入治疗临床操作指南(第六版)》^[20]提出,对于不能手术切除的晚期胰腺癌患者,在动脉内灌注化疗术(transcatheter arterial infusion, TAI)结束后,以75~150 μm可吸收微球、颗粒栓塞至肿瘤染色消失并保留责任动脉,在改善疾病相关症状、延长生存时间等方面均能取得更好的治疗效果。

1.2 用于减少围手术期出血

美国神经介入外科学会(Society of Neurointerventional Surgery, SNIS)于2012年发布的《头、颈及脑肿瘤栓塞指南》^[21]指出,头、颈、脑肿瘤围手术期栓塞术是一种安全有效的辅助疗法,血管瘤的围手术期栓塞术有助于减少术中出血和手术次数,因此这已成为该类肿瘤治疗过程中必要的一环。中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组发布的《骨转移癌治疗专家共识》中,中长骨转移瘤的手术原则包括:对于血运丰富者,术前行动脉栓塞治疗。

2 美国FDA对栓塞微球的上市要求

栓塞微球在美国可参考FDA发布的《血管和神经血管栓塞器械—行业及FDA工作人员的Ⅱ类特殊控制指导文件》^[22]进行注册申报。根据最小负担原则,FDA通常会依据设计良好的台架试验和/或动物试验而不是临床研究来评价新的栓塞微球产品,除非该产品在设计或配方上有别于同类产品,或者使用了新的技术,或者有新的适用范围。

临床前研究除了常规的货架寿命、生物相容性、热原、无菌以外,针对聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)微球,FDA建议提交以下资料:①对灭菌的终产品进行化学分析,包括加工助剂、污染物的定性和定量分析;②说明从微球中去除甲醛和/或其他加工材料的方法以及去除过程的评价结果(如适用);③微球的尺寸范围;④与输送导管的兼容性评估;⑤导管中与说明书推荐的造影剂混合时的均匀分散性和悬浮性评估;⑥为了充分评估申报器械的风险,FDA还建议提交临床前动物研究^[23-32]。临床前动物研究可评估:输送性(考虑摩擦和迂曲度);急性并发症(例如,血管破裂或刺穿);血

管再通/闭塞持久性；局部和全身异物反应；器械位移；有效性。

申请人宜选择合适的随访频率和随访时间点，随访时间应能充分评估器械的急性和慢性毒性。

3 栓塞微球临床评价相关思考

2024年3月18日，《国家药监局器审中心关于发布医疗器械分类目录相关产品临床评价推荐路径（2024年增补）的通告（2024年第11号）》中公布了心血管栓塞器械（分类编码：13-07-08）的临床评价路径为“同品种”。在通过等同器械的临床数据进行栓塞微球临床评价时，建议申请人优先选择与申报产品适用范围相同、技术特征相同或尽可能相似的产品作为对比器械。基于现有审评经验的总结，笔者将从技术特征比对和动物试验（包括影像学检查、组织病理学检查和大体检查）两个方面介绍对栓塞微球临床评价的相关思考。

3.1 技术特征比对

建议从以下几个方面开展技术特征的比对。

- ①微粒材料；
- ②微粒外观：包括但不限于形状、表面缺陷、颜色；
- ③保存溶液清澈度：可参考《中华人民共和国药典》（2020年版）；
- ④粒径分布：可参考GB/T 21649.1—2008《粒度分析 图像分析法 第1部分：静态图像分析法》；
- ⑤pH值：可参考《中华人民共和国药典》（2020年版）；
- ⑥膨胀性能；
- ⑦含水量：可参考《中华人民共和国药典》（2020年版）；
- ⑧终产品的残余溶剂和残余单体；
- ⑨颗粒纤维脱落：可参考《中华人民共和国药典》（2020年版）；
- ⑩微球可吸出性（如适用）；
- ⑪可压缩性及回弹性：压缩后（根据材料特性选择形变量，常见形变为30%或50%）通过显微镜检查微球是否仍能恢复球形，有无破裂、破损情况；
- ⑫导管输送性能：与说明书中推荐的造影剂配合测试，应考虑肿瘤部位的血管畸形和过于弯曲的情况来设计测试工装，评估微球是否发生聚集导致阻塞、通过导管后的微球是否发生变形或破碎以及通过导管的输送能力；
- ⑬悬浮性能对比：与说明书中推荐的造影剂配合测试，包括达到均匀分散悬浮状态的混合时间和分散悬浮状态可维持的时间。

