

술 후 후두협착을 예방하기 위한 외래에서의 Mitomycin-C의 반복 국소적용

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실
장전엽 · 이길준 · 손영익

= Abstract =

Office-Based Mitomycin-C Application to Prevent Postoperative Laryngeal Stenosis

Jeon Yeob Jang, MD, Gil Joon Lee, MD and Young-ik Son, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Background and Objectives : Topical administration of mitomycin-C (MMC) has been reported to reduce or delay scar formation in airway surgery. However, it is not infrequent to experience recurrent stenosis or adhesion of operative wound even after a meticulous MMC application during the laryngeal surgery. Therefore we aimed to evaluate the effectiveness of repeated postoperative MMC applications and the technical feasibility of MMC applications to the laryngeal wound at an outpatient clinic. **Methods :** We reviewed medical records of 13 consecutive patients who received office-based MMC applications after laryngeal airway surgery at Samsung Medical Center, Seoul, Korea. The patients were grouped into 3 categories according to the site of surgical wound and the purpose of MMC application ; group I : supraglottic stenosis (n=5), group II : corpectomy and arytenoidectomy site granulation prevention (n=3), Group III : laryngeal web prevention (n=5). Outcomes in each group and adverse effects of repeated MMC applications were evaluated. **Results :** Office-based MMC application was successfully performed one to four times with a week interval for each patient. No significant complications were observed except slightly decreased mucosal wave in one female patient who received 4 times of MMC application at the anterior commissure of vocal fold. Repeated MMC applications at the outpatient clinic resulted in wide or acceptable supraglottic airway in group I, clean wound healing without granulation formation in group II, and negligible or no web formation at the anterior commissure in group III. **Conclusion :** Office-based topical administration of MMC to the larynx was technically feasible. Postoperative repeated MMC applications were effective to reduce recurrent stenosis or adhesion of supraglottic structures, to prevent granuloma formation after laser arytenoidectomy and glottic web formation after anterior commissure resection.

KEY WORDS : Mitomycin · Administration, topical · Office-based procedures · Laryngostenosis · Prevention and control.

서 론

Mitomycin-C(MMC)는 streptococcus caespitosus로 부터 추출되어 항균작용을 가지는 물질로 알려져 있으며¹⁾ 전신적으로는 DNA와 RNA 및 단백질의 합성을 억제하여 항암제로 사용되기도 한다.²⁾ 국소적으로는 섬유아세포에서

콜라겐 합성을 줄이며 섬유아세포의 증식을 억제하는 것이 밝혀졌으며 익상편의 수술에 국소적용을 한 후 재발율이 현저히 감소됨이 보고된 이후 주로 안과영역에서 다양하게 이용되고 있다.³⁾

이비인후과 영역에서의 MMC는 부비동 내시경 수술에 사용하였을 때 효과가 있음이 보고된 이후로 고막천자, 인두 및 식도 협착 등에 이용되었고 기도협착의 수술에도 이용되고 있다.⁴⁾ 이 중 기도협착 환자들에 대한 MMC의 적용에 대해서 최근의 연구결과를 조사해보았을 때 MMC의 효과에 대해 많은 연구가 있었으며 대부분은 MMC가 효과적이라고 보고하고 있었다.⁵⁻¹¹⁾ 하지만 임상 연구 중에서 전향적인 대조 연구에서는 그 효과를 입증하지 못하였

논문접수일 : 2009년 5월 27일
심사완료일 : 2009년 6월 1일
책임저자 : 손영익, 135-710 서울 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실
전화 : (02) 3410-3577, 3575 · 전송 : (02) 3410-6987
E-mail : yison@skku.edu

고^{5,11)} 동물 실험 연구에서는 단지 조직학적으로만 효과가 있음을 보고하여 한계점으로 지적되고 있다.⁶⁾ 실제로 기도 협착 환자들에 있어서 수술 중 MMC를 국소 적용하였을 때 술 후 초기에는 효과가 유지되다가 시간이 경과함에 따라 협착이 다시 진행되는 경험을 많이 하게 된다.

