



# Mitomicina C no tratamento endoscópico de estenose traqueal: estudo prospectivo de coorte

Daniele Cristina Cataneo<sup>1,a</sup>, Aglaia Moreira Garcia Ximenes<sup>2,b</sup>, Antônio José Maria Cataneo<sup>1,c</sup>

1. Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-3400-2309>

b. <http://orcid.org/0000-0001-7677-8124>

c. <http://orcid.org/0000-0003-2330-9337>

Recebido: 24 novembro 2017.

Aprovado: 26 março 2018.

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a eficácia da mitomicina C (MMC) no tratamento endoscópico de estenose traqueal. **Métodos:** Pacientes com estenose laringotraqueal, traqueal ou traqueobrônquica foram tratados por meio de dilatação e MMC tópica. Foram empregados os seguintes critérios de inclusão: pacientes inaptos para cirurgia (por motivos médicos) no momento da avaliação; estenose membranosa com boa resposta a dilatação e estenose pós-operatória no local da anastomose. Foram analisadas as seguintes variáveis: etiologia da estenose; indicação de tratamento com MMC; local e extensão da estenose, bem como a porcentagem de estenose; presença de traqueostomia e tempo de seguimento. Os desfechos avaliados foram 12 meses ou mais sem sintomas, número de dilatações com aplicação de MMC tópica e complicações. **Resultados:** Vinte e dois pacientes (15 homens e 7 mulheres) foram tratados entre 2003 e 2010. As causas da estenose foram intubação endotraqueal em 15 pacientes e cirurgia em 8. A estenose traqueal pura foi observada em 13 pacientes, a subglótica, em 4, a traqueobrônquica, em 3 e a complexa, em 2. A extensão da estenose variou de 0,5 a 2,5 cm, e a porcentagem de estenose variou de 40 a 100%. Nove pacientes haviam sido submetidos a traqueostomia e apresentavam tubo T de Montgomery in situ. O tratamento teve êxito em 14 pacientes, que permaneceram sem sintomas durante pelo menos 12 meses. O número de aplicações de MMC tópica variou de 1 a 5, e as complicações foram infecção fúngica, quelóide, granuloma e enfisema mediastinal. **Conclusões:** A MMC é aparentemente eficaz no tratamento endoscópico de estenose traqueal.

**Descritores:** Estenose traqueal; Mitomicina; Endoscopia.

## INTRODUÇÃO

A estenose traqueal foi descrita pela primeira vez em 1880 por MacEwen em pacientes submetidos a intubação endotraqueal.<sup>(1)</sup> Em 1886, Colles a descreveu em pacientes com difteria tratados por meio de traqueostomia.<sup>(2)</sup> Em consequência da introdução do suporte avançado de vida na terapia intensiva no início da década de 1950, a intubação endotraqueal tornou-se mais comum, e tornaram-se mais comuns também os casos de lesão traqueal por trauma. Em meados do século XX, a estenose traqueal era tratada por meio de dilatação, uma forma de tratamento que permitia o desmame da intubação traqueal em muitos casos. No entanto, os avanços das técnicas cirúrgicas tornaram a ressecção traqueal o tratamento de escolha para a estenose traqueal. Não obstante, o tratamento da estenose traqueal inoperável ainda é um desafio; novas técnicas de tratamento endoscópico têm sido propostas, com bons resultados.<sup>(3)</sup> Os procedimentos endoscópicos podem, portanto, servir de ponte para o tratamento cirúrgico, mas também podem ser o tratamento definitivo para muitos pacientes, inclusive os possíveis candidatos a cirurgia, com taxas de sucesso de 32% a 66%.<sup>(4)</sup>

Substâncias tópicas como esteroides, anticoagulantes e mitomicina C (MMC) têm sido usadas para otimizar o

tratamento endoscópico. A mitomicina é um antibiótico natural produzido por *Streptomyces caespitosus*. Em 1956, Hata et al. descreveram a mitomicina A e B.<sup>(5)</sup> Em 1958, Wakaki et al. descreveram a MMC.<sup>(6)</sup> Além de ser um antibiótico, a MMC atua como agente antineoplásico ou alquilante por meio da inibição da síntese de DNA. A MMC foi usada pela primeira vez em 1963 por oftalmologistas na cirurgia de pterígio, com excelentes resultados,<sup>(7)</sup> e atualmente é amplamente usada como agente tópico para prevenir a formação de cicatriz após a cirurgia de catarata.

