

OCTA 在湿性年龄相关性黄斑变性诊疗中的研究进展

周慧慧¹, 吴苗琴²

引用:周慧慧,吴苗琴. OCTA 在湿性年龄相关性黄斑变性诊疗中的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(4):648-651

基金项目:浙江省自然科学基金青年基金项目(No. LQ19H120005);浙江省医药卫生科技计划项目(No. WKJ-ZJ-1817)

作者单位:¹(310053)中国浙江省杭州市,浙江中医药大学第二临床医学院;²(310014)中国浙江省杭州市,浙江省人民医院 杭州医学院附属人民医院

作者简介:周慧慧,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:吴苗琴,主任医师,眼科主任,研究方向:眼底病. eyewmq@126.com

收稿日期:2020-07-05 修回日期:2021-02-25

摘要

光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种快捷的、无创的新兴成像技术,可以定性、定量分析视网膜血流灌注,在临床的应用越来越广泛。脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是湿性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nARMD)导致老年人视力丧失的主要原因,因此在 nARMD 中对 CNV 的检测十分重要。本文通过 OCTA 对 CNV 的诊断、形态、面积及血流灌注的分析,综述了其在 nARMD 诊疗中的研究进展。

关键词:光学相干断层扫描血管成像;年龄相关性黄斑变性;脉络膜新生血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.4.16

Research progress of optical coherence tomography angiography in the diagnosis and treatment of neovascular age-related macular degeneration

Hui-Hui Zhou¹, Miao-Qin Wu²

Foundation items: Nature Science Foundation for Young Scholars of Zhejiang Province (No. LQ19H120005); Medical Health Science and Technology Project of Zhejiang Provincial Health Commission (No. WKJ-ZJ-1817)

¹The 2nd Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China; ²Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Miao-Qin Wu. Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China. eyewmq@126.com

Received:2020-07-05 Accepted:2021-02-25

Abstract

• Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a quick, non-invasive imaging technology which can both qualitatively and quantitatively analyze retinal blood perfusion that is now more widely used in clinical practice. Choroidal neovascularization (CNV) is the main cause of loss of vision in the elderly and is caused by neovascular age-related macular degeneration (nARMD). Therefore, the detection of CNV in nARMD is of extreme importance. In this paper, the research progress of OCTA in diagnosing and treating nARMD was reviewed by analyzing the diagnosis, morphology, area and blood perfusion of CNV.

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography angiography; age-related macular degeneration; choroidal neovascularization

Citation: Zhou HH, Wu MQ. Research progress of optical coherence tomography angiography in the diagnosis and treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(4):648-651

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种发病年龄多为50岁以上且视力呈进行性损伤最终可引起不可逆性盲的眼底病变。临床上将 ARMD 分为干性 ARMD 和湿性 ARMD(neovascular age-related macular degeneration, nARMD)。干性 ARMD 的特征主要是脉络膜下玻璃膜疣沉积和色素改变。nARMD 则是以脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的生成为主要特点。CNV 是指通常发生在脉络膜毛细血管层的异常血管,常侵犯视网膜下间隙,它的内皮细胞功能不全,导致浆液性或出血性液体渗漏,使视网膜神经感觉层或视网膜色素上皮层脱离 Bruch 膜。只有大约 10% ARMD 患者有新生血管,但它导致了 90% 的与 ARMD 相关的失明^[1-2]。因此, CNV 的变化在 nARMD 治疗及随访中十分重要。荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)是显示眼底血管灌注、通透性和增殖异常的最佳成像方式,是最初诊断和治疗 nARMD 的金标准,而吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)能更好地显示脉络膜血管内脉管系统^[3-4]。光学相干断层扫描成像(optical coherence tomography, OCT)可以协助临床医生通过视网膜腔内囊肿、视网膜的增厚及视网膜下积液评估 CNV 的渗出液^[5]。FFA 结合 ICGA 及 OCT 的多模式成像完善了 nARMD 的诊断和随访^[6]。随着医疗要求的提高和科技的发展,出现了一种无创的新兴技术——光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)。除了其不需要注射造影