이에 저자들은 기도협착 환자들에 있어서 MMC를 외래에서 반복적으로 국소 적용하는 것을 시도하였고 그 결과를 보고하고자 한다.

본 론

1. 연구방법

2006년 10월부터 2009년 2월까지 기도협착으로 삼성서울병원 이비인후과에서 수술을 받은 환자를 대상으로 MMC를 외래에서 국소 적용하였다. MMC는 0.4 mg/mL의 농도로 4분간 적용하였으며 매주 경과관찰을 하여 추가적인 MMC 국소 도포를 시행할지 여부를 결정하였다.

대상 환자는 총 13명이었으며 기도협착의 유형과 MMC 국소 적용의 목적에 따라 3개의 군으로 나누었다. 첫번째 군은 성문상부의 협착환자로 총 5명에게 시행하였고, 두번째 군은 성문절제술 및 피열절제술을 시행한 환자로 총 3명에게 시행하였으며, 세번째 군은 전연합부 협착을 방지하기 위한 목적으로 총 5명에게 시행하였다.

2. MMC의 적용 방법

MMC적용은 모두 외래에서 시행하였으며 먼저 술자가 굴곡형 내시경을 환자의 비강으로 삽입한 후 이를 통해서 후두에 4% 리도카인을 분무하여 국소 마취를 시행하였다. 이 때 환자로 하여금 '이' 발성을 시켜 점적된 리도카인이 흡인되지 않고 오랫동안 기도에 남아 충분한 마취가 가능하도록 하였다. 마취가 충분한지 여부는 굴곡형 내시경의 working channel에 spray catheter를 밀어 넣어 후두 점막에 접촉시켜 보아서 환자가 자극되는지를 평가하였다. 충분한 마취가 이루어지고 나면 굴곡형 내시경으로 시야를 확보한 상태에서 경구강을 통하여 MMC를 적신 거즈를 집은 후두 검자를 이용하여 원하는 부위에 적용하였다. 마취가 충분히 되었으면 대부분의 환자는 MMC를 적용하는 4분간 큰 불편감을 느끼지 않고 참을 수 있었다.

3. 성문상부 협착 환자에 대한 MMC의 국소 적용(n=5)

1) 증 례

46세 여자 환자로 30년전부터 발생한 호흡곤란을 주소로 삼성서울병원 이비인후과 외래에 내원하였다. 증상은 운동을 하거나 찬공기를 쐬면 악화되는 양상이었고 1986년 타 병원에서 구개수구개구인두성형술 및 후두미세현미경수술을 시행받았으나 증상은 호전되지 않았다. 내원 당시 진찰 소견 상 좌측 연구개 및 좌측 피열후두개주름 및 이상와

