

취장 및 담도 질환을 위한 생분해성 스텐트/도관

CHA 의과대학 분당차병원 소화기센터

권창일

Biodegradable Stent/Tube for Pancreatic and Biliary Disease

Chang-Il Kwon

Digestive Disease Center, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

Biodegradable stents have the highly attractive advantage that they do not need to be removed after insertion into human organs. For this reason, biodegradable stents using various biodegradable materials have been developed and applied to the several human organs for a long time with the possibility of success. In the gastrointestinal tract, benign esophageal stricture was the first indication of biodegradable stents, and several biodegradable stents are currently attempting to overcome several technical limitations and to be inserted benign bile duct and pancreatic strictures by endoscopic procedure. However, in order to maintain a high radial expansion force while properly controlling the degradation time, there are many problems to be solved because the thickness of the raw material must be adequately maintained at a constant thickness. In this review, the issues or previous clinical results related to biodegradable stents were reviewed, and the concepts of the basics and the problems related to the development of biodegradable stents were discussed.

Received Oct. 3, 2019**Revised** Dec. 7, 2019**Accepted** Dec. 10, 2019**Corresponding author :** Chang-Il KwonDigestive Disease Center, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea
Tel. +82-31-780-5641 Fax: +82-31-780-5219
E-mail: endoscopy@cha.ac.kr
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3621-9023>*Korean J Pancreas Biliary Tract 2020;25(1):18-23***Keywords:** Biodegradable, Stents, Tube, Cholangiopancreatography, endoscopic retrogradeThis is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2020 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서론

취장-담도 질환에서 양성 및 악성 협착을 해결하기 위하여 플라스틱 스텐트가 개발이 된 이후, 괄목할 만한 치료 내시경의 발전이 이루어졌다.^{1,2} 하지만 임상에 이용된 지 30년이 지났지만 플라스틱 스텐트 분야에 이렇다 할 큰 발전이 없었기 때문에 플라스틱 스텐트의 여러 가지 단점을 극복한 자가팽창형 금속 스텐트(self-expandable metal stents, SEMS)가 개발이 되었고

현재 악성 협착뿐 아니라 양성 질환에도 폭넓게 이용되고 있다.^{3,4}

플라스틱 스텐트와 SEMS가 서로 다른 장단점들을 가지고 있기 때문에, 각각의 단점들을 보완하며 넓은 적응증에 이용될 수 있는 새로운 종류의 스텐트 개발이 시도되어 왔다.⁵⁻⁷ SEMS와 비슷한 우수한 확장력 및 넓은 내경이 확보되면서 협착이 해결된 후에 제거할 필요가 없도록 생체 적합성을 높인다면 가장 이상적인 스텐트가 될 수 있다. 이 개념 하에 지속적으로

연구되어 오고 있으며, 임상연구 결과들이 보고되기 시작한 기능성 스텐트가 바로 생분해성 스텐트이다.

생분해성 스텐트는 플라스틱 스텐트와 비교해서 내강을 넓게 확보할 수 있으며, 점막 안으로 매립이 되면 biofilm 형성이 큰 문제가 되지 않는다. SEMS에 비해서는 비교적 점막 과형성을 초래하지 않으며 제거할 필요가 없다. 또한, 약물 등과 혼합이 가능하여 항세균성, 항종양성 물질을 방출할 수 있는 큰 장점이 있다.⁷

본고에서는 순환기 생분해성 스텐트들과 관련된 이슈들을 알아보고, 소화기 질환에서 시도되고 있는 생분해성 스텐트들의 치료 성적 및 현실적인 문제점들을 짚어보고자 한다. 그리고 생분해성 스텐트 개발과 관련된 기초적인 사항들에 대한 개략적인 설명 및 이에 대한 해결 방향에 대해서도 논하고자 한다.

