

Artigo Original

Original Article

Miguel Guerra¹
José António Miranda¹
Francisco Leal¹
Luís Vouga¹

Doenças pulmonares intersticiais: Acuidade diagnóstica e riscos da biópsia pulmonar cirúrgica

Interstitial lung disease: Diagnostic accuracy and safety of surgical lung biopsy

Recebido para publicação/received for publication: 08.06.20

Aceite para publicação/accepted for publication: 08.12.30

Resumo

Os autores descrevem a sua casuística de biópsias pulmonares cirúrgicas em doentes com doença pulmonar intersticial, de forma a determinar a acuidade diagnóstica, os riscos e a morbimortalidade associados ao procedimento. Entre Janeiro de 1998 e Dezembro de 2007, 53 doentes (idade média de 47,2±13 anos) foram referenciados para a realização de biópsia pulmonar cirúrgica, dos quais 22 eram mulheres (41,5%). As biópsias pulmonares foram realizadas quer por videotoracoscopia (37 doentes, 69,8%), quer por minitoracotomia (16 doentes, 30,2%). Foi

Abstract

This study reports our experience, diagnostic accuracy and safety of surgical lung biopsy in patients with interstitial lung diseases. From January 1998 – December 2007 surgical lung biopsy was performed in 53 patients (22 female [41.5%]; age 47.2±13 years). A total of 37 patients (69.8%) underwent videothoracoscopic lung biopsy and minithoracotomy was performed in 16 patients (30.2%). Right lung was the choice in 47 patients (88.7%). Postoperative complications were rare (9.4%) and included three prolonged air leaks (5.7%), one pneumothorax re-

¹Serviço de Cirurgia Cardiorácica/*Cardiothoracic Surgery Unit*
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal

Correspondência/Correspondence to:

Miguel Guerra
Serviço de Cirurgia Cardiorácica
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia, Porto, Portugal
Tel: (+351) 227865100
Tlm: (+351) 933734217
Fax: (+351) 227865170
Email: miguel david guerra@yahoo.com

escolhido o pulmão direito para biopsar em 88,7% dos casos. Registaram-se complicações pós-operatórias em 5 doentes (9,4%): fuga aérea prolongada em 3 doentes (5,7%), persistência de loca de pneumotórax num doente (1,9%) e hemorragia com necessidade de revisão de hemostase noutra doente (1,9%). Ocorreu um óbito de causa desconhecida num doente sem risco acrescido. A duração média da drenagem foi de $4,4 \pm 3$ dias e o tempo de internamento médio de $5,5 \pm 4$ dias. O diagnóstico histológico definitivo foi conseguido em 50 doentes, registando-se uma acuidade diagnóstica de 94,3%. Em conclusão, o potencial benefício de um diagnóstico histopatológico conclusivo através de uma biópsia pulmonar cirúrgica deve ser balanceado com os riscos associados ao procedimento cirúrgico, especialmente para aqueles doentes com disfunção cardiopulmonar severa.

Rev Port Pneumol 2009; XV (3): 433-442

Palavras-chave: Doença pulmonar intersticial, biópsia pulmonar cirúrgica, acuidade diagnóstica, complicações pós-operatórias, morbimortalidade.

quiring a chest drain (1.9%), and one haemothorax requiring reoperation (1.9%). One patient died of cardiac arrest of unknown cause. Average chest tube duration was 4.4 ± 3 days and average hospital stay 5.4 ± 4 days. Lung biopsy contributed to the diagnosis in 50 patients (94.3%). In conclusion, the potential benefits of diagnostic surgical lung biopsy must be considered against the risks of the procedure especially in patients with severe cardiopulmonary dysfunction.

Rev Port Pneumol 2009; XV (3): 433-442

Key-words: Interstitial lung disease, surgical lung biopsy, diagnostic accuracy, postoperative complications, morbimortality.