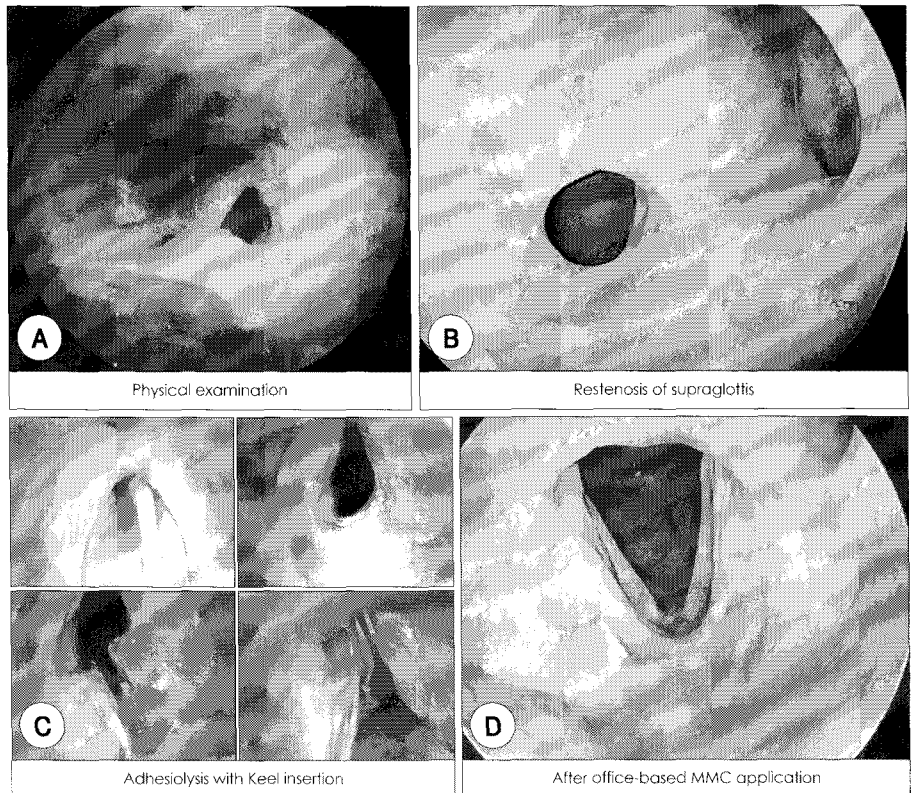


Fig. 1. Case : Supraglottic Stenosis. A : Initial physical examination represents wide scar formation around left aryepiglottic fold and pyriform sinus causing stenosis of the supraglottis. B : In spite of multiple scar release operation, stenosis of the supraglottis showed progressive nature. C : Adhesiolysis at the anterior commissure and posterior commissure and insertion of keel at the anterior commissure. D : After repeated MMC application (3 times in this patient) at the outpatient clinic, stenosis of the supraglottis showed no more progression.

Table 1. Group I : supraglottic stenosis

Age	Sex	Diagnosis	Application No.	Results	Side effects
51	F	Supraglottic stenosis after UPPP	3	Wide laryngeal inlet	None
40	F	Autoimmune induced laryngeal stenosis	3	Acceptabel laryngeal inlet But, need for scar release due to disease progression	None
26	F	Supraglottic & velopharyngeal stenosis	3	Acceptabel laryngeal inlet	None
66	M	Supraglottic stenosis after SGPL	1	Wide laryngeal inlet	None
33	F	Supraglottic stenosis after laser resection	3	Wide laryngeal inlet	None

UPPP : uvulopalatopharyngoplasty, SGPL : supraglottic partial laryngectomy

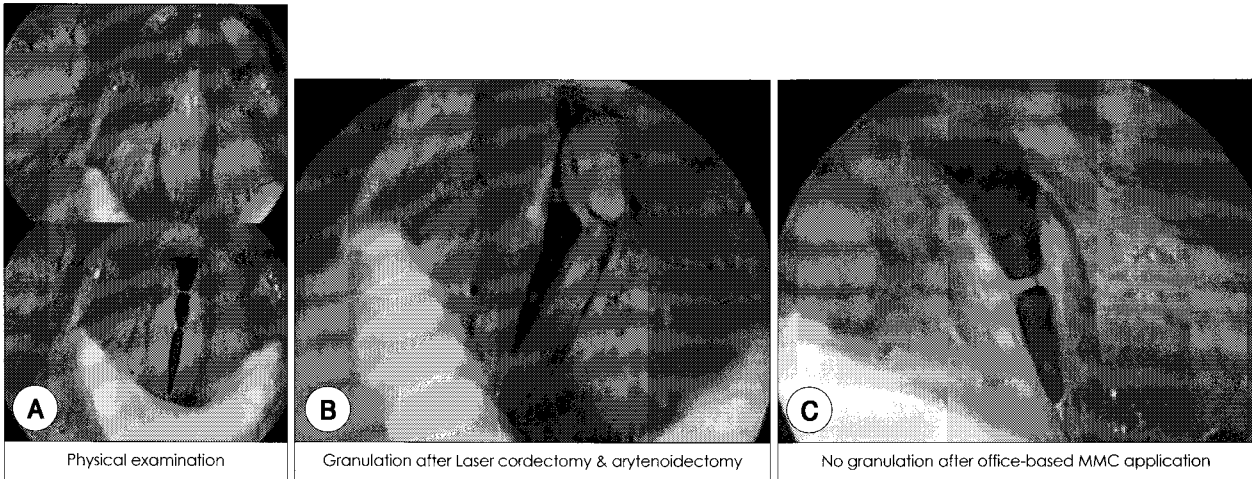


Fig. 2. Case : Cordectomy & Arytenoidectomy Site Granulation Prevention. (A) Initial physical examination showed bilaterally limited vocal cord mobility probably as a result of radiation induced ankylosis. (B) Granulation tissue at postoperative 2 months after left cordectomy and arytenoidectomy (C) After repeated MMC application (3 times in this patient) at the outpatient clinic, granulation tissue around surgical wound was disappeared.