以上项目涉及的测试均应在灭菌封装后的终产品上进行，除了材料、保存溶液的清澈度和pH值这3个项目外，其余项目建议对申报医疗器械的每一个规格都进行测试。

3.2 动物试验

针对申报产品与对比器械在技术特征上的差异，申请人可以开展以对比器械作为对照器械的动物试验，并以此作为科学证据来证明申报产品与对比器械具有相同的安全有效性。试验动物可选择成年猪或羊，常见的靶血管为肾动脉、脾动脉和子宫动脉（针对子宫肌瘤适应证）。观察时间点建议选择2、7和28 d，针对可降解的栓塞微球，建议根据其降解时长设定观察时间点（建议覆盖降解初期、高峰期和末期）。动物试验一般无法验证全部规格，可根据靶血管尺寸选择相应规格的微球。鉴于粒径小的栓塞微球风险更高，建议尽可能纳入小规格栓塞微球进行动物试验，可考虑进行多重栓塞。此外，还需考虑预栓塞的靶血管直径与临床应用目标血管的可比性。

动物试验的评价指标的设定和接受标准须在试验方案中提前明确，建议的评价指标包括：①比较试验组和对照组栓塞血管的再通/栓塞的持久性（若出现再通，应进行描述并分析原因）；②比较试验组和对照组的局部和全身的组织反应（通过组织病理学观察、大体解剖观察）；③比较试验组和对照组的栓塞效果，包括栓塞剂使用量、栓塞时长、补充注射情况等；④比较试验组和对照组栓塞剂操作性能（如输送性能、堵管等指标）；⑤比较试验组和对照组栓塞部位血管急性闭塞、血管痉挛、血管破裂或穿孔的发生情况；⑥比较试验组和对照组非目标栓塞/器械漂移情况。

适应期观察和术后观察建议包括日常观察、体格检查、称重、体温测量、摄食量测定和不良事件记录（术后每日进行）。临床病理学检查建议至少包括血常规、凝血功能、血生化（肝脏和肾功能）。

3.2.1 影像学检查

关于影像学检查，建议评价内容包括：①手术过程中是否有血管破裂和非预期的血管栓塞发生；②目标栓塞区域中成功栓塞的三级血管分支数量，并测量栓塞区域二级、三级血管直径；③手术后完全栓塞程度的评价；④手术后是否出现非目标栓塞；⑤动物解剖之前是否有血管再通出现及出现的具体位置等。

建议申请人综合描述各观察时间点影像学检查结果的变化，必要时进行量化评估。

3.2.2 组织病理学检查

关于组织病理学检查，建议申请人综合描述各观察时间点组织病理学检查结果的变化，包括：①栓

塞部位局部组织反应的程度及范围；②可观察到的被栓塞最小血管的直径（血管腔内皮之间的最短距离）；③是否出现非靶向部位的误栓塞情况；④组织病理切片中是否能观察到血管内血栓；⑤血管壁损伤程度和局部组织反应；⑥是否可见静脉系统被栓塞的表现，并分别描述在或不在栓塞区域内的情况；⑦微球在血管内的形态。

3.2.3 大体检查

关于大体检查，建议包括以下组织和脏器：心脏、肝脏、脾脏、肺、肾、脑、胆囊、主动脉、胃、肠及肠系膜淋巴结、膀胱、颌下淋巴结、肝门淋巴结、胰腺、胸腺、卵巢/附睾、子宫/睾丸，并观察是否可见其他明显异常的组织或器官。栓塞的靶血管应切开后仔细观察，查看腔内有无血栓或栓塞剂残留。应对靶向栓塞部位的下游器官进行连续切片，随后进行组织病理学观察，留档的典型组织病理学照片应有区域代表性。对于心、肝、脾、肺、肾、脑等主要脏器，需要切开观察内部是否有明显异位栓塞等异常，并在切开前及切开后拍照留档，选择典型部位制作病理组织切片进行组织病理学检查。解剖大体观察中的异常，均需要拍照保存并组织进一步的病理学分析。

4 结语

栓塞微球作为介入治疗领域常用的医疗器械，可通过血管栓塞的方法使富血管型实质型器官恶性肿瘤发生缺血性坏死，也可作为外科手术辅助治疗的方法，通过术前肿瘤血管内栓塞减少围手术期出血。本研究结合美国FDA发布的《血管和神经血管栓塞器械—行业及FDA工作人员的Ⅱ类特殊控制指导文件》，分析了美国FDA对这类产品的上市要求，同时总结了作者对于该类产品的临床评价的相关思考。总体来看，我国医疗器械技术审评机构对栓塞微球的临床评价思路与美国FDA基本一致，用于临床评价的支持性资料与FDA的非临床研究资料大体相同。随着栓塞微球制备方法和载体材料的不断推陈出新，栓塞微球将朝着自显影性、可控降解和环境响应等方向快速发展，相关领域的专家与监管机构也必将有进一步的思考。本研究旨在为本领域相关从业人员提供借鉴，以期提高该类临床前研究的系统性，进而提高注册申报资料的质量和监管效能。