剂,OCTA有几个引人注目的特点,使其成为一种有前景的临床使用方式:OCTA图像可以在几秒钟内获得,而FFA检查需要几十分钟;OCTA的三维成像允许横截面上分析病变所处位置和单个血管层的分离评估^[5];OCTA利用去相干信号,对比移动的血细胞和静止的周围组织的差异,显示视网膜脉络膜不同层面的血流形态和分布情况,并且可以对不同层面的血流灌注进行定性及定量分析^[7-9]。本文对OCTA在nARMD诊疗中的研究进展做一综述。

1 OCTA在nARMD诊断中的应用

目前的nARMD的临床诊疗指南指出FFA和ICGA是诊断的必要手段^[10],但是它们只能提供二维血管图像,无法了解病变的断层结构。OCT的出现补充了眼底血管造影的不足,但是OCT的局限性在于无法提示血管的渗漏。OCTA依靠对运动对比度的检测来产生解码信号,这使得生理性和病理性视网膜血流的三维评估成为可能^[5]。同时,FFA和ICGA都是需要静脉注射造影剂的有创检查,恶心、呕吐及瘙痒是较常出现的不良反应,甚至还有部分人会出现过敏甚至致死的严重后果^[11-12],OCTA作为一项无创检查,避免了患者的不良反应,同时又能提供三维层面的图像,在诊断ARMD上有它的优势,未来有望取代FFA成为新的诊断标准。

目前有大量研究对OCTA检测CNV的敏感性和特异性进行分析。Carnevali等^[13]发现OCTA检测治疗初期静息性CNV的敏感性和特异性分别为81.8%和100%。Ahmed等^[14]发现OCTA捕捉CNV的灵敏度为75.7%。孙晓丽^[8]发现OCTA对CNV诊断的敏感性为93.6%,特异性为95.2%,对活动性CNV诊断的敏感性为82.2%,特异性为100.0%。上述研究说明OCTA在诊断CNV方面与多模式诊断的手段具有较高的一致性。但是利用OCTA检测CNV仍存在局限性。运动伪影、投射伪影、遮蔽伪影、冲刷伪影及噪音等伪影会影响OCTA成像^[9,15],同时较多研究认为视网膜下积液的存在对CNV检出率的影响较大,而接受过玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗是造成OCTA诊断CNV假阳性的一大原因^[14-18]。此外,OCTA在诊断nARMD上的标准尚未统一也会影响判读的结果。

2 OCTA在nARMD随诊中的应用

在nARMD中,VEGF能促进血管内皮细胞的体外生长,这对新生血管的形成至关重要,同时它在体内诱导血管通透性增加,导致血浆蛋白渗出,为新生血管生成提供微环境^[19]。而抗VEGF治疗通过阻断VEGF的表达,有效地抑制血管生成反应,使新生血管退化,促进视网膜内液吸收和黄斑水肿消退,被认为是目前最有效地治疗nARMD的手段^[20-22]。由于治疗反应因人而异,并且需要长期的接受治疗以维持治疗效果^[23-25],因此nARMD患者需要以月为单位长期随诊确定之后的治疗方案,而在随诊中对CNV活动性的判断十分重要。于是有利用OCTA图像特征诸如CNV的形态、面积大小以及血流灌注等来对nARMD进行随访研究,观察CNV的活动性及预测CNV的发展。

2.1 CNV的形态 在FFA和ICGA中,荧光渗漏往往提示着CNV的活动性。但染料的致敏性及检查时长(20~30min)限制了它们的重复检查和在随诊中的应用。于是以往将OCT作为随诊的监测手段,并把视网膜积液做为

CNV活动性的特征,认为只要视网膜存在积液就应当再次行抗VEGF治疗^[26]。在OCT时代,根据CNV病变的结构和解剖位置分为:(1) I型CNV:发生于RPE下的新生血管,其中有一亚型被归类为息肉状脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV);(2) II型CNV:发生于视网膜下间隙中、RPE上,但是起源于RPE下的新生血管;(3) III型CNV:视网膜内新生血管,也称为视网膜血管瘤增生(retinal angiomatous proliferation, RAP)^[27]。