Os potenciais efeitos da MMC nas vias aéreas foram estudados pela primeira vez em 1998 por Ingrams et al.<sup>(8)</sup> Os autores investigaram o efeito da MMC na cicatrização da mucosa dos seios paranasais em coelhos e observaram inibição de fibroblastos quando a MMC foi usada a 0,04 mg/ml.<sup>(8)</sup> Embora estudos com animais e humanos tenham examinado o uso da MMC nas vias aéreas superiores e inferiores, ainda há dúvidas a respeito dessa questão, em virtude da natureza heterogênea dos estudos com humanos e da escassez de espécimes histológicos em estudos experimentais. Não obstante, com base em estudos anteriores, a MMC passou a ser usada no tratamento endoscópico de estenose das vias aéreas inferiores em nossa instituição em 2003. Portanto,

Endereço para correspondência:

Daniele Cristina Cataneo. Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, CEP 18618-687, Botucatu, SP, Brasil.

Tel.: 55 14 3880-1529. Fax: 55 14 3880-1669. E-mail: dcataneo@fmb.unesp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da MMC no tratamento endoscópico de estenose traqueal.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo de coorte realizado entre 2003 e 2010. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição e envolveu pacientes com estenose traqueal sem indicação de cirurgia. A MMC foi manuseada de acordo com as diretrizes da Secretaria de Atenção à Saúde.<sup>(9)</sup>

Os critérios de inclusão foram os seguintes: paciente acamado (com alta da UTI, mas com resolução incompleta da doença); infarto agudo do miocárdio recente; acidente vascular cerebral recente (com déficit neurológico ou alto risco de reintubação); transtorno psiquiátrico não controlado por medicação; estenose imatura (com ou sem traqueostomia realizada nos 3 primeiros meses após a lesão); estenose com inflamação aguda; re-estenose pós-operatória precoce ou tardia com boa resposta a dilatação; estenose membranosa com boa resposta a dilatação; estenose complexa (isto é, estenose em mais de um local ou estenose antiga com tubo T de Montgomery in situ). Os critérios de exclusão foram os seguintes: indicação de cirurgia no momento da avaliação inicial; doença congênita ou doença infecciosa na fase aguda (tuberculose e blastomicose, por exemplo); estenose extensa não suscetível a dilatação ou sem anel fibroso (malacia); pós-dilatação; ausência de ferida aberta; infecção traqueal ou traqueobrônquica.

Para avaliar a eficácia da MMC, realizava-se uma avaliação inicial por meio de broncoscopia rígida. Em seguida, realizava-se a dilatação da área estenótica e a aplicação de MMC tópica a 0,5 mg/ml durante 2 min; imediatamente após a dilatação, aplicava-se a MMC novamente por mais 2 min. Os pacientes com traqueostomia (tubo T de Montgomery in situ) foram reavaliados após 1 mês, ao passo que aqueles sem traqueostomia foram reavaliados após 2 semanas; caso necessário, aplicava-se a MMC novamente, como descrito acima. O tratamento foi interrompido nos pacientes que apresentaram complicações relacionadas com o medicamento, tais como infecção traqueal e alergia, bem como naqueles que não apresentaram resposta à primeira aplicação. Nos pacientes com resposta incompleta à MMC, mas aptos para cirurgia, o tratamento foi interrompido e a cirurgia foi indicada.

Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo; etiologia da estenose; indicação de tratamento com MMC; local e extensão da estenose, bem como a porcentagem de estenose (avaliados por meio de broncoscopia); presença de traqueostomia e tempo de seguimento. Foram avaliados os seguintes desfechos: resolução (isto é, estenose < 20% sem sintomas durante pelo menos 12 meses); número de dilatações com aplicação de MMC tópica e complicações. Foi realizada uma análise estatística descritiva, incluindo frequência, proporção, média e desvio-padrão.

## RESULTADOS

Vinte e dois pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram avaliados no período de 2003 a 2010. Destes, 15 eram do sexo masculino e 7 do sexo feminino. Além disso, 15 receberam tratamento primário com MMC. A estenose foi causada por intubação endotraqueal nesses pacientes, dos quais 9 haviam sido intubados em virtude de trauma e 6 em virtude de complicações de doença aguda ou crônica (Tabela 1).