부위에 반흔이 형성되어있었고 양측 성대 움직임은 정상이었다(Fig. 1A). 이에 레이저를 이용한 반흔 유리수술을 시행하였고 술 후 3달간은 증상 호전되었으나 다시 호흡곤란이 발생하였고 이학적 검사상 성문상부 유착이 진행하는 양상으로 다시 수술을 시행하였다. 수술은 피열간 격막을 절개하고 우측 피열후두개주름 및 이상와 부위의 반흔 제거술을 시행하였다. 그러나 또 다시 성문상부 유착이 진행하는 양상으로 약 1년 뒤 다시 반흔 유리수술을 시행해야 했다. 그러나 다시 유착이 진행하는 양상으로 6개월 뒤 반흔 유리술 후 전연합부에 Keel을 삽입한 후 외래에서 3회 MMC를 적용하였다(Fig. 1B, C). 외래에서 Keel을 제거하고 3회의 MMC를 적용한 이후에는 환자는 기도협착의 진행 소견 없이 주관적으로도 만족스러운 삶을 살고 있다(Fig. 1D).

2) 요약

총 5명의 성문상부 협착 환자에 대해 외래에서 MMC를 적용하였으며 1회에서 3회 정도의 적용으로 모든 환자에 서 합병증 없이 기도협착의 호전을 보였다. 단 1명의 환자에서 자가면역성 질환의 진행으로 인하여 재수술을 시행해

야 했다(Table 1).

4. 성문절제술 및 피열절제술 후 MMC의 국소 적용(n=3)

1) 증례

57세 남자 환자가 30년전부터 발생한 운동시 발생하는 호흡곤란을 주소로 삼성서울병원 이비인후과 외래에 내원 하였다. 환자는 후두암으로 1975년 타병원에서 방사선 치료를 받은 병력이 있었으며 이후 운동시 발생하는 호흡곤란 및 수면무호흡이 발생하였다. 내원 당시 진찰 소견 상 양측 성대 움직임이 거의 관찰되지 않았으며 임상적으로 방사선 치료와 관련된 성대 관절의 강직으로 판단되었다(Fig. 2A). 이에 대해서 좌측 성대절제술 및 피열부분절제술을 시행하였다. 이후 외래 경과관찰 도중 좌측 피열부위의 육아종이 관찰되었고 이에 대해서 외래에서 MMC를 3회 적용하였다(Fig. 2B). 이후 육아종은 치유되었으며 재발되지 않았다(Fig. 2C).

2) 요약

다양한 원인에 의해 발생한 양측성 성대마비에 대해서 일측 성대 및 피열절제술을 시행받은 3명의 환자에 대해서 외래에

Table 2. Group II : cordectomy & arytenoidectomy site granulation prevention

Age	Sex	Diagnosis	Operation	Application No.	Results	Side effects
57	M	Both VCP s/p RTx	L) Cordectomy, arytenoidectomy	3	No granulation	None
66	M	Both VCP s/p SGPL	L) Cordectomy, arytenoidectomy	2	No granulation	None
48	M	Both VCP s/p accident	L) Cordectomy, arytenoidectomy	3	No granulation	None

VCP : vocal cord palsy, RTx : radiation therapy, SGPL : supraglottic partial laryngectomy, s/p : status post