Introdução

As doenças intersticiais do pulmão (DPI) abrangem uma variedade de processos patológicos, que vão desde doenças inflamatórias agudas a estados de fibrose progressiva e irreversível¹. Apesar dos diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos em cada uma das diferentes entidades etiológicas, as manifestações clínicas e o padrão espirométrico são inespecíficos². Os exames imagiológicos, nomeadamente a tomografia axial computadorizada de alta resolução do tórax (TAC), e as biópsias transbrônquicas, apesar

Introduction

Interstitial lung diseases (ILDs) cover a wide range of conditions from acute inflammatory diseases to progressive and irreversible fibrosis states¹. While the physiopathological mechanisms involved in each condition differ, the clinical manifestations and spirometry pattern are nonspecific². Imaging exams, particularly high resolution thoracic computerised axial tomography (CAT) and transbronchial biopsy, add crucial information to the picture and are frequently the tools which establish a definitive

de acrescentarem informação crucial, ficam muitas vezes aquém de estabelecer um diagnóstico definitivo³⁻⁴. De facto, em cerca de um terço⁵ dos doentes com DPI, a abordagem diagnóstica não invasiva é inconclusiva, e o pneumologista considera, nesses casos, a biópsia pulmonar cirúrgica. A melhor definição diagnóstica permite elaborar um plano terapêutico mais adequado e o estabelecimento mais correcto do prognóstico. Contudo, o papel da cirurgia mantém-se controverso e muitos clínicos estão relutantes em propor um procedimento invasivo sem a certeza de o resultado alterar o tratamento já instituído. O balanço risco/benefício em submeter um doente com DPI a um procedimento cirúrgico para estabelecer um diagnóstico preciso não é claro, e em cada caso a decisão deverá ser multidisciplinar. Os autores descrevem a sua experiência cirúrgica de biópsias pulmonares em doentes com DPI com os objectivos de 1) estabelecer a acuidade diagnóstica do procedimento e 2) determinar os riscos e a morbimortalidade associados.

Métodos

Entre Janeiro de 1998 e Dezembro de 2007, 53 doentes com DPI difusa sem diagnóstico definitivo foram referenciados para o nosso serviço para a realização de biópsia pulmonar cirúrgica. Todos realizaram TAC, provas funcionais respiratórias, avaliação serológica e broncofibroscopia com lavado brônquico para citologia e microbiologia. Doentes com nódulo pulmonar solitário ou outro processo pulmonar focal foram excluídos.

Esta população era constituída por 22 mulheres (41,5%) e 31 homens (58,5%). A ida-

diagnosis³⁻⁴. A noninvasive diagnostic approach is inconclusive in almost a third⁵ of all ILD patients, leading the pulmonologist to consider surgical lung biopsy. The more defined the diagnosis, the more tailored the treatment plan will be, and a more accurate prognosis established. The role of surgery is far from consensual, however, and there is reluctance to perform an invasive intervention without knowing that the result will alter the course of treatment already underway. The risk/benefit in submitting an ILD patient to surgery to establish a precise diagnosis is not clear, and a multidisciplinary decision must be taken in each case.

This study reports our experience, diagnostic accuracy and safety of surgical lung biopsy in patients with interstitial lung diseases.

Methods

From January 1998 – December 2007 surgical lung biopsy was performed in 53 diffuse ILD patients with no definitive diagnosis who were referred to our service. All patients underwent CAT scan, lung function tests, serology and bronchoscopy with bronchial lavage for cytology and microbiology. Patients with solitary pulmonary nodule or another focal pulmonary process were excluded.

Our population consisted of 22 females (41.5%) and 31 males (58.5%). Mean age was 47.2±13 years, minimum 20, maximum 76 years old. All patients had general anaesthetic and orotracheal intubation with double lumen tube for selective ventilation. The lung biopsies were performed in the lung which imagiology and intraoperation showed to be more affected, in the transi-

O balanço risco/benefício em submeter um doente com DPI a um procedimento cirúrgico para estabelecer um diagnóstico preciso não é claro

de média foi de $47,2 \pm 13$ anos (entre 20 e 76 anos). Todos os doentes foram submetidos a anestesia geral e a entubação orotraqueal com tubo de duplo lúmen para ventilação selectiva. As biópsias pulmonares foram realizadas no pulmão imagiológica e intraoperatoriamente mais atingido, na transição com parênquima macroscopicamente viável, quer por videotoracoscopia (37 doentes, 69,8%), quer por minitoracotomia (16 doentes, 30,2%). Após inspecção cuidadosa, foram feitas duas a três biópsias com máquinas de sutura mecânica em diferentes lobos pulmonares, em zonas com transição macroscópica de parênquima normal com parênquima atingido, evitando os segmentos com fibrose inespecífica de limitado valor diagnóstico. O tecido colhido foi enviado para exame anatomopatológico. No fim do procedimento, o pulmão foi expandido e foram verificadas todas as suturas para hemostase e aerostase. Foram inseridos dois drenos, um para o ápex e outro para a base, ligados a um sistema de drenagem sob aspiração. Todos os doentes foram extubados no bloco operatório. Os drenos foram retirados quando a drenagem era mínima, não havia fuga de ar e o pulmão estava completamente expandido.

