

PHẪU THUẬT NỘI SOI BÍT TẮC KHÍ QUẢN THAI NHI (FETO): CAN THIỆP TRƯỚC SINH THOÁT VỊ HOÀNH BẨM SINH

BS. Phan Kiều Linh¹, BS. Nguyễn Hoàng Long²

¹Bệnh viện Hùng Vương, ²The Chinese University of Hong Kong

MỞ ĐẦU

Thoát vị hoành bẩm sinh (Congenital diaphragmatic hernia – CDH) là tình trạng khiếm khuyết cơ hoành nên các tạng trong ổ bụng thoát vị vào lồng ngực, ngăn cản sự phát triển bình thường của phổi dẫn đến biến chứng thiếu sản phổi và tăng áp phổi. Tần suất của bệnh lý này là khoảng 3/10.000 trẻ sơ sinh và tỷ lệ sống sót sau sinh là khoảng 70%^[1,2]. Về phân loại, CDH bên trái chiếm đa số với 85%, bên phải là 13% và CDH hai bên hiếm gặp^[3]. Tùy thuộc vào vị trí và kích thước của lỗ thoát vị mà tạng thoát vị có thể là gan, ruột, lách và/hoặc dạ dày.

Để tiên lượng kết cục thai kỳ CDH đơn độc có thể dựa vào: kích thước phổi, vị trí gan và dạ dày trong lồng ngực. Phương pháp có giá trị tốt nhất và được sử dụng rộng rãi nhất là siêu âm: đo diện tích phổi lạnh/chu vi đầu (LHR: Lung – to – Head Ratio) và tùy chỉnh theo tuổi thai biểu thị bằng phần trăm LHR quan sát/LHR mong đợi (o/e LHR: observed/expected). Đối với CDH bên trái, dựa vào o/e LHR và vị trí của gan để phân độ thiếu sản phổi mức độ nặng, trung bình hoặc nhẹ tương ứng với tỷ lệ sống sót lần lượt là 18%, $\geq 60\%$ và $\geq 85\%$ ^[4]. CDH bên phải có tiên lượng xấu hơn và không dựa vào vị trí của gan để phân mức độ. Với o/e LHR là 50% thì khả năng sống sót sau sinh là 20%^[5].

Tỷ lệ tử vong sơ sinh của CDH nặng là cao

đều được can thiệp điều trị ngay sau sinh, từ đó đưa ra sự quan tâm về việc điều trị bệnh lý này từ thời kỳ bào thai. Sửa chữa lỗ thoát vị qua phẫu thuật mở tử cung được nghiên cứu đầu tiên, tuy nhiên cách tiếp cận này không mang lại hiệu quả. Mặt khác, khiếm khuyết về giải phẫu có thể sửa chữa sau sinh do đó đây không phải là vấn đề chính. Mục đích của can thiệp trước sinh là giảm thiểu sản phổi và tăng áp phổi. Vào đầu thế kỷ 21, kỹ thuật tắc khí quản đã được chuyển từ thực nghiệm trên động vật sang ứng dụng lâm sàng ở người và từ phẫu thuật mở tử cung để kẹp khí quản sang nội soi bít tắc khí quản bằng bóng có thể tháo rời (Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion – FETO)^[6].

FETO được thực hiện tại các trung tâm chuyên sâu có sự phối hợp của các chuyên gia sản khoa và nhi khoa. Kỹ thuật này được chỉ định trên một số trường hợp CDH nhất định và giúp giảm tỷ lệ tử vong sơ sinh, tuy nhiên tăng nguy cơ sinh non. Trong bài viết này, chúng tôi sẽ trình bày về cơ chế tác động, kỹ thuật thực hiện, lợi ích và nguy cơ của FETO – can thiệp xâm lấn tối thiểu và duy nhất hiện nay được lựa chọn để điều trị CDH.

SƠ LƯỢC VỀ LỊCH SỬ CỦA FETO

Vào những năm 1990, Harrison và cộng sự bắt đầu nghiên cứu về điều trị CDH trong bào thai bắt đầu với kỹ thuật mở tử cung để

sửa chữa khiếm khuyết giải phẫu cơ hoành, tuy nhiên không cải thiện tỷ lệ sống sau sinh và tăng nguy cơ sinh non. Ngoài ra, phương pháp này liên quan với nguy cơ cao tử vong thai nhi trong quá trình đưa gan về ổ bụng. Do những kết cục bất lợi trên, biện pháp điều trị này không được ủng hộ và các chiến lược can thiệp tiền sản khác được nghiên cứu^[6].

