PHÂN TÍCH CÁC NGUYÊN NHÂN DẪN TỚI TỬ VONG SAU CẮT KHỐI TÁ TỤY

TRỊNH HỒNG SƠN, PHẠM THẾ ANH, NGUYỄN TIẾN QUYẾT, PHẠM GIA ANH, BÙI TRUNG NGHĨA, NGUYỄN THÀNH KHIÊM, LÊ THÀNH TRUNG, VƯƠNG HẢI HÀ, NGUYỄN MINH TRỌNG, NGUYỄN HÀM HỘI, NGUYỄN HOÀNG, NGUYỄN QUANG NGHĨA

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cắt khối tá tụy hay còn gọi phẫu thuật Whipple do Whipple thực hiện lần đầu năm 1935 [10] và được thực hiện thành công năm 1941 với cũng chính thông báo của Whipple [11] và thông báo của Trimble[9].

Cắt khối tá tụy vẫn là phẫu thuật tương đối khó khăn về mặt kỹ thuật, đồng thời rất dễ xảy ra biến chứng do phẫu tích vào vùng tá tràng, đầu tụy, đường mật, và có nhiều miệng nối phải thực hiện như miệng nối mật ruột, tụy ruột (hoặc tụy dạ dày), dạ dày ruột (hoặc tá tràng- hỗng tràng). Hơn nữa, những rối loạn về chức năng gan do ứ mật, rối loạn về tiêu hóa lưu thông ruột do tổn thương, bệnh phối hợp, tuổi bệnh nhân, trình độ chẩn đoán và trình độ phẫu thuật viên cũng góp phần làm tăng tỷ lệ biến chứng sau cắt khối tá tụy. Để nói lên tính chất khó khăn của phẫu thuật tụy, thành ngữ Anh về y học có câu: ‘‘Tụy không phải là bạn của bạn- The Pancreas is not your friend’’.

Mục đích nghiên cứu này nhằm phân tích 9 trường hợp tử vong sau cắt khối tá tụy tại bệnh viện Việt Đức các năm 2005, 2007 và 2009.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng.

9 bệnh nhân được cắt khối tá tụy tử vong hoặc nặng xin về (không còn khả năng cứu sống) tại bệnh viện Việt Đức năm 2005, 2007, 2009.

2. Phương pháp.

Hồi cứu mô tả. Hồ sơ nghiên cứu được lấy ra từ các tập bệnh án chấn thương tá tụy (mã T06), U tụy (mã C25), U vater (C29)…

3. Các chỉ tiêu nghiên cứu: tuổi; giới; nghề nghiệp; loại mổ (cấp cứu, mổ phiên); chấn thương, bệnh lý (u đầu tụy, u vùng Vater,...); phẫu thuật kèm theo; biến chứng sau mổ (chảy máu, viêm phúc mạc,...); số lần mổ; nguyên nhân mổ lại, nguyên nhân tử vong.

KẾT QUẢ

Bảng 1. Tuổi

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
<15	0	0%
16- 60	6	66,7%
> 60	3	33,3%
Tổng	9	100%

Bệnh nhân trẻ nhất là 24 tuổi, già nhất là 75 tuổi, tuổi trung bình 51.2

Bảng 2. Giới

Giới	n	%
Nam	7	77,8%
Nữ	2	22,2%
Tổng	9	100%

Bảng 3. Nghề nghiệp

Nghề nghiệp	n	%
Cán bộ	2	22,2%
Làm ruộng	4	44,4%
Lái xe	2	22,2%
Công nhân	1	11,2%
Tổng	9	100%

Bảng 4. Chỉ định cắt khối tá tụy

Chỉ định cắt khối tá tụy		n	%
Chấn thương		1	11,1 %
Bệnh lý	K đầu tụy	4	44,5%
	K Vater	3	33,3%
	Khối viêm mãn đầu tụy	1	11,1%
Tổng		9	100%

Bảng 5. Loại mổ

Loại mổ	n	%
Mổ cấp cứu	1	11,1%
Mổ phiên	8	88,9%

Bảng 6. Các phẫu thuật kèm theo

Phẫu thuật kèm theo	n
Cắt đoạn động mạch mạc treo tràng trên, thay đoạn mạch nhân tạo	1
Mở thông hỗng tràng	3
Dẫn lưu màng phổi phải	1