参考文献

- [1] 李枫, 杨嘉豪, 赖耿昌, 等. 高分子聚合物栓塞微球的研究进展[J]. 纺织学报, 2021, 42(10): 180-189.
- [2] 李运江, 周坦洋, 张岳林, 等. 不同粒径Embosphere栓塞微球在部分脾动脉栓塞术中的应用[J]. 中国介入影像与治疗学, 2018, 15(7): 401-404.
- [3] 李瑞, 周军, 于炜婷, 等. 动脉栓塞微球的研究进展[J]. 生物医学工程与临床, 2023, 27(2): 247-252.
- [4] LU J, ZHAO M, ARAI Y, et al. Clinical practice of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: consensus statement from an international expert panel of international society of multidisciplinary interventional oncology(ISMIO)[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, 10(5): 661-671.
- [5] SHI M, LU L G, FANG W Q, et al. Roles played by chemolipiodolization and embolization in chemoembolization for hepatocellular carcinoma: single-blind, randomized trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(1): 59-68.
- [6] PARK J W, CHEN M S, COLOMBO M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE study[J]. *Liver Int*, 2015, 35(9): 2155-2166.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 16-53.
- [8] 贺庆, 刘坤, 王超红, 等. 《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》解读[J]. 西部医学, 2023, 35(4): 474-479.
- [9] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2023年版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(34): 2674-2694.
- [10] 秦立昊, 王林栋, 贾恕健, 等. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2023年版)解读[J]. 手术电子杂志, 2023, 10(4): 10-14.
- [11] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatocellular Carcinoma. Version 2. 2023[EB/OL]. (2023-09-14)[2023-12-22]. <https://www.nccn.org/>.
- [12] 瞿伟峰, 史颖弘, 樊嘉. 美国国立综合癌症网络临床实践指南: 肝细胞癌(2023. V2)更新解读[J]. 临床外科杂志, 2024, 32(1): 6-9.
- [13] 朱德祥, 任黎, 许剑民. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023版)[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(2): 86-99.
- [14] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肾癌诊疗指南2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [15] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤整合诊治指南(精简版)[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(8): 385-397.
- [16] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1. 2024[EB/OL]. (2023-12-21)[2023-12-22]. <https://www.nccn.org/>.

- [17] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Biliary Tract Cancers. Version 3.2023[EB/OL]. (2023-11-08)[2023-12-22]. <https://www.nccn.org/>.
- [18] 国家卫生健康委办公厅. 胰腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1006-1030.
- [19] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胰腺癌诊疗指南2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [20] 李茂全. 晚期胰腺癌介入治疗临床操作指南(试行)(第六版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(6): 1242-1251.
- [21] DUFFIS E J, GANDHI C D, PRESTIGIACOMO C J, et al. Head, neck, and brain tumor embolization guidelines[J]. *J Neurointerv Surg*, 2012, 4(4): 251-255.
- [22] An official website of the United States government. Vascular and neurovascular embolization devices - Class II special controls guidance document for industry and FDA staff[EB/OL]. (2004-12-29)[2024-04-12]. <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/vascular-and-neurovascular-embolization-devices-class-ii-special-controls-guidance-document-industry>.
- [23] U. S. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification-K093813 Occlusin® 500 Artificial Embolization Device Summary[EB/OL]. (2010-05-10)[2024-04-12]. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf9/K093813.pdf.
- [24] U. S. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification-K094018 LC Bead Microspheres Bead Block TM1 Compressible Microspheres Summary [EB/OL]. (2010-04-06)[2024-04-12]. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf9/K094018.pdf.
- [25] U. S. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification-K113266 Gel-Block Embolization Pledgets Summary[EB/OL]. (2012-05-14)[2024-04-12]. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K113266.pdf.
- [26] U. S. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification-K133237 Gel-Bead Embolization Spheres Summary[EB/OL]. (2014-04-25)[2024-04-12]. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/K133237.pdf.
- [27] U. S. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification- K150870 HydroPearl Microspheres Summary[EB/OL]. (2015-12-21)[2024-04-12]. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K150870.pdf.
- [28] U. S. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification-K150876 Bead Block Summary[EB/OL]. (2016-03-07)[2024-04-12]. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K150876.pdf.
- [29] U. S. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification-K173871 CalliSpheres Embolic Microspheres, 8Spheres Embolic Microspheres Summary[EB/OL]. (2018-09-17)[2024-04-12]. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/K173871.pdf.
- [30] U. S. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification-K183120 EmboCube Embolization Gelatin Summary[EB/OL]. (2019-08-06)[2024-04-12]. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/K183120.pdf.
- [31] U. S. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification-K210562 HRSpheres Narrow-Size Embolic Microspheres Summary[EB/OL]. (2021-10-01)[2024-04-12]. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf21/K210562.pdf.
- [32] U. S. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification-K213385 GEM Summary[EB/OL]. (2022-07-01)[2024-04-12]. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf21/K213385.pdf.