Thai nhi có hội chứng tắc nghẽn đường hô hấp trên (CHAOS) có tăng sản phổi lúc sinh và quan sát thực nghiệm trên động vật nhận thấy các thai hẹp khí quản có phổi lớn hơn^[6]. Từ đó kỹ thuật làm tắc khí quản thai nhi được phát triển với mục đích kích thích sự phát triển và trưởng thành phổi. Ban đầu tắc khí quản được thực hiện bằng mở tử cung, phẫu tích cổ thai nhi và kẹp khí quản, có hiệu quả kích thích phổi phát triển, tuy nhiên đây vẫn là một can thiệp lớn tăng nguy cơ cho thai nhi, do đó kỹ thuật tắc khí quản qua nội soi được nghiên cứu.

Năm 2001, Harrison và cộng sự thực hiện thành công kỹ thuật Fetendo – đó là bóc lột tử cung qua mở bụng, sau đó đưa dụng cụ nội soi qua lỗ trocar 5 trên tử cung để chèn bóng khí quản. Tuy nhiên, nghiên cứu ngẫu nhiên vào năm 2003 đã kết luận rằng kỹ thuật này không giảm tỷ lệ tử vong sơ sinh và bệnh suất so với việc chỉ theo dõi và điều trị sau sinh tại các trung tâm chuyên sâu^[7]. Năm 2004, Deprest và cộng sự đã giới thiệu kỹ thuật FETO – đưa canula 3,3 mm qua trocar và sau đó đưa dụng cụ nội soi qua canula để tắc khí quản. Trong kỹ thuật này không cần mở bụng mà sẽ đưa trocar từ thành bụng đến tử cung^[8]. Và đây hiện là phương pháp tắc khí quản trong bào thai duy nhất được áp dụng để điều trị CDH.

CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA FETO

Khí quản thai nhi bị tắc sẽ làm dịch phổi tích tụ và gây giãn nở phổi. Quá trình này

kích hoạt một con đường kích thích sự tăng sinh và phát triển của đường thở và mạch máu phổi, được tóm tắt bằng thuật ngữ PLUG (Plug the Lung Until it Grows: bít tắc phổi cho đến khi phổi trưởng thành). Nhờ đó giảm mức độ nặng của thiếu sản phổi và tăng áp phổi. Tuy nhiên, nếu tắc khí quản đến khi sinh, số lượng tế bào phế nang type II thấp đáng kể và dẫn đến thiếu hụt surfactant. Do vậy để cân bằng số lượng tế bào type I và type II khi sinh thì nên tháo bóng trước sinh. Đây là một bước quan trọng trong điều trị FETO^[3].

CHỈ ĐỊNH

Khoảng 2/3 CDH được chẩn đoán trên siêu âm quý II với hình ảnh tim và các cơ quan ổ bụng không nằm ở vị trí bình thường. CDH bên trái có tim bị đẩy lệch sang phải do sự thoát vị của dạ dày, ruột và có thể là một phần gan vào lồng ngực. Hình ảnh bóng hơi dạ dày ngang mặt cắt tim gặp trong 80% CDH bên trái và chẩn đoán tương đối dễ trong trường hợp này. Chẩn đoán sẽ khó hơn nếu tạng thoát vị là ruột và/hoặc gan vì các cơ quan này có phản âm tương tự như nhu mô phổi hoặc khối u trong lồng ngực gây đè đẩy trung thất. Chẩn đoán CDH ở quý I hiện nay vẫn là thách thức với tỷ lệ phát hiện dưới 30% chủ yếu do lỗ thoát vị nhỏ và sự thoát vị của các tạng ổ bụng xảy ra muộn^[9]. Sau khi chẩn đoán (hoặc nghi ngờ) CDH, các thai phụ sẽ được chuyển lên trung tâm tiền sản chuyên sâu. Tại đây, thai nhi sẽ được đánh giá dựa vào siêu âm chuyên sâu, cộng hưởng từ và xét nghiệm di truyền với hai mục đích: (1) loại trừ các bất thường cấu trúc và di truyền kèm theo vì nếu có các bất thường này tiên lượng bệnh sẽ thay đổi đáng kể và (2) đánh giá mức độ nặng của thiếu sản phổi.