Bảng 7. Số lần mổ

Số lần mổ	n
Không mổ lại	5
Mổ lại lần 2	3
Mổ lại lần 3	1

Bảng 8. Nguyên nhân mổ lại

Nguyên nhân mổ lại	n
Chảy máu	3
Viêm phúc mạc	0

Bảng 9. Nguyên nhân tử vong

Nguyên nhân tử vong	n
Sốc mất máu	2
Không rõ nguyên nhân	2
Nhiễm trùng nhiễm độc nặng, đa chấn thương, suy đa tạng	1
Suy kiệt sau mổ	1
Suy đa tạng	1
Suy tuần hoàn, suy hô hấp	1
Hôn mê, suy gan, thận	1

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu.

Tại phòng hồ sơ lưu trữ bệnh viện Việt Đức, trong các tập hồ sơ bệnh án tử vong và nặng về 3 năm (2005, 2007, 2009) chúng tôi thu thập được 9 bệnh án tử vong sau cắt khối tá tụy. Tuổi trung bình 51,2, tuổi cao nhất 75, thấp nhất 24, tuổi trên 60 chiếm 33,3% (Bảng 1). Có 7 nam 2 nữ (Bảng 2). Nghề nghiệp : 4 làm ruộng, 2 lái xe, 1 công nhân (Bảng 3).

Chỉ định cắt khối tá tụy chỉ có 1 bệnh nhân chấn thương tá tràng, tụy tạng độ 4 phải mổ cấp cứu (Bảng 4), số còn lại mổ phiên (Bảng 5). Trong mổ phiên có 4 bệnh nhân ung thư đầu tụy chiếm 44,5%, 3 bệnh nhân ung thư biểu mô bóng Vater chiếm 33,3%, 1 bệnh nhân khối viêm mãn đầu tụy. Trong 9 bệnh án tử vong sau cắt khối tá tụy, không có bệnh nhân nào được thực hiện miệng nối tụy dạ dày, tất cả đều được làm miệng nối tụy ruột.

Romano Delcore và cộng sự thông báo 45 trường hợp cắt khối tá tụy với miệng nối tụy dạ dày ở bệnh viện Kansas[7]. Trong đó 24 trường hợp ung thư tụy, 8 trường hợp ung thư bóng Vater, 4 trường hợp ung thư tá tràng, 4 trường hợp ung thư ống mật chủ, 1 trường hợp ung thư tiểu đảo tụy nội tiết, 1 trường hợp chấn thương, 1 trường hợp ung thư đại tràng xâm lấn đầu tụy, 1 trường hợp viêm tụy mãn tính, 1 trường hợp phình động mạch vị tá tràng. Kết quả : 1 bệnh nhân tử vong chiếm 2%, 7 bệnh nhân biến chứng nặng sau mổ chiếm 15%. Không có bục miệng nối tụy dạ dày cũng như không có biến chứng liên quan tới miệng nối tụy dạ dày. 24 bệnh nhân chết vì ung thư tái phát với thời gian sống trung bình là 25 tháng (ngắn nhất là 5 tháng, dài nhất 66 tháng. 20 bệnh nhân vẫn sống khỏe mạnh với thời gian theo dõi trung bình 27 tháng (ngắn nhất 2 tháng, nhiều nhất 106 tháng). 8 trong số bệnh nhân này sống hơn 2 năm sau phẫu thuật trong đó có 4 bệnh nhân không bị suy chức năng tụy ngoại

tiết. Tác giả kết luận ; miệng nối tụy dạ dày sau cắt khối tá tụy an toàn và khuyên nên áp dụng rộng rãi.

Chúng tôi cũng đã có bài viết tìm hiểu nên nối tụy dày hay nối tụy ruột trong cắt khối tá tụy[1].

Nhóm tác giả St. Louis (Mỹ) [8] ghi nhận 252 trường hợp ung thư vùng đầu tụy, 117 ung thư vùng bóng Vater (loại trừ u lympho và u thần kinh nội tiết) giai đoạn 1987 đến 1991cho biết : tỷ lệ biến chứng 37%, tử vong sau mổ là 8%.