当OCTA时代来临时,有研究通过OCTA图像得出:I型CNV形态分为由一支中心血管向四周都发散分支的水母头样(占55%)和分支向一侧发散的扇贝样(占21%)及不典型形态^[28];II型CNV形态分为紧凑的新生血管区域内有低信号的水母头样(占71%)及肾小球样-低信号区域分散存在的球状血管团(占29%)^[29];III型CNV表现为起源于外层视网膜,垂直生长并连接脉络膜毛细血管丛^[9,30]。闵晓雪等^[31]观察了nARMD患者两种不同类型的CNV发现I型CNV病灶中以粗大血管为主,而II型CNV病灶则相反,它的毛细血管网十分丰富。许多研究发现新发的不成熟病灶、密集分支血管网对抗VEGF治疗的应答反应较好,而粗大的血管对抗VEGF无反应^[31-33]。而Coscas等^[34]认为根据OCTA图像可以通过以下的标准来分类CNV:(1)具有清晰的完整的病灶轮廓;(2)以新生毛细血管为主;(3)血管吻合成环;(4)血管末梢拱形连接;(5)周围存在低信号区,符合以上至少3点为活动性CNV,3点以下的为静止型CNV。

2.2 CNV的面积 既往通过OCT,nARMD患者经过抗VEGF治疗后通常需要1wk或者更长时间才能看到积液的吸收或黄斑区视网膜厚度的降低,而OCTA可以通过观察CNV形态和面积变化,更早评估抗VEGF治疗的疗效。目前利用OCTA进行CNV面积的测量是选择显示CNV复合体最大范围的图像进行定量分析^[35]。Huang等^[36]观察1例nARMD患者时发现在抗VEGF治疗后1~2d就能观察到CNV面积的明显减小,并在1、2wk时继续减小,他们认为可能是因为较小的血管吻合口血流减小或暂时关闭有关,而该患者在第一次抗VEGF治疗后第4wk和第二次抗VEGF治疗后第6wk CNV面积再次扩大,再次扩大的CNV的血管形态与基线期的CNV非常相似,表明CNV面积的扩大可能是闭合血管的重新开放,而不是新血管的生长。Lumbroso等^[37]研究7例初发nARMD的患者时发现治疗后24h就可观察到血管数量减少,CNV面积减小;注射后12~18d的血管数量减少到最少;注射后28~35d观察到血管再增殖,血管外观与治疗前大致相同,但血管口径较前增大;在5~10个治疗周期后:血管数量减少,增粗,变直,血流量增加,观察到明显的动脉化。于是他们认为终末血管的关闭似乎会导致CNV活化后主干内血流增加,促进粗大的血管生长,于是猜测更频繁的注射或持续的抗VEGF治疗是否可能使CNV更早的出现。

但是利用OCTA观察CNV的面积来评估疗效仍存在局限性。Told等^[35]发现OCTA显示的CNV面积明显小于ICGA显示的,这需要更高分辨率的仪器来降低流速限制对OCTA捕捉血管的影响,提高OCTA测量CNV面积的能力。Miere等^[38]研究发现初治nARMD患者接受抗VEGF治疗后CNV面积明显减小,表明病变大小可以被视为评估初治nARMD患者抗VEGF疗效的标志,但以往经治患者再次接受抗VEGF治疗后却观察到CNV面积略有

增加(没有统计学意义),表明对于 nARMD 的经治患者,病变大小可能是评估疗效的可疑标志。于是他们根据疾病的持续时间(以及 CNV 的成熟度)假设,抗 VEGF 治疗可能两种不同的反应:治疗初期,不成熟的 CNV 产生的反应是病变区域的收缩,晚期的反应是成熟的 CNV 渗出消失,但是病变面积仍将继续扩大。而治疗初期与晚期的界限如何划分及在长期的治疗中 CNV 面积能否评估治疗晚期的疗效仍需要大型长期的研究来补充。