본 론

1. 심혈관 질환에서의 생분해성 스텐트의 문제점

초창기 스텐트인 비약물 금속 스텐트(bare-metal stent)는 심혈관 질환 치료술의 기적을 가져왔으나,⁸ 금속에 의한 염증성 반응으로 초래되는 신생 내막 증식(neointimal hyperplasia) 및 스텐트 내 재협착(in-stent restenosis) 그리고 스텐트 혈전증을 발생시키는 문제가 제기되었다.^{9,10} 이 문제를 해결하기 위해 sirolimus 또는 paclitaxel 같은 항증식 약물을 함유한 폴리머(polymer)로 금속을 코팅하여 천천히 항증식약물이 방출되는 약물 방출형 스텐트(drug-eluting stent)가 개발되었다.¹¹⁻¹³ 이 약물들에 의해 염증 반응을 억제하여 협착 발생을 5% 정도로 낮출 수 있었으나,¹⁴⁻¹⁶ 금속의 노출로 인하여 1년 후 후기 혈전증(late thrombosis)이 높게 발생하면서 오히려 사망률이 40%까지 보고가 되어 복용할 필요가 없을 것이라 판단하였던 항혈전제를 평생 복용할 수밖에 없게 되었다.¹⁷⁻¹⁹ 2세대 약물 방출 스텐트가 생체 적합성을 높인 생분해성 폴리머를 입히면서 동시에 더 얇은 플랫폼을 도입하여 혈전증 발생률을 현저하게 낮추었으나 근본적인 해결책을 제시하지는 못하였다.^{20,21}

이런 문제점을 궁극적으로 해결하기 위해서 금속 성분을 없애고 완전한 생분해성 폴리머 스텐트(심혈관계에서는 모양의 특성으로 인해 'scaffold' 단어가 통용되고 있음)가 개발이 되었지만, 스텐트 파열(scaffold fracture), 위치 이탈, 팽창

실패 등에 의한 혈전증 발생으로 인해 급성 심근경색증을 동반한 사망률이 높게 보고되어 시장에서 거둬들이는 위기를 맞았다.²²⁻²⁵ 현재까지 단점을 일부 보완한 차세대 생분해성 스텐트들을 이용한 임상 시험이 계속 시행되고 있지만 이렇다 할 진전은 아직 없으며, 오히려 폴리머의 문제점을 극복하기 위해 폴리머가 없는 자연 약물 방출형 금속 스텐트들이 소개되고 있다.^{26,27}

2. 위장관 질환에서의 생분해성 스텐트의 현재

식도 질환에서는 내시경을 이용하지 않고 방사선 투시 하에 스텐트 삽입이 가능하기 때문에 스텐트를 제작하는 원사(thread) 두께를 비교적 자유롭게 할 수 있다는 장점이 있다. 따라서 생분해성 스텐트 중 식도용 스텐트의 제작이 가장 먼저 시도되었다. 스텐트 장기 유지 시에 발생하는 합병증을 예방할 수 있고, 제거할 필요가 없는 장점 이외에도 생분해성 물질에 의한 조직 과형성을 유도하여 스텐트 이탈을 방지하는 효과도 있다.²⁸ 식도 생분해성 스텐트의 가장 주된 적응증은 식도 양성 협착이며, 불응성 협착에서 스텐트 개존율이 오래 유지되고, 조직 리모델링을 유도하는 것으로 확인되었다.²⁸

그러나 최근에 보고된 다기관 전향적 무작위 비교 연구에서는 반복적인 풍선 확장군에 비해 생분해성 스텐트 삽입군에서 초기 재협착에 대한 추가적인 시술 횟수를 줄이는 효과는 있으나, 후반기에는 두 군 간에 차이가 없었다.²⁹ 다만, 생분해성 스텐트를 삽입한 경우 중대한 합병증인 천공을 유발하지 않았다는 장점은 앞으로 그 유용성을 기대하는 큰 이유이다.

3. 췌장-담도 질환에서의 생분해성 스텐트의 현재

담도 생분해성 스텐트는 식도 생분해성 스텐트와 같이 원사를 얇게 하지 못하기 때문에 내시경이 아닌 경피 경간 담도 배액술(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD) 경로를 통해 시도가 되기 시작하였다.³⁰ 가장 대규모 연구에서는 107명의 양성 담도 협착에서 생분해성 스텐트가 시도가 되어 98%에서 기술적인 성공을 하였으나, 협착 재발생이 18%에서 발생이 되었고 이로 인한 담도염과 담석 발생이 동반되었다.³¹

내시경을 통한 담도 삽입은 최근에 최초 증례³²가 보고된 이후, 2개의 선행 연구가 담도 협착 및 췌관 협착으로 나뉘어서 발표가 되었다.^{33,34} 원사의 두께로 인해 삽입기구가 매우 두꺼울 수밖에 없다는 것, 삽입 후에 풍선 확장을 시행해야 하는 점