Os dados foram colhidos retrospectivamente do processo clínico e do registo cirúrgico. A morbilidade e a mortalidade operatória (30 dias) foram registadas sob a forma de frequência em percentagem.

Resultados

O lado direito foi operado em 47 doentes (88,7%). As biópsias foram realizadas predominantemente no lobo superior direito (76,3%). Em dois (5,1%) doentes foi necessário converter para toracotomia, por pre-

tion zone to macroscopically viable parenchyma by videothoroscopic lung biopsy (37 patients, 69.8%), and minithoracotomy (16 patients, 30.2%). After careful inspection 2-3 biopsies were performed with mechanical suture machines in different pulmonary lobes in zones with macroscopic transition of normal to affected parenchyma, avoiding segments with unspecific fibrosis of limited diagnostic value. The tissue collected was sent for anatomico-pathology examination. At the end of the procedure, the lung was expanded and the sutures were inspected for haemostasis and aerostasis. Two chest tubes were inserted, one at the apex and the other at the base. These were connected to an aspiration drainage system. All patients underwent tube removal in the operating theatre. The chest tubes were removed when there was minimal drainage. There were no air leaks and the lung was fully expanded.

The data was collected retrospectively from the clinical file and surgical records. The frequency of operative morbidity and mortality (30 days) were recorded as percentages.

Results

Right lung was the choice in 47 patients (88.7%). The biopsies were performed predominantly in the right upper lobe (76.3%). It was necessary to change to thoracotomy in two patients (5.1%) due to adherence and pleural thickening.

The mortality rate was 1.9% (1 patient). The death occurred in a male patient 52 years old, with no associated comorbidities and around 12 hours following uneventful videothoroscopic surgery. The patient was stable and on neither haemodynamic nor

sença de aderências e espessamento pleural. A taxa de mortalidade foi de 1,9% (1 doente). O óbito ocorreu num doente do sexo masculino, de 52 anos, sem comorbilidades associadas e cerca de 12 horas após a cirurgia (por videotoracoscopia) que decorreu sem complicações. O doente encontrava-se estável e sem suporte hemodinâmico nem ventilatório, na altura em que teve um episódio de fibrilação ventricular que evoluiu para assistolia durante as manobras de reanimação, que foram ineficazes. A autópsia foi inconclusiva. O exame histológico do doente falecido mostrou tratar-se de uma pneumonia intersticial usual. Registaram-se complicações pós-operatórias em 5 doentes (9,4%): fuga aérea prolongada (mais de 5 dias) em 3, persistência de loca de pneumotórax num doente e hemorragia com necessidade de revisão de hemostase noutra. A duração média da drenagem foi de $4,4 \pm 3$ dias e o tempo de internamento médio de $5,5 \pm 4$ dias. Dada a segurança de ambas as abordagens cirúrgicas, não se verificaram diferenças estatísticas entre a morbimortalidade da toracotomia e a da videotoracoscopia (Quadro I). O diagnóstico histológico definitivo (Quadro II) foi conseguido em 50 doentes, registando-se uma acuidade diagnóstica de 94,3% (50/53).

Discussão

Dada a existência de múltiplas causas de DPI difusas, a acuidade do seu diagnóstico definitivo permanece um desafio médico. Quando a história clínica, o exame objetivo, o estudo laboratorial e espirométrico, os exames imagiológicos e a broncoscopia não são conclusivos, a biópsia pulmonar é necessária para se estabelecer um diagnóstico histopatológico⁵.

ventilatory support at the time he had a ventricular fibrillation episode which evolved into cardiac arrest during unsuccessful reanimation manoeuvres. The autopsy was inconclusive. The patient's histology exam showed a usual interstitial pneumonia. Five patients (9.4%) experienced postoperative complications: three prolonged – over five days – air leaks (5.7%), one pneumothorax requiring a chest drain (1.9%), and one haemothorax requiring reoperation (1.9%). Average chest tube duration was 4.4 ± 3 days and average hospital stay 5.4 ± 4 days. Due to the safety of both surgical approaches, there were no statistical differences in morbimortality seen in thoracotomy and videothoracoscopic surgery (Table 1). A definitive histology diagnosis (Table II) was reached in 50 patients, with accurate diagnosis seen in 94.3% (50/53).