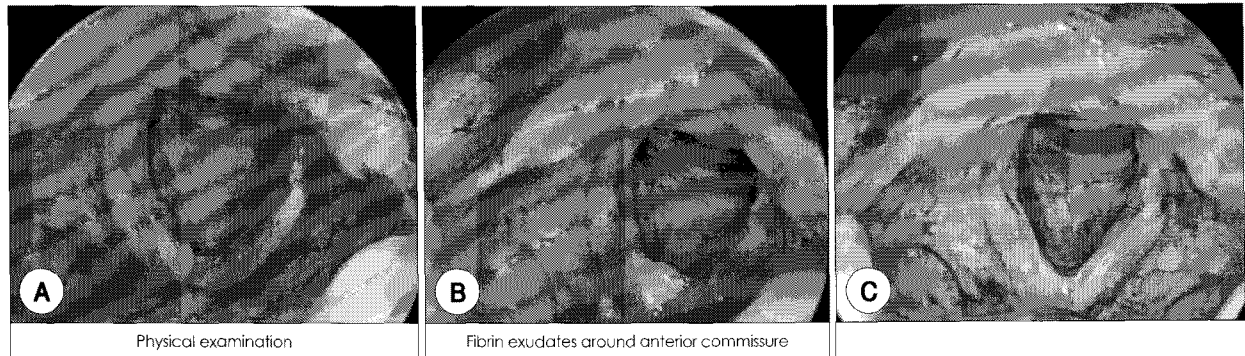


Fig. 3. Case : Laryngeal Web Prevention. A : Laryngeal papilloma at the right true vocal cord and anterior commissure. B : There were fibrin exudates around anterior commissure at postoperative 10 days. C : After a MMC application at the outpatient clinic, the surgical wound healed without remaining web around anterior commissure.

Table 3. Group III : laryngeal web prevention

Age	Sex	Diagnosis	Application No.	Results	Side effects
35	F	Laryngeal papilloma	4	Mild web around anterior commissure	Decreased mucosal wave
54	F	Laryngeal papilloma	2	Mild web around anterior commissure	None
34	M	Laryngeal papilloma	1	No web	None
56	F	Laryngeal papilloma	2	No web	None
32	M	Laryngeal papilloma	1	No web	None

서 MMC 국소 적용을 시도하였으며 2~3회의 적용으로 모든 환자가 부작용없이 육아종의 치유소견을 보였다(Table 2).

5. 전연합부 협착을 방지하기 위한 목적으로 MMC의 국소 적용 (n=5)

1) 증 례

54세 여자 환자가 수년전부터 발생한 애성을 주소로 삼성서울병원 이비인후과 외래에 내원하였다. 환자는 후두의 재발성 유두종(laryngeal papilloma)로 타병원에서 4차례 후두미세현미경수술로 유두종 제거를 시행받은 병력이 있었다. 이학적 검사 결과 우측 진성대 및 전연합부위에 유두종이 관찰되었으며 위치를 고려하였을 때 술 후 전연합부 유착이 우려되었다(Fig. 3A). 이에 대해서 후두미세현미경수술로 유두종 제거를 시행하였으며 이후 외래에서 경과관찰 중 전연합부위에 삼출액이 저류되어 있는 소견으로 외래에서 1회 MMC의 국소 적용 및 삼출물 제거를 시행하였다(Fig. 3B). 이후 외래 경과관찰 하였을 때 전연합부 유착의 진행소견없이 잘 치유된 양상을 관찰할 수 있었다

(Fig. 3C).

2) 요약

총 5명의 후두 유두종 환자에 대해서 외래에서 MMC의 국소 적용을 시행하였다. 1회에서 4회의 적용을 하였을 때 모두 전연합부 web이 없거나 미세한 정도로 남아 MMC의 국소 적용이 효과적임을 알 수 있었다. 단, MMC를 4회 적용한 환자에서 진성대의 점막 파동이 감소하여 애성이 발생하는 부작용이 발생하였다(Table 3).

고 찰

이상의 결과에서 기도 협착 환자에게 외래에서 시행하는 MMC의 반복적인 국소 적용은 마취가 충분히 이루어진다 면 기술적으로 충분히 시행가능한 술식이며 1) 성문상부 및 인두부위의 재협착을 방지하기 위한 목적으로, 2) 성대 및 피열절제술 시행 후 육아종의 형성을 방지하기 위한 목적으로, 3) 전연합부위 web의 형성을 방지하기 위한 목적

으로 사용하였을 때 효과적임을 알 수 있었다.