Cũng trong nghiên cứu này tác giả tập hợp 816 trường hợp cắt khối tá tụy từ 7 bệnh viện riêng lẻ tại Mỹ (145 DPC tại Johns Hopkins giai đoạn 1988-1991 ; 45 tại UCLA giai đoạn 1980- 1884 ; 87 tại Lahey Clinic giai đoạn 1979-1985 ; 51 tại UCSF giai đoạn 1979-1987 ; 118 tại Mannheim giai đoạn 1985-1989 ; 91 tại Rotterdam giai đoạn 1984-1990 ; 279 tại Mayo Clinic giai đoạn 1980-1989) với tỷ lệ biến chứng là 39% và tỷ lệ tử vong là 2% (17/816). Các nghiên cứu đa trung tâm như : Na-uy với 80 DPC giai đoạn 1984- 1987 có tỷ lệ biến chứng là 37%, tử vong là 9% ; các trung tâm viện trường ở Mỹ với 168 DPC giai đoạn 1989- 1990 có tỷ lệ biến chứng lớn 24%, biến chứng nhỏ 19%, tử vong là 6% ; tại Pháp với 555 DPC giai đoạn 1982- 1988 có tỷ lệ biến chứng 34%, tử vong 8%.

Mason [5] tập hợp y văn thế giới về cắt khối tá tụy làm miệng nối tụy dạ dày ở 2 giai đoạn,:

- Giai đoạn 1946 đến 1988 có 21 thông báo (thông báo ít nhất 1 trường hợp, nhiều nhất 49 trường hợp), tập hợp được 199 bệnh nhân : rò miệng nối tụy dạ dày có 2 trường hợp chiếm 1%, tử vong 9 trường hợp chiếm 4,5%.

- Giai đoạn 1990 đến 1997 có 24 thông báo (thông báo ít nhất 1 trường hợp, nhiều nhất 80 trường hợp), tập hợp được 614 bệnh nhân : rò miệng nối tụy dạ dày có 29 trường hợp chiếm 4,7%, tử vong 20 trường hợp chiếm 3,3%.

2. Các yếu tố liên quan tới tử vong sau cắt khối tá tụy.

Trong 9 bệnh nhân tử vong sau cắt khối tá tụy, các phẫu thuật kèm theo được nghi nhận ở Bảng 6 gồm 1 bệnh nhân (K biểu mô tụy) cắt đoạn động mạch mạc treo tràng trên thay mạch nhân tạo, mổ lại sau DPC do rỉ máu diện bóc tách (bệnh nhân nặng xin về trong bệnh cảnh bụng chướng căng, rối loạn đông máu suy đa tạng); 3 bệnh nhân được mở thông hỗng tràng và 1 bệnh nhân dẫn lưu màng phổi phải. Chỉ định của cắt khối tá tụy kèm theo xử lý tổn thương mạch máu cũng được chúng tôi nêu khi tìm hiểu vai trò các phương pháp chẩn đoán giai đoạn ung thư biểu mô tụy cuối thế kỷ 20[2].

Bảng 7 cho biết số bệnh nhân mổ lại sau DPC. Có 3 bệnh nhân phải mổ lại lần 2. Cả 3 bệnh nhân phải mổ lại đều do nguyên nhân chảy máu, trong đó có 1 bệnh nhân chảy máu diện bóc tách nêu trên, 1 bệnh nhân chảy máu từ 1 nhánh động mạch nhỏ ở diện cắt tụy phía sau tĩnh mạch cửa (nặng về suy kiệt, mất máu), 1 bệnh nhân chảy máu từ 1 nhánh mạch sát cung mạch bờ cong lớn gần diện cắt dạ dày (nặng xin về trong bệnh cảnh suy đa tạng). Đáng lưu ý có 1 bệnh nhân phải mổ lại lần thứ 3. Bệnh nhân nam 62 tuổi bị K biểu mô đầu tụy, mổ lại sau DPC 3 tuần vì chảy máu miệng nối dạ dày ruột do loét chợt niêm mạc dạ dày gần miệng nối phải cắt bỏ và làm lại miệng nối. Rất tiếc lần mổ này không mở thông hỗng tràng nuôi dưỡng và phải mổ lại lần 3 mở thông hỗng tràng (bệnh nhân chết trong tình trạng suy kiệt). Không có bệnh nhân nào mổ lại do viêm phúc mạc (Bảng 8).