그리고 스텐트 삽입 전 삽입 기구에 스텐트를 수작업으로 장착해야 하는 점 등의 한계가 있다. 연구 결과, 6명의 담도 협착 환자에서만 급성 담도염의 발생이 삽입 후 30일 내 1명(17%), 90일 내 2명(33%)에서 확인되었기 때문에, 이는 대규모 연구가 진행된다면 더 높아질 가능성이 있다. 이에 대한 개인적인 생각은 PTBD 경로를 통한 생분해성 스텐트는 비교적 원사를 두껍게 하여 어느 정도 확장력을 보임에도 불구하고 협착 재발생률이 높았기 때문에, 이보다 얇게 만들 수밖에 없는 내시경을 통해 삽입되는 생분해성 스텐트의 단점들이 묵과되었을 가능성이 높다는 것이다. 또한, 삽입 후 충분한 확장을 위해 풍선 확장술이 추가로 필요한 점은 만성 췌장염으로 인한 협착처럼 협착이 심한 상태에서는 SEMS에 비해 확장력이 적을 수밖에 없으므로 조기에 재협착이 발생되었을 가능성도 있다고 본다. 따라서, 앞으로 대규모 전향적 연구가 진행된다면 삽입 후 시간에 따른 생분해성 스텐트의 확장된 모양을 확인하는 것도 이 의문점을 해소하는 방법일 수 있다.

우리가 아는 SEMS 형태와는 달리, 플라스틱 스텐트 모양으로 만들어진 생분해성 스텐트에 대하여 임상 연구 결과가 최근에 초록으로 보고되었다.³⁵ 폴리머 기반에 여러 가지 탄수화물들, BaSO₄ (barium sulfate)를 혼합하여 만들어졌으며, 12일부터 분해되기 시작하여 20일 정도에 중간 정도, 11주까지 완전하게 분해되는 것으로 보고하였다. 문제는 튜브 형태의 모양에서 분해가 불균일하게 발생되면 중심부 쪽에서 파열을 유발하여 원하는 목적을 이루지 못하고 장기 내에 일부분이 잔존하고, 이로 인한 합병증이 발생할 수 있다는 것이다. 아직 논문으로 발표는 되지 않고 있는 실정이다.

4. 생분해성 스텐트 개발에서의 문제점 및 나아갈 길

궁극적으로 해결해야 될 문제점은 식도 생분해성 스텐트는 원사의 두께가 자유롭다 하더라도 확장력을 가지기 위한 두께를 얇게 하지 못하기 때문에 내시경을 통한 삽입이 힘들어서 방사선 투시하에 삽입해야 하며, 삽입 후에 풍선 확장술을 추가로 시행하여야 한다는 것이다. 또한, 삽입 기구 내에 미리 스텐트를 삽입해 놓을 경우 확장력이 약해지기 때문에 시술 바로 직전 일일이 수작업으로 스텐트를 삽입기구에 장착해야 하며, 이 과정에서 감염에 대한 노출의 위험성도 있다.

생분해성 스텐트 또는 도관의 개발을 위하여, 우선 현실적인 큰 장벽은 식품의약품안전처 등의 허가를 쉽게 받는 것이다.

이를 위해서는 생체에 이용할 수 있는 허가된 생체 재료에 국한되어 생분해성 스텐트를 개발해야만 한다. 다음 장벽은 SEMS에 견줄 만한 장점을 가지기 위해서는 원사의 두께가 굵을수록 확장력을 높일 수 있지만, 내시경 처치공에 삽입할 수 있도록 스텐트 삽입기구에 장착하기 위한 한계가 있다는 점이다. 이 두 가지 조건을 만족하는 상황에서 생분해성 스텐트의 개발이 이루어져 왔기 때문에 내시경 분야에서 아직 급격한 발전이 되지 못하는 실정이다.