Các thai kỳ CDH đơn thai và có tiên lượng sau sinh xấu là nhóm đối tượng để can

thIỆP FETO. Theo báo cáo của Jani và cộng sự năm 2007, tỷ lệ sơ sinh sống của CDH bên trái nếu có thiếu sản phổi nặng và trung bình lần lượt là < 25% và 55%^[10]. Đối với CDH bên phải có thiếu sản phổi nặng thì tỷ lệ sơ sinh sống là 17%^[11]. Như vậy đây là nhóm các thai kỳ được can thiệp FETO trước sinh. Tiêu chuẩn để phân loại mức độ nặng của CDH sẽ được trình bày trong **Bảng 1**.

KỸ THUẬT THỰC HIỆN

Thời điểm thực hiện

Phẫu thuật FETO được thực hiện vào thời điểm 27⁺⁰ – 29⁺⁶ tuần nếu thiếu sản phổi nặng (gọi là đặt bóng sớm) hoặc 30⁺⁰ – 31⁺⁶ tuần nếu thiếu sản phổi trung bình (gọi là đặt bóng muộn) nhằm giảm nguy cơ sinh non ở nhóm này^[14].

Kỹ thuật

Chuẩn bị

FETO được thực hiện dưới gây tê vùng với thuốc an thần vừa phải. Dự phòng giảm co (atosiban, indomethacin hoặc nifedipin) và kháng sinh đến 24 giờ sau thủ thuật. Thai phụ nằm ngửa, có thể nghiêng qua một bên để tránh chèn ép tĩnh mạch chủ dưới. Cần bộc lộ thai nhi ở tư thế thuận lợi (có thể thực hiện ngoại xoay thai). Dưới hướng dẫn siêu âm, dùng kim 22G tiêm bắp thai nhi bằng pancuromin, atropine và fentanyl để gây tê, bất động và dự phòng nhịp tim thai nhanh.

Cách tiến hành

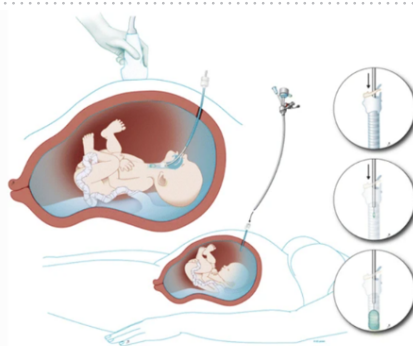
Sau khi vô khuẩn và gây tê dưới da, rạch một đường nhỏ trên bụng để đâm trocar. Đưa cannula 3,3 mm qua trocar vào buồng ổ dưới hướng dẫn siêu âm, lưu ý tránh chạm vào bánh nhau và vuông góc nhất có thể với chóp mũi thai nhi. Ống soi phế quản 1,3 mm với một catheter có bóng cao su nằm bên trong được đưa vào buồng ổ hướng đến miệng thai nhi. Các mốc để định vị tiếp theo là mũi, nhân trung, lưỡi, rãnh khẩu cái, lưỡi gà, nắp thanh quản và cuối cùng là dây thanh quản. Ống soi dần dần được đưa vào khí quản đến khi quan sát được cửa (carina – vòng sụn khí quản thấp nhất), sau đó tại vị trí giữa dây thanh quản và cửa tiến hành bơm bóng cao su bằng nước muối sinh lý để tắc khí quản^[3]. Thời gian thực hiện phẫu thuật trung bình là 10 phút (3 – 93 phút)^[15]. Thời gian phẫu thuật phụ thuộc chủ yếu vào kinh nghiệm phẫu thuật viên, tư thế thai nhi và có liên quan trực tiếp đến nguy cơ vỡ ối, sinh non.