Nhóm các tác giả ở Miami, Florida (Mỹ) [6] nghiên cứu cắt tụy ở người trên 65 tuổi (thấp nhất 65, cao nhất 87 tuổi) bị khối u vùng Vater từ năm 1983 đến 1992 cho biết : cắt toàn bộ tụy 11 trường hợp, cắt khối tá tụy 59 trường hợp với tỷ lệ tử vong sau mổ 8,5% (6 bệnh nhân), tỷ lệ biến chứng 39% (27 bệnh nhân) trong đó có các biến chứng liên quan đến ngoại khoa như : chậm lưu thông ruột 6 bệnh nhân, rò tụy : 8, áp xe trong ổ bụng : 6, rò mật : 5, nhiễm trùng vết mổ 4, nhiễm trùng tiết niệu : 2, chảy máu đường tiêu hóa : 1, tổn thương bàng quang do thày thuốc gây nên : 1, tràn khí màng phổi :1, tràn dịch dưỡng chấp ổ bụng : 1.

Phân tích 6 trường hợp tử vong, các tác giả thấy rằng bệnh nhân tử vong có một liên quan có ý nghĩa với yếu tố chết đột tử (đôi khi nhiều yếu tố cùng lúc). Cụ thể 2 bệnh nhân nhồi máu cơ tim, 3 bệnh nhân có tiền sử bệnh lý động mạch vành, 1 bệnh nhân cao huyết áp, 3 bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), 1 bệnh nhân suy thận mãn tính, 2 bệnh nhân tiền sử dùng Steroid. Nguyên nhân tử vong cụ thể: nhồi máu cơ tim 1 bệnh nhân, suy đa tạng : 1 ; suy hô hấp : 4. Yếu tố chết đột tử có liên quan chặt chẽ tới tỷ lệ tử vong bao gồm COPD (p=0,02) và dùng Steroids (p=0,002). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm dưới 75 tuổi và nhóm trên 75 tuổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có yếu tố liên quan đến chết đột tử như nhồi máu cơ tim, bệnh lý mạch vành. Nguyên nhân tử vong và nặng xin về trong nghiên cứu của chúng tôi được ghi nhận tại bảng 9 rất khác với các tác giả trên. Cụ thể : 2 trường hợp sốc mất máu không hồi phục do chảy máu sau mổ (xin về sau DPC 6 ngày và 3 ngày) ; 1 trường hợp suy kiệt sau mổ (xin về sau DPC 50 ngày) ; 1 trường hợp rối loạn đông máu suy đa tạng có kèm cắt đoạn động mạch mạc treo tràng nêu trên (nặng xin về sau DPC 16 ngày); 1 trường hợp hôn mê suy gan, suy thận sau DPC ngày thứ 7 nặng về chưa loại trừ khả năng do bục miệng nối vì có dịch nâu đen, thối qua sond dẫn lưu; 1 trường hợp bệnh nhân nữ 75 tuổi, đột ngột suy tuần hoàn suy hô hấp sau DPC 12 giờ tử vong; 1 trường hợp bệnh nhân nam 55 tuổi có khối viêm mãn đầu tụy, tụt huyết áp ngay sau mổ, tử vong sau DPC 12giờ nguyên nhân không rõ ràng; 1 bệnh nhân nữ 65 tuổi K Vater vào ngày thứ 9 sau DPC tụt huyết áp không rõ nguyên nhân, tử vong; 1 trường hợp nhiễm trùng nhiễm độc nặng, đa chấn thương, suy đa tạng (bệnh nhân nam 29 tuổi, bị tai nạn giao thông, đa chấn thương : chấn thương bụng kín, gãy xương cánh tay trái, gãy 2 xương cẳng chân trái đã được mổ bệnh viện tỉnh khâu cầm máu vùng đầu tụy. Rất tiếc bệnh nhân này được mổ lại muộn trong tình trạng viêm phúc mạc do bỏ sót tổn thương tá tràng. Bệnh nhân chết trong bệnh cảnh suy đa tạng (nặng xin về sau khi vào viện 9 ngày, sau DPC 3 ngày);.