생분해성 물질 중 가장 많이 이용되고 있는 것은 생분해성 폴리머(polymer)로서, 수술용 실로 이미 허가를 받아 널리 쓰이고 있기 때문에 허가 문제에서 자유롭다. 대표적인 폴리머들은 poly-lactic acid (PLLA), poly-glycolic acid (PGA), poly-ε-caprolactone (PCL), poly(-p)-dioxanone (PDX 또는 PDO), poly-lactide-co-glycolide 등이 있다. 폴리머는 마그네슘 계열보다 분해되는 시간이 늦는 큰 장점 이외에도 생체 적합성이 높아 독성이 없고, 종양 유발의 위험성이나 알레르기 유발 위험성도 없다. 또한, 화학적 및 생리적 처리 과정이 쉬워 표면 처리가 용이하며, 약물 방출 기능을 가지게 할 수 있다.^{36,37}

폴리머 분해는 크게 두 단계로 이루어지는데, 첫 단계인 hydrolytic degradation은 전체 덩어리 상태에서 이루어지며 에스테르 그룹에 대한 무작위 체인 절단이 시작되며, 두 번째 단계인 enzymatic degradation으로 인해 체인 절단이 보다 세분화하게 진행되어 작은 조각들로 분해된다.^{36,38} 이 depolymerization 과정으로 인해 전체 덩어리가 작아지거나 지지 형태에 변형이 발생되기 때문에 얇아지는 동시에 지지 형태가 끊어지거나 파쇄되는 과정이 유도되어 합병증이 초래된다.³⁹ 따라서, 생분해성 스텐트가 생체 곳곳에 삽입된 이후에 이 과정이 그 쓰임새에 맞게 적절한 시간에 발생되게 하는 것이 생분해성 스텐트 개발에서 가장 큰 어려움이며 동시에 중요한 과정이 된다.

생분해가 되는 시기를 조절하는 측면에서는 생분해가 이루어지는 시기가 너무 빨리 초래되는 것도 스텐트 파열을 일으키기 때문에 좋지 않으며, 너무 늦게 오는 것도 SEMS가 초래하는 합병증을 포함한 여러 가지 합병증을 초래할 수 있다. 어느 정도 기간을 유지한 다음 급격한 분해가 일어나는 것이 중요하며, 되도록 점막으로 매립되는 반응을 유도하는 것이 스텐트 이탈 및 합병증 발생을 억제할 수 있다. 최대한 조기에 점막층으로 매립되면서 형태를 일정기간 유지하게 된다면 우리가 원하는 가장 이상적인 생분해성 스텐트가 될 수 있다.

이전 식도 생분해성 스텐트에 대한 연구 결과들에 의하면 PLLA 스텐트가 점막 과형성을 유발하지 않는 대신 이탈률이

매우 높아 성적이 좋지 않은 반면에, PDO 스텐트는 생분해 기간이 보다 짧지만 점막 과형성률이 높으며 이탈률이 매우 낮았다.⁴⁰ 단순히 추측하면 폴리머 성분에 의해서 점막 과형성을 유발하는 정도가 다르기 때문에 이런 현상이 일어날 것이며, 점막 과형성으로 인해 스텐트 이탈률이 낮아지고 생체 내에서 생분해 기간이 짧아지는 것으로 판단할 수 있다. 하지만 PDO 스텐트를 이용한 담도 동물실험에서 점막 과형성은 일어나지만 심혈관 스텐트에서 볼 수 있는 점막 안으로 파고 들어가는 embedding 과정은 증명되지 않아서, 아마도 다른 여러 가지 원인들에 의해 성공률 및 이탈률, 분해 기간 등이 달라질 수 있다고 본다.⁴¹ 개인적으로는 PLLA 스텐트보다는 나중에 소개된 PDO 스텐트를 제작한 방법에 차이가 있을 수 있기 때문에 보다 확장력이 좋을 수 있다고 생각한다. 그렇지만 원사의 제한된 두께, 엮는 방법, 삽입 기구의 구경 등을 크게 달리 할 수 없기 때문에 이 분야에 획기적인 진보가 이루어지지 않고 있는 상태이다.