2.3 血流灌注 OCTA 可以定量分析视网膜、脉络膜的血流形态和分布情况^[7],因此很多学者利用 OCTA 图像上的血流灌注改变展开研究。Arrigo 等^[39]通过对比 nARMD 患者的 CNV 患眼及对侧眼和健康人的眼睛发现 CNV 患眼和对侧眼的深层毛细血管丛和径向视盘旁毛细血管丛有显著的改变,特别是血管密度和弯曲度降低,弥散度和稀疏度增加,这说明了单侧新发 CNV 患者的对侧眼已经存在视网膜血管改变,他们认为这可能代表了 ARMD 发生和发展的早期视网膜灌注改变,从而导致慢性细胞应激和炎症的发展。而 Treister 等^[40]利用 OCTA 研究单侧 nARMD 患者对侧眼(患有干性 ARMD)中的亚临床 CNV 时发现 nARMD 患眼及亚临床 CNV 患眼的平均脉络膜毛细血管非灌注面积百分比高于其他眼,且 nARMD 患眼比亚临床 CNV 患眼有更高的趋势,这与之前 Biesemeier 等^[41]报道的组织学研究表明,脉络膜毛细血管的丢失先于 nARMD 眼的 CNV 的发展一致。Zhao 等^[42]通过对比 I 型和 II 型 CNV 的 OCTA 图像发现,II 型 CNV 比 I 型病程短、CNV 最大血管内径小、CNV 面积小,同时疾病持续时间仅与 CNV 的最大血管内径相关,因此他们认为 CNV 的最大血管内径可能是定量显示 CNV 存在时间或疾病持续时间的生物标志物。上述这些研究都表明了 OCTA 图像在血流灌注改变的分析可以运用于 nARMD 的发生和疾病进展预测。Bhisitkul 等^[43]的研究发现 nARMD 患者的对侧眼在病情发展时的及时发现并治疗能提高预后视力。因此利用 OCTA 的预测能力提前干预 nARMD 的进展可能是未来诊疗的方向。

但是要在临床上运用 OCTA 图像的血流灌注改变预测 nARMD 的进展还有局限性。Marques 等^[44]通过观察 10 只 nARMD 患眼治疗前后的 OCTA 图像时发现 8 只未接受过治疗的患眼在治疗后 7d 时有明显外周毛细血管丢失和血管密度降低,但中心较大血管无明显变化,而在治疗后 1mo 时毛细血管密度和外周吻合口增加。另外还有既往接受过多次抗 VEGF 治疗的 2 眼的血流灌注在随访期间无明显变化,他们认为周期性的抗 VEGF 治疗在对新生血管进行周期性的修剪时会刺激动脉的生成,使得抗 VEGF 水平下降时重新出现的被修剪过的分支血管扩大,而新生血管又从这些分支发出,造成一个恶性循环。但也有研究发现延长治疗间隔(treat-and-extend, T&E)每 4~6wk 治疗组的平均血管密度为 38%,T&E 每 7~12wk 治疗组的平均血管密度为 36%,略低于在过去 12mo 内不需要注射组的 42%,于是猜测多次注射会持续抑制眼内 VEGF 水平而降低血管活性^[45]。抗 VEGF 治疗对血管活性会产生影响,改变了 OCTA 图像上的血流灌注特征,而这是否会干扰 OCTA 预测 nARMD 的发生和疾病进展,我们还不得而知,这需要更多的研究来证实。

FFA 和 ICGA 会出现染料的渗漏,这对给各种血流灌注的定量数据检测带来了困难。而 OCTA 尽管在定量数

据的分析上占据优势,但 OCTA 图像容易受到伪影的影响,例如运动和投影伪影,且 RPE 脱离经常导致 Bruch 膜平面的分割错误和脉络膜毛细血管水平的 OCT 信号丢失^[45],使得 OCTA 对于 nARMD 患眼的血流灌注分析更具挑战性。