Tại thông báo trường hợp cắt khối tá tụy mổ 2 thì trong bệnh cảnh viêm phúc mạc do chấn thương tá tụy được cứu sống [3] chúng tôi thấy rằng '' Chấn thương tá tụy gây viêm phúc mạc là một tổn thương nặng đặc biệt sau khi xử lý lần đầu không có kết quả. Cắt khối tá tụy trong bệnh cảnh viêm phúc mạc là một chỉ định hết sức hạn chế. Khi cắt khối tá tụy trong hoàn cảnh viêm phúc mạc cần phải đưa đường mật, tụy, dạ dày ra ngoài ổ bụng và mở thông hỗng tràng để có thể lập lại lưu thông tiêu hóa khi tình trạng toàn thân cho phép. Vấn đề hồi sức, bồi phụ nước điện giải, năng lượng chống mất dịch tiêu hóa, kháng sinh, chăm sóc toàn thân và tại chỗ đóng vai trò đặc biệt quan trọng''. Trường hợp chúng tôi sau DPC đã dẫn lưu đường mật ra ngoài, cắm tụy vào mặt sau dạ dày, sau đó đưa dạ dày ra ngoài ổ bụng và mở thông hỗng tràng để nuôi dưỡng và bơm lại dịch mật. Lần mổ lập lại lưu thông tiêu hóa không phải làm miệng nối tụy.

Nhóm các tác giả Hà Lan [4] tiến hành một nghiên cứu về các yếu tố ảnh hưởng và vai trò bệnh viện chuyên khoa, số lượng bệnh nhân của phẫu thuật viên với tỷ lệ biến chứng và tử vong sau cắt khối tá tụy tại Hà Lan. Phần nghiên cứu thứ nhất với một dữ liệu thu được ở một trung tâm (trung tâm viện trường Amsterdam) gồm 300 bệnh nhân được cắt khối tá tụy và được chia làm 2 giai đoạn (giai đoạn 1 từ 10/1992 đến 12/1996, giai đoạn 2 từ 1/1997 đến 12/1999) với số lượng tương tự nhau (giai đoạn 1 có 149 bệnh nhân, giai đoạn 2 có 151 bệnh nhân). Tất cả các biến chứng, tử vong, thời gian nằm viện và các yếu tố ảnh hưởng được phân tích ở 2 giai đoạn và so sánh với một nghiên cứu tiến hành tại 1 trung tâm khác ở Hà Lan (giai đoạn 1/1983 đến 9/1992 với 163 bệnh nhân). Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng bao gồm: tuổi, giới, tiền sử vàng da, sút cân, bệnh tim mạch, dẫn lưu đường mật trước mổ, Albumin máu, Creatine máu, Bilirubin máu, Hemoglobin máu, Bạch cầu. Biến chứng sau mổ : rò tụy, rò mật, áp xe tồn dư, chảy máu, chậm nhu động ruột (phải đặt sond dạ dày hơn 10 ngày sau mổ hoặc không thể cho nuôi dưỡng đường miệng hoặc đường mở thông hỗng tràng hơn 14 ngày sau mổ), biến chứng hô hấp, biến chứng tim mạch. Phần nghiên cứu thứ 2 với dữ liệu được ghi nhận ở toàn bộ hệ thống y tế của Hà Lan về lứa tuổi, tỷ lệ chết sau mổ của các bệnh nhân được cắt một phần tụy từ 1994 đến 1998. Tất cả các dữ liệu này được phân tích để xác định ảnh hưởng của bệnh viện chuyên khoa tới tỷ lệ tử vong. Kết quả : giữa 2 giai đoạn tỷ lệ tử vong giảm từ 4.9% xuống 0.7%, tỷ lệ biến chứng giảm từ 60 tới 41%, thời gian nằm viện trung bình giảm từ 25 xuống 15 ngày.Tỷ lệ tử vong không liên quan tới tuổi của bệnh nhân và không khác nhau giữa các phẫu thuật viên. Nồng độ Creatinin huyết thanh, nhu cầu truyền máu, và giai đoạn được thực hiện phẫu thuật là các yếu tố ảnh hưởng độc lập. Tỷ lệ tử vong sau cắt khối tá tụy là 12.1% trong năm 1994 và 10.1% trong năm 1998, tỷ lệ này lớn hơn ở những bệnh nhân trên 65 tuổi. Trong suốt năm năm, 40% các trường hợp cắt khối tá tụy được thực hiện ở những bệnh viện mổ dưới 5 ca một năm và tỷ lệ tử vong trong nhóm này cao hơn ở nhóm những bệnh nhân được mổ ở những bệnh viên mổ hơn 25 ca một năm. Các tác giả kết luận : tỷ lệ tử vong do cắt khối tá tụy giảm không có ý nghĩa ở 2 giai đoạn. Tỷ lệ tử vong lớn hơn ở những bệnh viện mổ dưới 5 ca một năm và những bệnh nhân già. Tỷ lệ biến chứng và tử vong thấp ở những bệnh viện mổ hơn 25 ca một năm. Cắt khối tá tụy nên được thực hiện ở những trung tâm có đủ kinh nhiệm và trang thiết bị.