이 기술적인 문제들을 해결하기 위해 최근에 소개된 방법은 이중 생분해성 원료를 중심부에 삽입하는 core-sheath technique이다. 이 방법으로 바깥쪽 재료와는 다른 물성을 가진 이중 재료를 중심부에 삽입할 수 있으며, 이렇게 되면 두 가지 물질에 의한 새로운 물성을 가지게 된다. 녹는 시점이 다를 수밖에 없기 때문에, 바깥쪽 물질이 녹아서 없어지거나 약해지더라도 안쪽 물질은 영향을 덜 받게 되어 좀 더 긴 생분해 시간 및 확장력 유지 기간을 가지게 할 수도 있다. 스텐트가 일정시간 후에 파열되더라도 조각난 파편들이 보다 더 얇아져 있기 때문에 장기 밖으로 배출되는 것이 용이할 수 있다. 반대로, 초기에 확장력을 높게 나타내지만 녹는 시점을 빨리 오게 할 수도 있기 때문에 이 특징을 이용하면 협착 방지용 수술용 도관이 가져야 할 특성을 나타내게 할 수도 있다. 또한, 기존 생분해성 스텐트는 기체가 원사를 cross 방법으로만 엮기 때문에 우리나라에서 SEMS를 제작하는 방법처럼 cross and hook 방법으로 원사를 엮는다면 확장력을 더 높일 수 있어 같은 원사 두께로 협착의 호전을 극대화할 수 있거나 삽입 후 풍선 확장 과정이 필요 없을 수도 있게 된다.

플라스틱 스텐트 모양으로 만드는 생분해성 스텐트 또는 도관은 분해가 빠른 특징을 적용하는 것이지만, 일부가 담관 또는 췌관 안에 녹지 않고 남는 문제점을 앞으로 해결해야 한다. 이와는 다른 개념으로 플라스틱 스텐트의 모양을 변형시켜서 삽관된 곳에서 자연 이탈이 유도되도록 하거나 플라스틱 스텐트 끝에 자석을 부착하여 몸 밖에서 배출을 유도할 수 있는

방법들이 시도될 수 있다.⁴²

결론

심혈관 질환과는 달리 소화기계 질환에서는 생분해성 스텐트가 아주 유용될 수 있기 때문에 그 미래는 밝다고 볼 수 있다. 다만, 앞서 언급한 개발 및 적용 방법의 문제점들을 최대한 극복하고 적절한 적응증들을 정립해 나간다면 내시경 분야의 새로운 블루오션이 될 것으로 생각한다. SEMS 개발의 왕좌를 차지하였던 대한민국이 생분해성 스텐트의 개발도 주도적으로 이끌기를 바라면서 본고를 맺고자 한다.

요약

생분해성 스텐트는 인체 장기 내에 삽입 후 제거할 필요가 없다는 매우 매력적인 장점이 있다. 이로 인해 오래 전부터 시장성 및 성공을 염두에 두고 인체 장기별로 여러 가지 생분해성 물질들을 이용한 생분해성 스텐트들이 개발 및 인체 적용이 지속되어 왔다. 소화관 영역에서는 식도 양성 협착을 처음 적응증으로 하여 인체 연구가 시작이 되었으며, 현재는 여러 한계점을 극복하고 양성 담도 협착 및 양성 췌관 협착에도 시도가 되고 있다. 하지만 생분해성 물질이 분해되는 시간을 적절히 조절하면서 확장력을 높게 유지하기 위해서는 원사의 두께를 일정한 두께로 유지할 수밖에 없기 때문에 해결해야 할 문제점들이 적지 않다. 본고에서는 기존 생분해성 스텐트들과 관련된 이슈들 또는 치료 성적들을 인체 장기별로 알아보고자 하였으며, 생분해성 스텐트 개발과 관련된 기초적인 사항들에 대한 개념들 및 해결해야 할 문제점들을 논하였다.

국문 색인: 생분해성, 스텐트, 도관, 내시경역행담췌관조영술

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

Acknowledgments

This study was supported by the Technology Development Program (S2648083) funded by the Ministry of SMEs and Startups (MSS, Korea).