Dos 22 pacientes incluídos no estudo, 8 receberam tratamento secundário para estenose pós-operatória (re-estenose no local da anastomose). Destes, 2 haviam sido submetidos a laringotraqueoplastia, 3 a traqueoplastia e 3 a traqueobroncoplastia (Tabela 2). Dos 3 pacientes submetidos a traqueoplastia, 1 havia recebido tratamento primário com MMC.

Houve dois casos de estenose no local da anastomose traqueobrônquica após a ressecção do brônquio principal direito: um deles em virtude de leiomiossarcoma e o outro em virtude de tuberculose. Além disso, houve um caso de estenose no local da anastomose traqueobrônquica após a ressecção realizada em virtude de oclusão completa brônquio principal esquerdo, de causa desconhecida.

Dos 22 pacientes incluídos no estudo, 13 apresentavam estenose traqueal, 4 apresentavam estenose subglótica, 3 apresentavam estenose traqueobrônquica e 2 apresentavam estenose complexa. Destes, 1 apresentava estenose laringotraqueal e 1 apresentava estenose da traqueia e brônquio principal esquerdo. A extensão da estenose variou de 0,5 a 2,5 cm (média: 1,25 cm), e a porcentagem de estenose variou de 40 a 100% (média: 76%).

Do total de pacientes incluídos no estudo, 9 haviam sido submetidos a traqueostomia e apresentavam tubo T de Montgomery in situ. Destes, 4 pertenciam ao grupo de pacientes com estenose pós-operatória e 6 pertenciam ao grupo de pacientes com estenose causada por intubação endotraqueal (o que significa que 1 dos 9 pacientes pertencia a ambos os grupos).

Dos 8 pacientes com estenose pós-operatória, 6 (75%) responderam bem ao tratamento e 2, não. Destes, um apresentou estenose após traqueobroncoplastia à esquerda (e, portanto, necessitou de prótese carinal) e o outro apresentou queloide no local da anastomose, o que resultou em redução de 50% do lúmen traqueal. Dos 15 pacientes com estenose causada por intubação endotraqueal, 8 (53%) responderam bem ao tratamento. O número de dilatações por paciente variou de 1 a 5 (média: 2,4).

Complicações decorrentes do uso de MMC ocorreram em 1 paciente, que apresentou infecção traqueobrônquica após a primeira aplicação. As demais complicações ocorreram em virtude da dilatação (enfisema mediastinal) ou da cirurgia (queloide no local da anastomose). A média de tempo de seguimento foi de 30 meses (variação: 12-72 meses).

Tabela 1. Pacientes com estenose causada por intubação endotraqueal.

Idade, anos/ sexo	Indicação de uso de MMC	Local da estenose	Porcentagem/ extensão da estenose <sup>a</sup>	Motivo da intubação	Tubo T in situ	Sem sintomas durante pelo menos 12 meses	Desfecho Aplicações de MMC tópica, n	Complicações	Desfecho final/tempo de seguimento, meses
28/F	Aguardando cirurgia	Subglote	100%/2,5 cm	Coma diabético	Não	Não	2		Traqueoplastia/12
45/M	Aguardando cirurgia	Traqueia	90%/2,5 cm	Abdome agudo	Não	Não	5		Traqueoplastia/12
38/F	Aguardando cirurgia	Traqueia	80%/2,5 cm	Acidente vascular cerebral	Não	Não	2		Traqueoplastia/12
60/M	Aguardando cirurgia	Traqueia	90%/1,0 cm	IAM	Não	Sim	2		Resolução/12
23/M	Tetraplegia	Traqueia	70%/1,0 cm	Trauma	Sim	Sim	1		Resolução/12
25/F <sup>b</sup>	Estenose membranosa	Traqueia	90%/1,0 cm	Trauma	Sim	Não	1	Quelóide	Traqueoplastia/26
47/M	Déficit neurológico	Traqueia	40%/2,5 cm	Trauma	Sim	Sim	1	Infecção fúngica	Resolução/29
12/F	Estenose membranosa	Traqueia	80%/0,5 cm	Trauma	Não	Sim	5		Resolução/18
33/M	Déficit neurológico	Traqueia	90%/0,5 cm	Trauma	Não	Sim	4		Resolução/14
48/M	Aguardando cirurgia	Traqueia	80%/1,0 cm	IAM	Não	Não	4		Traqueoplastia/12
24/M	Estenose complexa	Laringe + traqueia	40%/1,0 cm	Trauma	Não	Sim	2		Resolução/24
19/F	Estenose complexa	Traqueia + BPE	60%/2,5 cm	Trauma	Sim	Sim	4		Estenose traqueal, resolução/estenose do BPE, prótese carinal/24
19/M	Aguardando cirurgia	Subglote	90%/2,0 cm	Trauma	Não	Não	2		Traqueoplastia/12
29/M	Estenose antiga	Traqueia	40%/2,5 cm	Trauma	Sim	Não	3		Colocação de tubo T/12
26/M	Transtorno psiquiátrico	Subglote	80%/2,0 cm	Tentativa de suicídio	Sim	Sim	1		Resolução/24