Theo dõi

Từ thời điểm thực hiện FETO đến khi tháo bóng, thai phụ sẽ được thăm khám mỗi 1 – 2 tuần để đánh giá sức khỏe, sự tăng trưởng thai và đo chiều dài cổ tử cung nhằm ước tính nguy cơ sinh non. Trên siêu âm, bóng có dạng là một cấu trúc giảm âm chứa đầy dịch không có mạch máu đến và nằm ngay dưới dây thanh quản giữa hai động mạch

Bảng 1. Tiêu chuẩn phân loại mức độ nặng của CDH trên siêu âm^[5,12,13].

Vị trí CDH, mức độ nặng	Tiêu chuẩn phân độ trên siêu âm
CDH trái	Nặng – o/e LHR < 25% bất kể vị trí gan.
	Trung bình – o/e LHR 25,0% – 34,9% bất kể vị trí gan.
	– hoặc o/e LHR 35,0% – 44,9% với gan nằm trong lồng ngực.
CDH phải	Nặng – o/eLHR < 45% bất kể vị trí gan.



Hình 1. Các bước tiếp cận tử cung và khí quản thai nhi trong kỹ thuật FETO.

cảnh chung. Trong vòng 1 tuần sau FETO, phổi thai nhi có dạng tăng âm và sự thay đổi về nhu mô phổi được biểu thị bằng sự thay đổi o/e LHR^[3]. Trong thời gian này, thai phụ cần ở gần bệnh viện để nếu có dấu hiệu sinh non hay vỡ ối thì sẽ được tháo bóng kịp thời. Cần đo lượng nước ối để loại trừ đa ối vì đây là bệnh cảnh thường gặp trong CDH và có liên quan với tăng nguy cơ vỡ ối, sinh non. Nếu khoang ối lớn nhất > 12 cm có thể tiến hành giảm ối.

Kỹ thuật tháo bóng

Bóng dự kiến được tháo vào thời điểm 34 tuần. Trì hoãn tháo bóng vào thời điểm 34 – 37 tuần hiện không được khuyến cáo vì tăng nguy cơ phải tháo bóng cấp cứu ở các trường hợp vỡ ối hay có chuyển dạ. Ngoài ra, có một số bằng chứng còn cho thấy tỷ lệ sơ sinh sống cao hơn nếu bóng được tháo ít nhất 24 giờ trước khi sinh^[14].

Có hai kỹ thuật tháo bóng được áp dụng đó là làm thủng bóng trực tiếp hoặc tháo bóng qua nội soi. Trong trường hợp tư thế thai nhi thuận lợi, dưới hướng dẫn siêu âm dùng kim 20 – 22 G đi về phía vai trước thai nhi, điều này giúp kim tránh được dây rốn nếu dây rốn nằm ở vùng cổ và dùng kim trực tiếp làm thủng bóng. Sau khi thủng, bóng sẽ được đẩy ra ngoài buồng ối bởi dịch trong khí quản. Nếu tư thế thai không thuận lợi, bóng sẽ được lấy qua ống soi. Qua ống soi phế quản, dùng dụng cụ kẹp để giữ bóng và dùng kim làm thủng bóng. Bóng sau đó sẽ được lấy ra khỏi khí quản bằng dụng cụ kẹp^[3].

Trung tâm thực hiện FETO

Một lo ngại đáng chú ý khi thực hiện FETO rộng rãi ở nhiều đơn vị đó là nguy cơ tử vong chu sinh liên quan đến việc thất bại tháo bóng trong lúc chuyển dạ. Do đó FETO chỉ nên được thực hiện tại các trung tâm chuyên sâu có kinh nghiệm về nội soi thai nhi, có một số lượng bệnh CDH đủ lớn, có

kinh nghiệm đánh giá mức độ thiếu sản phổi thai nhi và phẫu thuật viên đã được đào tạo với kỹ thuật tắc khí quản bằng bóng cũng như tháo bóng. Đồng thời, trung tâm cần đảm bảo việc tháo bóng có thể thực hiện bất cứ thời điểm nào, 24 giờ một ngày, 7 ngày một tuần^[14].