Discussion

Diffuse ILDs have multiple causes, making their definitive diagnosis a medical challenge. When the clinical history, physical exam, laboratory and spirometry study, radiology exams and bronchoscopy are inconclusive, lung biopsy is necessary to establish a histopathology diagnosis⁵.

Transthoracic and transbronchial biopsies are useful for excluding pathologies such as sarcoidosis, infection or neoplasia, but have a low diagnostic accuracy (60%)⁶. The sample collected might not be representative of the pathological process or may be insufficient for a full histopathology exam. Further, it is associated to significant morbimortality rates (as much as 15%)⁷.

In choosing surgical biopsy to establish a diagnosis, the pulmonologist has to consi-

Quadro I – Comparação entre videotoroscopia e toracotomia para realização de biópsia pulmonar em doentes com doença pulmonar intersticial

	Videotoroscopia	Toracotomia	Total	P
N.º de doentes	37	16	53	
Idade (anos)	47,9±13	45,6±14	47,2±13	<i>ns</i>
Sexo feminino	17	5	22	<i>ns</i>
Complicações				
Fuga aérea	1	2	3	<i>ns</i>
Pneumotórax		1	1	<i>ns</i>
Hemorragia	1		1	<i>ns</i>
Mortalidade operatória (30 dias)	1		1	<i>ns</i>
Tempo de internamento (dias)	5,2±4	6,0±4	5,5±4	<i>ns</i>
Acuidade diagnóstica	94,6%	93,8%	94,3%	<i>ns</i>

Quadro II – Diagnósticos histológicos de biópsias pulmonares cirúrgicas em doentes com doença pulmonar intersticial

Pneumonia Intersticial Inespecífica (NSIP)	10
Bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOOP)	10
Sarcoidose	9
Fibrose pulmonar idiopática (IPF)	5
Pneumonia intersticial usual (UIP)	4
Tuberculose	4
Pneumonia de hipersensibilidade	4
Histiocitose	3
Pneumonia intersticial descamativa (DIP)	1
Inconclusivo	3 (5,7%)
TOTAL	53

As biópsias transtorácicas e transbrônquicas, úteis para excluir patologias como a sarcoidose, infecção ou neoplasia, têm uma acuidade diagnóstica baixa (60%)⁶. A amostra colhida pode não representar o processo patológico ou ser insuficiente para um exame histopatológico adequado; além disso, estão associadas a taxas de morbimortalidade não irrisórias (até 15%)⁷.

Ao propor a biópsia cirúrgica para estabelecer um diagnóstico, o pneumologista deve considerar o impacto que o resultado terá na escolha da terapêutica e na alteração do prognóstico. Doentes com fibrose pulmo-

der the impact the result will have on treatment choice and altering the prognosis. Patients with extensive and irreversible pulmonary fibrosis will not benefit from knowing the disease's aetiology. On the other hand, patients with reduced lung capacity may have a prohibitive surgical risk, despite the benefits associated to there being a definitive diagnosis established.

Open biopsy became the gold standard in the 1980s, due to its high diagnostic accuracy (>90%)⁵, superiority to transbronchial biopsy⁶, importance in treatment alteration and orientation⁸ and establishing

DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS: ACUIDADE DIAGNÓSTICA E RISCOS DA BIÓPSIA PULMONAR CIRÚRGICA

Miguel Guerra, José António Miranda, Francisco Leal, Luís Vouga

Table I – Comparison between lung biopsy via videothoroscopic lung biopsy and thoracotomy in interstitial lung disease patients

	Videothoroscopic lung biopsy	Thoracotomy	Total	P
No. of patients	37	16	53	
Age (years)	47.9±13	45.6±14	47.2±13	<i>ns</i>
Female gender	17	5	22	<i>ns</i>
Complication				
Air leak	1	2	3	<i>ns</i>
Pneumothorax		1	1	<i>ns</i>
Haemorrhage	1		1	<i>ns</i>
Operative mortality (30 days)	1		1	<i>ns</i>
Hospital stay (days)	5.2±4	6.0±4	5.5±4	<i>ns</i>
Diagnostic accuracy	94.6%	93.8%	94.3%	<i>ns</i>