MMC: mitomicina C; IAM: infarto agudo do miocárdio; e BPE: brônquio principal esquerdo. <sup>a</sup>Avaliadas por broncoscopia. <sup>b</sup>Paciente tanto com estenose causada por intubação endotraqueal como com estenose pós-operatória.

**Tabela 2.** Pacientes com estenose pós-operatória.

Idade, anos/ sexo	Local da estenose	Porcentagem/ extensão da estenose <sup>a</sup>	Tratamento cirúrgico	Tubo T de Montgomery in situ antes da cirurgia	Sem sintomas durante pelo menos 12 meses	Desfecho Aplicações de MMC tópica, n	Complicações	Desfecho final/tempo de seguimento, meses
29/M	Subglote	100%/0,5 cm	Laringotraqueoplastia	Sim	Sim	1	Re-estenose	Resolução após o uso de MMC/72
48/M	Traqueia + brônquios	40%/1,5 cm	Traqueobroncoplastia	Não	Sim	3		Resolução após o uso de MMC/72
32/F	Traqueia + brônquios	90%/0,5 cm	Traqueobroncoplastia	Não	Não	2	Enfisema mediastinal	Prótese carinal/12
50/F	Traqueia	80%/1,0 cm	Traqueoplastia	Não	Sim	3		Resolução após o uso de MMC/72
22/M	Traqueia + brônquios	80%/0,5 cm	Broncoplastia	Não	Sim	4	Enfisema mediastinal	Resolução após o uso de MMC/72
47/M	Traqueia	90%/2,0 cm	Traqueoplastia	Sim	Sim	2		Resolução após o uso de MMC/13
53/M	Traqueia	50%/1,5 cm	Traqueoplastia	Sim	Sim	2		Resolução após o uso de MMC/12
25/F <sup>b</sup>	Traqueia	90%/1,0 cm	Traqueoplastia	Sim	Não	1	Granuloma	50% de estenose/72

MMC: mitomicina C. <sup>a</sup>Avaliadas por meio de broncoscopia. <sup>b</sup>Paciente tanto com estenose causada por intubação endotraqueal como com estenose pós-operatória.

## DISCUSSÃO

O tratamento cirúrgico da estenose laringotraqueal por meio de ressecção do segmento estenótico e, em seguida, anastomose término-terminal, mostrou-se eficaz<sup>(10)</sup>; entretanto, nem todos os pacientes podem ser submetidos a esse tratamento. É, portanto, importante que haja um tratamento endoscópico eficaz para a estenose laringotraqueal. O tratamento endoscópico baseia-se na dilatação da área estenótica; entretanto, a cicatrização pode resultar em re-estenose. Medicamentos que impeçam a proliferação de fibroblastos podem retardar ou mesmo inibir esse processo.