REFERENCES

1. Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994;35:467-470.
2. Faigel DO. Preventing biliary stent occlusion. *Gastrointest Endosc* 2000;51:104-107.
3. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:178-182.
4. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2017;112:260-273.
5. Raijman I. Biliary and pancreatic stents. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003;13:561-592.
6. Kwon CI, Lehman GA. Mechanisms of biliary plastic stent occlusion and efforts at prevention. *Clin Endosc* 2016;49:139-146.
7. Kwon CI, Ko KH, Hahm KB, Kang DH. Functional self-expandable metal stents in biliary obstruction. *Clin Endosc* 2013;46:515-521.
8. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-706.
9. Curcio A, Torella D, Indolfi C. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting: approach to therapy. *Circ J* 2011;75:1287-1296.
10. Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1630-1635.
11. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-948.
12. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.
13. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005;366:921-929.
14. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030-1039.
15. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
16. Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-591.
17. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007;115:1051-1058.
18. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-1019.
19. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.
20. Baber U, Mehran R, Sharma SK, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1569-1577.
21. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:1242-1252.
22. Sotomi Y, Onuma Y, Collet C, et al. Bioresorbable scaffold: the emerging reality and future directions. *Circ Res* 2017;120:1341-1352.
23. Kang SH, Chae IH, Park JJ, et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents and bioresorbable scaffolds: evidence from a network meta-analysis of 147 trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1203-1212.
24. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, et al. Very late scaffold thrombosis of bioresorbable vascular scaffold: systematic review and a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:27-37.
25. Onuma Y, Serruys PW, Muramatsu T, et al. Incidence and imaging outcomes of acute scaffold disruption and late structural discontinuity after implantation of the absorb Everolimus-Eluting fully bioresorbable vascular scaffold: optical coherence tomography assessment in the ABSORB cohort B trial (a clinical evaluation of the bioabsorbable everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1400-1411.
26. Nogic J, McCormick LM, Francis R, et al. Novel bioabsorbable polymer and polymer-free metallic drug-eluting stents. *J Cardiol* 2018;71:435-443.
27. Baquet M, Jochheim D, Mehilli J. Polymer-free drug-eluting stents for coronary artery disease. *J Interv Cardiol* 2018;31:330-337.
28. Repici A, Vleggaar FP, Hassan C, et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:927-934.
29. Walter D, van den Berg MW, Hirdes MM, et al. Dilation or biodegradable stent placement for recurrent benign esophageal strictures: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2018;50:C12.
30. Giménez ME, Palermo M, Houghton E, et al. Biodegradable biliary stents: a new approach for the management of hepaticojejunostomy strictures following bile duct injury. Prospective study. *Arq Bras Cir Dig* 2016;29:112-116.
31. Mauri G, Michelozzi C, Melchiorre F, et al. Benign biliary strictures refractory to standard bilioplasty treated using polydoxanone biodegradable biliary stents: retrospective multicentric data analysis on 107 patients. *Eur Radiol* 2016;26:4057-4063.

32. Siiki A, Rinta-Kiikka I, Sand J, Laukkarinen J. Endoscopic biodegradable biliary stents in the treatment of benign biliary strictures: first report of clinical use in patients. *Dig Endosc* 2017;29:118-121.
33. Siiki A, Rinta-Kiikka I, Sand J, Laukkarinen J. A pilot study of endoscopically inserted biodegradable biliary stents in the treatment of benign biliary strictures and cystic duct leaks. *Gastrointest Endosc* 2018;87:1132-1137.
34. Cahen DL, van der Merwe SW, Laleman W, Poley JW, Bruno MJ. A biodegradable non-covered self-expandable stent to treat pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis: a proof of principle. *Gastrointest Endosc* 2018;87:486-491.
35. Lakhtakia S, Yaacob N, Jarmin R, et al. Novel bio-degradable stent in patients with biliary or pancreatic obstruction: a pilot study to assess clinical efficacy and safety. *Gastrointest Endosc* 2018;87 Suppl 6:AB71-AB72.
36. Peirlinck M. Design of biodegradable esophageal stents. 1st ed. p19-49, Ghent, Universiteit Gent, 2013.
37. Albertsson AC, Varma IK. Aliphatic polyesters: synthesis, properties and applications. In: *Degradable aliphatic polyesters*. 2nd ed. p1-40, Berlin, Springer, 2002.
38. Li G, Li Y, Lan P, et al. Biodegradable weft-knitted intestinal stents: fabrication and physical changes investigation in vitro degradation. *J Biomed Mater Res A* 2014;102:982-990.
39. Borhani S, Hassanajili S, Ahmadi Tafti SH, Rabbani S. Cardiovascular stents: overview, evolution, and next generation. *Prog Biomater* 2018;7:175-205.
40. Ham YH, Kim GH. Plastic and biodegradable stents for complex and refractory benign esophageal strictures. *Clin Endosc* 2014;47:295-300.
41. Grolich T, Crha M, Novotný L, et al. Self-expandable biodegradable biliary stents in porcine model. *J Surg Res* 2015;193:606-612.
42. Cantillon-Murphy P, Ryou M, Shaikh SN, et al. A magnetic retrieval system for stents in the pancreaticobiliary tree. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010;57:2018-2025.