KẾT LUẬN

Phân tích 9 trường hợp tử vong sau cắt khối tá tụy tại bệnh viện Việt Đức, chúng tôi có kết luận : nguyên nhân tử vong và nặng xin về là do sốc mất máu không hồi phục vì chảy máu sau mổ ; suy đa tạng do mổ lại mất máu, rối loạn đông máu, suy kiệt sau mổ ; suy tuần hoàn, suy hô hấp chưa rõ nguyên nhân. Rất tiếc các trường hợp tử vong chưa rõ nguyên nhân không được khám nghiệm tử thi nên không xác định được chính xác nguyên nhân tử vong (do biến chứng ngoại khoa hay nội khoa ?)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trịnh Hồng Sơn, Phạm Thế Anh, Nguyễn Hoàng. Nên nối tụy - dạ dày hay nối tụy - ruột trong cắt khối tá tụy. Y học thực hành, 2009, 9 (678) : 69- 72.

2. Trịnh Hồng Sơn. Các phương pháp chẩn đoán giai đoạn ung thư biểu mô tụy cuối thế kỷ 20. Y học thực hành, 2001, 10: 16-20.

3. Trịnh Hồng Sơn, Phạm Hoàng Hà. Trường hợp cắt khối tá tụy mổ 2 thì trong bệnh cảnh viêm phúc mạc do chấn thương tá tụy được cứu sống. Y học thực hành, 2003, 8 : 6- 9.

4. Dirk J. Gouma, Rutger C.I. van Geenen, Thomas M. van Gulik, Rob J. de Haan, PhD Laurens T.de Wit, Olivierr R.C. Brusch, Huug Obertop. Rates of complications and Death after pancreatioduodenectomy : Risk factors and impact of hospital volume. Annals of surgery, 2000, Vol 232, No 6 : 786-795

5. Mason G.R. Pancreatogastrostomy as reconstruction for pancreatoduodenectomy : review. World J. Surg, 1999, 23 : 221- 226

6. Oliver F. Bathe, David Levi, Humberto Caldera, Dido Franceschi, Luis Raez, Ajay Patel, William A. Raub, Pasquale Benedetto, Rajender Reddy, Duane Hutson, Danny Sleeman, Alan S. Livingstone, Joe U. Levi. Radical resection of periampullary Tumors in the Elderly : evaluation of long-term results. World J. Surg, 2000 ; 24 : 353-358

7. Romano Delcore, James H Thomas, George E. Pierce and Arlo S. Hemreck. Pancreatogastrostomy : A safe drainage procedure after pancreatoduodenectomy. Surgery 1990 ;108 :641-7.

8. Terence P. Wade, Adel G. El-Ghazzawy, Katherine S. Virgo and Frank E. Johnson. The Whipple resection for cancer in U.S department of veterans affairs hospitals. *Annals of surgery, 1995, Vol 221, No3 : 214-248.*

9. Trimble IR, Parsons JW, Shermon DP. A one-stage operation for cure of carcinoma of the ampulla and head of the pancreas. Surg Gynecol Obstet 1941; 73: 711- 722.

10. Whipple A.O., Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater Ann Surg 1935, 102, 763-79

11. Whipple A.O. The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. Ann Surg 1941; 114: 612- 615p