A MMC foi usada pela primeira vez nas vias aéreas no final do século XX, e, desde então, poucos estudos demonstraram sua eficácia,<sup>(11,12)</sup> ao passo que outros mostraram que a MMC é ineficaz.<sup>(13)</sup> Embora tenha havido um aumento do número de casos de estenose laringotraqueal — um aumento provavelmente ocorrido em virtude do sucesso da medicina intensiva — a prevalência de estenose laringotraqueal ainda é baixa; entretanto, houve um aumento do número de casos de estenose complexa.<sup>(14)</sup> Nosso estudo demonstra que a dilatação com aplicação de MMC tópica é eficaz na manutenção da patência das vias aéreas; a probabilidade de resolução, caracterizada por  $\geq 12$  meses sem sintomas, é de aproximadamente 60%. Embora não tenhamos comparado a dilatação isolada e a dilatação com aplicação de MMC tópica no presente estudo, estudos retrospectivos mostram que esta é um método cujos resultados são melhores.<sup>(15-17)</sup>

O presente estudo mostra que pacientes internados na UTI podem ser liberados com segurança da UTI e aguardar cirurgia sem traqueostomia se o hospital tiver um centro de endoscopia respiratória onde se possam realizar dilatação e aplicação de MMC tópica. Nenhum dos 6 pacientes que aguardavam cirurgia necessitaram de traqueostomia; dilatações e aplicações de MMC tópica foram suficientes para manter a patência das vias aéreas. Outra vantagem é que a dilatação com aplicação de MMC tópica pode resultar em resolução da estenose traqueal sem intervenção cirúrgica. Quatro de nossos pacientes com transtornos neurológicos ou psiquiátricos alcançaram a resolução completa sem que fosse necessário realizar um procedimento mais invasivo; em pacientes assim, a reintubação é às vezes necessária em virtude da doença subjacente. A redução dos custos hospitalares é mais uma vantagem do tratamento endoscópico. Um de nossos pacientes que aguardavam cirurgia alcançou a resolução completa da estenose após o tratamento endoscópico. Relatou-se que o tratamento endoscópico com aplicação de MMC tópica é eficaz relativamente ao custo se 1 de 17 pacientes necessitar de uma operação a menos.<sup>(18)</sup> O tratamento endoscópico com aplicação de MMC tópica custa 455,00 dólares por paciente, ao passo que a cirurgia aberta custa 7.840,00 dólares, o que significa que é 17 vezes mais cara. Embora não seja possível comparar diretamente os dois países (isto é, os EUA e o Brasil), o tratamento cirúrgico é muito

mais caro que o tratamento endoscópico com MMC no Brasil também.

Estudos anteriores mostraram que a MMC é aparentemente eficaz no tratamento de estenose pós-operatória.<sup>(19)</sup> Dos 8 pacientes com estenose pós-operatória no presente estudo, apenas 2 não alcançaram a resolução, em virtude de estenose brônquica idiopática (em 1) e formação de queloide (em 1).

Apesar das vantagens do uso de MMC no tratamento endoscópico de estenose traqueal, várias questões precisam ser investigadas a fundo. Em nosso estudo, houve dois casos de estenose complexa (isto é, estenose em mais de um local), e apenas um respondeu ao tratamento. Além disso, houve dois casos de estenose membranosa. Embora esperássemos que fossem ser facilmente resolvidos por meio do tratamento endoscópico com aplicação de MMC tópica, 1 paciente não respondeu ao tratamento e, portanto, necessitou de traqueoplastia.

Não há consenso na literatura a respeito do número de procedimentos necessários. Em um ensaio clínico randomizado, prospectivo, duplo-cego e controlado por placebo,<sup>(20)</sup> duas aplicações de MMC foram consideradas mais eficazes que apenas uma no tratamento endoscópico de estenose laringotraqueal.

A obstrução das vias aéreas é a principal complicação causada pela MMC e sua toxicidade local. Embora não tenha havido casos de obstrução das vias aéreas no presente estudo, houve um caso de acúmulo rápido de detrito fibrinoso no sítio cirúrgico, o que resultou em obstrução parcial das vias aéreas, como descrito anteriormente.<sup>(21)</sup> A única complicação relacionada com a MMC no presente estudo foi infecção fúngica; enfisema e cicatriz hipertrófica foram complicações atribuídas à dilatação e predisposição individual, respectivamente.

Embora o tratamento com MMC tenha resultado em resolução da estenose em pouco mais da metade dos casos no presente estudo, a MMC mostrou-se eficaz ao ser usada com a dilatação traqueal no tratamento de estenose pós-operatória e estenose causada por intubação endotraqueal. Em casos de estenose causada por intubação endotraqueal, a MMC é eficaz em manter a patência das vias aéreas sem a necessidade de prótese ou traqueostomia, levando à resolução completa da estenose ou mantendo a patência do lúmen até que os pacientes possam ser operados. Portanto, a aplicação de MMC tópica é uma opção de tratamento para pacientes que não possam ser submetidos a cirurgia, bem como para aqueles com re-estenose pós-cirúrgica.