Table II – Histology diagnosis of surgical lung biopsy in interstitial lung disease patients

Non-Specific Interstitial Pneumonia (NSIP)	10
Bronchiolitis Obliterans Organising pneumonia (BOOP)	10
Sarcoidosis	9
Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)	5
Usual Interstitial Pneumonia (UIP)	4
Tuberculosis	4
Hypersensitivity Pneumonia	4
Histiocytosis	3
Desquamative Interstitial Pneumonia (DIP)	1
Inconclusive	3 (5.7%)
TOTAL	53

nar extensa e irreversível não beneficiam com o conhecimento etiológico da sua doença. Por outro lado, doentes com capacidade funcional reduzida poderão ter um risco cirúrgico proibitivo, apesar dos benefícios associados ao facto de se conhecer um diagnóstico definitivo.

A biópsia aberta tornou-se nos anos 80 o *gold standard*, dada a sua elevada acuidade diagnóstica (>90%)⁵, superioridade sobre a biópsia transbrônquica⁶, importância na alteração e orientação da terapêutica⁸ e estabelecimento do prognóstico⁹. Actualmente,

prognosis⁹. Videothoroscopic lung biopsy is currently an effective alternative in the treatment and diagnosis of intrathoracic diseases⁹⁻¹⁰, with the advantage of causing less postoperative pain and lung dysfunction¹²⁻¹³. This aspect is particularly important in ILD patients who usually present a restrictive pattern in preoperative lung function tests. Further, it is associated with a lower rate of postoperative complications, less time in hospital and convalescence, with diagnostic accuracy unaffected^{8, 14-16}.

a cirurgia videotoroscópica provou ser uma alternativa eficaz no tratamento e diagnóstico de doenças intratorácicas⁹⁻¹⁰, com a vantagem de cursar com menor dor e disfunção pulmonar no pós-operatório¹²⁻¹³. Este aspecto é particularmente importante nos doentes com DPI, os quais habitualmente apresentam um padrão restritivo nas provas respiratórias funcionais pré-operatórias. Além disso, está associada a uma taxa menor de complicações pós-operatórias, menor tempo de internamento e menor tempo de convalescença, sem afectar a acuidade de diagnóstico^{8, 14-16}.

O presente estudo retrospectivo demonstra a segurança e a eficácia da biópsia pulmonar cirúrgica no estabelecimento de um diagnóstico histopatológico em doentes com DPI. A biópsia cirúrgica permitiu um diagnóstico conclusivo em 94,3% dos casos, mostrando tratar-se de uma técnica de elevada acuidade. O risco cirúrgico e as complicações associadas parecem estar mais relacionadas com a gravidade da doença do que com o procedimento cirúrgico. Sendo assim, é possível diminuir a morbimortalidade associada identificando os factores de risco pré-operatórios, tais como: necessidade de oxigenoterapia no pré-operatório, dispneia/taquipneia em repouso, hipoxemia ou hipercapnia em repouso, $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2 \geq 0,72$, capacidade vital forçada $< 60\%$ do esperado, capacidade de difusão $< 35\%$ do esperado, hipertensão pulmonar, necessidade de ventilação mecânica e estado de imunodepressão¹⁹⁻²².

Apesar de a videotoroscopia ser menos invasiva do que a toracotomia, ambas as técnicas são aceitáveis para se obter uma biópsia pulmonar adequada e estão associadas a taxas de acuidade diagnóstica semelhantes²³. As menores taxas de morbilidade tradicional-

This retrospective study demonstrates the safety and efficacy of surgical lung biopsy in establishing a histopathology diagnosis in ILD patients. Surgical biopsy allowed conclusive diagnosis in 94.3% of cases; a highly accurate technique. The risks of the surgical procedure and the associated complications seem to be more related to disease severity than the surgical procedure. It is thus possible to decrease the associated morbimortality by identifying the preoperative risk factors, such as preoperative need for oxygenotherapy, dyspnoea/tachypnoea on resting, hypoxaemia or hypercapnia on resting, $\text{PaCO}_2/\text{PaO}_2 \geq 0.72$, forced vital capacity $< 60\%$ of that expected, diffusion capacity $< 35\%$ of that expected, pulmonary hypertension, need for mechanical ventilation and immunodepressed state¹⁹⁻²².