3 小结

综上所述,OCTA 是一种无创快捷提供视网膜和脉络膜三维血管形态显示的新兴成像技术,它可以通过分析形态、面积、血流灌注改变等将 CNV 可视化,有助于对 nARMD 进行诊断及随访。OCTA 可以避免因造影剂渗漏引起的图像干扰,有利于观察 CNV 的形态,但也正因如此不能动态观察血管血流,降低了对 CNV 的活动性的判断,而各种伪影也会影响它的 CNV 检出率。利用 OCTA 图像观察 CNV 面积及血流灌注改变可以对 nARMD 进行更早的干预治疗,然而分辨率导致的对血流速度检测的限制使得 OCTA 图像的可信度下降,与此同时抗 VEGF 治疗对血管活性的改变似乎会对 OCTA 预测 CNV 进展的能力产生影响。但是随着更先进的算法和扫描仪的发展及相关研究的展开,我们一定能拓展 OCTA 的应用,更好地指导 nARMD 的诊疗。

参考文献

- 1 Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018;392(10153):1147-1159
- 2 Yonekawa Y, Miller JW, Kim IK. Age-Related Macular Degeneration: Advances in Management and Diagnosis. *J Clin Med* 2015;4:343-359
- 3 Yannuzzi LA. Indocyanine Green Angiography: A Perspective on Use in the Clinical Setting. *Am J Ophthalmol* 2011;151(5):745-751
- 4 Koh AHC, Chen LJ, Chen SJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: Evidence-Based Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment. *Retina* 2013;33(4):686-716
- 5 Jia YL, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(7):1435-1444
- 6 Coscas G, Yamashiro K, Coscas F, et al. Comparison of Exudative Age-related Macular Degeneration Subtypes in Japanese and French Patients: Multicenter Diagnosis With Multimodal Imaging. *Am J Ophthalmol* 2014;158(2):309-318
- 7 Koustenis A, Harris A, Gross J, et al. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol* 2017;101(1):16-20
- 8 孙晓丽. ARMD 和 PCV 的影像学分析及治疗. 天津医科大学 2017
- 9 杨景元. 光相干断层扫描血管成像在眼底疾病诊断研究中的应用. *中华实验眼科杂志* 2017;35(10):944-948
- 10 中华医学会眼科学分会眼底病学组中国老年性黄斑变性临床指南与临床路径制订委员会. 中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径. *中华眼底病杂志* 2013;29(4):343-355
- 11 Gess AJ, Fung AE, Rodriguez JG. Imaging in neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011;26(3):225-233
- 12 Cole ED, Novais EA, Louzada RN, et al. Contemporary retinal imaging techniques in diabetic retinopathy: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(4):289-299
- 13 Carnevali A, Cicinelli MV, Capuano V, et al. Optical coherence tomography angiography: a useful tool for diagnosis of treatment-naive quiescent choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2016;169:189-198