## REFERÊNCIAS

- MacEwen W. Clinical Observations on the Introduction of Tracheal Tubes by the Mouth Instead of Performing Tracheotomy or Laryngotomy. *Br Med J*. 1880;2:122-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.1021.122>
- Colles CJ. On Stenosis of the Trachea after Tracheotomy for Croup and Diphtheria. *Ann Surg*. 1886;3(6):499-507.
- Parker NP, Bandyopadhyay D, Misono S, Goding GS Jr. Endoscopic cold incision, balloon dilation, mitomycin C application, and steroid injection for adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2013;123(1):220-5. <https://doi.org/10.1002/lary.23638>
- Viveiros F, Gomes J, Oliveira A, Neves S, Almeida J, Moura Sá J. Topical application of mitomycin-C as an adjuvant treatment to bronchoscopic procedures in post-intubation tracheal stenosis. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(6):276-80. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.06.006>
- Hata T, Sano Y, Sugawara R, Matsumae A, Sano Y, Shima T, et al. Mitomycin, a new antibiotic from *Streptomyces* I. *J Antibiot (Tokyo)*. 1956;9(4):141-6.
- Wakaki S, Marumo H, Tomioka K, Shimizu G, Kato E, Kamada H, et al. Isolation of new fractions of antitumor mitomycins. *Antibiot Chemother (Northfield)*. 1958;8(5):228-40.
- Kunitomo N, Mori S. Studies on pterygium. Part 4. A treatment of the pterygium by mitomycin C instillation. *Acta Soc Ophthalmol Jpn*. 1963;67:601-7.
- Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, Pankratov MM, Shapshay SM. Sinus surgery: does mitomycin C reduce stenosis? *Laryngoscope*. 1998;108(6):883-6. <https://doi.org/10.1097/00005537-199806000-00017>
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA [cited 2017 Oct 1]. Manual de boas práticas. Exposição ao risco químico na central de quimioterapia: conceitos e deveres. 2015. [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual\\_quimioterapia\\_2015.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual_quimioterapia_2015.pdf)
- Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ, Wain JC, Wright CD. Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(3):486-92; discussion 492-3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70279-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70279-2)
- Correa AJ, Reinisch L, Sanders DL, Huang S, Deriso W, Duncavage JA, et al. Inhibition of subglottic stenosis with mitomycin-C in the canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(11 Pt 1):1053-60.
- Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, Huang S, Page RN, Baranowski B, et al. Preservation of function and histologic appearance in the injured glottis with topical mitomycin-C. *Laryngoscope*. 1999;109(7 Pt 1):1125-9. <https://doi.org/10.1097/00005537-199907000-00022>
- Madan K, Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Utility of rigid bronchoscopic dilatation and mitomycin C application in the management of post intubation tracheal stenosis: case series and systematic review of literature. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2012;19(4):304-10. <https://doi.org/10.1097/LBR.0b013e3182721290>
- Nouraei SA, Ma E, Patel A, Howard DJ, Sandhu GS. Estimating the population incidence of adult post-intubation laryngotracheal stenosis. *Clin Otolaryngol*. 2007; 32(5):411-2. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2007.01484.x>
- Perepelitsyn I, Shapshay SM. Endoscopic treatment of laryngeal and tracheal stenosis-has mitomycin C improve the outcome? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(1):16-20. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.03.001>
- Simpson CB, James JC. The efficacy of mitomycin-C in the treatment of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2006;116(10):1923-5. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000235934.27964.88>
- Reichert LK, Zhao AS, Galati LT, Shapshay SM. The Efficacy of Mitomycin C in the Treatment of Laryngotracheal Stenosis: Results and Experiences with a Difficult Disease Entity. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(6):351-8. <https://doi.org/10.1159/000439174>
- Ubell ML, Ettema SL, Toohill RJ, Simpson CB, Merati AL. Mitomycin-c application in airway stenosis surgery: analysis of safety and costs. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(3):403-6. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.10.057>
- 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. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.10.1260>
- 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. <https://doi.org/10.1002/lary.20056>
- Hueman EM, Simpson CB. Airway complications from topical mitomycin C. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(6):831-5. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.07.031>