MMC가 상처 치유에 관여하는 기전에 대해서는 아직 완전히 밝혀지지 않았으나 여러 연구결과들에 의해 많은 부분이 밝혀지고 있다. MMC는 특정한 유전자(gene)의 전구 위치(promoter site)에 결합하여 유전자의 발현을 억제시킨다.^{12,13)} 토끼를 이용한 실험에서 MMC의 국소 적용은 세포외기질의 단백질(e.g. elastase)의 mRNA의 발현을 억제하는 것이 밝혀졌다.¹⁴⁾ 그리하여 MMC의 국소적용을 시행한 상처는 섬유화가 억제되어있는 것이 관찰되었다. 세포 배양 실험에서 인간의 진피 섬유아세포(fibroblast)가 다양한 농도의 MMC에 노출되었을 때 세포의 사멸은 없이 TGFβ1과 bTGF의 생성이 증가되어 결과적으로 collagen의 생성이 감소하는 것이 관찰되었다.¹⁵⁾ 즉, MMC는 섬유아세포의 증식과 반흔 형성을 억제하며, 섬유화를 지연시켜 반흔이 형성되기 전에 상피세포의 재생피화가 일어나게 한다고 알려져 있다.

MMC의 농도를 0.04 mg/mL로 국소 도포하였을 때 섬유아세포 증식의 억제가 관찰되었고 1 mg/mL로 국소 도포하였을 때는 세포독성이 관찰되었다.⁴⁾ 특히, 기도 환자에 있어서 고농도의 MMC의 국소 도포는 괴사된 조직 및 가피를 형성하여 기도 협착을 초래하였다는 보고가 있다.¹⁶⁾ 일반적으로 안과영역에서 녹내장 수술을 할 때 흔히 MMC를 0.4 mg/mL의 농도로 약 5분간 국소 도포하였을 때 대부분 부작용없이 효과를 보인다는 보고를 참고하여¹⁷⁾ 본 연구에서도 MMC의 농도를 0.4 mg/mL로 결정하였고 도포시간도 4~5분 내외로 하였으며, 이후 가피 등의 형성으로 인한 기도협착 등의 급성 합병증은 관찰되지 않았다. 하지만 이는 단기간의 경과관찰만 한 결과로 향후 기도협착 환자들에 대해서 MMC의 국소 적용 시에 정확한 농도 및 시간에 대해서 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

MMC는 1967년 익상편의 수술에 사용시 재발율이 감소함이 보고된 이후 현재까지 다양한 영역에서 사용되어지고 있는데, 주로 녹내장 수술과 누낭비강문합술 시에 흔히 사용되어 수술로 만들어진 배출구의 협착을 방지하도록 도와주는 역할을 하고 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 이비인후과 영역에서도 부비동 내시경 수술 후 중비도 및 부비동 배출구의 재협착을 방지하기 위한 목적으로 MMC를 국소 적용하고 있으며⁴⁾ 재발성의 기도협착에 또한 사용되어지고 있는데 대개는 술 중 1회의 적용만 시행하는 경우가 많다.

2002년 Mietz 등은 흥미로운 연구결과를 발표하였는데 녹내장 수술 시 술 중 1회의 MMC의 국소 적용과 술 후 3회의 반복적인 MMC의 국소 적용을 했을 때의 결과를 무

작위 전향적 연구로 비교분석하였다.²⁰⁾ 그 결과 안압, 시력은 두 군간에 통계적으로 의미있는 차이는 없었지만 수술 실패율이 6개월간 술 중 MMC의 적용군은 25%(6/24)인 반면 술 후 반복적인 MMC 적용군은 4%(1/24)로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 반면에 MMC의 국소 적용으로 인한 합병증은 양 군간의 차이를 보이지 않아 술 후 반복적인 MMC의 국소 적용이 더욱 효과적임을 보고하고 있었다. 이는 MMC를 적용했을 때 세포독성이 일어나지 않는 범위 내에서 가능한 한 섬유아세포의 증식을 많이 억제하는 것이 효과적인 것으로 생각해 볼 수 있겠다.