While videothoroscopic surgery is less invasive than thoracotomy, both techniques are acceptable for obtaining a suitable lung biopsy and are associated to similar rates of diagnostic accuracy²³. The lower rates of morbidity traditionally associated to videothoroscopic surgery in the first retrospective studies⁹⁻¹⁶ have not been borne out in more recent randomised studies²⁴. Deciding to opt for one technique over another depends on the surgeon's experience and preference, but should never compromise the quality of the sample. The locals to biopsy should be discussed in a multidisciplinary approach involving the surgeon, radiologist, pulmonologist and pathologist, principally in cases of localised disease, to optimise results and reduce risks.

In conclusion, the potential benefits of diagnostic surgical lung biopsy must be considered against the risks of the procedure, especially in patients with severe cardiopulmonary dysfunction.

mente associadas à videotoroscopia nos primeiros estudos retrospectivos,⁹⁻¹⁶ não têm sido comprovadas em estudos randomizados mais recentes²⁴. A decisão de se optar por uma ou outra técnica depende da experiência e da preferência do cirurgião, mas nunca deverá comprometer a qualidade da amostra. Os locais a biopsar deverão ser discutidos multidisciplinarmente entre cirurgião, radiologista, pneumologista e patologista, principalmente em doenças localizadas, de forma a otimizar os resultados e a reduzir os riscos. Em conclusão, o potencial benefício do diagnóstico histopatológico e etiológico das DPI através de uma biópsia pulmonar cirúrgica deve ser balanceado com os riscos associados ao procedimento cirúrgico, especialmente para os doentes com disfunção cardiopulmonar severa.

Bibliografia/Bibliography

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: this joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
2. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement—American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-664.
3. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, *et al*. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1215-1223.
4. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, *et al*. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999; 116:1168-1174.
5. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical roentgenographic and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980;30:411-426.
6. Burt ME, Flye MW, Webber BL, Wesley RA. Prospective evaluation of aspiration needle, cutting needle, transbronchial, and open lung biopsy in patients with pulmonary infiltrates. *Ann Thorac Surg* 1981; 32:146-153.
7. Rena O, Casadio C, Leo F, Giobbe R, Cianci R, Baldi S, Rapellino M, Maggi G. Videothoroscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(6):624-627.
8. Molin LJ, Steinberg JB, Lanza LA. VATS increases costs in patients undergoing lung biopsy for interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1595-1598.
9. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298:801-809.
10. Mack MJ, Aronoff RJ, Acuff TE, Douthit MB, Bowman RT, Ryan WH. Present role of thoracoscopy in the diagnosis and treatment of diseases of the chest. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:403-409.

11. Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE, Mackenzie JW. One hundred consecutive patients undergoing video-assisted thoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:421-426.
12. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, *et al.* Postoperative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1285-1289.
13. Tschernko EM, Hofer S, Bieglmayer C, Wisser W, Haider W. Early postoperative stress. Video-assisted wedge resection/lobectomy vs conventional axillary thoracotomy. *Chest* 1996; 109:1636-1642.
14. Bensard DD, McIntyre RC, Waring BJ, Simon JS. Comparison of videothoroscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993;103: 765-770.
15. Ferson PF, Landreneau RJ, Dowling RD, *et al.* Comparison of open versus thoracoscopic lung biopsy for diffuse infiltrative pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 194-199.
16. Carnochan FM, Walker WS, Cameron EWJ. Efficacy of video-assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax* 1994;49:361-363.
17. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005;127: 1600-1605.
18. Carrillo G, Estrada A, Pedroza J, *et al.* Preoperative risk factors associated with mortality in lung biopsy patients with interstitial lung disease. *J Invest Surg* 2005; 18:39-45.
19. Zegdi R, Azorin J, Tremblay B, Destable MD, Lajos PS, Valeyre D. Videothoroscopic lung biopsy in diffuse infiltrative lung diseases: a 5-year surgical experience. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66(4):1170-1173.
20. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127(5): 1600-1605.
21. Coutinho GF, Pancas R, Magalhães E, Bernardo JE, Eugénio L, Antunes MJ. Diagnostic value of surgical lung biopsy: comparison with clinical and radiological diagnosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(5):781-785.
22. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, Shrager JB. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(3):1140-1144.
23. Halkos ME, Gal AA, Kerendi F, Miller DL, Miller JJ Jr. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(6):2172-2179.
24. Miller JD, Urschel JD, Cox G, *et al.* A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1647-1650.