HIỆU QUẢ CỦA FETO

Một nghiên cứu quan sát đa trung tâm trên 210 trường hợp CDH nặng được can thiệp FETO đã so sánh sự khác nhau giữa tỷ lệ sơ sinh sống sau phẫu thuật với tỷ lệ sống dự đoán theo dữ liệu đăng ký trước sinh ở nhóm thai kỳ được quản lý theo dõi. Kết quả nhận thấy, sau đặt bóng tỷ lệ sơ sinh sống nhóm CDH bên trái nặng tăng từ 24,1% lên 49,1% và nhóm CDH bên phải nặng là từ 0% lên 35,3%. Tuy nhiên, phẫu thuật này tăng nguy cơ ối vỡ non và sinh non do đó có ảnh hưởng lên cơ hội sống của sơ sinh^[15].

Vì thiếu các dữ liệu ngẫu nhiên nên thử nghiệm TOTAL (Tracheal Occlusion to Accelerate Lung growth – tắc khí quản để tăng trưởng thành phổi) được tiến hành với thiết kế nghiên cứu nhóm song song, ngẫu nhiên. Trong thử nghiệm này, thai nhi được điều trị bằng FETO hoặc theo dõi ngẫu nhiên và được điều trị ngay sau sinh cùng một phác đồ. Can thiệp đặt bóng sớm nếu thiếu sản phổi nặng và muộn nếu thiếu sản phổi trung bình. Phân tích trên nhóm CDH trái thiếu sản phổi nặng nhận thấy tỷ lệ sơ sinh sống đến khi xuất viện ở nhóm FETO là 40% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm theo dõi là 15% (RR 2,67; KTC 95%, 1,22 – 6,22; p = 0,009)^[12]. Với CDH trái thiếu sản phổi trung bình, nhóm FETO có tỷ lệ sơ sinh sống đến khi xuất viện là 63% và tỷ lệ này trong nhóm theo dõi là 50%. Mặc dù FETO dường như có hiệu quả nhưng không mang lại sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (RR 1,23; KTC 95%,

0,99 – 1,63, $p = 0,06$)^[13]. Có hai cách được đưa ra để giải thích cho sự khác nhau về hiệu quả của FETO giữa hai nhóm trên đó là lợi ích FETO giảm nếu o/e LHR tăng hoặc hiệu quả của can thiệp chủ yếu phụ thuộc vào thời điểm đặt bóng sớm hay muộn hơn là mức độ thiếu sản phổi. Để trả lời cho câu hỏi này một phân tích thứ cấp với dữ liệu từ 2 thử nghiệm TOTAL trên được tiến hành. Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm đánh giá tác động của thời điểm thực hiện đặt bóng và tỷ số o/e LHR đến hiệu quả điều trị của FETO. Kết quả là đặt bóng muộn có tỷ lệ sơ sinh sống cao hơn nhóm theo dõi (OR = 1,78; KTC 95%, 1,05 – 3,01; $p = 0,031$) và không có sự khác nhau về tỷ lệ sống giữa nhóm đặt bóng sớm và đặt bóng muộn (OR = 1,53; KTC 95%, 0,6 – 3,91; $p = 0,37$). Khi phân tích kết hợp thì nhận thấy đặt bóng sớm có tỷ lệ sơ sinh sống cao hơn nhóm theo dõi (OR = 2,73; KTC 95%, 1,15 – 6,49). Như vậy can thiệp FETO có hiệu quả cao hơn điều trị theo dõi dù là với đặt bóng sớm hay muộn. Ngoài ra trong nghiên cứu này nhận thấy hiệu quả FETO không phụ thuộc vào o/e LHR^[16]. Với CDH bên phải nặng, một nghiên cứu hồi cứu không ngẫu nhiên cũng kết luận rằng tỷ lệ sơ sinh sống ở nhóm FETO là 41% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm theo dõi có cùng diện tích phổi lành là 15% ($p = 0,014$)^[5].