기도 협착 환자들에 있어서 반복적인 MMC의 국소 적용의 효과를 연구한 논문도 있었는데 2009년 Smith 등은 기도 협착 환자들에 있어서 3개월의 간격을 두고 수술을 시행하여 한 군은 MMC를 수술할 때마다 적용하여 2회의 적용을 하였고 다른 한 군은 MMC를 1회만 적용하고 나머지 1회는 식염수를 사용하여 양 군간의 예후를 비교하였다.¹¹⁾ 그 결과 기도 협착이 재발하는 시기가 MMC를 2회 적용한 군은 평균 3.8년이었고 MMC를 1회만 적용한 군은 평균 2.4년으로 차이를 보였다. 하지만 술 후 5년 경과 후 최종재발율은 양군 간의 차이는 없었다.

이상의 연구결과들은 종합하였을 때 MMC의 국소 적용은 1회만 적용하는 것보다는 2~3회의 반복적인 적용을 시행했을 때 더욱 효과적이라고 생각해볼 수 있겠다. 하지만 안과적인 질환이나 부비동 질환의 경우는 술 후 외래에서도 쉽게 MMC의 국소 적용을 시행할 수 있는 것과 달리 기도협착 환자들의 경우는 구역 반사 및 흡인의 문제로 인해 주로 수술 중 적용하는 보고만 관찰되었다. 따라서 반복적인 MMC의 국소 적용이 더욱 효과적이라는 가정하에 기도협착 환자들에게 있어서 외래에서 MMC의 국소 적용을 하는 것이 기술적으로 가능하다면 재발성의 기도협착 환자들에게서 재발율을 줄일 수 있을 것으로 생각하고 본 연구를 계획하였다.

본 연구의 결과 기도 협착 환자들에게 있어서도 마취가 충분히 이루어진다면 외래에서 시행하는 MMC의 국소 적용은 충분히 가능함을 알 수 있었다. 또한 기도협착의 재발을 줄이거나 육아종의 형성을 억제함에 있어서 효과적임을 알 수 있었다. 하지만 MMC를 반복적으로 적용하는 과정에서 외래에서 수차례 육아조직을 제거하는 시술을 시행하였는데, 상기 기술한 효과가 MMC의 적용과 관계없이 반복적으로 육아조직을 제거하는 시술에 의한 것은 아닌가하는 의문이 있다. 보다 정확한 검증을 위해서는 대조군을 설정해서 MMC 대신에 식염수 등을 적용하여 그 효과를 비교하는 연구가 필요할 것이다. 하지만 기도협착의 재발을

줄이기 위한 MMC의 효과가 이미 다수의 논문에서 입증되어있는 상황에서 식염수만 적용하는 대조군을 설정한다는 것은 윤리적으로 문제가 있을 소지가 있다. 그 외 본 연구는 장기간의 경과관찰 기간을 가지지 않았고 효과를 통계적인 방법을 사용하여 검증한 연구가 아니기 때문에 한계점을 많이 가지고 있다. 다만 기도 협착 환자들에게 있어서 외래에서 시행하는 MMC의 국소 적용의 적합성 및 효과에 대한 가능성을 제시하는 정도로 그 의미를 생각하는 것이 좋을 것으로 생각되며 향후 효과를 보다 객관적으로 검증하기 위해서는 상기 기술한 한계점을 보완한 잘 계획된 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

기도 협착 환자에게 외래에서 시행하는 MMC의 반복적인 국소 적용은 마취가 충분히 이루어진다면 기술적으로 충분히 시행가능한 술식이며 1) 성문상부 및 인두부위의 재협착을 방지하기 위한 목적으로, 2) 성대 및 피열절제술 시행 후 육아종의 형성을 방지하기 위한 목적으로, 3) 전연합부위 web의 형성을 방지하기 위한 목적으로 사용하였을 때 효과적이다. 단, 진성대 부위에 다회 적용하였을 때 점막 파동이 감소하는 부작용이 관찰되었으므로 주의를 요한다. 향후 이의 안전성 및 효과에 대한 보다 객관적인 검증을 위해 잘 계획된 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : Mitomycin · 국소도포 · 외래처치 · 후두협착 · 예방 및 치료.