- 14 Ahmed D, Stattin M, Graf A, *et al.* Detection of treatment-naive choroidal neovascularization in age-related macular degeneration by swept source optical coherence tomography angiography. *Retina* 2017;38(11):2143-2149
- 15 Chen FK, Viljoen RD, Bukowska DM. Classification of image artefacts in optical coherence tomography angiography of the choroid in macular diseases. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(5):388-399
- 16 Gong JW, Yu SQ, Gong YY, *et al.* The Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography Angiography for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Comparison with Fundus Fluorescein Angiography. *J Ophthalmol* 2016;2016:7521478
- 17 Soomro T, Talks J. The use of optical coherence tomography angiography for detecting choroidal neovascularization, compared to standard multimodal imaging. *Eye* 2018;32(4):661-672
- 18 Eleni N, Massimo L, Luisa MF, *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography versus Dye Angiography in Age-Related Macular Degeneration: Sensitivity and Specificity Analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:6724818
- 19 Mastropasqua L, Toto L, Borrelli E, *et al.* Optical coherence tomography angiography assessment of vascular effects occurring after aflibercept intravitreal injections in treatment-naive patients with wet age-related macular degeneration. *Retina* 2017;37(2):247-256
- 20 Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration; from basic science to therapy. *Nat Med* 2010;16(10):1107-1111
- 21 Hufendiek K, Hufendiek K, Panagakis G, *et al.* Visual and morphological outcomes of bevacizumab (Avastin®) versus ranibizumab (Lucentis®) treatment for retinal angiomatous proliferation. *Int Ophthalmol* 2012;32(3):259-268
- 22 Thomas M, Mousa SS, Mousa SA. Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2013;7:495-501
- 23 Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, *et al.* Seven-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in anchor, marina, and horizon. *Ophthalmology* 2013;120(11):2292-2299
- 24 Krebs I, Glittenberg C, Ansari-Shahrezaei S, *et al.* Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013;97(11):1443-1446
- 25 Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, *et al.* Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology* 2015;122(9):1837-1845
- 26 Rosenfeld PJ. Optical Coherence Tomography and the Development of Antiangiogenic Therapies in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):14-26
- 27 Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do We Need a New Classification for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration? *Retina* 2010;30(9):1333-1349
- 28 Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, *et al.* Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015;160(4):739-748
- 29 Ameen AE, Cohen SY, Semoun O, *et al.* Type 2 neovascularization secondary to age-related macular degeneration imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2212-2218
- 30 Miere A, Querques G, Semoun O, *et al.* Optical coherence tomography angiography in early type 3 neovascularization. *Retina* 2015;35:2236-2241
- 31 闵晓雪,周思睿,牟佳,等. 光相干断层扫描血管成像观察新生血管性 ARMD 的临床研究. *国际眼科杂志* 2018;18(12):2248-2252
- 32 高鸽,孙娜,姜媛,等. 抗血管内皮生长因子治疗前后脉络膜新生血管的光学相干断层扫描血管成像分析. *眼科新进展* 2019;39(9):845-848
- 33 Takeuchi J, Kataoka K, Ito Y, *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography to Quantify Choroidal Neovascularization in Response to Aflibercept. *Ophthalmologica* 2018;240(2):90-98
- 34 Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, *et al.* Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: A New Diagnostic Challenge. *Retina* 2015;35(11):2219-2228
- 35 Told R, Sacu S, Hecht A, *et al.* Comparison of SD-Optical Coherence Tomography Angiography and Indocyanine Green Angiography in Type 1 and 2 Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(6):2393-2400
- 36 Huang D, Jjia YL, Rispoli M, *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography of Time Course of Choroidal Neovascularization in Response to Anti-Angiogenic Treatment. *Retina* 2015;35(11):2260-2264
- 37 Lumbroso B, Rispoli M, Savastano MC, *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography Study of Choroidal Neovascularization Early Response after Treatment. *Dev Ophthalmol* 2016;56:77-85
- 38 Miere A, Oubraham H, Amoroso F, *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography to Distinguish Changes of Choroidal Neovascularization after Anti-VEGF Therapy: Monthly Loading Dose versus Pro Re Nata Regimen. *J Ophthalmol* 2018;2018:1-7
- 39 Arrigo A, Aragona E, Capone L, *et al.* Advanced Optical Coherence Tomography Angiography Analysis of Age-related Macular Degeneration Complicated by Onset of Unilateral Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2019;195:233-242
- 40 Treister AD, Nesper PL, Fayed AE, *et al.* Prevalence of Subclinical CNV and Choriocapillaris Nonperfusion in Fellow Eyes of Unilateral Exudative ARMD on OCT Angiography. *Transl Vis Sci Technol* 2018;7(5):19
- 41 Biesemeier A, Taubitz T, Julien S, *et al.* Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging* 2014;35(11):2562-2573
- 42 Zhao Z, Yang F, Gong Y, *et al.* The Comparison of Morphologic Characteristics of Type 1 and Type 2 Choroidal Neovascularization in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmologica* 2019;242(3):178-186
- 43 Bhisitkul RB, Desai SJ, Boyer DS, *et al.* Fellow eye comparisons for 7-year outcomes in ranibizumab-treated ARMD subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP Study). *Ophthalmology* 2016;123:1269-1277
- 44 Marques JP, Costa JF, Marques M, *et al.* Sequential Morphological Changes in the CNV Net after Intravitreal Anti-VEGF Evaluated with OCT Angiography. *Ophthalmic Res* 2016;55(3):145-151
- 45 Uchida A, Hu M, Babiuch A, *et al.* Optical coherence tomography angiography characteristics of choroidal neovascularization requiring varied dosing frequencies in treat-and-extend management: An analysis of the AVATAR study. *PLoS One* 2019;14(6):e0218889