NGUY CƠ CỦA FETO

Dù là thủ thuật xâm lấn tối thiểu nhưng kỹ thuật này liên quan với tăng nguy cơ ối vỡ non và sinh non, đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu. Thử nghiệm TOTAL ở nhóm CDH trái có thiếu sản phổi nặng nhận thấy FETO tăng nguy cơ ối vỡ non (47% so với 11%; RR = 4,51; KTC 95%, 1,83 – 11,9) và tăng nguy cơ sinh non (75% so với 29%; RR = 2,59; KTC 95%, 1,59 – 4,52)^[12]. Kết quả

tương tự được ghi nhận ở nhóm CDH trái thiếu sản phổi trung bình với tỷ lệ ối vỡ non và sinh non ở nhóm FETO cao hơn nhóm theo dõi (44% so với 12%; RR = 3,79; KTC 95%, 2,13 – 6,91) và (64% so với 22%; RR = 2,86; KTC 95%, 1,94 – 4,34)^[13]. Ngoài ra, dữ liệu từ nghiên cứu khác trên nhóm CDH phải nặng nhận thấy tuổi thai khi sinh trung bình ở nhóm FETO là $34,4 \pm 2,7$ tuần thấp hơn nhóm theo dõi là $36,8 \pm 3,0$ tuần ($p < 0,0001$)^[5].

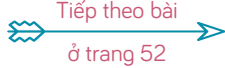
KẾT LUẬN

Hiện nay đã có chứng cứ mức độ I ủng hộ can thiệp FETO trong một số trường hợp CDH nhất định, tuy nhiên kỹ thuật này chỉ nên được thực hiện tại các trung tâm chuyên sâu có đủ điều kiện^[14]. Bên cạnh đó, cần thực hiện các nghiên cứu để đánh giá ảnh hưởng của sinh non đến tỷ lệ sơ sinh sống sau FETO, sự khác nhau về tác động của đặt bóng sớm và muộn với nhóm thiếu sản phổi trung bình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. EUROCAT. EUROCAT Statistical Monitoring Report – 2012. 2015.
2. Gupta VS, Harting MT, Lally PA, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Mortality in Congenital Diaphragmatic Hernia: A Multicenter Registry Study of Over 5000 Patients Over 25 Years. *Ann Surg*. 2021.
3. Van der Veecken L, Russo FM, De Catta L, et al. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion and reestablishment of fetal airways for congenital diaphragmatic hernia. *Gynecol Surg*. 2018;15(1):9.
4. Jani J, Nicolaidis KH, Keller RL, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(1):67–71.
5. Russo FM, Cordier AG, Basurto D, et al. Fetal endoscopic tracheal occlusion reverses the natural history of right-sided congenital diaphragmatic hernia: European multicenter experience. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(3):378–385.
6. Perrone EE, Deprest JA. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: a narrative review of the history, current practice, and future directions. *Transl Pediatr*. 2021 May;10(5):1448 – 1460.
7. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al (2003). A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13;349(20):1916 – 24.
8. Deprest J, Gratacos E, Nicolaidis KH; FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Aug;24(2):121 – 6.
9. Russo FM, Debeer A, De Coppi P, et al. What should we tell parents? Congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn*. 2022 Mar;42(3):398 – 407.
10. Jani J, Nicolaidis KH, Keller RL, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated

Mời xem tiếp
ở trang 62



Tiếp theo bài
ở trang 52

PHẪU THUẬT NỘI SOI BÍT TẮC KHÍ QUẢN THAI NHI (FETO): CAN THIỆP TRƯỚC SINH THOÁT VỊ HOÀNH BẨM SINH

- diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(1):67-71.
11. DeKoninck P, Gomez Q, Sandaite I, et al. Right - sided congenital diaphragmatic hernia in a decade of fetal surgery. *BJOG.* 2015 Jun;122(7):940 - 6.
 12. Deprest JA, Nicolaides KH, Benachi A, et al. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med.* 2021 Jul 8;385(2):107 - 118.
 13. Deprest JA, Benachi A, Gratacos E, et al. Randomized Trial of Fetal Surgery for Moderate Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med.* 2021 Jul 8;385(2):119 - 129.
 14. Russo F, Benachi A, Gratacos E, et al. Antenatal management of congenital diaphragmatic hernia: What's next ? *Prenat Diagn.* 2022 Mar;42(3):291 - 300.
 15. Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep;34(3):304 - 10.
 16. Van Calster B, Benachi A, Nicolaides KH, et al. The randomized Tracheal Occlusion To Accelerate Lung growth (TOTAL) - trials on fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia: reanalysis using pooled data. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Apr;226(4):560.e1 - 560.e24.