REFERENCES

- Hata T, Sugawara R. *Mitomycin, a new antibiotic from Streptomyces. II. Description of the strain. J Antibiot (Tokyo) 1956;9 (4):147-51.*
- Tomasz M, Palom Y. *The mitomycin bioreductive antitumor agents: cross-linking and alkylation of DNA as the molecular basis of their activity. Pharmacol Ther 1997;76 (1-3):73-87.*
- Murakami M, Mori S, Kunitomo N. *[Studies on the pterygium. V. Follow-up information of mitomycin C treatment]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1967;71 (4):351-8.*
- Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, Pankratov MM, Shapshay SM. *Sinus surgery: does mitomycin C reduce stenosis? Laryngoscope 1998;108 (6):883-6.*
- Hartnick CJ, Hartley BE, Lacy PD, Liu J, Bean JA, Willging JP, et al. *Topical mitomycin application after laryngotracheal reconstruction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127 (10):1260-4.*
- Ribeiro Fde A, Guaraldo L, Borges Jde P, Zacchi FF, Eckley CA. *Clinical and histological healing of surgical wounds treated with mitomycin C. Laryngoscope 2004;114 (1):148-52.*
- Iniguez-Cuadra R, San Martin Prieto J, Iniguez-Cuadra M, Zuniga Erranz S, Jofre Pavez D, Gonzalez Bombardiere S, et al. *Effect of mitomycin in the surgical treatment of tracheal stenosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134 (7):709-14.*
- Roediger FC, Orloff LA, Courey MS. *Adult subglottic stenosis: management with laser incisions and mitomycin-C. Laryngoscope 2008;118 (9):1542-6.*
- Warner D, Brietzke SE. *Mitomycin C and airway surgery: how well does it work? Otolaryngol Head Neck Surg 2008;138 (6):700-9.*
- Hirshoren N, Eliashar R. *Wound-healing modulation in upper airway stenosis-Myths and facts. Head Neck 2009;31 (1):111-26.*
- Smith ME, Elstad M. *Mitomycin C and the endoscopic treatment of laryngotracheal stenosis: are two applications better than one? Laryngoscope 2009;119 (2):272-83.*
- Caron RM, Hamilton JW. *Preferential effects of the chemotherapeutic DNA crosslinking agent mitomycin C on inducible gene expression in vivo. Environ Mol Mutagen 1995;25 (1):4-11.*
- Ihnat MA, Lariviere JP, Warren AJ, La Ronde N, Blaxall JR, Pierre KM, et al. *Suppression of P-glycoprotein expression and multidrug resistance by DNA cross-linking agents. Clin Cancer Res 1997;3 (8):1339-46.*
- Gray SD, Tritle N, Li W. *The effect of mitomycin on extracellular matrix proteins in a rat wound model. Laryngoscope 2003;113 (2):237-42.*
- Chen T, Kunnavatana SS, Koch RJ. *Effects of mitomycin-C on normal dermal fibroblasts. Laryngoscope 2006;116 (4):514-7.*
- Duncavage JA, Ossoff RH, Toohill RJ. *Carbon dioxide laser management of laryngeal stenosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985;94 (6 Pt 1):565-9.*
- Mirza GE, Karakucuk S, Dogan H, Erkilic K. *Filtering surgery with mitomycin-C in uncomplicated (primary open angle) glaucoma. Acta Ophthalmol (Copenh) 1994;72 (2):155-61.*
- Selig YK, Biesman BS, Rebeiz EE. *Topical application of mitomycin-C in endoscopic dacryocystorhinostomy. Am J Rhinol 2000;14 (3):205-7.*
- Camara JG, Bengzon AU, Henson RD. *The safety and efficacy of mitomycin C in endonasal endoscopic laser-assisted dacryocystorhinostomy. Ophthal Plast Reconstr Surg 2000;16 (2):114-8.*
- Mietz H, Jacobi PC, Krieglstein GK. *Intraoperative episcleral versus postoperative topical application of mitomycin-C for trabeculectomies. Ophthalmology 2002;109 (7):1343-9.*